

Postprint Version	1.0
Journal website	http://www.nvmm.nl/ntmm/ophetweb
Pubmed link	
DOI	

This is a NIVEL certified Post Print, more info at <http://www.nivel.eu>

Het influenzaseizoen 2010/2011 in Nederland: het nieuwe A(H1N1)-virus van 2009 blijft actief

J.C. DE JONG, G.A. DONKER, A. MEIJER, W. VAN DER HOEK, G.F. RIMMELZWAAN, A.D.M.E. OSTERHAUS

Prof. dr. G.F. Rimmelzwaan en prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, virologen, Erasmus MC, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog, NIVEL, Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg, afdeling CMR-peilstations Nederland, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht, dr. A. Meijer, viroloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, drs. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven.

Correspondentieadres: dr. J.C. de Jong, Erasmus MC, Faculteit Geneeskunde, afdeling Virologie, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: jong7662@planet.nl.

SAMENVATTING

Na de 'Mexicaanse' of 'varkensgriep'-pandemie van 2009 door influenza-A(H1N1)pdm09 (nieuwe WHO-terminologie) en de winter van 2009/10 zonder influenzaepidemie, bracht het seizoen 2010/11 weer een 'gewone' griep epidemie met een kleinere omvang en een lager aantal ziekenhuisopnamen in vergelijking met de pandemie. De oorzakelijke virussen waren voornamelijk van het (sub)type A(H1)- en B (overwegend van de fylogenetische lijn B/Victoria/2/87). Subtype A(H3) speelde vrijwel geen rol, in tegenstelling tot Noord-Amerika, waar het deze winter uitgebreid heeft gecirculeerd. Er konden 37 sterfgevallen worden toegeschreven aan influenza- A(H1N1)pdm09, tegen 63 in het pandemische jaar 2009.

Ten opzichte van het vorige seizoen vertoonde geen van de vier circulerende (sub)typen significante antigene drift.

Behalve voor de isolaten van de B/Yamagata/16/88-lijn, was de antigenetische overeenkomst tussen de epidemische virussen en de vaccinstammen goed. Bij onderzoek van 161 A(H1)-, A(H3)- en B-isolaten werd één oseltamivirresistent virus gevonden. Voor het seizoen 2011/12 heeft de WHO dezelfde influenzavaccinsamenstelling aanbevolen als voor 2010/11: A(H1N1)pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 en B: B/Brisbane/60/08 van de lijn B/ Victoria/2/87.

INFLUENZASURVEILLANCE IN NEDERLAND

In Nederland wordt de influenzasurveillance uitgevoerd door het NIVEL (Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg) te Utrecht en door het door de WHO erkende NIC (Nationaal Influenza Centrum), dat een samenwerkingsverband is van het EMC (Erasmus Medisch Centrum) te Rotterdam en het RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu) te Bilthoven. In het kader van de 'Continue Morbiditeits Registratie Peilstations Nederland' van NIVEL registreerden in 2010/2011 41 huisartspraktijken – de CMR-peilstations – wekelijks het aantal patiënten dat zich meldde met een influenzaachtig ziektebeeld (IAZ).¹ Deze peilstations vormen een landelijk netwerk dat circa 0,8% van de Nederlandse bevolking bestrijkt en landelijk representatief is met betrekking tot leeftijd- en

geslachtsverdeling, geografische spreiding en bevolkingsdichtheid. Het NIVEL berekent op grond van de geregistreerde aantallen IAZ-patiënten een landelijke IAZ-incidentie die de klinische influenzaactiviteit weerspiegelt. Wekelijks wordt de incidentie aan het Europese CDC gemeld, die deze informatie doorstuurt naar de WHO-centra in Kopenhagen (Europees regionaal) en Genève (mondiaal).

VIROLOGISCHE INFLUENZASURVEILLANCE

Als gevolg van aminozuursubstituties in het envelopeiwit hemagglutinine kunnen influenzavirussen bijna jaarlijks in zekere mate ontsnappen aan de neutraliserende werking van antilichamen die door eerdere infecties of vaccinaties in de bevolking tegen dit eiwit zijn opgewekt.

Dit verschijnsel wordt *antigene drift* genoemd en maakt in principe jaarlijks aanpassing van de vaccinstammen nodig.

De antigene drift kan worden bepaald door middel van een serologische test, de hemagglutinatieremmingstest (HAR), uitgevoerd met post-infectie-antiseren bereid in fretten, en kalkoenerythrocyten.² HAR-antilichamen worden gezien als een betrouwbaar surrogaat voor virusneutraliserende antilichamen. Met de HAR kan een indruk worden verkregen van de mate van antigene drift en antigene gelijkheid van epidemische virussen met de drie vaccinstammen. Dit verschaft informatie over de mate van bescherming die het vaccin heeft opgewekt tegen infecties met elk van de drie virus(sub)typen.

