



Briefrapport 210011001/2008

F.D.H. Koedijk et al

Incidentie en moleculaire epidemiologie hepatitis B virus, Nederland, 2004 - 2007

Incidentie en moleculaire epidemiologie hepatitis B virus, Nederland, 2004 - 2007

RIVM Briefrapport 210011001/2008

Auteur: F.D.H. Koedijk

Co-auteurs RIVM: E.L.M. Op de Coul, J. Cremer, S. Hahné, R.A. Coutinho, H.J. Boot

Co-auteurs GGD Amsterdam (cluster Infectieziekten): R. van Houdt, S.M. Bruisten, J.A.R.
van den Hoek, R.A. Coutinho

Co-auteurs GGD Rotterdam-Rijnmond/ Erasmus MC: M. Schutten, I.K. Veldhuijzen, J.H.
Richardus, namens het Rotterdams HBV onderzoeksverband

Contact:

Femke Koedijk

Epidemiologie en Surveillance / Centrum Infectieziektebestrijding (CIb)

Femke.koedijk@rivm.nl

Inhoudsopgave

Samenvatting	5
1. Achtergrond	7
2. Doelstellingen	9
3. Methoden	11
3.1 Medisch-ethische toetsing	11
3.2 Methode en werkwijze	11
3.3 Moleculaire technieken	12
3.4 Statistische analyses	12
4. Resultaten	13
4.1 Deelname	13
4.2 Aantal infecties	13
4.3 Incidentie en risicofactoren	14
4.4 Moleculaire epidemiologie	16
4.5 Regionale verschillen	19
4.6 Vaccinatiecampagne	20
5. Discussie	23
Dankbetuiging	27
Referenties	29
Bijlage 1	33
Bijlage 2	35

Samenvatting

In 1992 is door de WHO aanbevolen om universeel te gaan vaccineren tegen hepatitis B. Gezien de lage prevalentie van hepatitis B in Nederland, heeft Nederland deze universele vaccinatie (nog) niet ingevoerd. Daarentegen is in november 2002 een selectief vaccinatieprogramma van start gegaan, onder andere gericht op gedragsgebonden risicogroepen (homo- en biseksuele mannen, harddruggebruikers, prostituees en heteroseksuelen met wisselende partners).

Het ministerie van VWS heeft het RIVM de opdracht gegeven het HBV risicogroepenbeleid te evalueren. Het doel hierbij is om de effectiviteit te bepalen door te onderzoeken of de transmissie van hepatitis B in Nederland is verminderd en de incidentie van acute hepatitis B is gedaald.

Van alle gerapporteerde acute HBV patiënten tussen 2004 en 2007 werden epidemiologische gegevens en voor zover beschikbaar bloedmonsters verzameld. Na DNA isolatie en amplificatie werd de sequentie van het HBV S-gen (648 bp) bepaald, en fylogenetisch geanalyseerd. Tevens werden de sequentiegegevens gekoppeld aan epidemiologische informatie. In dit rapport beschrijven we de resultaten na vier jaar (2004-2007) gegevensverzameling en gaan we in op de HBV genotypenverdeling en de verdeling van de risicogroepen over Nederland. Om dit te kunnen vergelijken met de situatie voordat er gevaccineerd werd, zijn ook de aangiftdata uit 2003 meegenomen, wat een opstartjaar was voor de vaccinatiecampagne gericht op gedragsgebonden risicogroepen.

In 2007 is het aantal meldingen van acute hepatitis B gedaald met 33% in vergelijking met 2003. Hoewel het absoluut aantal besmettingen door zowel homo- en biseksueel contact als door heteroseksueel contact afnamen in deze periode, bleven het de meest gerapporteerde transmissieroutes (respectievelijk 34% en 28%). Bij homo- en biseksuele mannen steeg de mediane leeftijd van besmetting significant van 38 naar 42 jaar.

Er werden 6 genotypen gevonden: A (65%), B (2%), C (3%), D (22%), E (5%) en F (4%). Van de patiënten met genotype A was 47% besmet door homo- of biseksueel contact en 22% door heteroseksueel contact. Het genotype A cluster was erg homogeen met veel identieke sequenties (55%), maar dit aandeel identieke sequenties nam over de tijd af. Van degenen met genotype D was 42% besmet door heteroseksueel contact en 15% door homo- of biseksueel contact. Binnen genotype D werden ook enkele subclusters gevonden, voornamelijk gerelateerd aan Turkije/Marokko of aan Suriname/Nederlandse Antillen. De overige genotypen

kwamen minder vaak voor in Nederland en vaak werd een epidemiologische relatie gevonden met Azië (genotype B en C) of met Afrika (genotype E).

Concluderend kan gesteld worden dat het aantal acute HBV-infecties is afgenomen sinds 2003, met name door een afname in besmettingen door seksueel contact. Daarnaast was er een significante toename in de mediane leeftijd van HBV-geïnfecteerde homo- en biseksuele mannen. Beide effecten zijn te verwachten bij een effectieve vaccinatiecampagne.

Deze studie laat de meerwaarde van genotypering zien; er is een doorgaande transmissie van HBV onder homo- en biseksuele mannen, terwijl bij heteroseksuelen veel vaker sprake is van nieuwe introducties, onder andere via chronische dragers uit HBV endemische gebieden. Door het screenen van migranten, met counseling en vaccinatie van contacten, zou de verspreiding van hepatitis B onder heteroseksuelen mogelijk kunnen afnemen.

Gezien de voortdurende transmissie onder homo- en biseksuele mannen, blijft het van belang deze groep als doelgroep te zien voor HBV vaccinatie; omdat de transmissie in deze groep niet afhankelijk is van import uit hepatitis B-endemische landen kan door vaccinatie groepsimmunitet in Nederland bereikt worden.

Ook indien universele HBV vaccinatie van kinderen wordt ingevoerd in Nederland, blijft de vaccinatie van risicogroepen de komende jaren van groot belang voor de bestrijding van HBV infectie.

1. Achtergrond

Hepatitis B is wereldwijd de meest voorkomende leverziekte. Naar schatting zijn er 350 miljoen mensen drager van het hepatitis B virus (HBV) en de mortaliteit ten gevolge van hepatitis B bedraagt circa 1 miljoen per jaar. Deze mortaliteit is vooral toe te schrijven aan de complicaties van chronische hepatitis B, in het bijzonder levercirrose en hepatocellulair carcinoom.¹

Hepatitis B kan via percutaan of permucosaal contact met bloed of lichaamsvloeistoffen worden overgedragen. Transmissie vindt doorgaans plaats tijdens seksueel contact, bloed-bloed contact of perinataal. Hepatitis B kan ook 'horizontaal' worden overgedragen, bijvoorbeeld tussen kinderen binnen een gezin. De leeftijd van infectie is invers gecorreleerd met het risico op chronische infectie. Op volwassen leeftijd leidt een acute infectie in 5% tot 10% van de gevallen tot een chronische infectie.²

Wereldwijd zijn er grote verschillen in de prevalentie van HBV infectie.³ In Noordwest Europa is de prevalentie van chronische hepatitis B laag (0,2%-0,5% in Nederland^{4,5}), in tegenstelling tot sommige landen in Azië en Afrika, waar de prevalentie kan oplopen tot 20%.⁶

In het afgelopen decennium zijn de meeste Europese landen overgegaan tot universele vaccinatie voor hepatitis B, zoals aanbevolen door de WHO in 1992.⁷ De effecten daarvan zijn in verschillende landen zichtbaar.⁸⁻¹¹ In een aantal Noord-Europese landen (Groot-Brittannië, Ierland, Nederland en de Scandinavische landen) is deze universele vaccinatie echter (nog) niet ingevoerd, vanwege de lage prevalentie van HBV infectie.

In Nederland is wel in november 2002 een selectief vaccinatieprogramma van start gegaan, onder andere gericht op gedragsgebonden risicogroepen (homo- en biseksuele mannen, harddruggebruikers, prostituees en heteroseksuelen met wisselende partners).¹² Deze groepen komen in aanmerking voor een gratis vaccinatie via GGD-en, soa-poliklinieken en outreach activiteiten (actieve benadering van de doelgroepen buiten de GGD). Daarnaast worden sinds 1 januari 2003 ook alle baby's met minimaal één ouder uit een hepatitis B endemisch gebied (prevalentie dragerschap >2%) gevaccineerd via het rijksvaccinatieprogramma. Al sinds 1989 wordt aan alle zwangerenscreening op HBV aangeboden, met vaccinatie van kinderen van chronisch geïnfecteerde moeders.

Het ministerie van VWS heeft het RIVM de opdracht gegeven het HBV risicogroepenvaccinatiebeleid te evalueren. Het doel hierbij is om de effectiviteit te bepalen door te onderzoeken of de transmissie van hepatitis B in Nederland is verminderd en de incidentie van acute hepatitis B is gedaald.

