

Influenzaseizoen 2017/2018 in Nederland

Ron Fouchier, Adam Meijer, Gé Donker, Wim van der Hoek, Marit de Lange, Marion Koopmans

Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018 begon in week 50 van 2017 en duurde 18 weken. De epidemie piekte in week 10 van 2018 met een incidentie van 17 personen met influenza-achtige ziektebeelden per 10.000 inwoners, en een incidentie vlakbij dit maximum van week 4 tot en met 9. De meeste influenza-activiteit werd veroorzaakt door influenza B-virussen van de Yamagatalijn, terwijl een influenza B-virus van de Victorialijn in het vaccin was opgenomen. Richting het einde van het seizoen werden er geleidelijk meer influenza A-virussen gedetecteerd. De A(H1N1)pdm09-virussen behoorden tot clade 6b.1 en vertoonden goede antigenen gelijkenis met de vaccinstam. De A(H3N2)-virussen behoorden hoofdzakelijk tot clades 3C.2a2 en 3C.2a1b, waarvoor de antigenen overeenkomst met de vaccinstam redelijk tot goed was. Sporadisch werden ook influenza B-virussen van de Victorialijn gedetecteerd die een deletie in het hemagglutinine hadden en antigeen sterk afweken van de vaccinstam. Bijzonder was de detectie van een reassortant A(H1N2)-virus dat slechts bij één patiënt gevonden werd. De vaccineffectiviteit tegen bevestigde influenza B/Yamagata-virusinfectie was circa 44 procent.

Van de 744 virussen die zijn getest op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers bleek één A(H1N1)pdm09-virus een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir te hebben. Virussen van beide circulerende influenza A-virussubtypen zijn in de regel resistent tegen M2-ionkanaalblockers.

Voor het seizoen 2018/2019 heeft de WHO voor het noordelijk halfrond de volgende vaccinsamenstelling aanbevolen voor trivalente vaccins:

- voor A(H1N1)pdm09 een A/Michigan/45/2015-achtig virus;
- voor A(H3N2) een A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016-achtig virus;

- voor B een B/Colorado/06/2017-achtig virus van de Victorialijn.

Abstract

The influenza epidemic of 2017/2018 started in week 50 of 2017 and lasted 18 weeks. The epidemic had a peak incidence in week 10 of 2018 of 17 persons with influenza-like illness (ILI) per 10.000 inhabitants and ILI incidence near this maximum from week 4 until week 9. Influenza B-viruses of the Yamagata lineage were responsible for most influenza activity in a season with an influenza B-virus of the Victoria lineage included in the vaccine. Influenza A-viruses were detected with increasing frequency towards the end of the season. The A(H1N1)pdm09-viruses belonged to clade 6b.1 and displayed good antigenic similarity to the vaccine strain. The A(H3N2)-viruses mostly belonged to clades 3C.2a2 and 3C.2a1b, for which the antigenic similarity to the vaccine strain was fair to good. Influenza B-viruses of the Victoria lineage that were antigenically divergent from the vaccine due to a deletion in the hemagglutinin gene were detected sporadically. Noteworthy was the detection of a seasonal reassortant A(H1N2) virus in a single patient.

Griep

Griep kan bij mensen veroorzaakt worden door influenzavirussen van het type A, B of C, waarvan de laatste in de regel het minst ernstige

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. Nivel Zorgregistraties eerste lijnpeilstations, Utrecht, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, drs. M.M.A. de Lange, epidemioloog. Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl).

ziektebeeld veroorzaakt.¹ Momenteel circuleren er wereldwijd bij mensen twee subtypen van het influenzavirus type A – te weten A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) – en twee genetische lijnen van influenzavirus type B die ook qua antigene eigenschappen verschillen, namelijk de Yamagatalijn en Victorialijn.² In het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie worden mensen met een medische indicatie en mensen van 60 jaar en ouder jaarlijks in oktober of november uitgenodigd om gevaccineerd te worden tegen de griep. In Nederland wordt gevaccineerd met een trivalent griepvaccin dat, op basis van aanbeveling door de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO), componenten bevat van influenzavirus A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) en een van de twee influenzavirustype B-lijnen.³ Deze aanbeveling voor de vaccinsamenstelling is gebaseerd op epidemiologische en virologische gegevens die tot ongeveer zes maanden voor de vaccinatiecampagne wereldwijd worden verzameld. Er is namelijk ongeveer een half jaar nodig om voldoende vaccin te produceren.⁴

