



## **Nationell riktlinje**

**2014**

**På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse**

## **Autoimmun hepatit**

### **Arbetsgruppens ordförande:**

Mårten Werner, Medicincentrum, Norrlands Universitetssjukhus, Umeå,  
marten.werner@medicin.umu.se

### **Arbetsgruppens medlemmar:**

Sven Almer, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
sven.almer@karolinska.se

Annika Bergquist, Gastrocentrum, Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm  
annika.bergquist@karolinska.se

Åsa Danielsson Borssén, Medicincentrum, Norrlands universitetssjukhus, Umeå  
asa.danielsson@vll.se

Hanne Prytz, Gastrokliniken, Skånes Universitetssjukhus, Lund  
hanne.prytz@gmail.com

# Innehåll

Sammanfattning .....	2
Introduktion .....	5
Diagnostik .....	5
<i>Klinik</i> .....	5
<i>Laboratoriefynd</i> .....	5
<i>Histologi</i> .....	6
<i>Exklusion av annan orsak till leversjukdomen</i> .....	7
<i>Fastställande av diagnos</i> .....	8
<i>Hepatit C och eventuell AIH</i> .....	8
Behandling .....	9
<i>Behandlingsindikation</i> .....	9
<i>Mål med behandlingen</i> .....	9
<i>Standardbehandling</i> .....	10
<i>Behandlingssvikt</i> .....	12
<i>Andra linjens behandling av AIH</i> .....	12
Prognos .....	14
Overlapsyndrom .....	14
<i>AIH/PBC</i> .....	14
<i>AIH/PSC</i> .....	14
Uppföljning .....	15
Rebiopsi-elastografi .....	15
Levertransplantation .....	15
Surveillance av hepatocellulär cancer (HCC) vid AIH .....	15
Vaccination .....	16
Osteoporos .....	16
Graviditet och amning .....	17
AIH hos barn och ungdomar .....	17
Referenser .....	20



## Sammanfattning

Autoimmun hepatit (AIH) är en kronisk inflammatorisk leversjukdom som obehandlad ofta leder till levercirros och död. Grundstenarna i behandlingen är kortikosteroider och azatioprin.

Nedan diagnos och behandlingsalgoritm, förslag på då leverbiopsi bör göras samt typiska AK mönster.

### Typiska antikroppar

	Typ 1 AIH	Typ 2 AIH
Typisk Antikropp	ANA 60-80% SMA 60-80% Anti-SLA/LP 10-50%	LKM-1 AK 100% Anti-LC1 30%
Patienter	Kvinnor	Yngre och ofta flickor
Klinik	Svarar ofta bra på behandling	Ofta allvarigare och mer svårbehandlad

ANA anti-nukleära antikroppar, SMA glattmuskel antikroppar, Anti-SLA/LP-anti soluble liver antigen/liver-pancreas antikroppar, LKM-1 Liver-kidney-microsome antikroppar, Anti LC1 liver-cytosol antikroppar.

### Förenklade diagnostiska kriterier för AIH enligt Hennes et al.

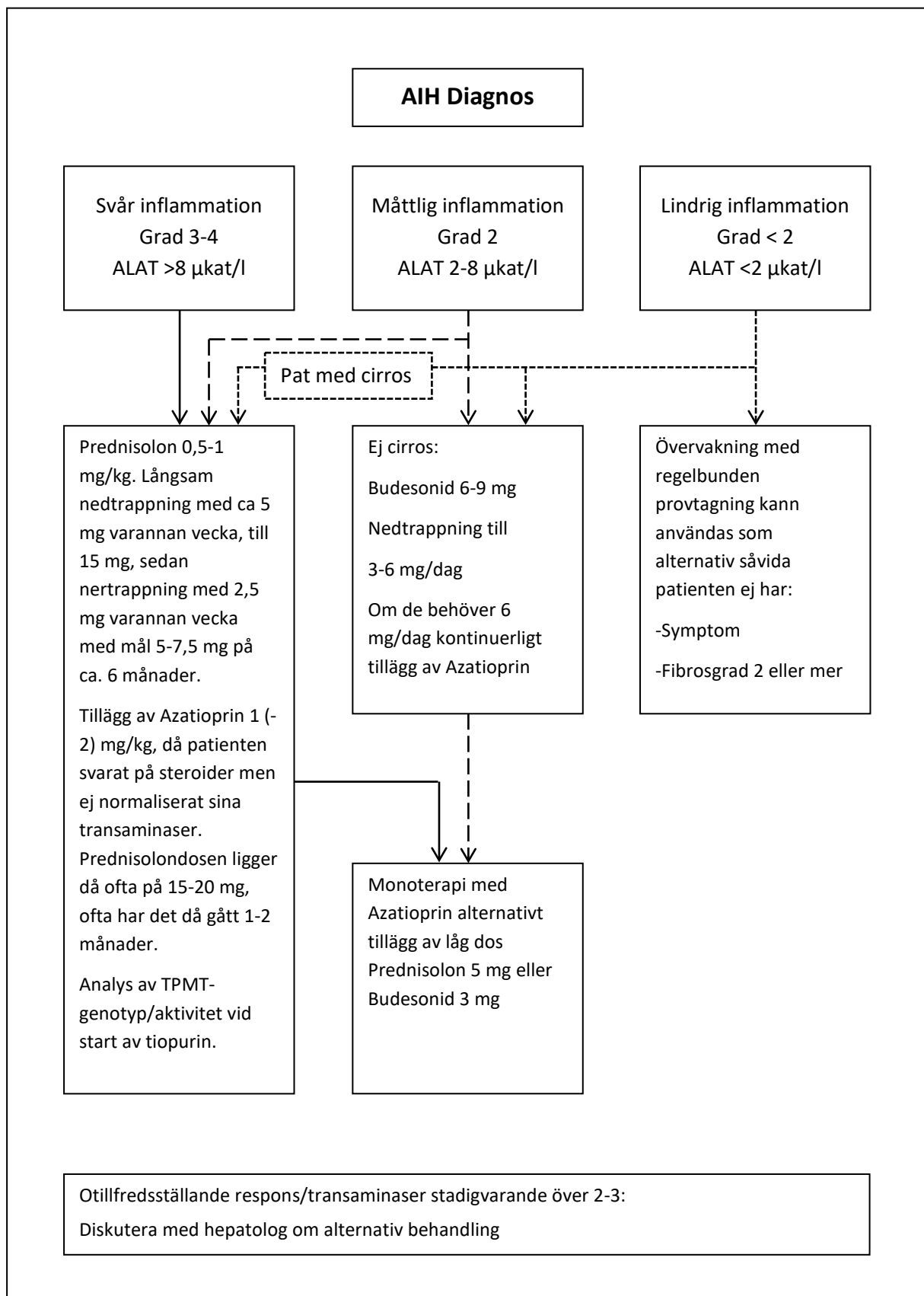
Variabel	Cutoff	Poäng
ANA eller SMA	> 1:40	1
ANA eller SMA	> 1:80	
eller LKM	> 1:20	2*
eller SLA	Positiv	
IgG	> Övre referensvärde	1
	> 1,1 x övre referensvärde	2
Histologi (hepatitbild)	Förenlig med AIH	1
	Typisk AIH	2
Virushepatitmarkörer negativa	Ja	2

