

Het influenzaseizoen 2015/2016 in Nederland: beheerst door influenza A(H1N1)pdm09- en B/Victoria/2/87-lijn-virussen

J.C. de Jong, A. Meijer, G.A. Donker, W. van der Hoek, M.M.A. de Lange, G.F. Rimmelzwaan, M.P.G. Koopmans

Samenvatting

De influenza-epidemie van het seizoen 2015/2016 begon in week 1 van 2016 en duurde 11 weken. In week 7 was de incidentie maximaal met 14,7 geregistreerde patiënten met influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners.

De A(H1N1)pdm09-virussen domineerden. Virussen van dit subtype zijn sinds de pandemie van 2009 antigenetisch niet significant veranderd en het gebruikte vaccin was tegen deze virussen dus optimaal werkzaam. Evenals in het voorgaande seizoen, behoorde het circulerende A(H1N1)pdm09-virus fylogenetisch tot clade 6B.1.

Daarnaast werden ook frequent influenza B-virussen van de fylogenetische lijn B/Victoria/2/87 (clade 1A) waargenomen. Binnen deze lijn was sinds het seizoen 2013/2014 wel antigene drift opgetreden. Het in 2015/2016 gebruikte vaccin bevatte echter een virus van de lijn B/Yamagata/16/88, zodat de vaccinstam dus niet overeenkwam met de meeste B-virussen. Bij de zelden aangetroffen virussen van de B/Yamagata/16/88-lijn (clade 3) werd, vergeleken met seizoen 2013/2014, geen significante antigene drift geconstateerd.

Influenza A(H3N2)-virussen werden weinig frequent gedetecteerd. Fylogenetisch behoorden de meeste tot clade 3C.2a en enkele tot clade 3C.3b, die beide het voorgaande seizoen ook al circuleerden.

Voor het seizoen 2015/2016 op het noordelijk halfrond had de WHO de volgende vaccinsamenstelling aanbevolen:¹

- voor A(H1N1)pdm09: een A/California/7/2009-achtig virus;
- voor A(H3N2): een A/Switzerland/9715293/2013-achtig virus;
- voor B: een B/Phuket/3073/2013-achtig virus, van de lijn B/Yamagata/16/88.

Van de 1247 geteste virussen was er één A(H1N1)pdm09-virusisolaat, dat een sterk verminderde gevoeligheid voor oseltamivir vertoonde. Een deel van de virussen in dit isolaat bevatte de H275Y-aminozuursubstitutie in het neuraminidase. Eén A(H3N2)

virus vertoonde sterk verminderde gevoeligheid voor oseltamivir en zanamivir, mogelijk veroorzaakt door de aangetroffen E105K-aminozuursubstitutie.

Abstract

The influenza epidemic in the 2015/2016 season in the Netherlands lasted for 11 weeks. The antigenically unchanged A(H1N1)pdm09-viruses prevailed. Also influenza B viruses from the phylogenetic lineage B/Victoria/2/87 were frequently detected. These were shown to differ antigenically from viruses of this lineage circulating since the 2013/2014 season. In contrast, the few isolated influenza B viruses from the phylogenetic lineage B/Yamagata/16/88 did not display substantial antigenic drift. Influenza A(H3N2)-viruses were rarely observed in the 2015/2016 season. Whether they deviated antigenically from the A(H3N2)-viruses circulating in the previous season could not be assessed.

Trefwoorden

Influenza, antigene drift, epidemiologie, vaccin, antivirale middelen.

Influenzavirussen

Influenzavirussen worden onderverdeeld in de typen A, B, C en D. Binnen type A worden subtypen

G.F. Rimmelzwaan, M.P.G. Koopmans, J.C. de Jong, virologen, Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Rotterdam, G.A. Donker, huisarts-epidemioloog, NIVEL Zorgregistraties eerste lijn, Peilstations, Utrecht, A. Meijer, viroloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven, W. van der Hoek, arts-epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven, M.M.A. de Lange, epidemioloog, RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Centrum Infectieziektebestrijding, Bilthoven.
Correspondentieadres: J.C. de Jong, Erasmus MC, afdeling Viroscience, Nationaal Influenza Centrum, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam, e-mail: jong7662@planet.nl.

onderscheiden, waarvan A(H₃N₂) en A(H₁N₁)pdm09 bij de mens voorkomen.² Binnen type B circuleren twee fylogenetische lijnen, de B/Victoria/2/87-lijn en de B/Yamagata/16/88-lijn, die ook anti-genetisch verschillen.³ Alle vier genoemde soorten influenzavirus ondergaan regelmatig kleine antigenen veranderingen ('antigene drift') die kunnen worden gekwantificeerd met de haemagglutinatieremmingstest (HAR).^{2,4} Het influenzavaccin dat nu in Nederland wordt gebruikt, bevat geïnactiveerd virus van beide A-subtypen en één van de twee B-lijnen en wordt jaarlijks door de WHO eventueel aangepast aan de antigenen veranderingen.

