

Hepatitt C hos barn – diagnostikk, oppfølging og behandling

Hepatitt C-virusinfeksjon er en sjelden sykdom hos friske barn i den vestlige verden. Selv om de fleste hepatitt C-smittede barn utvikler kronisk infeksjon, er de histologiske leverforandringene vanligvis milde. I april 2001 var en gruppe barneleger samlet til et fagseminar for å diskutere og komme med anbefalinger om den kliniske håndteringen av hepatitt C hos barn.

Så langt er det ikke publisert retningslinjer når det gjelder oppfølging av hepatitt C-infiserte mødre og deres barn eller håndtering av barn med kronisk hepatitt C.

På bakgrunn av de begrensede erfaringene man har med behandlingen av hepatitt C hos barn i Norge, diskuteres ulike behandlingsstrategier for denne gruppen i lys av internasjonal litteratur og kliniske erfaringer fra Sverige og England. Artikkelen beskriver epidemiologiske data, risiko for vertikal smitte og det naturlige forløpet av hepatitt C hos barn. Vi gir anbefalinger for antiviral behandling og oppfølging av risikogravide og deres barn.

For å identifisere pasienter som trenger behandling, er det viktig med studier med langtidsoppfølging. Disse retningslinjene vil kunne gjøre oppfølgingen av pasientene lettere og bedre.

På initiativ fra Seksjon for infeksjonssykdommer ved barnesenteret, Ullevål universitetssykehus ble det 26.–27.4. 2001 arrangert et fagseminar for regionsykehusene og sykehusene i Helseregion Sør og Øst.

Deltakerne på fagseminaret var barneleger og annet fagpersonell med særlig interesse for og kunnskap om hepatitt C-virusinfeksjon hos barn. I tillegg var en barnehepatolog fra Birmingham Children's Hospital og en barnegastroenterolog fra Barnens sjukehus ved Huddinge universitetssjukehus til stede, begge med lang erfaring når det gjelder oppfølging og behandling av hepatitt C hos barn. Formålet med møtet var å komme frem til felles retningslinjer for diagnostikk, oppfølging og behandling av hepatitt C-infeksjoner hos barn.

Det eksisterer foreløpig ingen internasjo-

Astrid Rojahn

astrid.rojahn@ulleva.no

Karl-Olaf Wathne

karl-olaf.wathne@ulleva.no

Seksjon for infeksjonssykdommer

Barnemedisinsk avdeling

Ullevål universitetssykehus

0407 Oslo

Rojahn A, Wathne K-O.

Hepatitis C virus infection in children; diagnosis and clinical management.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1985–8

Hepatitis C-virus infection is relatively infrequent among children in the western world. Although most hepatitis C infections in children evolve to chronicity, liver damage is usually mild. In April 2001, a selected group of Norwegian paediatricians interested in infectious diseases convened to discuss the clinical management of hepatitis C in children.

So far, no consensus reports concerning follow-up of hepatitis C infected mothers and their children or clinical management of chronic hepatitis C infection in childhood have been published. In view of the limited experience with hepatitis C among Norwegian children, strategies for the clinical management of hepatitis C infection are discussed based upon available literature and experience from England and Sweden. We present epidemiological data, the risk of vertical transmission and the clinical characteristics of hepatitis C in children. Procedures for follow-up of hepatitis C infected mothers and their children and guidelines for treatment of hepatitis C infected children are proposed.

Long term follow-up to identify those who require treatment is important.

nale konsensusrapporter når det gjelder håndtering av hepatitt C-smitte hos barn. Deltakernes kliniske erfaringer og internasjonale rapporter, som i stor grad omhandler voksne pasienter, har vært retningsgivende for våre forslag til oppfølging.