\*Summering av alla autoantikroppspoäng (max 2 poäng)

Tolkning: > 6 poäng = trolig AIH, > 7 poäng = säker AIH



## Behandlingsalgoritm



## Indikation för leverbiopsi

Vid diagnos	Leverbiopsi krävs för att säkerställa diagnosen AIH och för att hjälpa till att utesluta annan orsak till leversjukdom såsom läkemedelsreaktion, virushepatit, mm.
2-3 år efter diagnos	Arton månader efter det att remission uppnåtts för att bedöma inflammatorisk aktivitet. Ibland kan det finnas inflammatorisk aktivitet trots att transaminaserna är låga. Den inflammatoriska processen i vävnaden brukar sägas ligga 6 månader efter transaminasnivån.
Terapisvikt	Om kvarstående förhöjning av transaminaser trots adekvat medicinering, för att se om det tillkommit overlapsyndrom eller inför planerad terapiändring.
Terapiändring	Ny biopsi kan vara motiverad ett år efter ändrad terapiregim för att bedöma effekten av den insatta behandlingen. I de fall man överväger att sätta ut behandling kan leverbiopsi vara motiverad för att visa att det inte förekommer någon inflammatorisk aktivitet.
Misstanke om cirrosutveckling	För att motivera att patienten skall ingå i övervakningsprogram vad gäller HCC-utveckling.

## Introduktion

Autoimmun hepatitis (AIH) är en kronisk inflammatorisk leversjukdom som obehandlad ofta leder till levercirros och död. Sjukdomen beskrevs första gången på 1950-talet och 1970-talet kom de första behandlingsstudierna. Grundstenarna i behandlingen är sedan dess kortikosteroider och azatioprin (1-6).

Incidensen är 1-2/100 000 och år och prevalensen 18-24/100 000, vilket innebär att AIH är lite vanligare än Primär Biliär Cirros (PBC). I Sverige lever i storleksordningen 2000 personer med AIH. Kvinnor drabbas oftare än män och utgör cirka 70% av dem som insjuknar. Insjuknandet kan ske när som helst i livet; de flesta drabbas efter medelåldern, men flera studier visar även en incidenstopp i tidig vuxenålder (7-9).

Man har funnit associationer till vissa HLA-typer i olika befolkningar men någon tydlig ärftlighet finns inte (10).

Det finns goda evidens för behandling av aktiv och måttligt aktiv AIH med kortikosteroider och/eller tiopurin (*Evidenskategori I/ rekommendationsgrad A*), men utöver detta betydligt lägre evidensgrad vad gäller behandling och uppföljning.

## Diagnostik

Det finns ingen specifik diagnostisk markör för AIH. I daglig rutin baserar sig diagnosen på kliniska fynd, laboratorievärden inklusive immunologiska analyser, histologi samt exklusion av annan orsak till leversjukdomen. Terapisvar vid behandling med prednisolon kan stärka diagnosen.

## Klinik

Symtombilden varierar från symtomfrihet till akut leversvikt. Hos ca 25% debuterar sjukdomen som en akut hepatitis. Vanligast är ospecifika symtom med trötthet, sjukdomskänsla, aptitlöshet, illamående, buksmärta, primär eller sekundär amenorré. Mer specifika symtom är ikterus och klåda. Klinisk status kan variera från normalt till fynd av ikterus, lever- och eventuell mjältförstoring, kutana tecken på kronisk leversjukdom som spider naevi och palmarerytem, dekompenenserad cirros med ascites, varicerblödning och leverencefalopati. Associerade autoimmuna sjukdomar som ledbesvär, thyroideasjukdom, diabetes, vitiligo, inflammatorisk tarmsjukdom, iridocyklit mm förekommer hos 10-25%. Hos upp till 50% av alla insjuknade kan man anamnestiskt få fram tidigare ikterusepisoder. Trettio procent har cirros redan vid diagnos. Cirros vid diagnos är vanligast hos tonåringar där ända upp till 43% har rapporterats ha det (9).

## Laboratoriefynd

Stegrade transaminaser, särskilt ALAT-stegring, tillsammans med stegrad IgG (hos 85%) samt förekomst av autoantikroppar (hos 60-80%) är typiska fynd vid AIH.



Bilirubinstegring och förhöjt PK (INR) är också vanligt vid debuten. ALP kan vara stegrad men i mindre grad än ALAT.

Man indelar AIH med hänsyn till autoantikroppars förekomst i typ 1 (75%) och typ 2 (10%) ([Tabell 1](#)). Positiva autoantikroppar ses hos merparten någon gång under sjukdomsförloppet.

**Tabell 1. Typiska antikroppar**

	Typ 1 AIH	Typ 2 AIH
Typisk Antikropp	ANA 60-80% SMA 60-80% Anti-SLA/LP 10-50%	LKM-1 AK 100% Anti-LC1 30%
Patienter	Kvinnor	Yngre och ofta flickor
Klinik	Svarar ofta bra på behandling	Ofta allvarligare och mer svårbehandlad

ANA anti-nukleära antikroppar, SMA glattmuskel antikroppar, Anti-SLA/LP-anti soluble lever antigen/liver-pancreas antikroppar, LKM-1 Liver-kidney-microsome antikroppar, Anti LC1 lever-cytosol antikroppar.

Utredning och behandling av typ 1 och typ 2 AIH skiljer sig inte men terapivaret är sämre vid typ 2. Hos 10-25% av AIH-patienter saknas ANA och SMA. IgG kan vara normalt hos en mindre andel. Samtidigt finns positiva ANA och SMA hos en mindre andel patienter med annan leversjukdom än AIH, t ex primär skleroserande kolangit (PSC), primär biliär cirros (PBC), överlappande former AIH/PSC och AIH/PBC, alkoholorsakad leversjukdom, non-alkoholisk leverförfettning (NAFLD) och kronisk hepatit C vilket kan skapa differentialdiagnostiska problem. I en normalpopulation finner man därtill påvisbar ANA respektive SMA hos upp till 15% respektive 7% (11).

