

Forfattere og korrespondance

Annette Dam Fialla, Lise Lotte Gluud, Jesper Bach Hansen, Lone Madsen, Peter Ott, Henriette Ytting (tovholder)

Korrespondance

Henriette Ytting, overlæge, ph.d.
Hepatologisk klinik A, Rigshospitalet
Henriette.ytting@regionh.dk

Status

Første udkast	30.04.2014
Diskuteret på Hindsgavl	06.09.2014
Korrigeret udkast	24.11.2014
Endelig guideline	01.01.2015
Guideline skal revideres senest	01.01.2018

Afgrænsning af emnet

Denne guideline omhandler diagnostik, behandling og retningslinjer for henvisning til afdeling med højt specialiseret funktion af voksne med autoimmun hepatitis (AIH). Nærværende guideline omhandler ikke overlapstilstande eller *de novo* AIH efter levertransplantation.

Forkortelser

AAA = anti-actin antistof
AIH = autoimmun hepatitis
ALAT = alaninaminotransferase
ANA = anti-nukleært antistof
BMD = bone mineral density
CMV = cytomegalovirus
EBV = Epstein Barr virus
HSF = afdeling med højt specialiseret funktion
IgG = Immunoglobulin G
LKM-1 = liver-kidney microsomal antibody
PBC = primær bilær cirrose
PSC = primær skleroserende cholangitis
SMA = smooth muscle antibody (glat muskelcelle antistof)

Quick Guide

Diagnostiske kendetegn

- Symptomer: træthed, mavesmerter/madlede, ledsmerter, ikterus.
- ALAT og ofte IgG forhøjelse.
- Middel eller stærkt positive autoantistoffer (SMA/AAA, ANA eller LKM-1).
- Histopatologi karakteristisk for AIH (plasmacelle-/lymfocytær inflammation og interfase hepatitis).
- Udelukkelse af andre årsager til ALAT forhøjelse.

Diagnostiske scores

Se tabel 2 og 3, Appendiks s.17-18.

Farmakologisk behandling

- Prednisolon 40-60 mg dagligt i 1-2 uger.
- Azathioprin 1-2 mg/kg dagligt tillægges ved sikkert fald af ALAT og prednisolonnedtrapping påbegyndes.

- Budesonid 9 mg dagligt kan evt. tilbydes (hvis patienter ikke har cirrose og ikke tåler prednisolon).
- Ved insufficient behandlingsrespons henvises patienten til afdeling med højtspecialiseret funktion.

Behandlingsmål

- Indenfor 7 dage: Faldende ALAT og forbedring af øvrige biokemi.
- Indenfor 3 måneder: Normalisering af ALAT.
- Opnåelse af symptomfrihed.
- Opnåelse af normal livslængde.
- Forebyggelse af cirroseudvikling og cirroserelaterede komplikationer.

Resume af kliniske anbefalinger

- Diagnosen AIH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnesticke, kliniske, biokemiske og histologiske karakteristika.
- Patienter med svær AIH bør behandles.
- Patienter med aktiv eller symptomgivende AIH bør behandles.
- Patienter med mild AIH bør tilbydes behandling.
- Behandling kan i visse tilfælde undlades ved mild AIH betydelig comorbiditet, med risiko for forværring af denne under steroidbehandling.
- Ved svær akut leverpåvirkning med ALAT > 20 x forhøjet, hyperbilirubinæmi og koagulopati, hvor viral hepatitis og toksisk leverpåvirkning er udelukket, må behandling påbegyndes på mistanken og uden forsinkelse.
- Standardbehandlingen af AIH er prednisolon og azathioprin.
- Budesonid og azathioprin kan anvendes til patienter uden cirrose og som ikke tåler prednisolon. Der findes ikke evidens for histologisk remission eller udtrappingsstrategi.
- Dosis af prednisolon eller budesonid reduceres gradvist til vedligeholdelsesbehandling med kombinationsterapi, eller azathioprin alene.
- Varigheden af vedligeholdelsesbehandling bør være mindst 2 år med normal biokemi.
- Ved behandlingssvigt på standardregimer henvises til en højtspecialiseret afdeling.
- Azathioprin kan anvendes til gravide og ammende.
- Kontrol af leverenzymmer ugentligt under de første 4 ugers behandling; ved koagulopati eller hyperbilirubinæmi initialt med få dages mellemrum.
- Ved højdosis prednisolonbehandling måles blodsukker og blodtryk.
- BMD-måling anbefales mhp. profylakse og eventuel behandling af prednisolon induceret osteoporose.
- Azathioprin behandling kræver kontrol af hæmoglobin, leukocytal og trombocytal ugentligt i 4 uger herefter hver 3. måned.
- Patienter henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion ved
 - Forhøjet ALAT efter 3 måneders standardbehandling.
 - Akut, svær AIH med ALAT > 20x forhøjet, PP < 0,40 (INR > 1,5) og bilirubin > 100.
 - Udeblevet fald i ALAT efter 7-14 dages behandling.
 - Faldende PP (stigende INR), stigende bilirubin eller hepatisk encephalopati under første uges prednisolon behandling.
 - Dekompenseret cirrose og mulig transplantationskandidat.

- Ved AIH som led i overlapssyndrom med PBC eller PSC.