De uitkomsten van de HAR worden vaak weergegeven in tabellen, die soms moeilijk zijn te interpreteren, zeker wanneer verschillende tabellen moeten worden gecombineerd.

Met een nieuwe methode, die bekend staat als *antigene cartografie*, kunnen complexe HAR-gegevens uit diverse bronnen worden gecombineerd en gevisualiseerd.³ Aldus konden de A(H3N2)-virussen vanaf 1968 worden gegroepeerd in 13 antigenetisch verschillende clusters (met fylogenetische bomen kan dit niet) (zie *figuur 1*).

De nationale NIC's uit 106 landen verstrekken regelmatig epidemiologische en virologische gegevens en virusisolaten aan de zes WHO *Collaborating Centres*. Op basis van de analyses van de Collaborating Centres brengt de WHO jaarlijks in februari en september advies uit over de vaccinsamenstelling voor het volgende influenzaseizoen op het noordelijk respectievelijk zuidelijk halfrond. In dit kader verzamelt en analyseert ook het Nederlandse NIC influenzavirusisolaten.

Wekelijks wordt door elke peilstationhuisarts van twee patiënten met een IAZ (of met een andere acute respiratoire aandoening als er zich geen IAZ-patiënten melden), neus-keelwatten afgenomen. Hierin tracht het NIC met de Taqman real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) influenzavirus aan te tonen en indien deze test positief is, het virus te isoleren. Daarnaast ontvangt het NIC van Nederlandse diagnostische ziekenhuislaboratoria influenzavirussen. Alle verkregen isolaten worden antigenetisch met de HAR geanalyseerd en vergeleken met virussen uit voorgaande seizoenen en referentievirussen van de WHO, waaronder de virusstammen die in het vaccin zijn gebruikt. Regelmatig verzendt het NIC een selectie van de isolaten naar het WHO Collaborating Centre in Londen.

De isolaten afkomstig uit het peilstationnetwerk en steekproefgewijze ook de isolaten uit de ziekenhuislaboratoria worden eveneens onderzocht op de gevoeligheid voor de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir en de M2-ionkanaalblockers amantadine en rimantadine.⁴ De resultaten worden wekelijks aan het Europese CDC-kantoor in Stockholm gemeld, die deze dan weer doorstuurt naar de WHO-kantoren in Kopenhagen (Europees regionaal) en Genève (mondiaal).

DE INFLUENZA-EPIDEMIE VAN HET SEIZOEN 2010/11

Voor een significante verhoging van de klinische influenza-activiteit boven de basisactiviteit is voor Nederland een grenswaarde vastgesteld van 5,1 patiënten met een IAZ per 10.000 inwoners per week volgens een mathematische methode gebaseerd op 10 jaar surveillancegegevens.

⁵ Begon de griep epidemie in het pandemisch jaar 2009 reeds in week 41;⁶ deze grens werd in het influenzaseizoen 2010/11 weer bereikt rond de gewone tijd, namelijk in week 1 van 2011 (*figuur 2*). Over 35 griepseizoenen bezien, lag het begin van een epidemie meestal eind december.⁵ In week 3 van 2011 werd de maximale klinische influenza-activiteit van 11 patiënten met een IAZ per 10.000 inwoners per week geregistreerd. In week 8 eindigde de epidemie, waarvan de omvang aanzienlijk kleiner was dan die van de pandemie.⁷ Vanaf week 28 tot en met week 48 van 2010 werden met RT-PCR en/of virusisolering

sporadisch influenzavirussen aangetoond, vanaf week 49 van 2010 steeg het wekelijkse aantal gedetecteerde virusinfecties snel (*figuur 3*).

Gedurende het seizoen 2010/11 waren ziekenhuisopname en sterfte wegens influenza-A(H1N1)pdm09 nog meldingsplichtig, waardoor voor dit seizoen redelijk volledige gegevens over ernstig verlopende infecties met dit virus beschikbaar zijn. In totaal werden 673 ziekenhuisopnamen wegens een virologisch bevestigde A(H1N1)pdm09-virusinfectie geteld,⁷ tegen 1971 in 2009.⁸ Hiervan werden er 155 (23%) opgenomen op een Intensive Care (IC)-afdeling (2009: 204, 10%).

In 2010/11 overleden 39 personen met influenza-A(H1N1) pdm09, tegen 63 in het pandemische jaar 2009.⁸ Van deze 39 patiënten hadden 27 (69%) een onderliggende kwaal, van de 25 gevallen met bekende vaccinatiestatus waren 18 (72%) niet gevaccineerd. Overigens is per 1 oktober 2011 de genoemde meldingsplicht vervallen.