Een evaluatie is van belang omdat het risicogroepenbeleid mogelijk zou kunnen falen doordat: 1) risicogroepen moeilijk bereikbaar zijn, 2) risicogroepen mogelijk al zijn geïnfecteerd voordat vaccinatie wordt aangeboden, 3) bij ongeveer een kwart van de gemelde acute hepatitis B -patiënten (in de aangifte) de transmissieroute onbekend is. Daarentegen lijken in andere landen, weliswaar diegenen met een hoge prevalentie, de resultaten van de universele vaccinatieprogramma's veelbelovend.^{7,13-16}

Om de effectiviteit van de risicogroepen benadering te kunnen evalueren is, naast de aangiftecijfers, aanvullend epidemiologisch onderzoek nodig waarbij informatie over transmissienetwerken wordt verzameld. Uit eerder onderzoek is gebleken dat genotypering, in combinatie met epidemiologische gegevens, van grote waarde kan zijn voor het in kaart brengen en het bestrijden van infectieziekten.¹⁷⁻²⁰

Op dit moment zijn er wereldwijd 8 verschillende genotypen van HBV bekend (A-H).²¹⁻²⁴ Genotype A en D komen het meest voor in Europa, de overige genotypen hebben een verschillende geografische spreiding en komen wereldwijd voor.^{3 18}

In Nederland zijn tot nu toe genotype A tot en met G aangetroffen.^{19, 25-27} Het meest voorkomend was genotype A, met name bij homo- en biseksuele mannen. Na genotype A kwam genotype D het meest voor, met hierbinnen een cluster van injecterende druggebruikers en een Marokkaans cluster.^{19,26} Uit deze studies bleek eveneens overdracht plaats te vinden door dragers uit hepatitis B-endemische gebieden.

In dit rapport beschrijven we de resultaten na vier jaar (2004-2007) gegevensverzameling en gaan we in op de HBV genotypenverdeling en de verdeling van de risicogroepen over Nederland. Om dit te kunnen vergelijken met de situatie voordat er gevaccineerd werd, zijn ook de aangiftegegevens uit 2003 meegenomen. Dit was namelijk een opstartjaar voor de vaccinatiecampagne gericht op gedragsgebonden risicogroepen.

2. Doelstellingen

Het project heeft twee hoofddoelstellingen

- 1) Evalueren van het hepatitis B risicogroepenvaccinatiebeleid in Nederland. Is de transmissie van hepatitis B in Nederland verminderd en is de incidentie van acute hepatitis B gedaald?
- 2) Inzicht verkrijgen in de verspreiding van hepatitis B, de transmissienetwerken, de rol van import en het opsporen van nieuwe risicogroepen.

Om deze doelstellingen te bereiken dienen de volgende vraagstellingen te worden beantwoord:

- Welke genotypen komen voor bij verschillende risicogroepen in Nederland?
- Welke transmissienetwerken, transmissieroutes en risicogroepen kunnen worden geïdentificeerd? Verandert dit over de tijd?
- Zijn er regionale verschillen in de verdeling van genotypen bij verschillende risicogroepen?
- Wat is de gemeenschappelijke factor bij personen met hetzelfde genotype waarbij de bekende risicofactoren kunnen worden uitgesloten?
- Vindt er virusoverdracht plaats van hoog- naar laag-risicogroepen (algemene bevolking) en tussen risicogroepen onderling?
- Hoe verandert de viruspopulatie onder invloed van de vaccinatiecampagnes? En verschilt dit tussen risicogroepen met een hoge en lage vaccinatiegraad?

3. Methoden

3.1 Medisch-ethische toetsing

Dit onderzoek werd positief beoordeeld door de Medisch Ethische Commissie van het Academisch Medisch Centrum Amsterdam (kenmerk 04.17.0285, 25 februari 2004).

3.2 Methode en werkwijze

Sinds 1976 is acute hepatitis B in Nederland een meldingsplichtige ziekte in groep B. Dit betekent dat de infectie door de behandelend arts binnen 24 uur na vaststelling aan de GGD gemeld moet worden, waarna de GGD dit vervolgens meldt aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg. Sinds 2006 zijn deze taken van de Inspectie overgenomen door het Clb. Meldingscriteria voor acute HBV zijn een acute ziekte met een herkenbaar begin van symptomen (zoals donkere urine en geelzucht) of een stijging van transaminasen (ALT) én aanwezigheid van voor hepatitis B specifieke IgM antistoffen of HBsAg.²⁸

Eind 2003 zijn alle GGD-en en medisch microbiologische laboratoria in Nederland benaderd om medewerking aan dit onderzoek te verlenen. Het project is opgezet in samenwerking met de GGD Amsterdam, de GGD Rotterdam en het Erasmus MC, waarbij de deelnemende GGD-en onderling verdeeld werden (RIVM:33, Amsterdam: 5, Rotterdam: 1).

Voor het verzamelen van de bloedmonsters en epidemiologische informatie werd door het RIVM en de GGD Rotterdam gebruik gemaakt van Osiris. Een groot deel van de gegevens wordt standaard via Osiris verzameld (zoals meldingsdatum, geslacht, geboortedatum, postcode, datum diagnose, overlijden, vaststelling diagnose, HBV-vaccinatie, mogelijke bron/plaats van besmetting, geboorteland, meest waarschijnlijke transmissiebron en land van besmetting). Daarnaast zijn voor deze studie extra vrijwillige vragen toegevoegd aan Osiris, zoals de koppeling van de epidemiologische gegevens en de bloedmonsters (samplenummer) en enkele epidemiologische vragen (reden van testen, recent onbeschermd seksueel contact, recent gereisd naar risicogebied, risicogroep bron, injecterend druggebruik, prostitutiecontacten, aantal (homo- en heteroseksuele) partners). De GGD Amsterdam verzamelde de extra gegevens via een aparte papieren vragenlijst. De vragen waren onderling afgestemd.

Bij iedere GGD melding van een acute HBV-infectie, werd bij het betreffende laboratorium een bloedmonster opgevraagd. Er werden alleen acute HBV patiënten

geïncubeerd, omdat dit informatie geeft over HBV-stammen die recent zijn overgedragen.

De bloedmonsters van de GGD-en die met het RIVM meededen werden naar het Laboratorium voor Infectieziekten en Screening (LIS) van het RIVM gestuurd voor genotypering. De bloedmonsters van de acute HBV-patiënten die via de GGD Rotterdam gemeld werden, werden in het Erasmus MC geanalyseerd. De GGD-en wiens rapportage aangesloten was bij die van de GGD Amsterdam, stuurden de bloedmonsters naar het Streeklaboratorium van de GGD Amsterdam.

3.3 Moleculaire technieken

Met behulp van DNA isolatie, amplificatie en sequentieanalyse van een fragment van het S-gen van het hepatitis B virus (648 nucleotiden) werd het genotype bepaald.²⁹ De sequenties zijn bestudeerd aan de hand van fylogenetische analyses (Neighbor-Joining), uitgevoerd in het computerprogramma MEGA 3.1, waarbij referentiestammen uit GenBank van ieder genotype zijn meegenomen.^{30,31} Genetische afstanden zijn berekend volgens het Kimura-2-parameter model en de sterkte van de clusters werd bepaald aan de hand van 'bootstrap' analyses. Daarnaast werd met behulp van 'minimum spanning trees' (Bionumerics 5.1) diversiteit en clustering van sequenties bestudeerd. De gegevens zijn opgeslagen in een landelijke databank voor acute hepatitis B stammen.

3.4 Statistische analyses

De gegevens zijn geanalyseerd met behulp van SPSS 12.0 en Epi-info. Voor het testen van verschillen in leeftijd tussen de verschillende groepen is gebruik gemaakt van de T-test en de Chi-kwadraattoets is toegepast voor het evalueren van verschillen in proporties en voor het onderzoeken van trends in de tijd.

4. Resultaten

4.1 Deelname

Sinds de start van de studie in 2004 doen alle GGD-en (n=39) en ook de meeste medisch microbiologische laboratoria mee aan het onderzoek.

Van de 1.060 patiënten met een acute HBV-infectie in de periode 2004-2007, werd van 554 personen (52%) een bloedmonster ontvangen waarmee de HBV S-gen sequentie kon worden bepaald. Een aantal laboratoria (n=9) gaf aan niet mee te kunnen/willen werken, vanwege capaciteitsproblemen of om een andere reden, waardoor 47 bloedmonsters gemist werden. Daarnaast werden 348 bloedmonsters gemist omdat patiënten niet mee wilden werken aan het onderzoek, doordat de monsters niet bewaard waren (onder andere vanwege beperkte opslagcapaciteit) of doordat er geen of te weinig materiaal over was om op te sturen. Ook werd van 35 patiënten geen monster ontvangen, ondanks verschillende pogingen om dit op te vragen. Van 66 patiënten werd wel een bloedmonster ontvangen, maar was er geen DNA meer detecteerbaar in de monsters, zodat deze niet getypeerd konden worden. Er waren geen significante verschillen in leeftijd, geslacht, transmissieroute en regio tussen de patiënten waar wel en geen bloedmonster van ontvangen werd. Wel werd significant vaker een bloedmonster ontvangen van in Nederland geboren personen dan van personen afkomstig uit het buitenland (57% (n=444) en 42% (n=110), respectievelijk, $p < 0.05$).

