

RIJKSINSTITUUT VOOR VOLKSGEZONDHEID EN MILIEUHYGIËNE
BILTHOVEN

Rapport nr. 243614001
VIROLOGISCHE NIVEL/RIVM-SURVEILLANCE
VAN INFLUENZA-ACHTIGE ZIEKTEN (IAZ)
IN HET SEIZOEN 1992/93.

J.C. de Jong, A.I.M. Bartelds (NIVEL)
en A.M. van Loon september 1993

Dit onderzoek werd verricht in opdracht en ten laste van de Geneeskundige
Hoofdinspectie van de Volksgezondheid in het kader van project 243614.

VERZENDLIJST

- 1 - 5 Geneeskundige Hoofdinspectie van de Volksgezondheid
- 6 Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
- 7 Plv. Directeur-Generaal van de Volksgezondheid
tevens Hoofddirecteur Financiering en Planning
- 8 Hoofddirecteur voor de Gezondheidsbescherming
- 9 Hoofdinspectie voor de Geestelijke Volksgezondheid
- 10 Drs. J.K. van Wijngaarden, arts, Geneeskundige Hoofdinspectie
- 11 Depôt van Nederlandse Publicaties en Nederlandse Bibliografie
- 12 Dr. E. Claas, Nationaal Influenza Centrum
- 13-68 Deelnemende artsen Continu Morbiditeitsregistratie van het Nederlands Instituut
voor onderzoek van de Eerstelijnsgezondheidszorg (NIVEL)
- 69 Dr. J.D.A. van Embden, projectleider respiratoire infecties
- 70 Gezondheidsraad, Commissie Influenzavaccinatie.
- 71 Prof.Dr. N. Masurel, directeur Nationaal Influenza Centrum
- 72 Microbiologisch Diagnostisch Centrum AZU/RIVM
- 73 Prof. Dr. J. van der Zee, voorzitter begeleidingscommissie Peilstations NIVEL
- 74 Directie Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne
- 75 Ir. B. Bloemberg, hoofd IMA-CCM
- 76 Prof.Dr. G. Elzinga, Directeur volksgezondheid
- 77 Prof.Dr.Ir. D. Kromhout, Directeur sector II
- 78 Mw.Drs. J.A.M. Lijdsman-Schrijvenaars, Voorlichting en Public Relations
- 79 Prof. Dr. A.D.M.E. Osterhaus
- 80 Afdeling Respiratoire Virusinfecties VIR
- 81 Dr. J.F.P. Schellekens
- 82 Secretariaat VIR
- 83 Dr. M.J.W. Sprenger, clusterleider infectieziekten
- 84-86 Auteurs
- 87-88 Bibliotheek RIVM
- 89 Projecten- en rapportenregistratie
- 90-105 Reserve-exemplaren

INHOUDSOPGAVE

Verzendlijst	ii
Inhoudsopgave	iii
Abstract	iv
Samenvatting	v
1. Inleiding	1
2. Materialen en Methoden	2
3. Resultaten	3
3.1 De virusisoleringen	3
3.2 Lokale epidemieën	7
3.3 Symptomatologie	7
3.4 Virusisolering bij IAZ en bij andere ziektebeelden	7
3.5 Het effect van vaccinatie	9
4. Discussie	11
4.1 De virusisoleringen	11
4.2 De vroegtijdige lokale epidemieën	11
4.3 Het effect van vaccinatie	11
Conclusies	12
Literatuur	13
Bijlagen	
1. Inzendformulier	15
2. Nieuwsbrief	16
3. Verslag varkensachtig influenzavirus	18

ABSTRACT

In the season 1992/93 the clinical influenza surveillance among general practitioners participating in the NIVEL (Netherlands institute of primary health care) system was supplemented by RIVM with virological laboratory examinations. Respiratory samples were taken from 388 patients with respiratory symptoms suggestive of influenza. From 127 specimens (33%) a virus was isolated, which was influenza virus (mainly type B) in 87 cases.

Compared with virological surveillance based on virus isolations from hospital admitted patients this new influenza surveillance system proved a better early warning system. The first influenza B virus strain of the season 1992/93 isolated in the Netherlands was isolated in this system about six weeks before the start of the epidemic. It was also more efficient: it yielded 43% of all influenza virus strains of the season 1992/93 isolated in the Netherlands. The period showing many clinical cases of influenza-like illness coincided with that in which many influenza viruses were isolated.

SAMENVATTING

Na een pilot-studie in 1991/92 werd in het seizoen 1992/93 de klinische influenzasurveillance van het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Eerstelijnsgezondheidszorg (NIVEL) op grotere schaal aangevuld met etiologisch onderzoek bij in totaal 388 patiënten. Bij 127 patiënten (33%) werd een virus geïsoleerd. In 87 (69%) van de gevallen was dit een influenzavirus (meestal type B), dat vrijwel onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt in ongeveer één op de vijf monsters werd aangetroffen. De monsters werden in het Nationaal Influenza Centrum (NIC) te Rotterdam ook met een PCR-techniek onderzocht op het voorkomen van influenzavirus en van RS-virus. Rekent men de uitslagen hiervan mee dan werd bij 110 (28%) van alle patiënten een influenzavirusinfectie vastgesteld.

De resultaten van de surveillance kunnen goed worden genoemd. Dit geldt zowel in kwantitatief opzicht - 43% van de Nederlandse influenzavirusisoleringen vond plaats in genoemde surveillance - als in kwalitatief opzicht - alle vier soorten influenzavirus die er in andere laboratoria werden geïsoleerd (A-H3N2, swine-A-H3N2, A-H1N1 en B) werden ook in het NIVEL/RIVM-systeem aan het licht gebracht. Ook als "early warning system" functioneerde de surveillance goed: de eerste influenzavirusisoleringen (type B) lagen zes weken voor op het begin van de influenza-epidemie (eveneens voornamelijk type B).

De weken met veel influenzavirusisoleringen vielen samen met die met hoge aantallen klinische IAZ-registraties. Kennelijk herkenden de deelnemende artsen influenza trefzeker als een afzonderlijk klinisch beeld. Dit blijkt ook al uit het feit dat als zij de ziekte als IAZ hadden aangemeld de kans op influenzavirusisolering vijfmaal groter was dan als zij dit niet hadden gedaan.

Wat betreft de pathologie van influenza kan worden vastgesteld dat koorts boven 39,0°C en spierpijn statistisch significant verbonden waren met een grotere kans op isolering van een influenzavirus.

Op basis van genoemde resultaten verdient het aanbeveling de beschreven influenza-surveillance voort te zetten.

1. INLEIDING

Sinds 1970 organiseert het NIVEL te Utrecht een wekelijkse registratie door een vaste groep huisartsen (peilstations) van IAZ in Nederland. Hierbij worden de volgende criteria voor een IAZ gehanteerd (1,2):

- Er moet sprake zijn van een acuut begin, dus hoogstens een prodomaal stadium van drie tot vier dagen (inclusief pre-existente luchtweginfecties op een niet-ziekmakend niveau).
- De infectie moet gepaard gaan met een lichaamstemperatuur van tenminste 38°C rectaal.
- Tenminste twee van de volgende symptomen moeten aanwezig zijn: hoest, coryza, hoofdpijn, retrosternale pijn, myalgieën.

De pieken in deze NIVEL-registratie vallen vrijwel altijd goed samen met de pieken in de aantallen influenzavirusinfecties zoals die door de virologische laboratoria worden waargenomen. Welke fractie van de door de peilstations gemelde IAZ werkelijk aan het influenzavirus kan worden toegeschreven is evenwel niet duidelijk.

Een ander probleem vormt de regelmatig terugkerende vraag van artsen en publiek naar de oorzaken van de vele golven en golfjes van "griep", die het gehele jaar door optreden. Dikwijls worden deze met de echte influenza verward, maar ook los van dit misverstand is het begrijpelijk dat men de verwekkers van dit ongerief wil kennen. De patiëntgerichte laboratoriumdiagnostiek geeft onvoldoende antwoord op deze vraag. De betrokken ziektegevallen zijn, vooral als het volwassenen betreft, in het algemeen onvoldoende ernstig om door de artsen te worden geselecteerd voor (kostbaar) laboratoriumonderzoek.

Beide bovengenoemde vragen lijken beter beantwoord te kunnen worden door middel van een speciale microbiologische surveillance van respiratoire aandoeningen bij patiënten van huisartsen. Het ligt voor de hand om deze surveillance in eerste instantie te baseren op virologisch onderzoek omdat de verwekkers van "griep" bij het merendeel der gevallen onder de respiratoire virussen moeten worden gezocht (3).

Deze overwegingen waren aanleiding tot het uitvoeren van een pilot-studie met een beperkt aantal peilstations in het seizoen 1991/92. Het resultaat van deze studie was reden de surveillance in 1992/93 voort te zetten en uit te breiden tot alle 46 peilstations met 66 huisartsen.

