
Indikationerna för levertransplantation har ändrats

ARNO NORDIN OCH HELENA ISONIEMI

Resultaten av levertransplantationer är i dag enormt mycket bättre än för 30 år sedan: 95 procent av patienterna är vid liv efter ett år och 80 procent efter tio år. Immunologiska leversjukdomar har varit den vanligaste indikationen för levertransplantation. Av dessa traditionella transplantationsindikationer håller andelen patienter med primär biliär cirros (PBC) på att minska, medan andelen med primär skleroserande kolangit (PSC) ökar. Andelen levertransplantationspatienter med alkoholcirros har hittills varit liten, men antalet kommer att öka så småningom. Cirros orsakad av icke-alkoholrelaterad fettlever ökar också och utgör en stigande transplantationsorsak. I och med att cirroserna blir vanligare är också levercancer en allt vanligare transplantationsindikation. De nya läkemedelsbehandlingarna gör att indikationen cirros orsakad av hepatit C-virus antagligen inte kommer att öka.

Vissa av de gamla kontraindikationerna har blivit indikationer. Det som mest begränsar antalet transplantationer är bristen på lämpliga transplantat. Om prognosen är osäker ska man inte transplantera på bekostnad av en patient med bättre prognos.

Resultaten av levertransplantationer i Finland ligger i toppklass vid internationell jämförelse. Den första transplantationen gjordes 1982, för mer än trettio år sedan, och 2013 gjordes den tusende levertransplantationen. I början av verksamheten var bara 70 procent av patienterna vid liv efter ett år, och efter tio år levde 55 procent. Under årens lopp har prognosen blivit betydligt bättre. Nu på 2000-talet lever 95 procent av levertransplantationspatienterna ett år efter ingreppet och 80 procent fortfarande

efter tio år (Figur 1) (1). Den patient som har levt längst – 30 år – efter en transplantation i Finland lever fortfarande. Levertransplantationspatienternas medelålder är 43 år. Transplantationer har gjorts på patienter under ett år men också på patienter över 70 år. Av de transplanterade är 13 procent yngre än 15 och 16 procent äldre än 60. Den äldsta levande patienten med transplanterad lever är nu 88 år och ingreppet gjordes vid 68 års ålder.

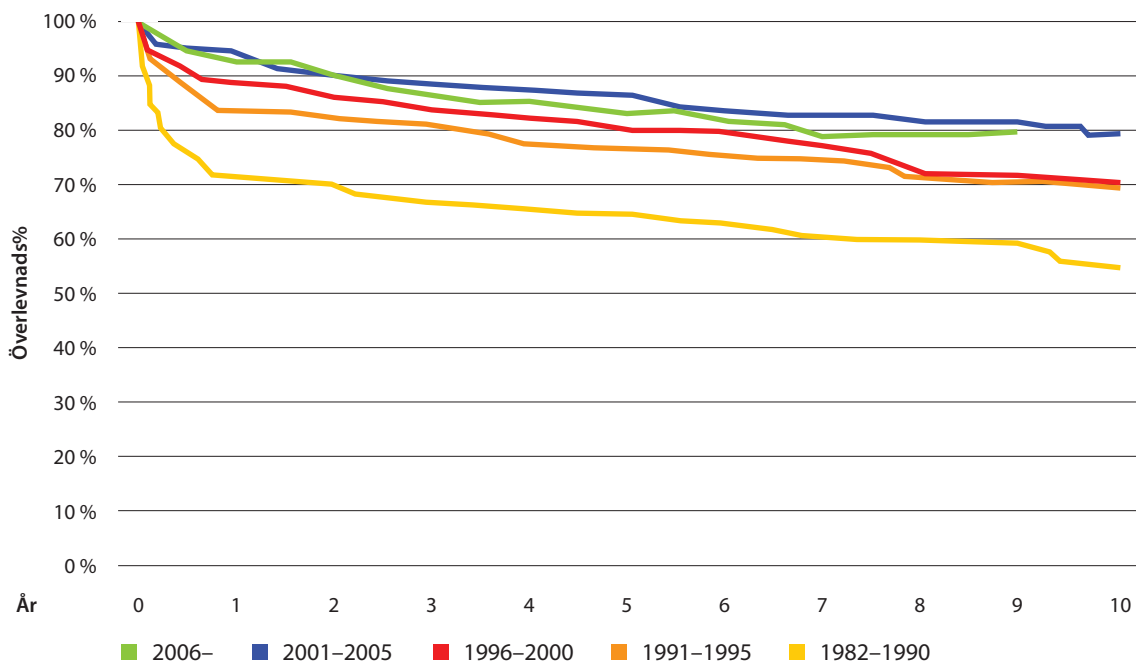
Transplantationsindikationer enligt olika register