4.2 Aantal infecties

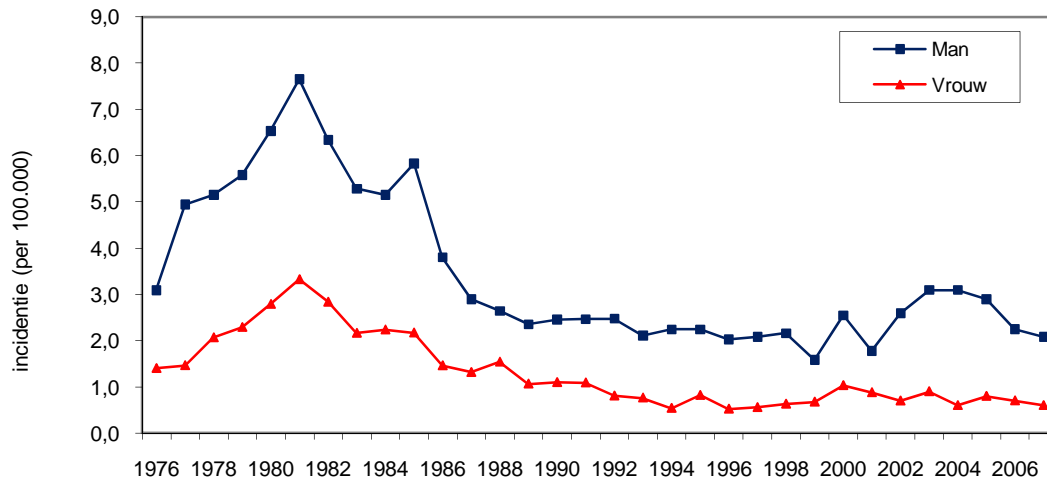
Tussen januari 2003 en december 2007 werden in totaal 1.387 acute HBV-infecties gemeld (tabel 1). Het aantal acute HBV meldingen daalde in deze periode met 33% van 327 in 2003 tot 220 in 2007.

Tabel 1: Acute hepatitis B meldingen naar epidemiologische kenmerken, 2003-2007 (Bron: Osiris)

	2003	2004	2005	2006	2007	Totaal
Aantal acute HBV meldingen	327	296	302	242	220	1387
Incidentie (per 100.000)						
Man	3,1	3,1	2,9	2,3	2,1	-
Vrouw	0,9	0,6	0,7	0,7	0,6	
Geslacht						
Man	254 (78%)	249 (84%)	233 (77%)	184 (76%)	168 (76%)	1088 (78%)
Vrouw	73 (22%)	47 (16%)	69 (23%)	58 (24%)	52 (24%)	299 (22%)
Leeftijd (mediaan ± SD)						
Man	39 ± 12	38 ± 12	38 ± 12	41 ± 13	41 ± 14	39 ± 12
Vrouw	28 ± 14	28 ± 12	28 ± 12	30,5 ± 15	29 ± 18	28,5 ± 14
Geboorteland						
Nederland	237 (72%)	210 (71%)	226 (77%)	193 (81%)	170 (77%)	1036 (75%)
Buitenland	73 (22%)	78 (26%)	68 (21%)	42 (16%)	43 (20%)	306 (22%)
Laag endemisch	24 (33%)	7 (9%)	7 (10%)	8 (16%)	2 (4%)	48 (16%)
Midden endemisch	42 (58%)	53 (68%)	50 (75%)	30 (74%)	30 (70%)	206 (68%)
Hoog endemisch	7 (10%)	18 (23%)	11 (15%)	4 (11%)	11 (26%)	51 (17%)
Onbekend	17 (5%)	8 (3%)	8 (3%)	7(3%)	7 (3%)	47 (3%)
Land van besmetting						
Nederland	244 (75%)	230 (78%)	237 (80%)	197 (82%)	167(76%)	1075 (78%)
Buitenland	43 (13%)	48 (16%)	41 (13%)	27 (11%)	38 (17%)	197 (14%)
Laag endemisch	19 (44%)	8 (17%)	7 (18%)	6 (22%)	8 (21%)	48 (24%)
Midden endemisch	20 (47%)	33 (69%)	27 (67%)	17 (63%)	24 (63%)	121 (61%)
Hoog endemisch	4 (9%)	7 (15%)	7 (15%)	4 (15%)	6 (16%)	28 (14%)
Onbekend	40 (12%)	18 (6%)	24 (8%)	18 (7%)	15 (7%)	115 (8%)
Transmissieroute						
Homo/biseksueel contact	104 (32%)	105 (36%)	106 (35%)	82 (34%)	78 (36%)	475 (34%)
Heteroseksueel contact	84 (26%)	74 (25%)	88 (29%)	76 (31%)	69 (31%)	391 (28%)
Seksueel contact aard onb.	13 (4%)	7 (2%)	4 (1%)	4 (2%)	2 (1%)	30 (2%)
Prik-/ bijtaccident	8 (2%)	7 (2%)	4 (1%)	4 (2%)	3 (1%)	26 (2%)
Intraveneus druggebruik	7 (2%)	3 (1%)	-	1 (0,4%)	2 (1%)	13 (1%)
Overig	22 (7%)	27 (9%)	11 (4%)	14 (6%)	14 (6%)	88 (6%)
Onbekend	88 (27%)	73 (25%)	89 (30%)	61 (25%)	52 (24%)	363 (26%)
Aantal bruikbare sequenties	-	160 (54%)	176 (58%)	117 (48%)	100 (45%)	553 (52%)
Genotype						
A	-	103 (64%)	114 (65%)	81 (68%)	63 (63%)	361 (65%)
B	-	4 (3%)	2 (1%)	2 (2%)	1 (1%)	9 (2%)
C	-	5 (3%)	8 (5%)	3 (3%)	2 (2%)	18 (3%)
D	-	33 (21%)	42 (24%)	19 (16%)	26 (26%)	120 (22%)
E	-	8 (5%)	5 (3%)	7 (6%)	5 (5%)	25 (5%)
F	-	7 (4%)	5 (3%)	6 (5%)	3 (3%)	21 (4%)

4.3 Incidentie en risicofactoren

De incidentie van aangiften van acute HBV varieerde in de periode 2003-2007 tussen de 1,3 en 2,0 per 100.000 inwoners. Bij mannen daalde de incidentie van 3,1 per 100.000 inwoners in 2003 naar 2,1 in 2007. Bij vrouwen daalde de incidentie van 0,9 in 2003, tot 0,6 per 100.000 inwoners in 2007 (figuur 1).



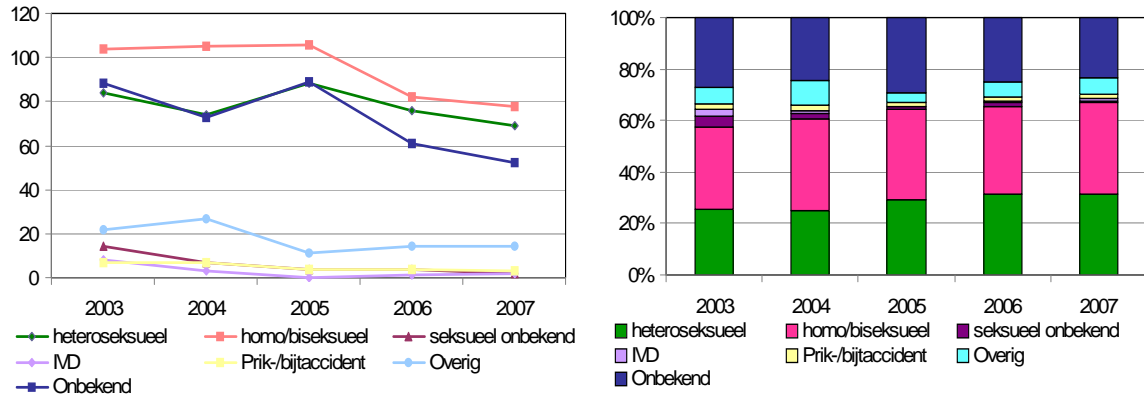
Figuur 1: Incidentie van acute HBV naar geslacht, 1976-2007

Van de 1.387 acute HBV-infecties die tussen 2003 en 2007 werden gediagnosticeerd, was 78% man en 22% vrouw. Mannen hadden bij diagnose een mediane leeftijd van 39 jaar, voor vrouwen was dit 28 jaar.

Bij zowel mannen als vrouwen bleef de mediane leeftijd bij diagnose ongeveer gelijk gedurende 2003-2007. Wanneer de mediane leeftijd per transmissieroute bekeken werd, was er een significante stijging te zien in de mediane leeftijd van besmetting bij homo- en biseksuele mannen: dit steeg van 38 jaar in 2004 naar 42 in 2007 ($p < 0,05$). Voor de overige groepen bleef de mediane leeftijd gelijk gedurende de tijd.

Van de acute hepatitis B patiënten was 75% in Nederland geboren, 22% rapporteerde in het buitenland geboren te zijn, voornamelijk in 'midden endemische landen' en bij 3% was het geboorteland onbekend (tabel 1).

