

V rámci sledování průběhu/progrese onemocnění má význam opakování MRI mozku a vyšetření cytokinů z CSF, které přináší informaci též o odpovědi na léčbu (Wickstrom et al., 2022).

## Terapie

Terapeutické postupy u SE, RSE a SRSE byly obsahem předchozích sdělení. Jak již bylo uvedeno, neexistují *evidence-based* či konsenzuální strategie pro léčbu RSE ani SRSE. U NORSE je s ohledem na jeho vzácný výskyt situace ještě komplikovanější. V akutní fázi se léčebný postup nijak neliší od postupů dříve uvedených; doporučení pro užití **ASM** jsou stejná jako u epileptických záchvatů jiné etiologie. Existují doporučení pro užití preferenčně blokátorů sodíkových kanálů pro jejich potenciální imunomodulační účinek (Cabezudo-Garcia et al., 2018; Kessi et al., 2020). Do definitivního vyloučení herpetické encefalidity se doporučuje podávání adekvátní antivirové terapie (Trinka et Leitingner, 2022).

U více než 75 % pacientů se i přes adekvátní léčbu ASM nepodaří záchvatovou aktivitu zastavit a je nutno přistoupit ke kontinuálnímu podávání **celkových anestetik** (midazolam, propofol, pentobarbital, thiopental) s cílem navození vzorce *burst-suppression* na EEG. Pro NORSE je typické, že při pokusu o snížení/vysazení celkových anestetik dochází k rekurenci záchvatů. Zhruba u třetiny pacientů je nutno ke zvládnutí SE podávat kombinaci více anestetik (Sculier et Gaspard, 2018). Léčba celkovými anestetiky by neměla trvat déle než 24–48 hodin, delší léčba (a déle trvající vzorec *burst-suppression*) je spojena s horším outcome (Sutter et al., 2014). Zahájení imunoterapie je doporučováno do 48 hodin od počátku NORSE a panuje jednoznačná shoda na tom, že imunoterapie 1. linie (kortikosteroidy, intravenózní imunoglobuliny – IVIG, plazmaferéza) by měla být zahájena do 72 hodin. Opožděné zahá-

jení imunoterapie vede k horšímu outcome (Wickstrom et al., 2022).

Léčba **kortikosteroidy** (KS) by měla být zahájena v okamžiku, kdy je vyloučena infekční etiologie NORSE. Ač u kryptogenního NORSE jsou KS zpravidla neúčinné, jejich podání by nemělo být zdrženo čekáním na výsledky specifických protilátek (Iizuka et al., 2017). KS jsou prioritně podávány intravenózně v podobě methylprednisolonu v dávce 20–30 mg/kg/den podávané po dobu 3–5 dnů; dávkování vychází z obecných doporučení při podávání KS, neexistují dostatečná data specificky pro podávání u NORSE. Alternativně lze podávat dexamethason, který snadněji proniká hematoencefalickou bariérou.

Alternativou podání KS jsou v imunoterapii 1. linie **IVIG**. Jsou užívány jako doplněk ke KS; k podávání samotných IVIG přistupujeme v případě, kdy není zcela vyloučena infekční (zejm. bakteriální) etiologie NORSE a podání KS není doporučeno (Wickstrom et al., 2022). IVIG a KS mohou být podávány současně. Dávkování podobně jako u KS vychází z obecných principů podávání IVIG a doporučuje se 2 g/kg po 2–5 dnů.

V dostupných studiích nepanuje zcela shoda stran užití **plazmaferézy**. Někteří autoři poukazují na to, že plazmaferézou z krve odstraní i dříve podaná léčiva (např. ASM); zároveň s sebou plazmaferéza přináší vyšší riziko infekčních komplikací než podání IVIG (Eyre et al., 2019). Realizace plazmaferézy by každopádně neměla způsobit zpoždění postupu k dalším léčebným modalitám (ketogenní dieta, imunoterapie 2. linie).

