

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

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

Het influenzaseizoen 2013/2014 in Nederland: lage influenza-activiteit

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

Prof. dr. G.F. Rimmelzwaan, prof. dr. A.D.M.E. Osterhaus, dr. J.C. de Jong, virologen, Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, dr. G.A. Donker, huisarts-epidemioloog, Peilstations, NIVEL Zorgregistraties eerste lijn, Postbus 1568, 3500 BN Utrecht, dr.

A. Meijer, viroloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, dr. W. van der Hoek, arts-epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Postbus 1, 3720 BA Bilthoven, drs.

M.M.A. de Lange, 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 Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: jong7662@planet.nl.

SAMENVATTING

Er was weinig influenza in het seizoen 2013/2014. De incidentie van influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) fluctueerde tussen week 2 en 16 rond de epidemische drempel, die in drie korte perioden werd overschreden, met een piekwaarde in week 7 van 8,6 IAZ per 10.000 inwoners. Type A was dominant, waarbij A(H3N2)-virussen overheersten. Bij geen van de vier circulerende virussen - A(H1N1)pdm09, A(H3N2) en de fylogenetische lijnen B/Victoria/2/87 en B/Yamagata/16/88 - werd ten opzichte van 2012/2013 significante antigene drift geconstateerd.

De gebruikte vaccinstammen kwamen goed overeen met de epidemische A(H1N1)pdm09-virusisolaten, maar net als in het vorige seizoen niet optimaal met de A(H3N2)- en B/Yamagata/16/88-lijnvirusisolaten. Voor seizoen 2014/2015 op het noordelijk halfrond heeft de WHO dezelfde vaccinreferentiestammen aanbevolen als voor afgelopen seizoen, namelijk:

- voor A(H1N1)pdm09: een A/California/7/2009-achtig virus
- voor A(H3N2): een A/Texas/50/2012-achtig virus
- voor B, lijn B/Yamagata/16/88: een B/Massachusetts/2/2012-achtig virus

Van de 374 virusisolaten die werden onderzocht op gevoeligheid voor antivirale middelen was er een, een A(H1N1) pdm09-virusisolaat, dat in het gen voor

neuraminidase de H275Y-mutatie vertoonde, die is geassocieerd met sterk verminderde gevoeligheid voor oseltamivir, welke in de fenotypische test daadwerkelijk werd aangetoond.

INFLUENZAVIRUSSEN

Influenzavirussen worden onderverdeeld in de typen A, B en C. Binnen type A worden *subtypen* onderscheiden, waarvan A(H3N2) en A(H1N1)pdm09 sinds respectievelijk 1968 en 2009 voorkomen in de menselijke bevolking.^{1,2} Binnen type B circuleren twee fylogenetische lijnen, genaamd B/Victoria/2/87-lijn en B/Yamagata/16/88-lijn, die ook antigenetisch van elkaar verschillen.³ Alle vier genoemde soorten influenzavirus ondergaan regelmatig kleine antigene veranderingen (*antigene drift*) die kunnen worden gekwantificeerd met de hemagglutinatieremmingstest (HAR).^{1,2} Het huidige in Nederland gebruikte influenzavaccin bevat geïnactiveerd virus van de beide subtypen A(H1N1)pdm09 en A(H3N2) en een van de twee B-lijnen, en wordt jaarlijks aangepast aan de eventuele antigene veranderingen. De antivirale neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir beschermen tegen influenza A en B, de M2-ionkanaalblokkers amantadine en rimantadine alleen tegen type A.

INFLUENZASURVEILLANCE

Doel van de influenzasurveillance is om ten behoeve van regionaal beleid, artsen en het vaccinatieprogramma van de WHO het begin, de ernst en het einde van de griep epidemieën te bepalen en de oorzakelijke virussen te detecteren en te karakteriseren op antigene reactiviteit en gevoeligheid voor antivirale middelen. In Nederland wordt de geïntegreerde epidemiologisch-virologische influenzasurveillance uitgevoerd door NIVEL, het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg te Utrecht en het door de WHO erkende Nationaal Influenza Centrum (NIC), dat een samenwerkingsverband is van het Erasmus Medisch Centrum (NIC-Erasmus MC) te Rotterdam en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (NIC-RIVM) te Bilthoven.^{2,4,5} De 40 peilstations die participeren in NIVEL Zorgregistraties eerstelijns registreren wekelijks het aantal patiënten dat zich bij de deelnemende huisartsen meldt met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ).⁴ Het NIVEL berekent daaruit een landelijke IAZ-incidentie. In Nederland is vastgesteld dat er een griep epidemie is wanneer de IAZ-incidentie twee achtereenvolgende weken de drempelwaarde van 5,1 per 10.000 inwoners per week overschrijdt en er griepvirussen in de neus- en keelmonsters van de peilstations worden gevonden. Deze afspraak stamt uit 2007 toen de Europese influenzasurveillance-organisatie EISS voor alle deelnemende landen statistisch een epidemische drempelwaarde berekende uit de IAZ-incidenties in de tien voorgaande griepseizoenen buiten de epidemische perioden. Tevens worden wekelijks steekproefsgewijze genomen klinische monsters afkomstig van bovengenoemde patiënten met een IAZ of een andere acute respiratoire infectie door het NIC-RIVM met de real-time reverse transcriptase polymerase chain reaction (RT-PCR) onderzocht op influenzavirus, respiratoir syncytieel (RS) virus, rhinovirus

en enterovirus.⁵ Bij een positieve influenzavirusuitslag wordt getracht het influenzavirus te kweken.

Daarnaast ontvangt het NIC-Erasmus MC influenzavirussen van diagnostische ziekenhuislaboratoria.

Alle verkregen virusisolaten worden in het NIC-Erasmus MC nader geanalyseerd met de HAR. Het voorkomen van antigene drift wordt beoordeeld aan de hand van resultaten verkregen met antisera tegen virusisolaten uit een bepaald seizoen die zijn geïsoleerd en gekweekt in zoogdiercelcultuur, meestal Madin-Darby canine kidney (MDCK)-cellen. De reden hiervan is dat passage in bebroede kippeneieren (waarin de meeste influenzaviruspreparaten van de WHO worden gekweekt) kan resulteren in antigenetische veranderingen.

