

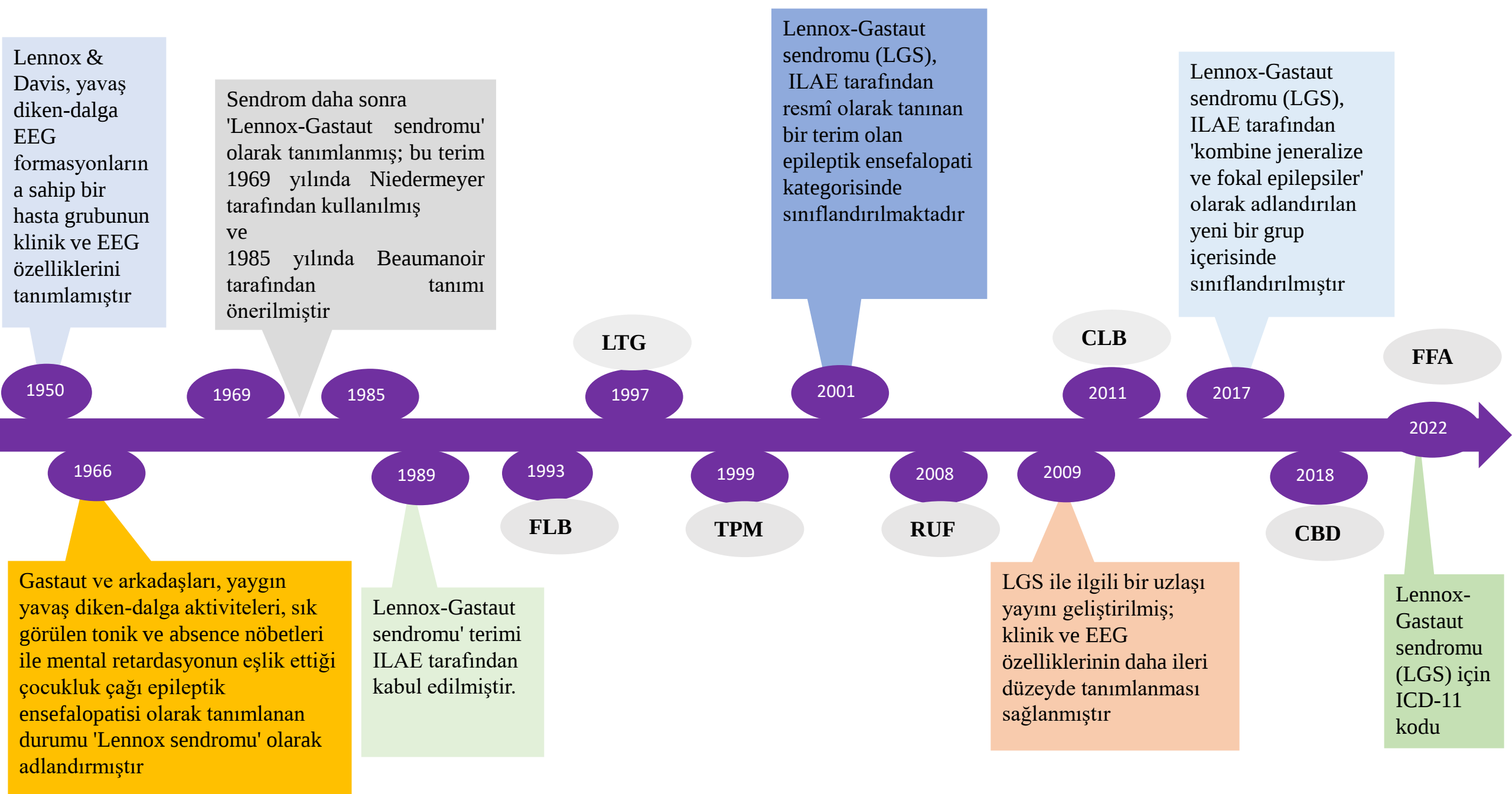


Lennox-Gastaut Sendromu Tedavisi ve Kannabinoidler

Dr. Şenay Haspolat

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Nörolojisi BD





Lennox-Gastaut Sendromu



- Farklı nöbet tipleri bulunması (Tonik nöbetler zorunlu)
- 18 Yaşından önce başlaması
- EEG'de tipik bulguların bulunması (JYDD-PHA)
- Takipte ilaca dirençli epilepsi bulunması
- Takipte hafif-ağır entelektüel yetersizlik gözlenmesi