Epidemiologi

Internasjonal situasjon

Forekomsten av hepatitt C hos friske barn i den vestlige verden er svært lav og varierer fra ca. 0 % i Japan (1) til 0,4 % hos barn i alderen 12–19 år i USA (2). Det er en mye høyere forekomst i spesielle pediatriske grupper. Undersøkelser av barn som mottok gjentatte blodtransfusjoner før innføring av screening, viser at rundt 60 % av barn med talassemi, 15–20 % av hemodialysepasien-

ter og 3–4 % av dem som har gjennomgått behandling for maligne lidelser, er anti-hepatitt C-viruspositive (3).

Hepatittforekomst i Norge

Da de fleste tilfeller av hepatitt C-virusinfeksjon er asymptomatiske, reflekterer ikke tilfellene meldt til Meldingssystem for smittsomme sykdommer (MSIS), Folkehel-seinstituttet den reelle smitteforekomsten i Norge.

Det er kun utført en populasjonsbasert studie på gravide i Norge. Sju av 970 gravide kvinner (0,7 %), undersøkt i 1992–93 hadde antistoffer mot hepatitt C (4). Til sammenlikning var forekomsten blant blodgivere ved Ullevål universitetssykehus i 1998 kun fire av 3 051 (0,31 %) (4). Med en forekomst av antistoffer mot hepatitt C blant norske gravide på 0,2–1,3 % og en transmisjonsrate på 5–10 % (5, 6) hos antistoffpositive mødre, vil det fødes 6–78 barn med hepatitt C-virusinfeksjon i Norge hvert år.

I perioden 1990–2000 ble det ved Rikshospitalets barneavdeling diagnostisert 12 barn med kronisk hepatitt C-virusinfeksjon. Alle barna var smittet via kontaminerte blodprodukter. Det har foreløpig ikke vært indikasjon for medikamentell behandling hos noen av pasientene. (T. Sandengen, Barnekliviken, Rikshospitalet, personlig meddelelse).

Bakgrunn for anbefalingene

Naturlig forløp

Hos voksne fører hepatitt C-virusinfeksjon til kronisk hepatitt i ca. 70–80 % av tilfellene og utvikling av levercirrhose hos ca. 20 % av pasientene i løpet av 20 år (7). Risiko for utvikling av hepatocellulært karsinom, når cirrhose allerede er utviklet, er 1–4 % per år (8).

Persisterende infeksjon utvikles hos minst 85 % av infiserte nyfødte (2). Det er usikkert om risikoen for kronisk lever-sykdom og komplikasjoner øker ved vertikal smitte sammenliknet med parenteral smitte.

Vertikalt smittede barn har typisk forhøyede ALAT-verdier de første leveårene med senere normalisering (9, 10). Ved persisterende viremi utvikler barna histologisk kronisk hepatitt. De histologiske forandringene er vanligvis milde de første 10–20 årene (9, 10). Anekdotiske rapporter beskriver imidlertid utvikling av dekompensert cirrhose hos barn helt ned i fire, seks, 11 og 13 års alder (11, 12). I sjeldne tilfeller har infeksjo-

nen et svært aggressivt forløp uten at man har klart å identifisere årsaken.

Det er beskrevet spontan remisjon i inntil 45 % av tilfellene hos barn smittet med hepatitt C-virus parenteralt (13). Sammenliknet med voksne ser det ut til at barn har lavere virusnivåer i blodet og lavere risiko for utvikling av progredierende leversykdom (14, 15).

Smitte

Etter innføring av hepatitt C-viruscreening av blodprodukter i begynnelsen av 1990-årene, er smitte etter transfusjon nærmest eliminert. Vertikal smitte er godt dokumentert og dominerer nå som risikofaktor hos barn (5, 6, 16).

Transmisjonsraten er 5–10 % hos mødre med antistoffer mot hepatitt C-virus alene (5, 6) og ca. 15 % hos mødre som i tillegg er HIV-positive. Denne forskjellen antas å ha sammenheng med høyere virusmengde hos dobbeltinfiserte (17).

Det er ikke dokumentert vertikal smitte ved negativ hepatitt C-virus-PCR-status hos mor (5, 6). Høye hepatitt C-virus-RNA-nivåer (> 1 million kopier/ml) øker risikoen for vertikal smitte (6). Det er foreløpig uklart om genotypen har betydning for transmisjonsraten.