Van de 1.387 acute HBV-infecties gemeld tussen 2003 en 2007, was bij 74% van de gevallen de meest waarschijnlijke transmissieroute bekend. Besmetting door homo- of biseksueel contact was de meest gerapporteerde transmissieroute (34%), gevolgd door besmetting door heteroseksueel contact (28%). Het absolute aantal besmettingen door zowel homo- als heteroseksueel contact nam af sinds 2005, maar het aandeel infecties door heteroseksueel contact steeg significant van 26% in 2003 naar 31% in 2007 ($p < 0,05$). Het aandeel besmettingen door homo- of biseksueel contact (34%) bleef ongeveer gelijk gedurende 2003-2007 (tabel 1 en figuur 2). Het aandeel besmettingen via een losse partner was significant hoger voor degenen die besmet waren via homo- of biseksueel contact (89%) dan voor degenen besmet via heteroseksueel contact (59%, $p < 0,05$).



Figuur 2: Aantal acute hepatitis B infecties, uitgesplitst naar transmissieroute, 2003-2007 (Bron: Osiris)

Bij 24% van de patiënten bleef de transmissieroute onbekend. De overige transmissieroutes (intraveneus druggebruik, prik- of bijt accident) voor acute HBV kwamen minder vaak voor (figuur 2).

Over de hele periode rapporteerde 14% procent van de acute HBV patiënten in het buitenland te zijn geïnfecteerd, waarvan 14% in een hoog-endemisch gebied, 61% in een midden-endemisch gebied en 24% in een laag-endemisch gebied (tabel 1).

4.4 Moleculaire epidemiologie

In de periode 2004-2007 werden in Nederland 6 verschillende genotypen aangetoond (A-F), waarvan genotypen A en D het meest voorkwamen, respectievelijk 65% en 22% (tabel 1). De genotypen waren verschillend verdeeld over de meest waarschijnlijke transmissieroutes. Bij patiënten met een onbekende transmissieroute werden alle 6 genotypen aangetroffen, waarbij genotype A en D het meest voorkwamen.

Van de 361 patiënten met genotype A was 47% (n=170) besmet door homo- of biseksueel contact en 21% (n=78) door heteroseksueel contact (tabel 2). Bij de patiënten met genotype A steeg het aandeel besmettingen door heteroseksueel contact significant van 16% in 2004 tot 30% in 2007 ($p < 0,05$). Bij besmetting door homo- of biseksueel contact was er een afname te zien (van 53% in 2004 naar 44% in 2007), maar dit was niet statistisch significant.

Vijfenvijftig procent (198/361) van de genotype A isolaten waren identiek. Het grootste deel van dit cluster bestond uit homo- en biseksuele mannen (n=103, 52%), gevolgd door personen met een onbekende transmissieroute (n=39, 20%). Ook werden vrouwen gevonden in dit identieke cluster (n=18, 9%). De relatieve grootte van het cluster met identieke stammen nam significant af in de tijd; in 2004 had 57% van alle patiënten met genotype A een identieke sequentie, in 2007 was dit 51%. Het

aandeel homo- en biseksueel geïnfekteerden binnen dit identieke cluster nam, hoewel niet statistisch significant, af van 61% in 2004 tot 47% in 2007 (Bijlage 1, figuur 1a-d).

Daarnaast werd ook nog een aantal kleinere clusters gevonden, waaronder één bestaande uit voornamelijk homo- en biseksuele mannen en personen met een onbekende transmissieroute, en een cluster bestaande uit 17 personen, waarvan het grootste deel besmet was door heteroseksueel contact.

Tabel 2: Epidemiologische kenmerken van acute HBV patiënten met genotype A, 2004-2007

Genotype A	2004	2005	2006	2007	Totaal
Aantal sequenties	103	114	81	63	361
Geslacht					
Man	95 (92%)	93 (82%)	68 (84%)	52 (83%)	308 (85%)
Vrouw	8 (8%)	21 (18%)	13 (16%)	11 (17%)	53 (15%)
Geboorteland					
Nederland	84 (82%)	98 (86%)	66 (86%)	57 (91%)	305 (85%)
Buitenland	19 (18%)	14 (12%)	14 (17%)	4 (6%)	51 (14%)
Onbekend	-	2 (2%)	1 (1%)	2 (3%)	5 (1%)
Land van besmetting					
Nederland	87 (85%)	92 (81%)	72 (89%)	53 (84%)	304 (85%)
Buitenland	10 (10%)	13 (13%)	7 (9%)	6 (10%)	36 (10%)
Onbekend	6 (6%)	9 (6%)	2 (1%)	4 (6%)	19 (5%)
Transmissieroute					
Homo/biseksueel contact	55 (53%)	52 (46%)	35 (43%)	28 (44%)	170 (47%)
Heteroseksueel contact	16 (16%)	24 (21%)	19 (24%)	19 (30%)	78 (22%)
Seksueel contact aard onb.	1 (1%)	2 (2%)	-	1 (2%)	4 (1%)
Prik-/ bijtaccident	2 (2%)	3 (3%)	1 (1%)	2 (3%)	8 (2%)
Intraveneus druggebruik	1 (1%)	-	1 (1%)	-	2 (0,6%)
Overig	11 (11%)	4 (4%)	7 (9%)	-	22 (6%)
Onbekend	17 (17%)	29 (25%)	18 (22%)	13 (21%)	77 (21%)

Van de 120 personen met genotype D was 59% man (tabel 3). Hoewel het om kleine aantallen gaat, schommelde het aandeel vrouwen rond 40%. Van degenen met genotype D gaf 51% (n=61) aan besmet te zijn door heteroseksueel contact en 13% (n=15) door homo- of biseksueel contact. Daarnaast was bij 25% (n=30) patiënten de transmissieroute onbekend.

Het merendeel van de patiënten gaf aan in Nederland te zijn geboren (72%) of in Nederland te zijn besmet (81%).

Binnen genotype D waren een aantal subclusters te onderscheiden. Bij een subcluster bestaande uit 17 personen werd bij acht personen een relatie met Noord-Afrika gevonden. Van de overige personen gaven er 3 aan in het buitenland besmet te zijn, dan wel seksueel contact met iemand uit het buitenland te hebben gehad.

Bij een subcluster, bestaande uit acht patiënten met een identieke sequentie, gaven zeven van de acht patiënten aan besmet te zijn in Turkije of Marokko, of seksueel contact te hebben gehad met iemand afkomstig uit deze landen. Een ander

subcluster bestond uit 5 personen die allen epidemiologisch gerelateerd waren aan de Nederlandse Antillen of Suriname.

Tabel 3: Epidemiologische kenmerken van acute HBV patiënten met genotype D, 2004-2007

Genotype D	2004	2005	2006	2007	Totaal
Aantal sequenties	33	42	19	26	120
Geslacht					
Man	24 (73%)	25 (60%)	11 (58%)	11 (42%)	71 (59%)
Vrouw	9 (27%)	17 (40%)	8 (42%)	15 (58%)	49 (41%)
Geboorteland					
Nederland	22 (67%)	27 (64%)	17 (90%)	20 (77%)	86 (72%)
Buitenland	11 (33%)	14 (33%)	2 (11%)	5 (19%)	32 (27%)
Onbekend	-	1 (2%)	-	1 (4%)	2 (2%)
Land van besmetting					
Nederland	27 (82%)	33 (79%)	15 (79%)	22 (85%)	97 (81%)
Buitenland	3 (9%)	8 (19%)	3 (16%)	4 (15%)	18 (15%)
Onbekend	3 (9%)	1 (2%)	1 (5%)	-	5 (4%)
Transmissieroute					
Homo/biseksueel contact	5 (15%)	5 (12%)	2 (11%)	3 (12%)	15 (13%)
Heteroseksueel contact	14 (42%)	23 (55%)	11 (58%)	13 (50%)	61 (51%)
Seksueel contact aard onb.	2 (6%)	-	-	-	2 (2%)
Prik-/ bijtaccident	-	1 (2%)	-	-	1 (1%)
Intraveneus druggebruik	-	-	-	-	-
Overig	4 (12%)	2 (5%)	2 (11%)	3 (12%)	11 (9%)
Onbekend	8 (24%)	11 (26%)	4 (21%)	7 (27%)	30 (25%)

De genotypen B, C, E en F kwamen in Nederland minder voor (tabel 4). De genotypen B en C kwamen voornamelijk voor bij patiënten die of geboren waren in, of gereisd hadden naar Azië (56%). Daarnaast werden ook Spanje en Suriname genoemd als mogelijk land van besmetting. Genotype C kwam alleen voor bij mannen. Genotype C laat 1 subcluster (4 identieke sequenties) zien, maar deze patiënten konden epidemiologisch niet aan elkaar gelinkt worden. Binnen genotype B werden geen clusters met identieke stammen gevonden.

Genotype E werd 25 keer gevonden tussen 2004 en 2007. Bij 36% (n=9) van deze patiënten kon een link met Afrika worden gelegd, ofwel door besmetting of door geboorte in een Afrikaans land, of door seksueel contact met iemand afkomstig uit Afrika.