International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions

Nicola Specchio¹ | Elaine C. Wirrell² | Ingrid E. Scheffer³ | Rima Nabbout⁴ | Kate Riney^{5,6} | Pauline Samia⁷ | Marilisa Guerreiro⁸ | Sam Gwer⁹ |

Epileptik network



A. Individual-level EEG-fMRI results

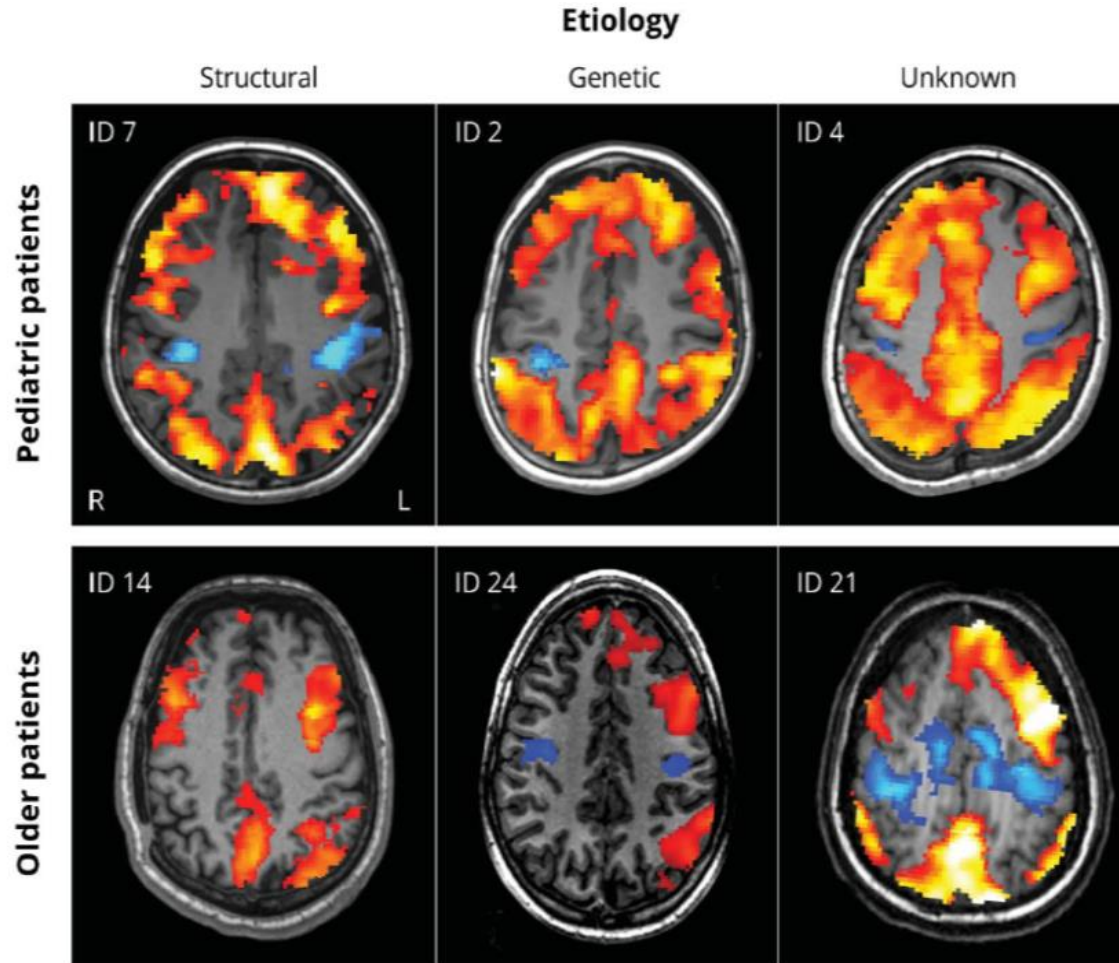
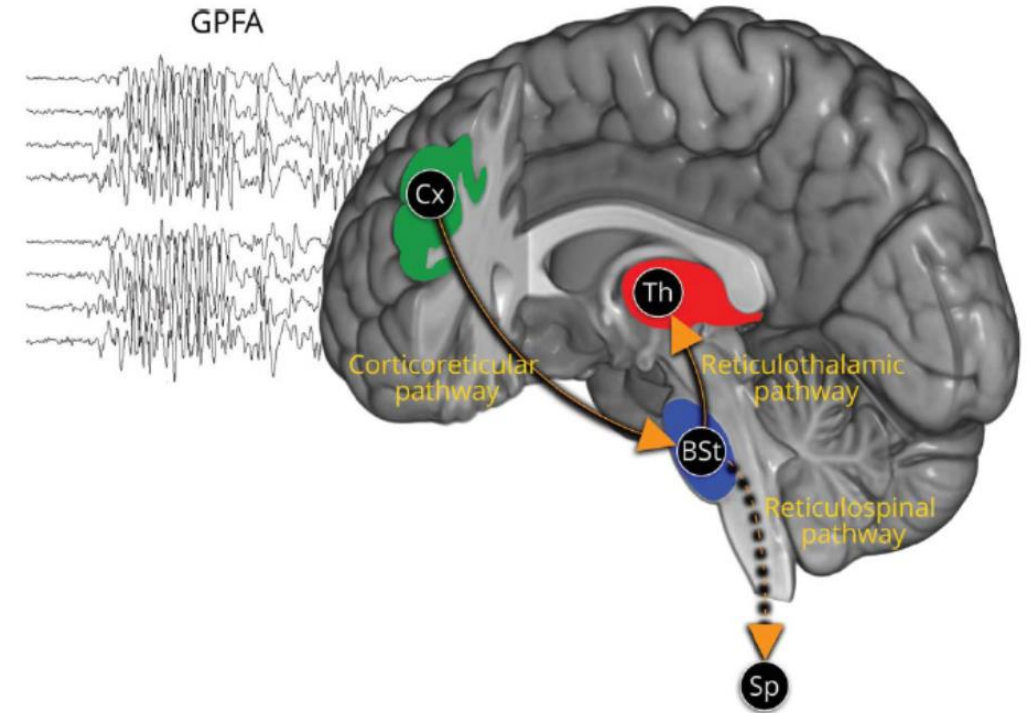
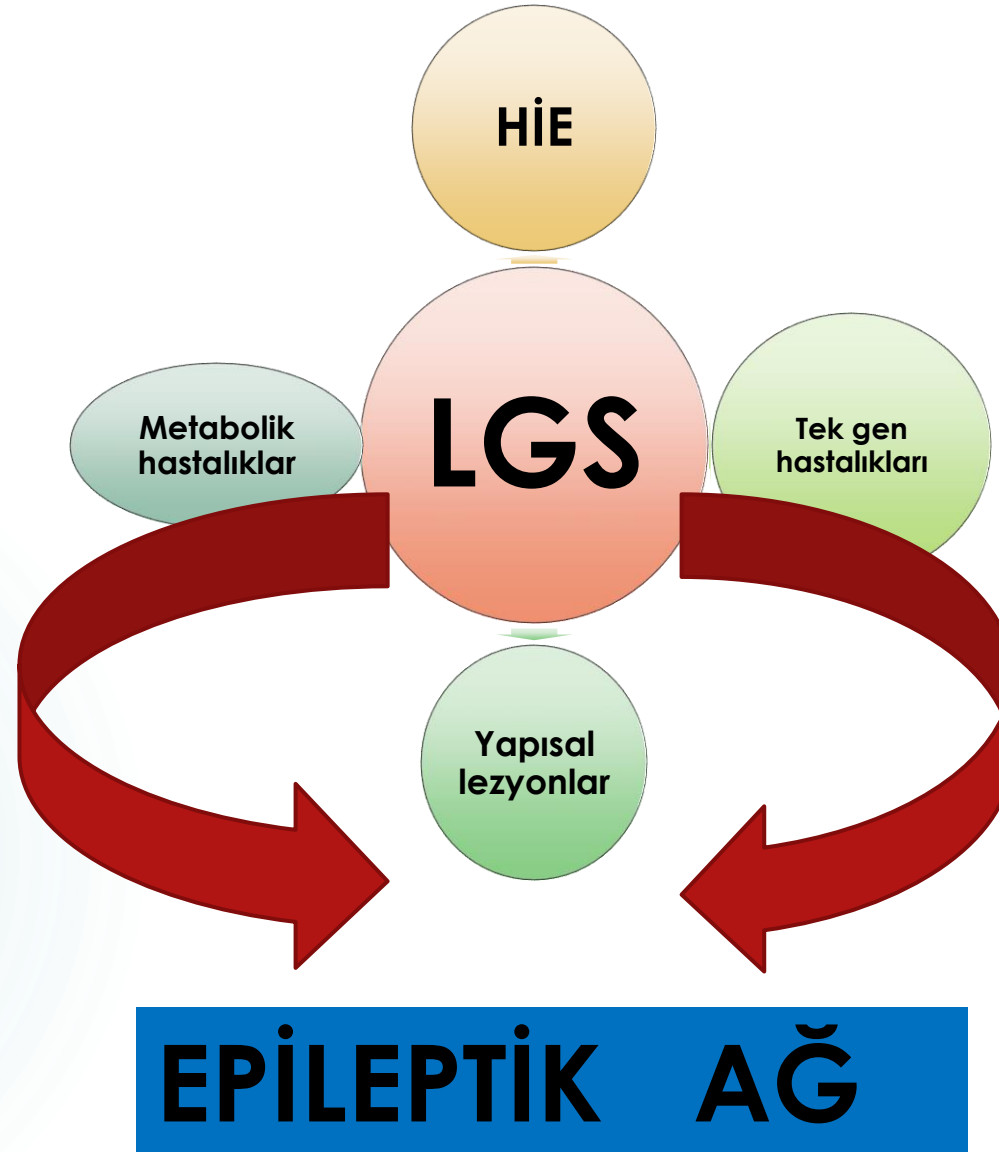


