

Vertikal overføring av hepatitt C-virus i Sør-Trøndelag

Bakgrunn. Rapporteringen av vertikal hepatitt C-virusmitte i Norge er ufullstendig, og vi vet lite om problemets størrelse. For å belyse omfanget av slik smitteoverføring ble det gjennomgått et tiårsmateriale fra Sør-Trøndelag i perioden 1991–2000.

Materiale og metode. Det ble registrert 29 433 gravide som fødte 37 893 barn i observasjonsperioden. Indikasjonene for å teste for hepatitt C-virusantistoffer var kjent risikobakgrunn (sprøytemisbruk) eller oppvekst i høyendemisk område.

Resultater. 61 av de fødende fikk påvist antistoffer mot hepatitt C-virus under svangerskapet. 5 % av barna deres ble smittet. 61 % av kvinnene hadde hepatitt C-virus-RNA i blodet, og disse hadde en transmisjonsrate på 8,3 %. Resultatene etter testing viste at ingen hepatitt C-virus-RNA-negative smittet sine barn. 95 % av mødrene som var smittet med hepatitt C-virus, hadde sprøytemisbruk i anamnesen, og ingen kom fra høyendemisk område. Alle var negative med henblikk på HIV og hepatitt B_s-antigen under de aktuelle svangerskapene. Antistoffer mot hepatitt C-virus persisterte i opptil 18 måneder etter fødselen. Ingen av de fire barna som ble smittet, hadde påvisbart hepatitt C-virus-RNA ved fødselen, og bare ett av barna hadde vedvarende forhøyede transaminaseverdier. Oppfølgingen av denne pasientgruppen var vanskelig og ressurskrevende. Flere av de biologiske foreldrene døde i observasjonsperioden, og psykososiale problemer samt omsorgsovertakelse forekom hyppig.

Fortolkning. Vertikal smitte med hepatitt C-virus er underdiagnostisert, og det er behov for større screeningundersøkelser for å vurdere det reelle omfanget av dette problemet.

Hepatitt C er et av verdens store helseproblemer. Mange millioner mennesker er smittet, og i noen land er bærerprevalensen svært høy (1). Sprøytemisbruk og geografisk tilhørighet er de største risikofaktorene (2, 3). Omtrent 80 % av dem som blir smittet blir

Svein Arne Nordbo
svein.a.nordbo@medisin.ntnu.no
Avdeling for mikrobiologi

Ole Jakob Johansen
Barneklubben og Føde-barselavdelingen
St. Olavs Hospital
Universitetssykehuset i Trondheim
7006 Trondheim

Ann-Mari Brubakk
Institutt for kvinne- og barnesykdommer
Det medisinske fakultet
Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet
7489 Trondheim

Kirsti Bakke
Midtbyen helsestasjon
Sommerveita 4–6
7011 Trondheim

Nordbo SA, Johansen OJ, Brubakk A-M, Bakke K.

Vertical transmission of hepatitis C virus in a Norwegian county.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1977–80

Background. The aim of this study was to investigate the vertical transmission rate of hepatitis C virus (HCV) in a Norwegian county and describe the clinical outcome of the infected infants.

Material and methods. Over the 1991–2000 period, 29,433 pregnant women gave birth to 37,893 children. Women born in high endemic areas and those with a history of drug abuse were offered anti-HCV testing. All anti-HCV positive specimens were subjected to supplementary testing by RIBA and PCR.

Results. Hepatitis C virus antibodies were detected in 61 women who delivered 83 children over this ten-year period. 61 % of the women were HCV-RNA positive. The transmission rate was 5.0 % (8.3 % for HCV-RNA positive mothers). None of the HCV-RNA negative mothers transmitted the virus to their offspring. 95 % of the anti-HCV positive mothers had a history of drug abuse; none came from high endemic areas. All mothers tested negative for HIV and hepatitis B virus (HBs antigen) during pregnancy. HCV antibodies persisted up to 18 months after birth in non-infected infants, but most of them tested negatively within one year of age. All infected infants tested negative by PCR at birth, and only one out of four had persistently elevated alanine aminotransferase.

