

Avtoimuni encefalitis, povzročeni s protitelesi proti membranskim in sinaptičnim antigenom

Autoimmune encephalitis caused by antibodies to membrane and synaptic antigens

Bojan Rojc^{1,2}

Izvleček

V zadnjem desetletju so bila odkrita nova protitelesa usmerjena proti membranskim in sinaptičnim antigenom nevronov, ki so razložila mehanizem nastanka nekaterih hudo potekajočih, vendar ozdravljivih oblik akutnih encefalitisov. Članek predstavi področje avtoimunih encefalitisov, ki so povzročeni s protitelesi proti membranskim in sinaptičnim antigenom. Opisali bomo tudi značilnosti kliničnih slik encefalitisov, povezanih s posameznim protitelesom.

Abstract

In the past decade great advances were made in the field of autoimmune encephalitis. Several new antibodies targeting membrane and synaptic antigens were discovered. This discovery helped to elucidate the mechanism of many potentially lethal but treatment-responsive forms of acute encephalitis. In this review we present the field of autoimmune encephalitis caused by antibodies to membrane and synaptic antigens. We also present the clinical picture associated with specific antibody.

Uvod

Akutni encefalitis so pogosta in huda bolezen, ki prizadene bolnike vseh starosti. V zahodnih razvitih državah je incidenca akutnih encefalitisov 5–10 na 100.000 prebivalcev (1). V skladu s tem številom so tudi podatki za Združene države Amerike (ZDA), kjer je letno okoli 20.000 primerov encefalitisov (2). Za večino primerov velja, da je vzrok encefalitisa virusna okužba. Vendar ta delež, čeprav predstavlja večino, ni dejansko tako visok, saj kar v 50 % primerov ne uspemo dokazati virusnega vzroka za encefalitis (3). Med temi t.i. nepojasnjenimi akutnimi encefalitis je ravno delež

imunsko pogojenih encefalitisov razmeroma visok (4).

V desetletju, ki je za nami, smo bili priča zelo hitremu razvoju področja avtoimunih encefalitisov, ki jih povzročijo protitelesa proti membranskim ali sinaptičnim antigenom (5). Gre za novo skupino bolezni, ki je uspela razjasniti številne oblike encefalitisov, ki so bili prej opredeljeni kot idiopatski ali neznanega vzroka ali pa celo samo opisno. Če želimo biti sistematični, moramo uvrstiti to skupino bolezni med t.i. avtoimune encefalitise v širšem smislu, med katere, zaradi mehanizma nastanka bolezni

¹ Splošna bolnišnica Izola

² FAMNIT, Univerza na Primorskem

Korespondenca/ Correspondence:

Bojan Rojc,
e: bojan.rojc@sb-izola.si

Ključne besede:

avtoimuni encefalitis;
limbični encefalitis;
paraneoplastični
encefalitis; amnezija;
epilepsija

Key words:

autoimmune
encephalitis; limbic
encephalitis;
paraneoplastic
encephalitis; amnesia;
epilepsy

Citirajte kot/Cite as:

Zdrav Vestn. 2017;
86:75–85.

Prispelo: 3. 8. 2016
Sprejeto: 24. 2. 2017

uvrščamo tudi druge oblike encefalitisov, kot so akutni diseminirani encefalomyelitis (ADEM), encefalitis Bickerstaff, encefalitis pri revmatoloških boleznih (sistemski lupus eritematozus, pri Sjögrenovem, Behçetovem sindromu), paraneoplastični encefalitis itd.

Prvi opis protiteles proti membranskim antigenom pri bolnikih z encefalitisom sega v leto 2005, ko so pri šestih bolnikih z encefalitisom dokazali vezavo avtoaktivnih protiteles proti beljakovinam na membrani nevronov (6). Pri petih bolnikih je bilo vezavno mesto za protitelo še neznano, samo pri enem bolniku so dokazali, da se je protitelo vezalo na tedaj že poznan epitop, in sicer na kalijev kanal, odvisen od napetosti (VGKC). Temu odkritju so sledila številna odkritja, ki so omogočila prva tipizacijo različni vezavnih mest in nato še opredelitev kliničnega sindroma v povezavi s posameznim protitelesom. Najprej je bilo odkrito protitelo proti glutamatnemu receptorju N-Metil-D-Aspartat (NMDAR) (7), temu so sledila še odkritja drugih protiteles (LGI1, GABA_BR, Caspr2, AMPAR, GABA_AR, DPPX, mGluR5, D2R itd) (Tabela 1). V zadnjih desetih letih sta bili v povprečju odkriti do dve novi protitelesi na leto, pri čemer se zdi, da se ta številka približuje zgornji meji (8). Trenutno so v ospredju raziskave, ki opredeljuje bolezenski potek posameznih encefalitisov glede na prisotnost značilnih protiteles in uspešnost terapevtskih ukrepov (9,10). Namen teh raziskav je omogočiti čim hitrejše odkrivanje te skupine encefalitisov, saj je zgodnje zdravljenje uspešno in lahko povsem odpravi bolezenske znake (6,11,12).

Tudi pri klasičnih oblikah paraneoplastičnih encefalitisov so prisotna za bolezen značilna protitelesa, kot sta npr. Hu in Maz (13). Vendar pa obstaja temeljna razlika med obema skupinama proti-

teles. T. i. onkonevralna protitelesa (Hu, Maz, Yo, CRMP5, Ri) so usmerjena proti znotrajceličnim beljakovinam in sama niso sposobna posredovati bolezenskih znakov. Pri teh je za razvoj bolezni pomemben celični imunski odgovor. Za protitelesa proti membranskim ali sinaptičnim antigenom pa je značilno, da povzročijo bolezenske znake z vezavo na tarčne beljakovine (14). Pri bolnikih s klasično paraneoplastično obliko encefalitisa je zdravljenje velikokrat neuspešno in za dober izid štejemo že dejstvo, da bolezen ne napreduje (15).

Za vse oblike encefalitisov velja, da je temeljnega pomena zgodnje diagnosticiranje in čimprejšnje zdravljenje. Zato je pomembno, da te bolnike hitro prepoznamo in ustrezno zdravimo.