⁶ Liggen de titers van genoemde antisera tegen het merendeel van de virusisolaten uit een later influenzaseizoen een factor vier of meer lager dan de homologe titers, dan is er volgens afspraak antigene drift opgetreden.

Daarnaast worden de virusisolaten uit de peilstations en steekproefsgewijs ook de virussen uit de diagnostische laboratoria onderzocht op gevoeligheid voor bovengenoemde antivirale middelen in respectievelijk NIC-RIVM en NIC-Erasmus MC.^{2,5,7} Ziekenhuizen verzenden uit zichzelf virussen met resistentie tegen neuraminidaseremmers naar het NIC-RIVM voor nader onderzoek.

Wekelijks worden klinische en virologische resultaten doorgegeven aan het European Centre for Disease Control and Prevention (ECDC)-kantoor in Stockholm, dat deze informatie verwerkt en doorstuurt naar de centra van de WHO in Kopenhagen (Europees regionaal) en Geneve (mondiaal). Tevens wordt regelmatig een selectie van de virusisolaten naar het WHO Collaborating Centre in Londen verzonden. De WHO brengt elk jaar in februari en september advies uit over de vaccinsamenstelling voor het daaropvolgende influenzaseizoen op het noordelijk respectievelijk zuidelijk halfrond.⁸⁻¹⁰

RESULTATEN EN DISCUSSIE

De influenza-epidemie van het seizoen 2013/14

Er was weinig influenza in het seizoen 2013/2014. De incidentie van IAZ fluctueerde in week 2 - 16 van 2014 rond de epidemische drempelwaarde, die in week 4 - 8 en de weken 10, 11, 15 en 16 werd overschreden met een hoogste waarde van 8,6 IAZ per 10.000 inwoners in week 7 (figuur 1).⁴ De cumulatieve IAZ-incidentie was vergelijkbaar met die in 2010/2011 en 2011/2012 en lager dan die in 2009/2010 en 2012/2013.⁴ Misschien was de influenza-activiteit zo beperkt wegens het uitblijven van antigene drift bij alle vier circulerende influenzavirussen en de uitzonderlijk milde winter. De winter van 2013/2014 was volgens het KNMI in De Bilt in de periode 1902 - 2014 de op drie na zachtste. Op het mogelijke verband van het weer en griepedemieën zijn wij eerder ingegaan.² In het seizoen 2013/2014 werden door het NIC in totaal 426 influenzavirussen onderzocht, 71 van de peilstations (figuur 2) en 355 van de diagnostische laboratoria (figuur 3).

[FIGUUR 1][FIGUUR 2]

Vanaf het begin van de NIVEL/RIVM-surveillance in 1991/92 vielen de perioden van hoge incidentie van IAZ en hoog wekelijks aantal influenzavirusdetecties in de klinische monsters goed samen. In 2013/2014 was deze correlatie minder duidelijk (figuur 2). In de weken 4 - 8 lag de IAZ-incidentie ruim boven de epidemische drempelwaarde bij lage aantallen influenzavirusdetecties.

Pas in de weken 8 - 11 werden significante aantallen influenzavirussen aangetoond maar toen schommelde de IAZ-incidentie rond de epidemische drempelwaarde. Ook bij de inzendingen uit de diagnostische laboratoria werden de meeste influenzavirusmonsters per week ontvangen in weken 10 - 12 (figuur 3).

[FIGUUR 3]

De verklaring van het tijdsverschil lijkt te liggen in het verloop van de wekelijkse percentages van influenzavirus-, rhinovirus- en RS-virusdetecties in de klinische monsters (figuur 4). In de weken 4 - 8 was gemiddeld slechts 17 procent van de monsters influenzaviruspositief tegen 38 procent (passend bij een influenza-epidemie) in de weken 8 - 11.

Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

In het seizoen 2013/2014 werden door het NIC in totaal 426 influenzavirussen onderzocht (figuren 2 en 3 en tabellen 1 en 2). Evenals in vorige seizoenen, konden de meeste hiervan niet worden gekweekt, hetzij door een te laag virusgehalte bij de monsterafname, of door inactivering daarna, of door verminderde affiniteit van het virus voor de virusreceptoren op de gastheercellen bij subtype A(H3N2).² Door de hoge gevoeligheid van de PCR kon in de betreffende monsters toch meestal influenzavirus worden aangetoond en gesubtypeerd.

[FIGUUR 4] [TABEL 1][TABEL 2][TABEL 3]

Uit de resultaten van de virussen uit peilstations bleek type A sterk dominant, waarbij A(H3N2)-virussen overheersten (tabel 1). Bij type B prevaleerden virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn. De verhoudingen tussen de vier virussoorten kwamen in grote lijnen overeen met de door de peilstations van de landen van de Europese Unie (EU) aan het ECDC gerapporteerde verhoudingen, behalve dat in Nederland binnen type A subtype A(H3N2) subtype prevaleerde en in de EU A(H1N1)pdm09.¹¹ Binnen type B kwamen ook in de EU virussen van de B/ Yamagata/16/88-lijn het meeste voor.

Ook bij de monsters uit diagnostische ziekenhuislaboratoria domineerde type A, met A(H3N2) weer als meest voorkomend subtype (tabel 2). Bij type B werden ook hier virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn het meeste ingestuurd.

Karakterisering influenza A(H1N1)pdm09-virussen

De A(H1N1)pdm09-virusisolaten van het seizoen 2013/2014 reageerden in de HAR ongeveer gelijk aan de Nederlandse virusisolaten verkregen sinds 2009, de WHO-vaccinreferentiestam A/California/4/2009 en de vaccinstam X-181, in gebruik sinds 2012/2013 (tabel 3,

kader). Dit betekent dat sinds het pandemisch verschijnen van A(H1N1)pdm09 in 2009 in dit subtype geen significante antigene drift is opgetreden en dat het vaccin in het afgelopen seizoen optimale bescherming tegen de epidemische A(H1N1)pdm09-virussen heeft geboden.