Alla organtransplantationer koncentreras till HUCS. Majoriteten av levertransplantationspatienterna (67 procent) har haft en kronisk leversjukdom (Figur 2). Transplantationen görs när leverfunktionen är så mycket nedsatt att patienten inte längre klarar sig med någon annan behandling. Av patienterna har 19 procent haft akut leversvikt där levern förstörs inom loppet av några veckor. Dessutom finns det ett antal metabola sjukdomar som kan kräva levertransplantation. Hos små barn är medfödd avsaknad av gallgångar den vanligaste indikationen för levertransplantation. I vissa mycket begränsade fall kan levertumör godkännas som indikation (1, 2).

SKRIBENTERNA

Arno Nordin, MD är specialistläkare i gastroenterologisk kirurgi vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi.

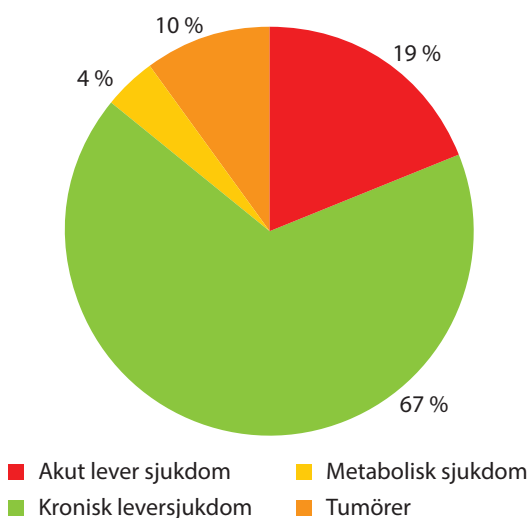
Helena Isoniemi är docent i kirurgi och överläkare vid HUCS, Kliniken för transplantations- och leverkirurgi samt hedersprofessor i kirurgi. Hon är medlem i SHM:s grupp, som utarbetar transplantationsverksamhetens riksomfattande verksamhetsplan för åren 2015-18, medlem i Scandiatransplants styrelse samt internationella kommittéer.



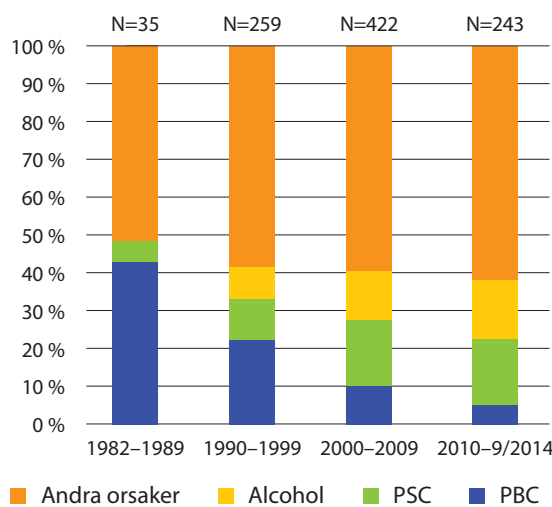
Figur 1. Överlevnadsprognos under olika tidsperioder. Situationen år 2013.