Glede na trenutno pridobljeno znanje vemo, da je potek bolezni pri avtoimunih encefalitisih, povzročenih s protitelesi proti membranskimi ali sinaptičnim beljakovinam, dokaj specifičen za vsako posamezno protitelo. Vendar so na začetku bolezenskega dogajanja simptomi precej splošni. Ti se razvijejo v nekaj dneh ali tednih; lahko so prisotni glavobol, povišana telesna temperatura in v likvorju blaga do zmerna pleocitoza, temu sledi obdobje, ko se pojavijo vedenjske motnje, epileptični napadi in motnja zavesti (16). Pomembna je slikovna diagnostika (magnetno resonančno slikanje – MRI), elektroencefalografija (EEG) in likvorska diagnostika. Natančneje bomo opisali značilnosti sprememb pri preiskavah v nadaljevanju besedila pri opisu posameznih protiteles.

Protitelesa in klinični sindromi

NMDAR

Prvi klinični opis encefalitisa anti-NMDAR sega v leto 2005 (17). Dve leti

kasneje je ista znanstvena skupina pri teh bolnikih ugotovila, da je vzrok za bolezenske znake prisotnost protiteles proti receptorju NMDA v likvorju in serumu (7). To obdobje tudi označuje nov začetek na področju avtoimunih encefalitisov. Med na novo tipiziranimi encefalitis je encefalitis anti-NMDAR najbolj

Tabela 1.

Antigen	Klinična slika	Tumor
NMDAR (glutamatni N-metil-d-aspartat receptor)	Encefalitis anti-NMDAR: prodromi, psihiatrična simptomatika, epileptični napadi, amnezija, motnje gibanja, katatonija, avtonomne motnje, koma.	10–45 % (teratom ovarija, ostali tumorji redko)
AMPA (glutamatni α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazol-propionska kislina receptor)	Limbični encefalitis, psihiatrični simptomi.	70 % (pljuča, dojka, timom, ovarij)
GABA _B R (γ -amino-butirična kislina B-receptor)	Limbični encefalitis, epileptični napadi.	50 % (pljuča, nevroendokrini)
LG1 (beljakovina: angl. Leucine-rich, glioma inactivated 1)	Limbični encefalitis, hiponatriemija, žariščni faciobrahialni epileptični napadi, motnje spanja REM, narkolepsija.	<20 % (timom)
Caspr2 (beljakovina: angl. contactin-associated protein-like 2)	Sindrom Morvan, nevromiotonija, limbični encefalitis.	20 % (timom)
mGluR5 (metabotropni glutamatni receptor 5)	Sindrom Ophelia – limbični encefalitis.	pogosto (Hodgkinov limfom)
D2R (dopaminski receptor 2)	Encefalitis bazalnih ganglijev, Sydenhamova horea.	redko
DPPX (beljakovina angl. dipeptidyl-peptidase-like protein-6)	Diareja, encefalitis z znaki povečane vzdražnosti CZS: psihiatrični simptomi, zmedenost, tremor, mioklonus, nistagmus, hiperekpleksija, PERM, ataksija.	?
GABA _A R (γ -amino-maslena kislina A-receptor)	Refraktorni epileptični napadi, epileptični status, t. i. sindrom »stiff person«, opsoklonus.	redko
GlyR (glicinski receptor)	PERM, t. i. sindrom »stiff person«, limbični encefalitis, cerebelarna degeneracija, optični nevritis.	redko
IgLON5	Nenormalni gibi v spanju, OSAS, stridor, dizartrija, disfagija, ataksija, horea.	?
Neurexin-3 α	Anti-NMDAR encefalitisu podobna simptomatika, zmedenost, epileptični napadi, motnje zavesti.	?

Prirejeno po Leypoldt in sod.: Autoimmune encephalopathies (16).

pogost (18). Zbolijo najpogosteje mlade ženske. V trenutno največji seriji 577 bolnikov s potrjenim encefalitisom anti-NMDAR je bilo 81 % žensk (11). Povprečna starost je bila 21 let, od tega je bilo 37 % bolnikov mlajših od 18 let in 5 % starejših od 45 let. Tumor je bil prisoten pri 38 % vseh bolnikov oziroma pri 46 % vseh žensk; od tega je bil v 94 % prisoten teratom jajčnika, 2 % teratom zunaj jajčnika in v 4 % drugi tumorji.

Klinični potek in značilnosti sindroma encefalitisa anti-NMDAR je opisalo več študij (11,19,20). Prvi bolezenski znaki so običajno neznačilni prodromi, kot sta glavobol ali povišana telesna temperatura. Temu sledijo, običajno v dveh tednih, vedenjske spremembe in psihotrična simptomatika: anksioznost, nemir, nespečnost, agresivnost, blodnjavost, manija, psihoza, katatonija itd. Kasneje se lahko pojavijo motnje gibanja: orofacialne diskinezije, stereotipije, rigidnost in opistotonus. Ob poglobljanju bolezenskih znakov se postopoma pojavijo še motnje zavesti vse do kome, obdobja nemira, ki se izmenjujejo s katatonijo, ter izrazita disregulacija avtonomnega sistema, ki se kaže z nihanjem krvnega tlaka, hipertermijo, sialorejo, motnjami srčnega ritma, hipoventilacijo itd. Epileptični napadi so v poteku bolezni pogosti in se običajno odzovejo na imunosupresivno zdravljenje; kronična antiepileptična zaščita ni potrebna (21). Ob samem začetku bolezni so epileptični napadi pogostejši pri starejših moških (22).

MRI glave kar v 66 % ne pokaže posebnosti, v ostalih primerih pa so prisotne dokaj neznačilne spremembe FLAIR/T2 (11). Lahko nastanejo tudi demielinizacijske spremembe (23). Posnetek elektroencefalografije (EEG) je v 90 % abnormen (11) in lahko pokaže za bolezen značilne grafoelemente – eks-

tremne delta krtačke (24). Likvor je patološki v 79 % primerov (11); prisotna je pleocitoza, lahko so povišane tudi beljakovine ter tudi intratekalna sinteza protiteles (5,25).

Zdravljenje encefalitisa anti-NMDAR je običajno dvostopenjsko. V prvi stopnji se uporablja imunoterapija prvega reda (intravenski imunoglobulini, kortikosteroidi ali plazmafereza), v drugi stopnji pa rituksimab, ciklofosamid ali kombinacija obeh. Imunoterapija prvega reda je učinkovita v 50 % primerov, ostali bolniki, pri katerih je zdravljenje neučinkovito, pa potrebujejo agresivnejše zdravljenje s terapijo drugega reda (11). Bolezen se po uspešnem zdravljenju lahko ponovi v 12–24 % primerov. V takih primerih je klinična slika podobna začetni ali pa zajema samo posamezne fragmente le-te (26). Ker imajo bolniki, ki so zdravljeni z zdravili drugega reda, manj ponovitev bolezni, uporabljajo nekateri centri rituksimab že v začetnem zdravljenju (16). Pri bolnikih, ki se slabo odzivajo na zdravljenje ali imajo več ponovitev bolezni, je potrebno aktivno izključiti možnost, da gre za neodkrita tumorje (16,27).