Vi vet lite om tidspunktet for vertikal smitte. Overføres viruset perinalt, vil man teoretisk kunne redusere smitterisiko ved keisersnitt. Tidligere studier har ikke vist økt risiko for vertikal smitte ved vaginal fødsel sammenliknet med keisersnitt (5, 6, 17). Gibb og medarbeidere viste i en studie av 441 hepatitt C-antistoffpositive gravide at keisersnitt reduserte risikoen for vertikal smitte signifikant (16). Risikoen var lavest ved planlagte keisersnitt. Studien har svakheter da den ikke er randomisert og det ikke er redegjort for andelen HIV-positive innen de ulike gruppene.

Amming ser ikke ut til å øke smitterisikoen til tross for at hepatitt C-virus-RNA kan påvises i colostrum. Det har vist seg å være like stor smitterisiko hos barn som ammes som hos flaskeernære (16, 17).

Diagnostikk

Ved spørsmål om hepatitt C-virusinfeksjon benyttes primært tredje generasjons ELISA-tester for å påvise antistoffer. En positiv ELISA-test, som har en sensitivitet på > 97 % og en spesifisitet på > 99 % (18), bekreftes med en immunologisk analyse (RIBA). Positive antistoffer betyr enten tidligere gjennomgått infeksjon eller pågående infeksjon. Antistoffer påvises vanligvis 5–6 uker etter smittetidspunktet. Nyfødte kan ha persisterende maternelle antistoffer i inntil 16 måneder, men ca. 95 % av barna vil være negative ved 13 måneders alder (5, 16). Det eksisterer foreløpig ingen tester som skiller mellom egenproduserte og maternelle antistoffer.

Deler av virusgenomet (HCV-RNA) kan påvises ved bruk av genteknologiske metoder som polymerasekjedereaksjon (PCR).

Tabell 1 Gunstige faktorer for vellykket medikamentell behandling (monoterapi og kombinasjonsterapi) hos voksne og barn med kronisk hepatitt C

Kort sykdomsvarighet

Ung alder

Milde histologiske forandringer

Lave HCV-RNA-nivåer (dvs. < 2 millioner kopier/ml)

Genotype 2 og 3 med liten grad av genetisk heterogenisitet

Positiv hepatitt C-virus-RNA-prøve indikerer viremi og persisterende infeksjon. Hepatitt C-virus-RNA kan påvises allerede 1–2 uker etter smittetidspunktet. I perioden fra smitte til antistoff kan påvises, kan funn av hepatitt C-virus-RNA være eneste markør på smitte.

Det er mulig å kvantifisere mengden virus med genteknologiske metoder. Deteksjonsgrensen for hepatitt C-virus ved PCR er 50 viruskopier/ml (K. Skaug, Folkehelseinstituttet, personlig meddelelse). PCR har en spesifisitet på 97 % uavhengig av barnets alder. Sensitiviteten har vist seg å være lav, ca. 22 %, før en måneds alder, deretter raskt stigende til 97 % (16).

Serum-ALAT er den viktigste biokjemiske markør på leversykdom ved hepatitt

Tabell 2 Forslag til oppfølging av risikogravide og deres barn

Oppfølging av den gravide

Hepatitt C-antistoffer i løpet av 1. trimester

Ved positive HCV-antistoffer: HCV-PCR-test ved to forskjellige tidspunkter. Den siste prøven anbefales tatt så nær opp til terminen som mulig, ev. i forbindelse med fødsel

Oppfølging av barnet

Ved to negative HCV-PCR-tester hos mor: ingen oppfølging nødvendig

Hepatitt C-antistoffer ved 12 måneders alder. Ved negative antistoffer ingen videre kontroll

Alternativt: HCV-PCR-test ved 3 måneders alder og HCV-PCR og antistoffer ved 12 måneders alder. Ved to negative PCR-tester og bortfall av antistoffer anbefales ingen videre kontroll