KARAKTERISERING VAN DE GEÏSOLEERDE INFLUENZAVIRUSSEN VAN HET SEIZOEN 2010/11

Gedurende het seizoen 2010/11 werden door het NIC in totaal 1099 influenzavirussen van de ziekenhuislaboratoria ontvangen of in monsters uit de NIVEL-peilstations gedetecteerd. Afgezien van het pandemisch seizoen 2009/10, is dit aantal sinds de oprichting van het NIC nog nooit zo hoog geweest, in 2008/09 lag dit aantal bij een tweemaal grotere epidemie op 682.

Van de 1099 ontvangen influenzavirussen bleken er 655 (60%) van het type A te zijn en 444 (40%) van het type B. Van de 583 A-virusisolaten die konden worden gesubtypeerd, bleken er 568 (97%) van het A(H1)pdm09- en 15 (3%) van het A(H3)-subtype te zijn. Van de 332 virusdetecties in de monsters afkomstig uit het NIVELhuisartsennetwerk, bleken er 151 (45%) van het type A te zijn – 142 (94%) A(H1)pdm09, 4 A(H3) en 5 ongesubtypeerd – en 181 (55%) van het type B. Het vóór de A(H1N1)-pandemie circulerende A(H1N1)-virus werd in Nederland niet meer aangetoond. Het werd ook wereldwijd het laatste halfjaar niet meer geïsoleerd.⁹ De A(H1)pdm09-virussen domineerden onder de virussen uit de ziekenhuislaboratoria en de type-B-virussen onder de virussen uit het huisartsennetwerk. Dit verschil wijst op een hogere pathogeniteit van de type-A-virussen, dat wil zeggen dat infecties met de A(H1)pdm09-virussen gemiddeld een ernstiger ziektebeeld vertoonden dan die met de type-B-virussen.

KARAKTERISERING VAN DE INFLUENZA-A(H1)PDM09-VIRUSSEN

De A(H1)pdm09-virussen uit het 2010/2011 seizoen vertoonden geen significante antigene drift ten opzichte van het pandemische virus (*tabel 1*, laatste twee kolommen). De isolaten reageerden bovendien goed met het antiserum bereid met het reassortant-vaccinivirus X-181A (*tabel 1*, kolom 2). Bij type A worden altijd als vaccinvirussen reassortant-virussen gebruikt, die bij de vaccinproductie in eieren een hogere virusopbrengst geven dan de overeenkomstige wilde stammen. Reassortantvirus X-181A ontleent zijn envelopeiwitten hemagglutinine en neuraminidase aan de WHO-referentiestam A/California/7/09 en de overige eiwitten aan de vaccinmoederstam A/Puerto Rico/8/34.

Uit de goede reactie van de A(H1)-virusisolaten met het antiserum tegen het vaccinivirus blijkt dat het vaccin in het afgelopen seizoen optimale bescherming heeft geboden tegen de epidemische A(H1)-virusstammen (*tabel 1*). Deze goede 'match' werd wereldwijd waargenomen en de stam A/California/7/09 is daarom voor het seizoen 2011/12 opnieuw gekozen als de vaccinreferentiestam voor subtype A(H1N1).¹⁰

KARAKTERISERING VAN DE INFLUENZA-A(H3)-VIRUSSEN

In het seizoen 2010/11 werd bij Nederlandse patiënten slechts 15 maal een influenza- A(H3)-virus aangetoond.

Ook andere Europese landen meldde dit seizoen lage aantallen infecties met dit subtype. Omdat er in het seizoen 2009/10 ook al weinig A(H3)-virussen werden gedetecteerd,¹⁰ werd meer activiteit van deze virussen verwacht. In Noord-Amerika daarentegen heeft dit subtype afgelopen winter uitgebreid gecirculeerd.^{9,10} De antigenetische karakterisering van influenza-A(H3)-virussen is de laatste jaren ingewikkelder geworden. Bij veel recente A(H3)-virussen komt een wisselend deel van de hemagglutinatine (HA) van kalkoenerythrocyten niet tot stand via het hemagglutinine maar via het neuraminidase.

¹¹ Dit blijkt uit de gevoeligheid van de HA voor de neuraminidaseremmer oseltamivir, dat de HA-titer verlaagt of zelfs de HA geheel blokkeert. Het verschijnsel is het sterkst bij gebruik van erythrocyten van vogels (kalkoenen), minder bij bloedcellen van cavia's en het minst bij humane O-erythrocyten. Hierdoor

waren van de zes kweekbare A(H3)-virussen er slechts vier bruikbaar voor antigenetische karakterisering. Om deze reden werd de HAR voor A(H3)-virussen dit seizoen uitgevoerd met humane O-erythrocyten in aanwezigheid van 20 nM oseltamivir.

