

Influenzaseizoen 2019/2020 in Nederland

Een milde korte influenza A-epidemie

Ron Fouchier, Adam Meijer, Mariëtte Hooiveld, Rianne van Gageldonk-Lafeber, Marit de Lange, Marion Koopmans

Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2019/2020 was mild en duurde kort, van week 5 tot en met week 7 en in week 10 en 11 van 2020. De toename van het aantal personen met een influenza-achtig ziektebeeld per 10.000 inwoners, zoals gerapporteerd door huisartsen, vanaf week 10 overlapte met de eerste weken van de COVID-19-pandemie in Nederland en ging gepaard met een snelle afname van influenzavirusdetecties. De pieken in de incidentie van influenza-achtige ziektebeelden per 10.000 inwoners lagen in deze twee periodes op respectievelijk 7,2 in week 5 en 11,5 in week 11. Net als in het seizoen 2018/2019 werden influenza A(H1N1)pdm09- en A(H3N2)-virussen ongeveer even vaak gedetecteerd en circuleerde er weinig influenza-virus type B, hoofdzakelijk van de B/Victoria-lijn. Ongeveer 67 procent van de circulerende A(H3N2)-virussen behoorde tot clade 3C.3a, waartoe ook de vaccinstam voor 2019/2020 behoorde. De overige A(H3N2)-virussen behoorden tot varianten binnen clade 3C.2a1b die antigeen verschillend waren van de vaccinstam. De A(H1N1)pdm09-virussen behoorden genetisch vrijwel allemaal tot clade 6b.1A5, met goede antigeen gelijkenis met de vaccinstam in tests met fretten-sera. Een kleine groep A(H1N1)pdm09-virussen vertoonde antigeen verschillen. De B/Victoria-virussen behoorden allemaal tot clade 1A met een deletie van drie aminozuren in hemagglutinine. De voorlopige analyse van de vaccineffectiviteit tegen laboratorium-bevestigde influenzavirusinfectie in Europa was ongeveer 48 procent. Onder de virussen die onderzocht zijn op gevoeligheid voor neuraminidaseremmers en Baloxavir marboxil werd geen resistentie waargenomen.

Voor het influenzaseizoen 2020/2021 heeft de

Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) voor het noordelijk halfrond de volgende vaccinsamenstelling aanbevolen:

- Voor A(H1N1)pdm09 een A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019-achtig virus;
- Voor A(H3N2) een A/Hong Kong/2671/2019-achtig virus;
- Voor de B/Victoria-lijn een B/Washington/2/2019-achtig virus;
- Voor de B/Yamagata-lijn een B/Phuket/3073/2013-achtig virus.

Abstract

The influenza epidemic of 2019/2020 started in week 5 of 2020, was relatively mild and lasted only 5 weeks. The epidemic reached peak incidence in weeks 5 and 11 with 7,2 and 11,5 persons presenting with influenza-like illness (ILI) per 10.000 inhabitants respectively and incidence dropping below the epidemic threshold in weeks 8 and 9. The second part of the epidemic overlapped with the start of the COVID-19 pandemic in The Netherlands, when influenza virus detections decreased rapidly. Influenza A(H1N1)pdm09 and A(H3N2)-viruses were detected at approximately equivalent frequencies with only sporadic detection of influenza B viruses. Approximately 67

Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, prof. dr. R.A.M. Fouchier, prof. dr. M.P.G. Koopmans, virologen. Nivel Zorgregistraties eerste lijn-peilstations, Utrecht, dr. M. Hooiveld, senior onderzoeker. RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Nationaal Influenza Centrum, Bilthoven, dr. A. Meijer, viroloog, dr. A.B. van Gageldonk-Lafeber, epidemioloog, dr. M.M.A. de Lange, epidemioloog. Correspondentieadres: prof. dr. R.A.M. Fouchier (r.fouchier@erasmusmc.nl)

percent of the circulating A(H3N2)-viruses belonged to clade 3C.3a, like the vaccine. The remaining A(H3N2)-viruses belonged to clade 3C.2a1b with antigenic diversity within this group. Most A(H1N1)pdm09-viruses belonged to clade 6b.1A5 and reacted well with ferret antisera raised against the vaccine strain but a subgroup of antigenically distinct viruses emerged. Almost all influenza B viruses were of the B/Victoria lineage, clade 1A, with a deletion of 3 amino acids in hemagglutinin. Interim results estimated a 48 percent vaccine effectiveness in Europe. There was no evidence for resistance against neuraminidase inhibitors and Baloxavir marboxil in the investigated influenza viruses.