Influenzasurveillance

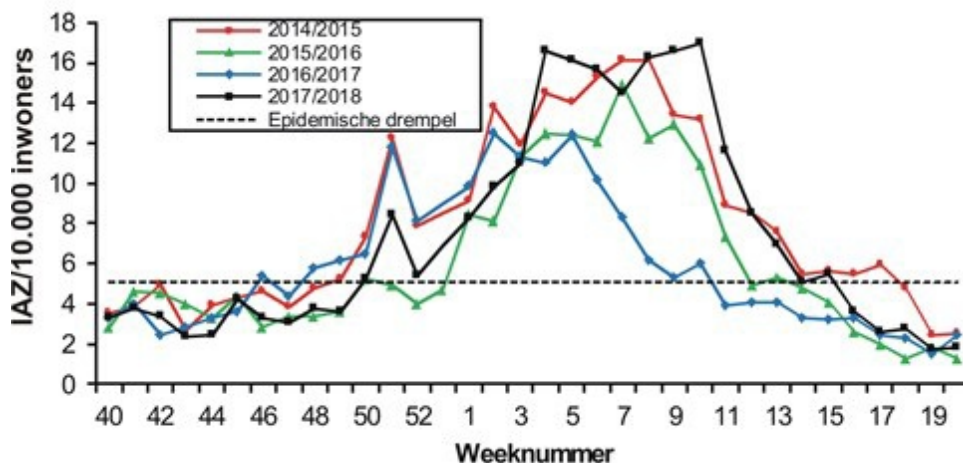
Al snel na de introductie van griepvaccins werd duidelijk dat voor een goede vaccingeïnduceerde bescherming een goede antigene verwantschap nodig is tussen het vaccin en de circulerende influenzavirussen. De WHO coördineert al jarenlang een wereldwijd influenzasurveillance- en

responsstelsel (GISRS) dat veranderingen in influenzavirussen in kaart brengt in relatie tot ziekte.⁵

Het Nivel, Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg, registreert wekelijks het aantal patiënten dat zich met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) meldt bij de huisarts. Ook wordt in Nederland het aantal patiënten geregistreerd dat een acute respiratoire infectie (ARI) anders dan IAZ heeft. Van virussen die worden gedetecteerd in de luchtwegmonsters van huisarts- en ziekenhuispatiënten worden de antigene eigenschappen gekarakteriseerd en wordt de gevoeligheid voor antivirale middelen vastgesteld. Ook wordt van een deel van de influenzavirussen de genoomsequentie bepaald om genetische veranderingen en evolutie van de circulerende virussen te monitoren. Het Nationaal Influenza Centrum rapporteert wekelijks de gegevens over de epidemie in Nederland aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) en de WHO. Bovendien wordt een selectie van de Nederlandse influenzavirusisolaten jaarlijks opgestuurd naar het WHO Collaborating Centre in Londen. Daar wordt aanvullend onderzoek gedaan om de Europese antigene karakteriseringsdata te integreren in het wereldwijde overzicht voor de aanbevelingen voor het influenzavaccin voor het komende seizoen.

Resultaten en discussie

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2014/2015 tot en met 2017/2018, weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de huisartsenpeilstations van week 40 tot en met week 20 van het volgende jaar.



Bron: Nivel Zorgregistraties eerste lijn. Week 53 geldt alleen voor seizoen 2015/2016.

De influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018

De influenza-epidemie van 2017/2018 duurde in totaal 18 weken, van 11 december 2017 (week 50) tot en met 15 april 2018 (week 15). In Nederland spreken we van een epidemie wanneer in twee opeenvolgende weken meer dan 5,1 op de 10.000 mensen zich bij hun huisarts melden met IAZ en er tegelijkertijd in de neus- en keelmonsters van een deel van deze patiënten influenza-virus wordt aangetoond. De epidemie van 2017/2018 was twee keer zo lang als gemiddeld en slechts iets korter dan het langst geregistreerde seizoen 2014/2015, dat 21 weken duurde.^{6,7} De piek van de epidemie was ongebruikelijk breed en hoog, met een maximum van 17.0 IAZ per 10.000 populatie in week 10 en een IAZ-incidentie vlakbij dit maximum gedurende zes opeenvolgende weken voorafgaand aan deze piek (zie *figuur 1*). In de maand maart werden tevens veel ouderen met een longontsteking gezien, voor wie soms ziekenhuisopname noodzakelijk was.⁸ Naar schatting hebben circa 900.000 mensen in 2017/2018 griep gehad en zijn er tijdens deze epidemie circa 9500 meer mensen overleden dan normaal, van wie een deel aan de gevolgen van griep.⁹

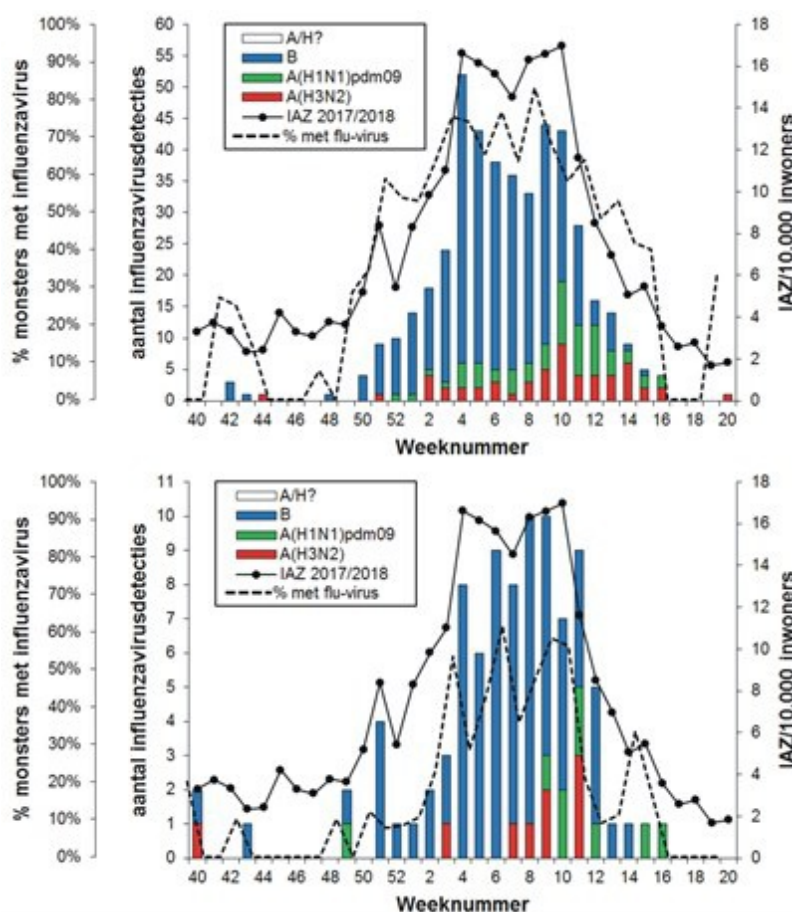
Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