Interpretation. Our data is consistent with other studies of vertical transmission of HCV. Anti-HCV screening of larger groups of pregnant women is warranted to investigate the true incidence of vertical transmission in our population.

kroniske bærere (4, 5). Dette øker risikoen for utvikling av levercirrhose og leverkreft. Hos pasienter med hepatitt C-virus-relatert levercirrhose er insidensen av hepatocellulært karsinom 3–5 % per år (5, 6). Det er også beskrevet tilfeller av hepatitt C-virusassosierte hepatocellulære karsinomer hos pasienter uten levercirrhose (7). De fleste som er infisert har ingen symptomer (8), og pasienter som får en akutt hepatitt C-virusinfeksjon, har sjelden alvorlige kliniske symptomer (4). Infeksjonen er derfor ukjent for de fleste bærerne.

Hepatitt C er den formen for virushepatitt som forekommer hyppigst i Norge. Siden registreringen av pasienter med hepatitt C er ufullstendig, er det usikkert hvor stor del av befolkningen som er smittet. Forekomsten av hepatitt C-virus blant blodgivere i Oslo-regionen (Ullevål universitetssykehus 1998) er rapportert å være 0,13 % (9), mens den blant blodgivere i Sør-Trøndelag (St. Olavs Hospital) er betydelig lavere (0,03 %) (10).

Smitteoverføring av hepatitt C-virus fra mor til barn er veldokumentert (11–14). Antall tilfeller er underdiagnostisert, da det ikke er etablert noen systematisk screening av gravide med henblikk på hepatitt C-virusantistoff. I en norsk studie ble det påvist hepatitt C-virusantistoffer hos sju av 970 gravide kvinner (0,7 %, 95 % konfidensintervall 0,2–1,3 %) (9). Dette er en overraskende høy prevalens, og det er derfor behov for supplerende data som kan bekrefte eller avkrefte disse beregningene. Vi har prøvd å belyse problemet med vertikal smitte av hepatitt C-virus ved gjennomgang av et tiårsmateriale fra Sør-Trøndelag.

Materiale og metoder

I perioden 1.1. 1991 til 31.12. 2000 fødte 29 433 kvinner i Sør-Trøndelag 37 893 barn. Indikasjoner for å teste gravide for hepatitt C-virusantistoffer var først og fremst kjent risikobakgrunn (sprøytemisbruk) eller oppvekst i høyendemisk område (land i Afrika, Asia og Sør-Europa). Vi vet imidlertid ikke hvor mange av de kvinnene som fødte i denne perioden, som ble testet for antistoff mot hepatitt C-virus.

Siden 1989 har har svangerskapskontrollen av rusmisbrukende mødre i Trondheim hovedsakelig vært sentralisert til Midtbyen helsestasjon, og denne helsestasjonen har vært den viktigste rekrutteringsinstansen for materialet. Oppfølgingen av barn født av hepatitt C-viruspositive mødre har vært sentra-

Tabell 1 Oversikt over hepatitt C-markører og leverfunksjonsprøver (ALAT) hos fire pasienter som ble smittet perinatalt med hepatitt C-virus

Alder (md.)	Pasient 1 (gutt f. 1993)			Pasient 2 (gutt f. 1995)			Pasient 3 (gutt f. 1996)			Pasient nr. 4 (jente f. 1997)		
	Anti-HCV	HCV-PCR	ALAT	Anti-HCV	HCV-PCR	ALAT	Anti-HCV	HCV-PCR	ALAT	Anti-HCV	HCV-PCR	ALAT
0	Pos	Neg	13	Pos	Neg	9	Pos	Neg	28	Pos	Neg	17
6	Pos	Neg	19	Pos	Pos	74	–	–	–	Pos	Pos	67
7	–	–	–	–	–	–	Neg	Neg	59	–	–	–
12	–	–	–	Pos	Pos	107	–	–	–	–	–	–
18	Pos	Neg	53	Pos	Pos	52	–	–	–	Pos	Pos	21
20	–	–	–	–	–	–	Pos	Pos	59	–	–	–
25	–	–	–	Pos	Neg	47	–	–	–	–	–	–
26	Pos	Neg	24	–	–	–	–	–	–	–	–	–
31	Pos	Neg	26	–	–	–	–	–	–	–	–	–
34	–	–	–	–	–	–	Pos	Neg	30	Pos	Neg	63
37	–	–	–	Pos	Pos	30	–	–	–	–	–	–
38	Pos	Neg	19	–	–	–	–	–	–	–	–	–
40	–	–	–	–	–	–	Pos	Pos	30	–	–	–
43	Pos	Neg	20	–	–	–	–	–	–	–	–	–
45	–	–	–	–	–	–	–	–	–	Pos	Pos	65
46	–	–	–	–	–	–	Pos	Neg	30	–	–	–
50	–	–	–	Pos	Neg	56	–	–	–	–	–	–
60	Pos	Neg	18	–	–	–	–	–	–	–	–	–
62	–	–	–	Pos	Pos	49	–	–	–	–	–	–
76	–	–	–	Pos	Pos	39	–	–	–	–	–	–
81	Pos	Neg	12	–	–	–	–	–	–	–	–	–
94	Pos	Neg	11	–	–	–	–	–	–	–	–	–