Ved positiv HCV-PCR-status: årlige kontroller av HCV-PCR og ALAT. Ved forhøyet ALAT-nivå anbefales kontroll av ALP, GT, bilirubin, albumin, Hb, INR

Ved persisterende forhøyede ALAT-verdier og positiv PCR: leverbiopsi

C-infeksjoner. ALAT-verdiene fluktuierer og en normalverdi utelukker imidlertid verken aktiv infeksjon, progredierende leversykdom eller cirrhose. Normalisering av ALAT-nivå under antiviral behandling betyr ikke nødvendigvis at behandlingen har vært vellykket (19). Histologisk vurdering av leverbiopsi er fortsatt «gullstandard».

Behandling

Vellykket behandling defineres som bortfall av hepatitt C-virus-RNA målt seks måneder etter avsluttet behandling.

Inntil 1998–99 ble voksne pasienter med kronisk aktiv hepatitt C behandlet med interferon- α . Behandlingen gav varig respons hos under 20 % av pasientene (20, 21).

Ved å kombinere interferon- α med ribavirin oppnås varig respons hos rundt 40 % av pasientene med kronisk infeksjon (20, 22).

Binder man interferon- α til et polyetylenglykomolekyl får man et biologisk aktivt molekyl med lengre halveringstid og bedre farmakokinetikk (23). Dette medikamentet, Pegylert interferon- α , kan doseres en gang ukentlig og gir bedre varig respons enn interferon- α alene (24). Pegylert interferon- α kombinert med ribavirin har i ferske studier gitt en varig behandlingsrespons på opp mot 54 % hos voksne pasienter (25). Kombinasjonsbehandlingen tar 6–12 måneder, er kostbar og forbundet med relativt hyppige bivirkninger.

Hittil er det ikke publisert placebokontrollerte studier, verken når det gjelder antiviral monoterapi eller kombinasjonsbehandling hos barn. En gjennomgang av flere heterogene, ikke-kontrollerte studier av interferonbehandling hos barn viste en påfallende lik behandlingsrespons på 33–45 % (26). Dette er en signifikant bedre respons enn det man ser hos voksne. En, ikke avsluttet, multisenterstudie, hvor 61 barn i alderen 5–18 år ble behandlet med interferon- α , 3 millioner IE/m², subkutant tre ganger i uken og ribavirin 8–15 mg/kg/døgn peroralt, viste at 58 % av barna hadde respondert med negativ HCV-RNA etter 24 ukers behandling. Tre pasienter måtte trekke seg fra studien pga. bivirkninger (27).

Det er identifisert seks genotyper og en rekke subtyper av viruset. Hos et enkelt individ kan viruset, pga. høy mutasjonsrate, bestå av en heterogen populasjon av virale genomer. Denne heterogenisiteten er årsak til varierende kliniske forløp og mangel på behandlingsrespons (2, 14). I Norge er genotype 1, 2 og 3 vanligst med en dominans av genotype 3a på rundt 50 %.

Prediktive faktorer for vellykket behandling hos barn og voksne er angitt i tabell 1 (11, 20, 24, 27).

Anbefalinger

Oppfølging av risikogravide og barn født av hepatitt C-positive mødre

Vi anbefaler ikke generell screening av hepatittantistoffer i svangerskapet da vi foreløpig

ikke kjenner tiltak som sikkert reduserer risiko for vertikal smitte og det ikke finnes effektiv vaksine mot hepatitt C. Gravide med en anamnese som kan gi mistanke om risikoforhold i form av tidligere sprøytemisbruk eller som har mottatt gjentatte blodtransfusjoner, anbefales testet med hepatitt C-virusantistoffer. Forslag til oppfølging av risikogravide og deres barn er angitt i tabell 2.