De WHO heeft de stam A/California/7/2009 opnieuw gekozen als vaccinreferentiestam voor 2014/2015 op het noordelijk en 2015 op het zuidelijk halfrond.^{9,10}

Karakterisering influenza A(H3N2)-virussen

De A(H3N2)-virusisolaten van het seizoen 2013/2014 reageerden eveneens ongeveer gelijk aan de Nederlandse virusisolaten verkregen sinds 2009/2010, alleen antiserum tegen A/Netherlands/700/2011 gaf tegen meerdere virusisolaten titers meer dan achtvoud lager dan de homologe titer (tabel 4, kader). Sinds 2009/2010 circuleert ook subtype A(H3N2) derhalve zonder significante consistente antigene drift. Antisera tegen A/Netherlands/622/2012 en A/Netherlands/2249/2013 hadden homologe titers die lager waren dan de titers tegen de meeste andere virusisolaten. De betreffende virussen worden laag-avide genoemd.

Antisera tegen de vijf Nederlandse A(H3N2)-virusisolaten vertoonden tegen de WHO-vaccinreferentiestammen A/Perth/16/2009 en A/Victoria/361/2011 en de vaccinstammen IVR-165 (reassortant van A/Victoria/361/2011) en X-223A (reassortant van A/Texas/50/2012) HAR-titers die ongeveer even hoog waren als die tegen de virusisolaten zelf (tabel 4, regels 4 - 7). Dit suggereert een goede match tussen vaccin en virusisolaten maar antisera tegen IVR-165 en X-223A geven een ander beeld. Deze laten tegen de meeste virusisolaten uit 2012/2013 en 2013/2014 titers zien die 4-8-voud lager waren dan de homologe titers (tabel 4, zesde en zevende kolom). Dit wijst op een niet optimale gelijkenis van de vaccinstammen voor 2012/2013 en 2013/2014 met de A(H3N2)-virusisolaten uit deze twee seizoenen. Dit is waarschijnlijk het gevolg van de eipassages van het vaccivirus: adaptatie door passage in bebroede kippeneieren kan resulteren in antigenetische veranderingen.⁶ Deze hypothese wordt gesteund door de HAR-resultaten met antiserum bereid met A/Victoria/361/2011-virus gekweekt in zoogdiercelcultuur, waarin deze antigenetische veranderingen niet optreden.⁶ Dit antiserum vertoonde wel hoge titers tegen alle geteste A(H3N2)-virusisolaten uit de seizoenen 2009/2010 t/m 2013/2014 (tabel 4, vijfde kolom).

De WHO heeft in februari 2013 geprobeerd dit probleem op te lossen door de A/Victoria/361/2011-achtige stam A/Texas/50/2012 te kiezen als vaccinreferentiestam voor 2013/2014 en als moederstam voor de bereiding van de reassortant X-223A voor het vaccin voor dit seizoen. Antisera tegen eigekweekt A/Texas/50/2012 gaven namelijk titers tegen A(H3N2)-virusisolaten uit 2012 die niet verschilden van de homologe titers.⁸ De Nederlandse A(H3N2)-virusisolaten uit 2012/2013 en 2013/2014 matchen echter niet beter met X-223A dan met IVR-165 (tabel 4, zesde en zevende kolom).

De WHO rapporteerde in februari 2014 voor A(H3N2)-virusisolaten uit 2014 dezelfde bevinding maar koos voor het seizoen 2014/2015 op het noordelijk halfrond toch weer voor A/Texas/50/2012 als vaccinreferentiestam.⁹ Voor de aanbeveling voor het influenzaseizoen 2015 op het zuidelijk halfrond koos de WHO in september 2014 echter A/Switzerland/9715293/2013 als vaccinreferentiestam.¹⁰

Karakterisering virussen van de B/Victoria/2/87-lijn

Alle virusisolaten van deze lijn uit de periode 2011/2012 t/m 2013/2014 lijken op elkaar en op vaccinreferentievirus B/Brisbane/60/2008 (tabel 5, kaders). Er is in deze periode dus geen significante antigene drift opgetreden.

Opvallend is dat antiserum tegen B/Malaysia/2506/2004, dat slecht reageerde met de virusisolaten uit de periode 2008/2009 t/m 2012/2013, homologe titers geeft tegen die uit 2013/2014. Deze onregelmatigheid in de antigene drift hangt mogelijk samen met de complexe genetische evolutielijnen van het influenza B-virus.³ In overeenstemming met deze bevindingen handhaafde de WHO B/Brisbane/60/2008 als vaccinreferentievirus voor de B/Victoria/2/87-lijn voor 2014/2015 en 2015.^{9,10} In het trivalente influenzavaccin is deze component niet opgenomen maar wel in het nieuwe tetravalente vaccin dat in Nederland nog niet in het Nationaal Programma Grieppreventie wordt aangeboden.

[TABEL 4]

Karakterisering virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn

De virusisolaten van deze lijn behoorden in de negenjarige periode 2003/2004 t/m 2011/2012 tot de variant B/Florida/4/2006 (tabel 6, derde, zevende en achtste regel). De virusisolaten uit 2012/2013 en 2013/2014 lijken op elkaar en op B/Massachusetts/2/2012 (tabel 6, grote en kleine kader) maar verschillen marginaal van de hiervoor genoemde virusisolaten.