Griep

Iedere winter kunnen influenzavirussen van het type A, B of C bij mensen griep veroorzaken.[1] Influenzavirussen van het type A en influenzavirussen van het type B zijn afwisselend verantwoordelijk voor de grootste ziektebelasting tijdens deze influenza-epidemieën, waarbij de impact van type C-virussen relatief beperkt is. De influenzavirussen van type A behoren tot de subtypen A(H1N1)pdm09 en A(H3N2), terwijl het voor de influenzavirussen van type B antigenen varianten betreft die als Yamagata-lijn en Victoria-lijn worden aangeduid.[2] Mensen van 60 jaar en ouder en patiënten met een medische indicatie worden in het kader van het Nationaal Programma Grieppreventie jaarlijks in oktober en november door de huisarts uitgenodigd om een grieprik te halen. In Nederland wordt hiervoor sinds 2019/2020 een quadrivalent griepvaccin aangeboden. Dit vaccin bevat steeds de meest recente door de WHO aanbevolen componenten voor A(H1N1)pdm09, A(H3N2), B/Yamagata en B/Victoria.[3,4] De vaccinsamenstelling wordt twee keer per jaar opnieuw bekeken, respectievelijk voor het noordelijk en zuidelijk halfrond, op grond van epidemiologische en virologische gegevens die verzameld worden binnen een door de WHO gecoördineerd internationaal surveillancenetwerk. Nadat de nieuwe aanbeveling van de vaccinsamenstelling is vrijgegeven hebben vaccinproducenten ongeveer een half jaar de tijd om een nieuw vaccin voor het eerstvolgende seizoen te produceren en distribueren.[5]

Influenzasurveillance

Een goede overeenkomst tussen de antigenen eigenschappen van de circulerende influenzavirussen van het seizoen en de componenten in het vaccin zijn belangrijk voor een goed werkend griepvaccin. Om deze 'matching' optimaal te houden worden antigenen veranderingen in de circulerende influenzavirussen continu in kaart gebracht binnen het door de WHO gecoördineerde Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS).[6]

Het Nationaal Influenza Centrum rapporteert namens Nederland wekelijks de gegevens over de Nederlandse epidemie aan de WHO via het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Om de Nederlandse data te integreren met die van elders in Europa en in de wereld wordt een selectie van de in Nederland verzamelde en gekarakteriseerde influenzavirussen opgestuurd naar het WHO Collaborating Centre in London.

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 en vraagt de huisartsen om een deel van deze patiënten te bemonsteren. De influenzavirussen verkregen uit luchtwegmonsters van een groot aantal huisarts- en ziekenhuispatiënten met IAZ en van patiënten met andere acute respiratoire infecties (ARI) worden door RIVM en Erasmus MC binnen het Nationaal Influenza Centrum gekarakteriseerd. Hiertoe worden de genetische en antigenen eigenschappen van de virussen bepaald en de gevoeligheid voor antivirale medicijnen vastgesteld. In het verleden werd voor een representatieve subset van de fenotypisch gekarakteriseerde virussen de genetische eigenschappen bepaald. Sinds het seizoen 2018/2019 wordt deze volgorde steeds vaker omgedraaid waarbij aan de hand van de genetische karakterisering met moderne sequentietechnieken een fenotype kan worden voorspeld, dat vervolgens experimenteel wordt bevestigd voor een representatieve set monsters waaruit virus is geïsoleerd.

Resultaten en discussie

De influenza-epidemie van het seizoen 2019/2020

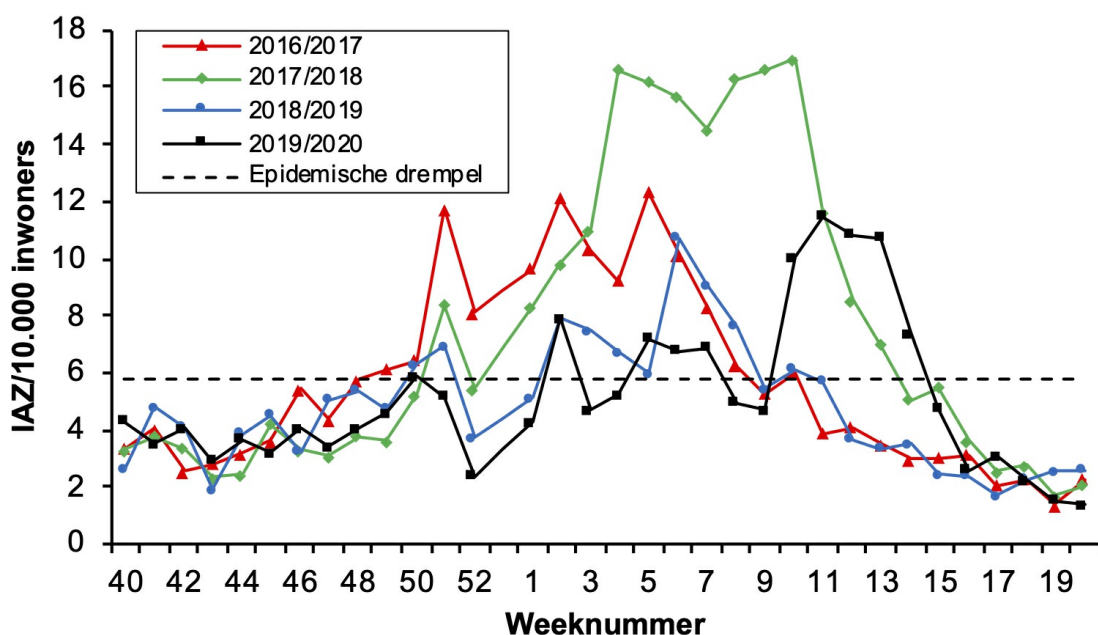
De influenza-epidemie van 2019/2020 duurde in totaal vijf weken, van week 5 tot en met week 7 en in weken 10 en 11 van 2020 (zie *figuur 1*). In Nederland spraken we in het seizoen 2019/2020 van een epidemie wanneer in twee opeenvolgende weken meer dan 5,8 op de 10.000 mensen zich bij hun huisarts meldden met IAZ en tegelijkertijd in de neus- en keelmonsters van een substantieel deel van deze patiënten influenzavirus werd aangetoond.[7] Het eerste deel van de epidemie van week 5 tot en met 7 voldeed volledig aan deze norm. Van week 10 tot 14 was de IAZ-incidentie ook boven de norm van 5,8 op de 10.000 mensen, maar werd er vanaf week 12 nauwelijks nog influenzavirus aangetoond, waardoor er toen van een influenza-epidemie geen sprake meer kon zijn. De verhoogde IAZ-incidentie in deze tweede periode viel samen met de aanvang van de COVID-19-pandemie in Nederland, waarbij in weken 10 en 11 de eerste aanbevelingen werden gedaan om de verspreiding te beperken. De influenza-epidemie van 2019/2020 duurde daarmee veel korter dan de epidemie van het jaar daarvoor (14 weken) en korter dan het gemiddelde van 10 weken van de laatste 25 jaar.[8,9]