## Histologi

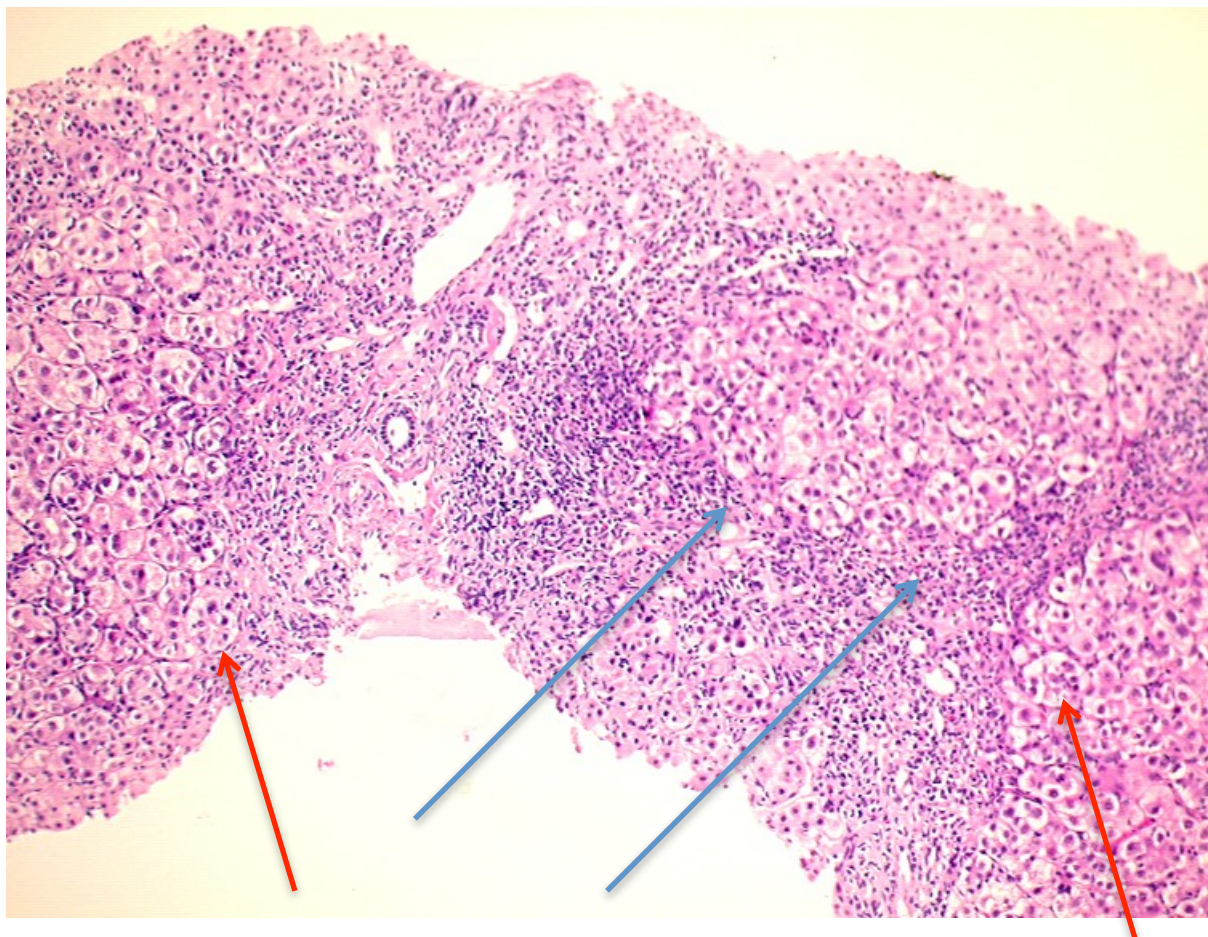
Leverbiopsi vid debut av AIH är värdefull för diagnos och beslut om behandling. Biokemisk (ALAT och IgG) respektive histologisk aktivitet är båda behandlingsindikationer men transaminasnivån återspeglar inte alltid histologisk aktivitet. Biopsi ska övervägas som uppföljning av behandling. De histologiska fynden är dock inte specifika för AIH.

Interfashepatit eller periportal inflammation (tidigare kallad "piecemeal necrosis") ([Figur 1](#)) och varierande grad av fibros är de vanligaste fynden.

Vid avancerad skada bildar inflammation och nekros "bryggor" mellan portalrum-portalrum eller mellan portalrum-centralven. Även fibros i form av "bryggor" kan utvecklas. Vid diagnostillfället har 30% av patienterna histologiskt verifierad cirros. Trots behandling utvecklar 20-40% fibros och (10-)30-50% cirros, fr.a. om transaminasnivåerna inte

normaliseras. Risken för cirrosutveckling högre vid overlapsyndrom AIH/PSC jämfört med en ”ren” AIH.

Förekomst av cirros vid diagnostillfället är i de flesta, men inte alla, studier kopplade till försämrad prognos och dessa patienter ska därför behandlas aktivt med tidigt insatt immunmodulering (9,12).



**Figur 1. Leverbiopsi med rosettbildning (röd pil) och interfash hepatitis (blå pil)**

### **Exklusion av annan orsak till leversjukdomen**

Trots karakteristiska men ej helt patognomona laboratoriefynd och histologi kan AIH inte med säkerhet skiljas från flera andra leversjukdomar. Det är särskilt viktigt att utskilja potentiellt behandlingsbara sjukdomar. Akut viral hepatit (A, B, C, (E), kronisk hepatit B och kronisk hepatit C, EBV, CMV) utesluts genom virusserologi och/eller viruspåvisning i blod med PCR-teknik. Läkemedelsorsakad leverpåverkan (DILI-drug induced liver injury) måste alltid beaktas.

Vid PSC som är en särskild viktig differentialdiagnos hos barn dominerar ALP-stegring och diagnosen fordrar kolangiografi (MRCP). Histologiskt kan då lökskalsliknande periduktal gallgångsfibros ses.



Vid PBC är den biokemiska bilden också kolestatisk. Anti-mitokondrie- antikroppsanalysen (AMA) är då positiv hos >90% av patienterna och IgM ofta förhöjt. Den histologiska bilden kan vara typisk med gallgångsskador med granulomatös inflammation.

Läkemedelsorsakad AIH/hepatit misstänkas om det finns samband i tid mellan läkemedelsexposition och leverskada. Typiskt för läkemedelsorsakad AIH som steroidbehandlas är att sjukdomen inte relapsar när behandlingen sätts ut. Exempel på läkemedel som kan orsaka en AIH-liknande bild är nitrofurantoin, alfa-interferon, infliximab men även andra läkemedel har beskrivits.

NAFLD är främst en histologisk diagnos som fordrar att alkoholöverkonsumtion uteslutits. Alkoholorsakad leversjukdom fordrar en tillförlitlig alkoholanamnes, ASAT/ALAT-kvoten är ofta > 1, gamma-GT och MCV är ofta förhöjda och fosfatidyletanol (PEth) i blodförhöjd och relaterad till mängden alkohol som intagits nyligen. Wilsons sjukdom ska alltid uteslutas hos unga patienter med misstänkt AIH. För detaljer var god se utförlig utredningsalgoritm i [Nationella riktlinjer Patologiska leverprover](#) (12-13).