2. MATERIALEN EN METHODEN

De peilstationartsen van NIVEL werd gevraagd of men bereid was tweemaal per week (bij voorkeur op maandag, dinsdag, woensdag of donderdag) van patiënten met IAZ een keel- en neuswat af te nemen en vergezeld van een ingevuld inzendformulier (bijlage 1) dezelfde dag per post te sturen naar het Laboratorium voor Virologie van het RIVM. In dit laboratorium werden de monsters onderzocht op de aanwezigheid van virussen. Hierbij werden ze zonder speciale markering samen met de gewone diagnostische monsters van patiënten met respiratoire aandoeningen behandeld door dezelfde analisten.

De monsters werden geënt op vier celculturen: tertiaire apeniercellen, humane diploïde longfibroblasten, en twee soorten epitheloïde cellijnen, HEp-2 en R-HeLa. De celculturen werden rollend bebroed bij 33 °C. De influenzavirussen werden getypeerd met de hemagglutinatieremmingsreactie. De overige geïsoleerde virussen werden eveneens volgens standaardmethoden geïdentificeerd (4,5).

De uitslagen werden gerapporteerd aan de inzender en in tabelvorm wekelijks in de Nieuwsbrief, zie bijlage 2.

Vanaf week 47 werd door het Nationaal Influenza Centrum (NIC) te Rotterdam in alle monsters met de polymerase chain reaction (PCR) gezocht naar influenza A en B-virus en RS-virus. Omdat deze techniek nog experimenteel was, werden de uitslagen niet aan de inzendende artsen doorgegeven. Ze werden wel vermeld in de Nieuwsbrief.

3. RESULTATEN

3.1 De virusisoleringen

In de periode van 5 oktober 1992 tot 2 april 1993 (26 weken) werden uit 34 van de 46 peilstations 388 monsters ontvangen waarvan 373 met het bijbehorende inzendformulier. Bij 118 patiënten werd een virus gekweekt dat oorzakelijk in verband kon worden gebracht met de ziekteverschijnselen. Bij 9 andere patiënten werd herpes simplex virus type 1 gekweekt; van dit virus staat niet vast dat het respiratoire symptomen kan veroorzaken. Het isoleringspercentage komt daarmee op 33% (Tabel 1). De meeste isolaties (69%) vonden plaats in de weken 4 tot 9 van 1993. Het isoleringspercentage was in deze periode 53%. Er werden 87 influenzavirusstammen geïsoleerd, hetgeen 43% van alle in Nederland geïsoleerde influenzavirusstammen is.

Tabel 1. Resultaten van virusisolering en PCR in het influenza seizoen 1992/93

Week	Aantallen monsters	Positieve bevindingen		
		Isoleringen (%)	PCR(%) ¹⁾	Totaal
41/42	28	4 (14%)	-	4 (14%)
43/44	19	1 (5%)	-	1 (5%)
45/46	21	2 (10%)	-	2 (10%)
47/48	16	3 (19%)	-	3 (10%)
49/50	17	1 (6%)	2 (12%)	3 (18%)
51/52	17	5 (29%)	3 (18%)	8 (47%)
53/1	26	4 (15%)	3 (12%)	7 (27%)
2/3	32	7 (22%)	3 (9%)	10 (31%)
4/5	48	23 (48%)	5 (10%)	28 (58%)
6/7	71	40 (56%)	8 (12%)	48 (68%)
8/9	45	24 (53%)	10 (23%)	34 (76%)
10/11	24	8 (33%)	-	8 (33%)
12/13	24	5 (21%)	6 (25%)	11 (46%)
Totaal	388	127 (33%)	37 (9%)	164 (42%)
4 t/m 9	164	87 (53%)	23 (14%)	110 (67%)

¹⁾ De PCR werd uitgevoerd in het Nationaal Influenzacentrum (NIC) te Rotterdam.

Tabel 2 geeft de virusisoleringen uitgesplitst naar virus en week. De influenza B-virussen werden vooral tussen week 4 en 9 aangetroffen. Deze weken vallen in de epidemische verheffing van IAZ zoals die door het NIVEL werd gesignaleerd, zie de Figuur. A(H3N2)- en A(H1N1)-virussen kwamen in kleine aantallen later in het seizoen naar voren. Mogelijk hangt hiermee de tweede piek van IAZ samen. Over het varkensachtige influenza A(H3N2)-virus ("SwH3N2") werd eerder apart bericht, zie bijlage 3.

Tabel 2. Virusisolering en PCR-resultaten per ziekteverwekker in de loop van het influenzaseizoen 1992/93

Week	Influenzavirus					RS virus	Rhino virus	Andere resp. virussen ¹⁾
	B	A _{tot} ²⁾	AH3N2 ³⁾	AH1N1	SwH3N2			
41-46	-	-	-	-	-	-	6	cox-A9
47-52	5	1	-	-	-	5	-	adeno-3 adeno-7
53- 1	-	3	-	1	-	1	1	
2- 3	5	-	-	-	-	3	-	cox-A18
4- 5	19	3	-	-	1	2	2	adeno-2
6- 7	38	3	2	1	-	1	2	para-1 echo-9
8- 9	17	6	2	1	-	3	3	bofvirus
10-11	4	2	1	1	-	-	-	-
12-13	-	4	1	-	-	3	4	adeno-7
Totaal	88	22	6	4	1	18	18	9

¹⁾: Afkortingen: "cox-A9" is coxsackievirus type A9, "adeno-3" is adenovirus type 3, "para-1" is paraïnfuenzavirus type 1, "echo-9" is echovirus type 9. Isolering van herpes simplex, type 1 (9x) niet vermeld.

²⁾: In de PCR-methode werd geen onderscheid gemaakt tussen de influenza A-virus subtypen A(H3N2) en A(H1N1).

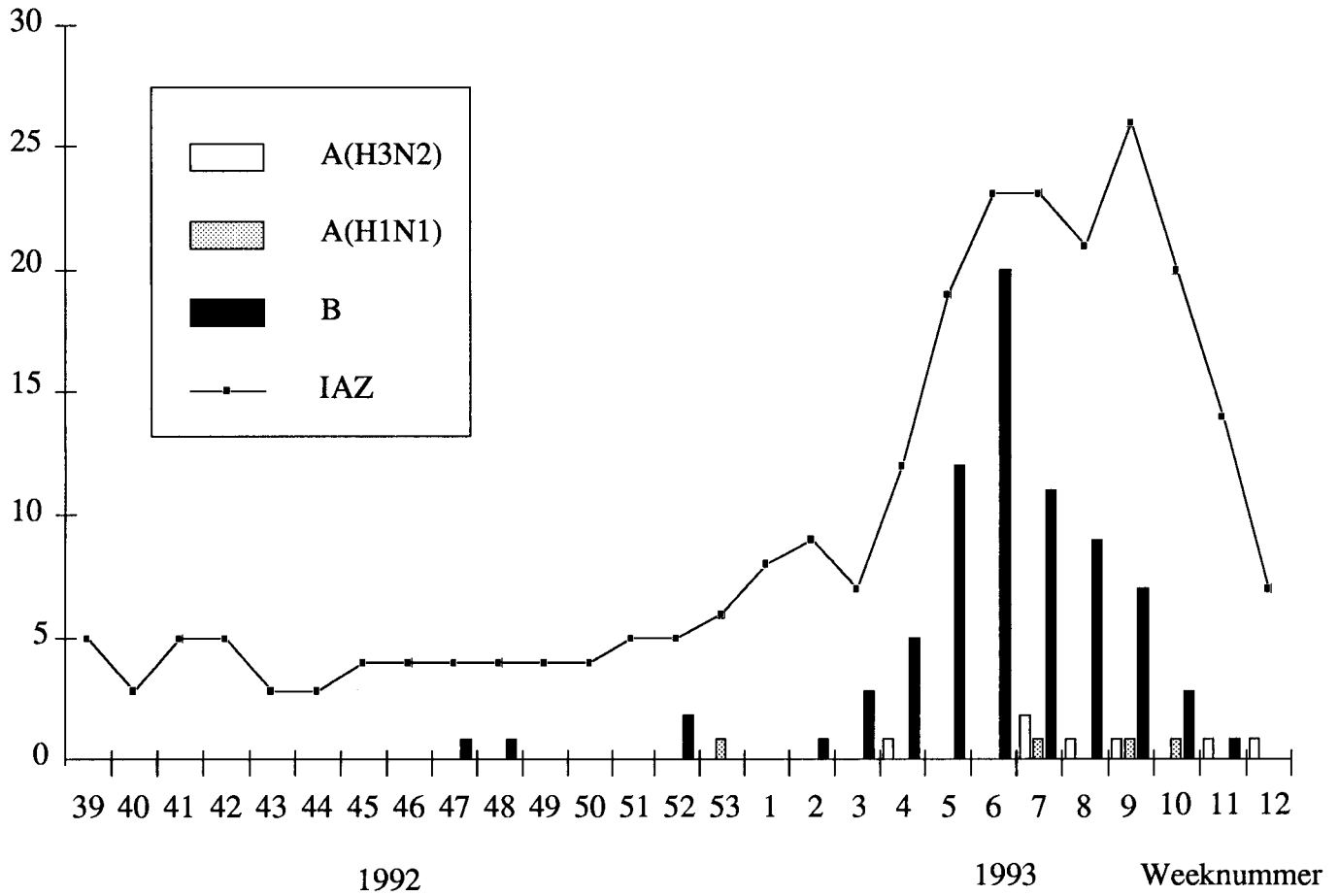
³⁾: Alle stammen gelijkend op de nieuwe vaccinstam (A/Beijing/32/92) voor het seizoen 1993/94 met uitzondering van één stam geïsoleerd in week 8-9.