De griep-epidemie van 2017/2018 werd vooral veroorzaakt door influenzavirustype B van de Yamagatalijn. In de 452 influenzavirus-positieve monsters afgenomen door peilstationhuisartsen bij IAZ-patiënten werd 330 keer (73 procent) een influenzavirustype B van de Yamagatalijn gevonden, vier keer (1 procent) een influenzavirustype B van de Victorialijn, 56 keer (12 procent) een A(H3N2)-virus en 61 keer (13 procent) een A(H1N1)pdm09-virus. Daarnaast werd in deze collectie eenmaal een reassortant van seizoensinflenzavirussen aangetroffen, namelijk een influenza A(H1N2)-virus.¹⁰ Bij de influenzavirus-positieve monsters van 92 ARI-patiënten werd 73 keer (79 procent) een influenzavirustype B van de Yamagatalijn gevonden, één keer (1 procent) een influenzavirustype B van de Victorialijn, negen keer (10 procent) een A(H3N2)-virus en negen keer (10 procent) een A(H1N1)pdm09-virus (zie *tabel 1* en *figuur 2*). Van de 2414 door diagnostische ziekenhuislaboratoria aangemelde influenzavirussen waren er 1577 (65 procent) van het B-type en 837 (35 procent) van het A-type. Van de verder gekarakteriseerde A-virussen waren er 303 van het A(H3N2)-subtype en 258 van het subtype A(H1N1)pdm09. Van de verder gekarakteriseerde B-virussen behoorden er 966 tot de Yamagatalijn en negen tot de Victorialijn

Tabel 1. Detectie van influenzavirussen in luchtwegmonsters van patiënten met IAZ en ARI die ingestuurd werden vanuit de huisartsen peilstations en vanuit diagnostische laboratoria van ziekenhuizen van week 40 van 2017 tot en met week 20 van 2018.

Bron van	Aantallen influenzavirusdetecties (procent)*						
	Type A				Type B		
Virusdetecties [§]	H3N2	H1N1pdm09	Anders [#]		Victoria	Yamagata	Anders [#]
IAZ-patiënten	56 (12%)	61 (13%)	1		4 (1%)	330 (73%)	0
ARI-patiënten	9 (10%)	9 (10%)	0		1 (1%)	73 (79%)	0
Ziekenhuizen	303 (20%)	258 (17%)	276		9 (1%)	966 (63%)	602

Figuur 2A en 2B. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2017/2018 in de door peilstations afgenomen monsters van patiënten gediagnostiseerd met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) (A) of een andere acute respiratoire infectie (ARI) (B). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken en als percentage van de monsters waarin een influenzavirus werd aangetroffen (stippellijn), af te lezen op de verticale as links. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de verticale as rechts.



(zie tabel 1 en figuur 3).

Karakterisering van influenza B-virussen van de Yamagatalijn

Het overgrote deel van de dit seizoen in Nederland circulerende virussen behoorde tot de Yamagatalijn van influenzavirus type B. Deze virussen vielen allemaal in genetische clade 3, waartoe ook de vaccinstam van de Yamagatalijn (B/Phuket/3073/2013) behoort. Tussen de Nederlandse virussen van de Yamagatalijn onderling werd relatief weinig antigene variatie waargenomen met frettensera in de hemagglutineringsremmingstest (HAR, zie tabel 2). Wel werd in deze virussen enige antigene drift waargenomen over de laatste seizoenen. De reactiviteit van de 2017/2018-virussen met sera die opgewekt zijn tegen de vaccinstam B/Phuket/3073/2013 komen

echter volgens het WHO-netwerk nog net voldoende overeen met de reactiviteit van de vaccinstam zelf om deze component van het vaccin nog niet aan te passen.