## Fastställande av diagnos

För praktiskt kliniskt bruk togs 2008 fram diagnostiska kriterier baserad på autoantikroppar, IgG, histologi och virusmarkörer ([Tabell 2](#)). En totalpoäng på > 6 (maximum 8) betyder trolig AIH och > 7 betyder säker AIH. Poäng > 6 har sensitivitet, specificitet samt positivt respektive negativt prediktivt värde på 90%, 98%, 97% respektive 92%. Poäng > 7 har sensitivitet, specificitet, positivt respektive negativt prediktivt värde på 70%, 100%, 100% respektive 74% jämfört med tidigare en tidigare diagnosalgoritm (14-15).

## Hepatit C och eventuell AIH

Svenska och europeiska riktlinjer rekommenderar att man undersöker huruvida hepatit C patienter även har en annan leversjukdom. Men vare sig amerikanska, europeiska eller svenska riktlinjer berör hur man skall hantera samtidig HCV och AIH (16-17).

Cirka 30% av HCV-patienter har auto-ak varför differentialdiagnostiken till en samtidig AIH är svår. Vid misstanke om samtidig AIH vid HCV föreslås eftergranskning av leverbiopsi och analys av IgG för att eventuellt kunna tydliggöra samtidig AIH. Om samtidig HCV och AIH misstänks bör specialistcentra kontaktas för diskussion och ställningstagande till behandling.

Det förefaller ej vara sämre behandlingseffekt eller prognos med auto-ak-positiva patienter med HCV(18-21).

**Tabell 2. Förenklade diagnostiska kriterier för AIH enligt Hennes et al.**

Variabel	Cutoff	Poäng
ANA eller SMA	> 1:40	1
ANA eller SMA eller LKM	> 1:80	
	> 1:20	2*
eller SLA	Positiv	
IgG	> Övre referensvärde	1
	> 1,1 x övre referensvärde	2
Histologi (hepatitbild)	Förenlig med AIH	1
	Typisk AIH	2
Virushepatitmarkörer negativa	Ja	2

\*Summering av alla autoantikroppspoäng (max 2 poäng)

Tolkning: > 6 poäng = trolig AIH, > 7 poäng = säker AIH

## Behandling

### Behandlingsindikation

Patienter med AIH som har symtom eller måttlig/kraftig biokemisk aktivitet (transaminasnivåer > 10 x övre referensgräns alternativt 5 x övre referensgräns + dubblerad IgG) har obehandlade dålig prognos utan behandling(2-4). Patienter med svår histologisk aktivitetsgrad (bryggnekroser och multilobulära nekroser) har utan behandling 45% 5-års dödlighet och merparten utvecklar cirros (22). Patienter med dessa karaktäristika och AIH-patienter med cirros bör således behandlas(23-24).

Dessutom behandlas barn/unga med syftet att fördröja/förhindra cirrosutveckling. Man kan överväga att låta bli att behandla patienter med cirros utan påtaglig inflammatorisk aktivitet samt vissa äldre patienter. Hos äldre asymtomatiska patienter med lindrig interfashepatit är 10-årsöverlevnaden 90% utan behandling. Man kan därför i många fall avvakta med behandling hos en symptomfri patient med avsaknad av serologiska aktivitetstecken. Tjugofem procent av dessa patienter blir emellertid under uppföljning symptomatiska och ska då behandlas. Hos obehandlade patienter med kvarstående stegring i leverprover efter 2-3 år bör en ny leverbiopsi göras för att värdera inflammations- och fibrosgrad.

### Mål med behandlingen

Målet med behandlingen är att minska inflammation, reducera risken för cirrosutveckling, leversvikt och därmed behov av levertransplantation samt att förbättra överlevnad och livskvalitet.

Lägsta möjliga immunsuppression ska eftersträvas. Av praktiska skäl måste surrogatmarkörer för leverinflammation ersätta biopsi vid regelbundna kontroller. Transaminaser (ASAT, ALAT) och total IgG är lämpliga markörer. Normala transaminaser ska eftersträvas. IgG kan diskriminera mellan sjukdomsaktivitet och andra orsaker till leverpåverkan t.ex. steatos eller läkemedelspåverkan.

## Standardbehandling

Standardbehandlingen har syftet att inducera och upprätthålla remission, d v s normalisera transaminaser och IgG och läka ut histologisk interfasehepatit (se [figur 1](#)). I början av behandlingen följs patienten med provtagning varje till varannan vecka för att sedan successivt glesa ut provtagningen och vid remission rekommenderas provtagning var 3e månad.

Den väletablerade och internationellt rekommenderade behandlingen består av prednisolon ofta i kombination med azatioprin(2-4,22,25). Tillägg av azatioprin tillåter lägre initiala prednisolondoser. Azatioprin som monoterapi kan inte inducera remission men däremot upprätthålla remission under lång tid. Monoterapi med kortikosteroid och kombinationsbehandling med azatioprin är likvärdiga avseende effekt på transaminaser, histologi och överlevnad men steroidbiverkningar är mer uttalade vid monoterapi (22).

### Prednisolon

Initialdosen prednisolon är 0,5 – 1 mg/kg/dag kroppsvikt och trappas ned med 5-10 mg varannan vecka till 15 mg/dag. Därefter reduceras dosen långsammare. Terapisvaret följs regelbundet med ALAT och IgG och lägsta möjliga prednisolondos som normaliserar ALAT behålls under en längre tid.

### Azatioprin

Behandling med azatioprin 50 mg/dag kan inledas samtidigt med prednisolonbehandlingen, som då bör ges i den lägre dosen, men stegrade transaminaser som följd av azatioprinbehandling kan kamouflera det initiala terapivaret. Man kan också avvakta och lägga till azatioprin senare om patienten svarar partiellt på prednisolonbehandlingen eller får relaps vid prednisolondoser > 10 mg/dag. Vid tillägg av azatioprin ska även blodbildens följas regelbundet. Genotypning för och mätning av tiopurinmetyltransferasaktivitet (TPMT) i röda blodkroppar kan identifiera patienter(1:300) med stor risk för benmärgstoxicitet vid behandling med azatioprin p.g.a. mycket låg TPMT-aktivitet. Vi rekommenderar analys av TPMT aktivitet/genotyp i samband med insättning och att man först efter svar går upp till måldos av azatioprin. Måldosen på 1 -2 mg/kg/dag för azatioprin kan ofta hållas lägre än den vid inflammatorisk tarmsjukdom. Patienter heterozygota för nedsatt TPMT- aktivitet behandlas med högst 1 mg/kg/dag.

I ett aktuellt svenskt material var medeldosen 1,2 mg/kg hos dem som svarade bra på behandlingen (26). Vid otillfredsställande effekt av azatioprin kan metabolit-koncentrationer vara av värde.

Vid cirros finns en ökad biverkningsrisk vid behandling med azatioprin. Orsaken är oklar, men troligen spelar en nedsatt metabolism i levern roll. Därtill kan monitorering av tiopurinbehandlingen försvåras av att cirrotiker redan innan behandlingsstart ofta har en måttlig leukopeni.