In het seizoen 2008/09 heerste de variant A/ Brisbane/10/07, in de seizoenen 2009/10 en 2010/11 de variant A/Perth/16/09 (tabel 2, laatste drie kolommen).

De antigene kaart van A(H3)-virussen laat zien dat de A/Brisbane/10/07-achtige stam A/Nederland/377/08 uit 2008/09 behoorde tot het cluster CA04, zo genoemd naar de vaccinreferentiestam A/California/7/04 (figuur 1, bruine symbolen rechtsonder). De virussen uit 2009/10 en 2010/11 vormen in de antigene kaart een nieuw cluster, PE09 genaamd, naar de vaccinreferentiestam A/Perth/16/09 (figuur 1, donkerpaarse symbolen rechtsonder). Deze virussen kwamen goed overeen met de vaccinreferentiestam A/Perth/16/09 en het vaccivirus X-187 (tabel 2, kolommen 2 en 3, figuur 1). X-187 is een reassortant van A/ Victoria/210/09, die antigenetisch lijkt op A/Perth/16/09.

De WHO vond ongeveer dezelfde resultaten en A/ Perth/16/09 werd dan ook gehandhaafd als de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor het seizoen 2011/12.¹⁰

KARAKTERISERING VAN DE INFLUENZA-B-VIRUSSEN

De antigenetische karakterisering van en de selectie van vaccinstammen onder type-B-virussen worden sinds 1988 gecompliceerd door het tegelijkertijd circuleren van twee fylogenetische lijnen die divergerend zijn geëvolueerd.

Het betreft de zogeheten B/Victoria/2/87-lijn en de B/ Yamagata/16/88-lijn. Recente stammen van deze lijnen vertonen in de HAR met frettenantisera geen enkele kruisreactiviteit. Toch verhogen in de praktijk vaccins met een virus uit de ene lijn ook in enige mate de antistoftiters tegen virussen van de andere lijn. De verhouding tussen de aantallen circulerende virussen van de twee lijnen wisselt onvoorspelbaar per jaar en per land. Ideaal zou zijn om van beide lijnen een vertegenwoordiger in het vaccin op te nemen. Dit stuit echter op registratieproblemen. De WHO selecteert daarom elk jaar een vertegenwoordiger uit de lijn die het seizoen daarvoor wereldwijd het meest uitgebreid circuleerde.

Van de 444 in het seizoen 2010/11 in Nederland gedetecteerde B-virussen werden er 155 gekweekt. Hiervan behoorden er 147 (95%) tot de B/Victoria/2/87-lijn en 8 (5%) tot de B/Yamagata/16/88-lijn.

KARAKTERISERING VAN DE INFLUENZA-B-VIRUSSEN VAN DE B/VICTORIA/2/87-LIJN

Sinds 2008/09 bleken in de influenza-B-virussen van de B/Victoria/2/87-lijn geen antigenetische veranderingen te zijn opgetreden (tabel 3, kolommen 3 en 4). Zoals vermeld reageerden de isolaten van deze lijn niet met antiserum bereid met de stam B/Florida/4/06 van de B/ Yamagata/16/88-lijn (tabel 3, laatste kolom).

Van de 147 isolaten van de B/Victoria/2/87-lijn reageerden er 44 (30%) met antiserum bereid met de vaccinstam B/ Brisbane/60/08 tot de homologe titer (representant: B/ Nederland/674/11), en 103 (70%) tot significant lagere titers (representanten: B/Nederland/385/09, B/Nederland/026/10 en B/Nederland/673/11) (tabel 3). Laatstgenoemde groep virussen is een indicatie dat er mogelijk een nieuwe variant van de B/Victoria/2/87-lijn is verschenen. Echter, de antisera bereid met de eerste twee laagreactieve stammen vertoonden beide ongeveer gelijke titers tegen alle stammen uit 2008/09 en 2010/11. Dit wijst erop dat er geen sprake is van een nieuwe variant. Fylogenetische analyse bevestigt dat er in 2010/11 inderdaad geen nieuwe variant is ontstaan (McCauley, WHO Collaborating Centre London, persoonlijke mededeling). De WHO stelde in februari 2011 vast dat, evenals in het seizoen 2009/10, wereldwijd de B/Victoria/2/87-lijn had gedomineerd in het seizoen 2010/11 en selecteerde weer een vaccinstam uit deze lijn. Omdat de WHO Collaborating Centres rapporteerden dat de isolaten van deze lijn antigenetisch en genetisch overeenkomen met de oude vaccinstam B/Brisbane/60/08, is deze opnieuw gekozen als de type-B-component van het vaccin.¹⁰

KARAKTERISERING VAN DE INFLUENZA-B-VIRUSSEN VAN DE B/ YAMAGATA/16/88-LIJN

Sinds 2003/04 hebben influenza-B-virussen van de B/ Yamagata/16/88-lijn geen significante antigenetische verandering ondergaan (tabel 4, kolommen 2-4).

