

Gäller för: Verksamhet Specialistmedicin

Giltig från: 2025-05-27

Innehållsansvar: Maria Antonella Burza, (marbu11), Överläkare

Giltig till: 2027-05-26

Granskad av: Per Hedenström, (perhe14), Sektionschef

Godkänd av: Björn Lindkvist, (bjoli6), Verksamhetschef

# Behandling av Autoimmun hepatit, AiH

## Revideringar i denna version

Inga ändringar 250516

## Syfte

Kort behandlingsöversikt för autoimmun hepatit, AiH, på Sahlgrenska Universitetssjukhuset, förankrad i skandinavisk och europeisk vetenskap och behandlingstradition.

## Bakgrund

Autoimmun hepatit förekommer mest hos kvinnor (3:1) med en incidens i Skandinavien på 1-2 per 100 000, prevalens 16/100 000. I ett svenskt material ses hos kvinnor en incidensökning successivt från ungdomen till en topp kring 60 års ålder, medan för män finns en ökning i 20-årsåldern. Patogenesen innefattar bl.a dysfunktion av regulatoriska T-lymfocyter.

## Klinik

AiH kan upptäckas i subkliniskt skede vid utredning av förhöjda transaminaser, hepatocellulär bild, men också i bild av akut leversvikt. Symtomen är ospecifika med trötthet, illamående och senare ikterus. Ofta ses måttliga till höga transaminaser, med påverkan av PK och bilirubin som tecken på leverskada och nedsatt funktion. Ca 30 % har cirrhos vid diagnos, och förekomst av annan autoimmun problematik ses ofta. Vid fulminant debuterande AiH avviker klinisk och histologisk bild, se nedan.

Autoantikroppar är en markör för sjukdomen men saknar patofysiologisk betydelse. Avsaknad av autoantikroppar utesluter inte AiH (= antikroppsnegativ AiH).

Vid AiH typ 1 ses positiv titer av glattmuskelantikroppar, SMA, eller antinukleär antikropp, ANA, i 60-80%. Antikroppar mot soluble liver antigen, SLA, kan ses bland som enda positiva antikropp. Total- IgG är ofta förhöjd, eller i överkant av normalintervallet. Den klart ovanligare typ 2 kännetecknas av debut i ung ålder och positivitet för LKM-1-antikroppar. Autoantikroppsnegativa fall finns.

## Diagnostik

Basal diagnostik utgörs av hepatitserologi, autoantikroppar (ANA, AMA, SMA), Leverantikroppar Blot och S-IgG. Eftersom AiH ofta debuterar med måttliga-höga transaminaser är kontroll av leverfunktion (PK, albumin) väsentlig. Hepatitvirusinfektion bör uteslutas före kortisonbehandling (A, B, C, E).

Ett förenklat diagnostiskt scoringsystem används; titrar här anpassade efter immunlab. Sahlgrenska:

Variabel	gräns	poäng
ANA eller SMA	= 1/80	1
ANA eller SMA eller LKM eller SLA	≥ 1/160 ≥ 1/80 Positiv	2 Maximum poäng för ak är 2.
IgG	> 15	1
	> 17,3 (1.156 x övre gräns.)	2
Histologi	Förenlig med AIH	1
	Typisk för AIH	2
Frånvaro av virushepatit		2

6 p = sannolik AiH      7-8 p = definitiv AiH

Specificitet 97% för sannolik, 99% för definitiv AiH, sensitivitet 88% resp. 81%.

**Histologin** är således viktig för diagnostik, prognos och därmed långvarig/livslång kortisonbehandling varför leverbiopsi rekommenderas. Leverbiopsi får inte försena behandlingsstart med kortison vid svår leverpåverkan.

**Med typisk histologi** avses förekomst av interfashepatit, portal plasmacells-/lymfocytinfiltration och hepatocyt-rosetter. Histologi **förenlig** med AiH kräver aktiv hepatitbild och något av ovanstående. Lindrig ospecifik gallvägspåverkan ses ofta och utesluter inte typisk

AiH. Histologiska förändringar kvarstår veckor till månader efter insatt behandling.

Förloppet bör också vägas in i en oklar diagnos, svar på kortikosteroid /immunsuppression efter behandlingsstart och relaps vid utsättning talar starkt för diagnosen, medan spontan tillbakagång talar emot (men utesluter ej).

**Differentialdiagnostik** kan vara svår mot toxisk/läkemedelsorsakad leverskada, vilken också kan utlösa en AiH (nitrofurantoin, isoniazid,  $\alpha$ -metyldopa, propylthiouracil, TNF- $\alpha$  blockad). I utvalda fall måste Wilsons sjukdom,  $\alpha$ -1-antitrypsinbrist och hemokromatos uteslutas.