### **Uppföljning av behandling**

Hos 80-90% av patienterna sjunker ALAT-nivåerna efter att behandlingen påbörjats och kliniska symtom och leverfunktion förbättras markant inom 3-6 månader.

Om man ej uppnår normala transaminaser eller då de blir försämrade, d.v.s. vid behandlingssvikt, bör man överväga ny biopsi (läkemedelsreaktion? kvarstående inflammation?). Likaså om transaminaserna försämras under pågående behandling. Om inflammationen kvarstår skall man i första hand bedöma om det finns utrymme för dosökning av azatioprin och då kan metabolitmätning vara av värde. Hos AIH patienter som svarat på behandling har man i Sverige sett TGN-nivåer (tioguanin metaboliter) kring 70-220 pmol/8 x 10<sup>8</sup>. Vid inflammatorisk tarmsjukdom är måldosen av TGN 235- 400 (26).

Behandlingen är lång, många gånger livslång, då upp emot 75-90% recidiverar i sin sjukdom vid utsättning. I en svensk studie innefattande 473 patienter, sattes all behandling ut hos 25 patienter (5%), 11 av dem krävde återinsättande av behandling (29).

Vid normal ALAT sedan minst 18 månader kan man överväga utsättning, eftersom histologisk utläkning av interfashepatiten släpar efter förändringar i transaminasnivåer (22). Man bör då utvärdera detta med en ny leverbiopsi. Vid kvarvarande inflammatorisk restaktivitet eller uttalad fibros bör behandlingen fortgå eller intensifieras p.g.a. risk för progress av fibros.

Har interfashepatiten läkt ut kan man försöka trappa ut prednisolonbehandlingen med 2,5 mg/dag per månad samtidigt som man fortsätter behandla med azatioprin eventuellt i höjd dos (1-2 mg/kg/dag). Fortsatt azatioprinbehandling efter utsättande av kortikosteroid minskar risken att återinsjukna under det följande året från ca 50-90% till praktisk taget 0%. (27-28)

### **Budesonid**

Behandling med budesonid vid autoimmun hepatit utan cirros kan inducera biokemisk remission med färre kortikosteroidbiverkningar än konventionell behandling med prednisolon. Hittills har en kontrollerad studie publicerats (6).

Metabolismen av budesonid är vid cirros nedsatt i levern och kan variera i stor utsträckning, vidare kan porto-systemisk shuntning bidra till systembiverkningar. Vid cirros är risken för biverkningar med budesonid ökad.

En sammanvägd bedömning av expertgruppen är att budesonid och senare azatioprin får betraktas som förstahandsbehandling vid mild sjukdom utan cirros, såväl i induktions- som remissionsbevarande behandling ([Figur 2](#)).

*(Evidenskategori 1B/ rekommendationsgrad B)*

## Behandlingssvikt

Vid svårbehandlade patienter där standardbehandling är otillräcklig eller leder till oacceptabla biverkningar, bör man alltid konsultera hepatologisk expertis på centra med erfarenhet av andra linjens behandlingar.

## Andra linjens behandling av AIH

Det finns idag endast små observationsstudier av andra linjens behandlingar. De har ofta kort uppföljning och sällan biopsikontroller varför det idag finns liten evidens för dessa terapiers effekt samtidigt som det saknas jämförande studier mellan de olika preparaten.

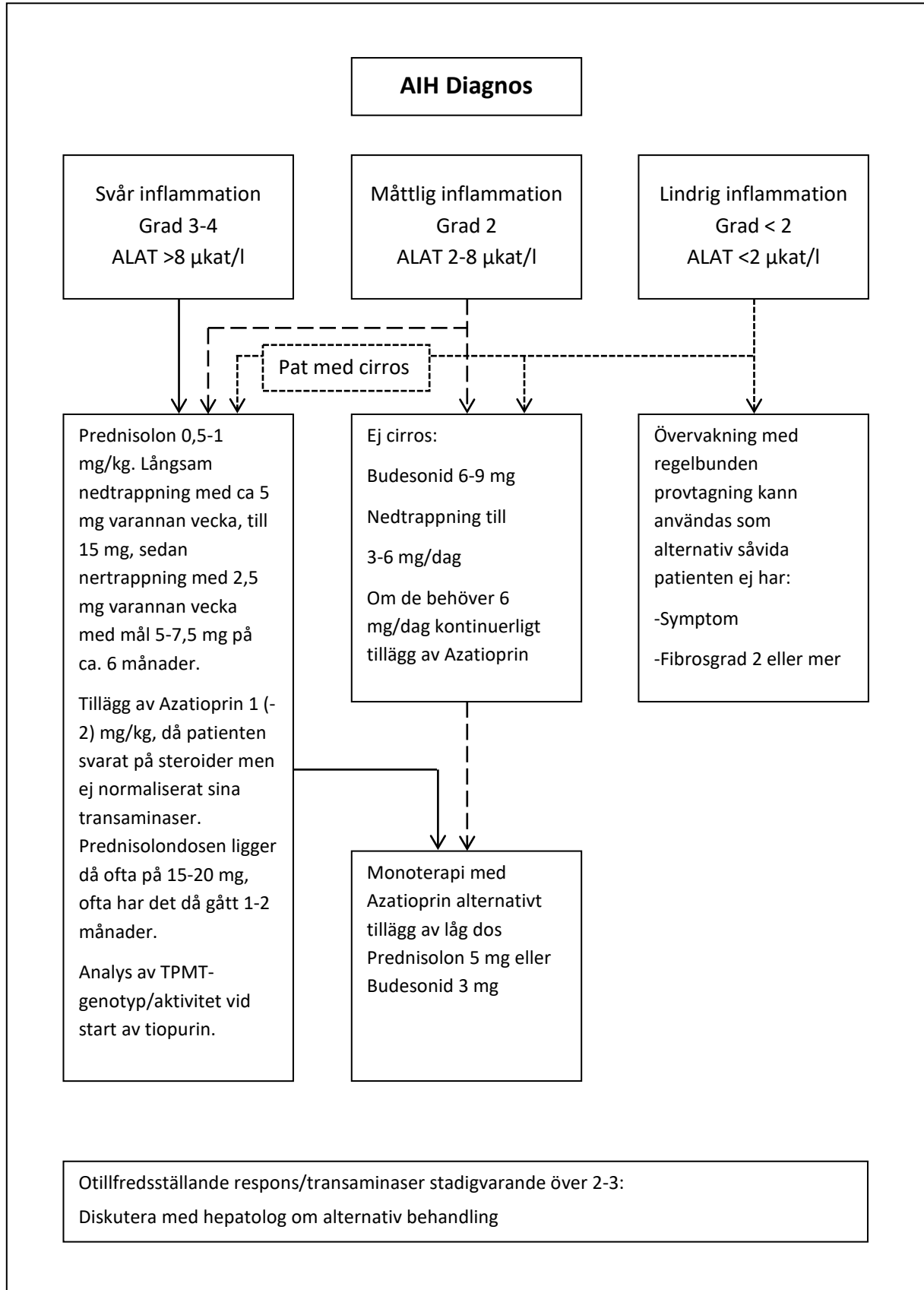
*Mycofenolatmofetil (MMF)*. Indikationen för MMF är framför allt tiopurinintolerans, såväl i induktions- som underhållsbehandlingen, i synnerhet hos patienter i avsaknad av fungerande TPMT (homozygoter). Effekten är genomgående lägre hos patienter med tiopurinresistens. MMF har studerats i nio okontrollerade studier med ett fåtal patienter. MMF är kontraindicerat vid graviditet pga. missbildningsrisken. Dos upp till 2 gram/dag trappas in försiktigt (30-31).