Figure 6 Postulated cortically-driven epileptic network of Lennox-Gastaut syndrome



Prefrontal korteks-beyin sapı-talamus
Tüm etiolojilerde aynı
Warren AE; Neurology 2019;93:215-





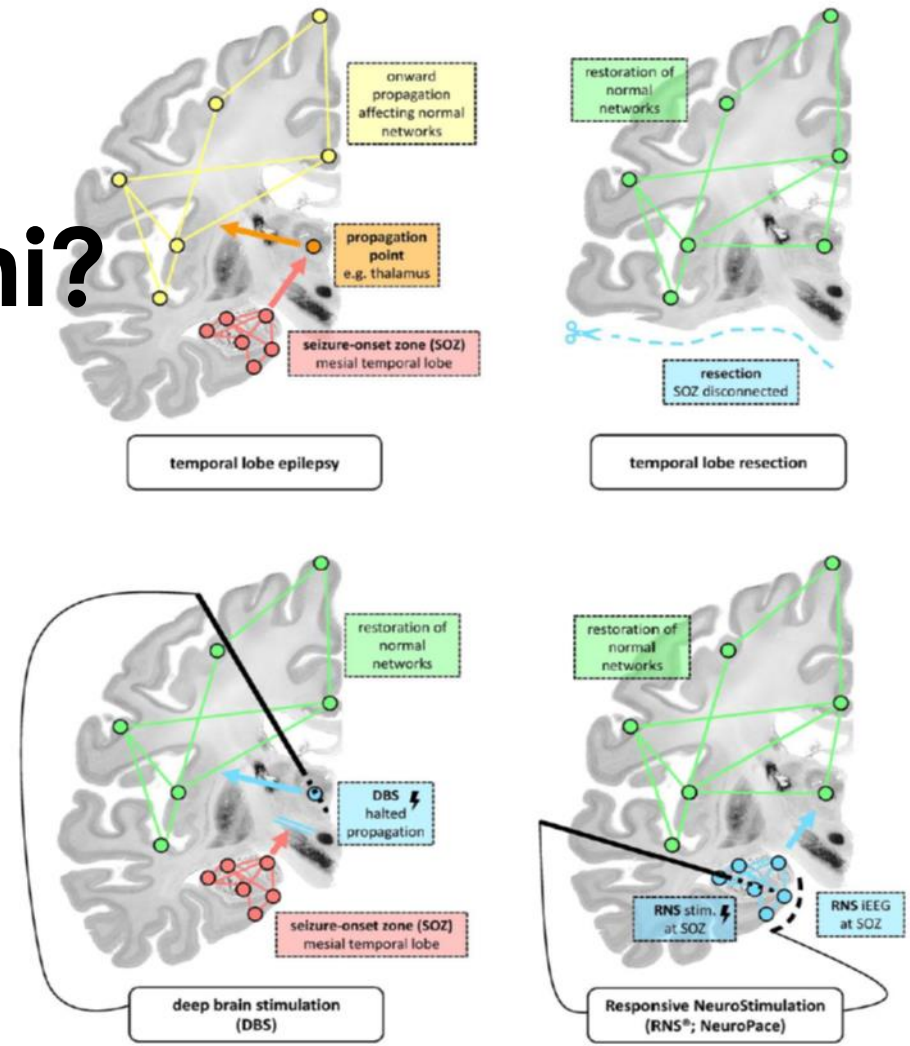
Towards network-guided neuromodulation for epilepsy

Rory J. Piper,^{1,2} R. Mark Richardson,³ Gregory Worrell,⁴ Torsten Baldeweg,² Brian Litt,⁶ Timothy Denison⁷ and 

Network-guided neuromodulation for epilepsy

BRAIN 2022; 145; 3347–3362 | 3349

Epileptik ağ değiştirilebilir mi? Normale dönebilir mi?