Influenzasurveillance

In Nederland wordt de influenzasurveillance uitgevoerd door NIVEL, het Nederlands Instituut voor Onderzoek van de Gezondheidszorg te Utrecht, en het Nationaal Influenza Centrum (NIC), een samenwerkingsverband van het Erasmus Medisch Centrum (NIC-Erasmus MC) te Rotterdam en het Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (NIC-RIVM) te Bilthoven.

De veertig huisartspeilstations participeren in NIVEL Zorgregistraties eerste lijn registreren wekelijks het aantal bij hen consulterende IAZ-patiënten, waaruit NIVEL de landelijke IAZ-incidentie berekent.⁵ Tevens worden wekelijks steekproefsgewijs genomen neus- en keelmonsters afkomstig van bovengenoemde patiënten met IAZ of een andere acute respiratoire infectie (ARI) door het NIC-RIVM onderzocht op de aanwezigheid van influenzavirus, RS-virus, rinovirus en enterovirus en influenzavirus uit positieve monsters gekweekt. Daarnaast ontvangt het NIC-Erasmus MC influenzavirusisolaten en influenzaviruspositieve klinische monsters van diagnostische ziekenhuislaboratoria. Bij voldoende hoge virale lading (lage Ct-waarde in RT-PCR) wordt geprobeerd uit de klinische monsters influenzavirus te kweken.

Een deel van de zo verkregen virusisolaten wordt in het NIC-Erasmus MC nader geanalyseerd met de HAR.⁴ Geven antisera bereid met virussen van voorgaande seizoenen tegen virussen van het afgelopen seizoen antilichaamtiter die een factor vier of meer lager zijn dan de corresponderende homologe titers, dan is er sprake geweest van

antigene drift. Geven antisera bereid met vaccinvirussen gebruikt in het afgelopen seizoen tegen epidemische virussen van het afgelopen seizoen antilichaamtiter die een factor vier of meer lager zijn dan de corresponderende homologe titers, dan is er sprake geweest van een antigen mismatch.

Daarnaast worden de virussen uit de peilstations en uit de diagnostische laboratoria onderzocht op gevoeligheid voor antivirale middelen in respectievelijk NIC-RIVM en NIC-Erasmus MC.^{6,7} Ziekenhuizen verzenden uit zichzelf virussen die resistent zijn tegen neuraminidaseremmers naar het NIC-RIVM voor nader onderzoek.

Wekelijks worden de resultaten doorgegeven aan het European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) in Stockholm en de WHO in Kopenhagen (Europees regionaal) en Genève (mondiaal). Tevens wordt een selectie van de virusisolaten naar het WHO Collaborating Centre in Londen verzonden. Jaarlijks brengt de WHO in februari en september in Genève advies uit over de vaccinsamenstelling voor het daaropvolgende influenzaseizoen op het noordelijk respectievelijk zuidelijk halfrond.^{8,9}

Resultaten en discussie

De influenza-epidemie van het seizoen 2015/2016

Gegevens van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn lieten zien dat de influenza-epidemie van het seizoen 2015/2016 in week 1 van 2016 de epidemische drempel overschreed van 5,1 patiënten met influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners (figuur 1). Met 11 weken duurde de epidemie wat langer dan de gemiddelde lengte van een influenza-epidemie van 8 weken. De incidentie was in week 7 maximaal met 14,7 geregistreerde IAZ patiënten per 10.000 inwoners.