Ved påviste anti-hepatitt C-virusantistoffer anbefales testing med PCR ved to forskjellige tidspunkt i graviditeten. Siste PCR anbefales tatt så kort tid før forløsningen som mulig. RNA-nivåene ser ut til å stige mot slutten av svangerskapet, og risikoen for å få et falskt negativt resultat reduseres ved å ta den siste prøven sent i svangerskapet (28).

Av frykt for å miste barn for oppfølging anbefaler vi kontroll av anti-hepatitt C-virusantistoffer allerede ved 12 måneders alder. Noen få, ikke smittede, barn vil da fortsatt ha påvisbare maternelle antistoffer og bør kontrolleres på ny ved 18 måneders alder. For å spare foreldrene for lang tids usikkerhet kan man alternativt undersøke barnet med hepatitt C-virus-PCR ved forslagsvis tre og 12 måneders alder. Ved to negative PCR-prøver og bortfall av maternelle antistoffer kan oppfølgingen av barnet avsluttes.

Barn med positiv PCR bør følges med årlige kontroller av PCR- og ALAT-verdier. Ved vedvarende PCR-positivitet og forhøyet ALAT-nivå anbefaler vi utvidede blodprøvekontroller, som angitt i tabell 2, og leverbiopsi.

Det er ikke beskrevet utvikling av hepatocellulært karsinom i barneårene sekundært til kronisk hepatitt C-virusinfeksjon. Vi foreslår derfor at oppfølging med tanke på cancerutvikling hos kronisk infiserte, med regelmessige ultralydundersøkelser av lever og alfafetoproteinkontroller, overlates til voksenmedisinerne dvs. til etter at barnet har fylt 16–18 år.

Behandling

I prinsippet er alle pasienter med kronisk hepatitt C-infeksjon kandidater for antiviral behandling. Risiko og fordeler ved behandlingen må vurderes individuelt.

Det var på møtet enighet om kriterier for oppstart av behandling (tab 3). Denne pasientgruppen har høy risiko for utvikling av progredierende leversykdom (19).

Vi har foreløpig ingen sikre holdepunkter for at peginterferon- α eller kombinasjonsbehandling med interferon- α og ribavirin er mer effektivt hos barn enn monoterapi med interferon- α alene. Da peginterferon- α foreløpig ikke er testet på barn og kombinasjonsterapi er forbundet med flere bivirkninger enn monoterapi, anbefaler vi primært interferon- α alene til barn. Behandling med interferon- α i 12 måneder har vist seg å være mer effektivt enn behandling i seks måneder (26). Ved fortsatt positiv hepatitt C-virus-RNA etter 12 uker seponeres behandlingen, da dette er en prediktor for manglende be-

Tabell 3 Behandlingsanbefalinger for barn med kronisk hepatitt C-virusinfeksjon

Indikasjon for behandling

Forhøyet ALAT-verdi

HCV-RNA-positivitet

Manglende kontraindikasjoner og funn ved leverbiopsi forenlig med kronisk hepatitt

Behandling

Interferon- α 3–5 millioner IE/m² intramuskulært eller subkutant tre ganger per uke i 12 måneder

Oppfølging under behandling

Månedlige kontroller av Hb, trombocytter, leukocytter, vekt, lengde

Fritt T4, TSH, autoantistoffer kontrolleres før behandlingsstart og hver 3. måned

HCV-RNA-kontroll etter 12 uker. Ved fortsatt positivitet avsluttes behandlingen

Behandlingsrespons

HCV-RNA-negativitet 6 måneder etter avsluttet behandling.

Kontraindikasjoner for behandling

Leukocytter < $1,5 \cdot 10^9/l$, granulocytter < $0,75 \cdot 10^9/l$

Trombocytter < $50 \cdot 10^9/l$

Alvorlige psykiske lidelser

Intraktabel epilepsi

Organtransplanterte med unntak av levertransplanterte

Dekompensert leversykdom

Relativ kontraindikasjon

Alder < 2 år

Dårlig justert diabetes

Autoimmune sykdommer

handlingsrespons (21, 22). Denne pasientgruppen vil det være aktuelt å tilby kombinasjonsterapi. Det anbefales å bestemme genotype og virusmengde i serum før oppstart av behandling. Høye virusnivåer og påvis-

Tabell 4 Viktige forskningsspørsmål når det gjelder hepatitt C-virusinfeksjoner hos barn

Når smittes barnet: intrauterint eller perinalt?

