

Leversjukdomar

Rolf Hultcrantz, GastroCentrum Medicin,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm
Olle Reichard, Infektionskliniken,
Karolinska Universitetssjukhuset, Stockholm

Inledning

Terapin vid leversjukdomar har förbättrats avsevärt de senaste decennierna och omfattar allt från diet till läkemedel och mycket avancerad kirurgi. Diagnostiken har förbättrats betydligt vad gäller serumprover och radiologisk teknik. Trots detta bygger en del av diagnostiken fortfarande på leverbiopsi.

Patienter med leversjukdomar utvecklar symtom sent i sjukdomsförloppet och vi upptäcker dem ofta därför att leverprover ingått som ett led i en annan utredning. De prover som vanligen används (aminotransferaser) indikerar endast att en skada föreligger men inte vilka sjukdomar som orsakar skadan. I vårt land är det relativt få sjukdomar som ger allvarlig lever-skada och i kapitlet finns ett förslag till utredningsgång för att snabbt kunna identifiera dessa.

Utredning av förhöjda leverprover

För att detektera leversjukdomar undersöker man aktiviteten av aspartataminotransferas (ASAT) och alaninaminotransferas (ALAT), alkaliska fosfataser (ALP) och glutamyltransferas (GT) i serum. Övriga prover som indikerar skada, t ex laktatdehydrogenas (LD), tillför ingen ytterligare information.

I samband med infektioner eller läkemedelsbiverkningar är tillfälliga höjningar av aminotransferaser vanligt och dessa bör endast utredas om patienten är allmänpåver-

Allmänna synpunkter

- Opåverkade patienter med enbart måttlig stegring av aminotransferaser behöver inte utredas omedelbart.
- De vanligaste orsakerna till stegring av aminotransferaser är fettlever pga alkohol eller övervikt, hepatit C, läkemedel och hemokromatos. Dessa utgör ca 95% av alla fall. Om proverna inte stiger kan man avvakta upp till 6 månader med mer omfattande utredning.
- Alla patienter med förhöjda alkaliska fosfataser och aminotransferaser bör utredas omgående. Dessa patienter kan ha tumörer i lever eller gallvägar, läkemedelsskador, primär skleroserande kolangit eller primär biliär cirros. Patienterna bör undersökas omgående enligt schema i Figur 1, s 94.
- Patienter med ikterus undersöks alltid med ultraljud om de har förhöjda levervärden.

kad eller om värdena stiger oavbrutet. En allmän regel är att om patienten är opåverkad och aminotransferaserna är < 5 gånger övre normalvärdet kan man avvakta och endast följa patienten i 6 månader innan man utreder vidare, Faktaruta 1.

Om det finns andra indikationer på specifik sjukdom ska detta givetvis utredas. Erfarenheten har visat att patienter med förhöjda leverprover kan delas in i de som har enbart aminotransferasstegring och de som dessutom har en stegring av ALP (se Faktaruta 2, s 93 och Figur 1, s 94). GT är oftast förhöjt vid leversjukdomar. Om GT inte är högt beror ALP-stegring inte på leversjukdom utan orsaken ska sökas i and-

Sjukdomar som kan vara orsaken till förhöjda levervärden

(I Figur 1, s 94, anges hur detta utreds)

Parenkymatösa leversjukdomar

- Aminotransferaser och GT
 - Fettlever
 - Alkoholinducerad
 - Övervikt
 - Kronisk hepatit pga
 - Hepatit C
 - Hepatit B
 - Autoimmun hepatit
 - Hemokromatos
 - Alfa-1-antitrypsinbrist
 - Läkemedel inkl hälsokostpreparat
- Aminotransferaser samt ALP och GT
 - Primär biliär cirros
 - Läkemedelsskador
 - Akut virushepatit

Fokala förändringar

- Aminotransferaser samt oftast ALP och GT
 - Hemangiom^a
 - Cystor^b
 - Fokal nodulär hyperplasi
 - Adenom
 - Hepatocellulär cancer
 - Metastaser

Gallvägssjukdomar

- Aminotransferaser samt ALP och GT
 - Koledokussten
 - Gallgångscancer
 - Pankreascancer
 - Primär skleroserande kolangit

a. Hemangiom ger inte förhöjda leverprover utan upptäcks som bifynd vid ultraljud eller datorskanningsundersökning.

b. Cystor kan ses med eller utan förhöjda levervärden. Ultraljud ger god vägledning om typen av cysta.

ra organ, t ex skelettet. Patienter med förhöjt ALP (dvs över normalvärdet) bör utredas snabbare, då det ibland rör sig om sjukdomar som ska utredas omgående, se Faktaruta 2.

Tillfälliga fynd av isolerad stegring av aminotransferaser hos barn i åldern 0–2 år är inte ovanligt. Oftast normaliseras värdena inom något år och om barnet för övrigt är friskt och kolestas inte föreligger, kan dessa barn troligtvis följas konservativt även om i initialskedet en barnläkarkontakt är indicerad. Det finns dock hos

barn två typer av tidigt debuterande lever-sjukdom med upphävt gallflöde till tarmen (neonatal kolestas), gallvägsatresi respektive Bylers sjukdom. Kirurgisk åtgärd kan vara indicerad redan före 8 veckors ålder.

Anamnes

Alkohol är den vanligaste orsaken till allvarlig leverskada i västvärlden. Se även kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Mätmetoder och laboratorieprover, s 1113. Anamnes är den mest sensitiva metoden för att finna dessa patienter och en patient med förhöjda levervärden ska därför tillfrågas om sin alkoholkonsumtion. Mer än 60 g alkohol/dag hos män och 20 g/dag hos kvinnor anses kunna ge upphov till leverskada. Ett glas (motsvarande 4 cl starksprit, 15 cl vin eller 30 cl starköl) innehåller ca 15 g alkohol.

En av de vanligaste orsakerna till aminotransferasstegring är fettlever pga övervikt, varför man även bör ta upp en kostanamnes och fråga om viktuppgång. Buksmärter och viktnedgång indikerar malign sjukdom. Epidemiologin för hepatit B och C beskrivs nedan. Den vanligaste ärftliga leversjukdomen är hemokromatos.