Bij vergelijking met de bevindingen van routinematige virologische diagnostiek op het RIVM bij patiënten met mogelijk virale luchtwegproblematiek buiten het NIVEL-project (Tabel 3) valt op dat in het NIVEL/RIVM-systeem relatief vaker (8,6 x) influenzavirus werd geïsoleerd en relatief minder vaak (7,0 x) RS-virus. Deze verschillen zouden kunnen samenhangen met het verschil in leeftijdsverdeling van de patiënten in de twee systemen. Terwijl in de NIVEL/RIVM surveillance bijna 80% van de patiënten ouder was dan was 18 jaren, was dit maar voor ongeveer een kwart van de patiënten het geval bij het diagnostisch onderzoek (Tabel 4).

Influenza in Nederland 1992/93

Aantal influenzavirusisoleringen NIVEL/RIVM-surveillance

Aantal IAZ per 10.000 inwoners (NIVEL)



TABEL 3. Vergelijking virusisolering NIVEL/RIVM-surveillance met die van de respiratoire virusdiagnostiek op het RIVM in het seizoen 1992/93 (week 41-13)

	Surveillance (NIVEL/RIVM)	Diagnostiek (RIVM)
Geïsoleerd virus		
Influenza B-virus	76	4
Influenza A(H3N2)-virus	7	0
Influenza A(H1N1)-virus	4	0
Paraïnzavirüs	1	1
Bofvirus	1	0
RS-virus	4	11
Adenovirus	4	2
Rhinovirus	18	6
Enterovirus	3	0
Herpes simplex-virus 1	9	4
Cytomegalovirus	0	4
Totaal virus	127	32
Geen	261	123
Totaal monsters	388	153¹⁾

¹⁾ Uit twee monsters werden twee virussen geïsoleerd.

TABEL 4. Leeftijdsverdeling van patiënten met acute respiratoire aandoeningen in de NIVEL-RIVM surveillance en in het RIVM diagnostisch onderzoek (1992/93, week 41-13)

Leeftijd	Respiratoire patiënten ¹⁾		Influenza B ²⁾	
	Surveillance NIVEL/RIVM	Diagnostiek (RIVM)	Surveillance (NIVEL/RIVM)	Diagnostiek (RIVM)
< 1 jaar	5 (1%)	53 (34%)	1 (1%)	2 (50%)
1- 2 jaar	8 (2%)	19 (13%)	1 (1%)	
3- 5 jaar	9 (2%)	19 (13%)	4 (5%)	1 (25%)
6-11 jaar	31 (8%)	10 (6%)	12 (16%)	
12-17 jaar	34 (9%)	12 (8%)	14 (19%)	
18-39 jaar	164 (43%)	15 (10%)	25 (33%)	
40-59 jaar	91 (24%)	19 (13%)	14 (19%)	
60+	39 (10%)	6 (4%)	4 (5%)	1 (25%)
Alle	381 (100%)	153 (100%)	75 (100%)	4 (100%)

¹⁾ Aantallen patiënten met tussen haken het percentage van het totale aantal.

²⁾ Patiënten waarbij influenza B-virus werd geïsoleerd.

3.2. Lokale epidemieën

Bij twee lokale epidemische verheffingen van IAZ, de ene in Den Haag in november/december 1992 (arts J.C.B.M.Rensing) en de andere in Franeker in december 1992 (artsen Y.Wapstra en K.Tanis), kon middels viruskweek aannemelijk worden gemaakt dat het influenza B-virus de verwekker was. Dit is des te opmerkelijker omdat de grote landelijke epidemie van dit virus pas in februari 1993 begon (Figuur).

3.3. Symptomatologie

Teneinde het ziektebeeld influenza scherper te kunnen afgrenzen van dat bij andere respiratoire aandoeningen, werden de diverse vermelde symptomen bij patiënten met een bewezen influenzavirusinfectie vergeleken met die waarbij geen influenzavirus was geïsoleerd (Tabel 5). Hierbij werden de gegevens uit de pilot-studie 1991/92 gecombineerd met die uit 1992/93. Significante verschillen (éénzijdige vierveldtoets) werden gevonden voor:

1. **temperatuurverhoging tot 39,0°C:** bij influenza A minder vaak dan bij patiënten zonder influenzavirusisolering: $P = 0,025$.
2. **koorts boven 39,0°C:** bij influenza A vaker dan bij influenza B: $P = 0,025$; bij influenza B vaker dan bij patiënten zonder influenzavirusisolering: $P < < 0,001$.
3. **spierpijn:** bij influenza A vaker dan bij patiënten zonder influenzavirusisolering: $P = 0,025$.

3.4. Virusisolering bij IAZ en bij andere ziektebeelden

Twee honderd en twaalf patiënten van deze studie waren aangegeven in het klinische NIVEL-registratiesysteem als lijdend aan een IAZ, 62 waren niet aangemeld als lijdend aan een IAZ, terwijl voor 99 de registratie niet was vermeld op het inzendformulier voor deze studie. Treffend was dat ziektebeelden waarbij een **influenzavirus** werd geïsoleerd en waarbij de registratie was ingevuld bijna alle als IAZ aan NIVEL waren doorgegeven (Tabel 6). Het verschil tussen de verhouding IAZ: geen IAZ voor patiënten zonder en patiënten met influenzavirusisolering was sterk significant: tweezijdige vierveldtoets: $P < 0,001$. Het is duidelijk dat de artsen goed in staat zijn om influenza van andere syndromen te onderscheiden. Dit blijkt ook nog uit een andere benadering. Bij de 212 gemelde IAZ werd in 51 (24%) van de gevallen een influenzavirus geïsoleerd, bij de 62 gemelde niet-IAZ slechts in 3(5%) van de gevallen ($P = 0,01$). In hoeverre de artsen zich bij de diagnose "influenza" baseren op objectieve criteria (3) dan wel op hun deels intuïtieve "klinische blik" blijft intussen de vraag.

Bij de andere geïsoleerde virussen waren de aantallen te klein voor een zinvolle statistische vergelijking.

TABEL 5. *Symptomen bij de patiënten met bewezen influenzavirus infectie uit 1991/92 en 1992/93 in vergelijking met overige patiënten met respiratoire klachten.*

Symptomen	Percentages ¹⁾				
	A(H3N2) (n=10) ³⁾	A(H1N1) (n=11)	A totaal (n=21)	B (n=72)	rest ²⁾ (n=321)
Acuut begin	100	100	100	99	92
Hoesten	80	82	81	79	68
Rhinorrhoe	70	64	67	60	61
Keelpijn	60	64	62	68	74
Rode keel	50	36	43	33	44
Dyspnoe	0	0	0	8	9
Temp < 39°C⁴⁾	0	9	5⁵⁾	25	36
Temp ≥ 39°C⁴⁾	70	73	71	54	24
Malaise	80	73	76	69	60
Sierpijn	80	82	81	64	59
Hoofdpijn	60	64	62	63	53
Misselijk	20	9	14	11	10
Braken	0	9	5	10	8
Diarree	0	0	0	4	4

¹⁾ Percentage: 100 x aantal meldingen/aantal patiënten, waarbij het desbetreffende symptoom was vermeld. De 15 monsters zonder speciaal inzendformulier werden voor deze tabel niet meegeteld.

²⁾ Rest: alle patiënten met voldoende informatie waarbij geen influenzavirus werd geïsoleerd.

³⁾ Aantal patiënten.

⁴⁾ De som van de patiënten met een temperatuur < 39°C en die met ≥39°C is niet 100% omdat in een aantal gevallen de desbetreffende vraag op het enquêteformulier niet was beantwoord.

⁵⁾ Onderstreept: statistisch significante verschillen tussen patiënten met influenza A of B en de andere patiënten.

TABEL 6. Virusisolering bij patiënten met influenza-achtige ziektebeelden (IAZ)¹⁾ in seizoen 1992/93

Geïsoleerd virus	Melding als IAZ			Totaal
	Ja	Nee	Niet vermeld	
Influenza B-virus	42 ²⁾	1	29	72
Influenza A(H3N2)-virus	5	2	-	7
Influenza A(H1N1)-virus	4	-	-	4
Paraïnfluenzavirus	-	-	1	1
Bofvirus	1	-	-	1
RS-virus	2	1	1	4
Adenovirus	3	-	1	4
Rhinovirus	12	3	2	17
Enterovirus	-	-	3	3
Herpes simplex-virus 1	7 ³⁾	-	2	9
Geen	136	55	60	251
Totaal	212	62	99	373

¹⁾ Monsters zonder speciaal inzendformulier (15x) niet meegerekend; hieruit werd 4x influenza B-virus, 1x rhinovirus en 10x geen virus geïsoleerd.