Alleen antiserum tegen B/Netherlands/257/2014 laat het onderscheid duidelijk zien (tabel 6, laatste kolom). B/Massachusetts/2/2012 was voor 2013/2014 het vaccinreferentievirus. Antiserum tegen het vaccinvirus voor 2013/2014, BX-51B, reassortant van B/Massachusetts/2/2012, geeft tegen de virusisolaten uit 2013/2014 titers die weinig verschillen van de homologe titer (tabel 6, kolom 5). In lijn hiermee handhaafde de WHO B/Massachusetts/2/2012 als vaccinreferentievirus voor 2014/2015.⁹ Voor het influenzaseizoen 2015 op het zuidelijk halfrond koos de WHO echter in september 2014 B/Phuket/3073/2013 als vaccinreferentievirus.¹⁰

[TABEL 5][TABEL 6][TABEL 7]

Vaccinsamenstelling voor het seizoen 2014/15

In februari 2014 adviseerde de WHO voor het influenzavaccin voor het seizoen 2014/2015 op het noordelijk halfrond dezelfde samenstelling als voor het seizoen 2013/2014.⁹ Deze was:

- voor A(H1N1)pdm09: een A/California/7/2009-achtig virus
- voor A(H3N2): een A/Texas/50/2012-achtig virus
- voor B: een B/Massachusetts/2/2012-achtig virus van de lijn B/Yamagata/16/88

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Uit het seizoen 2013/2014 werden 374 influenzavirussen onderzocht op gevoeligheid voor antivirale middelen.⁷ Op een na vertoonden de geteste virussen geen verminderde remming door de neuraminidaseremmers oseltamivir en zanamivir

(tabel 7). Dit ene virus, een A(H1N1)pdm09-virus, bevatte in het gen voor neuraminidase de H275Y-mutatie die wordt geassocieerd met sterk verminderde remming door oseltamivir, hetgeen in de fenotypische test inderdaad werd bewezen. Het virus vertoonde wel normale remming door zanamivir. Alle huidige influenza A-virussen zijn van nature resistent tegen de M2-ionkanaalblockers amantadine and rimantadine. Dit werd voor de virusisolaten van 2013/2014 met genetisch en/of fenotypisch onderzoek bevestigd (tabel 7).

CONCLUSIE

Er was weinig influenza in het seizoen 2013/2014. De incidentie van IAZ fluctueerde lange tijd rond de epidemische drempelwaarde, die in de weken 4 - 8 werd overschreden met een piekwaarde van 8,6 IAZ per 10.000 inwoners in week 7. Type A was dominant. Volgens de HAR-testen was het griepvaccin in het seizoen 2013/2014 mogelijk suboptimaal werkzaam tegen A(H3N2)- en B/Yamagata/16/88-lijnvirusisolaten.

ABSTRACT

In the 2013/2014 season there was little influenza in the Netherlands. In weeks 2 - 16 the incidence of influenza-like illnesses (ILI) fluctuated around the epidemic threshold, which was exceeded in weeks 4 - 8, reaching a maximum of 8,6 ILI per 10,000 inhabitants in week 7.

Type A was dominant, subtype A(H3N2) being the most prevalent. Compared with the 2012/2013 season, no antigenic drift was observed in any of the four circulating influenza viruses. The influenza vaccine used for the 2013/2014 season matched antigenically well with the A(H1N1)pdm09 virus isolates but suboptimally with the A(H3N2) and B/Yamagata/16/88 lineage virus isolates. Of the 374 viruses tested for sensitivity for antivirals, one, an A(H1N1)pdm09 virus, displayed the H275Y mutation that is associated with highly reduced inhibition by oseltamivir, which was actually demonstrated in a phenotypic assay.

DANKBETUIGINGEN

Ook in het seizoen 2013/2014 waren de bijdragen van de peilstationhuisartsen van NIVEL Zorgregistraties eerstelijns - registratie en doorgeven van gevallen van IAZ en verzending van klinische monsters naar het NIC-RIVM - essentieel voor de influenzasurveillance in Nederland. Zonder de bereidwilligheid van de hoofden van de diagnostische laboratoria om influenzaviruspreparaten naar het 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 R. van Beek, M. Pronk, M. Silva en H. de Gruyter (het NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, S. van den Brink, A-M. van den Brandt, P. Overduin en A. Teirlinck (het NIC-RIVM) en M. Heshusius-van Valen en J. Gravestijn (het NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Potentieel belangenconflict: G.F. Rimmelzwaan en A.D.M.E. Osterhaus zijn parttime medewerkers van ViroClinics Biosciences BV, een Erasmus MC spin-out die contractresearch uitvoert voor de farmaceutische industrie.

De andere auteurs melden geen mogelijk belangenconflict.