## Behandling

### Remissionsbehandling:

- Prednisolon initialt 30-40-60 mg dagligen, nedtrappas allteftersom transaminaser minskar med 10 mg varje/varannan vecka (obs P-glukos), till 10 mg/ dag och sedan långsammare till måldos 2,5-5 mg dagligen. Vid svår leverpåverkan med mycket höga transaminaser och PK > 1,5 kan man starta med 60 mg Prednisolon dagligen 3-6 dagar.
- Ett alternativ kan vara budesonid 9-3 mg dagligen såvida inte cirrhos/portosystemisk shuntning föreligger (kan bedömas med tex. ultraljud-doppler). Den kliniska evidensen är mindre men minskad systemeffekt av kortison kan ev. motivera detta.
- Tillägg av azatioprin i låg dos 50-100 mg/dag (1 mg/kg kroppsv.) görs när patienten är i princip anikterisk och ASAT < 3 x övre normalvärdet. Provtagning inför azatioprinbehandling och kontroller enligt denna rutin.

Vid svår leverfunktionspåverkan skall omedelbart levertransplantation övervägas. Kortisonbehandling kan försökas utan att transplantationsutredning fördröjs. Cirrhoskomplikationer behandlas enligt rutin.

### Fulminant AiH

Vid debut av AiH som **akut leversvikt**, ses ofta en annorlunda fenotyp. Förhöjda IgG-nivåer och autoantikroppar saknas ofta, och i det förenklade scoringssystemet faller patienten inte ut som AiH. Differentialdiagnostik mot DILI är svår. I biopsi ses (centrilobulära) nekroser, plasmocytär inflammation, hepatocytrosetter och ibland fibros. Prednisolon upp till 60-100 mg/d kan försökas, iv, utvärderas efter 7

dagar och *samtidigt* förbereds ev. levertransplantation. Tacrolimus har prövats i några fall.

### Second-line behandling

I terapiresistenta fall där normalisering, eller nära normalisering av transaminasnivåer inte uppnås kan second line-strategier prövas, men vetenskapligt stöd för dessa är begränsat.

- Mykofenulat mofetil 0,5-3 g/dag
- Tacrolimus 2-3 mg/dag (s- konc 3-6 ng/ml)
- Ciklosporin 2-4 mg/kg /dag (s- konc 200-100 ng/mL)

### Underhållsbehandling

- Prednisolon 2,5-5 mg /dag alternativt
- Budesonid 3-(6) mg/ dag
- **Gärna: kombination** av ovanstående och azatioprin 50-100 mg /dag
- Enbart azatioprin 100-150 mg /dag (2 mg/kg).

### ”Flare”

Vid lätt ökning av transaminaser kan prednisolon ökas till 10-20 mg dagl, för att nedtrappas igen med kontroller v. 1, 3 och 6.

### Övrig behandling

- Hos (postmenopausala) kvinnor övervägs substitution med Ca<sup>+</sup> /Vit D från behandlingsstart.
- Före immunsuppressiv behandling inleds bör om möjligt patienten vaccineras (HAV, HBV).

Behandling vid ”**Overlap syndrome**”, AiH + PBC, AiH + PSC

Båda entiteterna behandlas. Tillägg av ursodeoxikolsyra 12-15 mg/kg vid PBC. Vid samtidig PSC kan korrelationen mellan hepatocytinflammation och transaminaser vara sämre och biopsi kan behövas för kontroll av inflammatorisk aktivitet.

### Monitorering

- ASAT och ALAT följs med ökande intervall efter sjunkande nivåer beroende av svårighetsgrad av sjukdomen och återhämtning av leverfunktion.

Kontroller i aktivt skede när transaminaser börjat minska kan göras efter 1, 3 och 6 veckor, prover tas på magtarmmottagningen för telefon-/brevordination av fortsatt kortisondos dagen efter till PAL.

I **remission** (normala transaminaser och IgG, inaktiv histologi) kontrolleras ASAT/ALAT med regelbundna intervall två eller max fyra månader. Vid azatioprinbehandling samtidig monitorering enligt azatioprin-pm.

- Vid misstanke om höggradig fibros eller cirrhos bör elasticitetsmätning+gastroskopi utföras.
- Risk för hepatocellulär cancer (HCC) är ökad vid cirrhos och surveillance-ultraljud av lever rekommenderas därför var 6 månad om kurativ behandling av HCC troligen är möjlig.
- Mottagningsbesök årligen eller vartannat år, prover före: återbesök lever.
- Om avsaknad av leverskada efter stabil sjukdom > 3 år kan för provtagning och återbesök ev. glesas ut ytterligare.