Reduserer keisersnitt risikoen for vertikal smitte?

Øker amming risikoen for smitte?

Hva er det naturlige forløpet av hepatitt C hos barn smittet vertikalt?

Hvor effektivt og sikkert er antiviral kombinasjonsbehandling?

ning av genotype 1 vil kunne forklare en manglende behandlingsrespons.

Bivirkninger ved interferonbehandling er vanlige. Det ser ut til at de yngste barna tolererer behandlingen best og behandlingen må sjelden avbrytes pga. bivirkninger. Influensaliknende symptomer med feber og redusert allmenntilstand forekommer hos 90–100 % av barna. Disse symptomene opphører vanligvis spontant i løpet av de første 14 dagene. Rundt 50 % av pasientene utvikler anoreksi og vekttap. Interferon- α kan føre til tilveksthemming og det må utøves forsiktighet når det gjelder behandling av barn i en kraftig vekstfase, dvs. de første 2–3 leveår og i puberteten.

De fleste barna får fall i nivåene av granulocytter og trombocytter. Hematologisk status må kontrolleres minst en gang hver måned under behandlingen. Ved leukocytter < $1,5 \cdot 10^9/l$, granulocytter < $0,75 \cdot 10^9/l$ eller trombocytter < $50 \cdot 10^9/l$ må interferondosen reduseres.

Depressive symptomer, som beskrevet hos voksne, ser ut til å forekomme langt sjeldnere hos barn. Ribavirin akkumuleres i erytrocytene og forårsaker hemolyse. Dette er vanligste årsak til seponering av behandling.

Forslag til oppfølging under behandling og kontraindikasjoner for behandling er angitt i tabell 3.

Interferon- α kan føre til forverring av autoimmune tilstander (29).

Pasienter med kronisk hepatitt C-virusinfeksjon bør unngå hepatotoksiske medikamenter og vaksineres mot hepatitt A- og B-virus for å forhindre ytterligere leverskade.

Diskusjon

Det er fortsatt svært mange ubesvarte spørsmål når det gjelder hepatitt C-infeksjoner hos barn. Viktige forskningsspørsmål er angitt i tabell 4. Ved Barnesenteret, Ullevål universitetssykehus planlegger vi å inkludere alle barn født av hepatitt C-smittede mødre i en europeisk multisenterstudie.

Vi vet lite om det naturlige forløpet av hepatitt C-infeksjoner hos barn. Selv om infeksjonen vanligvis har et benignt forløp i barneårene, persisterer den over mange år og kan være årsak til sykdom og død senere i livet. Langtidsoppfølging av smittede barn for å identifisere prediktorer for hvem som trenger behandling blir viktig.

Vi ser så langt ingen grunn til å fraråde verken vaginal fødsel eller amming. Dette vil kunne komme til å endre seg i fremtiden. Fordelene ved amming ansees å være større enn en teoretisk økt risiko for smitte. Studier viser at smitterisikoen er størst ved høye RNA-nivåer hos mor (6), og det kan i fremtiden bli aktuelt å forløse med keisersnitt og ev. fraråde amming i disse tilfellene. Viser det seg i tillegg at langvarig vannavgang og monitorering med skalpelektrode øker risikoen for smitte, blir man nødt til å endre rutinene for fødselsomsorg av infiserte kvinner.

Den psykiske belastningen forbundet med å være smittet av hepatitt C-virus kan være betydelig for den gravide. Det er svært viktig med en god oppfølging under svangerskapet. Man kan se bort fra risiko for vertikal smitte ved to negative hepatitt C-virus-PCR-prøver og dermed berolige mor allerede før eller i forbindelse med fødsel. Er mor hepatitt C-virus-PCR-positiv, er det viktig å motivere for videre oppfølging av barnet. Det må også gis informasjon om at vi, om nødvendig, har et behandlingstilbud til barn med kronisk hepatitt C-virusinfeksjon.