*Ciklosporin* har studerats i fem okontrollerade studier med 5-32 patienter, den största var en barnstudie. Klinisk och laboriemässig förbättring uppnåddes hos 80-100%; i barnstudien vid 6 månader hos 78% och vid 12 månader hos 94%. Bristande behandlingseffekt eller biverkningar uppkom hos 13-40% (30-31).

*Takrolimus* har studerats i fem okontrollerade studier med 9-21 patienter. Patienterna har varit vuxna med tiopurinintolerans eller barn med otillräcklig effekt av tidigare behandling. I Sverige finns en viss erfarenhet av i lågdosbehandling av barn (2,5-5 ng/ml). Klinisk och laboriemässig förbättring uppnåddes hos 20-91% och de flesta kunde minska dosen steroider. I en studie utförde man kontrollbiopsi som visade god effekt på inflammation (alla förbättrades,  $p < 0.01$ ) och viss effekt på fibrosutveckling (8/9 förbättrades,  $p = 0.049$ ) efter en medianuppföljningstid på 18 månader. Biverkningar uppkom hos 0-40% (30-32)

Utöver dessa behandlingsalternativ finns det enstaka fallrapporter av behandling med *azatioprin-allopurinol*, *cyklofosamid*, *metotrexat*, *infiximab* och *rituximab*.

**Figur 2. Behandlingsalgoritm**



## Prognos

Jämfört med bakgrundspopulationen föreligger en ökad dödlighet, särskilt om det föreligger cirros vid diagnos. En nylig dansk studie talar om en dubblerad dödlighet medan en svensk studie talar för ökad mortalitet först efter 15 års uppföljning, skillnaden kan sannolikt förklaras av skillnader i studiepopulationerna (9,29).

## Overlapsyndrom

Termen overlapsyndrom används för att beskriva olika varianter av autoimmun leversjukdom som har karakteristika för mer än en av de klassiska enskilda sjukdomarna: AIH, primär biliär cirrhos (PBC) eller primär scleroserande cholangit (PSC). Generellt accepterade definitioner för de olika overlapsyndromen saknas och det är oklart om de representerar distinkta entiteter eller bara utgör varianter av autoimmuna tillstånd som drabbar levern. Termen overlapsyndrom används både när en patient samtidigt har diagnostiska karakteristika för två autoimmuna leversjukdomar eller när en autoimmun leversjukdom övergår i en annan. Frekvensen overlapsyndrom utgör 10- 20% av patienter med autoimmun leversjukdom. Det finns inga evidensbaserade råd för behandling vid overlapsyndrom vid AIH. Rekommendationerna nedan ska därför betraktas som förslag baserat på klinisk erfarenhet. Expertgruppen rekommenderar att man börjar med att behandla det delfenomen som dominerar.

*(Evidenskategori 5/ rekommendationsgrad C)*

### AIH/PBC

Om en patient med AIH utvecklar kolestas (stigande alkaliska fosfatas, ALP) bör man överväga overlap med PBC eller PSC. Man bör då ta mitokondrie-ak och IgM och överväga leverbiopsi. Om patienten bedöms ha PBC/AIH overlap bör man addera UDCA 13-15 mg/kg kroppsvikt och utvärdera behandlingseffekten efter 1 och 3 månader. Vid normalisering av leverprover bör patienten fortsätta med kombinationsbehandlingen. Om patienten redan vid diagnos bedöms kunna ha overlap mellan AIH/PBC föreslås att man börjar med UDCA enligt ovan och om kvarstående transaminasstegring ( $>1.5$  x övre normalvärdet) och/eller IgG-stegring ges steroider (budesonid eller prednisolon).

Azatioprin övervägs på samma indikationer som AIH utan overlap.

### AIH/PSC

Vid terapivikt av AIH med eller utan ALP stegring ska overlap med PSC misstänkas, detta särskilt hos barn där denna form är vanligare än hos vuxna. Vid bekräftad diagnos (leverbiopsi och MRCP) kan man överväga att lägga till UDCA 13-15 mg/kg kroppsvikt. Om man på denna behandling kan förbättra leverproverna bör man fortsätta med kombinationsbehandlingen. Ofta normaliseras ej proverna fullständigt.

## Uppföljning

AIH kräver livslång uppföljning. Då patienten är i remission och tolererar sin behandling rekommenderas initialt provtagning var 3:e månad som senare eventuellt kan glesas ut. Då många kommer att stå på steroider under många år måste man beakta steroidbiverkningar och monitorera dessa (diabetes, katarakt, glaukom, benskörhet, hypertoni mm)

## Rebiopsi-elastografi

Tillförlitligheten avseende användandet av elastografi vid AIH är idag ej tillräckligt studerat, varför det ej kan rekommenderas för cirrosdiagnostik. Biopsier efter 2 års kontrollen rekommenderas endast vid terapivikt eller misstanke om cirrosutveckling ([Tabell 3](#)).

## Levertransplantation

Indikationerna för levertransplantation vid AIH skiljer sig inte från indikationen vid annan kronisk leversjukdom. Debut av komplikationer till cirros och portal hypertension med tecken till leversvikt ska föranleda att transplantation övervägs. Upp till 5-10% av patienterna kommer att behöva genomgå levertransplantation.

## Surveillance av hepatocellulär cancer (HCC) vid AIH

Generellt rekommenderas övervakning för utveckling av HCC i nationella och internationella riktlinjer för patienter som bedöms att ha en hög årlig risk att utveckla detta. Hos patienter med levercirros oavsett genes anses det kostnadseffektivt om det föreligger en årlig HCC-incidens på minst 1,5% (33).

Flera studier visar att AIH patienters riskökning för HCC stiger först vid utvecklad cirros, samt att den årliga risken för HCC hos AIH-patienter med cirros klart understiger 1,5% (9, 34-36).

Guidelines (AASLD, EASL) rekommenderar att man övervakar patienter med AIH och cirros för HCC utveckling. I analogi med dessa förordar även svenska guidelines detta. Övervakning med ultraljud utförd av vana undersökare med regelbundna intervaller (var 6:e månad) anses vara det bästa alternativet. Kontrastförstärkt ultraljud eller provtagning med Alfa-fetoprotein (AFP) rekommenderas inte (37-39).