Encefalitis anti-NMDAR se lahko pojavi tudi po prebolelem herpes simpleks encefalitisu (HSE). Po nekaterih podatkih se HSE lahko ponovi v 12 % primerov (28). Vzrok ponovitvi je lahko ponovni zagon virusne okužbe ali pa avtoimuno vnetje (29). Za slednjega so v klinični sliki značilne motnje gibanja: horea, orofacialne diskinezije, distonija, balizem ter tudi nemir, agresivnost, motnje spanja in zavesti (30). V preteklosti se je za ta sindrom uporabljal izraz post-HSE horeoatetoza. Danes vemo, da je vzrok encefalitis anti-NMDAR (31). Pri nekaterih bolnikih s HSE so dokazali, da protitelesa proti NMDAR nastanejo 2–6 tednov po začetku okužbe (32).

VGKC: LGI1, Caspr2

Protitelesa proti kalijevim kanalčkom, odvisnim od napetosti – VGKC so bila prva odkrita protitelesa z dokazano vezavo na membranske antigene v sklopu nevroimunoloških bolezni (33). Njihovo prisotnost so dokazali pri nevromiotoniji (Isaackov sindrom) (34), Morvanovem sindromu (35,36) in pri limbičnem encefalitisu (37).

Danes se njihov pomen ali celo obstoj postavlja pod vprašaj, saj je bilo dokazano, da se v večini primerov protitelesa, ki povzročajo te klinične sindrome, vežejo na beljakovini LGI1 oziroma Caspr2 (38-40), ki sta sicer umeščeni ob kalijevih kanalčkih. To je pomembno zaradi tega, ker nekateri laboratoriji še vedno testirajo samo protitelesa anti-VGKC, čeprav je povednost te preiskave vprašljiva. Če testiramo samo protitelesa anti-VGKC, je 50 % (22–77 %) pozitivnih preiskav dvojno negativnih za LGI1 ali Caspr2. Torej ta protitelesa ne označujejo niti LGI1 niti Caspr2. In ravno ta skupina (pozitivni VGKC in negativni LGI1 ter Caspr2) se po kliničnih lastnostih ne razlikuje od bolnikov z negativnim izvidom za protitelesa anti-VGKC. Torej niso jasen kazalec avtoimune bolezni (41).

LGI1

LGI1 pozitivni encefalitis značilno poteka s klinično sliko limbičnega encefalitisa z motnjo kratkoročnega spomina, zmedenostjo in pogostimi epileptičnimi napadi.(38,39) Pred razvojem celotne klinične slike encefalitisa je pogosta posebna oblika epileptičnih napadov t.i. faciobrahialni distonični napad.(42) V 60 % primerov ugotovimo tudi hiponatriemijo.(16) Zelo pogoste so tudi motnje spanja REM. Možna je tudi narkolepsija (lastne izkušnje).(43) Anti-LGI1 encefalitis lahko poteka tudi s klinično sliko

hitro potekajoče demence, ki se razvije v nekaj mesecih (44) ter lahko posnema tudi Creutzfeldt-Jakobovo bolezen (45).

Povprečna starost bolnikov s to obliko encefalitisa je 60 let, pogosteje pa so prizadeti moški. Tumor je prisoten v <20 % primerov, najpogosteje je to timom. MRI v nekaj več kot 80 % prikaže na FLAIR hiperintenzivnost medialnih temporalnih režnjev. Likvorski izvid je abnormen v 41 %, intratekalna sinteza protiteles pa je redka (5). Zdravljenje z imunoterapijo je v znatnem deležu uspešno (15,46).

Caspr2

Podobno kot za protitelesa LGI1 velja za protitelesa Caspr2, da so jih odkrili nedavno. Za razliko od protiteles LGI1, ki jih večinoma povezujemo s prizadetostjo osrednjega živčevja, imajo protitelesa Caspr2 značilnost, da prizadenejo tudi periferno živčevje. Značilne klinične slike so nevromiotonija, limbični encefalitis ali oboje v sklopu Morvanovega sindroma (40).

Pred kratkim so objavili študijo, ki povzema večjo kohorto bolnikov s protitelesi Caspr2 iz dveh pomembnih centrov na tem področju (Barcelona, Rotterdam) (47). V kohorto je bilo vključenih 38 bolnikov, od tega je bilo 34 moških, v povprečni starosti 66 let. Pri 42 % je bila prisotna klinična slika limbičnega encefalitisa, v 29 % Morvanov sindrom, v 13 % hiperekscitabilnost perifernega živčevja in v 8 % okvara cerebeluma. Kar 86 % bolnikov je navajalo nevropatsko bolečino. Od ostalih pomembnih simptomov so bili pogoste motnje spanja, avtonomnega živčevja, izguba telesne teže in epileptični napadi.

MRI je bila nepovedna v 70 % primerov; pri 24 % so bile prisotne hiperintenzivnosti medialnih temporalnih režnjev. EEG je bil abnormen v 70 %. Izvid likvorja je bil patološki v 35 %. Pri vseh

bolnikih so bila protitelesa Caspr2 pozitivna v serumu in v 86 % v likvorju. Tumor je bil prisoten pri 19 % (najpogosteje timom). V 93 % primerov je bila imunoterapija uspešna, pri 25 % bolnikov pa se je bolezen ponovila.

AMPAR

Protitelesa proti glutamatnemu receptorju AMPA so bila prvič opisana leta 2009 pri 10 bolnikih z limbičnim encefalitisom (48). Pred letom dni je bila objavljena prva serija 22 bolnikov (49). Povprečna starost je bila 62 let, 64 % je bilo žensk (14). Najpogostejša je bila klinična slika limbičnega encefalitisa v 55 %, 36 % bolnikov je kazalo ob znakih okvare limbičnih struktur tudi znake večžariščne ali difuzne encefalopatije, en bolnik je ob limbičnem encefalitisu razvil okvaro motoričnega sistema ter en bolnik bipolarno motnjo. Tumor je bil prisoten pri 64 % bolnikov (pljuča, dojka, timom, ovarij). Samo v treh primerih MRI ni pokazala abnormnosti. Izvid likvorja je bil patološki pri 16 bolnikih. Zdravljenje z imunoterapijo je bilo uspešno.