Indledning

AIH diagnosticeres i alle aldersgrupper, med den højeste incidens i 2. og 5. dekade og med overvægt af kvinder²⁻⁵. I Danmark diagnosticeres omkring 120 nye patienter årligt mens prævalensen er ca. 1200 patienter på landsplan⁶. Ubehandlet AIH kan være livstruende, og langvarig - også asymptomatisk - sygdom kan føre til cirrose og terminalt leversvigt. Den kliniske præsentation af AIH varierer fra subkliniske tilfælde, som opdages ved rutineundersøgelser, til akut fulminant leversvigt^{7:8}. Patienter med symptomgivende AIH kan have træthed, mavesmerter, hudkløe, ledsmerter, feber, affarvet afføring og mørk farvet urin eller komplikationer til cirrose. Hos omkring 25 % stilles diagnosen først, når der er udviklet cirrose⁹. AIH må mistænkes og udelukkes ved ALAT forhøjelse uden anden oplagt årsag. Ætiologien til AIH er ikke afklaret, men omfatter miljøfaktorer samt genetiske faktorer knyttet til human leukocyt antigen (HLA)-klasse II gener. Ved sygdommen findes T-celle reaktioner mod levercelleantigener, muligvis medieret af celler i det innate immunsystem.

Definitioner

- **AIH** er en sygdomstilstand præget af autoreaktivitet mod leverparenkymet medførende inflammation og fibrosedannelse.

Normalisering af ALAT indenfor 3 måneder er behandlingsmålet. Nedenstående definitioner af behandlingsrespons skal ses i lyset heraf, idet histologisk remission ofte først opnås måneder efter normaliseret biokemi.

- **Remission:** Normalisering af biokemiske og histologiske forandringer og fravær af symptomer^{10:11}.
- **Behandlingssvigt:** Manglende bedring eller forværring af symptomer, biokemi eller histologi inden for de første 2 uger af behandlingen^{12:13}.
- **Inkomplet respons:** Forbedring af kliniske symptomer, biokemi og histologi, men ikke fuldstændig remission¹⁴⁻¹⁷.
- **Relaps:** Tilbagefald af AIH efter seponering af behandling.
- **Medicintolerans:** Uacceptable bivirkninger¹⁸⁻²².

Evidensniveau for kliniske rekommandationer

Vurdering af den underliggende evidens og gradering af anbefalinger i denne guideline følger Grade systemet¹.

Rekommandationer	Evidens niveau	Anbefaling
Diagnostiske kriterier for AIH		
Diagnosen stilles ud fra en samlet anamnestisk, klinisk, biokemisk, histologisk og billeddiagnostisk vurdering.	2b	B
Anvendelse af kliniske scores		

Diagnostiske scores (se tabel 3 og 4) kan anvendes.	2b	B
Behandlingsindikation		
Patienter med svær AIH bør behandles	1b	A
Patienter med aktiv eller symptomgivende AIH bør behandles.	2b	B
Patienter med mild AIH bør tilbydes behandling.	2b	B
Behandling kan i enkelte tilfælde undlades hvis graden af AIH er mild og patienten har betydelig comorbiditet der vil kunne forværres under steroidbehandling.	3b	B
Ved svær leverpåvirkning med ALAT > 20 x forhøjet, hyperbilirubinæmi og koagulopati, hvor andre årsager, særligt viral hepatitis er udelukket, må behandling startes på mistanken og uden forsinkelse.	2b	B
Behandling		
Behandlingen indledes med prednisolon alene eller kombineret med azathioprin.	1b	A
Patienter uden cirrose og som ikke tåler prednisolon kan behandles med budesonid og azathioprin. Der findes ikke evidens for histologisk remission eller udtrappingsstrategi.	1b	A
Dosis af prednisolon eller budesonid reduceres gradvist til vedligeholdelsesbehandling med kombinationsterapi eller azathioprin alene.	2b	B
Azathioprin behandling kan anvendes til gravide og ammende.	2b	B
Behandlingsvarighed		
Vedligeholdelsesbehandling bør fortsætte mindst 2 år med normal biokemi.	2b	B
Histologisk remission opnås måneder efter biokemisk remission hvorfor leverbiopsi bør tilbydes inden seponeringsforsøg.	3b	B
Behandlingsmål		
Faldende ALAT og forbedring af øvrig biokemi indenfor 7 dage. Normalisering af ALAT indenfor 3 måneder. Opnåelse af symptomfrihed.	2b	B
Behandlingssvigt og viderehenvisning til afdeling med højt specialiseret funktion		

Patienter som ikke indenfor 3 måneders standard behandling opnår normaliseret ALAT.	5	C
Patienter med udeblevet fald i ALAT, faldende PP, stigende bilirubin eller hepatisk encephalopati efter 7-14 dages behandling.	5	C
Patienter med debut af AIH med akut, svær leverpåvirkning, herunder ALAT > 20 x forhøjet, PP < 0,40 (INR > 1,5), bilirubin > 100.	5	C
Patienter med AIH med dekomenseret cirrose, som er mulige transplantationskandidater.	2b	B
Patienter med AIH som led i overlapssyndromer med PBC eller PSC.	3a	B
Bivirkninger/monitorering under behandling		
Ved højdosis prednisolonbehandling monitoreres blodsukker og blodtryk.	2b	B
ALAT kontrolleres ugentligt de første 4 uger; dog ved koagulopati og/eller hyperbilirubinæmi initialt med få dages mellemrum.	3b	B
Kontrol af hæmoglobin, leukocytal, trombocytal ugentligt under de første 4 ugers azathioprin behandling, herefter hver 3. måned.	2b	B
Patienter i azathioprin behandling skal vejledes i solbeskyttelse grundet den øgede risiko for hudkræft (ikke malignt melanom).	2b	B
Tidligt i forløbet gennemføres BMD bestemmelse mhp. udgangs knoglemineralindhold og hyppighed af behov for opfølgning og behandling.	2b	B
Screening for autoimmun thyreoidealidelse anbefales.	3a	B

Litteratur søgning

Litteratur søgning i MEDLINE og Cochrane Library afsluttet dato (seneste opdatering April 2014):

"Autoimmune hepatitis" and "corticosteroid" and "therapy"
 "Autoimmune hepatitis" and "prednisolone" and "therapy"
 "Autoimmune hepatitis" and "azathioprine" and "therapy"
 "Autoimmune hepatitis" and "budesonide" and "therapy"
 "Autoimmune hepatitis" and "diagnostics" or "scores"
 "Autoimmune hepatitis" and "histopathology"

Emneopdelt gennemgang

Problemstilling 1: Hvordan stilles diagnosen autoimmun hepatitis?