*(Evidensgrad 3A, Rekommendation B)*



## Vaccination

Liksom vid andra kroniska leversjukdomar rekommenderas vaccination mot hepatit A och B. Vid tyngre immunmodulerande behandling, det vill säga vid hög kortiskosteroiddos och azatioprin bör vaccination mot säsongsinfluensa, pneumococcer och varicella övervägas.

**Tabell 3. Indikation för leverbiopsi**

Vid diagnos	Leverbiopsi krävs för att säkerställa diagnosen AIH och för att hjälpa till att utesluta annan orsak till leversjukdom såsom läkemedelsreaktion, virushepatit, mm.
2-3 år efter diagnos	Arton månader efter det att remission uppnåtts för att bedöma inflammatorisk aktivitet. Ibland kan det finnas inflammatorisk aktivitet trots att transaminaserna är låga. Den inflammatoriska processen i vävnaden brukar sägas ligga 6 månader efter transaminasnivån.
Terapivikt	Om kvarstående förhöjning av transaminaser trots adekvat medicinering, för att se om det tillkommit overlapsyndrom eller inför planerad terapiändring.
Terapiändring	Ny biopsi kan vara motiverad ett år efter ändrad terapiregim för att bedöma effekten av den insatta behandlingen. I de fall man överväger att sätta ut behandling kan leverbiopsi vara motiverad för att visa att det inte förekommer någon inflammatorisk aktivitet.
Misstanke om cirrosutveckling	För att motivera att patienten skall ingå i övervakningsprogram vad gäller HCC-utveckling.

## Osteoporos

Många av patienterna kommer att behandlas med kortikosteroider under många år varför bentäthetsmätning rekommenderas redan vid insättande av kortikosteroider hos äldre patienter. Efter ett par års behandling kan bentäthetsmätning övervägas hos dem med hög dos.

Samtliga patienter som får prednisolon bör erhålla tillskott av calcium+vitamin-D. Hos patienter äldre än 65 år, och hos dem som påvisats ha osteopeni liksom vid fragilitetsfrakturer, bör bifosfonatbehandling övervägas.

## Graviditet och amning

Då AIH ofta drabbar kvinnor under deras fertila ålder är det rimligt att tidigt diskutera barnafödande och amning, kanske redan vid diagnos. Det förefaller att om en kvinna med leversjukdom kan bli med barn så kan hon ofta bibehålla graviditeten. Det finns beskrivet att kvinnor insjuknar i AIH under graviditet, men det vanliga är att sjukdomen är lugnare under graviditeten. Upp till 30% får dock ett skov efter partus. Vid graviditet bör specialistmödravården kopplas in tidigt.

Många kvinnor oroar sig för risken för fostret till följd av de läkemedel de intar liksom för risken för försämring av leversjukdomen. Flera studier har visat att den gängse behandlingen av AIH verkar säker för såväl moder som foster. Erfarenheterna från njur- och levertransplanterade patienter har givit ytterligare kunskap om att de läkemedel vi använder idag verkar vara säkra. ([Figur 3](#)).

Kompenserad levercirros utgör idag inte en kontraindikation för graviditet, men riskerna för moder och barn bör tydliggöras. Vid cirros och önskan om graviditet kan det vara av värde att göra ultraljud buk för att se om det föreligger mjältartäraneurysm, stora varix i buken, hepatocellulär cancer mm. Vidare föreslås en gastroskopi för att utröna om det finns esofagusvarix.

Komplikationsfrekvensen vid cirros med portal hypertension är klart förhöjd och i dessa fall avrådes graviditet. I selektiva fall kan man på högspecialiserade vårdenheter överväga att profylaktiskt bandligera, ge oselektiva betablockerare och göra uppföljande skopier under graviditeten.

Flertalet läkemedel kan passera till modersmjölken, men de flesta i så låga doser att det inte torde påverka barnet vid normaldosering (azatioprin, steroider som dock ofta anges att amning bör ske tidigast 4 timmar efter intag). Dock finns det andra läkemedel där amning bör undvikas. Se [figur 3](#) (40-41).

## AIH hos barn och ungdomar

Incidenstoppen för AIH inom pediatriken ligger under tonårsperioden, men sjukdomen kan debutera redan i småbarn- eller tidiga skolåldern. AIH skall finnas med i differentialdiagnostiken vid leverpåverkan hos barn. Barn har delvis liknande symptom och laboratoriefynd som vuxna men ytterligare tecken på sjukdom kan vara tillväxtstörning samt primär eller sekundär amenorré.

Laboratoriemässigt har barn så länge de växer förhöjt ALP vilket kan göra det svårare att avgränsa ren AIH mot overlap mot PSC. Inom pediatrik hepatologi beskrivs ”autoimmun skleroserande kolangit”, ett tillstånd med laboratorieprov och leverbiopsi väl förenligt med AIH men även en MRCP bild som vid PSC. Denna sjukdom svarar bra på läkemedelsbehandling vad gäller leverparenkymet men inte på gallvägsförändringarna, som i mer än hälften av fallen progredierar (42).

Diagnostiken av AIH vilar på samma grunder som vid vuxenmedicin, men man förlitar sig på diagnosalgoritmer som, inkluderar HLA-klass (15). För definitiv diagnos och för prognostiska överväganden är leverbiopsi, vilket alltid utförs i narkos, avgörande även hos barn.

AIH är hos barn mer svårbehandlat, men sker väsentligen enligt samma principer som vuxna. Dock är man försiktig med steroidbehandling och eftersträvar lågdos kortikosteroider eller helt steroidfria regimer med tanke på risken för tillväxthämning och andra biverkningar.

Takrolimusbehandling har med viss framgång prövats för såväl induktion som remissionsbevarande behandling (32). Nyligen publicerades även en pediatrik budesonidstudie. Här visar man att budesonid med azatioprin kan inducera och bevara remission med färre biverkningar än prednisolon/azatioprin regim (43). Många patienter har framförallt i tonåren perioder med dålig följsamhet vad gäller behandlingen. Täta mätningar av läkemedelskoncentrationen (t.ex. för tacrolimus) för att se variationer kan ge en indikation på hur bra läkemedelsbehandlingen följs.

**Figur 3. Läkemedel vid graviditet och amning**

Män		Kvinnor	
Innan konception	Innan konception	Graviditet	Amning
Prednisolon Budesonid Azatioprin 6-merkaptopurin	Prednisolon Azatioprin 6-merkaptopurin Takrolimus Ciklosporin	Prednisolon Azatioprin 6-merkaptopurin Takrolimus Ciklosporin	Prednisolon Budesonid Azatioprin 6-merkaptopurin Takrolimus
Ciklosporin Takrolimus MMF	Budesonid	Budesonid	MMF Ciklosporin
	MMF	MMF	

	Mycket låg risk
	Oklart
	Kontraindicerat

Tack till docent Björn Fischler, Astrid Lindgrens Barnsjukhus vid Karolinska Universitetssjukhuset, Huddinge för de barn och ungdoms hepatologiska aspekterna. Vidare tack till Professorerna Einar Björnsson, Landspítali University Hospital, Reykjavik samt Hanns-Ulrich Marschall, Sahlgrenska Sjukhuset, Göteborg för kvalitetsgranskning.