Karakterisering van influenza B-virussen van de Victorialijn

Er werd in het seizoen 2017/2018 slechts een beperkt aantal influenzavirussen type B van de Victorialijn gedetecteerd in Nederland. Deze virussen behoorden tot genetische clade 1A, waartoe ook de vaccinstam B/Brisbane/60/2008 behoort. Ten opzichte van de vaccinstam en de virussen van de afgelopen jaren vertoonden deze virussen van de Victorialijn echter een deletie van twee aminozuren (K162, N163) in het HA-eiwit. Wereldwijd is een toename van de circulatie van deze virussen gedetecteerd. De antigene

Tabel 2. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Yamagatalijn uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		Florida	Phuket	NL/1551/15	NL/3066/15	NL/2424/17	NL/4136/17
B/Florida/4/06 [§]		960	400	640	640	1280	320
B/Phuket/3073/13 [#]		320	480	320	160	320	160
B/NL/1551/15	2014/15	960	1280	965	1280	1280	2240
B/NL/3066/15	2015/16	80	280	800	640	960	640
B/NL/2424/17	2016/17	100	280	640	640	1120	640
B/NL/4136/17	2017/18	30	80	160	160	640	160
B/NL/3540/17	2017/18	20	40	140	140	400	140
B/NL/3469/17	2017/18	60	60	240	160	320	160
B/NL/1131/18	2017/18	60	140	480	480	640	320
B/NL/10005/18	2017/18	< 20	20	80	80	400	80
B/NL/303/18	2017/18	20	60	140	140	280	120

* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met erythrocyten van kalkoenen. Alle Nederlandse virusstammen werden gekweekt in MDCK-cellen. Vaccinreferentiestammen worden geïsoleerd in eieren. De virusnaam is als volgt opgebouwd: type/locatie/stamnummer/jaar van isolatie. De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het antiserum die de hemagglutinaties van erythrocyten door een standaarddosis van het influenzavirus nog volledig remt. Homologe titers zijn vetgedrukt onderlijnd weergegeven. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet informatief. Binnen een kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij titerverschillen van ten minste een factor vier als significant voor antigene diversiteit worden beschouwd.

[§] B/Florida/4/06 was de WHO Yamagatalijn vaccinreferentiestam voor 2008/2009.

[#] B/Phuket/3073/13 is de WHO Yamagatalijn vaccinreferentiestam sinds 2015/2016.

eigenschappen van deze virussen zijn duidelijk verschillend van die van B/Brisbane/60/2008, maar komen overeen met die van de nieuwe

vaccinreferentiestam B/Colorado/6/2017, die door het WHO-netwerk als update werd aanbevolen (zie tabel 3).

Tabel 3. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B-virussen van de Victorialijn uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		Brisbane	Colorado ^{&}	B/NL/76/14	B/NL/2914/15	B/NL/2423/17	B/NL/302/18 ^{&}
B/Brisbane/60/08 [§]		1280	< 20	640	400	320	640
B/Colorado/6/17 [#] [§]		140	280	80	40	<20	2560
B/NL/76/14	2013/14	1280	25	640	160	640	1280
B/NL/2914/15	2015/16	200	120	320	240	1120	320
B/NL/2423/17	2016/17	< 20	60	120	80	240	30
B/NL/302/18 [§]	2017/18	< 20	320	<20	< 20	100	1920

* Zie tabel 2.

[§] B/Brisbane/60/2008 was de WHO-Victorialijn vaccinreferentiestam sinds 2009/2010.

[#] B/Colorado/6/2017 is de WHO-Victorialijn vaccinreferentiestam voor 2018/2019.

[§] Virussen die deletie van K162, N163 in HA hebben.

[&] Sera opgewekt tegen virussen die deletie van K162, N163 in HA hebben.

Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

A(H1N1)pdm09-virussen werden in toenemende mate gedetecteerd aan het einde van de 2017/2018-epidemie. Alle A(H1N1)pdm09-virussen van dit seizoen behoorden genetisch tot clade 6B.1. Sinds de pandemie van 2009 hebben de A(H1N1)pdm09-virussen nog weinig antigenere variatie laten zien in analyses met frettersera (zie tabel 4). Echter, op basis van humane serologie is voor de vaccinatie voor het seizoen 2017/2018 besloten tot een update van deze vaccincomponent. De Nederlandse A(H1N1)pdm09-virussen van het afgelopen seizoen vertoonden goede antigenere overeenkomst met de oude en nieuwe vaccinreferentiestammen in de HAR-test met frettersera (zie tabel 4).

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

Net als de A(H1N1)pdm09-virussen werden influenza A(H3N2)-virussen vooral aan het einde van de 2017/2018-epidemie gedetecteerd. De antigenere karakterisering van deze A(H3N2)-virussen is nog altijd problematisch omdat de virussen niet of nauwelijks in staat zijn rode bloedcellen te agglutineren. Wanneer agglutinatie toch wordt waargenomen, is dit vaak het resultaat van een mutatie in het NA-gen, waardoor de agglutinatie via het NA-eiwit kan verlopen.^{11,12} Hierdoor kan de HAR-test voor de karakterisering van HA niet of nauwelijks worden gebruikt, en moet gewerkt worden met een minder reproduceerbare en meer bewerkelijke virusneutralisatie (VN-) test.¹²⁻¹⁴

De antigenere eigenschappen van de

Tabel 4. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		California	Michigan	IVR180	A/Ned/602/09	A/Neth/2917/15	A/Neth/502/17
A/California/7/09 [§]		1600	2240	1280	1280	1600	1280
A/Michigan/45/15 [#]		960	2560	960	960	1280	1920
IVR180 [§]		1280	960	1280	1280	1280	1280
NL/602/09	2009/10	2560	1280	1280	2560	1920	2240
NL/2917/15	2015/16	1280	1600	1600	2240	1920	2240
NL/502/17	2016/17	1600	2560	1280	1920	2560	2560
NL/3411/17	2017/18	1600	3840	1280	2560	3840	4480

* Zie tabel 2.