Pokud je zvažováno léčebné užití **ketogenní diety** (KD), měla by tato být zahájena do 1 týdne od počátku NORSE. Jak již bylo zmíněno v předešlém sdělení, efekt KD lze očekávat nejdříve po několika dnech (Thakur et al., 2014). Při úspěšném užití KD je doporučeno v jejím užívání pokračovat i v postakutní fázi po dobu alespoň 3 měsíců.

U NORSE bez infekční příčiny při neúspěchu imunoterapie 1. linie zahajujeme **imunoterapii 2. linie** do 7 dnů. Imunoterapie 2. linie má šanci na úspěch i při opožděném podávání. Z dostupných látek je nejčastěji užíván rituximab (preferenčně u autoimunitní etiologie NORSE) a antagonist interleukinu-6 (IL-6) tocilizumab (preferenčně u kryptogenního NORSE). Specificky u FIRES se využívá anakinra (antagonista IL-1). V imunomodulační léčbě by se, v případě její účinnosti, mělo obdobně jako u KD pokračovat alespoň 3 měsíce a v případě zhoršení stavu po jejím vysazení je doporučeno se k předchozí léčbě vrátit (Wickstrom et al., 2022). V postakutní fázi byly s úspěchem podávány antagonisté IL-6 a IL-1 i v případě, že nebyly zkoušeny v akutní fázi onemocnění (Dilena et al., 2019).

U většiny pacientů po prodělaném NORSE je následná epilepsie multifokální, ale u těch, kde je jasný fokální začátek v temporálním laloku, lze zvážit vyšetřování směrem k resekcí **epileptochirurgii**; u multifokálních záchvatů zvažujeme implantaci vagového stimulatoru, zkušenosti nicméně vyplývají ze spíše ojedinělých kazuistik (Yamazoe et al., 2017; Luo et al., 2021).

## Závěr

NORSE a FIRES jsou vzácně se vyskytujícími, o to však závažnějšími klinickými jednotkami. Přestože podrobná vyšetření mohou odhalit léčitelnou příčinu, u velké části pacientů zůstává etiologie neobjasněná. Léčba je svízelná, často neúspěšná a neexistují dostatečná *evidence-based* doporučení. Je žádoucí další studium patofyziologických mechanismů a prohlubování diagnostických a léčebných možností; významná je i péče o pacienty po prodělaném a úspěšně zvládnutém NORSE/FIRES, včetně opakování onkologického screeningu u kryptogenního NORSE.

## LITERATURA

- Cabezudo-García P, Mena-Vázquez N, Villagrán-García M, et al. Efficacy of antiepileptic drugs in autoimmune epilepsy: A systematic review. *Seizure*. 2018;59:72-76. doi: 10.1016/j.seizure.2018.05.004.
- Caraballo RH, Reyes G, Avaria MF, et al. Febrile infection-related epilepsy syndrome: a study of 12 patients. *Seizure*. 2013;22(7):553-9. doi: 10.1016/j.seizure.2013.04.005.
- Dilena R, Mauri E, Aronica E, et al. Therapeutic effect of Anakinra in the relapsing chronic phase of febrile infection-

-related epilepsy syndrome. *Epilepsia Open*. 2019;4(2):344-350. doi: 10.1002/epi4.12317.

- Eyre M, Hacoheh Y, Lamb K, et al. Utility and safety of plasma exchange in paediatric neuroimmune disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2019;61(5):540-546. doi: 10.1111/dmnc.14150.
- Gaspard N, Foreman BP, Alvarez V, et al. Critical Care EEG Monitoring Research Consortium (CEMRC). New-onset refractory status epilepticus: Etiology, clinical features,

and outcome. *Neurology*. 2015;85(18):1604-13. doi: 10.1212/WNL.0000000000001940.

- Gaspard N, Hirsch LJ, Sculier C, et al. New-onset refractory status epilepticus (NORSE) and febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES): State of the art and perspectives. *Epilepsia*. 2018;59(4):745-752. doi: 10.1111/epi.14022.
- Gaspard N. Unusual causes of status epilepticus. Status epilepticus. *Springer, Cham*. 2018:87-110. doi: 10.1007/978-3-319-58200-9\_8.