## Referenser

1. Waldenström J. Leber, Blutproteine und Nahrungseiweiss. Deutsch Z Verdau Stoffwechselkr 1950;5:113–19.
2. Cook, G. C., R. Mulligan, et al. (1971). "Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis." Q J Med **40**(158): 159-185.
3. Murray-Lyon, I. M., R. B. Stern, et al. (1973). "Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis." Lancet **1**(7806): 735-737.
4. Kirk, A. P., S. Jain, et al. (1980). "Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis." Gut **21**(1): 78-83.
5. Johnson, P. J., I. G. McFarlane, et al. (1995). "Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis." N Engl J Med **333**(15): 958-963.
6. Manns, M. P., M. Woynarowski, et al. (2010). "Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis." Gastroenterology **139**(4): 1198-1206.
7. Boberg, K. M., E. Aadland, et al. (1998). "Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis, and autoimmune hepatitis in a Norwegian population." Scand J Gastroenterol **33**(1): 99-103.
8. Werner, M., H. Prytz, et al. (2008). "Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study." Scand J Gastroenterol **43**(10): 1232-1240.
9. Grönbäck L, Vilstrup H, Jepsen P. Autoimmune hepatitis in Denmark: incidence, prevalence, prognosis, and causes of death. A nationwide registry-based cohort study. J Hepatol 2014;60:612-617
10. Vogel A, Manns, M P (2010), "Autoimmune Hepatitis". UNI-MED Verlag AG, D-28323 Bremen
11. Dahle C, (2010) " Autoantikroppar centrala för diagnos", Lakartidningen May 26-Jun 1;107(21):1379-81
12. Manns, M. P., A. J. Czaja, et al. (2010). "Diagnosis and management of autoimmune hepatitis." Hepatology **51**(6): 2193- 2213.
13. Kechagias, S. (2012). Nationella riktlinjer för utredning av Patologiska leverprover. Svensk gastroenterologisk förenings hemsida.
14. Hennes, E. M., M. Zeniya, et al. (2008). "Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis." Hepatology **48**(1): 169-176
15. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of

- autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929–38.
16. AASLD "Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update" *Hepatology* 2009;49
  17. "EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection." *J Hepatol* 55(2): 245-264.
  18. Cassani, F., M. Cataleta, et al. (1997). "Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact on the disease profile." *Hepatology* 26(3): 561-566.
  19. Ghany, M. G., D. B. Strader, et al. (2009). "Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update." *Hepatology* 49(4): 1335-1374.
  20. Badiani, R. G., V. Becker, et al. (2010). "Is autoimmune hepatitis a frequent finding among HCV patients with intense interface hepatitis?" *World J Gastroenterol* 16(29): 3704-3708.
  21. Molleston, J. P., W. Mellman, et al. (2013). "Autoantibodies and autoimmune disease during treatment of children with chronic hepatitis C." *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 56(3): 304-310.
  22. Soloway, R. D., W. H. Summerskill, et al. (1972). "Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis." *Gastroenterology* 63(5): 820-833.
  23. Roberts, S. K., T. M. Therneau, et al. (1996). "Prognosis of histological cirrhosis in type 1 autoimmune hepatitis." *Gastroenterology* 110(3): 848-857.
  24. Feld, J. J., H. Dinh, et al. (2005). "Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome." *Hepatology* 42(1): 53-62.
  25. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M et al. Treatment options for autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2010 53 sid 191-198
  26. Hindorf U, et al. "Characterisation and utility of thiopurinemethyltransferase and thiopurine metabolite measurements in autoimmune hepatitis". *J Hepatol*. 2010 Jan;52(1):106-11.
  27. Stellon, A. J., J. J. Keating, et al. (1988). "Maintenance of remission in autoimmune chronic active hepatitis with azathioprine after corticosteroid withdrawal." *Hepatology* 8(4): 781-784.
  28. Czaja, A. J., K. V. Menon, et al. (2002). "Sustained remission after corticosteroid therapy for type 1 autoimmune hepatitis: a retrospective analysis." *Hepatology* 35(4): 890-897.
  29. Werner M, et al. (2010) "Characteristics and long-term outcome of patients with autoimmune hepatitis related to the initial treatment response". *Scan J Gastroenterology*, 2010; 45: 457–467

30. Czaja, A. J. and M. P. Manns (2010). "Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis." Gastroenterology **139**(1): 58-72 e54.
31. Yeoman, A. D., M. S. Longhi, et al. (2010). "Review article: the modern management of autoimmune hepatitis." Aliment Pharmacol Ther **31**(8): 771-787.
32. Marlaka, J. R., N. Papadogiannakis, et al. (2012). "Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis." Acta Paediatr **101**(9): 993-999.
33. Sarasin, F. P., E. Giostra, et al. (1996). "Cost-effectiveness of screening for detection of small hepatocellular carcinoma in western patients with Child-Pugh class A cirrhosis." Am J Med **101**(4): 422-434.
34. Park, S. Z., D. M. Nagorney, et al. (2000). "Hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis." Dig Dis Sci **45**(10): 1944- 1948.
35. Teufel, A., A. Weinmann, et al. (2009). "Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis." World J Gastroenterol **15**(5): 578-582.
36. Werner, M., S. Almer, et al. (2009). "Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow- up in 473 Swedish patients." J Hepatol **50**(2): 388-393.
37. (2012). "EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma." J Hepatol **56**(4): 908-943.
38. Bruix, J and Sherman, M. (2011) "AASLD practice guideline, Management of Hepatocellular carcinoma: An Update" Hepatology, Vol. 53, No. 3, 2011
39. Rizell; M et al. (2011). "Levercancer, natuonellt vårdprogram 2014"
40. Bramham K, Chusney G, Lee J, Lightstone L, Nelson-Piercy C. Breastfeeding and tacrolimus: serial monitoring in breast-fed and bottle-fed infants. Clin J Am SocNephrol.2013 Apr;8(4):563-7.
41. Mottet, C et al. (2009). "Appropriate management of special situations in Crohn's disease (upper gastro-intestinal; extra- intestinal manifestations; drug safety during pregnancy and breastfeeding): Results of a multidisciplinary international expert panel—EPACT II. Journal of Crohn's and Colitis (2009) 3, 257–263
42. Floreani A1, Liberal R, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis: Contrasts and comparisons in children and adults - a comprehensive review. J Autoimmun. 2013 Oct;46:7-16
43. Woynarowski M, Nemeth A, Baruch Y, Koletzko S, Melter M, Rodeck B, Strassburg CP, Pröls M, Woźniak M, Manns MP; *European Autoimmune Hepatitis-Budesonide Study Group*. Budesonide versus Prednisone with Azathioprine for the Treatment of Autoimmune Hepatitis in Children and Adolescents. J Pediatr 2013