lisert til Barneklivnikken, St. Olavs Hospital i hele denne perioden.

Det ble benyttet kommersielle enzymimmunologiske tester (1. til 3. generasjon) som screeningtest i undersøkelsesperioden. Som supplerende tester ble det brukt rekombinant immunoblotassay (RIBA) for påvisning av spesifikke antistoffer mot hepatitt C-virus og en «in-house»-PCR (polymerasekjedereaksjon) for deteksjon av hepatitt C-virus-RNA i serum (15). RIBA-testen ble betraktet som positiv når minst to av de fire virus-spesifikke båndene var til stede (16).

Ikke alle hepatitt C-virusantistoffpositive mødre ble testet regelmessig med polymerasekjedereaksjon de første årene. En del av seraene ble derfor testet senere, etter å ha vært lagret ved -20°C .

Alle sera fra de gravide som ble testet med polymerasekjedereaksjon var tatt under svangerskapet eller like etter fødselen. Sera fra samtlige hepatitt C-virusantistoffpositive gravide ble testet. Hepatitt C-virusisolatene fra de fire mødre som smittet sine barn ble genotypet (17). Sera fra barna ble tatt like etter fødselen (ikke navlestrengsblod), og ny testing ble planlagt etter seks måneder og etter 18 måneder.

Barn med persisterende antistoffer ble fulgt opp med årlige kontroller av hepatitt C-virusantistoff, polymerasekjedereaksjon og leverfunksjonsprøver. De som hadde stabile antistofftitre lenger enn 18 måneder etter fødselen, ble betraktet som smittet. Barn som mistet antistoffene og som var hepatitt C-RNA-negative, ble vurdert som ikke smittet.

Resultater

Det ble påvist hepatitt C-virusantistoff hos 61 av de gravide kvinnene i den aktuelle tiårsperioden. 58 (95 %) av dem hadde positiv RIBA-test (to til fire positive bånd).

RIBA var inkonklusiv (kun ett positivt bånd), men polymerasekjedereaksjonen var positiv i tre tilfeller. 37 (61 %) av de 61 mødrene var hepatitt C-virus-RNA-positive under svangerskapet eller like etter fødselen. Ingen av de PCR-negative mødrene smittet sine barn. Alle mødrene var HIV-antistoff- og HB_s-Ag-negative under svangerskapet. To mødre fikk både hepatitt A og B i 1999. To andre mødre hadde også hepatitt A samme året.

De hepatitt C-virusantistoffpositive mødrene fødte 83 barn i observasjonsperioden. Tre av disse barna møtte ikke opp til kontroll, og er ikke blitt oppspurt. Fire (5,0 %) av 80 barn ble smittet med hepatitt C-virus. Alle fire mødrene var RIBA- (tre til fire positive bånd) og PCR-positive. Tre av dem hadde hepatitt C-virus genotype 3, og en hadde genotype 1.

I serum tatt like etter fødselen var polymerasekjedereaksjonen negativ hos samtlige barn. I ett tilfelle ble det ved en feiltakelse tatt navlestrengsblod hvor det ble påvist hepatitt C-virus-RNA.

En oversikt over aktuelle laboratoriedata for de fire hepatitt C-virus-smittede barna er gitt i tabell 1.

Nesten alle barna som ikke ble smittet, kvittet seg med de maternelle antistoffene i løpet av det første leveåret. Bare ett barn hadde positivt testresultat ved 18 måne-

derskontrollen. Polymerasekjedereaksjonen var negativ i samtlige sera fra dette barnet, og ved senere kontroller var antistoffene forsvunnet.