²⁾ Statistisch significant meer "ja" dan "nee" in vergelijking met de patiënten zonder virusisolering (tweezijdige vierveldentoets: $P < 0,001$).

³⁾ Aanwijzing voor significant meer "ja" dan "nee" in vergelijking met de patiënten zonder virusisolering (tweezijdige vierveldentoets: $P = 0,10$).

3.5. Het effect van vaccinatie

Ondanks de beperkte gegevens hebben we getracht de mate van bescherming door de influenza-vaccinatie tegen influenzavirusinfecties vast te stellen. Voor de seizoenen 1991/92 en 1992/93 samen komen we op 34% bescherming (Tabel 7). Dit percentage verschilt echter niet statistisch significant van nul (vierveldentoets)!

Berekening:

$$\frac{75 : 336 \times 34 - 5}{75 : 336 \times 34} \times 100\% = 34\%$$

TABEL 7.

Effect van influenza-vaccinatie

	Influenzavirusisolering				
	Totaal	Totaal	B	A(H3N2)	A(H1N1)
Gevaccineerd	32(2) ¹⁾	4(1)	4(0)	0(0)	0(1)
Niet gevaccineerd	302(34)	66(9)	57(0)	5(3)	4(6)
Niet vermeld	39(5)	13(0)	11(0)	2(0)	0(0)
Totaal	373(41)	83(10)	72(0)	7(3)	4(7)

¹⁾ Tussen haken het totale aantal deelnemende patiënten in 1991/92, ervoor dat voor 1992/93.

4. DISCUSSIE

4.1. De virusisoleringen

De beschreven resultaten demonstrenen de grote gevoeligheid van de NIVEL/RIVM-surveillance voor influenza in vergelijking met de virusdiagnostiek (Tabel 3). Waarschijnlijk is dit te verklaren uit het feit dat de monsters voor de diagnostiek later in het ziekteproces worden afgenomen, vaak na opname in een ziekenhuis. De kans is dan groter dat het influenzavirus al niet meer aanwezig is. Volgens onze eigen ervaring neemt de kans op een influenzavirusisolering na de vijfde ziektedag sterk af (Berichten uit het RIV 1975, p 117-125). Bovendien is het ziektebeeld in het algemeen niet voldoende ernstig om virus-diagnostisch onderzoek te doen uitvoeren.

Het hogere isoleringspercentage bij RS-virus in het diagnostisch systeem heeft waarschijnlijk te maken met de gemiddeld lagere leeftijd van de patiënten voor wie deze diagnostiek werd aangevraagd (Tabel 4). Overigens was de kans op isolering van influenza B-virus bij het diagnostisch onderzoek vrijwel onafhankelijk van de leeftijd van de patiënt (Tabel 4), zodat de leeftijdsfactor geen rol lijkt te spelen bij het grotere aantal influenzavirusisoleringen in het NIVEL/RIVM-systeem.

Dat voor de verschillende isoleringsresultaten van de twee systemen technische factoren verantwoordelijk zouden zijn, is onaannemelijk. Bij beide systemen werden de monsters per post verstuurd en met dezelfde methoden geanalyseerd door dezelfde personen, die tijdens de kweekproeven niet wisten welke monsters uit het NIVEL-netwerk afkomstig waren.

Van de viruskweek- en PCR-negatieve patiënten is de oorzaak van de betreffende ziekteverschijnselen uiteraard onbekend. Mogelijkheden zijn:

- Virussen die in principe wel kweekbaar of met de gebruikte PCR aantoonbaar zijn, maar die in het betreffende monster in onvoldoende concentratie aanwezig waren.
- Virussen die niet met de gebruikte kweektechniek kunnen worden geïsoleerd en waarnaar niet met de PCR is gezocht.
- Andere micro-organismen: Mycoplasmata, Chlamydiae, bacteriën.
- Niet-infectieuze factoren, bijvoorbeeld allergie.

4.2. De vroegtijdige lokale epidemieën

De isoleringen van influenza B-virus in november/december 1992 en december 1993 in respectievelijk Den Haag en Franeker illustreren de betekenis van de NIVEL/RIVM surveillance voor het vroegtijdig signaleren van een epidemie. Behalve uit praktisch oogpunt (vaccinatie) is dit ook theoretisch interessant. Blijkbaar was het influenza B-virus al tenminste zes weken lang "latent" in ons land aanwezig, wachtend op gunstige omstandigheden om zich op grote schaal te verbreiden. Welke deze omstandigheden zijn is onbekend.

4.3. Het effect van vaccinatie

Wat betreft het effect van influenzavaccinatie zou in dit seizoen een optimale bescherming - d.w.z. 70-90% (6,7) - moeten zijn opgetreden, omdat het epidemische

(type B) virus vrijwel gelijk was aan de vaccinstam. De opzet van de virologische NIVEL/RIVM-surveillance is evenwel niet optimaal om dit effect te onderzoeken. Zo is het niet goed mogelijk om bij de gevaccineerden een passende controlegroep van niet-gevaccineerden te vinden omdat bijvoorbeeld de sociale status der patiënten niet op de inzendformulieren is vermeld, of de samenstelling van de leefgemeenschap, of het beroep. Ook zullen bijvoorbeeld gevaccineerde personen die influenza krijgen misschien eerder een arts raadplegen dan niet gevaccineerden.

Met dit voorbehoud in gedachten hebben we toch getracht uit de verkregen gegevens een indruk van de werkzaamheid van de influenzavaccinatie te verkrijgen. Hierbij stuiten we ook op een kwantitatief probleem. Onder de deelnemende patiënten waren dit seizoen te weinig gevaccineerden, namelijk slechts 32. Willen we in de toekomst toch tot een resultaat komen dan zullen we de gegevens van verschillende seizoenen moeten combineren. Weliswaar zal het beschermend effect van het vaccin van seizoen tot seizoen verschillen, maar op dezelfde manier wordt ook in de literatuur het beschermingspercentage van influenzavaccinatie berekend.

Combinatie met de pilotstudie van 1991/92 brengt ons overigens nog niet veel verder. Toen waren er slechts twee gevaccineerden vermeld. Berekent men toch de beschermingspercentages, dan komt men voor het seizoen 1992/93 op 43%, voor de twee seizoenen samen op 34% (Tabel 7). Zoals verwacht is in beide gevallen het gevonden beschermingspercentage niet statistisch significant verschillend van nul.

CONCLUSIES

De bruikbaarheid van de NIVEL/RIVM-surveillance voor de monitoring van influenza, die al in de pilot-studie van 1991/92 was gebleken, werd in het seizoen 1992/93 bevestigd.

Voor de monitoring van RS-virus daarentegen is het systeem minder gevoelig dan het diagnostische kader, waarschijnlijk wegens de hogere leeftijd der betrokken patiënten. Andere respiratoire virussen, namelijk rhinovirus, adenovirus, parainfluenzavirus en enterovirus, werden in de twee systemen even goed gesignaleerd.

De NIVEL/RIVM-surveillance geeft meer inzicht in de etiologie van minder ernstige respiratoire virusinfecties, met name van volwassenen, waarbij relatief weinig primair-diagnostisch onderzoek wordt gedaan.

De in 1991/92 en 1992/93 bereikte resultaten rechtvaardigen de voortzetting van de beschreven surveillance.

LITERATUUR

1. Evans AS. Epidemiologic concepts and methods. In: Evans AS, red. *Viral Infections of Humans*, 3^e editie; New York: Plenum, 1991: 3-49.
2. Pel JZS. Proefonderzoek naar de frequentie en de etiologie van griepachtige ziekten in de winter 1963-1964. *Huisarts en Wetenschap* 1965; 8: 321-4.
3. Gezondheidsraad: Commissie vaccinatie tegen influenza; seizoen 1992/93. Rapport nr. 14. 's Gravenhage: Gezondheidsraad 1992.
4. Lennette EH et al (red). *Laboratory Diagnosis of Infectious Diseases, Principles and Practice (Volume 2)*, Springer Verlag New York: 1988.
5. Isenberg HD (red), *Clinical Microbiology Procedures Handbook (Volume 2, section 8)*, American Society for Microbiology Washington, 1992.
6. Glezen WP, Couch RB. Influenzaviruses. In: Evans AS, red. *Viral Infections of Humans*, 3^e editie; New York: Plenum, 1991: 419-49.
7. Meyenaar IA, Wout JW van 't, Vandenbroucke JP, Furth R. van. Vaccinatie tegen influenza; aanmoedigen of aanzien? *Ned Tijdschr Geneeskd* 1992; 136: 168-72.