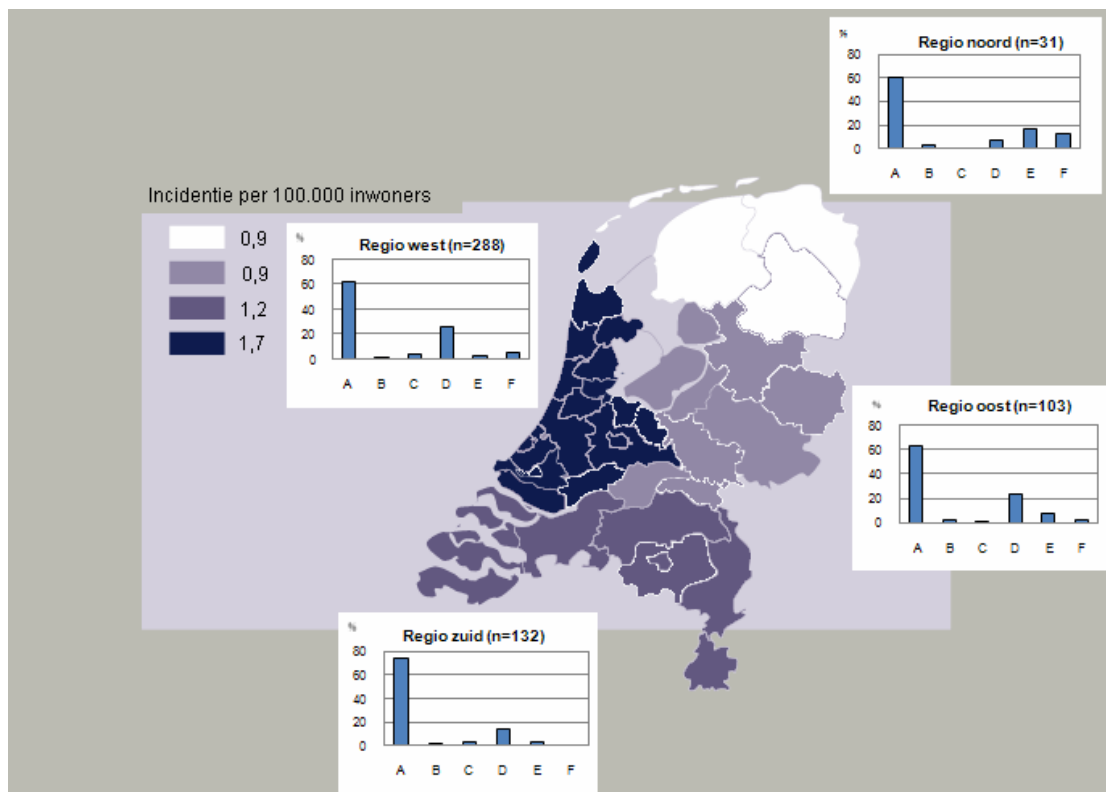
Genotype F werd bij 21 acute HBV patiënten gevonden. Acht hiervan waren besmet door homo- of biseksueel contact, waarvan 4 een identieke sequentie hadden. Bij vijf personen was de transmissieroute onbekend, waarvan er 3 (mannen) afkomstig waren uit Friesland en een identieke sequentie hadden. Een vierde persoon uit Friesland met genotype F (vrouw) gaf aan besmet te zijn via haar echtgenoot die acute HBV had opgelopen via een sekscontact in Schotland. Deze sequentie was ook identiek aan die van de andere 3 patiënten uit Friesland.

Tabel 4: Epidemiologische kenmerken van acute HBV patiënten met genotype B, C, E en F, 2004-2007

	gtB	gtC	gtE	gtF
Aantal sequenties	9	18	25	21
Geslacht				
Man	6 (67%)	18 (100%)	14 (56%)	15 (71%)
Vrouw	3 (33%)	-	11 (44%)	6 (29%)
Geboorteland				
Nederland	6 (67%)	11 (61%)	17 (68%)	19 (91%)
Buitenland	3 (33%)	7 (39%)	8 (32%)	1 (5%)
Onbekend	-	-	-	1 (5%)
Land van besmetting				
Nederland	5 (56%)	11 (61%)	19 (76%)	18 (86%)
Buitenland	3 (33%)	5 (29%)	5 (20%)	2 (10%)
Onbekend	1 (11%)	1 (6%)	1 (4%)	1 (5%)
Transmissieroute				
Homo/biseksueel contact	-	5 (28%)	2 (8%)	8 (33%)
Heteroseksueel contact	3 (33%)	7 (39%)	13 (52%)	5 (33%)
Seksueel contact aard onb.	-	-	2 (8%)	-
Prik-/ bijtaccident	1 (11%)	-	-	1 (5%)
Intraveneus druggebruik	-	-	-	-
Overig	-	1 (6%)	2 (8%)	1 (5%)
Onbekend	5 (56%)	5 (28%)	6 (24%)	6 (29%)

4.5 Regionale verschillen

Vijfenvijftig procent van alle acute HBV patiënten, gediagnosticeerd tussen 2004 en 2007, was afkomstig uit West-Nederland (Noord-Holland, Zuid-Holland en Utrecht), 24% uit Zuid-Nederland (Limburg, Noord-Brabant en Zeeland), 16% uit Oost-Nederland (Overijssel, Gelderland en Flevoland) en 5% uit Noord-Nederland (Groningen, Friesland en Drenthe). Ook waren er regionale verschillen in incidentie (figuur 3). In 2007 varieerde de incidentie van acute HBV per regio van 0,9 tot 1,7 per 100.000 inwoners. De hoogste incidenties werden gerapporteerd in West-Nederland, terwijl in Noord- en Oost-Nederland de laagste incidenties werden gevonden.



Figuur 3: Incidentie (2007) en verdeling van genotypen (2004-2007) van acute HBV patiënten per regio

Transmissie door homo- of biseksueel contact werd vaker in West-Nederland gerapporteerd in vergelijking met de rest van Nederland (39% versus 30%, $p < 0,05$). Besmetting door heteroseksueel contact werd relatief vaak in Noord-Nederland gerapporteerd (39% versus 28%, $p = 0,10$).

Ook wanneer werd gekeken naar de verdeling van de genotypen binnen Nederland waren regionale verschillen te zien. In Zuid-Nederland werd relatief vaak genotype A gevonden in vergelijking met de rest van Nederland (75%), terwijl genotype D hier minder vaak voorkwam (14%). In Noord-Nederland werden genotype E en F relatief vaak gevonden (16% en 13%, respectievelijk).

4.6 Vaccinatiecampagne

Sinds de start van de campagne (november 2002) tot eind 2007 hebben in totaal ruim 82.000 personen deelgenomen aan de vaccinatiecampagne gericht op gedragsgebonden risicogroepen (tabel 5).³² Homo- en biseksuele mannen vormden een kwart van deze groep, 12% was prostitué(e), 16% harddruggebruiker en 46% heteroseksueel met wisselende contacten.

De vaccinatietrouw was gemiddeld 79% voor de tweede vaccinatie en 60% voor de derde. Deze cijfers variëren per risicogroep: 73% van de homo- en biseksuele mannen was volledig gevaccineerd, terwijl bij prostitué(e)s de vaccinatietrouw voor

de derde vaccinatie 50% was. Bijna 10% van de deelnemers was al eerder met hepatitis B in contact geweest: 0,7% was chronisch geïnfecteerd en 9% werd als immuun beschouwd.³²

Tabel 5: Resultaten vaccinatiecampagne gedragsgebonden risicogroepen, nov. 2002-2007 (Bron: GGD Nederland)

	Drug-gebruikers	Homo-/biseksuelen	Prostitue(e)s	Heteroseksuelen met wisselende contacten*	Totaal
Aantal deelnemers**	13.316	20.551	10.083	38.065	82.015
Aantal immunen	1.840	2.469	1.327	1.718	7354 (9%)
Aantal dragers	99	153	101	210	563 (0,7%)
Compliance 2 ^e vaccinatie***	82,5	85,5	73,6	76,8	79%
Compliance 3 ^e vaccinatie***	58,1	73,1	49,7	57,5	60%
Aantal volledig gevaccineerden	6610	13.106	4302	20.079	44.097
Percentage mannen	82,9	92,7	17,8	54,2	64%
Percentage vrouwen	17,0	7,2	82,1	45,7	36%
Percentage geslacht onbekend	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1%

* Vanaf 1 november 2007 alleen nog inclusie van heteroseksuelen met wisselende contacten in justitiële inrichtingen

** Gebaseerd op aantal 1^e vaccinaties

*** Compliance van vatbare deelnemers, rekening houdend met minimale periode tussen vaccinaties

5. Discussie

Tussen 2003 en 2007 is het aantal acute hepatitis B infecties afgenomen met 33%. De incidentie bij mannen daalde van 3,1 per 100.000 inwoners in 2003 tot 2,1 in 2007, bij vrouwen bleef de incidentie ongeveer gelijk op 0,7. Besmetting door homo- en biseksueel contact bleef de belangrijkste transmissieroute (36%), gevolgd door besmetting door heteroseksueel contact (31%). Echter, het absoluut aantal besmettingen in deze beide groepen is afgenomen tussen 2003 en 2007, respectievelijk met 25% en 18%.

In deze studie werden de genotypen A-F gevonden, overeenkomend met eerdere Nederlandse studies.^{19,25-27} Genotype A en D waren het meest voorkomend in Nederland, respectievelijk 65% en 22%.

