



Nationell riktlinje

2023

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse

Autoimmun Hepatit (AIH)

Datum för fastställande: 230627
Datum för översyn: 240630
Datum för revidering: 270630

Arbetsgruppens ordförande:

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

Arbetsgruppens medlemmar:

Annika Bergquist, Karolinska Universitetssjukhuset
Åsa Danielsson Borssén, Norrlands Universitetssjukhus
Mattias Ekstedt, Universitetssjukhuset Linköping
Hanns-Ulrich Marschall, Sahlgrenska Universitetssjukhuset

Innehållsförteckning

Introduktion.....	3
Diagnostik	3
Behandling	5
Monitorering-uppföljning.....	7
Prognos.....	9
Referenser.....	9

Introduktion

AIH är en heterogen sjukdom vad gäller kliniskt uttryck men också laboratoriemässigt och histologiskt. AIH kan debutera när som helst i livet, en bimodal incidenskurva är beskriven med en topp i sena tonåren och en kring 40–60 årsåldern. Sjukdomen drabbar fler kvinnor än män (3:1). Hos en fjärdedel är debuten akut, antingen som ett akut insjuknande på en kronisk AIH eller som ett akut insjuknande hos en tidigare leverfrisk person. Andra har vid insjuknandet mer ospecifika symtom med feber, viktnedgång, klåda, fluktuerande ikterus och ledvärk.

AIH är en kronisk sjukdom som karaktäriseras av förhöjt IgG, autoantikroppar, korrelation till HLA DR3 och DR4, interfashepatit på leverbiopsi och att den ofta svarar bra på immunmodulerande behandling. Obehandlade leder AIH ofta till levercirros och upp till en tredjedel har cirros redan vid diagnos.

Genesen till AIH är oklar, oftast kan inget utlösande agens identifieras men det finns läkemedelsassocierad AIH beskriven av nitrofurandatin, TNF-hämmare och hälsokostpreparat.

Prevalensen är 16–24/100 000 invånare och incidensen 1–2/100 000 invånare och år i en europeisk population.

Det finns tre beskrivna subklasser av AIH med något olika manifestationer och svar på behandling. Under sjukdomsförloppet kommer en andel även utveckla ett kolestatiskt mönster i sina prover, så kallad variantsyndrom. AIH och samtidig PBC har rapporterats hos 7–10% av patienterna liksom 7–14% med tecken på AIH och PSC. Mellan 5–10 % av patienterna med AIH kommer att behöva levertransplanteras. Efter levertransplantation återkommer AIH hos 15%.

Diagnostik

Rekommendation

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• AIH bör misstänkas vid utredning av patologiska leverprover med förhöjda ALAT och ASAT när hepatit A, B och C uteslutits |
| <ul style="list-style-type: none">• Diagnostiken baseras på påvisande av auto-antikroppar, förhöjt IgG och leverhistologi. |

AIH är till viss del en uteslutningsdiagnos, men bör vara en tidig differentialdiagnos hos personer med förhöjda transaminaser, särskilt om det även föreligger förhöjt IgG.

Typiskt är att transaminaser och bilirubin ligger över referensvärdet och vid akut sjukdom upp till över 50 gånger övre normalvärdet tillsammans med marginellt förhöjda kolestatiska prover. IgG är förhöjt hos 85% och är också en markör på sjukdomsaktivitet som oftast sjunker under behandling.

Virusserologi för hepatit (A,B och C) bör tas på alla med ikterus och förhöjda leverprover för uteslutande av viral genes. Auto-antikroppar kan påvisas hos majoriteten av patienterna och är grunden för indelning av AIH subklasserna. De antikroppar som är associerade med AIH är anti-nukleära antikroppar (ANA), glatt muskel antkroppar (SMA), Liver-Kidney-Microsome typ 1 antikroppar (LKM1-ak), anti-lever cytosol 1 antikroppar (anti LC1-ak), anti soluble lever antigen/liver-pancreas antikroppar (SLA/LP) och till sist Ro52 anti-kroppar en mer ospecifik antikropp mot autoimmun sjukdom.

AIH typ 1- utgör 90% av alla AIH fall. Positiva ANA och SMA markörer för denna subtyp. Antikropparna är inte specifika för AIH i sig. Subtypen kännetecknas av att svara bra på medicinsk behandling

AIH typ 2- utgör ca 10% av fallen. Denna subtyp kännetecknas av anti LKM-1 ak, och/eller anti -LC1 ak. Den drabbar framförallt barn, är ofta aggressiv och kan vara svårbehandlad.

AIH typ 3- är SLA/LP positiv och ofta Ro52 positiv. Den liknar i kliniken typ1. SLA/LP är den enda sjukdomsspecifika antikroppen.