GABA_bR

Prvič je bilo opisano protitelo proti receptorju GABA_b (GABA_bR) pri 15 bolnikih z limbičnim encefalitisom s pogostimi epileptični napadi (50). Sledili sta še dve seriji bolnikov (17 in 20 bolnikov), ki sta pokazali zelo podobne klinične značilnosti pri obeh skupinah (51,52). V veliki večini primerov je pri bolnikih z encefalitisom GABA_bR prisotna klinična slika limbičnega encefalitisa, opisani so posamezni bolniki z epileptičnim statusom, opsoklonus-mioklonus sindromom in ataksijo. Pri 50 % bolnikov je prisoten tumor (običajno drobnocelični rak pljuč). MRI je abnormna v 63 % in EEG v 60 %. Likvorski izvid je patološki

pri 74 % bolnikov. Zdravljenje z imunoterapijo je uspešno, napoved izida pa je odvisna od uspešnosti zdravljenja tumorja.

GABA_AR

Protitelesa proti receptorju GABA_A (GABA_AR) so bila prvič opisana leta 2014 pri 18 bolnikih (53). Pri šestih od teh so bila prisotna protitelesa proti GABA_AR v likvorju in v serumu v visokem titru. Pri njih so bili značilni trdovratni epileptični napadi ali epileptični status ter difuzne hiperintenzivne spremembe FLAIR/T2 po možganih. Povprečna starost teh bolnikov je bila 22 let. Pet od šestih je bilo moškega spola. MRI in EEG sta bila pri vseh šestih bolnikih abnormna. Likvor je bil patološki pri 4 od 6 bolnikov. Odziv na imunoterapijo je bil v tej skupini dober, a sta dva bolnika umrla zaradi zapletov zdravljenja v enoti intenzivne terapije. Ostalih 12 bolnikov je imelo prisotna protitelesa samo v serumu, pri teh bolnikih je bila klinična slika mešana (limbični encefalitis, opsoklonus-mioklonus in t. i. »stiff person« sindrom), kar verjetno kaže na drugo sočasno avtoimuno dogajanje.

DPPX

Protitelo proti DPPX je bilo prvič ugotovljeno pri štirih bolnikih z nepojasnjenim encefalitisom. Od teh so trije bolniki imeli pred pojavom encefalitisa diarejo, ki je povzročila pomembno izgubo teže (54). Za to obliko encefalitisa je značilna povečana vzdražljivost, ki se lahko kaže z nemirom, halucinacijami, epileptičnimi napadi, hiperefleksijo, tremorjem, mioklonizmi. Večja serija 20 bolnikov je bila objavljena leta 2014. V klinični sliki so bili najpogosteje opisani kognitivni upad pri 16 bolnikih, okvara možganskega debla ali hrbtnjače pri 15, izguba telesne teže pri 12, tremor in mio-

klonizmi pri 11, motnje spanja in gastro-intestinalne težave pri 9 (55).

GlyR

Protitelesa proti glicinskemu receptorju (GlyR) najpogosteje povezujemo s klinično sliko progresivnega encefalomielitisa z rigidnostjo in mioklonizmi (PERM). Tako klinično sliko (PERM) lahko srečamo tudi pri encefalitisih, povzročenih z drugimi protitelesi (proti: GAD, amfifizin, DPPX) (56,5), vendar je najpogostejša ravno v povezavi s protitelesi proti GlyR. V seriji 45 bolnikov s pomembno visokimi titri protiteles proti GlyR je imelo 33 bolnikov klinično sliko PERM, pet limbičnega encefalitisa, dva t.i. »stiff person« sindroma, dva okvaro možganskega debla, dva optični nevritis. Starost bolnikov je bila od 1 do 75 let. Razmerje moški ženske je bilo 24:21. Pri štirih bolnikih je bila hkrati ugotovljena rakava belezen (timom pri treh), pet bolnikov je imelo raka v preteklosti. Odziv na imunoterapijo je bil ugoden, vendar se je pri petih bolnikih bolezen ponovila (58.)

mGluR5

Sindrom Ophelia je izredno redka oblika paraneoplastičnega ali avtoimunskega encefalitisa, ki je v tesni povezavi

s Hodgkinovim limfomom. Pri teh bolnikih so bila dokazana protitelesa proti metabotropnemu glutamatnemu receptorju mGluR5 (59,60). Bolezen je odzivna na imunoterapijo in onkološko zdravljenje limfoma. Zanimivo je, da bolniki s protitelesi proti mGluR1 lahko razvijejo cerebelitis (61).

D2R

V študiji 17 otrok z encefalitisom bazalnih ganglijev, starih v povprečju šest let, je bilo 12 otrok pozitivnih za protitelesa proti dopaminskemu receptorju D2 (D2R) (62.) V klinični sliki so bile v ospredju motnje gibanja (parkinsonizem, distonija, tremor, okulogirne krize, horea), ob tem pa psihiatrična simptomatika (nemir, anksioznost in psihoza) ter motnje spanja. Imunoterapija je bila le delno uspešna.

Neurexin-3α

Zadnje opisano protitelo iz te skupine je usmerjeno proti sinaptični beljakovini neurexin-3α (63). Dokazano je bilo pri petih bolnikih z dokaj homogeno klinično sliko, ki spominja na encefalitis anti-NMDAR. Klinični potek je hiter. Bolniki zbolijo s prodromi (vročina, glavobol, gastrointestinalne težave), nato nastopi

Tabela 2

Diagnostična merila za možni avtoimuni encefalitis <i>Vsi trije pogoji morajo biti izpolnjeni:</i>	
1	Subakutni začetek (napredovanje v <3 mesecih) težav s kratkoročnim spominom, motnja zavesti ali psihiatrični simptomi.
2	Vsaj eden od naslednjih znakov: <ul style="list-style-type: none"> • novonastali žariščni nevrološki izpadi, • epileptični napadi, ki niso povezani s prej znano epilepsijo, • pleocitoza v likvorju (> 5 levkocitov na mm³), • MRI znaki, značilni za encefalitis.
3	Izključitev drugih možnih vzrokov

Povzeto po: Graus F in sod. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis (65).

jo zmedenost, epileptični napadi, mo-
tnje zavesti. Pogoste so tudi orofacialne
diskinezije. MRI je bil abnormen samo
v enem primeru. Likvor je bil patološki
pri vseh bolnikih. Dva bolnika sta umrla,
trije so se delno odzvali na imunoterapijo.