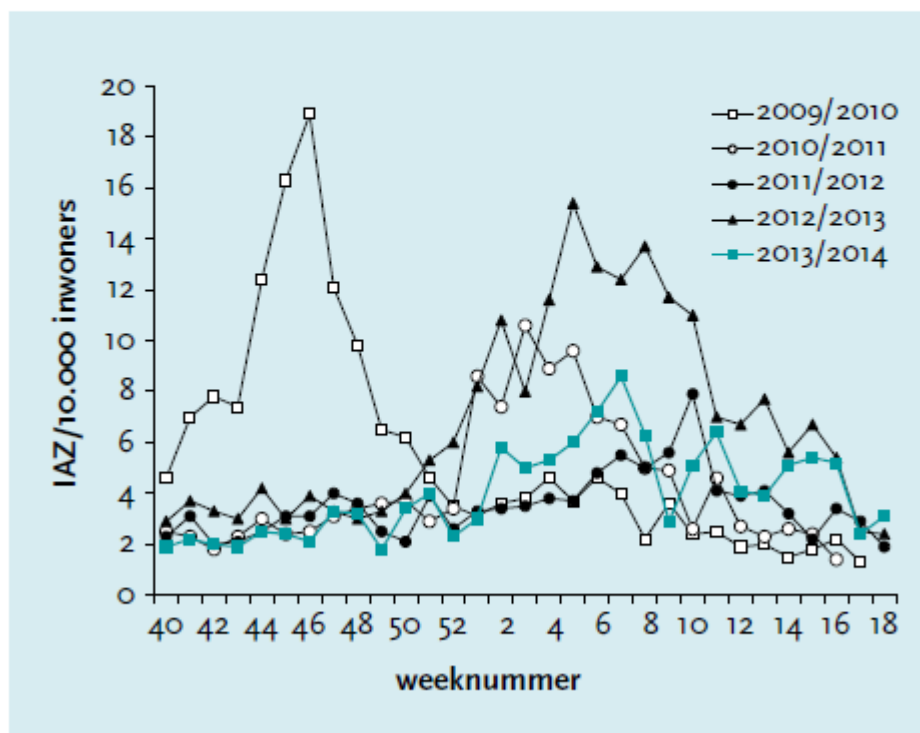
REFERENTIES

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. De Jong JC, Donker GA, Meijer A, van der Hoek W, de Lange MMA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Het influenzaseizoen 2012/13 in Nederland: een milde maar langdurige epidemie. *Ned Tijdschr Med Microbiol*. 2013;21:136-43.
3. Lindstrom SE, Hiromoto Y, Nishimura H, Saito T, Nerome R, Nerome K. 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 May;73:4413-26.
4. Donker GA. Jaarverslag 2013 van de Continue Morbiditeits Registratie peilstations Nederland, Utrecht, www.nivel.nl/peilstations.
5. Teirlinck AC, van Asten L, Brandsema PS, Dijkstra F, Donker GA, Euser SM, van Gageldonk-Lafeber AB, Hooiveld M, de Lange MMA, Meijer A, Slump E, van der Hoek W. Jaarrapportage Surveillance Respiratoire Infectieziekten 2013, RIVM rapport 150002006/2014, Bilthoven, <http://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/150002006.pdf>.
6. De Jong JC, de Ronde-Verloop FM, Veenendaal-van Herk TM, Weijers TF, Bijlsma K, Osterhaus ADME. Antigenic heterogeneity within influenza A(H3N2) virus strains. *Bull WHO* 1988;66:47-55.
7. Meijer A, Jonges M, Abbink F, Ang W, van Beek J, Beersma M, et al. Oseltamivir-resistant pandemic A(H1N1) 2009 influenza viruses detected through enhanced surveillance in the Netherlands, 2009-2010. *Antiviral Res*. 2011;92:81-9.
8. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2013-2014 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2013;88:101-14.
9. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89:93-104.
10. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015 southern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec*. 2014;89:441-56.
11. ECDC. Fortnightly influenza surveillance overview per week 18. www.ecdc.europa.eu

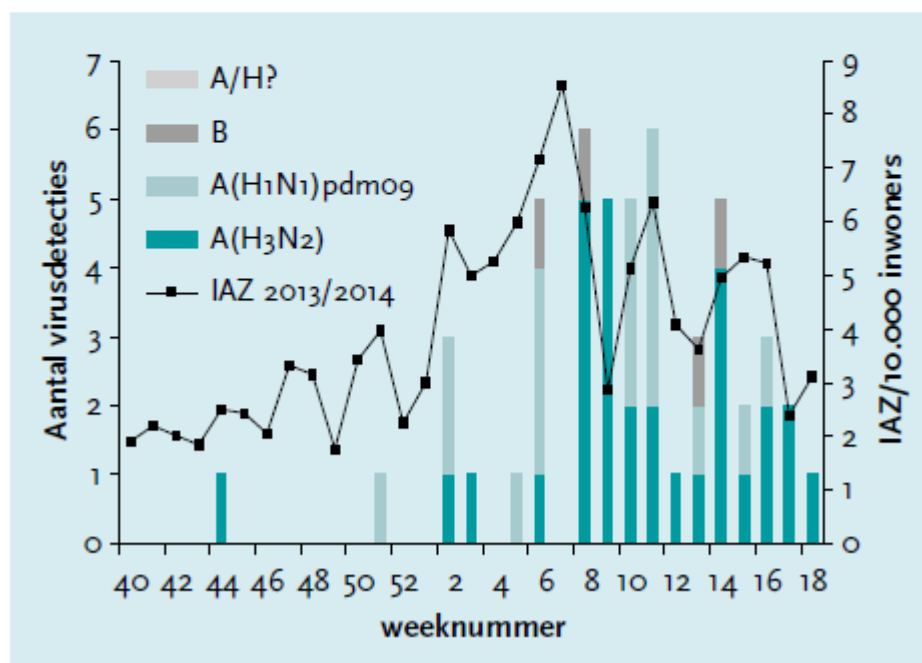
TABELLEN EN FIGUREN

Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2009/2010 (pandemisch seizoen) tot en met 2013/2014 (blauwe lijn) weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de peilstations.

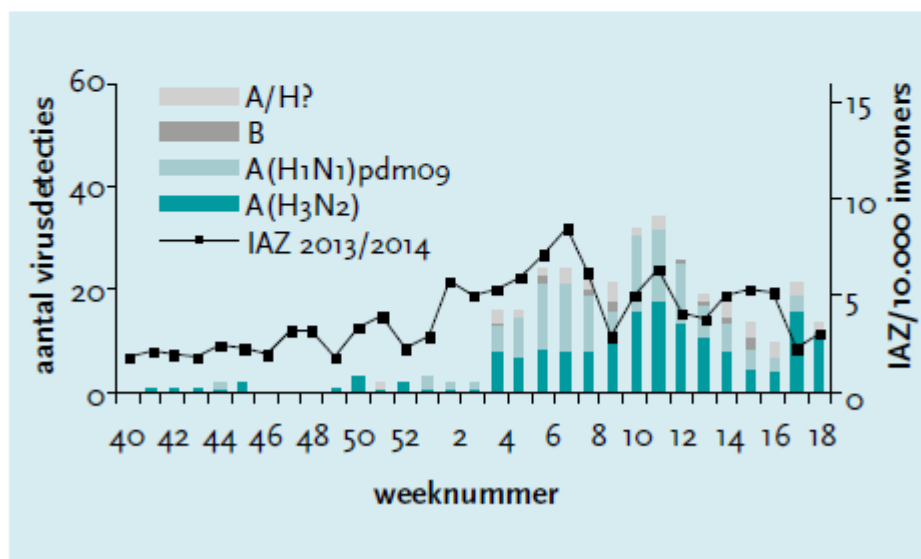
Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.⁴