[§] A/California/4/2009 was de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam vanaf 2009/2010.

[#] A/Michigan/045/15 is de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam sinds 2017/2018.

[§] IVR180 is een reassortant van A/Singapore/GP1908/15, nauw verwant aan A/Michigan/045/15.

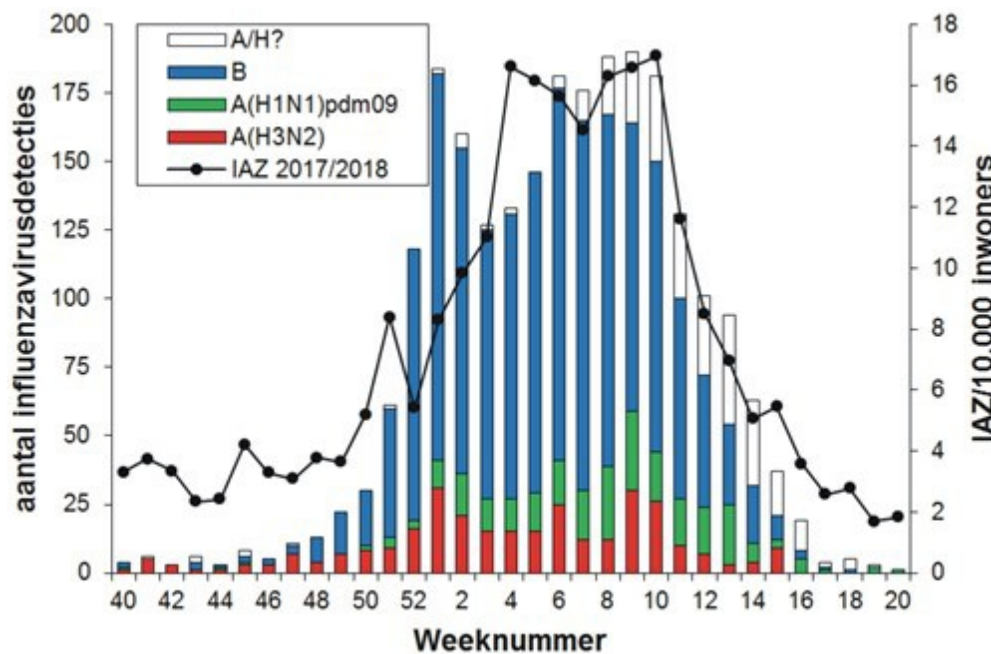
A(H3N2)-virussen van 2017/2018 waren, evenals vorig seizoen, heterogeen (zie tabel 5). Zo lieten frettenantiseren opgewekt tegen twee recente A(H3N2)-virussen goede homologe neutralisatie zien, maar slechte kruisneutralisatie. Frettenantiseren opgewekt tegen de op eieren geproduceerde A(H3N2)-vaccinstammen voor 2017/2018 (X263B; A/Hongkong/4801/2014) en 2018/2019 (NIB104; A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016) gaven in de regel lage kruisreactiviteit tegen de Nederlandse epidemische stammen. Dit probleem is te wijten aan het feit dat de antigenen eigenschappen van recente A(H3N2)-vaccinstammen veranderen na herhaalde passage in eieren terwijl die eipassage nodig is voor vaccinproductie, nog afgezien van de antigenen heterogeniteit van de circulerende virussen.

Door de moeizame antigenen karakterisering van

A(H3N2)-virussen speelt de genetische karakterisering van deze virussen een steeds grotere rol bij de besluitvorming rond de vaccinsamenstelling. Genetische analyse van HA van de in Nederland circulerende A(H3N2)-virussen bevestigde de antigenen diversiteit (zie figuur 4). In Nederland circuleerden in het afgelopen seizoen virussen die vooral behoorden tot clade 3C.2a1b en 3C.2a2; er werden ook enkele virussen gedetecteerd die behoorden tot 3C.2a3 en 3C.2a1. In clades 3C.2a1b en 3C.2a2 ontstond nieuwe genetische diversiteit met mogelijk implicaties voor antigenen eigenschappen.