VACCINSAMENSTELLING VOOR HET SEIZOEN 2011/12

In februari en september 2011 vonden in Genève de jaarlijkse vergaderingen van de WHO over de samenstelling van het influenzavaccin voor respectievelijk het seizoen 2011/12 op het noordelijk halfrond en 2012 op het zuidelijk halfrond plaats. In beide vergaderingen luidde het advies de vaccinsamenstelling van 2010/11 en 2011 te handhaven, te weten A(H1N1)pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 en B: B/Brisbane/60/08 van de lijn B/Victoria/2/87.^{9,10}

GEVOELIGHEID VOOR ANTIVIRALE MIDDELEN

In een steekproef van 50 A(H1)-isolaten uit de ziekenhuislaboratoria werd met een enzymtest met MUNANA één oseltamivirresistent virus gevonden. Na sequencen van het gehele neuraminidasegen van deze stam werd de bekende mutatie H275Y aangetroffen, waarvan vaststaat dat hij is geassocieerd met oseltamivirresistentie.

Uit het netwerk van huisartsenpeilstations zijn 57 influenza-A(H1)-virussen, één A(H3)-virus en 53 B-virussen met een MUNANA-enzymtest onderzocht op hun gevoeligheid voor oseltamivir en zanamivir.⁴ Alle geteste virussen bleken gevoelig voor beide middelen (tabel 5). Zoals bekend waren de influenza-B-virussen minder gevoelig voor oseltamivir en zanamivir dan influenza-A-virussen.

In de aminozuursequenties van het neuraminidasegen werden bij geen van de geteste virussen mutaties gevonden die eerder waren geassocieerd met resistentie tegen oseltamivir of zanamivir. Alle sequenties van het M2-gen van 36 A(H1)-virussen en het ene A(H3)-virus bevatten de aminozuursubstitutie S31N die is geassocieerd met resistentie tegen de M2-blokkers amantadine en rimantadine.

ABSTRACT

The influenza epidemic of the 2010/11 season was a regular seasonal epidemic showing a lower size and less hospital admissions compared with the 2009 pandemic.

Most of the causative viruses were of (sub)type A(H1) pdm09 and B (mainly from the phylogenetic lineage B/ Victoria/2/87). Subtype A(H3) did not play a significant role, in contrast to North America, where it circulated extensively this winter. The A(H1N1)pdm09 virus was detected in 37 fatal cases, as compared with 63 fatalities in the pandemic year 2009. Since the last season, no significant antigenic drift has occurred in any of the four circulating (sub)types of influenza viruses. Except for the isolates of the B/Yamagata/16/88 lineage, the match between the epidemic strains and the vaccine viruses used was good. Among 161 A(H1)-, A(H3)- and B-isolates, one oseltamivir-resistant virus was detected. For the 2011/12 season, WHO has recommended the same vaccine strain composition as for the 2010/11 season, viz.: A(H1N1) pdm09: A/California/7/09, A(H3N2): A/Perth/16/09 and B: B/Brisbane/60/08 of the B/Victoria/2/87 lineage.

DANKBETUIGINGEN

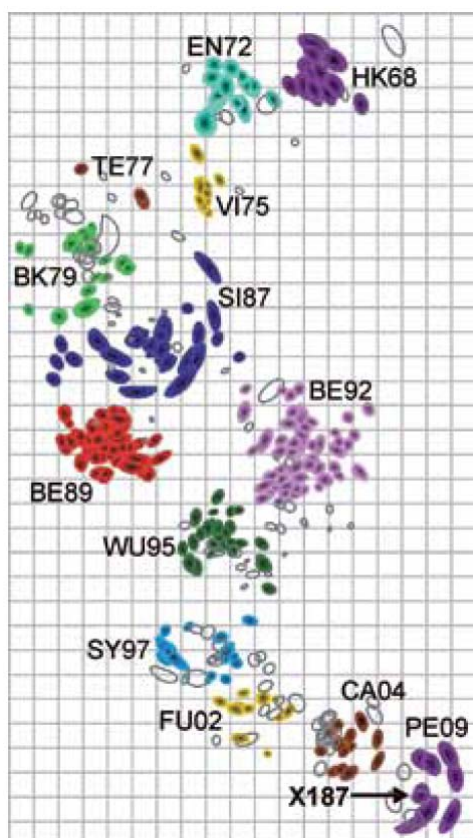
Ook in het seizoen 2010/11 was de influenzasurveillance niet mogelijk geweest zonder de peilstationhuisartsen van het NIVEL. The authors gratefully acknowledge the generous gift of influenza reference viruses and antisera from Dr. J. McCauley of the World Influenza Centre in London. De auteurs danken prof. R. Fouchier (Erasmus MC) voor het vervaardigen van figuur 1, en R. van Beek en H. de Gruyter (Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, S. Jenny, P. Overduin en F. Dijkstra (RIVM), en M. Heshusius-van Valen en P. ten Veen (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning.