Overzicht van de onderzochte influenzavirussen

In het seizoen 2015/2016, weken 40 van 2015 tot en met 20 van 2016, werden door het NIC 3403 influenzavirussen onderzocht: 428 afkomstig uit de NIVEL/RIVM-influenzasurveillance en 2975 door het Erasmus MC ontvangen van diagnostische laboratoria (tabellen 1 en 2 en figuren 2 en 3). Evenals in vorige seizoenen, kon een aanzienlijk deel waarmee een kweekpoging is gedaan,

Tabel 1. Influenzavirusdetecties (n = 559) door het NIC-RIVM in respiratoire monsters van patiënten met IAZ of een acute respiratoire infectie gemeld door de peilstations van week 40 van 2015 tot en met week 20 van 2016

| Type A | | Type B | |
|---|---|---|-------------------------------------|
| Nederland: 263 (47 procent) | | Nederland: 296 (53 procent) | |
| Gesubtypeerd ¹⁾ | | Fylogenetische lijn bepaald ¹⁾ | |
| A(H ₁ N ₁)pdm09: 254 (97 procent) | A(H ₃ N ₂): 9 (3 procent) | B/Victoria/2/87: 283 (96 procent) | B/Yamagata/16/88: 13 (4 procent) |

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

Tabel 2. Influenzavirussen (n = 2975) ontvangen door het NIC-Erasmus MC uit Nederlandse diagnostische laboratoria van week 40 van 2015 tot en met week 20 van 2016

| Type A: 2028 (68 procent) | | Type B: 947 (32 procent) | | | |
|------------------------------------|----------------------------|---|--|-------------------------------------|-----------------------------------|
| Gesubtypeerd: 1920 (95 procent) | | Niet gesubtypeerd 1: 108 (5 procent) | Fylogenetische lijn bepaald: 847 (89 procent) | | Onbepaald 1): 100 (11 procent) |
| A(H1N1): 1882 (98 procent) | A(H3N2): 38 (2 procent) | | B/Victoria/2/87: 796 (94 procent) | B/Yamagata/16/88: 51 (6 procent) | |

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

niet worden gekweekt. Bij de virussen uit de peilstations was type A wederom dominant (61 procent), waarbij de A(H1N1)pdm09-virussen overheersten (97 procent van de type A-virussen, *tabel 1*). Bij type B (39 procent) waren vrijwel alle virussen van de B/Victoria/2/87-lijn (96 procent). Van een aanzienlijk aantal kon een virus gekweekt worden. Bij de virussen uit diagnostische ziekenhuislaboratoria domineerde zoals gewoonlijk type A nog meer (68 procent), met A(H1N1)pdm09 weer als meest voorkomend subtype (98 procent van de type A virussen, *tabel 2*). Bij type B werden ook hier vooral virussen van de B/Victoria/2/87-lijn gevonden (94 procent).

Karakterisering influenza A(H1N1)pdm09-virussen

Sinds het pandemisch verschijnen van A(H1N1)pdm09 in 2009 is er binnen dit subtype geen significante antigene drift opgetreden en heeft het vaccin derhalve optimale bescherming tegen de epidemische A(H1N1)pdm09-virussen geboden (*tabel 3*). Fylogenetische analyse lokaliseerde alle willekeurig geselecteerde 43 onderzochte A(H1N1)pdm09-influenzavirussen in clade 6B.1.

Karakterisering influenza A(H3N2)-virussen

Het was voor ons niet mogelijk de influenza A(H3N2)-virussen antigeen te karakteriseren. De meeste van het dit seizoen kleine aantal gedetecteerde virussen van

dit subtype bleken niet te kweken. Ook is onlangs twijfel gerezen of de traditioneel uitgevoerde HAR met A(H3N2)-virussen betrouwbare informatie geeft. Er zijn aanwijzingen dat de hemagglutinatieve van de recente A(H3N2)-virussen niet meer verloopt via het hemagglutinine, maar via het neuraminidase.¹⁰ Het gebruik van oseltamivir zou hemagglutinatieve door neuraminidase voorkomen en weer doen berusten op het hemagglutinine. Later werden deze waarnemingen bevestigd, ook door ons laboratorium. De meeste van de weinige gekweekte A(H3N2)-virussen uit het afgelopen seizoen vertoonden echter helemaal geen HA-activiteit, terwijl van de wel hemagglutinerende virussen de HA-titer bij toevoeging van 20 nM oseltamivir zo sterk daalde dat het virus onbruikbaar werd voor de HAR. De oplossing van dit probleem ligt in het gebruik van een virusneutralisatietest die momenteel in ontwikkeling is.