De keuze voor de clade 3C.2a1-vaccinstam A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 ter vervanging van de clade 3C.2a-vaccinstam A/Hongkong/4801/2014 lijkt vooral gebaseerd te zijn op de lage frequentie van detectie van clade 3C.2a3-virussen en de mogelijk iets betere

Figuur 3. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2017/2018 in monsters ingestuurd vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de verticale as links. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de verticale as rechts. De 'trendbreuk' in virusdetecties rond week 2 is toe te schrijven aan nieuwe afspraken over inzending van monsters, niet aan veranderingen in epidemische activiteit.



reactiviteit van circulerende 3C.2a1b- en 3C.2a2-virussen met sera opgewekt tegen eigekweekt A/Singapore/INFMH-16-0019/2016. Momenteel is het echter vrijwel onmogelijk om een gedegen keuze te maken voor een A(H3N2)-vaccincomponent, door de cocirculatie van diverse antigene varianten en de antigene instabiliteit van deze varianten in eieren. Hierdoor is voor het zuidelijk halfrond inmiddels weer een nieuw eigekweekt virus (A/Switzerland/8060/2017) gekozen, terwijl voor celgekweekte vaccins nog altijd A/Singapore/INFMH-16-0019/2016 werd aanbevolen.

Een patiënt met A(H1N2)-virusinfectie

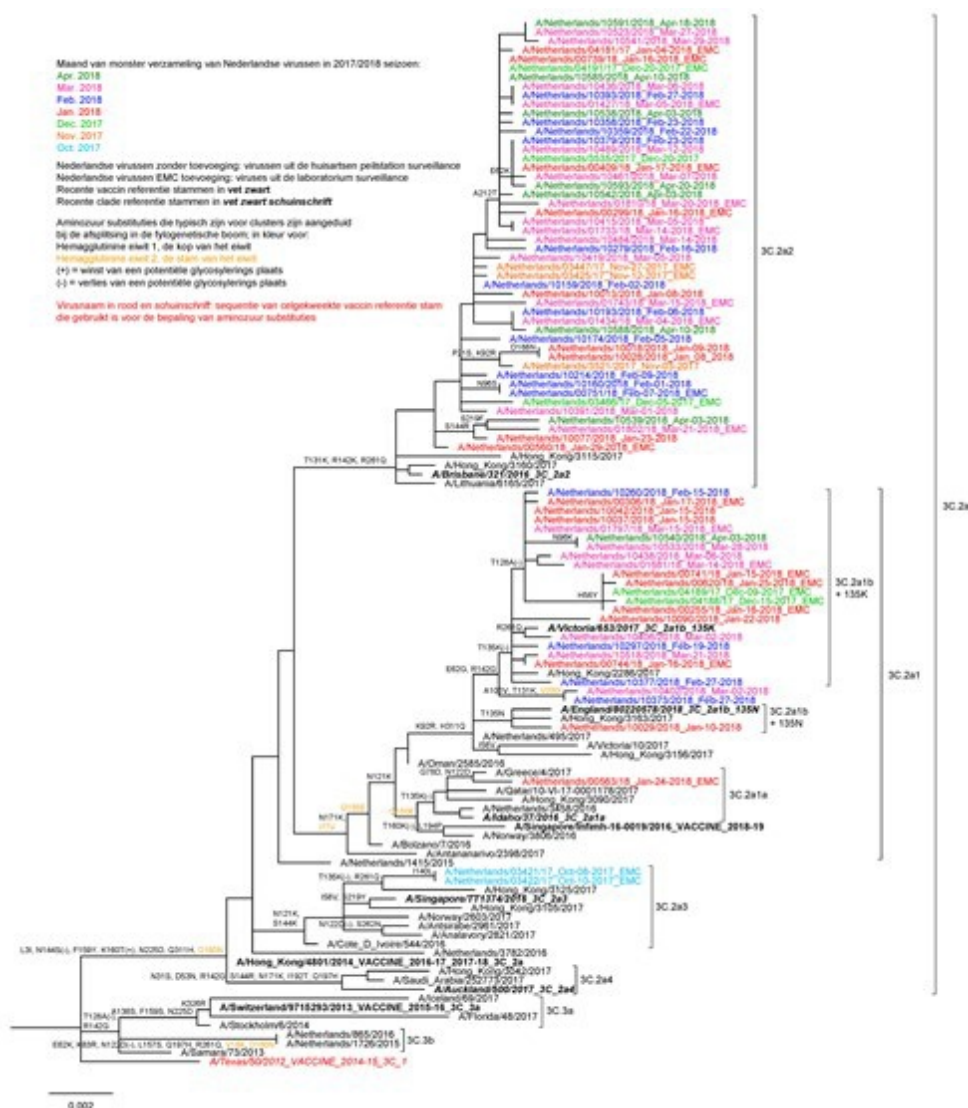
Op 5 maart 2018 werd een Nederlandse huisartsenpraktijk bezocht door een kindje van 19 maanden dat sinds drie dagen last had van koorts, malaise, zere keel, hoesten, kortademigheid, loopneus en diarree. Na een tweede bezoek aan de huisarts op 8 maart voor een middenoorontsteking werd een behandeling gestart met antibiotica (40 mg/kg amoxicilline driemaal daags gedurende zeven dagen) en herstelde de patiënt binnen enkele dagen volledig. In een neus- en keelmonster van de patiënt werd met reversetranscriptase-polymerasekettingreactie (RT-PCR) een A(H1N2)-influenzavirus

gedetecteerd, wat bevestigd kon worden door sequentie-analyse van het complete virale genoom. Het nieuwe griepvirus bleek een seizoensreassortant griepvirus te zijn met de HA- en NS-genen van een recent humaan A(H1N1)pdm09-virus en de overige zes gensegmenten van een recent humaan A(H3N2)-virus. Om eventuele verspreiding in kaart te brengen werden GGD'en, laboratoria en internationale organisaties geïnformeerd over deze vondst, maar er werden geen andere besmettingen met dit griepvirus gevonden. Op basis van de HA- en NA-sequenties werd geconcludeerd dat de grieprik van dit seizoen waarschijnlijk ook bescherming gaf tegen deze variant en dat het virus gevoelig moet zijn geweest voor neuraminidasremmers oseltamivir en zanamivir.¹⁰