IgLON5

Klinična slika bolnikov s protitelesi
proti beljakovini IgLON5 je drugačna
od ostalih že omenjenih encefalitisov, saj
poteka bolezen več let. Protitelesa so bila
opisana pri osmih bolnikih s posebno
motnjo spanja, obstruktivnimi apnejami
v spanju in stridorjem ter dizartrijo, dis-
fagijo, ataksijo in horeo (64). Zdravljenje
z imunoterapijo je bilo neuspešno. Pri
dveh umrlih bolnikih je patološki pre-
gled pokazal atipično taupatijo. Od štirih
bolnikov s španskim poreklom, so ime-
li vsi štirje HLA-DQB1*0501 in HLA-
-DRB*1001 alela, ki sta sicer zelo redka
v španski populaciji. Kaj predstavlja pro-
titelo IgLON5, še ni pojasnjeno. Omenja
se možnost povezave med avtoimuno in
nevrodegenerativno boleznijo.

Napotki za obravnavo bolnika s sumom na avtoimuni encefalitis

Avtoimuni encefalitis so dokaj hete-
rogena skupina bolezni. Klinične slike
nekaterih avtoimunih encefalitisov so
značilne npr. Morvanov sindrom, NM-
DAR, IgLON5 ... Mnogokrat pa je potek
posebno v zgodnji fazi žal nespecifičen.
Zato je velik delež avtorjev s tega po-
dročja pripravil priporočilo za zgodnjo
obravnavo avtoimunih encefalitisov (65).
Pomembno je, da pri bolniku s klinično
sliko encefalitisa prepoznamo možnost,
da gre za avtoimuno etiologijo bolezni.
Predlagana so bili naslednja diagnostič-

na merila za *možni avtoimuni encefalitis*
(Tabela 2).

Za dokončno potrditev gotovega av-
toimunega encefalitisa se v večini pri-
merov zahteva potrditev specifičnih
avtoimunih protiteles. Obstajajo pa
izjeme, pri katerih lahko že pred potrdi-
tvijo protiteles samo na podlagi meril za
klinično sliko in/ali značilnih sprememb
na MRI zaključimo, da gre zanesljivo za
avtoimuni encefalitis (limbični encefali-
tisis, NMDAR, ADEM in Bickerstaffov
encefalitis).

V Sloveniji opravlja analizo protiteles
Inštitut za mikrobiologijo in imunolo-
gijo na Medicinski fakulteti v Ljubljani.
Panel paraneoplastičnih protiteles vse-
buje t.i. klasična onkonevralna protite-
lesa. Panel ANSA (anti-neuronal-sur-
face-antigenes) pa velik delež do sedaj
poznanih protiteles proti membranskim
in sinaptičnim antigenom, toda ne vseh.
Smiselno je analizirati likvor in serum
bolnika. Če je rezultat analize v Sloveni-
ji negativen, a obstaja upravičeno velik
sum na avtoimuni encefalitis, svetujemo
pošiljanje vzorcev za analizo v razisko-
valne laboratorije npr. v Barcelono, Ox-
ford ... (stik pri avtorju).

Zaključek

Iz povzetega lahko zaključimo, da
je bilo preteklo desetletje zelo bogato z
odkritji na področju avtoimunih encef-
falitisov. Nove oblike avtoimunih encef-
falitisov, povzročene s protitelesi proti
membranskim ali sinaptičnim antige-
nom, je pomembno prepoznati čim bolj
zgodaj, že samo zaradi dejstva, ker so v
velikem deležu ozdravljive z imunote-
rapijo. Pomembno je, da začnemo hitro
zdraviti, saj s tem zmanjšamo možnost
trajnih posledic za bolnike. Velikokrat
so si klinične slike v začetku podobne.
Nemalokrat so tudi slikovna diagnosti-
ka, EEG in pregled likvorja nepovedni.

Zato je toliko bolj pomembno, da na ozdravljive oblike encefalitisov pomislimo že zelo zgodaj v diferencialni diagnostiki in opravimo ciljano serološko testiranje likvorja in seruma. Zavedati se moramo, da vsi laboratoriji ne opravljajo analize

vseh protiteles, zato je pomembno, da ne interpretiramo negativnega izvida posameznega laboratorija kot negativnega, dokler nismo prepričani, da so bila pregledana vsa želenata protitelesa.

Literatura:

- Jmor F, Emsley HCA, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology Journal*. 2008;5(1):134.
- Schubert RD, Wilson MR. A tale of two approaches. *Current opinion in neurology*. 2015;28(3):283–7.
- Bale JF. Virus and Immune-Mediated Encephalitis: Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention. *Pediatric Neurology*. 2015;53(1):3–12.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The Frequency of Autoimmune N-Methyl-D-Aspartate Receptor Encephalitis Surpasses That of Individual Viral Etiologies in Young Individuals Enrolled in the California Encephalitis Project. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;54(7):899–904.
- Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77:179–189.
- Ances BM, Vitaliani R, Taylor RA. Treatment-responsive limbic encephalitis identified by neuropil antibodies: MRI and PET correlates. *Brain*. 2005;128:1764–1777.
- Dalmau J, Tüzün E, Wu H. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate Receptor Encephalitis Associated with Ovarian Teratoma. *Ann Neurol*. 2007;61:25–36.
- Lancaster E. Paraneoplastic Disorders. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 2015;21:452–75.
- Waters PJ, Irani SR. Neurexin-3a. *Neurology*. 2016;86(24):2222–3.
- Vollmer TL, McCarthy M. Autoimmune encephalitis. *Neurology*. 2016;86(18):1655–6.
- Titulaer MJ, McCracken L, Gabilondo I, Armanagué T, Glaser C, Iizuka T, et al. Treatment and prognostic factors for long-term outcome in patients with anti-NMDA receptor encephalitis: an observational cohort study. *The Lancet Neurology*. 2013;12(2):157–65.
- Byrne S, Walsh C, Hacohen Y, Muscal E, Jankovic J, Stocco A, et al. Earlier treatment of NMDAR antibody encephalitis in children results in a better outcome: Table 1. *Neurology–Neuroimmunology Neuroinflammation*. 2015;2(4):e130.
- Darnell RB, Posner JB. Paraneoplastic Syndromes Involving the Nervous System. *N Engl J Med*. 2003;349:1543–1554.
- Rosenfeld MR, Titulaer MJ, Dalmau J. Paraneoplastic syndromes and autoimmune encephalitis: Five new things. *Neurology: Clinical Practice*. 2012;2(3):215–23.
- Rubio-Agusti I, Salavert M, Bataller L. Limbic Encephalitis and Related Cortical Syndromes. *Current Treatment Options in Neurology*. 2012;15(2):169–84.
- Leypoldt F, Armangue T, Dalmau J. Autoimmune encephalopathies. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2014;1338(1):94–114.
- Vitaliani R, Mason W, Ances B, Zwerdling T, Jiang Z, Dalmau J. Paraneoplastic encephalitis, psychiatric symptoms, and hypoventilation in ovarian teratoma. *Annals of neurology*. 2005;58(4):594–604.
- Newman MP, Blum S, Wong RCW, Scott JG, Prain K, Wilson RJ, et al. Autoimmune encephalitis. *Internal Medicine Journal*. 2016;46(2):148–57.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, Rossi JE, Peng X, Lai M, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *The Lancet Neurology*. 2008;7(12):1091–8.
- Irani SR, Bera K, Waters P, Zuliani L, Maxwell S, Zandi MS, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain: a journal of neurology*. 2010;133(6):1655–67.
- Johnson N, Henry C, Fessler AJ, Dalmau J. Anti-NMDA receptor encephalitis causing prolonged nonconvulsive status epilepticus. *Neurology*. 2010;75(16):1480–2.
- Titulaer MJ, Dalmau J. Seizures as first symptom of anti-NMDA receptor encephalitis are more common in men. *Neurology*. 2014;82(7):550–1.
- Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis, et al. Overlapping demyelinating syndromes and anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Ann Neurol*. 2014;75:411–428.
- Schmitt SE, Pargeon K, Frechette ES, Hirsch LJ, Dalmau J, Friedman D. Extreme delta brush: A unique EEG pattern in adults with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurology*. 2012;79(11):1094–100.
- ee R, Buckley C, Irani SR, Vincent A. Autoantibody testing in encephalopathies. *Practical Neurology*. 2012;12(1):4–13.
- Gabilondo I, Saiz A, Galan L, Gonzalez V, Jadraque R, Sabater L, et al. Analysis of relapses in anti-NMDAR encephalitis. *Neurology*. 2011;77(10):996–9.
- Iizuka T, Sakai F, Ide T, Monzen T, Yoshii S, Iigaya M, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: Long-term outcome without tumor removal. *Neurology*. 2007;70(7):504–11.
- Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, et al. Incidence and

- pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *Journal of neurology*. 2005;253(2):163–70.
29. De Tieghe X, Rozenberg F, Des Portes V, Lobut JB, Lebon P, Ponsot G, et al. Herpes simplex encephalitis relapses in children: Differentiation of two neurologic entities. *Neurology*. 2003;61(2):241–3.
 30. Hargrave DR, Webb DW. Movement disorders in association with herpes simplex virus encephalitis in children: a review. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2008;40(9):640–2.
 31. Titulaer MJ, Leypoldt F, Dalmau J. Antibodies to N-methyl-D-aspartate and other synaptic receptors in choreoathetosis and relapsing symptoms post-herpes virus encephalitis. *Movement Disorders*. 2013;29(1):3–6.
 32. Armangue T, Leypoldt F, Málaga I, Raspall-Chaure M, Marti I, Nichter C, et al. Herpes simplex virus encephalitis is a trigger of brain autoimmunity. *Annals of neurology*. 2014;75(2):317–23.
 33. Kleopa KA. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain : a journal of neurology*. 2006;129(6):1570–84.
 34. Newsom-Davis J. Autoimmune Neuromyotonia (Isaacs' Syndrome): An Antibody-mediated Potassium Channelopathy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;835(1 Frontiers of):111–9.
 35. Barber PA, Anderson NE, Vincent A. Morvan's syndrome associated with voltage-gated K channel antibodies. *Neurology*. 2000;54(3):771–2.
 36. Lee EK, Maselli RA, Ellis WG, Agius MA. Morvan's fibrillary chorea: a paraneoplastic manifestation of thymoma. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998;65(6):857–62.
 37. Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2001;50(1):73–8.
 38. Lai M, Huijbers MGM, Lancaster E, Graus F, Bataller L, Balice-Gordon R, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *The Lancet Neurology*. 2010;9(8):776–85.
 39. Irani SR, Alexander S, Waters P, Kleopa KA, Pettigill P, Zuliani L, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain : a journal of neurology*. 2010;133(9):2734–48.
 40. Lancaster E, Huijbers MGM, Bar V, Boronat A, Wong A, Martinez-Hernandez E, et al. Investigations of caspr2, an autoantigen of encephalitis and neuromyotonia. *Annals of neurology*. 2011;69(2):303–11.
 41. van Sonderen A, Schreurs MWJ, de Bruijn MAAM, Boukhrissi S, Nagtzaam MMP, Hulsenboom ESP, et al. The relevance of VGKC positivity in the absence of LGI1 and Caspr2 antibodies. *Neurology*. 2016;86(18):1692–9.
 42. Irani SR, Michell AW, Lang B, Pettigill P, Waters P, Johnson MR, et al. Faciobrachial dystonic seizures precede Lgi1 antibody limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2011;69(5):892–900.
 43. Iranzo A, Graus F, Clover L, Morera J, Bruna J, Villar C, et al. Rapid eye movement sleep behavior disorder and potassium channel antibody-associated limbic encephalitis. *Annals of neurology*. 2005;59(1):178–81.
 44. McKeon A, Marnane M, O'Connell M, Stack JP, Kelly PJ, Lynch T. Potassium Channel Antibody-Associated Encephalopathy Presenting With a Frontotemporal Dementia-like Syndrome. *Archives of Neurology*. 2007;64(10):1528.
 45. Geschwind MD, Tan KM, Lennon VA, Barajas RF Jr, Haman A, Klein CJ, et al. Voltage-gated potassium channel autoimmunity mimicking Creutzfeldt-Jakob disease. *Arch Neurol*. 2008;65(10):1341–1346.
 46. Shin Y-W, Lee S-T, Shin J-W, Moon J, Lim J-A, Byun J-I, et al. VGKC-complex/LGI1-antibody encephalitis: Clinical manifestations and response to immunotherapy. *Journal of Neuroimmunology*. 2013;265(1–2):75–81.
 47. van Sonderen A, Ariño H, Petit-Pedrol M, Leypoldt F, Körtvélyessy P, Wandinger K-P, et al. The clinical spectrum of Caspr2 antibody-associated disease. *Neurology*. 2016;87(5):521–8.
 48. Lai M, Hughes EG, Peng X, Zhou L, Gleichman AJ, Shu H, et al. AMPA receptor antibodies in limbic encephalitis alter synaptic receptor location. *Annals of neurology*. 2009;65(4):424–34.
 49. Hoftberger R, van Sonderen A, Leypoldt F, Houghton D, Geschwind M, Gelfand J, et al. Encephalitis and AMPA receptor antibodies: Novel findings in a case series of 22 patients. *Neurology*. 2015;84(24):2403–12.
 50. Lancaster E, Lai M, Peng X, Hughes E, Constantinescu R, Raizer J, et al. Antibodies to the GABAB receptor in limbic encephalitis with seizures: case series and characterisation of the antigen. *The Lancet Neurology*. 2010;9(1):67–76.
 51. Jeffery OJ, Lennon VA, Pittcock SJ, Gregory JK, Britton JW, McKeon A. GABAB receptor autoantibody frequency in service serologic evaluation. *Neurology*. 2013;81(10):882–7.
 52. Hoftberger R, Titulaer MJ, Sabater L, Dome B, Rozsas A, Hegedus B, et al. Encephalitis and GABAB receptor antibodies: Novel findings in a new case series of 20 patients. *Neurology*. 2013;81(17):1500–6.
 53. Petit-Pedrol M, Armangue T, Peng X, Bataller L, Cellucci T, Davis R, et al. Encephalitis with refractory seizures, status epilepticus, and antibodies to the GABA_A receptor: a case series, characterisation of the antigen, and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol*. 2014;13(3):276–286.
 54. Boronat A, Gelfand JM, Gresa-Arribas N, Jeong H-Y, Walsh M, Roberts K, et al. Encephalitis and antibodies to dipeptidyl-peptidase-like protein-6, a subunit of Kv4.2 potassium channels. *Annals of neurology*. 2012;73(1):120–8.
 55. Tobin WO, Lennon VA, Komorowski L, Probst C, Clardy SL, Aksamit AJ, et al. DPPX potassium channel antibody: Frequency, clinical accompaniments, and outcomes in 20 patients. *Neurology*. 2014;83(20):1797–803.
 56. Hutchinson M, Waters P, McHugh J, Gorman G, O'Riordan S, Connolly S, et al. Progressive encephalomyelitis, rigidity, and myoclonus:

- A novel glycine receptor antibody. *Neurology*. 2008;71(16):1291–2.
57. Balint B, Jarius S, Nagel S, Haberkorn U, Probst C, Blocker IM, et al. Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: A new variant with DPPX antibodies. *Neurology*. 2014;82(17):1521–8.
 58. Carvajal-Gonzalez A, Leite MI, Waters P, Woodhall M, Coutinho E, Balint B, et al. Glycine receptor antibodies in PERM and related syndromes: characteristics, clinical features and outcomes. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(8):2178–92.
 59. Lancaster E, Martinez-Hernandez E, Dalmau J. Encephalitis and antibodies to synaptic and neuronal cell surface proteins. *Neurology*. 2011;77(2):179–89.
 60. Mat A, Adler H, Merwick A, Chadwick G, Gullo G, Dalmau JO, et al. Ophelia syndrome with metabotropic glutamate receptor 5 antibodies in CSF. *Neurology*. 2013;80(14):1349–50.
 61. Marignier R, Chenevier F, Rogemond V, Sillevs Smitt P, Renoux C, Cavillon G, et al. Metabotropic Glutamate Receptor Type 1 Autoantibody-Associated Cerebellitis. *Archives of Neurology*. 2010;67(5).
 62. Dale RC, Merheb V, Pillai S, Wang D, Cantrill L, Murphy TK, et al. Antibodies to surface dopamine-2 receptor in autoimmune movement and psychiatric disorders. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(11):3453–68.
 63. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, et al. Human neurexin-3 α antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology*. 2016;86(24):2235–42.
 64. Sabater L, Gaig C, Gelpi E, Bataller L, Lewerenz J, Torres-Vega E, et al. A novel non-rapid-eye movement and rapid-eye-movement parasomnia with sleep breathing disorder associated with antibodies to IgLON5: a case series, characterisation of the antigen, and post-mortem study. *The Lancet Neurology*. 2014;13(6):575–86.
 65. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *The Lancet Neurology*. 2016;15(4):391–404.



DVOJNA MOČ.

DULSEVIA®

duloksetin

trde gastrorezistentne kapsule, 30 mg, 60 mg

Dulsevia je indicirana za zdravljenje:

- velikih depresivnih motenj
- generalizirane anksiozne motnje
- bolečine diabetične periferne nevropatije