Diskusjon

Vertikal overføring av hepatitt C-virus er et problem som er godt dokumentert i flere internasjonale studier (11) (13, 14). I vårt materiale fra Sør-Trøndelag ble det diagnostisert hepatitt C-virus smitte hos 61 av kvinnene som fødte i den aktuelle tiårsperioden. Dette utgjør 0,2 % av de fødende. Det er en høyere forekomst enn blant blodgiverne i samme fylke (0,03 %) (10). Blodgiverne er imidlertid en selektert lavrisikogruppe som i tillegg har en høyere gjennomsnittsalder (43 år) enn de fødende (28 år). Undersøkelsen vår tyder på at prevalensen av hepatitt C-virus smitte hos gravide i Sør-Trøndelag må være høyere enn 0,2 %. Vårt materiale gir derfor støtte til studien til Eskild og medarbeidere som har beregnet et 95 % konfidensintervall på 0,2–1,3 % for hepatitt C-virus smitte hos gravide norske kvinner (9).

Av de 80 barna som kunne følges opp ble fire (5,0 %) smittet. Dette stemmer godt overens med andre studier hvor man har beregnet transmisjonsraten hos hepatitt C-virusantistoffpositive mødre som ikke samtidig er smittet med HIV (12–14). Andelen av kvinner med antistoffer mot hepatitt C-virus som var viremiske (61 %), stemmer også godt overens med liknende studier (11). Det samme gjør det faktum at ingen av de hepatitt C-virus-RNA-negative kvinnene smittet sine barn (18). Tre (4,9 %) av de 61 hepatitt

C-virusmittede mødrene hadde inkonklusivt resultat på RIBA (kun ett positivt bånd). Selv om ingen av disse mødrene smittet sine barn, viser undersøkelsen at det er viktig å foreta PCR-undersøkelse av samtlige hepatitt C-virusantistoffpositive mødre for å kunne fange opp alle som er smittet med dette viruset.

De 37 mødrene som var hepatitt C-virus-RNA-positive fødte 50 barn i observasjonsperioden. 48 av disse barna ble fulgt opp med hepatitt C-virusstatus. Dette gir en transmisjonsrate på 8,3 %, noe som er i overensstemmelse med andre studier (19).

Det er verdt å merke seg at samtlige barn var hepatitt C-virus-RNA-negative like etter fødselen. Dette kan tyde på at ingen av barna ble smittet intrauterint. Nyten av å teste serum fra barna like etter fødselen er derfor diskutabel. Også andre undersøkelser har vist at polymerasekjedereaksjonen har en meget lav sensitivitet når det gjelder å diagnostisere vertikal smitte med hepatitt C-virus like etter fødselen. I en studie ble sensitiviteten beregnet til 22 % den første levemåneden, men steg deretter raskt til 97 % (20). Ifølge anbefalingene fra Centers for Disease Control and Prevention bør man ikke teste serum fra barnet med polymerasekjedereaksjon før det er gått minst 1–2 måneder (21). I ett av tilfellene ble det ved en feiltakelse sendt navlestrengsblod til analyse. Denne prøven var hepatitt C-virus-RNA-positiv, mens en blodprøve tatt fra barnet kort tid etter var hepatitt C-virus-RNA-negativ. Dette illustrerer problemet med maternell kontaminasjon i navlesnorsblod. Denne typen prøvemateriale bør derfor ikke benyttes i neonatal infeksjonsdiagnostikk.

Av de fire barna som ble smittet, er det bare pasient 4 som har hatt vedvarende forhøyede transaminaseverdier. Ingen av barna har fått behandling. Pasient 1 har ikke fått påvist hepatitt C-virus-RNA en eneste gang til tross for en observasjonstid på åtte år. Han har normale transaminaseverdier, men har fortsatt et høyt hepatitt C-virusantistofftiter som tegn på at han er smittet. Ingen av barna har vært konsistent hepatitt C-virus-RNA-positive, men de fleste prøvene fra pasient 2 og 4 har vært positive med henblikk på hepatitt C-virus-RNA. Dette kan skyldes at viremien har vært så lavgradig og varierende, at polymerasekjedereaksjon i perioder har vært negativ. Inhibitorer i serum kan dessuten gi et falskt negativt PCR-resultat. Gjentatt frysing og tining av noen av seraene kan også tenkes å ha gitt nedsatt sensitivitet i enkelte tilfeller.