Leverbiopsi bör göras på alla med misstänkt AIH, dels för att utesluta läkemedelsinducerad leverskada men också för att stödja diagnosen; med påvisande av infiltrat av plasmaceller, interfashepatit (destruktion av leverceller mellan plasmacellsinfiltrat och normal levervävnad), rosettformationer (hepatocyterna ställvis ligger i gruppering istället för på rad), emperipoles (en viabel cell inuti en annan cell), svullna hepatocyter och områden med nekros.

I kliniken kan de förenklade AIH kriterierna användas, där ett poängsystem ger vägledning för diagnos (figur 1). Sju poäng eller mer ställer diagnosen definitivt medan 6 poäng stödjer AIH diagnosen. Det är beskrivet att 25-40% av patienterna saknar IgG förhöjning, vidare att 9-17% saknar antikroppar vid diagnos.

Parameter	Gränsvärde	Poäng
ANA eller SMA	$\geq 1:40$	+1
ANA eller SMA eller LKM eller ALA/LP	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ påvisbar	+2
IgG	> övre normalvärdet >1,1 över normalvärdet	+1 +2
Leverhistologi	Förenligt med AIH Typiskt för AIH	+1 +2
Viral hepatit (HBV,HCV)	Negativ	+2

FIG 1. Förenklade kriterierna enligt Internationella AIH gruppen, Hennes et Al. Definitiv AIH om >7 poäng, sannolik AIH om ≥ 6 poäng

Behandling

Rekommendation

<ul style="list-style-type: none">• Prednisolon 0,5–1 mg/kg utgör grunden för induktionsbehandling
<ul style="list-style-type: none">• Azatioprin 1–2 mg/kg utgör grunden för remissionsbevarande behandling
<ul style="list-style-type: none">• Målet med behandlingen är komplett biokemisk och histologisk remission

Induktionsbehandling

Målet med behandlingen är komplett biokemisk och histologisk remission. I Sverige får de flesta behandling, men man kan avstå behandling om transaminaserna är < 3 gånger övre normalgränsen hos en åldrad patient, patienter med avancerad komorbiditet eller om patienten så föredrar.

Grunden för induktionsbehandling är steroider, i internationella guidelines förordas 0,5-1 mg prednisolon/kg och dag vid svår inflammation med ett nedtrappning enligt figur 2.

Vid mildare sjukdom utan avancerad fibros/cirros och måttlig inflammation (ALAT 2-8, inflammationsgrad 2) kan budesonid, vilken har 90% förstapassagemetabolism, övervägas. Evidensen för användning av Budesonid är emellertid svag och rekommenderas, till skillnad från de amerikanska riktlinjerna (AASLD) inte i de europeiska (EASL).

Remissionsbevarande behandling

När patienten tydligt svarat på induktionsbehandlingen bör azatioprin sättas efter TPMT-genotypundersökning med en måldos på 1-2 mg/ kg och dag och sedan kan dosen justeras efter TGN- koncentration. Ofta börjar man med azatioprinbehandlingen efter 2 veckors steroidbehandling. Målet för TGN koncentrationen är lägre än den vid inflammatorisk tarmsjukdom då det ofta räcker att ha en målkoncentration på >220 pmol 8x10⁸ RBC.

God erfarenhet finns med allopurinol-azatioprin eller thioguanin som alternativ vid skev metabolism av azatioprin. Steroidfri underhållsbehandling ska eftersträvas om möjligt (Fig 2).

Andra linjens behandling av AIH

Evidensen grundar sig på fallserier varför samråd med högspecialiserad enhet vid otillräcklig respons på steroider-azatioprin rekommenderas.

Mycofenolatmofetil (MMF) förordas framför allt vid tiopurinintolerans, såväl i induktions- som underhållsbehandlingen. Dos upp till 2 gram/dag trappas in försiktigt. MMF ska inte ges tillsammans med azatioprim och är kontraindicerat vid graviditet pga. missbildningsrisk. Takrolimus med måldos på dalvärdet kring 2,5-5 mg/l är ett bra alternativ hos vuxna med tiopurinintolerans eller otillräcklig effekt av kombinationsbehandling med steroider och azatioprin.

Utöver dessa behandlingsalternativ finns det enstaka fallrapporter och små serier med behandling med ciklosporin, cyklofosfamid, metotrexat, infliximab och rituximab.