Status

Spider naevus och palmarerytem indikerar att patienten har cirros. Bukpalpation kan avslöja leverförstoring och om levern är ojämn och knölig, som vid cirros eller tumör. Med bukpalpation kan man påvisa ascites.

Övervikt bör noteras då det är en orsak till fettlever. Ökad hudpigmentering och svullna metakarpofalangealler ses vid hemokromatos.

Laboratorieprover

Förhöjda aminotransferaser orsakas av att dessa enzymer läcker ut till blodet pga cellskada. Det finns en korrelation mellan den pågående skadans storlek och hur höga värdena är. Vid en kronisk skada är värdena oftast relativt låga, medan de är skyhöga vid en akut intoxikation med paracetamol.

Vid gallstas ses förhöjda värden av ALP, pga induktion av enzymet, vilket leder till en ökad intracellulär produktion och en ökad aktivitet i serum. Den ökade serumaktiviteten beror således inte på en cell-

skada. GT bildas på samma ställe i cellen som ALP och kommer att stiga i serum om ALP stiger. Stegning av GT förekommer däremot ofta utan att ALP stiger. Många sjukdomar ger enbart stegring av aminosferaser och ibland GT, medan vissa sjukdomar alltid ger en stegring av ALP/GT (se Faktaruta 2 s 93). Relativt få prover ger information om etiologi. För diagnostik av hepatiter, se Tabell 2, s 96. Vid kronisk högersidig hjärtsvikt ses ibland en måttlig förhöjning av aminotransferaser och alkaliska fosfater/GT. Vid akut påkommande "forward failure" får patienten ofta kraftigt stegrade aminotransferaser (> 50 gånger) under något dygn, dessa normaliseras dock snabbt.

S-ferritin och järnmättnad ger upplysning om hemokromatos, alfa-1-antitrypsin om alfa-1-antitrypsinbrist och förekomst av antikroppar mot glatt muskel och mitokondrier ses vid autoimmun hepatit respektive primär biliär cirros.

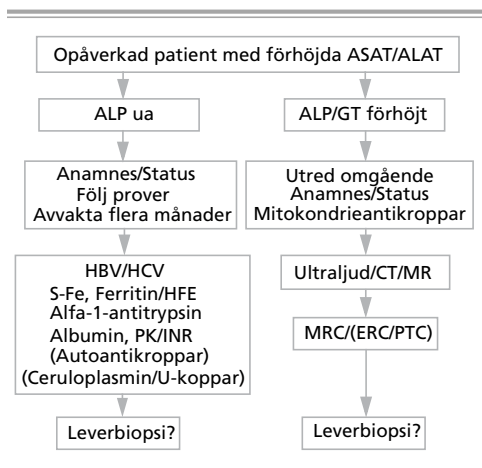
Leverfunktion speglas av albumin och PK/INR. Dessa är relativt okänsliga och förändras först då funktionen är avsevärt påverkad. Bilirubin stiger både vid gallstas och leversvikt och är därför svårt att värdera som funktionsprov.

Radiologi

Fettlever kan diagnostiseras med ultraljud, men inte inflammation och fibros/cirros. Patienter med fokala förändringar har vanligen förhöjt ALP och på dessa ska man göra ultraljud eller CT. Är ultraljudet normalt på patienter med förhöjt ALP undersöks gallvägarna med MRC (magnetkamerakolangiografi) för att utesluta gallvägshinder, såsom sten och tumörer (se Figur 1). ERC (endoskopisk retrograd kolangiografi) och PTC (perkutan transhepatisk kolangiografi) används numera endast för att utföra terapeutiska ingrepp.

Leverbiopsi

Leverbiopsi utförs för att diagnostisera och stadieindela sjukdomar i levern, dvs kartlägga graden av fibros och inflammation. Alla patienter där man är osäker på diagnos och prognos bör leverbiopsas, eftersom ingen metod ännu kan ersätta histologi för att klarlägga graden av fibros och inflammation. En ny metod, Fibroscan, har nyligen



Figur 1. Utredning av opåverkad patient med förhöjda ASAT/ALAT-värden

gen introducerats, som kan mäta fibrosgraden i levern framför allt vid hepatit C. Fibroscan kan genom att skicka in tryckvågor i levern mäta elasticiteten och därmed mängden fibros. Detta fungerar utmärkt vid kroniska infektiösa leversjukdomar, dock inte vid fettlever med fibros. Denna och vissa serumtester kan leda till att behovet av leverbiopsier minskar.

Utredning av ikterus

Flödesschemat i Figur 1, kan användas vid utredning av ikterus. Patienter med ikterus ska alltid utredas omedelbart. Om den lätt ikteriske patienten har normala levervärden är det troligt att det rör sig om Gilberts syndrom. Gilberts syndrom innebär intermittent okonjugerad hyperbilirubinemi och beror på en minskad konjugeringsförmåga hos levercellerna. Sjukdomen är vanlig, ofarlig och ger inga symtom. Bilirubinvärdena är vanligen < 50 mikromol/L. Differentialdiagnostiskt bör man tänka på hemolytisk anemi.

Parenkymatös ikterus orsakas vanligen av alkohol, virushepatiter, läkemedel eller andra toxiska ämnen, medan ikterus pga gallvägshinder orsakas av koledokusten, gallvägs- eller pankreascancer. Patienten remitteras akut för ultraljudsundersökning av lever och gallvägar. Om undersökningen visar vidgade gallvägar sker fortsatt utred-

Tabell 1. Allmänt om virushepatiter

Hepatit	Förekomst	Smittvägar	Inkubationstid	Sjukdomsbild	Kronicitet
Hepatit A	Vanlig (utvecklingsländer)	Fekal–oral (kontaminerad föda/dryck)	2–6 veckor	Klinisk hos vuxna, ofta subklinisk hos barn	Nej
Hepatit B	Vanlig (global)	Kroppsvätskor, fr a blod och sexuellt	2–6 månader	Ofta subklinisk även hos vuxna	3–5%, vanligare hos barn och immunsupprimerade
Hepatit C	Vanlig (global)	Blod (intravenöst missbruk). Sexuell smitta ovanlig.	1–3 månader	Oftast subklinisk	70–80%
Hepatit D	Ovanlig (medelhavsområdet)	Blod	4–6 veckor	Oftast subklinisk	Ja
Hepatit E	Ovanlig (Asien, Afrika, Sydamerika)	Fekal–oral	2–9 veckor	Oftast klinisk	Nej

ning av gallvägar med MRC och ERC. Om gallvägarna är normalvida talar det för parenkymatös leversjukdom. Om dessa patienter visar tecken på leversvikt med stigande PK/INR-värden och sjunkande albumin bör man ta kontakt med ett levertransplantationscentrum.