Enligt det europeiska leverregistret (ELTR) har två tredjedelar av patienterna haft en kronisk leversjukdom, och av transplantationer på grund av cirros har andelen virus-sjukdomar varit 39, andelen alkoholcirros 33 och andelen primär biliär cirros (PBC) 9 procent (3, 4). Också i USA är cirros orsakad av hepatit C-virus och alkoholcirros de vanligaste transplantationsindikationerna. Dessutom håller cirros beroende på icke-

alkoholorsakad fettlever (NASH, non-alcoholic steatohepatitis) på att bli en stor grupp i USA (5). I det europeiska registret är akuta leversjukdomar klart ovanligare (8 procent) som transplantationsindikation än i Finland. Också i USA är andelen akuta falla bara några procent. I Finland är indikationerna vid kroniska leversjukdomar annorlunda eftersom vi har få virushepatiter och de största grupperna är PSC och PBC.



Figur 2. Transplantationsindikationer enligt huvudgrupp.



Figur 3. Hur transplantationsindikationerna har förändrats under decenniernas lopp.

I det nordiska levertransplantationsregistret (NLTR) var de vanligaste transplantationsindikationerna 2012 PSC 14,5 procent, levercellscancer (HCC) 14,5 procent, alkoholcirros 12,9 procent, hepatit C-cirros 10,2 procent, akut leversvikt 9,2 procent, PBC 6,5 procent, metabola sjukdomar 5,2 procent och biliär atresi 3,4 procent (6). Av HCC-patienterna hade fem procent också hepatit C-virus.

Immunologiska leversjukdomar

Under den första tiden av levertransplantationer i Finland hade mer än hälften av patienterna en immunologisk leversjukdom som PBC eller PSC. PBC är en framskridande immunologisk inflammation i de små gallgångarna som leder till att gallgångarna förstörs, till kolestas och slutligen till cirros. Största delen av patienterna är kvinnor i medelåldern; bara 10 procent av de insjuknade är män. PBC var länge den vanligaste orsaken till levertransplantation, men med åren har andelen stadigt minskat både absolut och i förhållande till andra indikationer. Incidensen har dock inte minskat i Finland (7). På 1980-talet stod PBC för 46 procent av alla transplantationer, medan andelen nu är 5 procent (Figur 3). Enligt det nordiska levertransplantationsregistret har andelen PBC sjunkit till 6,5 procent (6) också i de övriga nordiska länderna.

PSC är en fibrotiserande och strikturerande inflammation i gallgångarna av okänd etiologi som skadar både de intra- och extrahepatiska gallgångarna och slutligen leder till cirros. Diagnosen säkerställs vanligen med endoskopisk retrograd kolangiografi (ERC), och sjukdomen har ofta samband med ulcerös kolit. PSC har de senaste åren blivit en vanligare transplantationsorsak både hos oss och i de övriga nordiska länderna. I Finland stod sjukdomen de första åren för 5 procent och nu är den uppe i 17 procent (Figur 3). I de nordiska länderna är andelen i dag 14,5 procent. PSC har genomgått en stor förändring som indikation för levertransplantation. Tidigare ledde PSC till transplantation först när sjukdomen hade framskridit till cirrosstadiet med komplikationer, på samma sätt som övriga kroniska leversjukdomar. Också upprepade svåra kolangititer och/eller svår behandlingsresistent klåda har godkänts som transplantationsindikation. PSC är en predisponerande faktor för cancer i gallgångarna. Det är svårt att av-

göra när levertransplantationen ska utföras vid PSC eftersom maligna förändringar kan utvecklas utan leversvikt. Manifest cancer har ansetts utgöra en kontraindikation för transplantation. Därför inleddes systematisk dysplasiuppföljning av dessa patienter vid HUCS i mitten av 2000-talet på initiativ av professor Martti Färkkilä. Om suspekta cellförändringar upprepade gånger upptäcks vid cellprov tagna med borste vid ERC, om bildundersökningar visar långt gångna förändringar i gallgångarna eller om en misstänkt förändring ses i leverhilus övervägs s.k. profylaktisk levertransplantation. Vid dessa operationer står en patolog alltid i beredskap och ett fryssnitt tas i början av operationen för att säkerställa att cancer ännu inte har utvecklats. Om cancer konstateras görs ingen levertransplantation. Profylaktiska levertransplantationer görs än så länge bara i Helsingfors och Oslo.