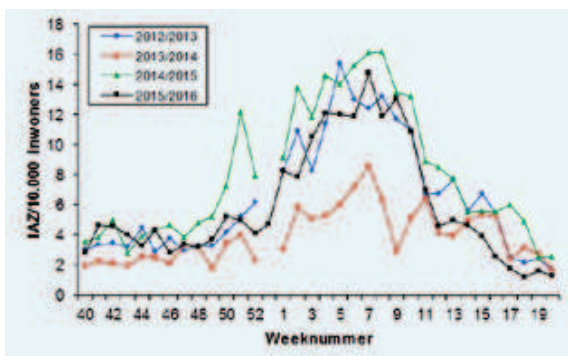
Op het NIC werden vijf A(H3N2)-virussen fylogenetisch geanalyseerd. Hiervan behoorden er twee tot clade 3C.3b en drie tot clade 3C.2a. In Europa werden voornamelijk virussen uit clades 3C.2a (74 procent) en 3C.3a (24 procent) gevonden.¹¹ De meeste virussen van clade 3C.3b zijn antigenetisch verschillend van de vaccinreferentiestam A/Switzerland/9715293/2013 (vaccinmismatch). Volgens de WHO lijken virussen van clades 3C.2a en 3C.3a antigenetisch op de vaccinreferentiestam A/Switzerland/9715293/2013, dat behoort tot clade 3C.3a.¹² In februari 2016 adviseerde de WHO de huidige A(H3N2)-vaccinreferentiestam A/Switzerland/9715293/2013 opnieuw te gebruiken voor het komende seizoen.⁸

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

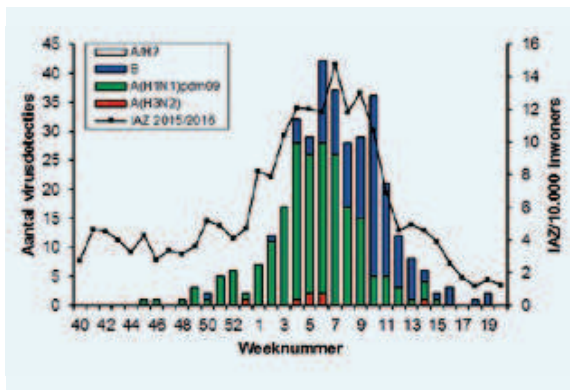
Binnen de influenza B/Victoria/2/87-lijn is er duidelijk antigene drift waarneembaar tussen de seizoenen 2011/2012 en 2015/2016. Antisera tegen B/Netherlands/441/2012 en B/Netherlands/2241/2013 gaven titers tegen virussen uit 2015/2016 die mediaan 4- respectievelijk 16-voudig lager waren dan de corresponderende homologe titers (*tabel 4*).

Fylogenetische analyse liet zien dat alle 36 onderzochte B/Victoria/2/87-lijn virussen van 2015/2016 behoorden tot clade 1A. Hierin bevindt zich vaccinreferentiestam

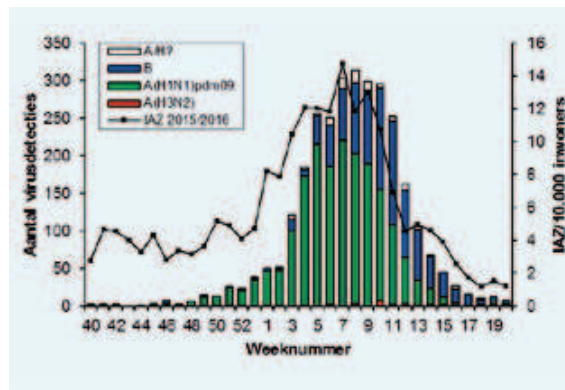
Figuur 1. Klinische influenza-activiteit in Nederland in de seizoenen 2012/2013 tot en met 2015/2016 (rode lijn) weergegeven als het wekelijkse aantal patiënten met een influenza-achtig ziektebeeld (IAZ) per 10.000 inwoners, aangemeld bij de peilstations. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.



Figuur 2. Virusdetecties in het influenzaseizoen 2015/2016 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. Tevens is weergegeven het aantal IAZ per 10.000 inwoners per week, af te lezen op de rechter verticale as. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.



Figuur 3. Virussen in het influenzaseizoen 2015/2016 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 IAZ per 10.000 inwoners per week, af te lezen op de rechter verticale as. Bron: NIVEL Zorgregistraties eerste lijn.