Virushepatiter

Det finns idag 5 kända virushepatiter – hepatit A–E, varav hepatit A, B och C är viktigast. Virushepatiter klassas som allmänfarliga sjukdomar och varje nydiagnostiserat fall ska anmälas enligt Smittskyddslagen. Hepatit A och E smittar fekal–oralt, medan hepatit B, C och D smittar via kroppsvätskor. Hepatit C är mycket vanligt förekommande hos personer med intravenöst missbruk. Anmälade läkare ska ge råd angående smittskydd och påbörja smittspårning.

Förutom ovan nämnda egentliga hepatitvirus kan även andra virus, såsom Epstein-Barrvirus och cytomegalovirus, ge upphov till leverpåverkan och i sällsynta fall också klinisk hepatit.

En akut virushepatit kan förlöpa kliniskt eller subkliniskt. Vid klinisk akut hepatit föreligger först allmänsymtom såsom trötthet, feber, matleda och muskelvärk. Därefter kan ikterus tillstöta varvid allmänsymtom-

en minskar. Urinen blir mörk och avföringen ljus. Akut hepatit B och C kan, oavsett klinisk bild, övergå i en kronisk form. En kronisk hepatit förlöper smygande och är oftast asymtomatisk. Först vid avancerad lever-skada uppträder symtom såsom allmän trötthet och tyngdkänsla under höger arcus. Kronisk hepatit kan leda till levercirros och primär levercancer. För de olika hepatitformerna anges förekomst, smittvägar, inkubationstid, sjukdomsbild och risker för utveckling av kronicitet i Tabell 1.

Laboratoriemässigt ser man vid viral hepatit förhöjda aminotransferaser där ALAT normalt är högre än ASAT. Vid akut hepatit kan aminotransferaserna, liksom bilirubin (konjugerat), vara kraftigt stegrade, medan ALP och GT är lätt till måttligt förhöjda. PK/INR-värdet är stegrat. Majoriteten av patienterna med akut hepatit följs i öppen vård – initialt ca 1 gång/vecka med kontroll av blod- och leverstatus samt PK/INR. Vid risk för fulminant hepatit läggs patienten in för observation. Ett laboratoriemässigt ungefärligt riktmärke för inläggning kan vara PK/INR > 1,7. Vid kronisk hepatit är aminotransferaserna oftast endast lätt stegrade och ibland helt normala. Det går inte att särskilja de olika hepatiterna på den kliniska bilden eller på biokemiska

Tabell 2. Diagnostik av virushepatit

Hepatit	Akut	Utläkt	Kronisk	Vaccinerad
Hepatit A	Anti-HAV IgM positiv	Anti-HAV IgM negativ Anti-HAV IgG positiv	–	Anti-HAV IgG positiv
Hepatit B	HBsAg positiv Anti-HBc IgM positiv	HBsAg negativ Anti-HBc positiv Anti-HBs positiv	HBsAg positiv Anti-HBc positiv Anti-HBc IgM negativ	Anti-HBs positiv
Hepatit C	Anti-HCV positiv HCV RNA positiv	Anti-HCV positiv HCV RNA negativ	Anti-HCV positiv HCV RNA positiv	–
Hepatit D	Anti-HDV positiv	Anti-HDV positiv	Anti-HDV positiv HDV RNA positiv	–
Hepatit E	Anti-HEV positiv	Anti-HEV positiv	–	–

parametrar. Etiologin fastställs via serologiskt prov och PCR. För diagnostik av akut, kronisk och utläkt virushepatit, se Tabell 2.

Patienter med akut hepatit kan äta normalkost. Alkohol och läkemedel bör undvikas. Immunprofylax bör ges till de personer i omgivningen som kan ha utsatts för smitta. Specifik antiviral terapi ges inte – eventuellt med undantag för akut hepatit C-infektion. Vid kronisk hepatit B och C bör däremot specifik antiviral terapi alltid övervägas (Terapi- och profylaxrekommendationer, s 97).

Hepatit A

Hepatit A smittar fekalt–oralt, främst via avloppsförorenat vatten. I utvecklingsländer med dålig hygienisk standard är hepatit A en vanlig sjukdom. Årligen rapporteras 50–100 fall i Sverige, varav de flesta har blivit smittade utomlands. Inhemska sekundärfall förekommer. Smittsamheten är störst strax före och vid ikterusdebut och avtar veckorna därefter.

Inkubationstiden är 2–6 veckor. Barn i skolåldern får lindriga eller inga symtom. Äldre patienter får en allvarligare sjukdomsbild. Ikterusen föregås inte sällan av en influensaliknande sjukdomsbild. Majoriteten är återställda inom 3 månader. Fulminant hepatit A-sjukdom med dödlig utgång är ovanlig men förekommer. I övrigt läker hepatit A alltid ut med kvarstående livslång immunitet.

För diagnostik, se Tabell 2. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationer, s 97.

Hepatit B

Hepatit B smittar parenteralt, framför allt via blod, sexuellt och vid partus från mor till barn. Kroniska hepatit B-bärare utgör en reservoar för smittspridning. Sjukdomen är mycket vanlig i utvecklingsländer. I Sverige sprids hepatit B framför allt vid intravenöst missbruk eller sexuellt. Smittbärare ska informeras om risken för blodsmitta samt om risken för smitta vid oskyddade samlag. Smittbärare måste också vid kontakt med sjuk- eller tandvård informera om sin smittsamhet. Till Smittskyddsinstitutet anmäls årligen 150–300 fall av akut hepatit B och 1 000–2 000 fall av kronisk hepatit B.