Met dank voor de medewerking van de peilstationartsen, de medewerkers van het NIVEL en het laboratorium voor virologie van het RIVM, waarvan wij met name T.M.Bestebroer, K.Bijlsma, C.van Dijk-Rutters, S.H.Dissel, A.Franke, A.C.Murk, A.M. Ravestein, D.Sanders, L.Sprong, C.Verweij, M.W.Verweij-Uijterwaal en A.G. Wermenbol willen noemen.

Onze dank gaat ook uit naar het NIC (dir. M.J.W. Sprenger, N. Masurel) voor het verrichten van de PCR (E.Claas, R.van Beek) en het rapporteren van de uitslagen in de Nieuwsbrief (B.M. Kempen).

Inzendformulier NIVEL/RIVM-project voor de virologische surveillance van influenza-achtige aandoeningen.

Naam arts:
 Naam patiënt:

Geboortedatum patiënt: M/V

Datum materiaal: Ziekte duur:

Aard materiaal: neus , keel (liefst beide!)

Klinische gegevens:

Symptomen:

- Acuut begin
- Hoesten
- Rhinorrhoe
- Keelpijn
- Rode keel
- Dyspnoe
- Koorts °C
- Malaise
- Spierpijn
- Hoofdpijn
- Pijn elders
- Misselijk
- Braken
- Diarree

Eventueel de aanvullende diagnose:

- Sinusitis
- Otitis
- Conjunctivis
- Pharyngitis
- Pseudocroup
- Tonsillitis
- Laryngitis
- Bronchitis
- Bronchiolitis
- Pneumonie

Gerapporteerd als IAZ: ja/nee

Andere symptomen:

Soortgelijke ziekten in omgeving
 Influenzavaccinatie voor dit seizoen: ja/nee
 Andere gegevens:

Enkele technische aanwijzingen:

- De onbeënte transportvloeistof wordt het best ingevroren bewaard, bv. in het vriesvak van de koelkast. De vloeistof blijft op deze wijze ongeveer een jaar bruikbaar, zodat niet op de vervaldatum behoeft te worden gelet.
- Na beënting de transportvloeistof direct versturen. Kan dit niet, dan bewaren bij + 4°C (niet invriezen).
- Materiaal afnemen tot uiterlijk 5 dagen na het begin der ziekte, in later materiaal te weinig virus.
- Materiaal afnemen op maandag tot en met donderdag.

Niet invullen door inzender

Datum ontvangst materiaal:

Voorlopige uitslag:

Datum:

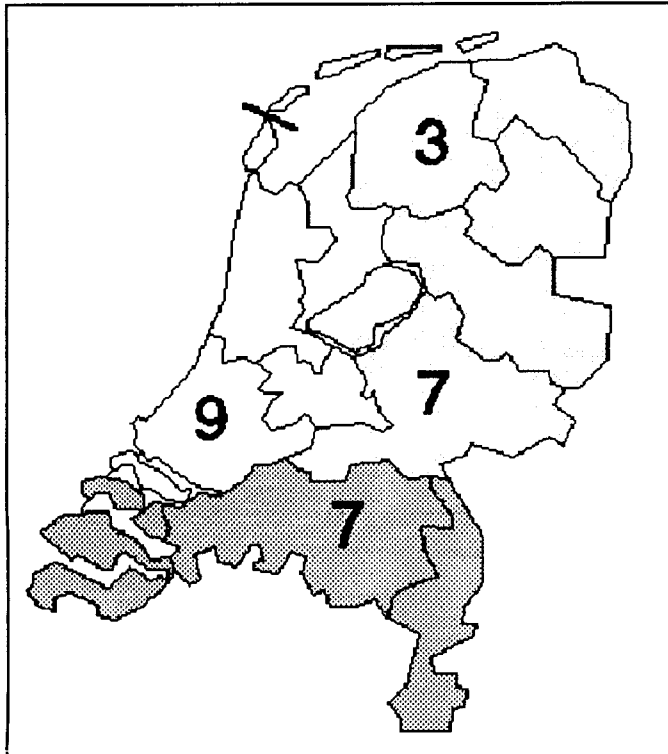
Definitieve uitslag:

Datum:

NIEUWSBRIEF INFLUENZA SURVEILLANCE '92-'93

Een uitgave van: Nationaal Influenza Centrum (NIC), Nederlands instituut voor onderzoek van de eerstelijnsgezondheidszorg (NIVEL), Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Geneeskundige Hoofdinspectie (GHI).

INFLUENZA-SEIZOEN VOORBIJ



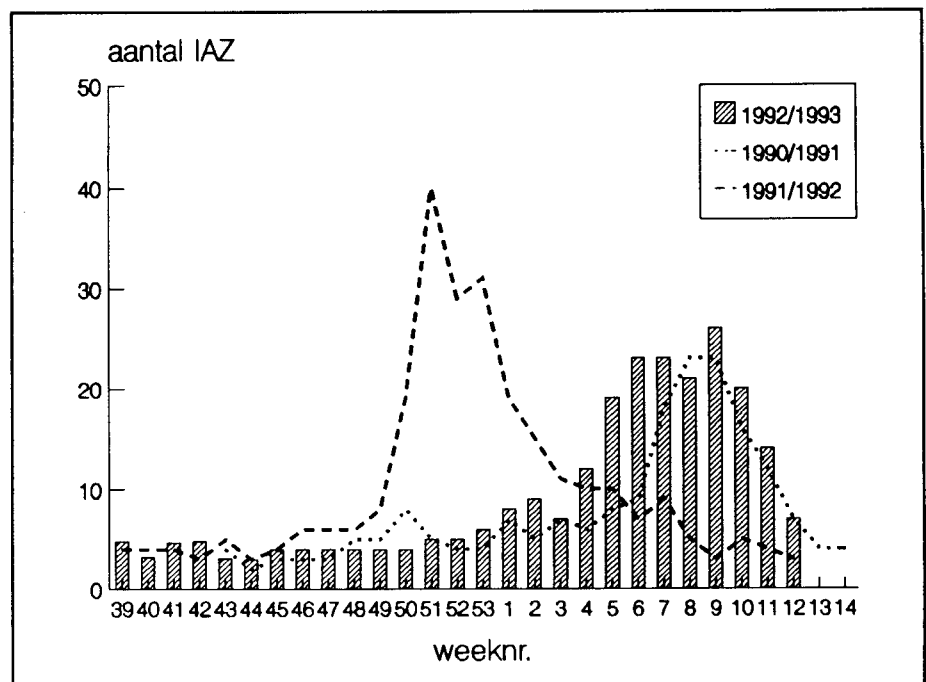
EVALUATIE NIEUWSBRIEF

De Influenza Nieuwsbrief is dit seizoen voor de eerste maal samengesteld.

Deze nieuwsbrief vormt de weerslag van de samenwerking op het gebied van influenza-surveillance tussen GHI - NIVEL - RIVM en NIC. Oorspronkelijk werd de nieuwsbrief gestuurd naar alle GGD-en, de virologische laboratoria en de peilstationhuisartsen. Het was verheugend te constateren dat zich gedurende het seizoen ook andere belangstellenden meldden. Zij hebben alsnog de nieuwsbrief ontvangen. Nu het eind van het seizoen heel dicht nadert, willen we graag een en ander evalueren. Op pagina 2 vindt u hierover meer informatie.

Daar we kunnen stellen dat het influenza-seizoen 1992/1993 voorbij is heeft het NIVEL voor week 13 geen nieuwe IAZ cijfers gemeld. De gegevens in het kaartje links en de onderstaande grafiek zijn dus nog dezelfde als die van week 12.

Aantal Influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) per 10.000 inwoners per regio (NIVEL) weeknr. 12 (voorlopig)



Aantal Influenza-achtige ziektebeelden (IAZ) '92-'93 per week, per 10.000 inwoners (week 12: voorlopige cijfers) (NIVEL)

RESULTATEN RESPIRATOIR VIROLOGISCHE SURVEILLANCE BIJ PEILSTATION-HUISARTSEN (NAAR AFNAMEDATUM)

Weeknummer:	43/44	45/46	47/48	49/50	51/52	53/1	2/3	4/5	6/7	8/9	10/11	12/13	14
Totaal monsters:	18	21	15	18	19	23	33	48	71	45	24	16	2
Influenza A					1*	1+2*		1+2*	4	3+3*	2	1+3*	
Influenza B			2	1*	2		4+1*	17+2*	31+7*	16+1*	4		
RS-virus			1	1*	1+2*	1+1*	1+2*	1+1*	1*	3*		3*	
Adenovirus					2			1					
Enterovirus													
Rhinovirus	1	2				1		2	2	1			
Overig				1		2	2	1	2	1	2		
Niets geïsoleerd	17	19	12	16	11	15	23	20	24	17	16		

*: uitslag alleen in de PCR (NIC)

RIVM/NIVEL

ENQUETE

Vanaf dit moment verschijnt de Influenza Nieuwsbrief nog slechts incidenteel. Dit zal het geval zijn totdat er nieuwe influenza-activiteit valt te constateren.