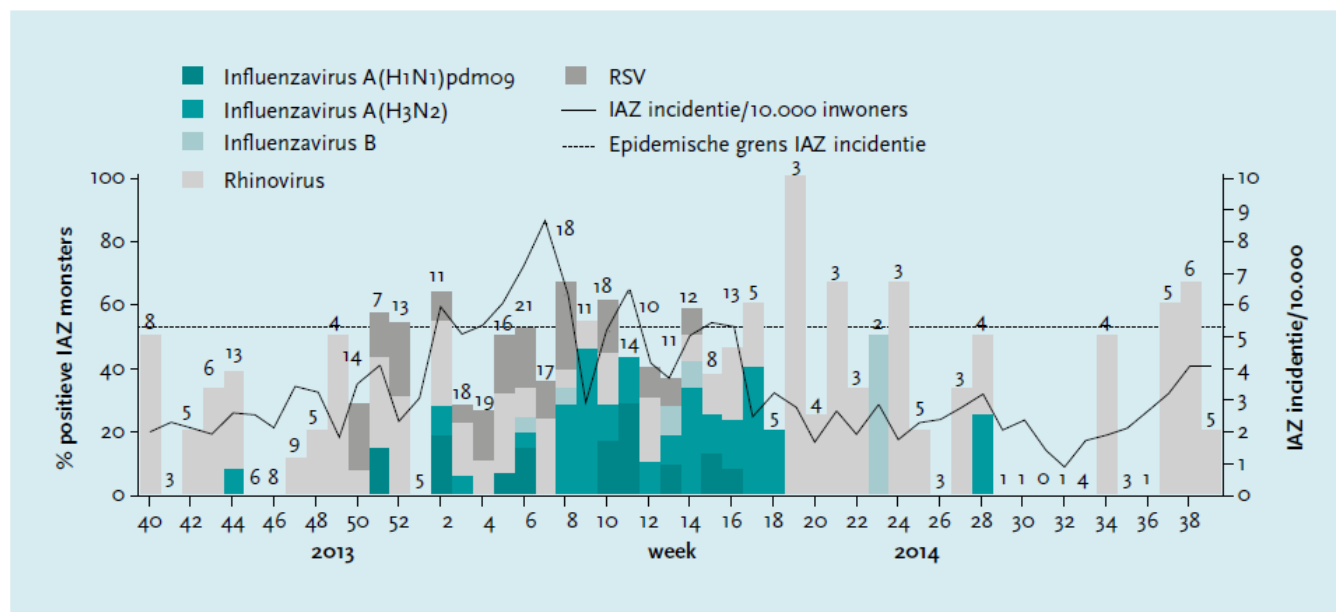
Figuur 2. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2013/2014 in door de peilstations afgenomen monsters van patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ). Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen influenzavirusdetecties, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as. Bron: RIVM.⁵ Tevens is weergegeven het aantal IAZen per 10.000 inwoners per week, af te lezen op de rechter verticale as. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.⁴



Figuur 3. Virussen in het influenzaseizoen 2013/2014 verzonden naar het Erasmus MC vanuit diagnostische ziekenhuislaboratoria. Afgebeeld zijn de wekelijkse aantallen virussen, opgesplitst naar (sub)type. De aantallen zijn weergegeven als balken, af te lezen op de linker verticale as. Bron: Erasmus MC. Tevens is weergegeven het aantal IAZen per 10.000 inwoners per week, af te lezen op de rechter verticale as. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.⁴



Figuur 4. Virusedetecties in het influenzaseizoen 2013/2014 in door de peilstations afgenomen monsters van patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ). Uitgezet zijn in de balken de percentages van detecties van influenzavirus, rhinovirus en RS virus per week (linker as), en in de curve het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners (rechter as). Boven de balken staan de aantallen ontvangen monsters. Bronnen: RIVM en NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.^{4,5}



Tabel 1. Influenzavirusdetecties door het NIC-RIVM in respiratoire monsters van patiënten met IAZ of een acute respiratoire infectie gemeld door de peilstations van week 40 van 2013 tot en met week 39 van 2014, en gerapporteerd door de peilstations van 26 landen aan het European Centre for Disease Control and Prevention ECDC van week 40 van 2013 tot en met week 18 van 2014.¹¹

Type A		Type B	
Nederland: 62 (87%) Europa: 6865 (98%)		Nederland: 9 (13%) Europa: 168 (2%)	
Gesubtypeerd		Fylogenetische lijn bepaald	
A(H1N1)pdm09: NIVEL: 24 (39%) ECDC: 3405 (54%)	A(H3N2): NIVEL: 38 (61%) ECDC: 2958 (46%)	B/Victoria/2/87: NIVEL: 2 (22%) ECDC: 11 (17%)	B/Yamagata/16/88: NIVEL: 7 (78%) ECDC: 56 (84%)

Tabel 2. Influenzavirussen in monsters ontvangen door het NIC-Erasmus MC uit Nederlandse diagnostische laboratoria van week 40 van 2013 tot en met week 39 van 2014.

Type A: 337 (95%)		Type B: 18 (5%)		
Gesubtypeerd: 312 (93%)		Niet gesubtypeerd: 25 (7%) ¹⁾		Fylogenetische lijn bepaald: 2 (11%)
A(H1N1): 127 (41%)	A(H3N2): 185 (59%)	16 (89%)	B/Yamagata/16/88: 12 (75%)	

1) Bij deze monsters kon wegens onvoldoende virus geen subtypering met kweek of PCR worden verricht.

Tabel 3. Antigene analyse van Nederlandse influenza A(H1N1)-virusisolaten uit het seizoen 2013/2014. Weergegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentiestammen, de vaccinstam en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenerythrocyten.