Inkubationstiden är 2–6 månader. Majoriteten, framför allt barn, får en subklinisk infektion. Den preikteriska fasen kan domineras av serumsjukeliknande symtom såsom hudutslag och ledbesvär. Majoriteten är kliniskt återställda inom 1–3 månader samt laboriemässigt återställda och serologiskt utläkta inom 6 månader.

Kroniskt bärarskap, definierat som kvarstående HBsAg > 6 månader, utvecklas hos ca 5%. Risken för bärarskap är större hos små barn och hos immunsupprimerade. Kroniska bärare har som regel inga symtom, men risk för levercirros och primär levercancer föreligger på sikt.

För diagnostik, se Tabell 2. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationerna, s 97.

Behandling

Behandling av hepatit B sker av eller i samråd med specialist. Behandling av kro-

Terapi- och profylaxrekommendationer – Virushepatiter

Hepatit	Terapi	Profylax
Hepatit A	–	<ul style="list-style-type: none"> • Preexposition: Vaccination (Gammaglobulin) • Postexposition: Gammaglobulin
Hepatit B (1)	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon alfa, tenofovir, entecavir, lamivudin, telbivudin eller adefovir vid kronisk progressiv sjukdom 	<ul style="list-style-type: none"> • Preexposition: Vaccination • Postexposition: Vaccination, specifikt immunoglobulin
Hepatit C ^a (2)	<ul style="list-style-type: none"> • Interferon alfa vid akut sjukdom • Interferon alfa, ribavirin, telaprevir och boceprevir vid kronisk progressiv sjukdom 	–
Hepatit D	<ul style="list-style-type: none"> • (Interferon alfa) 	<ul style="list-style-type: none"> • Preexposition: Vaccination mot hepatit B
Hepatit E	–	–

a. Nytt kunskapsunderlag från Läkemedelsverket: Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn, www.lakemedelsverket.se (red. anmärkning)

nisk hepatit B begränsas till patienter med fortgående aktiv infektion, dvs framför allt patienter i s k immunaktiveringsfas med förhöjda aminotransferaser, höga HBV-DNA-nivåer och måttlig eller uttalad leverfibros (1). Det är framför allt dessa patienter som på sikt riskerar att utveckla levercirros och/eller levercancer. Behandlingen är ofta livslång och ges mestadels som tabletter med en s k nukleos(t)id-analog. Under behandlingen följs patienten 2–4 gånger/år med kontroll av blod-/lever/njurstatus samt monitorering av HBV-DNA-nivåer (1). Biverkningarna är få.

I Sverige har man valt att selektivt vaccinera mot hepatit B de personer som löper hög risk att smittas, t ex intravenösa missbrukare samt kroniska bärarens familjemedlemmar och sexuella kontakter. Socialstyrelsen har föreslagit att vaccin mot hepatit B införs i det allmänna vaccinationsprogrammet, men ett definitivt beslut ska fattas av regeringen enligt den av riksdagen i juni 2012 fattade beslutsordningen.

Vaccinet mot hepatit B kan också ges som postexpositionsprofylax till personer som just utsatts för smitta. Ofta används då en snabb vaccinationsserie, t ex 0, 2 och 4 veckor, i syfte att snabbt aktivera antikroppssvaret. En speciell och viktig postexpositionsprofylaxsituation är nyfödda barn till kvinnor med hepatit B. Dessa nyfödda barn ska alltid vaccineras. Vid stor smittrisk kan vaccinet kombineras med specifikt immu-

globulin (licenspreparatet Hepatitis B-Immunoglobulin, injektionsvätska 200 IE/ml). Profylax med vaccin, med eller utan specifikt immunoglobulin, ska alltid övervägas till nära kontakter kring ett indexfall.

Hepatit C¹

Hepatit C är den vanligaste hepatitformen i Sverige. Smittvägen är via kroppsvätskor, framför allt blod. År 1991 infördes allmän blodgivarscreening för hepatit C. Nyinsjuknandet har därefter minskat, men fortfarande anmäls 2 000–3 000 nydiagnostiserade fall/år till Smittskyddsinstitutet. Majoriteten av dessa är smittade via intravenöst missbruk. Andra mindre vanliga smittvägar är sexuell och nosokomial smitta. Hos 10–20% av de smittade kan ingen säker smittväg anges. Smittbärare ska informeras om risken för blodsmitta samt om risken för smitta vid oskyddade samlag. De måste också vid kontakt med sjuk- eller tandvård informera om sin smittsamhet.

Inkubationstiden är 1–3 månader. Majoriteten får en subklinisk eller mycket lindrig akut infektion, men ca 80% av de smittade blir kroniska bärare. En kronisk bärare har som regel inga symtom, men utgör en smittrisk för omgivningen och riskerar på sikt att utveckla levercirros och levercancer. Naturlförloppet är mycket varierande och svårt att förutsäga i det enskilda fallet.

1. Nytt kunskapsunderlag från Läkemedelsverket: Läkemedelsbehandling av hepatit C virusinfektion hos vuxna och barn, www.lakemedelsverket.se (red. anmärkning)

Alla patienter med hepatit C behöver inte antiviral terapi. Det övergripande medicinska behandlingsmålet är att förhindra allvarlig leversjukdom. I många fall kommer emellertid sjukdomen inte att påverka patientens livslängd eller livskvalitet. Eftersom dagens behandling inte leder till utläkning i ca 25% av fallen, samtidigt som den är behäftad med avsevärda biverkningar och är mycket dyr, är det viktigt att väga möjliga fördelar mot potentiella risker i varje enskilt fall (2). Många patienter kan idag rådas att avvakta med behandlingen eftersom eventuell försämring av sjukdomen sällan sker snabbt. Flera nya och effektivare läkemedel med färre biverkningar är under utveckling och förväntas vara tillgängliga inom några år.

För diagnostik, se Tabell 2, s 96. Terapi/profylax framgår av Terapi- och profylaxrekommendationerna, s 97. Behandling av hepatit C sker av, eller i samråd med, specialist.