Kombinasjonsbehandling med ribavirin og interferon- α eller peginterferon- α gir klart bedret behandlingsrespons hos voksne enn interferon- α alene (20, 22, 24, 25). Det er god grunn til å tro på en liknende effekt hos barn og om få år vil kombinasjonsbehandling sannsynligvis være førstevalg også hos barn. Før kombinasjonsbehandling kan anbefales som første alternativ er det nødvendig med kliniske studier av sikkerhetsprofil og behandlingseffekt. Ved manglende respons på behandling med interferon- α alene synes vi imidlertid det vil være naturlig å forsøke kombinasjonsbehandling.

Antall kjente hepatitt C-virus-smittede barn i Norge er svært begrenset og behandlingen både ressurskrevende og forbundet med hyppige bivirkninger. Vi foreslår derfor at oppfølging og behandling av disse pasientene begrenses til et lite antall regionale sykehus. Disse avdelingene bør samarbeide med erfarne indremedisinere og større europeiske sentre slik at pasientene inkluderes i pågående prospektive studier.

Møtet ble støttet av Barnemedisinsk avdeling, Ullevål universitetssykehus og legemiddelfirmaet GlaxoSmithKline.

Som eksterne ressurspersoner deltok professor Deidree Kelly fra Birmingham Children's Hospital, overlege dr.med. Bjørn Fischler fra Barnens sjukehus, Huddinge universitetssjukehus samt Francis Andre fra GlaxoSmithKline, Belgia.

Øvrige deltakere var: Truls Sandengen, Anniken Østensen, Kjell Hellum, Tore Abrahamsen, Petter Brandtzæg, Anne Eskild, Kjell Skaug, Ole Jacob Johansen, Kjetil Størdal, Atle Hovd, Trond Flægstad, Aud H. Berstad, Hans Olav Fjærli, Kåre Danielsen, Marianne Skreden, Guro Andersen, Ulla Johannison, Karl-Olaf Wathne og Astrid Rojahn.

Vi takker Anne Eskild, Ketil Størdal, Ole Jacob Johansen, Aud Berstad og Tore Abrahamsen for verdifulle kommentarer til manuskriptet.

Litteratur

1. Tanaka E, Kiyosawa K, Soeyama T, Hayata T, Ohike Y, Nakano Y et al. Prevalence of antibody to hepatitis C virus in Japanese schoolchildren: comparison with adult blood donors. *Am J Trop Med Hyg* 1992; 46: 460–4.
2. American Academy of Pediatrics, Committee on Infections. Hepatitis C virus infection. *Pediatrics* 1998; 101: 481–5.
3. Goldman M, Judovskis S, Gill P, Spurril G. Hepatitis C look back. *Transfus Med Rev* 1998; 12: 84–93.