In het winterseizoen van 2019/2020 hadden relatief weinig mensen een IAZ (zie *figuur 1*). De pieken in de incidentie van influenza-achtige ziektebeelden per 10.000 inwoners lagen in de twee periodes van de influenza-epidemie op respectievelijk 7,2 in week 5 en 11,5 in week 11 (zie *figuur 1*). Al met al was er sprake van een relatief milde en kortdurende influenza-epidemie in Nederland.

Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

De influenza-epidemie van 2019/2020 werd gedomineerd door influenzavirussen van type A, waarbij A(H3N2) en A(H1N1)pdm09-virussen net als vorig seizoen ongeveer even vaak werden gedetecteerd in de peilstations en de ziekenhuizen (zie *tabel 1*). Net als vorig jaar was de prevalentie van influenzavirus type B opvallend laag. In de 203 volledig gekarakteriseerde influenzavirus-positieve monsters afgenomen door peilstationhuisartsen bij IAZ-patiënten werd 101 keer (50 procent) een A(H3N2)-virus gevonden, 86 keer (42 procent) een A(H1N1)pdm09-virus, 15 keer (7,5 procent) een influenzavirus type B van de Victoria-lijn en 1 keer (0,5 procent) een influenzavirus type B van de Yamagata-lijn. In de 48 van ARI-patiënten afgenomen influenzavirus-positieve monsters werd 32 keer (67 procent) een A(H3N2)-virus gevonden, 11 keer (23 procent) een A(H1N1)pdm09-virus en 5 keer (10 procent) een influenzavirus type B van de Victoria-lijn (zie

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2016/2017 tot en met 2019/2020, weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld 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.



Tabel 1. Detectie van influenzavirussen in luchtwegmonsters van patiënten met influenza-achtig ziektebeeld en andere acute respiratoire infecties die ingestuurd werden vanuit de huisartsen peilstations en vanuit diagnostische laboratoria van ziekenhuizen van week 40 van 2019 tot en met week 20 van 2020.

Bron van Virusdetecties [§]	Aantallen influenzavirus detecties (%) [*]					
	Type A			Type B		
	H3N2	H1N1pdm09	Anders [#]	Victoria	Yamagata	Anders [#]
IAZ patiënten	101 (50%)	86 (42%)	3	15 (7%)	1 (<1%)	0
ARI patiënten	32 (67%)	11 (23%)	0	5 (10%)	0 (0%)	0
Ziekenhuizen	185 (47%)	201 (51%)	361	8 (2%)	0 (0%)	10

* Percentage van het aantal volledig getypeerde influenzavirussen per bron.

§ Monsters van patiënten met IAZ en ARI werden ingestuurd vanuit Nivel-peilstations naar RIVM, monsters van ziekenhuizen werden ingestuurd door diagnostische laboratoria naar Erasmus MC waarbij dit laatste aantal werd gemaximeerd op vijf per ziekenhuis per week.

Te weten diverse niet nader getypeerde virussen uit de Nivel-peilstations en ziekenhuizen, ofwel door technische limitatie (bijvoorbeeld hoeveelheid virus in monster) ofwel logistiek (overschrijding aantal inzendingen per ziekenhuis).

tabel 1 en figuur 2). Van de 765 door diagnostische ziekenhuislaboratoria aangemelde influenzavirussen waren er 747 (98 procent) van het A-type en 18 (2 procent) van het B-type. Van de verder gekarakteriseerde A virussen waren er 201 (51 procent) van het A(H1N1)pdm09 subtype en 185 (47 procent) van het A(H3N2) subtype. Van de verder gekarakteriseerde B virussen behoorden er 8 tot de Victoria-lijn (zie tabel 1 en figuur 3).