Vaccineffectiviteit

De vaccineffectiviteit tegen in het laboratorium bevestigde infecties met influenzavirus type B van de Yamagatalijn in Nederland was ongeveer 44 procent. In de leeftijdsgroep onder de 60 jaar was dit ongeveer 39 procent en in mensen boven de 65 was dit ongeveer 56 procent.⁹ Interimresultaten van het Europese I-Move-netwerk waar Nederland aan deelneemt lieten over alle

Figuur 4. Fylogenetische analyse van het gen dat codeert voor het hemagglutinine van A(H3N2) influenzavirussen die circuleerden in Nederland in het seizoen 2017/2018. De fylogenetische boom is berekend met het eiwitcoderende deel van het hemagglutininegen waarbij het signaalpeptide en het stopcodon zijn verwijderd. De met aminozuursubstituties geannoteerde boom is berekend met de treesub package (<https://github.com/tamuri/treesub>) waarin de Maximum Likelihood-methode van RAxML 8.2.10 (GTRGAMMA model) gecombineerd wordt met de aminozuursubstitutie annotatie en taklengteberekening van de baseml-functie van PAML 4.9. De boom met aminozuursubstituties wordt daarna gevisualiseerd met FigTree 1.4.3 en geëxporteerd in pdf-format. Adobe Illustrator CC 2018 software is gebruikt voor de verdere inkleuring van de boom.



leeftijdsgroepen een vaccineffectiviteit zien van 25 tot 52 procent tegen alle influenzavirussen.¹⁵ Deze vaccineffectiviteit varieerde van 55 tot 68 procent tegen influenza A(H1N1)pdm09-virus, was minder dan 8 procent tegen influenza A(H3N2)-virus en varieerde van 36 tot 54 procent tegen influenza B-virus.

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2018/2019

In februari 2018 adviseerde de WHO voor het noordelijk halfrond de volgende samenstelling van het influenzavaccin:¹⁶

- A/Michigan/45/2015 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016 (H3N2)-achtig virus;
- B/Colorado/06/2017-achtig virus, van de Victorialijn;
- B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de Yamagata-lijn.

Voor trivalente vaccins zoals die in Nederland in het seizoen 2018/2019 worden gebruikt, wordt de B-component van de Victorialijn aanbevolen.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Tabel 5. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2017/2018

Virus	Clade [§]	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
			X263B	NIB104 [#]	A/NL/2249/13	A/NL/499/17	A/NL/3466/17	A/NL/1802/18
X263B [§]	3C.2a		2560	1280	40	160	160	320
A/NL/2249/13	3C.3	2012/13	< 20	< 20	640	160	40	80
A/NL/499/17	3C.2a1	2016/17	160	160	80	320	160	320
A/NL/3466/17	3C.2a2	2017/18	80	20	< 20	160	2560	80
A/NL/1802/18	3C.2a2	2017/18	40	80	80	640	160	1280
A/NL/299/18	3C.2a2	2017/18	640	20	40	640	2560	320
A/NL/3521/17	3C.2a2	2017/18	20	40	20	80	320	80
A/NL/10013/18	3C.2a2	2017/18	20	20	20	160	320	40
A/NL/10028/18	3C.2a2	2017/18	20	40	<20	40	80	40
A/NL/10279/18	3C.2a2	2017/18	20	20	20	320	320	160
A/NL/306/18	3C.2a1b,135K	2017/18	20	20	<20	160	20	320
A/NL/1797/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	20	40	320	40	320
A/NL/10037/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	40	20	40	20	80

* Weergegeven zijn de titers van frettersera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een virusneutralisatie (VN-) test. De titer in de VN is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die een standaarddosis virus nog voor 90 procent kan neutraliseren. De VN-assay werd uitgevoerd zoals recent beschreven.^{13,14}

[§]X263B is een reassortant van A/Hongkong/4801/2014, de vaccinreferentiestam voor A(H3N2)-virus sinds 2016/2017.

[#] NIB104 is een reassortant van A/Singapore/INFIMH-16-0019/2016, nauw verwant aan A/Hongkong/4801/2014.

[§] Zie *figuur 4*.

Vervolg tabel 5. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2017/2018.