Diagnosen stilles på baggrund af kliniske, biokemiske og histopatologiske fund. Der er udviklet scores som hjælperedskab til diagnostikken. Diagnosen kodes med DRG kode K 75.4.

Kliniske tegn: De hyppigste symptomer er træthed, mavesmerter, ikterus, hudkløe, ledsmerter, feber, affarvet afføring og mørkfarvet urin, men en del er asymptomatiske. Omkring 25 % debuterer med dekomenseret cirrose.

Leverenzymmer: Forhøjet ALAT og oftest også basiske fosfataser, idet der typisk ses relativt højere stigning af ALAT end af basiske fosfataser. ALAT kan være indenfor normalområdet, særligt ved cirrose eller mild AIH^{3,4}.

Immunoglobuliner: Ofte kraftigt forhøjet cirkulerende immunoglobulin G (IgG)²³, men normal IgG udelukker ikke diagnosen.

Autoantistoffer ("klassiske"): Forekomst af autoantistoffer og graden af positivitet indgår i de internationale, reviderede diagnostiske kriterier for AIH (Tabel 2)²⁴. Antistoffernes betydning i patogenesen er sparsomt afdækket. Tilstedeværelse af antistoffer har ikke sikker prognostisk værdi og prædikterer ikke behandlingsrespons^{25,26}. De fleste patienter har AIH type I (80%), som typisk har glat muskelantistof (SMA) og anti-nukleært antistof (ANA). Påvisningen af disse antistoffer angives semikvantitativt som svagt, middel eller stærkt positivt (svarende til titre 1:40, 1:80 eller >1:80). En svag positiv titer tillægges ikke diagnostisk betydning. Svaret "gråzone" betyder, at der ikke med sikkerhed er detekteret antistof. SMA er antistoffer rettet imod forskellige antigener, særligt actin, og forekommer hos 85 % af patienterne. SMA er ikke specifikt for AIH og forekommer i lavere koncentrationer ved f.eks. viral hepatitis, alkoholisk lever sygdom og ikke-hepatiske sygdomme²⁷. Anti-actin antistof (AAA) er et actin-specifikt antistof, der kan anvendes i diagnosticeringen af AIH²⁸. SMA er muligvis mere sensitiv og AAA mere specifik. Evidensen er dog ikke entydig^{25,29}. ANA påvises hos 50-70 % af AIH-1 patienterne, men er uspecifik^{27,30}. AIH type II er defineret ved forekomst af liver-kidney microsomal antistof 1 (LKM-1) rettet imod cytokrom P450IID6 på overfladen af hepatocytter. Antistoffet påvises fortrinsvis hos børn og unge.

Andre autoantistoffer: Hos knap 20 % påvises ingen af ovenstående autoantistoffer. Her støttes diagnosen af antistof imod solubelt leverantigen (anti-SLA) også kaldet anti-lever-pankreas antistof (SLPA) eller perinucleært anti-neutrofile cytoplasmatiske autoantistof (p-ANCA). Førstnævnte er fundet positivt hos knap 3 % af 887 patienter med AIH og ses også ved PBC, mens p-ANCA hyppigst er positivt ved PSC. Positivitet for anti-mitochondrie antistof (AMA) ses ved PBC, og bør føre til overvejelse om AIH som led i en overlapstilstand med PBC.

Arvelighed og genetiske tests: AIH er relateret til HLA DR2, DR3 og DR4, som også har en vis prædiktiv værdi mht. risiko for relaps efter behandlingsophør (tabel 2). Der er hyppigt anden autoimmun sygdom i familien. Autoimmun hepatitis har en polygenetisk disposition, og det er ikke relevant at undersøge slægtninge eller børn genetisk.

Billeddiagnostik: Billeddiagnostiske undersøgelser (UL, CT, MR) kan være normale. Værdien begrænser sig til vurdering af om der er cirrose, samt påvisning af anden leversygdom. Værdien af fibroskanning, som teoretisk kunne vurdere graden af fibrose, er ikke undersøgt. Børn og unge voksne har hyppigt overlap med autoimmun skleroserende kolangitis³¹. Blandt voksne med både AIH og inflammatorisk tarmsygdom (IBD), ses kolangiografiske galdevejsforandringer forenelig med PSC hos ca. 40 %³², hvorimod dette kun ses hos ca. 10 % af patienter uden IBD³³. Det anbefales derfor at, alle børn, voksne med AIH og samtidig IBD samt voksne med behandlingsrefraktær AIH får foretaget MRCP.

Histopatologi: Leverbiopsi bør foretages mhp. sikrere diagnostik, aktivitets- og stadiet inddeling samt vurdering af overlap til PBC og PSC³⁴. De typiske histologiske fund er plasmacelleinfiltration og interfasehepatitis. Plasmacelle infiltrationen ses oftest både i portalområdet og perifert. Interfaseaktiviteten er karakteriseret ved mononukleær og plasmacelleinfiltration i portalområderne strækkende sig ud imellem

hepatocytterne i lever lobuli. Der ses ballooning af hepatocytterne og regeneration med rosettedannelse og evt. fibrosedannelse. Ved sværere grader af akut AIH ses lobulær nekro-inflammation og bronekroser. En tredjedel har svær fibrose eller cirrose. Histologien korrelerer kun i mindre grad med symptomer og kliniske fund, således kan asymptomatiske patienter have udtalt sygdomsaktivitet eller cirrose.

Vigtigste differentialdiagnoser

ALAT > 1000

- Viral hepatitis (A,B,C,D,E, CMV, EBV).
- Medikamentel/toksisk leverpåvirkning.
- Iskæmisk leverpåvirkning (ved akut opstået leverpåvirkning).