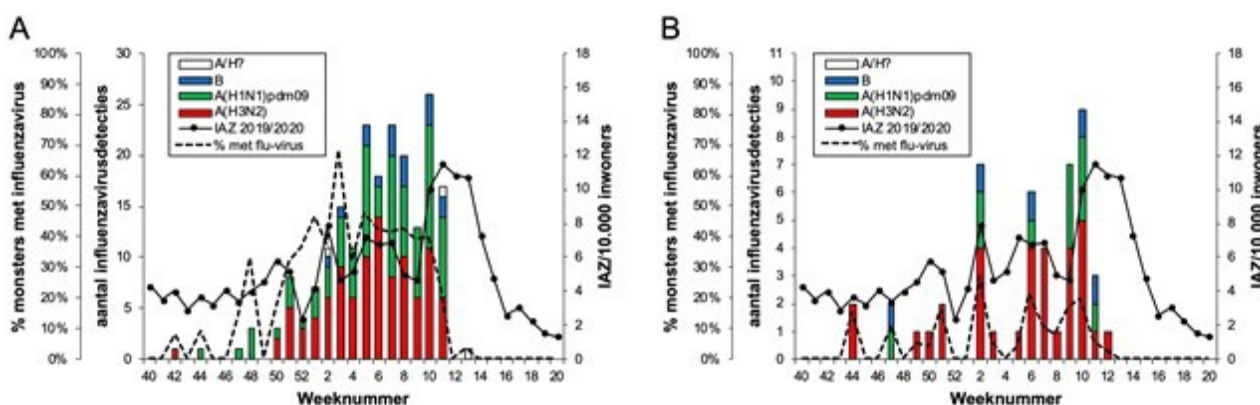
Karakterisering van influenza A(H1N1)pdm09-virussen

Alle A(H1N1)pdm09-virussen van dit seizoen die werden onderzocht, behoorden genetisch tot

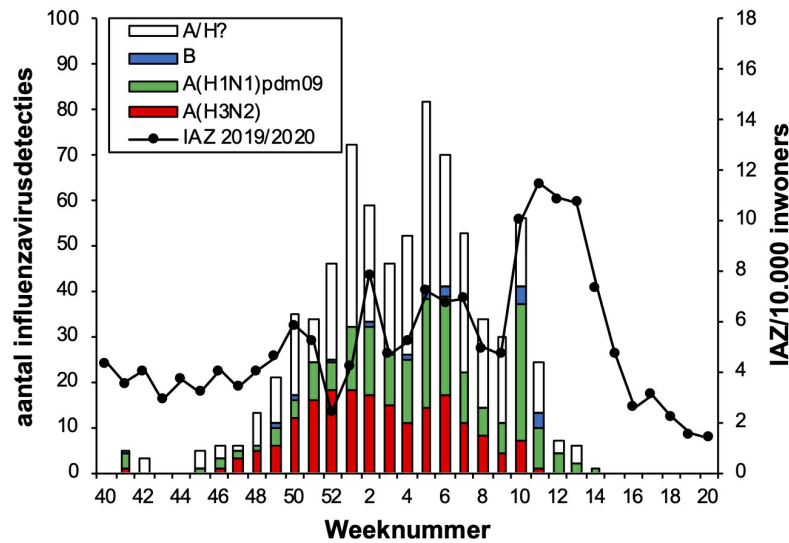
clade 6B.1A, met additionele genetische verschillen tussen de virussen onderling (zie figuur 4a). De grootste groep virussen behoorde tot clade 6B.1A5A met aminozuursubstitutie 187V/A net als A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019, de vaccinstam voor het seizoen 2020/2021.[10] Een tweede grote groep virussen behoorde tot dezelfde clade 6B.1A5A maar met de aminozuursubstitutie 156K net zoals A/Victoria/2570/2019, de vaccinstam voor 2021 voor het zuidelijk halfrond.[11] Verder werden er diverse clade 6B.1A5A-virussen zonder bijzondere aminozuursubstituties gevonden en sporadisch ook virussen van clade 6B.1A5B en 6B.1A7.

Sinds de pandemie van 2009 hebben de

Figuur 2. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2018/2020 in de door peilstations afgenomen monsters van patiënten gediagnostiseerd met een 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 linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as.