Stabil behandling med gott resultat och låg kortisondos bör inte äventyras, dosjusteringar och ev utsättningsförsök bör vara noga genomtänkta. Samma balans kan vara svår att återfå. Merparten patienter bör kvarstå på livslång behandling.

### **Behandlingsmål och prognos**

Tidigare avvaktade man ofta medicinsk behandling om transaminaserna var endast lätt ökade, men nu behandlas ofta även låga transaminaser med målet att normalisera helt. Den inflammatoriska aktiviteten korresponderar med nivån av transaminaser. Sjunkande S-IgG nivåer ses ofta, men förekomst av positiva autoantikroppar ändras inte säkert av behandling.

Progress av fibros anses mindre vid färre ”flares” med ökade transaminaser.

En förhållandevis hög grad av reversibilitet av inflammation och fibros kan ses vid AiH, varför aktiv behandling rekommenderas. Cirrhos och starkt nedsatt produktiv funktion vid debut talar inte mot kortisonbehandling.

**Vid akut leversvikt skall levertransplantation övervägas.** AiH räknas i detta läge som en akut leversjukdom (även om cirrhos föreligger), vilken kan transplanteras på ett prioriterat sätt i enl med det kliniska behovet.

## Graviditet

Goda förutsättningar för lyckad utkomst ses vid bra kontroll av portalhypertension/varicer före graviditet. Lab. värden förbättras hos c:a hälften av gravida, vilket *inte* bör leda till dosreduktion i detta läge. Flare av aktiv AiH i tredje trimestern eller efter förlossning ses ibland. Det finns rapporter om att för tidig förlossning är vanligare vid AiH och att det finns ökad risk för komplikationer vid högre Child-Pugh score.

## Utsättning av behandling

I studier ses recidivfrekvens på 70% vid utsättning inom 2-3 år.

Vanligen räknar man med livslång behandling. Fall som kännetecknas av mindre recidivfrekvens är snabb normalisering av transaminaser på initial kortisonterapi, frånvaro av ”flares”, normalisering av IgG och om biopsi kontroll görs efter 2-3 år, normalisering av histologi.

## Ansvar

Läkare och sjuksköterskor som arbetar på Gastroenterologi/Hepatologi.

Vårdenhetschef och sektionschef ansvarar för att rutinen är känd och efterföljs.

## Uppföljning, utvärdering och revision

Vårdenhetschef och sektionschef ansvarar för regelbunden uppföljning och utvärdering av verksamhetens styrande dokument.

Revideringsansvarig är innehållsansvarig eller dennes av Sektionschef utsedd ersättare.

Medvetet avsteg dokumenteras i Melior om det är kopplat till patient.

Övriga orsaker till avsteg rapporteras i MedControl PRO.

## Dokumentation

Styrande dokument hanteras enligt sjukhusets gällande rutiner för arkivering av allmänna handlingar.

## Kunskapsöversikt

### Referenser

Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Björnsson E, Bergquist A, et al. Scand J Gastroenterol. 2008;43:1232-40.

Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EL, et al. Hepatology. 2008;48:169-76.

Review article: the modern management of autoimmune Hepatitis A. D. Yeoman, M. S. Longhi, M.A. Henegan Aliment Pharmacol Ther 2010; 31, 771-787

Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. Hepatology. 2010;51:2193-213.

Budesonide 3mg bid in combination with azathioprine as maintenance treatment in autoimmune hepatitis - final results of a large multicenter international trial. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, et al. Hepatology 2008; 37:376 A

Hepatic and extrahepatic malignancies in autoimmune hepatitis. A long-term follow-up in 473 Swedish patients. Werner M, Almer S, Prytz H, Lindgren S, Wallerstedt S, Björnsson E, et al. J Hepatol. 2009;50:388-93.

## Granskare/arbetsgrupp

Per Hedenström, Sektionschef Gastroenterologi och Hepatologi

# Information om handlingen

**Handlingstyp:** Rutin

**Gäller för:** Verksamhet Specialistmedicin

**Innehållsansvar:** Maria Antonella Burza, (marbu11), Överläkare

**Granskad av:** Per Hedenström, (perhe14), Sektionschef

**Godkänd av:** Björn Lindkvist, (bjoli6), Verksamhetschef

**Dokument-ID:** SU9882-597462984-24

**Version:** 7.0

**Giltig från:** 2025-05-27

**Giltig till:** 2027-05-26