Wij zouden graag uw mening over deze eerste jaargang van de nieuwsbrief vernemen. Daartoe hebben we een korte vragenlijst opgesteld. Deze neemt zeer weinig tijd in beslag.

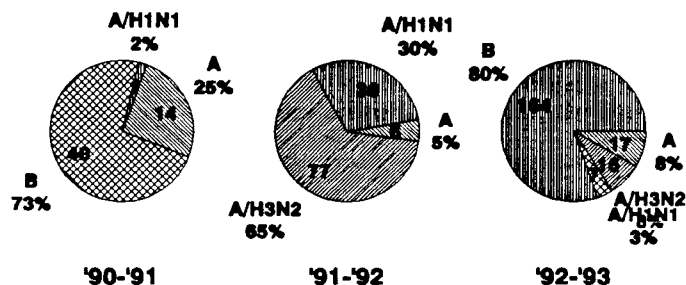
Met behulp van bijgevoegde portvrije antwoord-enveloppe kunt u het formulier aan ons retourneren. De enquêtes zullen volledig anoniem worden verwerkt. Indien u meedoet verzoeken wij u vriendelijk de vragenlijst vóór donderdag 29 april a.s. aan ons terug te sturen. De resultaten worden in een speciale editie van de nieuwsbrief bekend gemaakt.

Wij stellen uw medewerking zeer op prijs. Bij voorbaat onze hartelijke dank.

Verder bedanken we iedereen die in het afgelopen seizoen een bijdrage heeft geleverd aan het tot stand komen van deze nieuwsbrief. Dit geldt in het bijzonder voor de personen en instanties die in het kader rechts zijn vermeld.

N.B. In nieuwsbrief nummer 22 dient A/Beijing/1989 te worden gelezen als A/Beijing/1992.

TYPERING INFLUENZA ISOLATEN



NIC

Dit bulletin komt tot stand in samenwerking met de volgende personen en instanties:

GHI, Rijswijk, Dhr. Jan K. van Wijngaarden, arts Geneeskundig inspecteur infectieziekten.
 RIVM, Bilthoven, Dr. Jan C. de Jong, viroloog
 NIVEL, Utrecht, Dhr. Aad I.M. Bartelds, huisarts, peilstationcoördinator
 NIC, Rotterdam, Prof. Dr. N. Masurel, arts-viroloog, directeur, hoofd virologie EUR/AZR

Redactiesecretariaat:

Brigitte Boxstart
 Nationaal Influenza Centrum, i.s.m. de SRVI
 Afdeling virologie, Erasmus Universiteit
 Postbus 1738
 3000 DR Rotterdam
 tel: 010-4087539 / 4088064 fax: 010-4365145

Vragen, op- of aanmerkingen, maar ook aanvullingen en suggesties zijn welkom bij de redactie.

167/93

**TWEE GEVALLEN VAN HUMANE INFECTIE MET
VARKENS-INFLUENZA A(H3N2)-ACHTIG VIRUS
IN NEDERLAND.**

SAMENVATTING

In november 1992 en januari 1993 werden twee influenza A(H3N2)-virusstammen geïsoleerd waarvan het op grond van immunologisch en biochemisch onderzoek waarschijnlijk is dat ze afkomstig zijn uit de varkenspopulatie. De onderlinge verschillen in de RNA-sequenties tussen de twee stammen sluiten een direct epidemiologisch verband tussen de twee besmettingen uit. De virussen werden geïsoleerd bij twee jonge kinderen met lichte respiratoire aandoeningen, die woonden in respectievelijk Oosterwijk en Laren (Gelderland). Laatstgenoemde patiënt werd bemonsterd in het kader van de NIVEL/RIVM-surveillance van luchtwegziekten; bij hem kon een indirect contact met varkens worden vastgesteld.

Voor verdere verspreiding van deze virussen onder de mens lijkt weinig gevaar te bestaan. In het algemeen geldt dat de varkensinfluenzavirussen, die al vele jaren intensief onder de varkens circuleren, onvoldoende aan de mens zijn aangepast om zich hierin te kunnen handhaven. Bovendien vertonen het varkensinfluenza A(H3N2)-virus, en de beide bovengenoemde humane virussen, een sterke kruisreactie met een humaan H3N2-virus dat in het seizoen 1989/90 uitgebreid is voorgekomen onder de bevolking. Deze heeft daartegen dus een goede groepsimmunitet kunnen opbouwen.

De patiënten.

1. In 1992 werd op het streeklaboratorium te Tilburg (Dr.M.F.Peeters) uit een keelwat afgenomen op 26 november bij een 11 maanden oud meisje uit Oosterwijk een influenza A(H3N2)-virus geïsoleerd. Dit virus kreeg later de code A/Nederland/5/93 (N5). Het kind was opgenomen met ademhalingsmoeilijkheden. In het ziekenhuis werd op een röntgenfoto een niet-ernstige bronchopneumonie waargenomen. Na enkele dagen was het meisje genezen. In gesprekken met de ouders kon geen direct of indirect contact met varkens, paarden enz. worden vastgesteld. De vader is sportleraar.

2. In het kader van de dit seizoen volledig gestarte NIVEL/RIVM-surveillance werd op 28 januari 1993 te Laren (Gelderland) bij een 22 maanden oude jongen een neuskeelwat afgenomen door de peilstationhuisarts Dr.S.Rijpma te Laren. Hieruit werd op het RIVM een influenza A(H3N2)-virus gekweekt dat de code A/Nederland/35/93 (N35) kreeg. Evenals patiënt 1 vertoonde ook dit kind slechts weinig symptomen. Er ontwikkelde zich snel koorts (39,8°C), een rode keel en verschijnselen van malaise. De jongen werd niet in een ziekenhuis opgenomen en was drie dagen later alweer beter. De vader, voorman op een plasticfabriek, helpt dagelijks zijn vader op diens boerderij bij de verzorging van de varkens. Onder deze dieren werd echter in de bewuste periode geen duidelijke ziekte waargenomen.

De virussen.

De geïsoleerde virussen N5 en N35 werden in het RIVM en in het NIC onderzocht met een serologische techniek - de hemagglutinatieremming ofwel HAR; het hemagglutinine is het oppervlakte-antigeen dat de grootste rol bij de immunologische afweer speelt - en met een biochemische methode, de bepaling van de nucleotidensequentie van het gen dat codeert voor het hemagglutinine (HA). Met beide methoden bleken N5 en N35 weinig te lijken op de moderne humane influenza A(H3N2)-virussen. Veel meer overeenkomst bestaat er tussen de stammen onderling en met de in de 70-er en 80-er jaren bij varkens geïsoleerde H3N2-virusstammen als A/swine/Brabant/84 en A/swine/Utrecht/4/85.

Serologisch gelijken alle vier genoemde virussen sterk op de humane virusstammen A/Port Chalmers/1/73 uit 1973 en, hoewel minder duidelijk, op A/England/42/72 uit

1972 (Tabel). Dit blijkt uit de hoge titers van de frette-antisera tegen deze humane virussen. Opvallend is verder de sterke kruisreactie van N5 en N35, de beide varkensvirussen en de humane virussen uit 1972 en 1973 met de stam A/Shanghai/11/87, die pas 14 jaar na het Port Chalmers-virus is verschenen. Een ander anti-A/Shanghai-antiserum vertoonde dezelfde hoge reactiviteit met deze virussen. Bedoelde kruisreactie werd bevestigd door het Britse Virus Reference Centre te Colindale (Dr.P.Chakraverty). De praktische betekenis van dit verschijnsel komt later ter sprake.

Sequentie-analyse.

Van de stam N5 en van 10 referentiestammen werd het complete HA-gen gesequenced (HA1-gen van N5 door Dr.E.Claas van het NIC). Duidelijk onderscheidt het "varkenscluster" zich van het cluster van de moderne humane stammen (Dendrogram 1). Anders uitgedrukt: het verschil in sequentie tussen N5 en A/Lyon/1149/91 (de hoofdvariant uit 1991/92) bedraagt 137 nucleotiden, dat tussen N5 en A/swine/Brabant/84 slechts 66, hetgeen verwacht mag worden wegens het tijdsverschil van 8 jaar (A/Lyon/1149/91 en A/Victoria/2/90 bijvoorbeeld verschillen 10 nucleotiden). Van stam N35 is alleen het HA1-gen gesequenced. Uit de resultaten hiervan blijkt dat ook deze stam in het varkenscluster thuishoort (Dendrogram 2). Gevoegd bij de serologische gegevens wijst dit alles overtuigend op de porcine herkomst van althans het HA-gen van N5 en N35. Of ook de andere zeven RNA-fragmenten (genen) van deze virussen van het varkens-H3N2-virus afkomstig zijn, wordt door Dr.Claas onderzocht in het laboratorium van professor R.G.Webster in Memphis (USA).