LITERATUUR

1. Donker GA. Continue Morbiditeits Registratie peilstations Nederland 2010. Utrecht: NIVEL, 2011. 183 p; www.nivel.nl/peilstations.
2. Rimmelzwaan GF, Jong JC de, Donker GA, et al. Het influenzaseizoen 2007/08 in Nederland: antigene variatie, resistentie tegen oseltamivir en de vaccinsamenstelling voor het seizoen 2008/09. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2008;152:2138-44.
3. Smith DJ, Lapedes AS, Jong JC de, et al. Mapping the antigenic and genetic evolution of influenza virus. *Science.* 2004;305:371-6.
4. Meijer A, Jonges M, Abbink F, et al. Oseltamivir-resistant pandemic A(H1N1) 2009 influenza viruses detected through enhanced surveillance in the Netherlands, 2009-2010. *Antiviral Res.* 2011;Oct;92(1):81-9.
5. Donker GA, Gravestijn J. De beste tijd voor griepvaccinatie. *Huisarts & Wetenschap.* 2007;50:41.
6. Jong JC de, Rimmelzwaan GF, Donker GA, et al. De Mexicaanse griepandemie van 2009: een overzicht met focus op Nederland. *Ned Tijdschr Med Microbiol.* 2011;19(3):6-12.
7. Brandsema PS, Dijkstra F, van Gageldonk-Lafeber AB, et al. Jaarrapportage surveillance respiratoire infectieziekten 2010. Projectgroep respiratoire infecties. RIVM Briefrapport 210231008/2011.
8. RIVM 2009. http://www.rivm.nl/cib/binaries/H1N1overzicht_tcm92-61018.pdf
9. WHO. Recommended composition of influenza vaccines for use in the 2012 southern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(42):457-68.
10. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2011-2012 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec.* 2011;86(10):81-90.
11. 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.

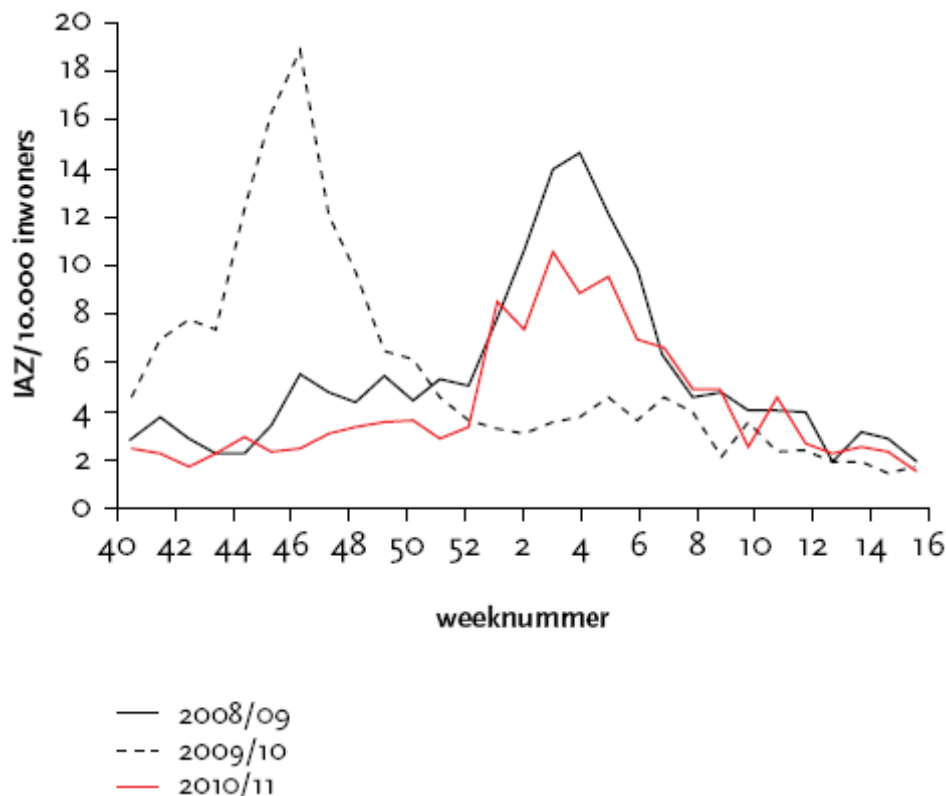
FIGURE AND TABLE

Figuur 1. Antigene kaart van influenza-A(H3N2)-virus van 1968-2011.