Pasient 3 er spesiell fordi første kontrollprøve tatt ved sju månedersalder var negativ både for hepatitt C-virusantistoff og for hepatitt C-virus-RNA. Dette serumet ble retestet med samme resultat, og ABO-typing av serumet var forenlig med at prøven var fra den aktuelle pasienten. ALAT-nivået var imidlertid forhøyet, og ved neste kontroll (20 måneder) var han hepatitt C-virusantistoff- og hepatitt

C-virus-RNA-positiv. Etter 40 måneder var han også hepatitt C-virus-RNA-positiv, og etter fire år var han fortsatt hepatitt C-virusantistoffpositiv. Resultatet tyder på at pasienten kan ha blitt smittet postnatalet etter først å ha kvittet seg med de maternelle antistoffene. Erfaringene med pasient 3 kan tale for en kontinuerlig hepatitt C-virusovervåking av barnet så lenge det bor sammen med personer som er smittet med hepatitt C-virus. Andre studier har vist at det forekommer intrafamilier smitte, selv om smitteveiene ikke er helt klarlagte (22, 23). Erfaringen viser også at det er grunn til å følge opp pasienter med patologiske leverfunksjonsprøver, selv om de er blitt seronegative.

I vårt materiale var sprøytemisbruk den dominerende årsak til hepatitt C-virusmitte hos fødende kvinner. Bare tre (4,9 %) av de 61 kvinnene i studien benyttet noensinne å ha injisert rusfremkallende stoffer, og ingen av dem kom fra høyendemisk område. De fleste var aktive misbrukere, og oppfølgingen både under og etter svangerskapet var vanskelig. Mange av mødrene møtte ikke opp til avtalte kontroller med barna, og det var i enkelte tilfeller nødvendig å koble inn barnevernet. Det ble registrert et betydelig antall omsorgsovertakelser i observasjonsperioden (minst 33 tilfeller), og tre av de fire smittede barna er blitt plassert i fosterhjem. Minst to av mødrene er døde av overdose i observasjonsperioden. Mange av mødrene er flyttet fra Sør-Trøndelag, alle til Østlandet. Fem fedre er døde, fire av overdose, én i brann. Tre av barna er omkommet i brann.

Man har tidligere frarådet screening av gravide kvinner med henblikk på hepatitt C-virusantistoff fordi det ikke finnes effektiv vaksine eller immunglobuliner som kan beskytte mot perinatal smitte (24). Det er usikkert om forløsningsmåten kan ha noen innvirkning på smitterisikoen. I de fleste studiene finner man ingen økt risiko ved vaginal forløsning sammenliknet med keisersnitt (18, 25). Noen studier kan imidlertid tyde på at keisersnitt kan redusere risikoen for vertikal hepatitt C-virusmitte (20, 26). Dersom flere studier verifiserer disse funnene, kan det være grunn til å revidere gjeldende praksis. Så langt er det ingen studier som har vist noen økt smitterisiko ved amming (18). Risikoen for vertikal overføring av hepatitt C-virus synes å være uavhengig av genotype (14).

Konklusjon

I undersøkelsen vår ble det diagnostisert 61 tilfeller av hepatitt C-virus-smitte hos fødende kvinner i Sør-Trøndelag i perioden 1991–2000. Dette utgjør 0,2 % av dem som fødte i observasjonsperioden. Det er grunn til å anta at bare et mindretall av de fødende ble testet for hepatitt C-virus-antistoffer, og at prevalensen derfor er betydelig høyere. Transmisjonsraten var 5,0 % og i overensstemmelse med andre studier. Ingen av mødrene som var hepatitt C-virus-RNA-negative, smittet sine barn.

Blodprøve tatt i forbindelse med fødselen synes å være uegnet til å påvise vertikal smitte med hepatitt C-virus, da alle barna har maternelle antistoffer og polymerasekjedereaksjon først blir positiv noen uker etter fødselen. Centers for Disease Control and Prevention anbefaler at første blodprøve til polymerasekjedereaksjonen tidligst bør tas i forbindelse med første kontroll av barnet én til to måneder etter fødselen, og at man ventet med å undersøke barnets hepatitt C-virusantistoffstatus til det er fylt ett år (21).

Meldingsrutinene for hepatitt C-virusinfeksjoner er mangelfulle i Norge. Vi vet for lite om utbredelsen av hepatitt C-virus i den generelle befolkningen, og blant gravide og barn i særdeleshet. Det bør derfor igangsettes screening av større grupper gravide med henblikk på hepatitt C-virusantistoff for å kartlegge situasjonen, og deretter vurderes om det skulle være grunnlag for en generell screening av denne målgruppen.