ALAT < 1000

- Alkoholisk og non-alkoholisk fedtleversygdom.
- Genetiske sygdomme: hæmokromatose, alfa-1- antitrypsin, Wilsons sygdom.

Scoringssystemer

Til støtte for den diagnostiske proces er der udviklet to scoringssystemer^{24,35}. I 1993 udviklede International Autoimmune Hepatitis Group et scoringssystem²⁴ (tabel 2) med 13 variable. En forenklet score (tabel 3) blev foreslået i 2008³⁵. Begge scoringssystemer har været testet i fire retrospektive kohorter³⁶⁻³⁹, men ikke prospektivt. Det simplificerede scoringssystem er nemt at arbejde med. Specificiteten er 100 %, hvis differentialdiagnoser er udelukket. Sensitiviteten er 95 % hvilket betyder, at AIH kan overses hos 5 %³⁹. Pragmatisk set kunne man således begynde med den simple score, og behandle patienter med sikker AIH (> 7 point). Hvis der opnås mindre end 7 point, benyttes det oprindelige scoringssystem. Det oprindelige system kan ydermere anvendes som diagnostisk checkliste og give vejledning i diagnostisk udredning. Der er ikke sikker evidens for at anbefale et af de to scores, men fordelene ved den oprindelige score er, at den kan vejlede ved overlapssyndromer, tilstedeværelsen af anden leversygdom og akut indsættende AIH^{36,39,40}.

Kliniske rekommandationer 1

Diagnosen AIH stilles ud fra en samlet vurdering af anamnesticke, kliniske, biokemiske, billedmæssige og histologiske karakteristika.

De centrale diagnostiske kendetegn for AIH er

- Symptomer: træthed, mavesmerter/madlede, ledsmerter, ikterus.
- ALAT og IgG forhøjelse.
- Middel eller stærkt positive autoantistoffer (SMA/AAA, ANA eller LKM-1).
- Udelukkelse af andre årsager til ALAT forhøjelse, særlig viral og medikamentel hepatitis.
- Histologi karakteristisk for AIH.

Problemstilling 2: Hvornår behandles autoimmun hepatitis?

Behandlingsindikationer

De patienter, som var inkluderet i randomiserede forsøg omhandlende behandling af AIH, havde svær AIH med ALAT >10 gange øvre normalområde eller >5 gange øvre normalområde kombineret med IgG forhøjelse på mindst 2 gange øvre normal område (Tabel 2). Da forsøgene var gennemført inden det var

muligt at diagnosticere viral hepatitis, blev både patienter med hepatitis B og C formentlig også inkluderet. Alligevel viser forsøgene en gavnlig effekt af behandlingen på mortalitet og morbiditet. På det grundlag er der ingen tvivl om, at patienter med middelsvær til svær AIH skal behandles. Der har været en del debat om behandlingen af patienter med AIH og mindre svær ALAT og IgG påvirkning. Der foreligger ikke randomiserede forsøg, som kan besvare spørgsmålet. Observationelle studier tyder dog på at mange patienter med moderat AIH har histologisk aktivitet. Det medfører en betydelig risiko for cirrose, uanset ALAT niveau. Da der samtidig er evidens for at behandlingen dæmper den histologiske aktivitet, anbefales også behandling af patienter med moderat AIH uden symptomer^{41;42}. Andre observationelle studier indikerer, at symptomgivende AIH bør behandles, da det bedrer symptomer og reducerer risiko for progression⁴³. Overvejelser om bivirkninger samt histologisk påvist fibrosedannelse skal indgå i den endelige behandlingsbeslutning, idet patienter med mild AIH og comorbiditet som svær osteoporose, diabetes og psykose i nogle tilfælde kan have en bedre prognose uden behandling. En sub-gruppe med normal ALAT diagnosticeres med cirrose og komplikationer ("udbrændt AIH"). Enkelte case reports tyder på at disse patienter ikke har sygdomsaktivitet og at der dermed ikke er indikation for behandling. Graviditet ændrer ikke på behandlingsindikationen. En mindre gruppe debuterer med begyndende leversvigt (ALAT > 20 x forhøjet, koagulationsfaktorer < 0,40 (INR > 1,5), hyperbilirubinæmi) og bør påbegynde behandling indenfor få dage (når viral hepatitis er udelukket). Patienter med ALAT > 5 x øvre normal område bør påbegynde behandling indenfor 1-2 uger.

Kliniske rekommandationer 2

- Patienter med svær AIH bør behandles (Niveau 1b).
- Patienter med aktiv eller symptomgivende AIH bør behandles (Niveau 2b).
- Patienter med mild AIH bør tilbydes behandling (Niveau 2b).
- Behandling kan i nogle tilfælde undlades hvis graden af AIH er mild og patienten har betydelig comorbiditet (Niveau 3).
- Ved svær akut leverpåvirkning med ALAT > 20 x forhøjet, hyperbilirubinæmi og koagulopati, hvor andre årsager særligt viral hepatitis er udelukket, må behandling startes på mistanken og uden forsinkelse (Niveau 2b).

Problemstilling 3: Hvad er den medicinske behandling af AIH?

Behandling af AIH indledes med prednisolon alene eller kombineret med azathioprin⁴⁴. Et mindre forsøg¹¹ tyder på at prednisolon kombineret med azathioprin medfører mindre prednisolon behov. Et nyligt forsøg tyder på, at patienter uden cirrose kan behandles med budesonid og azathioprin⁴⁸. Der er ikke sikker evidens for nedtrapningens hastighed, vedligeholdelsesdoser eller udtrapning af immunsuppression.