Tabel 3. Antigene analyse van Nederlandse influenza A(H1N1)-virusisolaten uit het seizoen 2015/2016. Weergegeven zijn de titers van frettenantiserum bereid met referentiestammen, de vaccinstam en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinerremmingstest (HAR) met kalkoenerijthocyten

| Virusstam | Seizoen | HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met | | | | |
|--|-----------|---|-------|------------|------------|-------------|
| | | A/California | X-181 | A/N/602/09 | A/N/148/15 | A/N/2917/15 |
| A/California/4/2009 [#] | | 1280 | 640 | 1280 | 6400 | 640 |
| R.A/California/7/2009 X-181 [^] | | 1280 | 2560 | 1280 | 1280 | 2560 |
| A/Netherlands/602/2009 | 2009/2010 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/Netherlands/148/2015 | 2014/2015 | 2560 | 1280 | 1280 | 1280 | 2560 |
| A/Netherlands/2917/2015 | 2015/2016 | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 | 2560 |
| A/Netherlands/2905/2015 | 2015/2016 | 2560 | 1280 | 2560 | 2560 | 5120 |
| A/Netherlands/2915/2015 | 2015/2016 | 2560 | 2560 | 2560 | 5120 | 5120 |
| A/Netherlands/2925/2015 | 2015/2016 | 1280 | 1280 | 2560 | 1280 | 2560 |
| A/Netherlands/012/2016 | 2015/2016 | 1280 | 1280 | 1280 | 1280 | 2560 |
| A/Netherlands/151/2016 | 2015/2016 | 1280 | 1280 | 2560 | 2560 | 1280 |
| A/Netherlands/996/2016 | 2015/2016 | 2560 | 1280 | 2560 | 2560 | 2560 |

* Alle virusstammen werden geïsoleerd op eieren of MDCK-cellen en kregen ten minste de laatste passage 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 hemagglutinaties van kalkoenerijthocyten door een standaarddosering van het influenzavirus in de betreffende rij nog juist volledig remt. Homologe titers zijn **vet** gedrukt. Verschillen tussen titers uit verschillende kolommen zijn niet informatief. Binnen één kolom zijn de titers wel vergelijkbaar, waarbij alleen titerverschillen van ten minste een factor vier als significant worden beschouwd.

[#] 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 2015/2016.

[^] X-181, een reassortant van A/California/7/2009, was/is de vaccinstam voor de seizoenen 2012/2013 tot en met 2015/2016.

Tabel 4. Antigene analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Victoria/2/87-lijn uit het seizoen 2015/2016. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenererythrocyten.

| Virusstam | Seizoen | HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met | | | | | | |
|-----------------------------------|-----------|---|----------|----------|----------|-----------|----------|-----------|
| | | Malaysia | Brisbane | N/385/09 | N/441/12 | N/2241/13 | N/076/14 | N/2914/15 |
| B/Malaysia/2506/2004 [#] | | 640 | 80 | < 10 | 40 | 160 | 80 | 20 |
| B/Brisbane/60/2008 [^] | | 320 | 1280 | 320 | 640 | 1280 | 640 | 320 |
| B/Neth/385/2009 | 2008/2009 | < 10 | 40 | 640 | 640 | 160 | 320 | 320 |
| B/Neth/441/2012 | 2011/2012 | < 10 | 640 | 640 | 1280 | 640 | 640 | 640 |
| B/Neth/2241/2013 | 2013/2014 | < 10 | 640 | 160 | 320 | 1280 | 320 | 320 |
| B/Neth/076/2014 | 2013/2014 | < 10 | 640 | 160 | 640 | 1280 | 640 | 640 |
| B/Neth/2914/2015 | 2015/2016 | < 10 | 40 | 320 | 320 | 80 | 320 | 320 |
| B/Neth/2922/2015 | 2015/2016 | < 10 | 40 | 320 | 320 | 160 | 160 | 320 |
| B/Neth/2928/2015 | 2015/2016 | < 10 | 20 | 320 | 320 | 80 | 160 | 160 |
| B/Neth/0833/2016 | 2015/2016 | < 10 | 40 | 320 | 320 | 160 | 320 | 320 |
| B/Neth/1153/2016 | 2015/2016 | < 10 | 20 | 320 | 160 | 160 | 160 | 160 |
| B/Neth/1597/2016 | 2015/2016 | < 10 | 20 | 320 | 320 | 160 | 160 | 160 |
| B/Neth/1739/2016 | 2015/2016 | < 10 | 10 | 160 | 320 | 80 | 160 | 160 |
| B/Neth/2973/2016 | 2015/2016 | < 10 | 40 | 320 | 320 | 320 | 160 | 160 |
| B/Neth/2308/2016 | 2015/2016 | < 10 | 40 | 320 | 640 | 80 | 160 | 160 |
| B/Neth/2307/2016 | 2015/2016 | < 10 | < 10 | 160 | 160 | 40 | 80 | 80 |
| B/Neth/3192/2016 | 2015/2016 | < 10 | 10 | 320 | 320 | 40 | 160 | 160 |

* Zie eerste voetnoot van tabel 3.