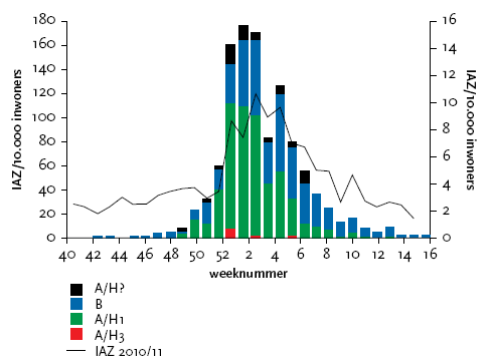
Met kleur gevulde vormen geven de posities van virusstammen weer, ongepulde vormen die van antisera. Afstanden tussen de posities geven de antigene verschillen weer zoals bepaald in de HAR; hoe hoger de HAR-titer tussen een antiserum en virus, hoe kleiner de afstand in de kaart. De afstand tussen twee roosterlijnen correspondeert met een factor twee verschil in de HAR-titer. Een factor vier of meer wordt als een significant verschil beschouwd. De kleur geeft het cluster aan waartoe de stammen behoren. De clusters worden vernoemd naar het eerste vaccinreferentievirus van het cluster. De twee letters zijn afkomstig van de plaats waar dit vaccinvirus werd geïsoleerd (Hongkong, Engeland, Victoria, Texas, Bangkok, Sichuan, Beijing, Wuhan, Sydney, Fujian, California en Perth), de twee cijfers van het jaar van isolering. De pijl gemarkeerd als X-187 wijst naar de positie van X-187, een reassortant van het A/Perth/16/09-achtige virus A/Victoria/210/09 die voor het seizoen 2010/11 werd gebruikt als vaccinvirus. De andere donkerpaars gekleurde symbolen rechtsonder staan voor de vijf Nederlandse epidemische A(H3)-virussen uit 2009/10 en 2010/11 en voor referentiestammen.

Figuur 2. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2008/09, 2009/10 en 2010/11, per week weergegeven als het aantal patiënten met een IAZ (influenza-achtig ziektebeeld) per 10.000 inwoners.



De gegevens werden verzameld door de peilstationhuisartsen van het NIVEL in het kader van de 'Continue Morbiditeits Registratie'.

Figuur 3. De influenza-epidemie 2010/11.



Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen detecties van influenzavirus in monsters die door het NIC (Nationaal Influenza Centrum) werden gedetecteerd of ontvangen, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as (zie legenda). Daarnaast is weergegeven het aantal IAZen (influenza-achtige ziektebeelden) per 10.000 inwoners per week zoals geregistreerd door de peilstationhuisartsen van het NIVEL: curve, af te lezen op de rechter verticale as.

Tabel 1. Karakterisering van Nederlandse influenza-A(H1)pdm09-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenen-erythrocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETEN GEÏNFECTEERD MET			
	A/California/4/09	X-181A 2)	A/Ned/007/10	A/Ned/151/11
A/California/4/09 (2009) 3)	1280	2560	1280	1280
X-181A (vaccinstam 2010/11) 2)	1280	1280	1280	1280
A/Nederland/007/10 (2009/10)	2560	2560	2560	2560
A/Nederland/023/10 (2010/11)	2560	1280	2560	2560
A/Nederland/139/11 (2010/11)	320	2560	640	640
A/Nederland/151/11 (2010/11)	1280	1280	640	640
A/Nederland/682/11 (2010/11)	1280	1280	2560	2560

- 1) De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de desbetreffende kolom die de hemagglutinatiefunctie van kalkoenenerythrocyten door een standaarddosis van het influenzavirus in de desbetreffende rij nog juist volledig remt. Binnen één kolom zijn alleen HAR-titerverschillen van ten minste een factor vier van betekenis. Homologe titers zijn vet gedrukt.
- 2) X-181A is een reassortant van A/California/7/09, die de A(H1N1)-vaccinreferentiestam was voor het seizoen 2010/11 en dit weer zal zijn voor het seizoen 2011/12.¹⁰
- 3) Stam A/California/4/09 is nauw verwant aan A/California/7/09.