Vi takker Sidsel Krokstad for teknisk assistanse med å sekvensere og genotype de aktuelle hepatitt C-virusisolatene.

Litteratur

1. Wasley A, Alter MJ. Epidemiology of hepatitis C: geographic differences and temporal trends. *Semin Liver Dis* 2000; 20: 1–16.
2. Kumar RM, Frossad PM, Hughes PF. Seroprevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis C in asymptomatic Egyptian women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997; 75: 177–82.
3. Marranconi F, Fabris P, Stecca C, Zampieri L, Bettini MC, Di Fabrizio N et al. Prevalence of anti-HCV and risk factors for hepatitis C virus infection in healthy pregnant women. *Infection* 1994; 22: 333–7.
4. Liang TJ, Rehermann B, Seeff LB, Hoofnagle JH. Pathogenesis, natural history, treatment, and prevention of hepatitis C. *Ann Intern Med* 2000; 132: 296–305.
5. Degos F. Natural history of hepatitis C virus infection. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (suppl 4): 16–8.
6. Marcellin P, Erlinger S. Clinique et évolution de l'hépatite C. *Bull Acad Natl Med* 1996; 180: 1267–76.
7. el-Rafaie A, Savage K, Bhattacharya S, Khakoo S, Harrison TJ, el-Batanony M et al. HCV-associated hepatocellular carcinoma without cirrhosis. *J Hepatol* 1996; 24: 277–85.
8. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European Paediatric Hepatitis C Virus Infection. J Infect Dis* 2000; 181: 419–24.
9. Eskild A, Samdal HH, Skaug K, Jeansson S, Stray-Pedersen B, Jenum PA. Hepatitt C-virus blant gravide kvinner i Norge – forekomst av antistoffer og svangerskapsutfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1006–8.
10. Nordbø SA, Krokstad S, Winge P, Skjeldestad FE, Dalen AB. Prevalence of GB virus C (also called hepatitis G virus) markers in Norwegian blood donors. *J Clin Microbiol* 2000; 38: 2584–90.
11. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994; 330: 744–50.

→

12. Hillemanns P, Dannecker C, Kimmig R, Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000; 79: 543–7.
13. Polywka S, Feucht H, Zollner B, Laufs R. Hepatitis C virus infection in pregnancy and the risk of mother-to-child transmission. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1997; 16: 121–4.
14. Resti M. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31: 489–93.
15. Garson JA, Ring CJ, Tuke PW. Improvement of HCV genome detection with «short» PCR products. *Lancet* 1991; 338: 1466–7.
16. Dow BC, Buchanan I, Munro H, Follett EA, Davidson F, Prescott LE et al. Relevance of RIBA-3 supplementary test to HCV PCR positivity and genotypes for HCV confirmation of blood donors. *J Med Virol* 1996; 49: 132–6.
17. Stuyver L, Wyseur A, van Arnhem W, Hernandez F, Maertens G. Second-generation line probe assay for hepatitis C virus genotyping. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2259–66.
18. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 10–4.
19. Granovsky MO, Minkoff HL, Tess BH, Waters D, Hatzakis A, Devoid DE et al. Hepatitis C virus infection in the mothers and infants cohort study. *Pediatrics* 1998; 102: 355–9.
20. 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.
21. Recommendations for prevention and control of hepatitis C virus (HCV) infection and HCV-related chronic disease. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 1–39.
22. Argentini C, Dettori S, Loiacono L, Guadagnino V, Stroffolini T, Rapicetta M. Molecular characterization of HCV 1b intra-familial infection through three generations. *Virus Genes* 1999; 18: 169–74.
23. Demelia L, Vallebona E, Poma R, Sanna G, Masia G, Coppola RC. HCV transmission in family members of subjects with HCV related chronic liver disease. *Eur J Epidemiol* 1996; 12: 45–50.
24. Samdal HH, Blystad H, Eskild A, Fjærli HO, Nordbø SA, Stray-Pedersen B et al. Hepatitt C-virusinfeksjon hos gravide og barn i Norge. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2000; 120: 1047–50.
25. Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000; 31: 751–5.
26. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000; 182: 1511–4.

○