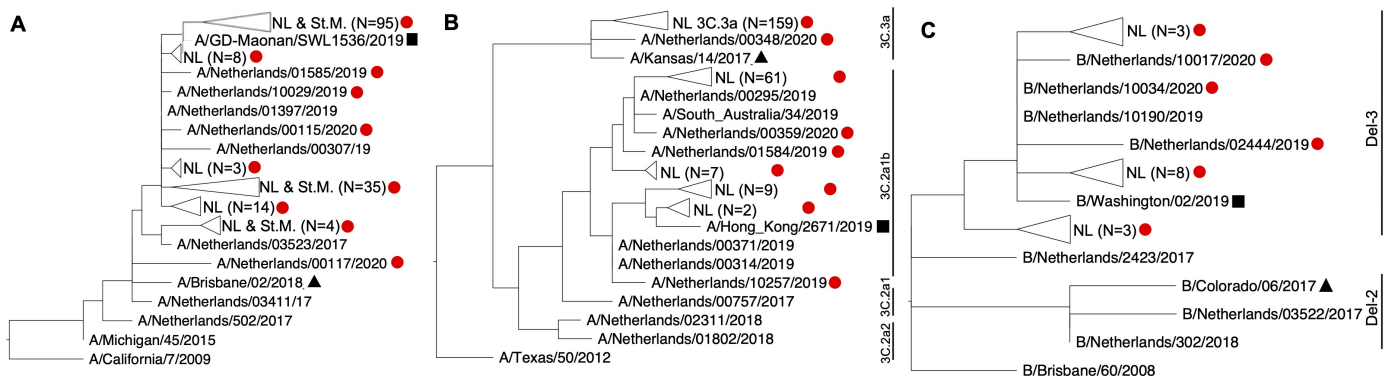
Figuur 3. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2019/2020 in monsters ingestuurd vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as. Ook het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week is weergegeven, af te lezen op de rechter verticale as. Het relatief grote aantal niet gekarakteriseerde influenzavirussen type A ('A/H?') komt door maximering van het aantal inzendingen per ziekenhuis dat in aanmerking kwam voor next-generation sequencing.



A(H1N1)pdm09-virussen nog weinig antigene variatie laten zien in de hemagglutinatieremmingstest (HAR) met frettersera (minder dan een factor 4 verschil in titers gemeten met sera tegen verschillende A(H1N1)pdm09-stammen). Nagenoeg

alle Nederlandse A(H1N1)pdm09-virussen van het afgelopen seizoen vertoonden goede antigene overeenkomst met frettersera opgewekt tegen de 2019/2020-vaccincomponent A/Brisbane/2/2018 in de HAR-test (zie tabel 2). Ook

Figuur 4. Fylogenetische analyse van de influenzavirussen die circuleerden in Nederland in het seizoen 2019/2020. De fylogenetische bomen voor (A) influenzavirus A(H1N1)pdm09, (B) influenzavirus A(H3N2) en (C) influenza B-virus van de Victoria-lijn zijn berekend met de hemagglutinine aminozuursequenties zonder signaalpeptide en stopcodon. Er zijn geen sequenties verkregen voor influenza B-virus van de Yamagata-lijn. De bomen zijn gemaakt met Molecular Evolutionary Genetics Analysis (MEGA X) versie 10.0.5, waarin de Maximum Likelihood-methode is gebruikt met als substituatiemodel "JTT Gamma Distributed with Invariant model". De bomen zijn gevisualiseerd met FigTree 1.4.3 en geëxporteerd in pdf format. In de figuur zijn grote groepen Nederlandse virussen uit het 2019/2020 seizoen geclusterd ('collapsed') weergegeven als grote witte driehoeken met vernoeming van het aantal taxa in de tak, waarbij de lengte van de driehoek een maat is voor de diversiteit binnen het cluster. Zwarte driehoekjes en vierkantjes markeren respectievelijk de vaccinstammen van 2019/2020 en 2020/2021. Rode stippen markeren taxa uit het 2019/2020 seizoen. In (B) zijn aan de rechterkant diverse clades weergegeven en in (C) het aantal deleties in hemagglutinine waaraan in de tekst wordt gerefereerd.



Tabel 2. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H1N1)pdm09-virussen uit het seizoen 2019/2020.

Virus	Seizoen	Clade	HAR titer* van antiserum van fretten geïnficeerd met					
			IVR180	Brisbane	IVR190	NL/3411/17	NL/2307/18	NL/307/19
A/Michigan/45/15§			5120	10240	10240	10240	10240	5120
IVR-180#			<u>5120</u>	5120	5120	5120	10240	5120
A/Brisbane/2/18§			10240	<u>15360</u>	10240	10240	20480	7680
IVR-190&			10240	15360	<u>15360</u>	5120	15360	10240
A/NL/3411/17	2017/18		20480	20480	15360	<u>5120</u>	15360	5120
A/NL/2307/18	2018/19		20480	20480	20480	20480	<u>20480</u>	20480
A/NL/307/19	2018/19		20480	20480	10240	7680	20480	<u>10240</u>
A/NL-StM/233/20	2019/20	6B.1A5B	30720	30720	30720	30720	30720	30720
A/NL/1659/19	2019/20	6B.1A5A	15360	20480	10240	10240	30720	20480
A/NL/1673/19	2019/20	6B.1A5A	10240	7680	10240	5120	15360	10240
A/NL/10258/19	2019/20	6B.1A5A	20480	30720	20480	20480	30720	15360
A/NL/1619/19	2019/20	6B.1A5A187	10240	15360	10240	15360	20480	10240
A/NL/1725/19	2019/20	6B.1A5A187	20480	20480	15360	15360	20480	20480
A/NL/10263/19	2019/20	6B.1A5A187	20480	20480	20480	30720	30720	20480
A/NL/48/20	2019/20	6B.1A5A187	15360	20480	10240	20480	30720	5120
A/NL/238/20	2019/20	6B.1A5A187	10240	10240	10240	10240	20480	10240
A/NL/121/20	2019/20	6B.1A5A156	1280	1280	640	1920	1280	1280
								<u>20480</u>

* Weergegeven zijn de titers van frettensera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een HAR met erythrocyten van kalkoenen. Alle Nederlandse virusstammen werden gekweekt in hCK-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.