De stammen N5 en N35 verschillen onderling ook aanzienlijk. In het HA1-gen zijn 43 nucleotiden verschillend. Op 25 van deze posities is N35, en op 18 is N5 identiek aan de beide varkensvirussen. Men zou kunnen zeggen dat N35 van de twee virussen het meest "varkensachtig" is. Het grote verschil tussen N5 en N35 wijst erop dat deze twee virussen zich jarenlang onafhankelijk van elkaar hebben ontwikkeld. Wel zijn er daarnaast nog 23 posities waarin N5 en N35 aan elkaar gelijk zijn, maar verschillen van A/swine/Brabant/84 en A/swine/Utrecht/4/85.

Commentaar.

Influenzavirussen van de mens zijn wel besmettelijk voor varkens maar kunnen zich in het algemeen niet in deze dieren handhaven. Hierop zijn echter een paar uitzonderingen bekend. In 1918 heersten er naast de grote pandemie onder mensen ook griepepidemieën onder de varkens. In het begin van de dertiger jaren werden uit deze dieren influenza A(H1N1)-virussen geïsoleerd. Deze waren slechts in geringe mate verwant aan die welke in diezelfde periode bij de mens werden aangetroffen.

Serologisch onderzoek bij mensen (Andrewes et al, 1935; Masurel, 1976) maakte echter aannemelijk dat de pandemie in 1918 bij mens en varken werd veroorzaakt door een virus met ongeveer dezelfde oppervlakte-antigeenstructuur als het varkens A(H1N1)-virus had in 1930 en thans nog steeds bezit.

In 1976 veroorzaakte het varkens A(H1N1)-virus een kleine maar geruchtmakende epidemie onder recruten in Fort Dix in de VS. Hierbij bleek het vermogen van het virus tot transmissie van mens op mens waarbij ook ziekte optrad. Tegelijk werd duidelijk dat het virus niet in staat was zich buiten het legerkamp te verspreiden ondanks het ontbreken van neutraliserende antistoffen tegen dit virus in het grootste deel van de bevolking. Toch leidde dit incident in de VS tot het organiseren en gedeeltelijk uitvoeren van vaccinatie tegen dit virus bij de gehele bevolking. De reden hiervoor was de mogelijkheid van recombinatie van het varkensvirus met een humaan influenza A-virus. Hierbij zou een virus hebben kunnen ontstaan dat inwendig "humaan" is, en dus virulent voor de mens, en uitwendig "varken", waardoor het geen last van de specifieke immuniteit van de bevolking heeft.

Bij het influenza A(H3N2)-virus lijkt de situatie analoog. Serologisch onderzoek bij varkens in Engeland rond 1968 toonde aan dat deze dieren in ongeveer dezelfde tijd besmettingen met het H3N2-virus opliepen als de mens (Kilbourne et al., 1975). In het begin van de 80-er jaren werden bij vele varkens in Europa influenza A(H3N2)-virussen geïsoleerd, die sterk leken op het H3N2-virus dat in 1973 had geheerst bij de mens, prototype: A/Port Chalmers/1/73. Mogelijk slaagde het humane H3N2-virus er pas in 1973 in zich zó aan het varken aan te passen dat het zich blijvend in deze diersoort kon handhaven. Net als bij het H1N1-virus is zijn HA-antigeenstructuur daarbij tot nu toe niet veranderd.

De serologisch bepaalde prevalentie van zowel het H1N1- als het H3N2-virus bij varkens ligt in Nederland rond de 50% (Masurel et al., 1983; Elbers et al., 1990). Overdracht van het H1N1-virus op de mens, al dan niet gepaard gaande met symptomen, is meermalen vastgesteld (Dowdle en Hattwick, 1977; de Jong et al., 1988). Rond stallen met zieke varkens in de VS bleken 19 van de 25 jonge diervverzorgers antistoffen tegen het varkens-H1N1-virus te bezitten (Wells et al., 1991). Treden er ziekteverschijnselen op, dan is de patiënt ook weer besmettelijk voor andere personen. Een verder doorlopende infectieketen is echter nooit gerapporteerd.

De twee thans beschreven infecties vormen voor zover ons bekend de eerste waargenomen infecties met het H3N2-virus van het varken. De bron ligt naar alle waarschijnlijkheid in de varkenspopulatie maar hoeveel achtereenvolgende humane gastheren de beide stammen hebben gehad alvorens de twee betreffende kinderen te besmetten is niet bekend. De grote verschillen in de nucleotidensequenties van het HA-gen van de beschreven stammen N5 en N35 wijzen op een jarenlange onafhankelijke ontwikkeling in de varkenspopulaties rond Oosterwijk en Laren. Door isolering van H3N2-virussen uit varkens in deze gebieden en sequentie-bepalingen van hun HA-genen zou deze gedachte kunnen worden getoetst.

Het epidemiologisch potentieel van varkensinfluenza A(H3N2) virussen voor de mens lijkt vooralsnog gering omdat nog niet eerder infecties zijn vastgesteld met dergelijke virussen. Wel is het theoretisch denkbaar dat het virus bij één van de sporadische besmettingen gaat recombineren met een modern humaan influenza A-virus dat toevallig gerwijze gelijktijdig dezelfde persoon heeft geïnfecteerd. Zoals boven al voor het H1N1-virus is uiteengezet kan hierbij een recombinant ontstaan die inwendig "modern humaan" en uitwendig "varken" is. In dit geval dreigt er echter nog geen gevaar wegens de vermelde kruisreactie van de varkensvirussen met A/Shanghai/11/87. Deze variant circuleerde uitgebreid in het seizoen 1989/90 zodat personen ouder dan drie jaar hiertegen een redelijke groepsimmunitet zullen bezitten.