Virus	Clade [§]	Seizoen	HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
A/NL/10260/18	3C.2a1b,135K	2017/18	40	20	< 20	640	160	320
A/NL/10029/18	3C.2a1b,135N	2017/18	< 20	< 20	< 20	80	40	20

Tijdens het seizoen 2017/2018 werden 774 virussen onderzocht op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers, waaronder 233 A(H1N1)pdm09-, 355 A(H3N2)- en 156 type B-influenzavirussen, en enkele A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen op gevoeligheid voor M2-blokkers. Eén A(H1N1)pdm09-virus had een sterk verlaagde gevoeligheid voor oseltamivir als gevolg van een 275H/Y polymorfisme in het NA-gen. Van de patiënt van wie dit virus afkomstig was, zijn geen aanvullende klinische en behandelingsgegevens bekend. De A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-influenzavirussen waren resistent tegen M2-ionkanaalblokkers; wereldwijd is dit het geval voor nagenoeg alle A(H3N2) en A(H1N1)pdm09-virussen.

Conclusie

Over de influenza-epidemie van het seizoen 2017/2018 zijn een aantal opvallende zaken te melden. Allereerst duurde de epidemie relatief lang en was deze met 18 weken de op een na langste influenza-epidemie in Nederland. Bijzonder was ook het hoge aantal ouderen met een longontsteking tijdens de influenza epidemie en de scherpe piek van recordhoogte in de totale sterftcijfers rond week 10, die deels zijn toe te schrijven aan influenza. Het seizoen werd gedomineerd door influenzavirus type B van de Yamagatalijn, terwijl een B-virus van de Victorialijn in het trivalente vaccin zat. Toch was de vaccineffectiviteit in Nederland 44 procent en bij ouderen zelfs 56 procent. Naar het einde van de epidemie werden steeds meer A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen gedetecteerd, terwijl in voorgaande seizoenen juist eerst de A-virussen domineerden, gevolgd door een staartje van de epidemie met type B-virussen. Ook werd een zeldzame casus van infectie met een seizoensreassortant A(H1N2)-virus gedetecteerd.

Dankbetuigingen

Wij zijn zeer erkentelijk voor de bijdragen van de peilstationhuisartsen van Nivel Zorgregistraties eerste lijn (registratie van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM), die essentieel zijn voor de influenzasurveillance in Nederland. Zonder de bereidwilligheid van de diagnostische laboratoria om influenzavirusmonsters naar NIC-Erasmus MC te sturen, was deze surveillance evenmin mogelijk geweest.

The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from dr. J. McCauley from the World Influenza Centre in London.

De auteurs danken verder R. van Beek, M. Pronk, M. Silva (NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, G. Goderski, S. van den Brink, L. Wijsman, P. Overduin, dr. T. Janssens, drs. D. Reukers, drs. F. Dijkstra en dr. A. Teirlinck (NIC-RIVM), en E. Wentink, M. Heshusius van Valen en J. Gravestein (Nivel) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Referenties

1. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe, DM, Howley, PM (eds). *Fields Virology*, 6th ed. (2013), Chapter 40, pp 1151-1185. Wolters Kluwer, Philadelphia.
2. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, et al. Comparative analysis of evolutionary mechanisms of the hemagglutinin and three internal protein genes of influenza B-virus: multiple cocirculating lineages and frequent reassortment of the NP, M, and NS genes. *J Virol.* 1999;73:4413-26.
3. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017-2018 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92:117-28.
4. Meijer A, Timmermans J, Donker GA, et al. Elk jaar een nieuw griepvaccin. Hoe wordt de samenstelling ervan bepaald? *Tijdschr Infect.* 2017;12:33-40.

5. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:551-7.
6. De Jong JC, Meijer A, Donker GA, et al. Het influenzaseizoen 2014/2015 in Nederland: een zeer langdurige epidemie. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2015;23:150-6.
7. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/hoelang-duurt-een-griepepidemie>.
8. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/einde-langdurige-griepepidemie>.
9. Reukers DF, van Asten L, Brandsema PS, et al. Annual report surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2017/2018. RIVM report number: 2018-0049, Bilthoven, 2018.
10. Meijer A, Swaan CM, Voerknecht M, et al. Case of seasonal reassortant A(H1N2) influenza virus infection, the Netherlands, March 2018. *Euro Surveill*. 2018;23:pii=18-00160.
11. Mögling R, Richard MJ, van der Vliet S, et al. Neuraminidase-mediated hemagglutination of recent human influenza A(H3N2)-viruses is determined by arginine 150 flanking the neuraminidase catalytic site. *J Gen Virol*. 2017;98:1274-81.
12. Lin YP, Gregory V, Collins P, et al. Neuraminidase receptor-binding variants of human influenza A(H3N2)-viruses resulting from substitution of aspartic acid 151 in the catalytic site: a role in virus attachment? *J Virol*. 2010;84:6769-81.
13. Van Baalen CA, Els C, Sprong L, et al. Detection of non-hemagglutinating influenza A(H3) viruses by ELISA in quantitative influenza virus culture. *J Clin Microbiol*. 2014;52:1672-7.
14. Van Baalen CA, Jeeninga R, Penders G, et al. ViroSpot™ microneutralization assay for antigenic characterization of influenza viruses. *Vaccine*. 2017;35:46-52.
15. Rondy M, Kissling E, Emborg HD, et al. Interim 2017/18 influenza seasonal vaccine effectiveness: combined results from five European studies. *Euro Surveill*. 2018;23:pii=18-00086.
16. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2018–2019 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93:133-41.