Virusstam ¹⁾	Seizoen	HAR-titer ¹⁾ van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		A/California	X-181	A/N/602	A/N/007	A/N/195	A/N/529
A/California/4/2009 ²⁾		1280	1280	1280	640	1280	1280
X-181 ³⁾		640	2560	1280	1280	1280	1280
A/Netherlands/602/2009	2009/2010	1280	1280	2560	1280	1280	1280
A/Netherlands/007/2010	2010/2011	1280	1280	2560	2560	2560	1280
A/Netherlands/195/2012	2011/2012	2560	2560	1280	2560	2560	2560
A/Netherlands/529/2012	2012/2013	1280	1280	2560	1280	2560	1280
A/Netherlands/2248/2013	2013/2014	2560	1280	2560	1280	2560	2560
A/Netherlands/2256/2013	2013/2014	1280	1280	1280	1280	2560	1280
A/Netherlands/016/2014	2013/2014	640	1280	1280	1280	1280	1280
A/Netherlands/232/2014	2013/2014	1280	1280	2560	1280	2560	2560
A/Netherlands/301/2014	2013/2014	1280	1280	1280	1280	2560	2560
A/Netherlands/321/2014	2013/2014	1280	1280	2560	1280	2560	2560

1) Alle virusstammen werden aangekweekt op MDCK-cellen. Virusnamen: de laatste twee cijfers geven het jaar aan waarin de stam werd geïsoleerd. De titer in de HAR is de omgekeerde waarde van de hoogste verdunning van het frettenantiserum in de betreffende kolom die de hemagglutinatie van kalkoenerythrocyten door een standaarddosis van het influenzavirus in de betreffende rij nog juist volledig remt. Homologe titers zijn vet gedrukt. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet van informatief. Binnen één kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij alleen titerverschillen van ten minste een factor vier als significant worden beschouwd. Kader: zie tekst.

2) A/California/4/2009 is nauw verwant aan A/California/7/2009, die de WHO-A(H1N1)-vaccinreferentiestam was/zal zijn voor de seizoenen 2010/2011 tot en met 2014/2015.⁹

3) X-181, een reassortant van A/California/7/2009, was de vaccinstam voor de seizoenen 2012/2013 en 2013/2014.⁹

Tabel 4. Antigene analyse van Nederlandse influenza A(H₃N₂)-virusisolaten. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen, vaccinstammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met kalkoenerijthryocytten.

Virusstam ¹⁾	Seizoen	HAR-titer ¹⁾ van antiserum van fretten geïnfecteerd met									
		A/Brisbane	A/Perth	A/Victoria	IVR-165	X-223A	A/N/377	A/N/009	A/N/700	A/N/622	A/N/2249
A/Brisbane/10/2007 ²⁾		640	40	320	40	80	640	80	20	80	40
A/Perth/16/2009 ³⁾		80	1280	1280	160	320	160	640	320	320	640
A/Victoria/361/2011 cel ⁴⁾		160	320	1280	320	320	160	640	320	320	320
IVR-165 ⁵⁾		320	320	1280	1280	1280	160	1280	320	320	640
X-223A ⁶⁾		320	640	2560	1280	2560	160	2560	1280	640	640
A/Netherlands/377/2008	2008/2009	1280	320	2560	320	320	2560	1280	640	640	640
A/Netherlands/009/2010	2009/2010	640	640	1280	320	640	320	2560	640	640	640
A/Netherlands/700/2011	2011/2012	320	640	2560	320	640	320	2560	1280	1280	1280
A/Netherlands/622/2012	2012/2013	160	320	2560	160	160	80	640	320	160	320
A/Netherlands/2244/2013	2013/2014	320	320	1280	320	320	160	640	160	320	320
A/Netherlands/2247/2013	2013/2014	320	320	2560	320	320	80	1280	320	320	640
A/Netherlands/2249/2013	2013/2014	160	320	1280	320	320	80	640	160	320	320
A/Netherlands/2254/2013	2013/2014	320	320	2560	320	160	80	640	640	320	640
A/Netherlands/059/2014	2013/2014	320	320	1280	320	160	80	640	160	320	640
A/Netherlands/073/2014	2013/2014	160	320	1280	160	160	80	640	160	320	640
A/Netherlands/186/2014	2013/2014	320	640	2560	640	640	160	1280	640	640	1280
A/Netherlands/198/2014	2013/2014	160	160	1280	160	160	40	320	80	320	640
A/Netherlands/231/2014	2013/2014	320	320	1280	320	160	80	1280	640	640	1280
A/Netherlands/252/2014	2013/2014	320	320	2560	320	160	80	640	1280	640	1280
A/Netherlands/284/2014	2013/2014	160	160	1280	160	160	40	640	80	160	320

1) Zie voetnoot 1 van tabel 3.

2) A/Brisbane/10/2007 was de WHO-A(H₃N₂)-vaccinreferentiestam voor de seizoenen 2008/2009 en 2009/2010.

3) A/Perth/16/2009 was de WHO-A(H₃N₂)-vaccinreferentiestam voor 2010/2011 en 2011/2012.

4) A/Victoria/361/2011 was de WHO-A(H₃N₂)-vaccinreferentiestam voor 2012/2013. Het voor deze tabel gebruikte A/Victoria/361/2011-virus was een uitsluitend in MDCK-cellen (in WHO-Londen) gekweekt preparaat; het antiserum "A/Victoria" in de tabel was hiermee (in Erasmus MC) bereid.

5) IVR-165, een reassortant van A/Victoria/361/2011, was de vaccinstam voor 2012/2013.⁸

6) X-223A was de vaccinstam voor 2013/2014. Het is een reassortant van A/Texas/50/2012, een virus dat gelijkt op A/Victoria/361/2011 en de WHO-A(H₃N₂)-vaccinreferentiestam was/zal zijn voor 2013/2014 en 2014/2015.⁹

Tabel 5. Antigene analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Victoria/2/87-lijn uit het seizoen 2013/2014. Weergegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met kalkoenerythrocyten.