Tabel 2. Karakterisering van Nederlandse influenza-A(H3)-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met humane O-erythrocyten in de aanwezigheid van 20 nM oseltamivir.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETEN GEÏNFECTEERD MET					
	A/Brisbane/10/07 2)	A/Perth/16/09 3)	X-187 4)	A/Ned/377/08	A/Ned/009/10	A/Ned/034/10
A/Brisbane/10/07 2)	640	160	160	1280	640	160
A/Perth/16/09 3)	80	640	640	80	320	640
X-187 (vaccinstam 2010/11) 4)	160	640	1280	40	1280	640
A/Nederland/377/08 (2008/09)	640	20	80	1280	320	niet gedaan
A/Nederland/009/10 (2009/10)	160	320	320	80	640	320
A/Nederland/034/10 (2010/11)	160	160	320	40	320	160
A/Nederland/063/11 (2010/11)	40	640	640	20	320	160
A/Nederland/241/11 (2010/11)	320	320	320	80	640	320
A/Nederland/691/11 (2010/11)	80	160	640	20	640	160

- 1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.
- 2) A/Brisbane/10/07 was de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor de seizoenen 2008/09 en 2009/10.
- 3) A/Perth/16/09 was de A(H3N2)-vaccinreferentiestam voor het seizoen 2010/11 en zal dit weer zijn voor 2011/12.¹⁰
- 4) X-187 is de vaccinstam voor 2010/11 en zal dit weer zijn voor 2011/12. Het is een reassortant van A/Victoria/210/09, die gelijk is op A/Perth/16/09.

Tabel 3. Karakterisering van Nederlandse influenza-B-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11 van de fylogenetische B/Victoria/2/87-lijn. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatie-remmingstest (HAR) met kalkoeneroxythocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETTEEN GEÏNFECTEERD MET				
	B/Brisbane/60/08 2)	B/Ned/076/06	B/Ned/385/09	B/Ned/026/10	B/Florida/4/06 3)
B/Brisbane/60/08 2)	1280	80	160	160	<10
B/Florida/4/06 3)	<10	<10	<10	<10	640
B/Nederland/076/06 (2005/06)	160	320	10	<10	<10
B/Nederland/385/09 (2008/09)	160	<10	640	640	<10
B/Nederland/026/10 (2010/11)	160	<10	640	640	<10
B/Nederland/673/11 (2010/11)	80	<10	320	320	<10
B/Nederland/674/11 (2010/11)	640	<10	1280	1280	<10

- 1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.
- 2) B/Brisbane/60/08 was zowel de vaccinreferentiestam als de werkelijke vaccinstam voor het seizoen 2010/11.
- 3) B/Florida/4/06 was zowel de vaccinreferentiestam als de vaccinstam zelf voor het seizoen 2008/09 en behoorde tot de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn.

Tabel 4. Karakterisering van Nederlandse influenza-B-virus-isolaten uit het seizoen 2010/11 van de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn. Aangegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentie-influenzavirusstammen, vaccinstammen en representatieve epidemische stammen, gevonden in een hemagglutinatie-remmingstest (HAR) met kalkoenen-erythrocyten.

VIRUSSTAM (SEIZOEN)	HAR-TITER 1) VAN ANTISERUM VAN FRETTEEN GEÏNFECTEERD MET				
	B/Florida/4/06 2)	Ned/087/04	Ned/375/08	Ned/234/11	B/Brisbane/60/08 3)
B/Florida/4/06 2)	1280	1280	80	160	<10
B/Brisbane/60/08 3)	<10	<10	<10	<10	640
B/Nederland/087/04 (2003/04)	320	1280	160	320	<10
B/Nederland/375/08 (2008/09)	160	640	320	640	<10
B/Nederland/234/11 (2010/11)	160	640	320	640	<10
B/Nederland/672/11 (2010/11)	320	640	160	640	<10

- 1) Zie voetnoot 1 van tabel 1.
- 2) Zie voetnoot 3 van tabel 3.
- 3) Zie voetnoot 2 van tabel 3.

Tabel 5. Gevoeligheid van influenzavirus-isolaten uit het seizoen 2010/11 voor de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir, bepaald met een MUNANA-test

	A(H1N1) OSELTAMIVIR	A(H1H1) ZANAMIVIR	A(H3N2) OSELTAMIVIR	A(H3N2) ZANAMIVIR	B OSELTAMIVIR	B ZANAMIVIR
Aantal geteste stammen	31	32	1	1	53	53
Gemiddelde IC ₅₀ (nM)	0,80	0,51	0,20	0,43	17,36	6,94
Standaarddeviatie (nM)	0,38	0,13	n. v. t. 1)	n. v. t. 1)	6,78	2,57

1) n.v.t. : niet van toepassing