Hepatit D

Hepatit D (deltahepatit) smittar via kroppsvätskor, framför allt blod. Hepatit D-viruset behöver HBsAg som hölje för sin egen virusreplikation och kan därmed endast infektera individer som samtidigt är infekterade med hepatit B. Två olika smittosituationer föreligger – antingen smittas individen med båda virus typerna samtidigt (co-infektion) eller med hepatit D överlagrat ett tidigare hepatit B-bärarskap (superinfektion). Endast ett fåtal fall rapporteras varje år i Sverige.

Hepatit E

Hepatit E smittar fekalt–oralt, främst via förorenat vatten och livsmedel. Epidemier finns beskrivna från Asien och Afrika samt Syd- och Mellanamerika. I Europa förekommer enstaka importfall.

Övriga leversjukdomar

Fettlever

Fettlever orsakas vanligen av övervikt, alkohol eller en kombination därav. Anamnes och status kan ge vägledning till korrekt diagnos, men det är svårt att särskilja dessa två med blodprover eller leverbiopsi.

Fettlever pga t ex övervikt

Under senare år har man funnit att personer med metabolt syndrom (övervikt, hypertoni, typ 2-diabetes och hyperlipidemi) ofta har fettlever. En del patienter utvecklar en allvarligare form av fettlever med inflammation, som kan leda till cirros. Detta kallas non-alcoholic steato-hepatitis (NASH), svensk benämning saknas. I USA har denna sjukdom blivit allt vanligare och man räknar med att flera procent av befolkningen lider av den.

Diagnostik

Anamnesen är viktigast för att utesluta alkohol som orsak till fettlever. Patienten ska dricka mindre än motsvarande 30 g absolut alkohol/dag för att man ska kunna fastställa att sjukdomen inte är alkoholinducerad. I status finner man ofta bukfetma. ALAT är oftast högre än ASAT, vid svårare former kan ASAT bli högre än ALAT, något som också ses vid alkoholhepatit (se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Mätmetoder och laboratorieprover, s 1113). Ultraljud är bra för att upptäcka fettlever men inte inflammation eller fibros.

Behandling

Patienten bör behandlas som andra patienter med metabolt syndrom med instruktion om viktreduktion, motion, diet etc. Någon specifik verksam medicinsk behandling finns inte dokumenterad ännu. Såväl metformin som glitazoner har prövats i små icke konklusiva studier. Nyligen har man dock visat att inflammationsgraden minskar hos patienter med NASH efter behandling med vitamin E. Viktreducerande kirurgi minskar inflammation och fett i levern. Alkoholabstinens har positiv effekt vid alkoholinducerad fettlever.

Prognos

Patienterna kan utveckla leverfibros, ibland cirros och leversvikt och vissa behöver levertransplanteras.

Alkoholhepatit

Vid långvarigt alkoholmissbruk utvecklas alkoholhepatit hos 15–20% av alla missbrukare. Det krävs ett dagligt bruk under lång tid

för att man ska få en kronisk skada (> 80 g alkohol/dag). Efter ett stort intag i > 10–20 år utvecklas cirros hos 15–20% av alla alkoholist. Det är osäkert varför endast vissa patienter utvecklar fibros och cirros. Man bör alltid kontrollera att det inte dessutom föreligger annan genes till leversjukdom (t ex hepatit C eller hemokromatos).

Symtom

Patienterna insjuknar med trötthet, feber och ikterus.

Diagnostik

Anamnesen är mycket viktig. Patienterna har ikterus, ofta spider naevus och palmarerytem, och förhöjda levervärden med relativt låga aminotransferaser, där ASAT är högre än ALAT. ALP och GT är mycket höga. Patienterna har också hög CRP och stegrade LPK. Ultraljud visar leverförstoring med fettilagring. Tillståndet kan leda till leversvikt. Mortaliteten är 30–50%. Patienter som även utvecklar njurinsufficiens (hepatorenalt syndrom) har sämst prognos.

Behandling

Abstinens. Allvarlig alkoholhepatit behandlas med prednisolon, initialt 40 mg/dag i 4 veckor som sedan reduceras med 5 mg/vecka. Sedvanlig behandling av alkoholism med B-vitamin och nutrition ska givetvis ges (se kapitlet Alkohol – riskbruk, missbruk och beroende, avsnittet Behandling, s 1115). Uppföljande behandling av patientens alkoholmissbruk är mycket viktig när inflammationen gått tillbaka. Patienter med leversvikt, pga alkohollevercirros, kan behandlas med levertransplantation om de har helt avstått från alkohol i mer än 6 månader.

Prognos

Mortaliteten anges vara 30–50%. Långtidsprognosen för dessa patienter är också usel, om de inte upphör med alkoholmissbruket, (70–80% mortalitet inom 5 år).

Autoimmun hepatit

Autoimmun hepatit (AIH) är en ovanlig autoimmun sjukdom som framför allt drabbar kvinnor i tonåren eller i åldern 40–50 år.

AIH ger en parenkymatös leverskada pga lymfocytangrepp på hepatocyter.

Symtom

Tonåringar insjuknar ofta med ikterus medan äldre personer har ospecifika symptom, t ex trötthet, eller är helt symptomfria.

Diagnostik

Patienten har hög SR/CRP, förhöjda aminotransferaser, högt IgG och antikroppar mot glatt muskel (AIH typ 1). Hos patienter från andra länder ses förhöjda antikropstitrar mot andra antigen t ex, LKM 1 (lever kidney microsomes; AIH typ 2) och SLA (soluble liver antigen; AIH typ 3). Leverbiopsi visar en kronisk hepatit som kan vara alltifrån lindrig till aktiv med helt utvecklad cirros.