Virusstam ¹⁾	Seizoen	HAR-titer ¹⁾ van antiserum van fretten geïnfecteerd met					
		B/Malaysia	B/Brisbane	B/N/385	B/N/441	B/N/2241	B/N/076
B/Malaysia/2506/2004 ²⁾		640	80	<10	80	160	80
B/Brisbane/60/2008 ³⁾		640	1280	640	1280	2560	1280
B/Netherlands/385/2009	2008/2009	40	160	320	640	320	640
B/Netherlands/441/2012	2011/2012	80	640	640	640	1280	640
B/Netherlands/463/2013	2012/2013	80	320	640	640	640	640
B/Netherlands/2241/2013	2013/2014	320	1280	320	320	1280	640
B/Netherlands/076/2014	2013/2014	640	640	640	1280	1280	1280

1) Zie voetnoot 1 van tabel 4.

2) B/Malaysia/2506/2004 was de vaccinstam voor B-virussen voor 2006/2007 en 2007/2008.

3) B/Brisbane/60/2008 was/zal zijn de WHO-vaccinreferentiestam voor de seizoenen 2011/2012 tot en met 2014/2015.⁹

Tabel 6. Antigene analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn. Weergegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentiestammen, vaccinstammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutineringsremmingstest (HAR) met kalkoenerijthryocytten.

Virusstam	Seizoen	HAR-titer ¹⁾ van antiserum van fretten geïnfecteerd met							
		B/Florida	B/Wisconsin	BX-51B	B/Massachusetts	B/N/087	B/N/415	B/N/039	B/N/257
B/Florida/4/2006 ²⁾		1280	640	1280	640	1280	1280	640	160
B/Wisconsin/1/2010 ³⁾		320	640	640	640	320	640	160	640
B/Massachusetts/2/2012 ⁴⁾		640	640	1280	640	640	1280	320	1280
BX-51B ⁵⁾		1280	640	1280	320	640	1280	320	160
B/Netherlands/087/2004	2003/2004	160	320	320	320	640	640	640	80
B/Netherlands/415/2012	2011/2012	320	320	640	640	640	1280	640	80
B/Netherlands/039/2013	2012/2013	640	640	1280	2560	1280	2560	1280	1280
B/Netherlands/154/2014	2013/2014	320	320	320	1280	640	1280	640	1280
B/Netherlands/201/2014	2013/2014	160	160	320	640	640	640	640	640
B/Netherlands/206/2014	2013/2014	160	160	320	1280	640	640	1280	640
B/Netherlands/250/2014	2013/2014	320	640	640	1280	640	1280	640	1280
B/Netherlands/257/2014	2013/2014	80	160	160	640	320	320	320	640
B/Netherlands/258/2014	2013/2014	160	640	640	640	640	640	320	640

1) Zie voetnoot 1 van tabel 3.

2) B/Florida/4/2006 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2008/2009.

3) B/Wisconsin/1/2010 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor het seizoen 2012/2013.⁸

4) B/Massachusetts/2/2012 was/is de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2013/2014 en 2014/2015.

5) BX-51B, een reassortant van B/Massachusetts/2/2012, was/zal zijn de vaccinstam voor 2013/2014 en 2014/2015.⁹

Tabel 7. Gevoeligheid van influenzavirusisolaten uit week 40 van 2013 – week 39 van 2014 voor antivirale middelen

Herkomst	Totaal getest	Subtype (aantal)	Genotypische testen ¹⁾					Fenotypische testen ²⁾	
			Tenminste NA 275	Tenminste NA 119	Tenminste NA 292	NA B virussen	M2 blockers	oseltamivir	zanamivir
RIVM	78	A(H1N1)pdm09 (32)	32/32 275H	nt	nt	nt	20/20 S31N	18/18 NR	18/18 NR
		A(H3N2) (41)	nt	41/41 119E	41/41 292R	nt	30/30 S31N	19/19 NR	19/19 NR
		B/Victoria2/87 (1)	nt	Nt	nt	1/1 geen mutaties	nt	1/1 NR	1/1 NR
		B/Yamagata/16/88 (4)	nt	nt	nt	2/2 geen mutaties	nt	3/3 NR	3/3 NR
Erasmus MC	296	A(H1N1)pdm09 (122)	1/122 H275Y ³⁾	nt	nt	nt	nv	1/12 SGR ³⁾	2/2 NR ³⁾
		A(H3N2) (174)	nt	171/171 119E	166/166 292R	nt	nv	4/4 NR	4/4 NR

NA = neuraminidase

nt = niet toepasbaar, nv = niet verricht

1) Genotypische testen, RIVM: A(H1N1)pdm09 NA 275 en A(H3N2) NA 119 en NA 292 met SNP RT-PCR, en een deel van de klinische monsters met voldoende hoge virusconcentratie: sequenzen van het complete NA segment en het complete M segment direct op de klinische monsters; Erasmus MC: A(H1N1)pdm09 NA 275 en A(H3N2) NA 119 en NA 292 met SNP RT-PCR

2) Fenotypische testen: RIVM: in-huis fluorescentie neuraminidaseremmingstest; Erasmus MC: NA-Star[®], Roche. Het niveau remming wordt vastgesteld aan de hand van de v₅₀-verandering in IC₅₀ waarde ten opzichte van de mediane IC₅₀ over ten minste 15 eerdere normale IC₅₀ waarden. Influenza A virussen met <10-voudige verandering in IC₅₀ en influenza B virussen met <5 verandering in IC₅₀ vertonen 'normale remming' (NR). Influenza A virussen met een 10- tot 100-voudige stijging in IC₅₀, of influenza B virussen met een 5- tot 50-voudige stijging in IC₅₀ vertonen 'gereduceerde remming' (GR). Virussen met 'sterk gereduceerde remming' (SGR) zijn influenza A virussen met een >100-voudige stijging in IC₅₀ of influenza B virussen met een >50-voudige stijging in IC₅₀.

3) De A(H1N1)pdm09 stam met de H275Y-mutatie vertoonde in de fenotypische test (NA-Star[®], Roche) een sterk gereduceerde inhibitie door oseltamivir en een normale inhibitie door zanamivir.