[#] B/Malaysia/2506/2004 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2006/2007 en 2007/2008.

[^] B/Brisbane/60/2008 wordt de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2016/2017.

B/Brisbane/60/2008, welke aanbevolen is door de WHO voor opname in het trivalent vaccin voor 2016/2017.⁸

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

De antisera bereid tegen influenzavirussen B/Netherlands/257/2014 uit seizoen 2013/2014 en B/Netherlands/1551/2015 uit seizoen 2014/2015 gaven beide tegen zes virusisolaten uit 2015/2016 mediane titers die minder dan een factor vier afweken van de homologe titer (tabel 5). In de B/Yamagata/16/88-lijn lijkt daarom sinds 2013/2014 geen significante antigene drift te zijn opgetreden. Het in seizoen 2015/2016 gebruikte vaccin bevatte B/Phuket/3073/2013, een virus van de lijn B/Yamagata/16/88 dat antigeen in slechts beperkte

mate afwijkt van de in dit seizoen geïsoleerde virussen van deze lijn (tabel 5). Het vaccin zal dan ook redelijke bescherming hebben geboden tegen influenza B-virussen van deze lijn.

Fylogenetische analyse liet zien dat beide onderzochte B/Yamagata/16/88-lijnvirussen van 2015/2016 behoorden tot clade 3, waarin zich ook vaccinstam B/Phuket/3073/2013 bevindt.

Vaccineffectiviteit

De vaccineffectiviteit was dit seizoen matig met brede betrouwbaarheidsintervallen (BI), zowel voor influenza A(H1N1)pdm09 (42 procent; 95 procent BI – 40 tot 76 procent) als voor influenza B (53 procent; 95 procent BI - 61 tot 86 procent).⁶

Tabel 5. Antigene analyse van Nederlandse influenza B-virusisolaten van de fylogenetische B/Yamagata/16/88-lijn uit het seizoen 2015/2016. Weergegeven zijn de titers van frettenantisera bereid met referentiestammen en representatieve Nederlandse virusisolaten, bepaald in een hemagglutinatieremmingstest (HAR) met kalkoenererythrocyten

| Virusstam | Seizoen | HAR-titer* van antiserum van fretten geïnfecteerd met | | | | |
|---------------------------------|-----------|---|----------|------------|-------------|-------------|
| | | B/Florida | B/Phuket | B/N/257/14 | B/N/1551/15 | B/N/3066/15 |
| B/Florida/4/2006 [#] | | 2560 | 1280 | 640 | 640 | 640 |
| B/Phuket/3073/2013 [^] | | 640 | 1280 | 640 | 1280 | 1280 |
| B/Neth/257/2014 | 2013/2014 | 640 | 640 | 1280 | 1280 | 1280 |
| B/Neth/1551/2015 | 2014/2015 | 640 | 1280 | 1280 | 1280 | 1280 |
| B/Neth/3066/2015 | 2015/2016 | 640 | 640 | 640 | 640 | 1280 |
| B/Neth/961/2016 | 2015/2016 | 320 | 320 | 1280 | 640 | 640 |
| B/Neth/1531/2016 | 2015/2016 | 80 | 320 | 320 | 640 | 320 |
| B/Neth/2304/2016 | 2015/2016 | 80 | 320 | 320 | 640 | 320 |
| B/Neth/3186/2016 | 2015/2016 | 160 | 320 | 640 | 640 | 640 |
| B/Neth/3202/2016 | 2015/2016 | 80 | 640 | 640 | 640 | 640 |

* Zie voetnoot 1 van tabel 3.

[#] B/Florida/4/2006 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2008/2009.

[^] B/Phuket/3073/2013 was de WHO B-vaccinreferentiestam voor 2015/2016.

Vaccinamenstelling voor het seizoen 2016/2017

In februari 2016 adviseerde de WHO voor het influenzavaccin voor het seizoen 2016/2017 op het noordelijk halfrond de volgende samenstelling:⁸

- A/California/7/2009 (H1N1)pdm09-like virus;
- A/Hong Kong/4801/2014 (H3N2)-like virus – een clade 3C.2a virus;
- B/Brisbane/60/2008-like virus – een virus van de B/Victoria/2/87-lijn.