I huvudsak självförvållade leversjukdomar – alkoholcirros, virussjukdomar och NASH

Alkoholcirros

Nu för tiden görs allt fler transplantationer vid leversjukdomar som är mer eller mindre självförvållade. I Europa och USA har alkoholcirros länge varit den vanligaste enskilda indikationen för levertransplantation vid sidan av C-hepatit. I de nordiska länderna är alkoholcirros orsaken i nästan 13 procent av fallen, men andelen är i verkligheten ännu större eftersom en del av alkoholcirrospatienterna statistikförs under diagnosen levercancer. I början av verksamheten var andelen alkoholcirrosen nästan obefintlig. I Finland har alkoholkonsumtionen ökat fram till de allra senaste åren och vi är det ledande landet i Europa i detta avseende. Alltför rikligt alkoholbruk leder ofrånkomligt till fettinlagring i levern och en del av personerna får steatohepatit om konsumtionen fortsätter, vilket i sin tur leder till cirros. Den första levertransplantationen för alkoholcirros gjordes hos oss nästan tio år efter att transplantationerna hade inletts, år 1991. Antalet transplantationer på grund av alkoholcirros har stadigt ökat; på 1990-talet gjordes 0–4 transplantationer om året och under 2000-talet cirka 10 per år. Nu står alkoholcirros för cirka 15 procent av transplantationerna (Figur 3). Indikationerna för levertransplantation vid alkoholcirros är fortfarande desamma som tidigare. Ingrepp-

pet görs bara om personen helt förmår sluta använda alkohol och fortfarande behöver levertransplantation efter att ha varit nykter i minst sex månader. Långvarigt alkoholbruk skadar också andra organ, så som hjärtat, eller orsakar cancer, som kan vara en kontraindikation för organtransplantation. Alkoholcirros ökar risken för HCC mångdubbelt, och man kan transplantera bara i mycket begränsade fall om det redan har utvecklats cancer i den cirrotiska levern (2, 8).

Hepatit C-cirros

Cirros orsakad av hepatit C-virus har vid sidan av alkoholcirros länge varit en annan vanlig indikation för levertransplantation både i Europa och i USA. Infektion med hepatit C-virus leder till cirros inom loppet av tiotals år. Den första levertransplantationen för hepatit C-cirros i Finland gjordes 1993. Efter det har patienterna gradvis blivit fler, men det sammanlagda antalet är blygsamt. Allt som allt har det funnits 27 patienter och i sju fall har indikationen varit HCC. Hos oss konstateras årligen cirka 1 000 nya hepatiter orsakade av C-virus och sammanlagt 20 000 personer bär på viruset. Patienterna är dock få i Finland jämfört med de övriga nordiska länderna, och i hela världen finns det cirka 180 miljoner människor med hepatit C. Problemet har varit att också den nya levern nästan alltid infekteras efter transplantationen och det inte har funnits bra läkemedel mot viruset. Situationen håller nu på att förändras avsevärt eftersom nya betydligt effektivare antivirala läkemedel har kommit ut på marknaden och ännu fler kommer inom kort. De största optimisterna talar rentav om att utrota C-virus från jordklotet.

Icke-alkoholorsakad fettlevercirros (NASH-cirros)

I och med stigande levnadsstandard har också antalet överviktiga ökat, likaså det metabola syndromet. Övervikt är ofta relaterad till typ 2-diabetes och hyperlipidemi. De ökar risken för fettinlagring i levern, vilket i sin tur hos en del leder till levercellsinflammation och därigenom till cirros också utan alkohol. Denna utveckling ses överallt i västländerna, också hos oss i Finland. I USA är levercirros orsakad av fettlever nu den tredje vanligaste orsaken till levertransplantation, och den bedöms under nästa decennium gå förbi landets i dag vanligaste transplantationsindikationer, viruscirros och alkoholcirros.