Genotype A werd met name bij homo- en biseksuele mannen gevonden (47%), maar ook bij personen besmet door heteroseksueel contact en met een onbekende transmissieroute (beide 21%). Het aandeel heteroseksuelen met genotype A nam in de tijd significant toe. Ruim de helft (55%) van de genotype A stammen waren identiek. Van de patiënten uit dit identieke cluster was 52% besmet door homo- of biseksueel contact. Dit aandeel nam echter af in de tijd, wat mogelijk zou kunnen duiden op een verminderde transmissie binnen de groep homo- en biseksuele mannen. Dit zou, ook gezien de afname in het aantal meldingen in deze groep en een significante stijging in de leeftijd van infectie in deze groep, het eerste waarneembare effect kunnen zijn van de vaccinatiecampagne gericht op gedragsgebonden risicogroepen, waarbij inmiddels ruim 13.000 homo- en biseksuele mannen zijn gevaccineerd.

Er werden echter ook veel heteroseksueel geïnficeerden en mannen met een onbekende transmissieroute gevonden in dit identieke cluster. Opvallend was de overeenkomst van de gemiddelde leeftijd van patiënten met een onbekende transmissieroute en de homo- of biseksuele mannen: deze waren significant ouder dan de patiënten met andere transmissieroutes, wat mogelijk duidt op een onderrapportage van het werkelijke aandeel besmettingen door homo- of biseksueel contact. Op het erkennen van homoseksualiteit rust, met name buiten de grote steden, nog steeds een taboe. Mogelijk verklaart dit het kleinere aandeel besmettingen door een onbekende transmissieroute bij mannen in West-Nederland (22%) ten opzichte van de rest van Nederland (31%).

Omdat er ook vrouwen in het identieke genotype A cluster voorkomen, lijkt er ook (geringe) verspreiding vanuit de homoseksuele populatie naar de algemene populatie te zijn, mogelijk via biseksuele contacten.

Genotype D cluster was meer divers dan het genotype A cluster (Bijlage 1, figuur 1a-d), wat duidt op meer onafhankelijke introducties en minder continue transmissie. Er werd een aantal identieke clusters gevonden, voor een groot deel bestaande uit personen die een relatie hadden met Noord-Afrika, waar genotype D endemisch is. Opmerkelijk was de significante toename van het aandeel vrouwen met genotype D. Genotype B en C kwamen relatief weinig voor in Nederland, en vaak kon hier een link worden gelegd met Azië. Genotype E werd relatief vaak gevonden bij patiënten gerelateerd aan Afrika, waar dit genotype endemisch is.

Genotype F komt veel voor in Zuid- en Midden Amerika. Binnen het gevonden cluster werd echter geen link gevonden met Zuid- en Midden Amerika. Opmerkelijk was, dat 4 van deze patiënten afkomstig waren uit dezelfde regio in Nederland, waar de hepatitis B incidentie erg laag is. Uitgebreide bron- en contactopsporing heeft geen extra informatie opgeleverd, waardoor er geen gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kon worden. Ook opvallend was dat een derde van de genotype F besmettingen was geassocieerd met homo- of biseksueel contact. Mogelijk circuleert naast de bekende genotype A stam dus ook in een lage frequentie een unieke genotype F stam in de (internationale) populatie van homo- en biseksuele mannen.

Wellicht draagt het grote aantal chronisch geïnficeerden met een niet-Nederlandse afkomst in Nederland (84% van alle gemelde chronisch geïnficeerden in 2007 was afkomstig uit het buitenland) bij aan de verspreiding van bepaalde genotypen. Deze personen zijn vaak al hun hele leven chronisch drager en worden bij binnenkomst in Nederland niet gescreend op hepatitis B, waardoor ze het virus verder kunnen verspreiden. Hierover zijn in deze studie echter geen data verzameld.

Van alle acute HBV patiënten had 26% een onbekende transmissieroute. Deze personen waren verspreid over alle genotypen, en afkomstig uit heel Nederland, waardoor er geen gemeenschappelijke bron geïdentificeerd kon worden.

De regionale verschillen in verdeling van de genotypen zijn opmerkelijk, met name in Zuid-Nederland, waar voornamelijk genotype A werd gevonden. Dit is voor een deel te verklaren doordat in Zuid-Nederland minder acute HBV infecties (15%) bij personen met een niet Nederlandse etniciteit gevonden werden dan in de rest van het land (28%). Ook de verdeling van de genotypen in Noord-Nederland verschilde van de landelijke verdeling. Wel moet vermeld worden dat het in sommige regio's om kleine aantallen gaat.

Bij de interpretatie van de aangiftecijfers van HBV moet rekening worden gehouden met onderrapportage, onderdiagnostiek en toevalsbevindingen. Vaak verlopen HBV infecties asymptomatisch (naar schatting 60% anicterisch) waardoor het zicht op het merendeel van de transmissieketen ontbreekt. Er zijn echter geen aanwijzingen dat bepaalde genotypen vaker symptomatisch verlopen dan andere, waardoor er geen aanleiding is om aan te nemen dat er systematische vertekening is opgetreden.

In maart 2007 zijn tijdens een expertmeeting de doelgroepen van de huidige vaccinatiecampagne geëvalueerd.³³ Hier is besloten om te stoppen met het vaccineren van heteroseksuelen met wisselende contacten. Hoewel er nog steeds veel meldingen zijn van besmettingen door heteroseksueel contact, is bij heteroseksuelen veel minder doorgaande transmissie, zoals bij de homo- en biseksuele mannen. Dit blijkt ook uit deze studie: homo- en biseksuele mannen hebben vaak identieke sequenties, terwijl bij heteroseksuelen veel meer sprake is van nieuwe introducties, onder andere door chronische dragers uit HBV endemische gebieden. Mogelijk is dit effect groter dan we in deze studie hebben kunnen aantonen, aangezien meer bloedmonsters van patiënten afkomstig uit Nederland zijn ontvangen dan van niet-Nederlanders.

Daarnaast werd tijdens deze expertmeeting ook geconcludeerd dat de vaccinatiecampagne voor homo- en biseksuele mannen geïntensiveerd moet worden om meer en jongere homo- en biseksuele mannen te bereiken, aangezien naar schatting de helft van deze groep het vaccin nog niet gehad heeft en het risicogedrag in deze groep niet afneemt en mogelijk zelfs toeneemt.³³

Concluderend kan gesteld worden dat het aantal acute HBV-infecties is afgenomen sinds 2003, met name door een afname in besmettingen door seksueel contact. De incidentie is gedaald tot op het niveau van begin jaren 1990. Verder zien we een significante toename in de mediane leeftijd van HBV-geïnfecteerde homo- en biseksuele mannen. Beide effecten zijn te verwachten bij een effectieve vaccinatiecampagne.

Deze studie laat de meerwaarde van genotypering zien; er is een doorgaande transmissie van HBV onder homo- en biseksuele mannen, terwijl bij heteroseksuelen veel vaker sprake is van nieuwe introducties, onder andere via chronische dragers uit HBV endemische gebieden. Door het screenen van migranten bij binnenkomst in Nederland, zou de verspreiding van hepatitis B onder heteroseksuelen mogelijk kunnen afnemen.

Gezien de voortdurende transmissie onder homo- en biseksuele mannen, blijft het van belang deze groep als doelgroep te zien voor HBV vaccinatie; omdat de

transmissie in deze groep niet afhankelijk is van import uit hepatitis B-endemische landen kan door gerichte vaccinatie groepsimmunitet in Nederland bereikt worden. Ook indien universele HBV vaccinatie van kinderen wordt ingevoerd in Nederland, blijft de vaccinatie van risicogroepen de komende jaren van groot belang voor de bestrijding van HBV infectie.

Dankbetuiging

De auteurs danken alle GGD-en voor het verzamelen van de extra informatie ten behoeve van deze studie: GGD Amsterdam (S. Esman), GG&GD Utrecht (R. van Kessel), GGD Amstelland-de Meerlanden (M. Siebbeles), GGD Den Haag (E. de Coster), GGD Drenthe (J. Tiessen), GGD Eemland (A. van Lier), GGD Eindhoven (H. Daemen), GGD Flevoland (R. van Essen), GGD Fryslân (M. Hottinga), GGD Gelre-IJssel (A. Kraaijeveld), GGD Gooi & Vechtstreek (J. Sleven), GGD Groningen (B. Wolters), GGD Hart voor Brabant (C. Wijkmans), GGD Kennemerland (J. de Vries), GGD Kop van Noord-Holland (S. Lie), GGD Midden Holland (P. ten Ham), GGD Midden Nederland (L. Helmhout), GGD Nieuwe Waterweg Noord (J. Gram), GGD Nijmegen (R. Koene), GGD Noord- en Midden Limburg (P. Jacobs), GGD Noord-Kennemerland (B. Hoendermis), GGD Noord Veluwe (M. Hosseinnia), GGD Zuid-Limburg (C. Hoebe), GGD Regio IJssel-Vecht (D. van der Werf), GGD Regio Twente (M. Besselse), GGD Rivierenland (H. Ruijs), GGD Rotterdam (H. Götz), GGD West Brabant (E. Lodder), GGD Westfriesland (E. Rood), GGD Zaanstreek-Waterland (G. Neve), GGD Zeeland (E. van Dijk), GGD Zuid-Holland Noord (A. Gadiot), GGD Zuid-Holland West (J. Versteegen), GGD Zuid-Holland Zuid (H. van der Kerkhof), GGD Zuidhollandse Eilanden (A. van Heukelum), GGD Zuidoost Brabant (R. ter Schegget), Hulpverleningsdienst Gelderland Midden (S. Feenstra). Daarnaast danken de auteurs Marie-Louise Heijnen (GGD Nederland) voor haar bijdrage, Marianne van der Sande (RIVM) voor haar suggesties voor het rapport, alsmede alle medisch microbiologische laboratoria voor het insturen van de monsters voor deze studie.