Behandling

Sjukdomen behandlas med kortison, vilket dämpar inflammationen och förhindrar fibrosutveckling. Startdosen är 30 mg peroralt prednisolon/dygn. En sänkning av aminotransferaserna ses oftast inom 1 vecka, men kan komma betydligt långsammare hos tonåringar. Dosen trappas ned med 5 mg/vecka till 10 mg/dygn. Därefter sänks dosen långsamt till 7,5 mg/dygn och ibland 5 mg/dygn. Det är nu visat att budesonid i dosen 3 mg peroralt 2 gånger/dygn är effektivt hos patienter med fibrosgrad I–II (3). Azatioprin, 1–2 mg/kg kroppsvikt/dygn, läggs till i kortisonsparende syfte. Patienter som tål azatioprin kan ha en mycket låg dos kortison som ibland kan sättas ut helt. Terapin ska pågå i många år, ofta hela livet. Omkring 5–10% av patienterna tål inte azatioprin och de behöver ofta högre doser av prednisolon och får tätare skov. Man bör kontrollera aminotransferaserna 2–4 gånger/år och vid skov höjs dosen prednisolon temporärt igen. Man bör kontrollera att patienterna inte utvecklar osteoporos och ofta behandlas dessa patienter med osteoporosprofylax, se kapitlet Osteoporos och frakturprevention, avsnittet Farmakologisk behandling, s 619.

Det finns rapporterat att dessa patienter kan utveckla cirros även om behandlingen sköts väl och därför rekommenderas att man ska följa patienterna med leverbiopsi vart 3:e–5:e år.

Alfa-1-antitrypsinbrist

Alfa-1-antitrypsinbrist är autosomalt, recessivt ärftlig och förekommer hos ca 1/2 000 personer i Sverige. Den leder framför allt till emfysem och risk för KOL, men också till leverskada hos 20%. Ett mindre antal patienter får leversjukdom före 4 års ålder, medan resten insjuknar i leversvikt och ibland hepatocellulär cancer i medelåldern. Sjukdomen lämpar sig utmärkt för levertransplantation.

Hemokromatos

Hemokromatos, som leder till järninlagring, är autosomalt, recessivt ärftlig och orsakas av en störning i HFE-genen. Homozygot mutation finns hos ca 1/200 invånare i västvärlden, men endast 75% utvecklar hemokromatos. Några procent får allvarliga skador på framför allt lever och leder.

Symtom och kliniska fynd

Leverskador, ledbesvär (framför allt hos män) och diabetes mellitus.

Diagnostik

Högt serumjärn och hög järnmättnad. Mutationen i HFE-genen analyseras (C282Y/+). Ferritinvärdet är inte diagnostiskt utan reflekterar endast hur mycket järn som patienten hunnit lagra in.

Terapi

Behandling sker med venesection, varvid det upplagrade järnet används för nybildning av blod. Prognosen är mycket god om patienterna upptäcks innan de utvecklat cirros.

Wilsons sjukdom

Wilsons sjukdom har en incidens på 1/30 000. Det föds således 3–4 sådana patienter/år i Sverige. Var 3:e debuterar med leversjukdom, vanligen i åldern 6–20 år. Patienterna utreds initialt med U-koppar och S-ceruloplasmin.

Läkemedelsinducerad leverskada

En stor del av all läkemedelsmetabolism sker i levern. Leverpåverkan av läkemedel är en av de mest rapporterade biverkningarna. Dessa kan delas in i förutsägbara, typ A-biverkningar, och icke förutsägbara, typ

B-biverkningar (se kapitlet Läkemedelsbiverkningar, avsnittet Orsaker och mekanismer, webb-version). Den första typen innebär att en viss dos av ett läkemedel alltid ger en viss skada, t ex paracetamol, som alltid ger massiv cellnekros efter en viss dos. En icke förutsägbar reaktion innebär att en normal dos av ett läkemedel ibland ger upphov till skada pga överkänslighet.

Förutsägbara reaktioner

Den vanligaste är överdosering av paracetamol som kan leda till fulminant leversvikt och död. Om patienten har en kronisk överkonsumtion av alkohol kan även några dagars intag av normaldos ge levercellsnekros. Leverskadan kommer efter något dygn.

Behandling

Acetylcystein i dropp. Detta är en accepterad metod och behandlingen anses kunna vara av nytta även några dygn efter intaget av paracetamol (se Fass/produktresumé). Om patienten går in i progressiv leversvikt ska han/hon transplanteras. Detta är ovanligt i Sverige.

Icke förutsägbara reaktioner

Ett stort antal läkemedel kan ge upphov till leverskada. Alla sorters reaktioner finns rapporterade: enbart aminotransferasstegring, kolestatisk bild, tumörer eller kärlförändringar. Även om ett visst läkemedel ofta ger en typisk skada går det inte att skilja den laboratoriemässiga och histologiska bilden av t ex kronisk inflammation pga ett läkemedel från kronisk inflammation av annan genes.

Diagnos

Oförutsägbara reaktioner går endast att diagnostisera genom fastställande av ett tidssamband mellan intaget av läkemedlet och skadans uppkomst, samt uteslutande av annan genes till skadan.

Behandling

Den mest effektiva terapin är att sätta ut läkemedlet. Klådstillande medel kan användas vid långvariga kolestatiska reaktioner enligt samma strategi som beskrivs för primär biliär cirros och primär skleroserande kolangit, s 101.

Prognos

Aminotransferasstegringar går vanligen över snabbt. Kolestatiska reaktioner kan pågå betydligt längre och de kan ibland leda till allvarlig kronisk leverskada, t ex av vissa penicilliner (flukloxacillin m fl).

Läkemedel vid leverskada

Levern kan vara känsligare för paracetamol vid samtidig alkoholöverkonsumtion då leverns glutationreserver är låga, dock ej vid annan leverskada. Man ska undvika NSAID-preparat till patienter med allvarlig leverskada. I övrigt anses inte en sjuk lever ha högre risk att drabbas av icke förutsägbara leverskador än en normal lever.

Primär biliär cirros

Primär biliär cirros är en ovanlig, autoimmun sjukdom som drabbar framför allt kvinnor i medelåldern. Gallgångsceller bryts ned av antikroppar och T-celler riktade mot strukturer liknande ett mitokondriellt enzym som av oklar anledning exponeras på utsidan av gallgångscellen. Sjukdomen är inte alltid allvarlig, men kan leda till cirros och utgör en av de vanligaste orsakerna till levertransplantation.