Initial behandling: Den anbefalede behandling er prednisolon og azathioprin. Den anbefalede startdosis af prednisolon monoterapi er 40-60 mg/dag. Den anbefalede startdosis af azathioprin er 50 mg/dag optitreret til 1-2 mg/kg/dag. Den initiale prednisolondosis er 30 mg dagligt hvis behandlingen fra begyndelsen kombineres med azathioprin. Da azathioprin kan medføre stigning i leverenzymmer, foretrækker mange at afvente behandlingen til ALAT er halveret eller faldet til 2-3 x øvre normalgrænse under prednisolon behandling⁴⁹. Det er sandsynligt, at den prednisolon besparende effekt er størst, når azathioprin startes samtidig med prednisolon^{11;42}. Kombinationsbehandling kan gennemføres, hvis det er vigtigt at reducere prednisolondosis⁴⁸. Uanset initialbehandling bør kombinationsbehandling med prednisolon og azathioprin vælges, fordi den samlede prednisolondosis herved bliver mindre end ved prednisolon monoterapi. Samlet

set vurderes det rationelt i de fleste tilfælde at indlede med prednisolon, og supplere med azathioprin indenfor 1-2 uger ved sikkert faldende ALAT.

Nedtrapning: Prednisolon dosis reduceres efter 1 til 2 uger hvis ALAT er sikkert faldende. Herefter reduceres dosis med 1-4 ugers intervaller med følgende trin fra (60-) 40-30-25-20-15-12,5-10 mg/dag. Dosis på 10 mg/dag fastholdes til ALAT er normal. Herefter kan forsøges yderligere reduktion til 7,5 mg hhv. 5 mg/dag med mindst 4 ugers intervaller. Dosis på 5 mg fastholdes i en længere periode som vedligeholdelsesbehandling. Der er ingen sikker evidens for hvor hurtigt et steroidfrit regime kan opnås. For en del patienter er det muligt at overgå til en steroidfri vedligeholdelsesbehandling indenfor et år. Hvis ALAT stiger under udtrapning, går man 1-2 dosis trin op. Dosis af azathioprin fastholdes.

Seponering af azathioprin: Udtrapning af azathioprin behandling kan overvejes, når ALAT har været normal i 2 år. Udtrapning bør ikke forsøges hvis ALAT eller IgG er forhøjet, eller der er interfase hepatitis, da risikoen for relaps er høj. Leverbiopsi bør tilbydes inden seponeringsforsøg^{19;50;51}. Selv ved histologisk remission, vil omkring 60 % opleve relaps indenfor det første år^{52;53}. Observationelle studier tyder på at forlænget behandlingstid kan reducere risiko for relaps^{54;55}. Under og efter udtrapning anbefales akutte blodprøver ved symptomer på relaps, og hos asymptomatiske patienter biokemisk monitorering hver 3. uge i 3 mdr, herefter hver tredje måned i et år, herefter årligt^{18-20;22}.

Relapsbehandling: Relaps behandles med induktionsterapi efterfulgt af vedligeholdelsesbehandling efter standard regimet. Behandlingen fortsættes flere år og ofte livslangt¹⁰.

Budesonid: Et RCT har sammenlignet budesonid og azathioprin versus prednisolon og azathioprin⁴⁸. Budesonid behandlingen havde en gavnlig effekt på remission og færre kortikosteroid bivirkninger. Der er kun sparsom evidens for langtidseffekt og histologiske respons. Derfor anbefales budesonid ikke som første valg. Observationelle studier med indtil 15 års opfølgning tyder på at behandlingen kan være effektiv blandt særligt udvalgte patienter^{56;57}. Der er sparsom evidens⁵⁸ for, at budesonid kan inducere remission blandt patienter, som ikke responderer på prednisolon. Budesonid kan have uforudsigelige og alvorlige bivirkninger hos patienter med cirrose grundet den manglende 'first-pass' effekt^{58;59}. Patienter med fibrose kan muligvis også have en reduceret effekt af budesonid⁶⁰. Den initiale dosis af budesonid er 9 mg/dag. Efter 2 uger tillægges azathioprin 1-2 mg/kg (forudsat at der er ALAT-fald). Når ALAT er normal, reduceres til 6 mg/ dag. Azathioprin fastholdes. Observationelle studier tyder på at udtrapningen af prednisolon bør foregå over mere end 6 måneder og at flere patienter må behandles i op til 2 år før biokemisk remission opnås⁶¹.

Behandling af gravide: AIH hos gravide kan sædvanligvis kontrolleres på prednisolon som monoterapi. Under graviditet er der ofte et lavere steroidbehov, idet de høje østrogen niveauer forstærker den antiinflammatoriske effekt⁶². Derimod ses hyppigt et post-partum flair-up af AIH (12-86 %). Der kræves derfor tæt observation med blodprøvekontrol med få ugers interval efter fødslen og ofte behov for øgning i den immunosuppressive behandling⁶³. Der er god evidens for at azathioprin kan anvendes til gravide of ammende.

Kliniske rekommandationer 3

- Standardbehandlingen af AIH indledes med prednisolon alene eller kombineret med azathioprin (Niveau 1).
- Kombinations behandling med budesonid og azathioprin kan overvejes ved AIH uden cirrose for at reducere bivirkninger til prednisolon (Niveau 1).

- Dosis af induktionsterapi reduceres gradvist til vedligeholdelsesbehandling med kombinationsterapi eller azathioprin alene (Niveau 3).
- Varigheden af vedligeholdelsesbehandling bør være mindst 2 år med normal biokemi (Niveau 2).
- Ved behandlingssvigt på standardregimer henvises til højtspecialiseret afdeling (Niveau 5).
- Azathioprin behandling kan anvendes til gravide (Niveau 3-4) og ammende (Niveau 2-3).

Problemstilling 4: Hvordan monitoreres behandlingen og hvad er de mest almindelige bivirkninger?

Leverenzymet kontrolleres ugentligt under de første 4 ugers behandling; dog ved koagulopati og/eller hyperbilirubinæmi initialt med få dages mellemrum. Vaccination som profylakse mod hepatitis A og B anbefales⁶⁴. Vaccinationen betales af patienten.