Gevoeligheid voor antivirale middelen

Uit het seizoen 2015/2016 werden 1247 influenzavirussen – 1145 A(H1N1)pdm09, 42 A(H3N2) en 60 type B – onderzocht op gevoeligheid voor antivirale middelen. Eén virusisolaat, een A(H1N1)pdm09-virus, vertoonde een sterk verminderde gevoeligheid voor oseltamivir. Een deel van de virussen in het isolaat bevatte de H275Y-aminozuursubstitutie in het neuraminidase, wat de verminderde gevoeligheid voor oseltamivir verklaart. Het virus werd wel normaal geremd door zanamivir. Eén A(H3N2)-virus vertoonde sterk verminderde gevoeligheid voor oseltamivir en zanamivir, mogelijk veroorzaakt door de E105K-aminozuursubstitutie. Echter, in het klinisch monster kon deze aminozuursubstitutie niet teruggevonden worden.

Alle huidige influenza A-virussen zijn van nature resistent tegen de M2-ionkanaalblockers amantadine en rimantadine. Dit werd voor 41 A(H1N1)pdm09- en 4 A(H3N2)-virussen uit 2015/2016 met genetisch onderzoek bevestigd.

Conclusie

De influenza-epidemie van het seizoen 2015/2016 duurde 11 weken. De antigeen onveranderde A(H1N1)pdm09-virussen domineerden. Daarnaast werden ook frequent influenza B-virussen van de fylogenetische lijn B/Victoria/2/87 waargenomen. Hierin was sinds het seizoen 2013/2014 wel antigeen drift opgetreden. In de virussen van de zelden aangetroffen B/Yamagata/16/88-lijn daarentegen, werd in dezelfde periode geen significante antigeen drift geconstateerd. Influenza A(H3N2)-virussen werden in het afgelopen seizoen weinig frequent gedetecteerd. Of deze antigeen verschillen van de A(H3N2)-virussen in het afgelopen seizoen, kon niet worden nagegaan.

Dankbetuigingen

Ook in het seizoen 2015/2016 waren de bijdragen van de peilstationhuisartsen van NIVEL Zorgregistraties eerste lijn – registratie 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 (het NIC-Erasmus MC), M. Bagheri, T. Marzec, G. Goderski, S. van den Brink, A-M. van den Brandt, P. Overduin en A. Teirlinck (het NIC-RIVM), M. Heshusius-van Valen en J. Gravestijn (NIVEL) voor de uitstekende technische ondersteuning.

Potentieel belangenconflict: G.F. Rimmelzwaan is parttime medewerker van ViroClinics Biosciences BV, een bedrijf dat contractresearch uitvoert voor de farmaceutische industrie. De andere auteurs melden geen mogelijk belangenconflict.

Referenties

1. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2015-2016 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2015;90:97-108.
2. Shaw ML, Palese P. Orthomyxoviridae. In: Knipe, DM, Howley, PM (eds). *Fields Virology*, 6th ed. (2013), Chapter 40, pp 1151 - 1185. Wolters Kluwer, Philadelphia.
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;73:4413-26.
4. De Jong JC, Meijer A, Donker GA, van der Hoek W, de Lange MMA, Rimmelzwaan GF, Osterhaus ADME. Het influenzaseizoen 2013/14 in Nederland: lage influenza-activiteit. *Ned Tijdschr Med Microbiol* 2014;22:153-61.
5. Donker GA. Jaarverslag 2015 van de Continue Morbiditeits Registratie peilstations Nederland, Utrecht, www.nivel.nl/nl/nzr/zorgverlener/huisarts-peilstations.
6. Teirlinck AC, van Asten L, Brandsema PS, Dijkstra F, Donker GA, van Gageldonk-Lafeber AB, Hooiveld M, de Lange MMA, Meijer A, van der Hoek W. Surveillance of influenza and other respiratory infections in the Netherlands: winter 2015/2016, RIVM rapport 2016-0071, Bilthoven, <http://www.rivm.nl/dsresource?objectid=rivmp:322933&type=org&disposition=inline>
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 2016b, rapport 29 september 2016. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2017 southern hemisphere influenza season.
9. Lin YP, Gregory V, Collins P, Kloess J, Wharton S, Cattle N, Lackenby A, Daniels R, Hay A. 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.
10. ECDC. Influenza virus characterisation, Summary Europe, July 2016 <http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/influenza-virus-characterisation-july-2016.pdf>
11. WHO. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2014-2015 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2014;89:93-104.
12. WHO 2016a. Recommended composition of influenza virus vaccines for use in the 2016-2017 northern hemisphere influenza season. *Wkly Epidemiol Rec* 2016;91:121-132.