Den första levertransplantationen i Finland för cirros orsakad av fettlever gjordes 2005 och allt fler sådana ingrepp görs. En del av de tidigare kryptogena cirroserna har sannolikt från början varit NASH-relaterade cirros.

Levermaligniteter

När transplantationerna inleddes transplanterades levern vid olika maligniteter, till och med vid metastatisk sjukdom. Det märktes snart att prognosen för denna patientgrupp var synnerligen dålig, speciellt vid vissa cancerformer så som kolangiokarcinom eller vid metastaser från kolorektal cancer. Cancer blev en relativ kontraindikation tills det i mitten av 1990-talet konstaterades att HCC inte påverkar transplantationsprognosen om tumören är högst fem centimeter stor eller om det finns högst tre stycken högst tre centimeter stora tumörer (Milanokriterierna) (8, 9). Då är femårsöverlevnaden cirka 80 procent. Som behandling för levercancer vid cirros är transplantation naturligtvis det bästa alternativet, eftersom ingreppet samtidigt botar grundorsaken och leversjukdomen. I Finland kommer andelen HCC att öka som transplantationsindikation från nuvarande tio procent eftersom cirros blir vanligare och patienterna blir äldre. I de nordiska länderna är HCC i dag indikation i 14,5 procent av fallen.

Mayokliniken inledde för cirka tio år sedan levertransplantationer för ytterst utvalda patienter med kolangiokarcinom i gallgångarna i leverhilus (10). Transplantation görs om cancer begränsas till gallgångarna i leverhilus och den inte går att behandla med någon annan operation. Patienterna genomgår tung radiokemoterapi före och efter transplantationen. Resultaten från Mayo är goda, men tolkningen försvåras av att en del av patienterna inte har histologiskt verifierat kolangiokarcinom. Det är således osäkert om PSC-patienterna inte har gallgångar som är sargade av inflammation utan malignitet. Intrahepatiskt kolangiokarcinom är fortfarande kontraindikation för transplantation.

Levermetastaser är däremot inte indikation för levertransplantation eftersom resultaten är tämligen dåliga. Nu har norrmännen gjort en pilotstudie av levertransplantation som behandling för levermetastaser vid kolorektal cancer. Transplantation gjordes på 21 cancerpatienter. Under uppföljningen fick nästan alla sjukdomsrecidiv i lungorna, varav en del var operabla. Femårsöverlevna-

den i hela materialet var 60 procent, och 33 procent av alla patienter var sjukdomsfria vid slutet av uppföljningen (11). Tiden och ytterligare forskning får utvisa om detta kommer att bli ett behandlingsalternativ, särskilt som man måste beakta bristen på transplantat. Metastaser från neuroendokrina tumörer som begränsar sig till levern och som inte går att behandla på något annat sätt är tills vidare den enda mer allmänt omfattade indikationen för levertransplantation vid metastatisk sjukdom.

Akut leversjukdom

En tidigare frisk lever kan snabbt sluta fungera under loppet av några veckor eller rentav dagar. Trots grundliga virologiska, immunologiska och toxikologiska utredningar går etiologin inte att fastställa hos hälften av patienterna. Hepatitvirus orsakar sällan leversvikt i Finland, och till all lycka har vi också få paracetamolförgiftningar, som t.ex. i Danmark och England är den vanligaste orsaken till akut leversvikt. Prognosen har förbättrats sedan vi 2001 började använda stödbehandlingen MARS som bryggbehandling till levertransplantation. Akutpatienter kan sättas upp på ett samnordiskt larmsystem, och då är alla centrum förpliktade att under 72 timmar skicka levern till den behövande om en lämplig donator hittas. Scandiatransplant är en samnordisk organondonatororganisation som består av alla centrum som utför organtransplantationer i Norden.