Symtom

Patienten får ibland klåda, som kan vara svår, och i slutstadiet ikterus.

Diagnostik

Kolestatiska levervärden (högt ALP, GT), högt IgM och antikroppar mot mitokondrier, typ M2. Leverbiopsi visar en typisk bild med destruktion av gallgångar och ofta fibrosutveckling.

Behandling

Under 1990-talet har flera stora behandlingsstudier med ursodeoxicholsyra gjorts. Flera stora väl genomförda studier har visat goda resultat, medan andra varit negativa med avseende på överlevnad och behov av transplantation. En publicerad metaanalys visade ingen säker effekt på dessa parametrar (4). Patienterna uppnår dock symptomlindring och förbättrade levervärden och läkemedlet används därför ofta. Patienterna

har ibland fettmalabsorption och behandlas därför med D- och K-vitamin.

Klåda behandlas med kolestyramin, naltrexon och, om den blir svår, med rifampicin. Den senare ska användas med försiktighet då den kan utlösa leverskada. Kolestyramin ökar risken för fettmalabsorption. Patienternas skelett bör undersökas och osteoporos ska tidigt behandlas på sedvanligt sätt.

Levertransplantation visar goda resultat.

Primär skleroserande kolangit

Primär skleroserande kolangit är en ovanlig sjukdom. Den förekommer något oftare hos män och 80% av patienterna har ulcerös kolit. De större gallgångarna inflammeras och blir fibrotiska och strikturerade. Orsaken är, liksom vid ulcerös kolit, okänd. Många utvecklar aldrig någon signifikant sjukdom, men prognosstudier i Sverige har visat att ca 50% av alla patienter kommer att levertransplanteras eller avlida inom 12 år. Patienterna har en årlig risk på 1% att utveckla gallgångscancer.

Symtom

Patienterna har ibland klåda och attacker av kolangit (värk under höger arcus, feber och ikterus). Många patienter är helt asymtomatiska.

Diagnos

Kolestatiska leverprover. MRC/ERC visar strikturer i gallvägarna. Leverbiopsi visar gallvägsinflammation och olika grader av fibros.

Behandling

Ursodeoxicholsyra har sedan länge använts vid primär skleroserande kolangit. Klådan minskar och levervärdena förbättras. Flera studier inklusive en stor skandinavisk studie har dock inte kunnat visa effekt på överlevnad eller behov av levertransplantation.

För behandling av klåda för övrigt, se Primär biliär cirros, ovan.

Mycket goda resultat har uppnåtts med levertransplantation.

Terapirekommendationer

Behandling av blödning från esofagusvaricer

- Övervakning på intensivvårdsavdelning: puls, blodtryck och andning. Vätska intravenöst och blod (Hb ska vara ca 80 g/L) ges efter behov.
- Oktreotid 25 mikrog/timme intravenöst i infusion medan blödning pågår. Alternativt terlipressin 2 mg intravenöst var 4:e timme.
- Akut gastroskopi för diagnostik och bandligering, alternativt sklerosering.
- Profylaktisk antibiotikabehandling med cefotaxim, 1 g intravenöst 2 gånger/dag.

Behandling av ascites

- Vätskerestriktion: 1 500–2 000 ml/dygn.
- Saltrestriktion vid spänd ascites.
- Spironolakton 50–400 mg/dag, furosemid 40–160 mg/dag.
- Laparocentes: Om det tömmer sig mer än 3 L ascites, substituera med albumin intravenöst (8 g/L ascites).
- Transjugular intrahepatisk portosystemisk shunt (TIPS) används i utvalda diuretikaresistenta fall.

Behandling av portosystemisk encefalopati

- Vaken patient: Laktulos 10–30 ml 2–3 gånger/dygn. Patienten ska ha 2 halvfasta avföringar/dygn.
 - Påverkad somnolent eller medvetslös patient: Uteslut annan orsak till medvetandepåverkan. Laktulos 30 ml i ventrikelsond upprepade gånger tills patienten får avföring.
 - Laktuloslavemang (100 ml laktulos + 900 ml vatten), om inte peroral administration ger effekt.
 - Metronidazol peroralt, 400 mg 2–3 gånger/dag.
 - Rifaximin kan ges som profylax i upp till 6 månader i dosen 550 mg 2 gånger/dag (se produktresumé/Fass).
-

Levercirros och dess komplikationer

Cirros är det slutstadium som vid alla former av kronisk leversjukdom leder till fibrosbildning. Leverns funktionsgrad kan vara allt från normal till mycket dålig hos cirrospatienter och graderas enligt Child-Pugh-skala. Kollagen lagras in i levern pga inflammation. Hos vuxna tar det vanligen lång tid att utveckla cirros (10–20 år). Cirros leder till komplikationer i form av portal hypertension med esofagusvaricer, ascites samt encefalopati. För en översikt av behandlingarna, se Terapirekommendationerna ovan.

Portal hypertension

Portal hypertension ger upphov till varicer bl a i esofagus. Dessa kan brista och börja blöda, vilket är en komplikation med hög mortalitet. Risken att utveckla varicer är ca 5% per år, varför patienter med cirros bör endoskoperas årligen för att kontrollera om varicer utvecklats.

Symtom

Cirka en tredjedel av alla patienter med varicer kommer att blöda.

Behandling

Primärprofylax, dvs innan patienten börjat blöda, är propranolol i dos som ger 20–25%

pulsreduktion (20–40 mg 2–3 gånger/dag). Många patienter upplever dock att biverkningarna är för svåra och slutar med behandlingen. Endoskopisk ligering av varicer kan övervägas som primärprofylax om varicerna är stora.

Vid akut blödning behandlas patienten på intensivvårdsavdelning. Se Terapirekommendationerna ovan.

Medicinsk sekundärprofylax är densamma som primärprofylax, dvs propranolol. Varicer ska behandlas med bandligering eller sklerosering tills de är eradikerade. Patienterna ska sedan kontrolleras med gastroskopi och återkommer varicerna ska de ånyo behandlas.

Ascites

Ascites uppkommer pga portal hypertension i kombination med en störning i renin-angiotensinsystemet (5).