§ A/Michigan/45/2015 was de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam voor 2017/2018 en 2018/2019.

IVR-180 is een reassortant vaccinstam van A/Singapore/GP1908/15, nauw verwant aan A/Michigan/45/2015.

\$ A/Brisbane/2/2018 is de WHO A(H1N1)pdm09 vaccinreferentiestam voor 2019/2020.

& IVR-190 is een reassortant vaccinstam van A/Brisbane/2/2018.

reageerden deze Nederlandse A(H1N1)pdm09-virussen goed met frettensera opgewekt tegen de Nederlandse prototypevirussen van de afgelopen seizoenen. Echter, voor het eerst werd nu in de HAR een antigeenafwijkend patroon gezien voor (H1N1)pdm09, namelijk met een virus van clade 6B.1A5A met aminozuursubstitutie 156K (A/Nederland/121/2020). A/Victoria/2570/2019, de vaccincomponent voor het zuidelijk halfrond, heeft dezelfde 156K-substitutie. Voor het noordelijk halfrond heeft de WHO een A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019-achtig virus aanbevolen dat tot dezelfde clade behoort als de grootste groep virussen uit Nederland, clade 6B.1A5A met substitutie 187A/V. Deze update ten opzichte van A/Brisbane/2/2018 is gebaseerd op HAR-data met een set humane sera uitgevoerd door de WHO Collaborating Centres, waarmee kleine antigenen verschillen werden waargenomen ten

opzichte van A/Brisbane/2/18 die met frettensera niet zijn waar te nemen.[10,11]

Karakterisering van influenza A(H3N2)-virussen

Genetische analyse van het hemagglutinine gen van de in Nederland circulerende A(H3N2)-virussen toonde net als voorgaande jaren forse genetische diversiteit aan (zie figuur 4b). Ongeveer 67 procent van de in Nederland gekarakteriseerde A(H3N2)-virussen behoorden tot clade 3C.3a, zodat de vaccinkeuze voor A/Kansas/14/2017 (clade 3C.3a) voor Nederland goed heeft uitgepakt. De overige gekarakteriseerde virussen behoorden tot clade 3C.2a1b, met diverse additionele aminozuursubstituties in hemagglutinine. In Nederland kwamen clade 3C.2a1b-virussen met T131K ongeveer zes keer zo vaak voor als virussen met T135K. Door de wereldwijde toename in circulatie van clade

Tabel 3. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza A(H3N2)-virussen uit het seizoen 2019/2020.

Virus	Clade	VN titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met				
		X-327 [§]	NL/384/19	IVR-197 [#]	NL/314/19	NL/122/20
X-327 [§]	3C.3a	<u>1280</u>	80	40	<20	<20
NL/384/19	3C.3a	<20	<u>1280</u>	<20	<20	<20
NL/1671/19	3C.3a	<20	40	<20	<20	<20
NL/1672/19	3C.3a	40	80	<20	<20	<20
NL/10267/19	3C.3a	<20	80	<20	<20	<20
IVR-197 [#]	3C.2a1b+T131K	<20	<20	<u>80</u>	<20	20
NL/54/20	3C.2a1b+T131K	<20	<20	40	80	40
NL/10259/19	3C.2a1b+T131K	<20	<20	40	80	80
NL/122/20	3C.2a1b+T131K	<20	<20	40	40	<u>40</u>
NL/314/19	3C.2a1b T135K	<20	<20	<20	<u>640</u>	40
NL/16/20	3C.2a1b+T135K	<20	<20	<20	40	<20
NL/10257/19	3C.2a1b+T135K	<20	<20	<20	80	40

* Weergegeven zijn de titers van frettensera opgewekt tegen vaccinreferentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een VN test. De titer in de VN is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettensera in de betreffende kolom die een standaarddosis virus nog voor 90 procent kan neutraliseren. De VN-assay werd uitgevoerd zoals recent beschreven.[14,15]

[§] X-327 is een reassortant vaccinstam van A/Kansas/14/2017, de vaccinreferentiestam voor A(H3N2) voor 2019/2020.

[#] IVR-197 is een reassortant vaccinstam van A/South Australia/34/2019, een referentiestam voor clade 3C.2a1b met T131K. Voor het seizoen 2020/2021 werd een component met de T135K-substitutie aanbevolen, een A/Hong Kong/2671/2019-achtig virus.