Prednisolonbehandling: Medfører en risiko for udvikling af osteoporose, hvorfor samtidig behandling med kalk og D-vitamin er nødvendig, og fysisk aktivitet anbefales. Der er indikation for monitorering af knoglemineralstatus. Der foretages BMD-måling tidligt i forløbet, og derefter med regelmæssige intervaller afhængigt af udgangspunkt og varighed af prednisolon behandling. Retningslinjerne fra Dansk Knoglemedicinsk Selskab (http://wp.dkms.dk/?page_id=1081). Blodsukkermåling og måling af blodtryk foretages under initial prednisolon behandling. Rådgivning omkring vægtøgning, hudproblemer og psykiske gener bør tilbydes.

Azathioprin: Bivirkninger inkluderer kontrol af hæmoglobin, trombocytal og leukocytal, initialt ugentligt, og efter en måned hver 3. måned under hele behandlingsforløbet.

(<http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/grupper/292030>). Patienterne skal informeres om øget hudfølsomhed for soleksposition, og anbefales solbeskyttelse

Kliniske rekommandationer 4

- Ugentlig kontrol af leverenzymet under de første 4 ugers behandling; dog ved koagulopati og/eller hyperbilirubinæmi initialt med få dages mellemrum.
- Initialt ved højdosis prednisolonbehandling måles blodsukker og blodtryk.
- BMD-måling mhp. profylakse/behandling af prednisolon induceret osteoporose.
- Kontrol af hæmoglobin, leukocytal, trombocytal ugentligt under de første 4 ugers azathioprin behandling, herefter hver 3. måned.

Problemstilling 5: Hvem skal henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion?

Behandlingssvigt: Kun cirka 85 % af patienter med AIH når de opstillede behandlingsmål. For de sidste 15 % er der ikke veldokumenterede behandlinger, så behandlingen baseres på publicerede case-serier og opnåede erfaringer. Fordi ubehandlet AIH leder til cirrose og forkortet restlevetid, er der rationale for at forsøge at normalisere ALAT eller i det mindste finde en individualiseret optimal balance mellem bivirkning og virkning. Dette taler for, at de 15 %, der ikke responderer på standardbehandlingen, viderehenvises til højt specialiseret behandling. Ved behandlingssvigt forstås manglende normalisering af ALAT efter de første tre måneders relevant behandling. Er ALAT vedvarende forhøjet, er det udtryk for pågående inflammation i leveren, med tiltagende fibrosedannelse. Uanset om dette skyldes bivirkninger til standardterapi, mangelfuld effekt heraf eller overlap til anden samtidig autoimmun leversygdom, bør patienten henvises til en afdeling med højtspecialiseret funktion.

Debut med svær, akut leverpåvirkning: Svær leverpåvirkning med høj/stigende bilirubin, koagulopati med PP < 0,40 (INR > 1,5) bør patienten viderehenvises straks, ligesom patienter med faldende PP, stigende

bilirubin og/eller encefalopati under første uge af behandling henvises ligeledes til højtspecialiseret afdeling. Disse patienter er i risiko for at udvikle fulminant leversvigt med høj mortalitetsrisiko. Det samme gælder, hvis der ikke indenfor 7-14 dage er sikkert fald i ALAT.

Cirrose: Patienter med cirrose som udvikler tegn på dekomensation, dvs. ascites, variceblødning, hepatisk encephalopati eller ikterus, henvises ligeledes ved behov for transplantationsvurdering.

Overlapssyndromer: Selvom det er udenfor emnerne for denne guideline, bør det nævnes, at AIH i en del tilfælde optræder i overlapssyndromer med samtidige tegn på PBC (f.eks. positiv AMA eller PBC forandringer i biopsien) eller PSC (karakteristisk kolangiogram, evt. samtidig IBD). Her er prognosen dårligere, behandlingsmålene vanskeligere at opstille, og behandlingen yderligere individualiseret. Også denne patientgruppe er derfor centraliseret.

Kliniske rekommandationer 5

Følgende patienter bør henvises til afdeling med højtspecialiseret funktion

- Patienter som ikke indenfor 3 måneders standard behandling opnår normal ALAT.
- Patienter med debut af AIH med akut, svær leverpåvirkning, herunder PP < 0,40, bilirubin > 100.
- Udeblevet fald i ALAT efter 7-14 dages behandling.
- Faldende PP, stigende bilirubin eller udvikling af hepatisk encephalopati under første uges prednisolon behandling.
- Dekompenseret cirrose og mulig transplantations kandidat.
- Overlapssyndromer med PBC eller PSC.

Table 1 Synonymer for nogle af de autoantistoffer, der analyseres i Danmark.

Autoantistof forkortelse	Dansk navn i henhold til Dansk Selskab for Klinisk Immunologi	Synonymer	Karakteristikum
ANA	ANA (ELISA): NPU28402 P-Bindevævssygdom-relateret antistof Bindevævssygdom-relateret-Ab[ANA];P ANA (IIF) NPU09330 P-Nucleus-antistof NKN: Nucleus-Ab(IgG) [ANA,HEp-2];P	Anti nukleært antistof	Ofte til stede ved AIH, men helt uspecifikt.
SMA	NPU12996 P-Glat muskel-antistof(IgG) NKN: Glat muskel-Ab(IgG)[GMA];P	Smooth muscle antibody Glat muskelcelle antistof	Karakteristisk i høj titer ved AIH type I, men kan være normal. Ses ofte i lav titer ved andre leversygdomme og som tilfældigt fund.
Anti- SLA		Anti-Soluble Liver antigen Anti-SLA/LP Anti- Soluble liver antigen-Liver-pancreas antigen Anti- transfer-RNA Anti-UGA suppressor tRNA associated protein	Ses hos ca. 20 % med AIH (type I og II)
Anti-Actin AAA	NPU28199 P-Actin-antistof(IgG) NKN: Actin-Ab(IgG);P	Anti-Actin antistof	Som ved SMA
Anti-LC1	NPU28201 P-Formimidoyltransferase-cyclodeaminase-antistof(IgG) NKN: FTCD-Ab(IgG) [Levercytosol];P	Anti-levercytosol-antistof 1 Anti-Formiminotransferase cyclodeaminase FTCD antistof	Karakteristisk for AIH type 2. Ses også ved HCV.
Anti-LKM1	NPU28202 P-Cytochrom P450 2D6-antistof(IgG) NKN: Cytochrom P450 2D6-Ab(IgG) [LKM1];P	Anti lever-kidney-microsome-1 Anti cytochrom P450 II D6 Anti-CYP2D6 Lever-nyre mikrosom antistoffer	Karakteristisk for AIH type 2. Ses også ved HCV.