4. Eskild A, Samdal HH, Jeansson S, Stray-Pedersen B, Jenum P. Hepatitt C-virus blant gravide kvinner i Norge – forekomst av antistoffer og svangerskapsutfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1006–8.
5. Resti M, Azzari C, Mannelli F, Moriondo M, Novembre E, Martion M et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: prospective study of risk factors and timing of infection in children born to women seronegative for HIV 1. *BMJ* 1998; 317: 437–41.
6. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–50.
7. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. *Lancet* 1997; 349: 825–32.
8. Tsukuma H, Hiyama T, Tanaka S, Nakao M, Yabuuchi T, Kitamura T et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma among patients with chronic liver disease. *N Engl J Med* 1993; 328: 1797–801.
9. Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivellaro et al. Hepatitis C virus infection and related liver disease in children of mothers with antibodies to the virus. *J Pediatr* 1997; 130: 990–3.
10. Palomba E, Manzini P, Fiammengio P, Maderni P, Saracco G, Tovo PA et al. Natural history of perinatal hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 1996; 23: 47–50.
11. Jonas MM. Challenges in the treatment of hepatitis C in children. *Clinics in Liver Disease* 2001; 5: 1063–71.
12. Biernbaum A, Shneider B, Moy L. Hepatitis C in children. *N Engl J Med* 2000; 342: 290.
13. Vogt M, Lang T, Frösner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood donor screening. *N Engl J Med* 1999; 341: 866–70.
14. Aach RD, Yomtovian RA, Hack M. Neonatal and pediatric post transfusion Hepatitis C: a look back and a look forward. *Pediatrics* 2000; 105: 836–42.
15. Garcia-Monzon C, Jara P, Fernandez-Bermejo M, Hierro L, Frauca E, Camarena C et al. Chronic hepatitis C in children: a clinical and immunohistochemical comparative study with adult patients. *Hepatology* 1998; 28: 1696–701.
16. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000; 356: 904–7.
17. Thomas SL, Newell ML, Peckham CS, Ades AE, Hall AJ. A review of hepatitis C virus (HCV) vertical transmission: risks of transmission to infants born to mothers with and without HCV viremia or human immunodeficiency virus infection. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 108–17.
18. Colin I, Lanoir D, Touzet S, Meyaud-Kraemer L, Bailly F, Trepo C. Sensitivity and specificity of third generation hepatitis C virus antibody detection assays: an analysis of the literature. *J Viral Hepat* 2001; 8: 87–95.
19. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Panel statement: management of hepatitis C. *Hepatology* 1997; 26 (suppl): 2–10.
20. McHutchinson JG, Gordon SC, Schiff ER, Shiffman ML, Lee WM, Rustgi VK et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with ribavirin as initial treatment for chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1485–92.
21. Davis GL, Esteban-Mur R, Rustgi V, Hoefs J, Gordon SC, Trepo C et al. Interferon alfa-2b alone or in combination with Ribavirin for the treatment of relapse of chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998; 339: 1493–9.
22. Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo GS et al. Randomised trial of interferon a2b plus ribavirin for 48 weeks versus interferon a2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426–32.
23. Glue P, Fang JW, Rouzier-Panis R, Raffanel C, Sabo R, Gupta SK et al. Pegylated interferon alfa-2b: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety and preliminary efficacy data. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 556–67.
24. Heathcote EJ, Shiffman ML, Cooksley WG, Dusheiko GM, Lee SS, Balart L et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1673–80.
25. Manns MP, McHutchinson JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis, a randomised trial. *Lancet* 2001; 358: 958–65.
26. Jonas MM. Treatment of chronic hepatitis C in pediatric patients. *Treatment of Chronic Hepatitis C* 1999; 3: 855–67.
27. Bunn S, Kelly D, Murray KF, Shelton M, Olson A, Mieli-Vergani G et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of interferon alfa-2b and ribavirin in children with chronic hepatitis C. *Abstract. Hepatology* 2000; 32: 350.
28. Wejstal R, Widell A, Norkrans G. HCV-RNA levels increase during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 111–3.
29. Gregorio GV, Pensati P, Iorio R, Vegnente A, Milei-Vergani G, Vergani D. Autoantibody prevalence in children with liver disease due to chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 471–6.

Bokomtaler

- 1964** Korsvold T
Sykehusfødselen tar form
- 1964** Fingerhut A, Lacaine F
Oral presentation in medicine
- 1966** Netterstrøm B
Stress på arbeidsplassen
- 1966** Ekman R, Arnetz B, red
Stress
- 1968** Fitzgerald RH, Kaufer H, Malkani AL, red
Orthopaedics
- 1968** Wiesel SW, Dalahay JN, red
Principles of orthopaedic medicine and surgery
- 2004** Silberman H, Silberman A, red
Surgical oncology
- 2022** Valenstein ES
Hjernen som sydebukk