Sammanfattning

Livslängdsprognosen för levertransplantationspatienter har rätt stadigt förbättrats under årens lopp (Figur 1), trots att medelåldern för både patienter och donatorer har stigit. Detta har många orsaker. Förbättrad kirurgisk teknik och utvecklingen i den perioperativa vården är säkert de viktigaste orsakerna, men också effektivare immunsuppressiv medicinering och bättre behandling av patienterna före och efter levertransplantation spelar en stor roll. Resultaten påverkas också av ändrade och preciserade indikationer. Flera av de tidigare kontraindikationerna för transplantation är inte längre absoluta, som ålder över 65 år, portvenstrombos eller HIV, som rentav kan utgöra indikation (12, 13). I framtiden kommer det också att vara mer sannolikt att man behandlar sällsynta sjukdomar, bland annat

metabola sjukdomar och vaskulära malformationer, med levertransplantation eftersom resultaten är goda och man vågar ta till transplantation också i speciella situationer. Efter levertransplantation är patienternas livskvalitet i allmänhet god och ligger på samma nivå som bland den övriga befolkningen. De flesta levertransplantationspatienter i arbetsför ålder återgår till arbetet och lever ett normalt familjeliv (14). I Finland görs i medeltal 50–60 levertransplantationer per år, men behovet är större och målet är att göra minst 70 transplantationer om året.

aarno.nordin@hus.fi

helena.isoniemi@hus.fi

Bindningar:

Aarno Nordin: Kongressresor (Novartis och Bayer)

Helena Isoniemi: Inga bindningar

Referenser

1. Isoniemi H. Maksansiirto. Gastroenterologia ja hepatologia, 2 omarbetade upplagan, Kustannus Oy Duodecim, 2015. sidorna 880–902.
2. Isoniemi H: Voidsaanko maksansiirron aiheita laajentaa maksakasvaimissa. Finlands läkartidning 2012;67:1119.
3. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS, Burroughs A. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012;57:675–668.
4. www.eltr.org
5. Quillin RC 3rd, Wilson GC, Sutton JM, Hansean DJ, Paterno F, Cuffy MC, Paquette IM, Diwan TS, Woodle ES, Abbott DE, Shah SA. Increasing prevalence of nonalcoholic steatohepatitis as an indication for liver transplantation. Surgery. 2014;156(4):1049–56.
6. http://www.scandiatransplant.org/members/nltr/ANNUAL_REPORT_2012_NLTR.pdf
7. Rautiainen H, Salomaa V, Niemelä S, Karvonen AL, Nurmi H, Isoniemi H, Färkkilä M. Prevalence and incidence of primary biliary cirrhosis are increasing in Finland. Scand J Gastroenterol. 2007; 42:1347–53.
8. Mazzaferro Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, Montalto F, Ammatuna M, Morabito A, Gennari L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693–699.
9. Bhoori S, Mazzaferro V. Current challenges in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2014;28:867–879.
10. Darwish Murad S, Kim WR, Therneau T, Gores GJ, Rosen CB, Martenson JA, Alberts SR, Heimbach JK. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. Hepatology. 2012;56:972–981.
11. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jørgensen PF, Fosby B, Boberg KM, Mathisen O, Gladhaug IP, Egge TS, Solberg S, Hausken J, Dueland S. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. Ann Surg 2013;257:800–806.

12. Wilson GC, Quillin RC 3rd, Wima K, Sutton JM, Hoehn RS, Hanseman DJ, Paquette IM, Paterno F, Woodle ES, Abbott DE, Shah SA. Is liver transplantation safe and effective in elderly (>70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB (Oxford)*. 2014 Aug 6. doi: 10.1111/hpb.12312. [Epub ahead of print.]

13. Neuberger J. Developments in liver transplantation *Gut*. 2004 ;53:759–768.

14. Åberg F, Rissanen AM, Sintonen H, Roine RP, Höckerstedt K, Isoniemi H. Health-related quality of life and employment status of liver transplant patients *Liver Transpl* 2009;15:64–72.