Sestava Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 30 mg ali 60 mg duloksetina. **Odmerjanje in način uporabe** *Velike depresivne motnje* Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Terapevtski odziv običajno opazimo po 2 do 4 tednih zdravljenja. *Generalizirana anksiozna motnja* Priporočeni začetni odmerek je 30 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Pri bolnikih z nezadostnim odgovorom moramo odmerek povečati na 60 mg, kar je običajni vzdrževalni odmerek pri večini bolnikov. Pri bolnikih s sočasnimi velikimi depresivnimi motnjami je začetni in vzdrževalni odmerek 60 mg enkrat na dan. Bolnikom, ki se na zdravljenje s 60-miligramskim odmerkom ne odzovejo zadostno, lahko odmerek povečamo na 90 mg ali 120 mg. *Bolečina diabetične periferne nevropatije* Začetni in priporočeni vzdrževalni odmerek je 60 mg enkrat na dan, s hrano ali brez nje. Nekaterim bolnikom, ki se na zdravljenje s 60-miligramskim odmerkom ne odzovejo zadostno, lahko koristi večji odmerek, do 120 mg na dan. *Starejši* Pri starejših bolnikih prilagajanje odmerka ni potrebno, je pa pri zdravljenju potrebna previdnost. *Okvarjeno delovanje jeter* Zdravila Dulsevia ne smemo uporabljati pri bolnikih z obolenjem jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter. *Okvarjeno delovanje ledvic* Pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek 30–80 ml/min) odmerka ni treba prilagajati. Zdravila Dulsevia ne smemo uporabljati pri bolnikih z močno okvarjenim delovanjem ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min). *Pediatrična populacija* Varnost in učinkovitost duloksetina nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. *Prekinitev zdravljenja* Izogibati se moramo nenadni prekinitvi zdravljenja. Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Dulsevia je treba odmerek zdravila v obdobju najmanj enega do dveh tednov postopoma zmanjševati, da zmanjšamo tveganje za pojav odtegnitvenih reakcij. **Kontraindikacije** Preobčutljivost za zdravilno učinkovino ali katerokoli pomožno snov. Sočasno jemanje neselektivnih ireverzibilnih zaviralcev monoaminooksidaze (MAOI). Obolenje jeter, ki ima za posledico okvarjeno delovanje jeter. Kombinacija s fluvoksaminom, ciprofloksacinom ali enoksacinom (to so močni zaviralci CYP1A2) povzročijo povečane plazemske koncentracije duloksetina. Močno okvarjeno delovanje ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min). Uvedba zdravljenja z zdravilom Dulsevia lahko bolnike z nenadzorovano hipertenzijo izpostavi možnemu tveganju za hipertenzivno krizo. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi** Previdnost je potrebna pri bolnikih z manjvijo v anamnezi ali diagnozo bipolarnih motenj in/ali epileptičnimi napadi; bolnikih z zvišanim intraokularnim tlakom ali tveganjem za akutni glavkom z zaprtim zakotjem; bolnikih, pri katerih bi zvišanje srčne frekvence ali krvnega tlaka lahko vplivalo na njihovo stanje; bolnikih, ki jemljejo zdravila proti strjevanju krvi in/ali druga zdravila, za katera je znano, da vplivajo na delovanje trombocitov (npr. nesteroidne protivnetne učinkovine ali acetsalicilno kislino); bolnikih z znano nagnjenostjo h krvavitvam; bolnikih, ki jemljejo zdravila, ki lahko povzročijo okvaro jeter; bolnikih, ki imajo v anamnezi s samomorom povezane dogodke; bolnikih, ki pred uvedbo zdravljenja kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti; bolnikih z večjim tveganjem za hiponatremijo, kot so starejši, bolniki s cirozo, dehidrirani bolniki ali bolniki, ki jemljejo diuretike. Med zdravljenjem z duloksetinom se lahko pojavijo simptomi serotoninskega sindroma, ki lahko ogrožajo bolnikovo življenje, še posebej pri sočasni uporabi drugih serotoninergičnih zdravil (vključno s SSRI, SNRI, tricikličnimi antidepressivi ali triptani), zdravil, ki vplivajo na presnovo serotonina (npr. zaviralcev MAO, antipsihotikov ali drugih dopaminskih antagonistov, ki lahko vplivajo na serotoninergične neurotransmitterske sisteme). Jemanje duloksetina so povezovali s pojavom akatizije. Simptomi se najpogosteje pojavijo v prvih nekaj tednih zdravljenja in za takšne bolnike je povečevanje odmerka lahko škodljivo. Zdravilo Dulsevia vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoze-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij** Zaradi nevarnosti za serotoninski sindrom duloksetina ne smemo uporabljati v kombinaciji z MAOI ali v 14 dneh po prenehanju zdravljenja z MAOI. Sočasno uporabo zdravila Dulsevia s selektivnimi reverzibilnimi MAOI (npr. z moklobemidom) odsvetujemo. Antibiotik lineozolid je reverzibilen, neselektivni MAOI in ga bolniki, ki se zdravijo z zdravilom Dulsevia, ne smejo jemati. Zdravila Dulsevia ne smemo dajati skupaj z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. s fluvoksaminom). Pri jemanju zdravila Dulsevia v kombinaciji z drugimi centralno delujočimi zdravili ali snovmi, vključno z alkoholom in pomirjevali, je potrebna previdnost. Previdnost svetujemo tudi, če zdravilo Dulsevia dajemo sočasno z zdravili, ki jih presnavlja predvsem CYP2D6 (npr. z risperidonom, tricikličnimi antidepressivi), zlasti če imajo ozeke terapevtski indeks (npr. flekainid, propafenon, metoprolol). Zaradi možnega povečanega tveganja za krvavitve je potrebna previdnost pri kombinaciji duloksetina in peroralnih antikoagulantov ali antitrombotičnih zdravil. Pri kadilcih so plazemske koncentracije duloksetina skoraj za 50 % manjše kot pri nekadilcih. **Plodnost, nosečnost in dojenje** Ustreznih podatkov o uporabi duloksetina pri nosečnicah ni. Zdravilo Dulsevia naj se v nosečnosti uporablja le, če možna korist upravičuje možno tveganje za plod. Ženskam je treba svetovati, naj obvestijo zdravnika, če med zdravljenjem zanosijo ali če načrtujejo nosečnost. Ker varnost uporabe duloksetina pri dojenčkih ni znana, uporabo zdravila Dulsevia med dojenjem odsvetujemo. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji** Jemanje zdravila Dulsevia je lahko povzroča sedacijo in omotico. **Neželeni učinki** Najpogostejše so poročali o neželenih učinkih, kot so slabost, glavobol, suha usta, zaspanost in omotica. Večina pogostih neželenih učinkov je bila blaga do zmerna, običajno so se pojavili kmalu po uvedbi zdravila, večina jih je izginila že med nadaljevanjem zdravljenja. Pogosto so bili opaženi zmanjšanje apetita, nespečnost, agitacija, zmanjšanje libida, anksioznost, nenormalen orgazem, nenavadne sanje, letargija, tremor, parestezija, zamegljen vid, tinitus, palpitanje, zvišan krvni tlak, rdečica, zehanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, bruhanje, dispneja, napenjanje, povečano znojenje, izpuščaji, mišično-skeletna bolečina, mišični krči, dizurija, polakisurija, erektilna disfunkcija, motnje ejakulacije, zapoznela ejakulacija, padci, utrujenost, zmanjšanje telesne mase. Ostali neželeni učinki se pojavijo občasno, redko ali zelo redko. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravili** Krka, d. d., Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija. **Način izdajanja zdravila** Samo na zdravniški recept. **Oprema** 28 trdih gastrorezistentnih kapsul po 30 mg in 60 mg duloksetina. **Datum zadnje revizije besedila** 13.4.2016

8/2016, 2016-28500, Slovenija, MK

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Objavljen je na www.krka.si.

Krka, d. d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, www.krka.si



Svojo inovativnost in znanje posvečamo zdravju. Zato odločnost, vztrajnost in izkušnje usmerjamo k enemu samemu cilju – razvoju učinkovitih in varnih izdelkov vrhunske kakovosti.