Symtom

Patienterna har subjektiva besvär av ascites, vilket är ofarligt om det inte ger andningspåverkan. Ascites kan vara måttlig, spänd eller diuretikarefraktär.

Diagnostik

Palpation/perkussion är en tillförlitlig metod för att upptäcka ascites – fynden kan

dock vara svårvärderade vid samtidig obesitas. Ultraljud, som är den säkraste och mest känsliga metoden, är ofta onödigt. Diagnostisk laparocentes ska alltid utföras vid misstanke på ascites, varvid man bestämmer LPK (poly/mono), albumin och odling. Vid misstanke om malignitet görs cytologi på vätskan.

Behandling

Patienterna ska ha saltrestriktion, vid uttalat sänkt serumnatrium även vätske- restriktion. I övrigt, se Terapirekommendationerna, s 102.

Spontan bakteriell peritonit

I vissa fall kan patienten utveckla spontan bakteriell peritonit (SBP), ett tillstånd med relativt ospecifika symtom som allmänpåverkan och feber. Patienterna har inte peritonitstatus.

Diagnostik

LKP i ascites ($> 0,25 \times 10^9$ celler, varav $> 80\%$ polymorfkärniga). Man ska alltid ta odling, men denna är sällan positiv och LPK-bestämning anses säkrare.

Behandling

SBP behandlas på basen av LPK-svaret med intravenöst antibiotikum, t ex cefotaxim i sedvanlig dos.

Hepatorenalt syndrom

Indelas i typ I (akut påkommande) och typ II (kronisk) och ses framför allt hos patienter med refraktär ascites och vid leversvikt.

Behandling

Patienterna kan behandlas med terlipresin och albumin. Detta sker i tät kontakt med hepatolog.

Portosystemisk encefalopati

Portosystemisk encefalopati (PSE) beror på att blod som kommer från vena porta inte kommer i kontakt med leverceller utan shuntas förbi levern. Encefalopati ses inte bara vid cirros utan också vid fulminant leversvikt pga att levern då är helt utslagen. Genesen är oklar men tillförsel av protein till

tarmen, t ex vid stor gastrointestinal blödning, kan utlösa tillståndet.

Symtom

Patienterna blir allt ifrån förvirrade (stadium 1) till helt komatösa (stadium 4). En del patienter har kronisk encefalopati, vilket är mycket handikappande.

Behandling

Tillståndet har tidigare behandlats med proteinfattig diet, men pga dålig effekt ges numera normalkost. Se Terapirekommendationerna, s 102.

Primär levercancer

Primär levercancer delas in i gallgångscancer och hepatocellulär cancer (HCC). Gallgångscancer behandlas enbart med kirurgi och har mycket dålig prognos.

HCC ses hos äldre personer med tidigare normal lever men framför allt hos patienter som har cirros. I Sverige är incidensen 5 fall/100 000 invånare, medan den i vissa delar av världen är mycket högre (100 fall/100 000 invånare). Detta är en av de vanligaste tumörerna i världen. Patienter med levercirros, pga hepatit B eller C, utgör riskgrupper och har en årlig risk att utveckla HCC på 1–3%.

Behandling

Lokala injektioner med etanol, RFA (Radio Frequency Ablation) och dessutom intrahepatisk infusion av cytostatika via leverartären. Om tumören är begränsad tillämpar man kirurgisk behandling med antingen resektion eller levertransplantation. Prognosen är dålig, om inte tumören hittas tidigt. Om man kan behandla patienter med levertransplantation medan tumören är mindre än 5 cm är 5-årsöverlevnaden 80%, medan den är 20–50% med andra behandlingsmetoder.

De senaste åren behandlas mer uttalad HCC med läkemedlet sorafenib (Nexavar), som i vissa fall förlänger överlevnaden.

Levertransplantation

Levertransplantation är en framgångsrik metod med en 1-årsöverlevnad på 80–90% och en 5-årsöverlevnad på $> 60\%$. Cirka 100

levertransplantationer/år utförs i Sverige. Indikationerna för levertransplantation är kronisk leversjukdom och levertumörer. Dessa utgör majoriteten av alla fall, medan fulminant leversvikt utgör ca 10% av alla transplantationsfall i Norden.

De vanligaste bakomliggande sjukdomarna i Sverige är primär biliär cirros, primär skleroserande kolangit, hepatit B och C samt autoimmun hepatit. Patienter med hepatocellulär cancer transplanteras endast om cancern upptäcks tidigt och inte har spridit sig. De vanligaste orsakerna till fulminant leversvikt är förgiftningar med läkemedel samt infektioner med hepatit A, B och C.

Efter operationen får alla patienter behandling med avstötningshämmande medel som prednisolon, azatioprin, ciklosporin och takrolimus. Dessa är helt nödvändiga, men de har biverkningar i form av diabetes mellitus, hypertoni, njurskador och viktuppgång.

För vidare läsning

6. Weiland O. Hepatiter. I: Iwarson S, Norrby R, red. Infektionsmedicin – epidemiologi, klinik och terapi. 5:e uppl. Sävedalen: Sæve förlag; 2011. s 204–20.
7. Hultcrantz R, Bergquist A, Lindgren S, Simrén M, Stål P. Gastroenterologi och hepatologi. Stockholm: Liber; 2011. ISBN 9147103647.

Referenser

1. Lindh M, Uhnöo I, Bläckberg J, Duberg AS, Friman S, Fischler B, et al. Treatment of chronic hepatitis B infection: an update of Swedish recommendations. Scand J Infect Dis. 2008;40: 436–50.
2. Läkemedelsbehandling av hepatit C-virusinfektion hos vuxna och barn – uppdaterad rekommendation. Information från Läkemedelsverket 6:2011. www.lakemedelsverket.se
3. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, et al. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. Gastroenterology. 2010;139:1198–206.
4. Crosignani A, Battezzati PM, Invernizzi P, Selmi C, Prina E, Podda M. Clinical features and management of primary biliary cirrhosis. World J Gastroenterol. 2008;14:3313–27.
5. Runyon BA; AASLD. Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology. 2009;49:2087–107.