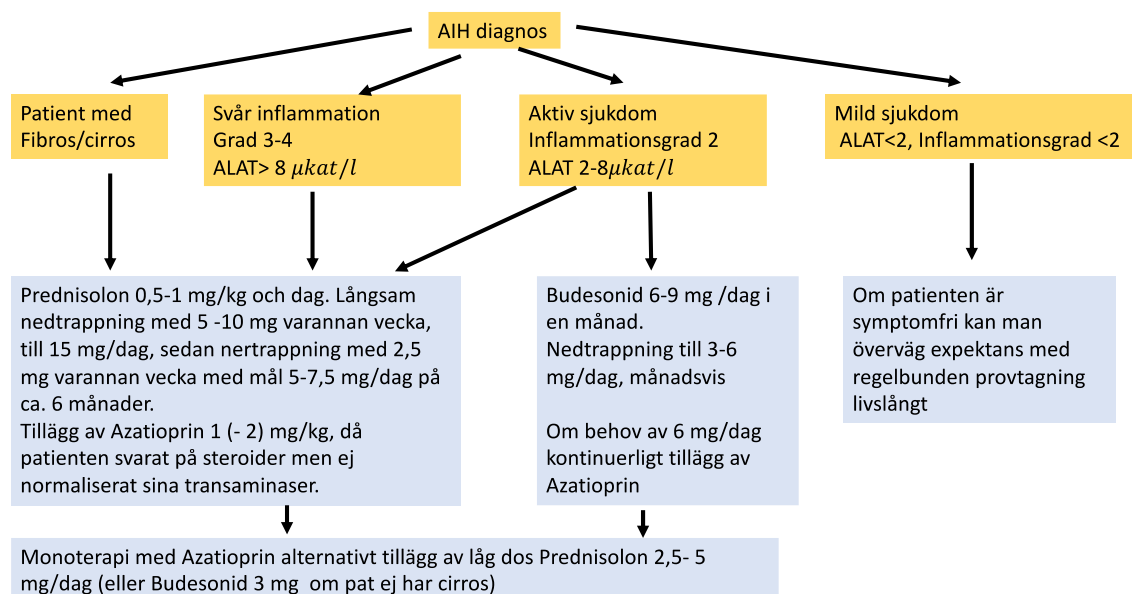


Fig 2 visar förslag på behandling, induktions- och remissionsbevarande

Ofullständigt svar på behandlingen-overlapsyndrom

Följsamhet till behandling och kontroll därav med TGN koncentration bör utvärderas innan byte av behandlingsregim. Men annan samtidig leversjukdom/leverbiverkan får därefter övervägas, till exempel NAFLD som i de amerikanska riktlinjerna rapporteras förekomma hos 17–30% av patienterna med AIH.

Termen overlapsyndrom/variantsyndrom används för att beskriva olika varianter av autoimmun leversjukdom som har karakteristika för mer än en av de klassiska enskilda sjukdomarna.

Generellt accepterade definitioner för de olika variantsyndromen saknas och det är oklart om de representerar distinkta entiteter eller bara utgör varianter av autoimmuna tillstånd som drabbar levern. Termen variantsyndrom används både när en patient samtidigt har diagnostiska karakteristika för två autoimmuna leversjukdomar eller när en autoimmun leversjukdom övergår i en annan. Frekvensen av variantsyndromen utgör 10–20% av patienter med autoimmun leversjukdom.

Om en patient med AIH utvecklar kolestas, bör utredning med anti-mitokondrieantikroppar (AMA, PBC-specifika ANA och ”leverantigen”), Ig M och leverbiopsi övervägas. 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 terapisvikt av AIH med eller utan ALP stegring ska variantsyndrom 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 och man bör vara uppmärksam på att vare sig över- eller underbehandla patienterna. Upprepade leverbiopsier kan krävas för att säkerställa behandlingseffekt.

Det finns inga evidensbaserade råd för behandling av AIH-variantsyndrom men man bör behandla det delfenomen som dominerar, dvs först avvakta steroid/azatioprin effekterna vid AIH respektive UDCA effekten vid PBC innan läkemedlen kombineras. Vid normalisering av leverprover bör patienten fortsätta med kombinationsbehandlingen.

Monitorering-uppföljning

Rekommendation

<ul style="list-style-type: none">• AIH skall ha livslång uppföljning med regelbunden provtagning
<ul style="list-style-type: none">• Vid cirros rekommenderas HCC-surveillance

Behandling

Målet med behandlingen är normalisering av transaminaser, IgG och leverbiopsi med normal histologi eller minimal inflammation (grad 1). Behandlingen bör pågå i minst 3 år eller minst 2 år med helt normaliserade transaminaser.

Aktiv behandling är oftast livslång då många recidivierar vid utsättning. Målet är att trappa ner till lägsta effektiva dos av läkemedel. Många förblir i remission med enbart azatioprin medan andra kan behöva en låg dos steroid.