3C.2a1b-virussen met T135K is besloten om een A/Hong Kong/2671/2019-achtig virus met deze substitutie aan te bevelen voor het 2020/2021-vaccin voor het noordelijk halfrond.[10]

Het maken van een gedegen keuze voor de A(H3N2)-vaccincomponent is momenteel niet alleen lastig door de genetische diversiteit maar ook omdat een groot deel van de virussen niet of nauwelijks in staat is rode bloedcellen te agglutineren of hoofdzakelijk via neuraminidase.[12,13] Hierdoor is de HAR-test voor de karakterisering van hemagglutinine niet betrouwbaar en is een alternatieve virusneutralisatie (VN)-test ontwikkeld, die helaas minder reproduceerbaar en meer bewerkelijk is.[13-15] Daarnaast zijn de gekozen vaccinstammen vaak genetisch instabiel gebleken in eieren, waardoor deze de laatste jaren vaak antigenen verschillen lieten zien ten opzichte van de epidemische stammen die niet in eieren zijn gekweekt. De antigenen eigenschappen van A(H3N2)-virussen van 2019/2020 waren heterogeen, net als vorig seizoen (zie tabel 3). Frettensera opgewekt tegen de A/Kansas/14/2017-vaccinstam X-327 en A/Nederland/384/2019 van vorig seizoen uit clade 3C.3a lieten lage titers zien tegen A(H3N2)-virussen van clade 3C.3a uit

het seizoen 2019/2020. Hoewel de keuze voor een clade 3C.3a-vaccinstam op zich de juiste was voor Nederland, was de antigenen matching met de epidemische 3C.3a-stammen waarschijnlijk suboptimaal. De antisera tegen de clade 3C.3a-virussen reageerden, zoals verwacht mocht worden, niet met virussen van clade 3C.2a1b. Binnen de clade 3C.2a1b-virussen was enige antigenen heterogeniteit zichtbaar, die deels samenhangt met substituties T131K en T135K in HA. De frettensera opgewekt tegen deze clade 3C.2a1b-virussen gaven helaas te lage titers om overtuigend verschillen aan te tonen. Serum opgewekt tegen de referentiestam IVR-197 gaf geen meetbare titers tegen clade 3C.2a1b-stammen met T135K zoals ook binnen het WHO-netwerk werd gemeld en waardoor besloten is het vaccin aan te passen met een stam met de T135K-substitutie, een A/Hong Kong/2671/2019-achtig virus.[10]

Karakterisering van influenza B-virussen

In seizoen 2019/2020 werd in Nederland slechts één influenzavirus type B van de Yamagata-lijn gedetecteerd maar deze kon door de lage hoeveelheid virus in het monster niet verder worden gekarakteriseerd. Wereldwijd werden geen

Tabel 4. Antigene karakterisering van Nederlandse influenza B virussen van de Victoria-lijn uit het seizoen 2019/2020.

Virus	HAR titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met			
	B/Colorado/6/17	BX-69A	B/NL/302/18	B/Washington/2/19
B/Colorado/6/17 [§]	320	2560	5120	5120
BX-69A [#]	240	1280	640	1280
B/NL/302/18	640	320	320	160
B/Washington/2/19 ^{\$}	80	640	1280	2560
B/NL/1716/19	160	160	320	640
B/NL/2444/19	40	<30	40	320

* Zie tabel 2.

[§] B/Colorado/6/17 is een WHO B/Victoria-lijnreferentiestam voor 2019/2020.

[#] BX-69A is een reassortant van B/Maryland/15/16, de vaccinstam van de B/Victoria-lijn voor 2019/2020.

^{\$} B/Washington/2/19 is de aanbevolen vaccinstam van de B/Victoria-lijn voor 2020/2021.

substantiële antigenen veranderingen waargenomen in B/Yamagata-virussen, waardoor de vaccinkeuze voor een B/Phuket/3073/2013-achtig virus niet werd gewijzigd ten opzichte van vorig seizoen.[10]

Alle in het seizoen 2019/2020 gekarakteriseerde influenzavirussen type B van de Victoria-lijn behoorden tot clade 1A, met een deletie van drie aminozuren in hemagglutinine. De vaccincomponent en de referentiestam voor het seizoen 2019/2020 behoorden tot dezelfde clade, maar hebben een deletie van twee aminozuren in hemagglutinine. De nieuwe vaccinkeuze voor het noordelijk halfrond voor 2020/2021 is een B/Washington/2/2019-achtig virus, dat een deletie heeft van drie aminozuren en genetisch nauw verwant is aan de Nederlandse virussen van 2019/2020 (zie *figuur 4c*).[10]

Zoals verwacht op basis van de aminozuuredeleties in hemagglutinine reageerden de frettersera opgewekt tegen de referentiestam B/Colorado/6/2017, en de vaccinstam B/Maryland/15/2016 suboptimaal met de Nederlandse virussen uit 2019/2020 met een deletie van drie aminozuren. Omdat dit wereldwijd werd waargenomen is besloten de B/Victoria-vaccinstam aan te passen voor het seizoen 2020/2021 voor het noordelijk halfrond naar een B/Washington/2/2019-achtig virus. [10] De titers van een fretterserum opgewekt tegen B/Washington/2/2019 waren hoger dan de titers van een serum opgewekt tegen de oude vaccinstam. Er is echter ook enige diversiteit zichtbaar tussen de B/Victoria-virussen met een deletie van drie aminozuren onderling.

Vaccineffectiviteit

Uit de interim-resultaten aan het einde van het griepseizoen van de Europese I-MOVE-studie waaraan Nederland deelneemt, werd een influenzavaccineffectiviteit van 48 procent gemeten tegen alle influenzavirussen. De effectiviteit was 45 procent tegen A(H1N1)pdm09-virussen, 49 procent tegen A(H3N2)-virussen en 57 procent tegen influenzavirussen van type B. De vaccineffectiviteit was het laagst bij personen ouder dan 65 jaar.