Tabel 2. Modificerede diagnostiske kriterier for autoimmun hepatitis (Alvarez)

	Score
Hunkøn	+2
Basisk fosfatase:ALAT ratio*	
< 1.5	+2
1.5-3.0	0
> 3.0	-2
Forhøjede serum globuliner eller IgG	
> 2.0	+3
1.5-2.0	+2
1.0-1.5	+1
< 1.0	0
ANA, SMA el. LKM-1	
> 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
< 1:40	0
Mitochondrie antistof (AMA) positiv	-4
Viral hepatitis markører	
Negative	+3
Positive	-3
Medicin anamnese	
Negativ	+1
Positiv	-4
Alkohol forbrug	
< 25 g/dag	+2
> 60 g/dag	-2
Lever histologi	
Interfase hepatitis	+3
Overvejende lymfoplasmacytisk infiltrat	+1
Rosettedannelse	+1
Intet af ovenstående	-5
Biliære forandringer	-3
Atypiske fænomener	-3
Anden autoimmun lidelse	
Hos patienten eller hos førstegradsslægtninge	+2
Eventuelle supplerende variable	
Seropositivitet for andre definerede antistoffer	+2
HLA DR3 eller DR4	+1
Respons på behandling	
Remission	+2
Remission og relaps ved seponering	+3

Pointsum Før behandling:

10-15 point: sandsynlig AIH

>15 point: sikker AIH

Pointsum Efter behandling:

12-17 point: sandsynlig AIH

>17 point: sikker AIH

Tabel 3. Simplificerede diagnostiske kriterier for autoimmun hepatitis (Hennes).

Variabel	Cutoff	Point
Autoantistoffer (max 2 point i alt)		
ANA eller SMA	1:40	1
	1:80	2
eller LKM	1:40	2
* eller SLA	Positiv	2
IgG	>Øvre normal grænse	1
	>10 gange øvre normale grænse	2
Histologi*		
	Forenelig med AIH	1
	Typisk AIH	2
Viral hepatitis udelukket	Ja	2

Pointsum**≥6 point: sandsynlig AIH****≥ 7 point: sikker AIH**

*Histologisk påvisning af hepatitis er en forudsætning.

Referencer

- (1) Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;**336**(7650):924-6.
- (2) Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC *et al.* Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;**45**(4):575-83.
- (3) Feld JJ, Dinh H, Arenovich T *et al.* Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005;**42**(1):53-62.
- (4) Granito A, Muratori L, Pappas G *et al.* Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;**21**(10):1273-7.
- (5) Werner M, Prytz H, Ohlsson B *et al.* Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: a nationwide study. *Scand J Gastroenterol* 2008;**43**(10):1232-40.
- (6) Gronbaek 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**(3):612-7.
- (7) Kessler WR, Cummings OW, Eckert G *et al.* Fulminant hepatic failure as the initial presentation of acute autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;**2**(7):625-31.
- (8) Kogan J, Safadi R, Ashur Y *et al.* Prognosis of symptomatic versus asymptomatic autoimmune hepatitis: a study of 68 patients. *J Clin Gastroenterol* 2002;**35**(1):75-81.
- (9) Ngu JH, Geary RB, Frampton CM *et al.* Predictors of poor outcome in patients with autoimmune hepatitis: a population-based study. *Hepatology* 2013;**57**(6):2399-406.
- (10) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Improving the end point of corticosteroid therapy in type 1 autoimmune hepatitis to reduce the frequency of relapse. *Am J Gastroenterol* 2007;**102**(5):1005-12.
- (11) Summerskill WH, Korman MG, Ammon HV *et al.* Prednisone for chronic active liver disease: dose titration, standard dose, and combination with azathioprine compared. *Gut* 1975;**16**(11):876-83.
- (12) Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Features associated with treatment failure in type 1 autoimmune hepatitis and predictive value of the model of end-stage liver disease. *Hepatology* 2007;**46**(4):1138-45.
- (13) Schalm SW, Ammon HV, Summerskill WH. Failure of customary treatment in chronic active liver disease: causes and management. *Ann Clin Res* 1976;**8**(3):221-7.