Vid utsättning av aktiv behandling bör patienterna följas livslångt med prover. Hos dem med pågående behandling kontrolleras prover initialt var 3e månad, men kan glesas ut vid stabil sjukdom.

Leverbiopsi

Ny leverbiopsi kan övervägas efter 2-3 års behandling (för att visa behandlingseffekt, histologisk inflammations- och fibrosgad), men rekommenderas inför utsättande av behandling, samt vid misstanke om overlapsyndrom eller då aktuell behandling inte fungerar inför byte av behandlingsregim.

Levercirros

Trots optimal behandling progredierar vissa i sin fibrosgad. Elastografi är ett utmärkt verktyg för att följa fibrosutvecklingen men den kan också vara förhöjt vid aktiv inflammation och

rekommenderas där möjlighet så finnes. Vid tecken på sviktande leverfunktion (stigande PK-INR, sjunkande TPK eller albumin) skall patienten följas och behandlas som andra patienter med levercirros.

HCC-surveillance

Levercellscancer (HCC) förefaller uppkomma i lägre frekvens än vid andra leversjukdomar (1,1-1,9 % per år hos patienter med AIH och cirros). Patienter med AIH och levercirros rekommenderas genomgå HCC surveillance med ultraljud var 6e månad.

Osteoporos

Många patienter med AIH kommer att få en långvarig steroidbehandling och rekommenderas behandling av osteoporos enligt gällande rekommendationer. Bendensiometri bör övervägas vid insättande av behandling hos alla över 50 år samt vid långvarig behandling. Uppföljande kontroller görs utifrån initiala mätningen och fortsatt steroidterapi.

Vaccinering

Liksom vid andra kroniska leversjukdomar rekommenderas vaccination mot hepatit A och B. Vid hög kortiskosteroiddos och azatioprinbehandling bör vaccination mot säsongsinfluensa och pneumococcer ges.

Graviditet och amning

Då AIH ofta drabbar kvinnor under deras fertila ålder är det rimligt att tidigt diskutera barnafödande och amning. Ofta är sjukdomen lugnare under graviditeten men upp till 30% får dock ett skov efter partus. Vid graviditet bör specialistmödravården kopplas in tidigt.

Flera studier har visat att den gängse behandlingen av AIH är säker för såväl moder som foster (steroid/azatioprin/takrolimus). Erfarenheterna från njur- och levertransplanterade patienter har givit ytterligare kunskap om att de läkemedel vi använder idag verkar vara säkra. Dock är MMF kontraindicera inför och under graviditet.

Kompenserad levercirros utgör idag inte en kontraindikation för graviditet, men riskerna för moder och barn ökar och bör beaktas. Vid cirros och önskan om graviditet rekommenderas ultraljud buk med frågeställningarna mjältartäraneurysm, varicer i buken, hepatocellulär cancer och gastroskopi för att utesluta esofagusvaricer.

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.

Flertalet läkemedel kan passera till modersmjölken, men de flesta i så låga doser att det inte torde påverka barnet vid normaldosering (ofta anges att amning bör ske tidigast 4 timmar efter intag). Dock finns det andra läkemedel där amning bör undvikas (MMF/ciklosporin).

Samsjuklighet

Det finns en ökad risk för samtidig celiaki och thyroideasjukdom och att en låg tröskel för provtagning av dessa rekommenderas.

Prognos

Prognos jämfört med bakgrundspopulationen föreligger en ökad dödlighet, särskilt om det föreligger cirros vid diagnos. AASLD beskriver 10- resp 20- årsöverlevnad på 91 respektive 70%. En svensk studie talar för ökad mortalitet först efter 15 års uppföljning.

Referenser

EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. European Association for the Study of the Liver. J Hepatol. 2015 Oct;63(4):971-1004.

Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM; American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2010 Jun;51(6):2193-213.

Second-line and third-line therapy for autoimmune hepatitis: A position statement from the European Reference Network on Hepatological Diseases and the International Autoimmune Hepatitis Group.

Lohse AW, Sebode M, Jørgensen MH, Ytting H, Karlsen TH, Kelly D, Manns MP, Vesterhus M; European Reference Network on Hepatological Diseases (ERN RARE-LIVER); International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG). J Hepatol. 2020 Dec;73(6):1496-1506.

Epidemiology and causes of death in a Swedish cohort of patients with autoimmune hepatitis
Åsa Danielsson Borssén, Hanns-Ulrich Marschall, Annika Bergquist, Fredrik Rorsman, Ola Weiland, Stergios Kechagias, Nils Nyhlin, Hans Verbaan, Emma Nilsson & Mårten Werner
Scandinavian Journal of Gastroenterology, 52:9, 1022-1028