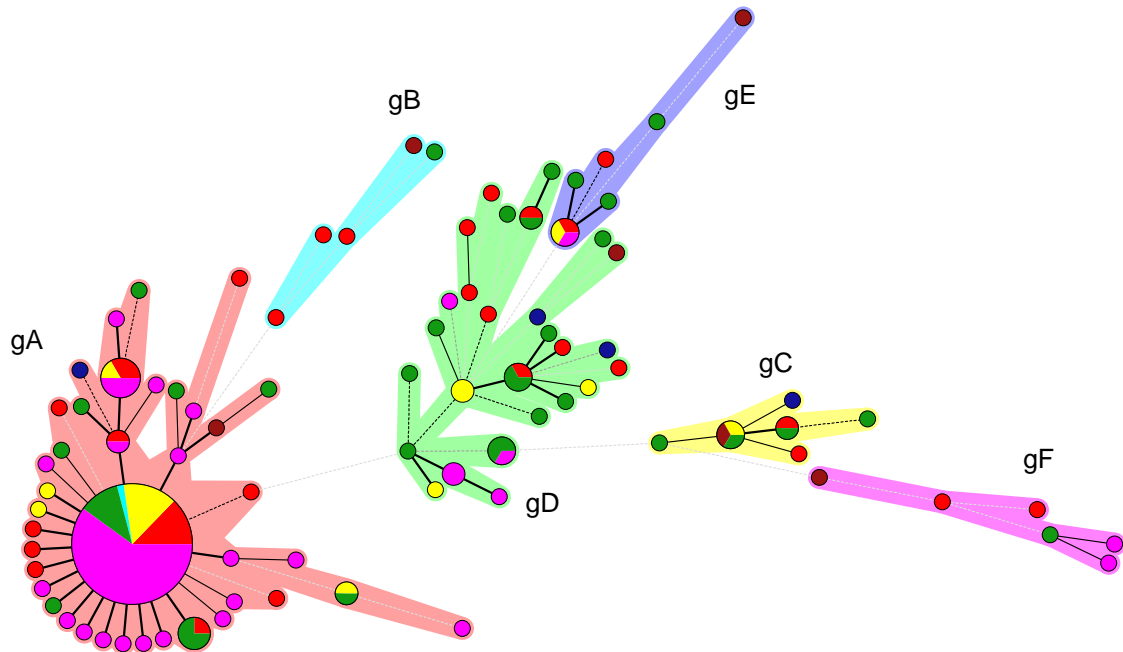
Referenties

1. Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362(9401):2089-94.
2. Hyams KC. Risks of chronicity following acute hepatitis B virus infection: a review. *Clin Infect Dis* 1995;20(4):992-1000.
3. Kramvis A, Kew M, Francois G. Hepatitis B virus genotypes. *Vaccine* 2005;23(19):2409-2423.
4. Grosheide PM, den Ouden AL, Verrips GH, Conyn-van Spaendonck MA, Loeber JG, Verloove-Vanhorick SP. [Evaluation of the hepatitis B prevention program in newborn infants. I. National data, 1990]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993;137(50):2589-94.
5. Veldhuijzen IK, Conyn-van Spaendonck MAE, Dorigo-Zetsma JW. Seroprevalentie van hepatitis B en C in de Nederlandse bevolking. *Infectieziekten Bulletin* 1999;10(9):182-4.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment, and current and emerging prevention and control measures. *J Viral Hepat* 2004;11(2):97-107.
7. Shepard CW, Simard EP, Finelli L, Fiore AE, Bell BP. Hepatitis B virus infection: epidemiology and vaccination. *Epidemiol Rev* 2006;28:112-25.
8. Bonanni P, Pesavento G, Bechini A, Tiscione E, Mannelli F, Benucci C, et al. Impact of universal vaccination programmes on the epidemiology of hepatitis B: 10 years of experience in Italy. *Vaccine* 2003;21(7-8):685-91.
9. Ni YH, Chang MH, Huang LM, Chen HL, Hsu HY, Chiu TY, et al. Hepatitis B virus infection in children and adolescents in a hyperendemic area: 15 years after mass hepatitis B vaccination. *Ann Intern Med* 2001;135(9):796-800.
10. Van Damme P. Hepatitis B: vaccination programmes in Europe -- an update. *Vaccine* 2001;19(17-19):2375-2379.
11. Van Damme P, Vorsters A. Hepatitis B control in Europe by universal vaccination programmes: the situation in 2001. *J Med Virol* 2002;67(3):433-9.
12. Waldhober Q, Heijnen ML. Landelijk bereik van HBV-vaccinatiecampagne risicogroepen. *Infectieziekten Bulletin* 2003;14(7):249-253.
13. Lavanchy D. Worldwide epidemiology of HBV infection, disease burden, and vaccine prevention. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:S1-3.
14. Mele A, Stroffolini T, Zanetti AR. Hepatitis B in Italy: where we are ten years after the introduction of mass vaccination. *J Med Virol* 2002;67(3):440-3.

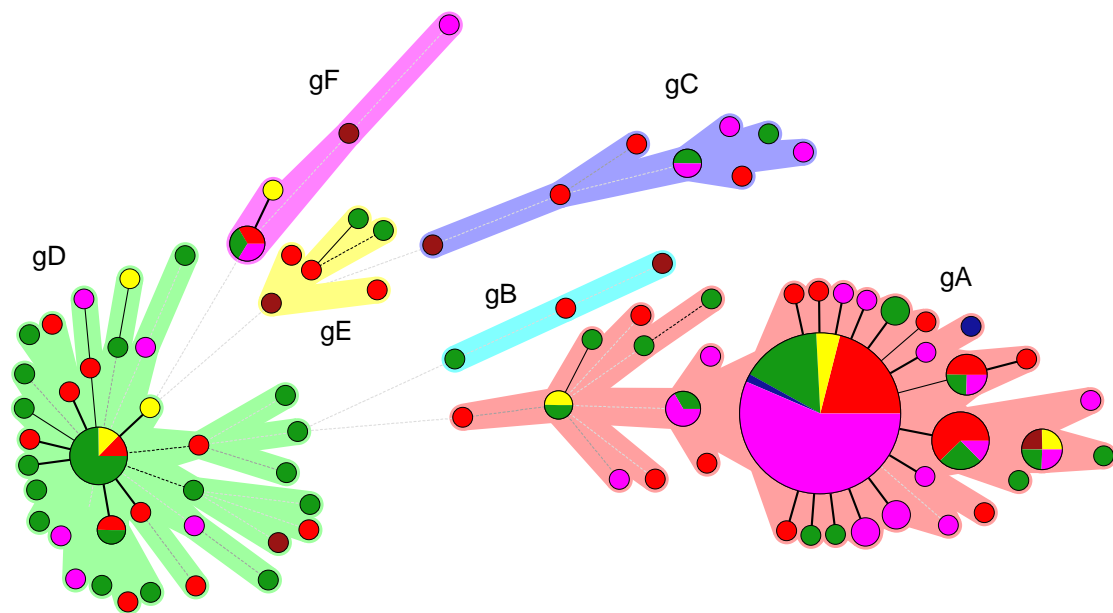
15. Mele A, Tosti ME, Mariano A, Pizzuti R, Ferro A, Borrini B, et al. Acute hepatitis B 14 years after the implementation of universal vaccination in Italy: areas of improvement and emerging challenges. *Clin Infect Dis* 2008;46(6):868-75.
16. Pitigoi D, Rafila A, Pistol A, Arama V, Molagic V, Streinu-Cerel A. Trends in hepatitis B incidence in Romania, 1989-2005. *Eurosurveillance monthly* 2008;13(2).
17. Arauz-Ruiz P, Norder H, Visona KA, Magnius LO. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Central America reflected in the genetic variability of the small S gene. *J Infect Dis* 1997;176(4):851-8.
18. Magnius LO, Norder H. Subtypes, genotypes and molecular epidemiology of the hepatitis B virus as reflected by sequence variability of the S-gene. *Intervirology* 1995;38(1-2):24-34.
19. Van Steenberghe JE, Niesters HG, Op de Coul EL, van Doornum GJ, Osterhaus AD, Leentvaar-Kuijpers A, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus in Amsterdam 1992-1997. *J Med Virol* 2002;66(2):159-65.
20. Webster GJ, Hallett R, Whalley SA, Meltzer M, Balogun K, Brown D, et al. Molecular epidemiology of a large outbreak of hepatitis B linked to autohaemotherapy. *Lancet* 2000;356(9227):379-84.
21. Arauz-Ruiz P, Norder H, Robertson BH, Magnius LO. Genotype H: a new Amerindian genotype of hepatitis B virus revealed in Central America. *J Gen Virol* 2002;83(Pt 8):2059-73.
22. Norder H, Courouce AM, Magnius LO. Complete genomes, phylogenetic relatedness, and structural proteins of six strains of the hepatitis B virus, four of which represent two new genotypes. *Virology* 1994;198(2):489-503.
23. Okamoto H, Tsuda F, Sakugawa H, Sastrosoewignjo RI, Imai M, Miyakawa Y, et al. Typing hepatitis B virus by homology in nucleotide sequence: comparison of surface antigen subtypes. *J Gen Virol* 1988;69 (Pt 10):2575-83.
24. Stuyver L, De Gendt S, Van Geyt C, Zoulim F, Fried M, Schinazi RF, et al. A new genotype of hepatitis B virus: complete genome and phylogenetic relatedness. *J Gen Virol* 2000;81(Pt 1):67-74.
25. Koppelman MH, Zaaijer HL. Diversity and origin of hepatitis B virus in Dutch blood donors. *J Med Virol* 2004;73(1):29-32.
26. van Houdt R, Sonder GJ, Dukers NH, Bovee LP, van den Hoek A, Coutinho RA, et al. Impact of a targeted hepatitis B vaccination program in Amsterdam, The Netherlands. *Vaccine* 2007;25(14):2698-705.
27. van Houdt R, Bruisten SM, Koedijk FDH, Dukers NHTM, Op de Coul ELM, Mostert MC, et al. Molecular epidemiology of acute hepatitis B in the