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2020/2021

Op 28 februari 2020 adviseerde de WHO voor het noordelijk halfrond over de samenstelling van het influenzavaccin voor 2020/2021. De enige component die niet werd aangepast is die voor de B/Yamagata-lijn. De geadviseerde samenstelling is:[9]

- A/Guangdong-Maonan/SWL1536/2019 (H1N1)pdm09-achtig virus;
- A/Hong Kong/2671/2019 (H3N2)-achtig virus;
- B/Washington/02/2019-achtig virus, van de Victoria-lijn;
- B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de Yamagata-lijn.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Tijdens het seizoen 2019/2020 werd voor 454 influenzavirussen de sequentie van het neuraminidasegen onderzocht op aminozuursubstituties die resistentie tegen neuraminidaseremmers kunnen veroorzaken, maar werden deze substituties niet gevonden. Ook werd er geen fenotypische

resistentie gemeten in een kleinere groep virussen. Omdat verwacht wordt dat de endonuclease-remmer Baloxavir marboxil (Xofluza®) binnenkort op de markt komt voor de behandeling van influenza, werd ook de sequentie van het PA-polymerasegen van 166 virussen geïnspecteerd, waarbij geen mutaties aan het licht kwamen waarvan bekend is dat ze resistentie veroorzaken. In het seizoen 2019/2020 werd niet gezocht naar resistentie tegen M2-ionkanaalblokkers omdat dergelijke medicijnen nauwelijks meer worden voorgeschreven en de A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-influenzavirussen die de laatste jaren wereldwijd werden getest nagenoeg allemaal de S31N aminozuursubstitutie droegen die verantwoordelijk is voor resistentie.

Conclusie

De influenza-epidemie van 2019/2020 was een korte en milde epidemie die hoofzakelijk werd veroorzaakt door A(H3N2)- en A(H1N1)pdm09-virussen. Net als vorig jaar werden er nauwelijks influenza B-virussen gedetecteerd. De epidemie verliep in twee fasen, waarbij de tweede piek in IAZ-incidentie van week 10 tot 14 overlapt met de start van de COVID-19-pandemie in Nederland. Na week 11, toen de eerste aanbevelingen werden gedaan om de verspreiding van SARS-CoV-2 te beperken, werd nauwelijks nog influenzavirus gedetecteerd terwijl de frequentie van SARS-CoV-2-detecties op liep. De tweede IAZ-piek had waarschijnlijk dus meer te maken met COVID-19 dan met influenza.

De interim-resultaten van de I-MOVE-studie gaven een vaccineffectiviteit van 48 procent voor 2019/2020. Voor zowel A(H3N2) als A(H1N1)pdm09 circuleerden er in 2019/2020 meerdere genetische varianten die grote antigenen verschillen vertoonden, waardoor voor de influenzavirussen van type A de vaccinkeuze opnieuw lastig is voor het seizoen 2020/2021. Deze keuze werd nog verder bemoeilijkt doordat de vaccins die in eieren geproduceerd worden aminozuurveranderingen in hemagglutinine ondergaan en daardoor nog meer afwijken van de epidemische virussen.

Dankbetuigingen

Wij zijn de peilstationhuisartsen van Nivel Zorgregistraties eerste lijn (registratie van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM) zeer erkentelijk voor hun bijdragen, 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, P. Lexmond, M. Silva (NIC-Erasmus MC), W. van der Hoek, M. Bagheri, G. Goderski, S. van den Brink, L. Wijsman, P. Overduin, J. Sluimer, drs. D. Reukers, drs. F. Dijkstra en dr. A. Teirlinck (NIC-RIVM) en E. Wentink, M. Hooiveld, Y. Weesie, L. Verberne 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. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2019_20_north/en/.
4. Meijer A, Fouchier R, Donker GA, et al. Influenzavaccinatie in Nederland – naar het quadrivalent influenzavaccin. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2019;27(3):148-155.
5. 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.
6. Hay AJ, McCauley JW. The WHO global influenza surveillance and response system (GISRS)-A future perspective. *Influenza Other Respir Viruses*. 2018;12:551-7.
7. Hooiveld M, Donker G, Fouchier R, et al. Grenswaarde influenza-epidemie winter 2019-2020. Utrecht: Nivel, 2019. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/grenswaarde-influenza-epidemie-2019-2020-vastgesteld-op-58-100000-inwoners>.
8. Fouchier R, Donker G, Meijer A, et al. Influenzaseizoen 2018/2019 in Nederland, Een relatief milde epidemie met twee subtypen A-virussen. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2019;27(3):198-208.
9. <https://www.nivel.nl/nl/nieuws/hoe-lang-duurt-een-influenza-epidemie>.
10. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2020-21_north/en/.
11. https://www.who.int/influenza/vaccines/virus/recommendations/2021_south/en/.

12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Van Baalen CA, Jeeninga R, Penders G, et al. ViroSpot™ microneutralization assay for antigenic characterization of influenza viruses. *Vaccine*. 2017;35:46-52.