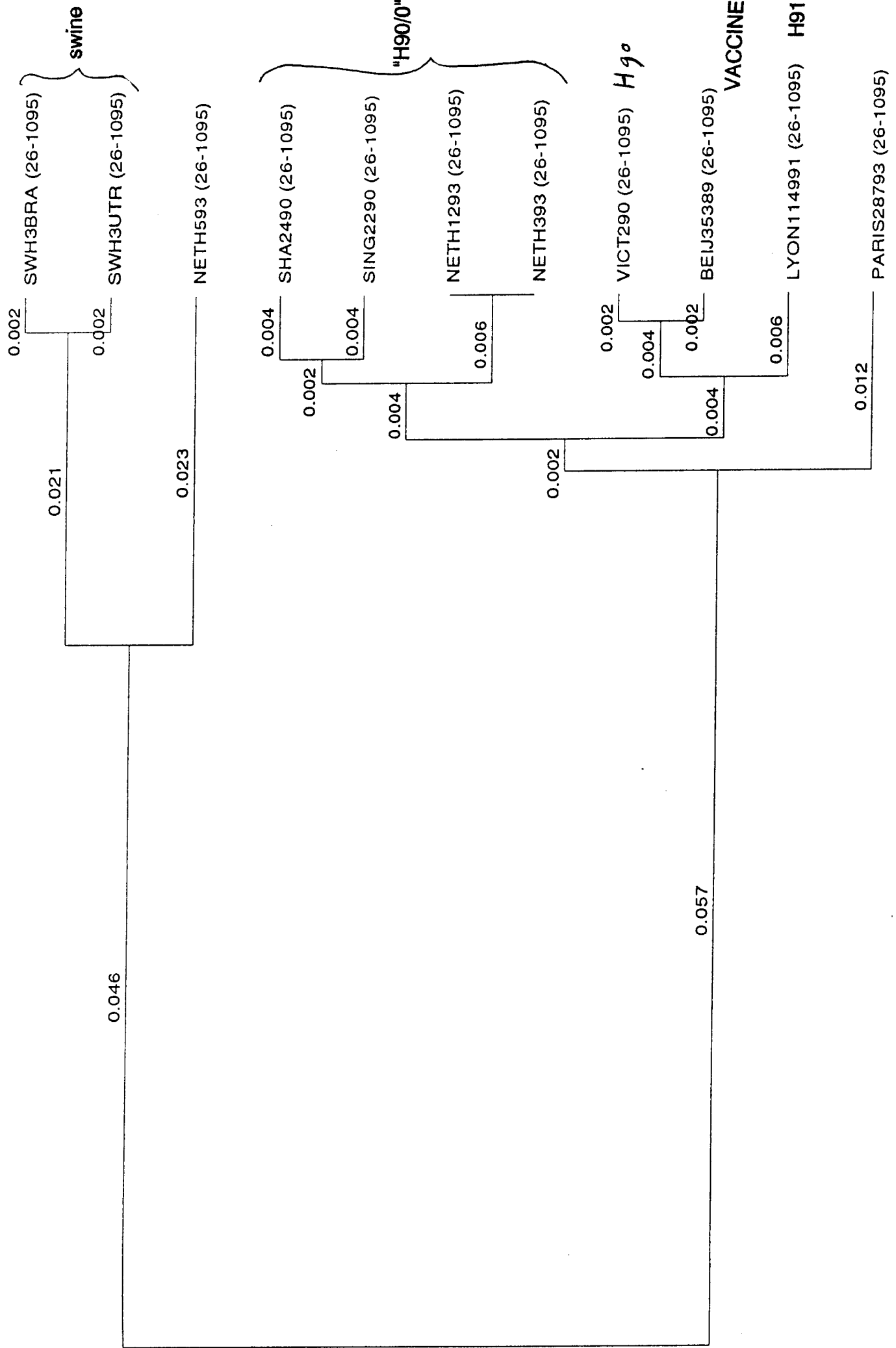
April 1993
Laboratorium voor Virologie

J.C.de Jong
K.Bijlsma
T.M.Bestebroer
C.Verweij

Referenties

1. Andrewes CH, Laidlaw PP, Smith W. Influenza: Observations on the recovery of virus from man and on the antibody content of human sera. *Brit J Exp Path* 1935; 16: 566-582.
2. de Jong JC, Paccaud MF, de Ronde-Verloop FM, Huffels NH, Verweij C, Weijers TF, Bangma PJ, van Kregten E, Kerckhaert JAM, Wicki F, Wunderli W. Isolation of swine-like influenza A(H1N1) viruses from man in Switzerland and the Netherlands. *Elsevier* 1988; 139: 429-437.
3. Elbers ARW, Tielen MJM, Cromwijk WAJ, Hunneman WA. Sero-epidemiological screening of pig sera collected at the slaughterhouse to detect herds infected with Aujeszky's disease virus, porcine influenza virus and *Actinobacillus (Haemophilus) pleuropneumoniae* in the framework of an integrated quality control (IQC) system. *Vet Quarterly* 1990; 12: 221-230.
4. Kilbourne ED, et al. Animal influenza: Its significance in human infection - summary of influenza workshop VI. *J Infect Dis* 1975; 131: 602-612.
5. Masurel N. Swine influenza virus and the recycling of influenza A virus in man. *Lancet* 1976; ii: 244-247.
6. Masurel N, de Boer GF, Anker WJJ, Huffels ADNHJ. Prevalence of influenza viruses A-H1N1 and A-H3N2 in swine in the Netherlands. *Comp Immun Microbiol Infect Dis* 1983; 6: 141-149.
7. Wells DL, Hopfensperger DJ, Arden NH, Harmon MW, Davis JP, Tipple MA, Schonberger LB. Swine influenza-virus infections - Transmission from ill pigs to humans at a Wisconsin agricultural and subsequent probable person-to-person transmission. *J Am Med Assoc* 1991; 265: 478-481.

DENDROGRAM 1. Nucleotide sequences of the HA1-genes of influenza A(H3N2) viruses



DENDROGRAM 2. Nucleotide sequences of the HA1-genes of swine-like influenza A(H3N2) viruses

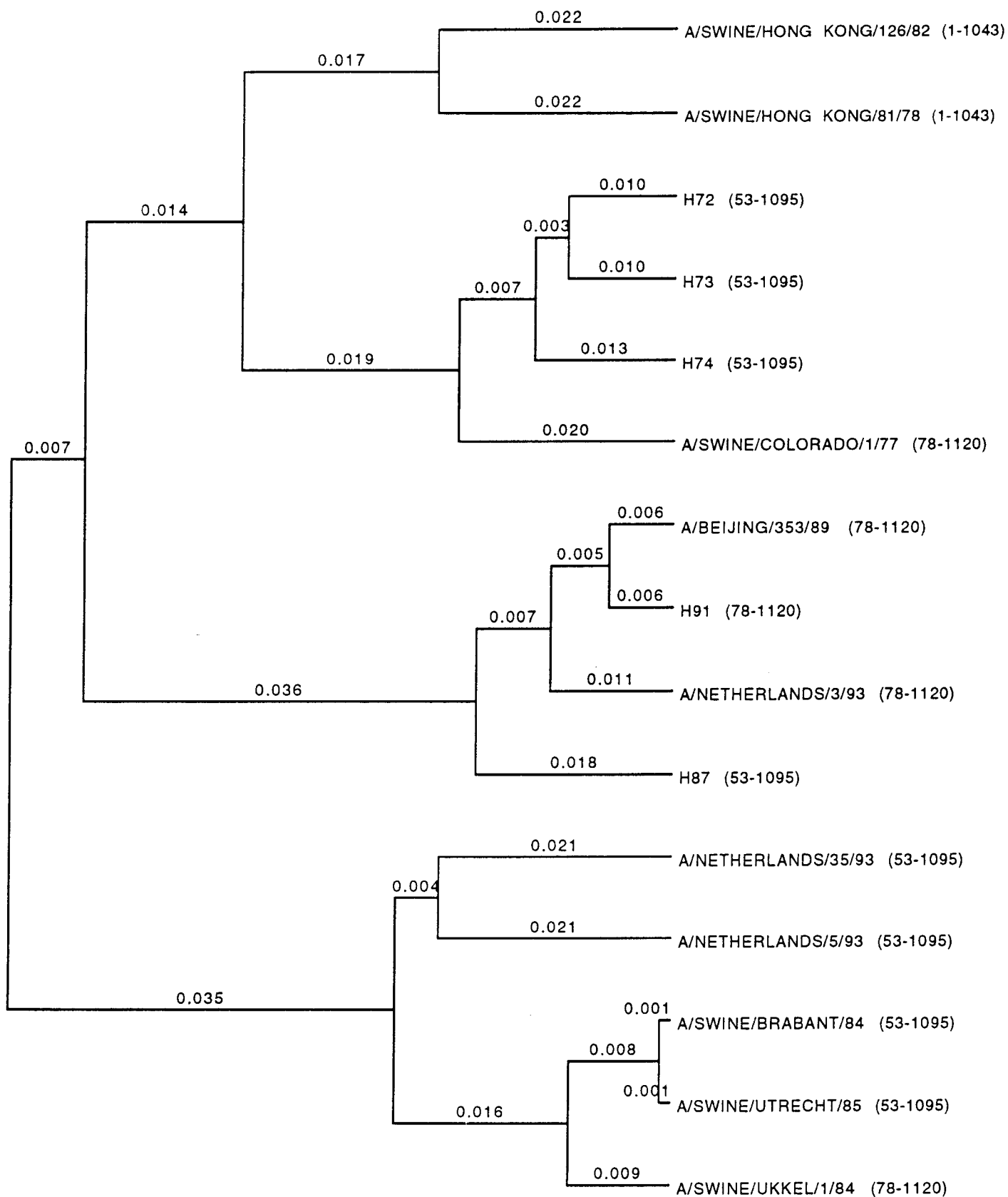


TABLE . HAEMAGGLUTINATION INHIBITION TITRATIONS WITH SWINE-LIKE INFLUENZA A(H3N2) VIRUS STRAINS AND REFERENCE STRAINS (turkey erythrocytes)

Virus strain	Passage history	HI-titres of ferret antisera to						
		Eng 1972 F434	PCh 1973 F455	Vic 1975 F83	Sich 1987 F346	Sha 1987 F368	Beij 1989 F411	Vic 1990 F400
A/Netherlands/5/93	M_xtMK₁		320		-	2560		-
A/Netherlands/5/93	M_xtMK₁ ¹⁾	160	320	-	-	1280	-	-
A/Netherlands/35/93	tMK₃	320	1280	20	-	5120	-	-
A/swine/Utrecht/4/85	E _x tMK ₁	320	1280	40	-	20480	-	-
A/swine/Brabant/84	E _x tMK ₁	320	2560	40	-	20480	-	-
A/England/42/72	E _x MK ₄	<u>5120</u>	2560	160	-	20480	-	-
A/Port Chalmers/1/73	E _x MK ₃	1280	<u>2560</u>	40	-	10240	-	-
A/Victoria/3/75	E _x MK ₃	160	320	<u>1280</u>	-	5120	-	-
A/Hong Kong/34/90*	M _x tMK ₃	-	-	-	-	1280	80	-
A/Stockholm/12/92*	M _x tMK ₁	-	-	-	-	80	-	-
A/Netherlands/3/93*	M _x tMK ₁	-	-	-	-	320	-	-
A/Sichuan/2/87	E _x tMK ₂		-		<u>2560</u>	5120	320	-
A/Shanghai/11/87	E _x E ₁		-	-	640	<u>1280</u>	80	160
A/Beijing/353/89	E _x E ₁	-	-	-	160	80	<u>1280</u>	640
A/Victoria/2/90	M _x tMK ₃		-		40	160	1280	<u>1280</u>
Homologous titres		5120	2560	1280	2560	1280	1280	1280

¹⁾ Reisolation from clinical specimen.

Lines in bold print: recent swine-like strains from humans.

"-" means < 20; a blank space means not determined; an asterisk* marks "H90/0" virus strains.

"E_x" and "M_x" denote the passages in embryonated eggs (E_x) and in mammalian cell cultures (M_x), respectively, prior to receipt of the virus strain at RIVM.