- (14) Burak KW, Urbanski SJ, Swain MG. Successful treatment of refractory type 1 autoimmune hepatitis with methotrexate. *J Hepatol* 1998;**29**(6):990-3.
- (15) Kanzler S, Gerken G, Dienes HP *et al*. Cyclophosphamide as alternative immunosuppressive therapy for autoimmune hepatitis--report of three cases. *Z Gastroenterol* 1997;**35**(7):571-8.
- (16) Pratt DS, Flavin DP, Kaplan MM. The successful treatment of autoimmune hepatitis with 6-mercaptopurine after failure with azathioprine. *Gastroenterology* 1996;**110**(1):271-4.
- (17) Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000;**33**(3):371-5.
- (18) Czaja AJ. Treatment strategies in autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002;**6**(3):799-824.
- (19) Czaja AJ, Freese DK. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002;**36**(2):479-97.
- (20) Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002;**22**(4):365-78.
- (21) Czaja AJ. Safety issues in the management of autoimmune hepatitis. *Expert Opin Drug Saf* 2008;**7**(3):319-33.
- (22) Montano Loza AJ, Czaja AJ. Current therapy for autoimmune hepatitis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;**4**(4):202-14.
- (23) Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 2006;**354**(1):54-66.
- (24) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB *et al*. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;**31**(5):929-38.
- (25) Granito A, Muratori L, Muratori P *et al*. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006;**59**(3):280-4.
- (26) Mehendiratta V, Mitroo P, Bombonati A *et al*. Serologic markers do not predict histologic severity or response to treatment in patients with autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;**7**(1):98-103.
- (27) Bogdanos DP, Invernizzi P, Mackay IR *et al*. Autoimmune liver serology: current diagnostic and clinical challenges. *World J Gastroenterol* 2008;**14**(21):3374-87.
- (28) Couto CA, Bittencourt PL, Porta G *et al*. Antismooth muscle and antiactin antibodies are indirect markers of histological and biochemical activity of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013.
- (29) Frenzel C, Herkel J, Luth S *et al*. Evaluation of F-actin ELISA for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;**101**(12):2731-6.

- (30) Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004;**1**(1):2.
- (31) Gregorio GV, Portmann B, Karani J *et al.* Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001;**33**(3):544-53.
- (32) Perdigoto R, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency and significance of chronic ulcerative colitis in severe corticosteroid-treated autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1992;**14**(2-3):325-31.
- (33) Abdalian R, Dhar P, Jhaveri K *et al.* Prevalence of sclerosing cholangitis in adults with autoimmune hepatitis: evaluating the role of routine magnetic resonance imaging. *Hepatology* 2008;**47**(3):949-57.
- (34) Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD *et al.* Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010;**51**(6):2193-213.
- (35) Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ *et al.* Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008;**48**(1):169-76.
- (36) Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011;**140**(5):1472-80.
- (37) Gatselis NK, Zachou K, Papamichalis P *et al.* Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: a new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010;**42**(11):807-12.
- (38) Muratori P, Granito A, Pappas G *et al.* Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology* 2009;**49**(5):1782-3.
- (39) Yeoman AD, Westbrook RH, Al-Chalabi T *et al.* Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease. *Hepatology* 2009;**50**(2):538-45.
- (40) Fujiwara K, Yasui S, Tawada A *et al.* Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011;**31**(7):1013-20.
- (41) Schvarcz R, Glaumann H, Weiland O. Survival and histological resolution of fibrosis in patients with autoimmune chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993;**18**(1):15-23.
- (42) Soloway RD, Summerskill WH, Baggenstoss AH *et al.* Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972;**63**(5):820-33.
- (43) Czaja AJ. Features and consequences of untreated type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009;**29**(6):816-23.

- (44) Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M *et al.* Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hepatol* 2010;**53**(1):191-8.
- (45) Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *Q J Med* 1971;**40**(158):159-85.
- (46) Kirk AP, Jain S, Pocock S *et al.* Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980;**21**(1):78-83.
- (47) Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973;**1**(7806):735-7.
- (48) Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W *et al.* Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010;**139**(4):1198-206.
- (49) Heneghan MA, Yeoman AD, Verma S *et al.* Autoimmune hepatitis. *Lancet* 2013;**382**(9902):1433-44.
- (50) Czaja AJ, Wolf AM, Baggenstoss AH. Laboratory assessment of severe chronic active liver disease during and after corticosteroid therapy: correlation of serum transaminase and gamma globulin levels with histologic features. *Gastroenterology* 1981;**80**(4):687-92.
- (51) Czaja AJ. Low-dose corticosteroid therapy after multiple relapses of severe HBsAg-negative chronic active hepatitis. *Hepatology* 1990;**11**(6):1044-9.
- (52) Czaja AJ. Review article: The prevention and reversal of hepatic fibrosis in autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**(4):385-406.
- (53) Weiler-Normann C, Lohse AW. Autoimmune hepatitis: a life-long disease. *J Hepatol* 2013;**58**(1):5-7.
- (54) Kanzler S, Lohr H, Gerken G *et al.* Long-term management and prognosis of autoimmune hepatitis (AIH): a single center experience. *Z Gastroenterol* 2001;**39**(5):339-8.
- (55) van Gerven NM, Verwer BJ, Witte BI *et al.* Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013;**58**(1):141-7.
- (56) Danielsson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;**8**(6):585-90.
- (57) Delgado JS, Vodonos A, Malnick S *et al.* Autoimmune hepatitis in southern Israel: a 15-year multicenter study. *J Dig Dis* 2013;**14**(11):611-8.
- (58) Snider KR, Potter TG. Budesonide for the treatment of autoimmune hepatitis. *Ann Pharmacother* 2011;**45**(9):1144-50.

- (59) Geier A, Gartung C, Dietrich CG *et al.* Side effects of budesonide in liver cirrhosis due to chronic autoimmune hepatitis: influence of hepatic metabolism versus portosystemic shunts on a patient complicated with HCC. *World J Gastroenterol* 2003;**9**(12):2681-5.
- (60) Efe C, Ozaslan E, Kav T *et al.* Liver fibrosis may reduce the efficacy of budesonide in the treatment of autoimmune hepatitis and overlap syndrome. *Autoimmun Rev* 2012;**11**(5):330-4.
- (61) Csepregi A, Rocken C, Treiber G *et al.* Budesonide induces complete remission in autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2006;**12**(9):1362-6.
- (62) Whitacre CC, Reingold SC, O'Looney PA. A gender gap in autoimmunity. *Science* 1999;**283**(5406):1277-8.
- (63) Buchel E, Van SW, Nevens F *et al.* Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**(12):3160-5.
- (64) Worns MA, Teufel A, Kanzler S *et al.* Incidence of HAV and HBV infections and vaccination rates in patients with autoimmune liver diseases. *Am J Gastroenterol* 2008;**103**(1):138-46.