Summary

Changing indications for liver transplantation in Finland

In Finland, the 1-year survival rate is today 95%, and at 10 years, 80%. The majority of transplantations have been for primary sclerosing cholangitis (PSC) and primary biliary cirrhosis (PBC) patients. The proportion of PBC has decreased from 46% to 5%, but in contrast, the rate of PSC has increased from 5% to 17%. The indication for PSC is not only end-stage cirrhosis, but in our center, if, during ERC surveillance, brush cytology presents recurrent suspicion of dysplasia, we have started prophylactic liver transplantation. Transplantation for alcoholic cirrhosis, non alcoholic steato hepatitis (NASH), and hepatitis-C cirrhosis (HCC) are increasing; HCC has been very rare, only in 2% of cases.

Alkuperäinen

Sandimmun Neoral®

siklosporiini

Hoitanut 30 vuoden ajan.



SANDIMMUN NEORAL® / SANDIMMUN® (siklosporiini) **Lääkemuodot:** Sandimmun Neoral oraaliilius 100 mg/ml, Sandimmun Neoral pehmeät kapselit 25 mg, 50 mg ja 100 mg, Sandimmun infuusiokonsentraatti liuosta varten 50 mg/ml (sisältää polyoksyetyloitua risiniöljyä). **Käyttöaiheet:** Kiinteän elimen siirto; luuytimensiirto; endogeeninen uveitti; nefroottinen oireyhtymä; vaikea nivelreuma; vaikea psoriaasi, vaikea atoopinen dermatiitti. **Annotus:** Vaihtelee käyttöaiheen ja antotavan mukaan. Katso valmisteyhteenveto. **Vasta-aiheet:** Yliherkkyys siklosporiinille tai jollekin apuaineelle. Käytettäessä Sandimmun-infuusiokonsentraattia, lisäksi yliherkkyys polyoksyetyloitulle risiniöljylle (esim. Cremophor EL). Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*), bosentaania, dabigatraanieteksiläisiä ja aliskireenia sisältävien valmisteen samanaikainen käyttö. **Varoitukset/Varoitoimet:** Vain niiden lääkärien, joilla on kokemusta immunosuppressiivisesta hoidosta ja jotka ovat tutustuneet valmisteyhteenvetoon, tulisi määrätä Sandimmun Neoralia/Sandimmunia. Elimensiirtopotilaiden munuaisten ja maksan toimintaa, verenpainetta, veren rasvoja ja veren siklosporiinipitoisuutta on seurattava tarkkaan. Liiallista immunosuppressiota on vältettävä. Runsasta altistusta auringon valolle ja UV-valohoitoa on vältettävä. Kuten muut immunosuppressiiviset aineet, siklosporiini lisää lymfoomien ja muiden pahanlaatuisten kasvainten riskiä erityisesti iholla sekä altistaa potilaita erilaisiin, usein oportunististen patogeenien aiheuttamiin, bakteeri-, sieni-, parasitti- ja virusinfektioiden kehittymiselle. Kaliumia sisältäviä lääkkeitä tai kaliumia säästäviä diureetteja ei pitäisi käyttää. Potilaiden tulisi välttää runsaasti kaliumia sisältävää ruokaa. Seerumin kaliumin seuranta suositetaan. Seerumin magnesiumipitoisuuden tarkistamista suositellaan erityisesti jos potilaalla on neurologisia oireita. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on hyperurikemia, annettaessa rokotuksia (eläviä heikennettyjä rokotteita on vältettävä), raskauden aikana ja käytettäessä infuusiokonsentraattia. Sandimmun Neoralia/Sandimmunia käyttävät äidit eivät saa imettää. Muissa kuin elinsiirtoindikaatioissa valmistetta ei saa antaa potilaalle jolla on munuaisten vajaatoiminta (paitsi nefroottinen oireyhtymä), hallitsematon verenpainetauti, hoitamaton infektio tai pahanlaatuinen kasvain. **Yhteisvaikutukset:** Aminoglykosidit, amfoterisiini B, siprofloksasiini, vankomysiini, melfalaani, trimetopriimi (+ sulfametoksatsoli), ei-steroidiset tulehduskipulääkkeet, histamiini H₂-reseptoriantagonistit, takrolimuusi, nifedipiini, lerkaniidiipiini, Pgp-substraatit (kuten aliskireeni), HMG-CoA-reduktaasin estäjät, etoposidi, kolkisiini, digoksiini, everolimuusi, sirolimuusi, repaglinidi, fibriinihappojohdokset, ketokonatsoli, flukonatsoli, itrakonatsoli, vorikonatsoli, erytromysiini, atsitromysiini, klaritromysiini, oraaliset ehkäisyvalmisteet, diltiaseemi, nikardiipiini, verapamiili, telapreviiri, metoklopramiidi, danatsoli, metyyliprednisoloni (suuret annokset), allopurinoli, amidaroni, koolihappo ja sen johdokset, proteaasin estäjät, imatinibi, nefatsodoni, barbituraatit, karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenytoiini, rifampisiini, nafsilliini, sulfadimidini iv, oktreotidi, probukoli, orlistaatti, tiklodipiini, sulfiniipyratsoni, terbinafiini, bosentaani, dabigatraanieteksiläisiä, kaliumia säästävät lääkkeet ja kaliumia sisältävät lääkkeet, metotreksaatti, ambrisentaani, antrasykliiniantibiootit iv. Mäkikuismauutetta (*Hypericum perforatum*) sisältävät rohdosvalmisteet. Greippi ja greippimehu. **Haittavaikutukset:** Hyvin yleiset: munuaisten toimintahäiriö, kohonnut verenpaine, vapina, päänsärky, hyperlipidemia, hirsutismi. Yleiset: maksan toimintahäiriö, ienhyperfrofia, kouristukset, parestesia, väsymys, ruokahaluttomuus, pahoinvointi, oksentelu, vatsavaivat/-kipu, ripuli, hyperglykemia, hyperkalemia, hyperurikemia, hypomagnesemia, lihaskipu, -kouristukset, leukopenia, flush-oireet, akne, liikkavuus, kuume. **Melko harvinaiset:** enkefalopatian merkit, kuten kouristukset, sekavuus, epäätietoisuus ajasta ja paikasta, vähentynyt reagointi, agitaatio, unettomuus, näköhäiriöt, kortikaalinen sokeus, kooma, pareesi, pitkäaivoaotaksia; turvotus, painonnonousu, allergiset ihottumat, anemia, trombosytopenia. **Harvinaiset:** pankreatiitti, kuukautishäiriöt, gynekomastia, lihaskivertäisy, lihassairaus, motorinen polyneuropatia, mikroangiopaattinen hemolyttinen anemia, hemolyttis-ureeminen oireyhtymä, ulkustauti. Anafylaksian kaltaisia reaktioita on havaittu laskimoon annon jälkeen. **Pakkaukset ja hinnat 1.11.2014 (voh+alv):** Kapselit 25 mg, 50 (67,69 €), 50 mg, 50 (129,16 €), 100 mg, 50 (236,06 €), Oraaliilius 100 mg/ml, 50 ml (222,54 €), Sandimmun infuusiokonsentraatti 50 mg/ml, 10 x 1 ml (38,85 €). Katso aina ajantasaiset tiedot: www.terveysportti.fi > Duodecim lääketietokanta. **Korvattavuus:** Ylempi erityiskorvausryhmä (100 %): aplastinen anemia (122), elinsiirron tai kudossiirron jälkita (127), itsenäinen verihiihtäneiden tai granulosityttien niukkuus (129), yleinen erytrodermia (134). Alempi erityiskorvausryhmä (72 %): hajapeseäkeiset sidekudostaudit, reumaattiset niveltulehdukset ja niihin verrattavat tilat (202), haavainen paksusuoletulehdus ja Crohnin tauti (208). Reseptilääke. **Huom!** Tutustu valmisteyhteenvetoon ennen lääkkeen määräämistä. **Lisätietoja:** Novartis Finland Oy, Lääkeinformaatiopalvelu, Metsänneidonkuja 10, 02130 Espoo, puh. 010 6133 210. www.novartis.fi FI1411267650

 **NOVARTIS**