Referenties behorend bij artikel 'Toepassingen van next generation sequencing voor klinische microbiologie en infectiepreventie' van p. 170-176

Referenties

1. Deurenberg RH, Stobberingh EE. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infect Genet Evol* 2008;8:747-63.
2. Bush K. Proliferation and significance of clinically relevant beta-lactamases. *Ann N Y Acad Sci* 2013;1277:84-90.
3. Reiss E, Obayashi T, Orle K, Yoshida M, Zancoppe-Oliveira RM. Non-culture based diagnostic tests for mycotic infections. *Med Mycol* 2000;38 Suppl 1:147-59.
4. Liu W, Li L, Khan MA, Zhu F. Popular molecular markers in bacteria. *Mol Gen Microbiol Virusol* 2012;14-7.
5. Junemann S, Sedlazeck FJ, Prior K, Albersmeier A, John U, Kalinowski J, et al. Updating benchtop sequencing performance comparison. *Nat Biotechnol* 2013;31:294-6.
6. Loman NJ, Misra RV, Dallman TJ, Constantinidou C, Gharbia SE, Wain J, et al. Performance comparison of benchtop high-throughput sequencing platforms. *Nat Biotechnol* 2012;30:434-9.
7. Bertelli C, Greub G. Rapid bacterial genome sequencing: methods and applications in clinical microbiology. *Clin Microbiol Infect* 2013;19:803-13.
8. Dark MJ. Whole-genome sequencing in bacteriology: state of the art. *Infect Drug Resist* 2013;6:115-23.
9. Sboner A, Mu XJ, Greenbaum D, Auerbach RK, Gerstein MB. The real cost of sequencing: higher than you think! *Genome Biol* 2011;12:125.
10. Zhou K, Lokate M, Deurenberg RH, Tepper M, Arends JP, Raangs EG, et al. Use of whole-genome sequencing to trace, control and characterize the regional expansion of extended-spectrum beta-lactamase producing ST15 *Klebsiella pneumoniae*. *Sci Rep* 2016;6:20840.
11. De Been M, Lanza VF, de Toro M, Scharringa J, Dohmen W, Du Y, et al. Dissemination of cephalosporin resistance genes between *Escherichia coli* strains from farm animals and humans by specific plasmid lineages. *PLoS Genet* 2014;10:e1004776.
12. Nijhuis RH, Oueslati S, Zhou K, Bosboom RW, Rossen JW, Naas T. OXY-2-15, a novel variant showing increased ceftazidime hydrolytic activity. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1429-33.
13. Bathoorn E, Rossen JW, Lokate M, Friedrich AW, Hammerum AM. Isolation of an NDM-5-producing ST16 *Klebsiella pneumoniae* from a Dutch patient without travel history abroad, August 2015. *Euro Surveill* 2015;20.
14. Kluytmans-van den Bergh MF, Huizinga P, Bonten MJ, Bos M, De Bruyne K, Friedrich AW, et al. Presence of *mcr-1*-positive Enterobacteriaceae in retail chicken meat but not in humans in the Netherlands since 2009. *Euro Surveill* 2016;21.
15. Willmann M, El-Hadidi M, Huson DH, Schutz M, Weidenmaier C, Autenrieth IB, et al. Antibiotic selection pressure determination through sequence-based metagenomics. *Antimicrob Agents Chemother* 2015;59:7335-45.
16. Graf EH, Simmon KE, Tardif KD, Hymas W, Flygare S, Eilbeck K, et al. Unbiased detection of respiratory viruses by use of RNA sequencing-based metagenomics: a systematic comparison to a commercial PCR Panel. *J Clin Microbiol* 2016;54:1000-7.
17. Flygare S, Simmon K, Miller C, Qiao Y, Kennedy B, Di Sera T, et al. Taxonomer: an interactive metagenomics analysis portal for universal pathogen detection and host mRNA expression profiling. *Genome Biol* 2016;17:111.
18. Maiden MC, Jansen van Rensburg MJ, Bray JE, Earle SG, Ford SA, Jolley KA, et al. MLST revisited: the gene-by-gene approach to bacterial genomics. *Nat Rev Microbiol* 2013;11:728-36.
19. Jolley KA, Maiden MC. BIGSdb: Scalable analysis of bacterial genome variation at the population level. *BMC Bioinformatics* 2010;11:595.