- Netherlands in 2004: nationwide survey. *Journal of Medical Virology* 2007;79(7):895-901.
28. Landelijke Coördinatiestructuur Infectieziektebestrijding. Hepatitis B, 2002.
 29. Tippmann HF. Analysis for free: comparing programs for sequence analysis. *Brief Bioinform* 2004;5(1):82-7.
 30. Bartholomeusz A, Schaefer S. Hepatitis B virus genotypes: comparison of genotyping methods. *Rev Med Virol* 2004;14(1):3-16.
 31. Kumar S, Tamura K, Nei M. MEGA3: Integrated software for Molecular Evolutionary Genetics Analysis and sequence alignment. *Brief Bioinform* 2004;5(2):150-63.
 32. Waldhober Q, Overmars M, Lier JJMv, Oever Mvd, Heijnen ML. Nu en in de toekomst: Landelijke hepatitis-B-vaccinatiecampagne voor de gedragsgebonden risicogroepen. *Soa Aids Magazine* 2008;5(1):22-25.
 33. Heijnen ML, Meerburg B, Waldhober Q, Vries Md, Hahne SJ. Landelijke hepatitis B-vaccinatiecampagne voor gedragsgebonden risicogroepen: resultaten en veranderingen. *Infectieziekten Bulletin* 2007;18(11):380-383.

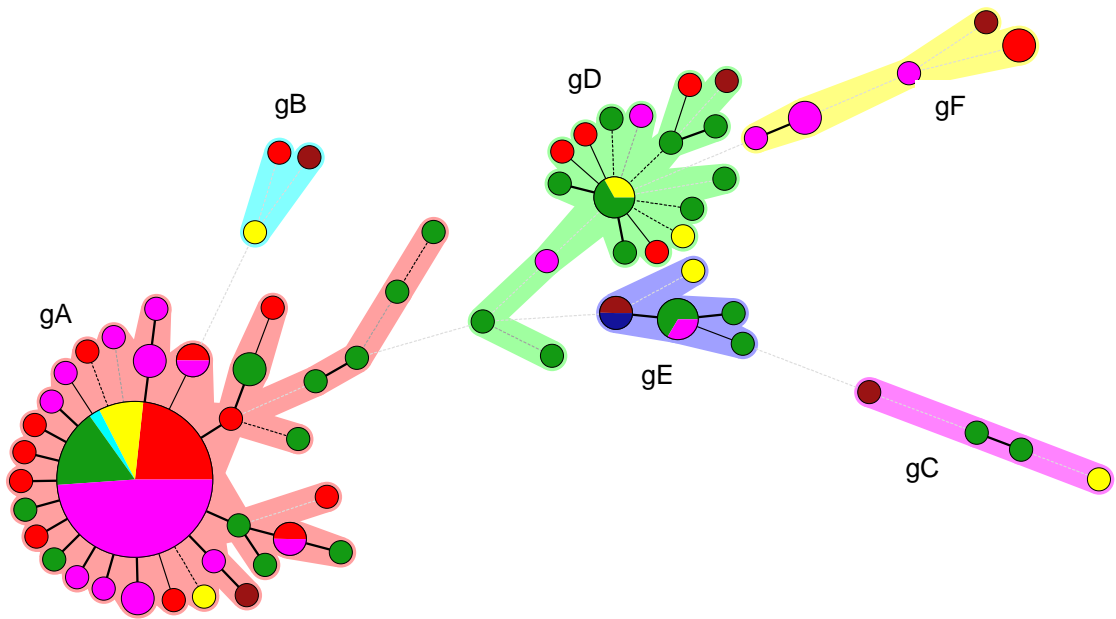
Bijlage 1



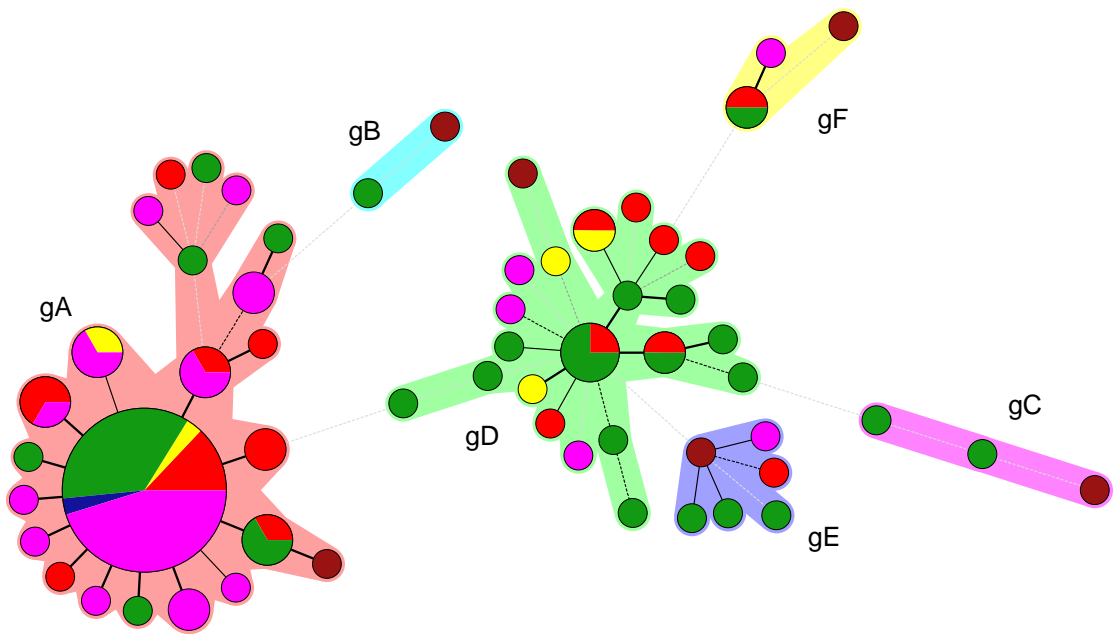
Figuur 1a: Minimum spanning tree 2004: de grootte van de cirkeldiagrammen geeft het aandeel identieke sequenties aan. Kleuren van de cirkeldiagrammen geven de meest waarschijnlijke transmissieroute aan: roze=MSM, groen=hetero, donkerblauw=seksueel onbekend, aquablauw= IDU, geel= overig, rood=onbekend, bruin=referentiestam



Figuur 1b: Minimum spanning tree 2005: de grootte van de cirkeldiagrammen geeft het aandeel identieke sequenties aan. Legenda: zie figuur 1a.



Figuur 1c: Minimum spanning tree 2006: de grootte van de cirkeldiagrammen geeft het aandeel identieke sequenties aan. Legenda: zie figuur 1a.



Figuur 1d: Minimum spanning tree 2007: de grootte van de cirkeldiagrammen geeft het aandeel identieke sequenties aan. Legenda: zie figuur 1a.

Bijlage 2

Rotterdams HBV onderzoeksverband:

I.K. Veldhuijzen, GGD Rotterdam en omstreken, Afdeling Infectieziekten

J.H. Richardus, GGD Rotterdam en omstreken, Afdeling Infectieziekten

M. Schutten, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling Virologie

R.A. de Man, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling maag-, darm en leverziekten

H.G.M. Niesters, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling Virologie (thans werkzaam bij het UMC Groningen)

H.M. Götz, GGD Rotterdam en omstreken, Afdeling Infectieziekten

M.C. Mostert, GGD Rotterdam en omstreken, Afdeling Infectieziekten

G.J.J. van Doornum, Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, afdeling Virologie

RIVM

Rijksinstituut
voor Volksgezondheid
en Milieu

Postbus 1
3720 BA Bilthoven
www.rivm.nl