BRAIN COMMUNICATIONS

Global brain network dynamics predict therapeutic responsiveness to cannabidiol treatment for refractory epilepsy

David E. Anderson,^{1,2} Deepak Madhavan³ and Arun Swaminathan²

<https://doi.org/10.1093/brain/awac234>

BRAIN 2022; 145; 3347–3362 | 3347

BRAIN
REVIEW ARTICLE



Towards network-guided neuromodulation for epilepsy

Rory J. Piper,^{1,2} R. Mark Richardson,³ Gregory Worrell,⁴ David W. Carmichael,⁵

www.nature.com/scientificreports

SCIENTIFIC REPORTS

Epileptik ağ değiştirilebiliyor OPEN

Changes in functional brain network topology after successful and unsuccessful corpus callosotomy for Lennox-Gastaut Syndrome

Received: 30 August 2017
Accepted: 9 February 2018
Published online: 21 February 2018

TEDAVİ;



- **İlaçlar**
- **İlaç dışı tedaviler**
 - **Diyet**
 - **Cerrahi**
 - **Nörostimülasyon**

Lennox-Gastaut Sendromu; ilaç Tedavisi

- ▶ **Yıllar içerisinde 8 ilaç LGS’de kullanılmak üzere FDA(Food and Drug Administration) onayı almıştır:**
- ▶ **klonazepam,**
- ▶ **felbamat,**
- ▶ **lamotrijin,**
- ▶ **topiramamat,**
- ▶ **rufinamid,**
- ▶ **klobazam,**
- ▶ **kannabidiol,**
- ▶ **fenfluramin.**

1 Antiepileptik ilaçlara genel bakış: mekanizma, sınıf, LGS için FDA onayı				
İlaç adı	Etki mekanizması	LGS lisansı	Jenerasyon	Yaş sınırı
Sodyum kanal blokörü				
Lamotrijin	Voltaj kapılı sodyum kanalını inhibe eder	Evet	2 	2 yaş ve üzeri
Lakozamid	Voltaj kapılı sodyum kanallarının yavaş inaktivasyonunu artırır	Hayır	2	4 yaş ve üzeri
Rufinamid	Sodyum kanallarının inaktif durumunu uzatır	Evet	2 	1 yaş ve üzeri
Cenobamat	Voltaj kapılı sodyum kanallarının kalıcı akımlarını engeller ve GABA-A reseptörlerinin allosterik modülatörü olarak işlev görür	Hayır	3	18 yaş ve üzeri
Kalsiyum kanal blokörü				
Etoksüksimid	T tip kalsiyum kanallarını inhibe eder	Hayır	1	3 yaş ve üzeri
Zonisamid	T tip kalsiyum kanallarını inhibe eder	Hayır	2	16 yaş ve üzeri
GABA modülatörü				
Klobazam	GABA aracılı klorür girişini artırır	Evet	1 	2 yaş ve üzeri
Klonezapam	GABA aracılı klorür girişini artırır	Evet	1	6 ay ve üzeri
Valproat	GABA kullanılabilirliğini artırır, GABA transaminazını inhibe eder	Hayır	1 	2 yaş ve üzeri

Stiripentol	GABAerjik iletimi artırır, CYP enzimlerini inhibe eder	Hayır	2	2 Yaş ve üzeri
Ganaxolon	GABA-A reseptörlerini modüle eder (nörosteroid)	Hayır	3	2 Yaş ve üzeri
Glutamat modülatörleri				
Perampanel	Kompetitif olmayan AMPA reseptör antagonisti	Hayır	3	12 Yaş ve üzeri
Topiramat	Glutamat reseptörlerini bloke eder, GABA aktivitesini artırır	Evet	2 	2 Yaş ve üzeri
Felbamat	NMDA reseptörünü inhibe eder, GABA aktivitesini artırır	Evet	2	2 Yaş ve üzeri
SV2A modülatörleri				
Levetirasetam	Sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) bağlanır	Hayır	2	1 Ay ve üzeri
Brivarasetam	Sinaptik vezikül proteini 2A'ya (SV2A) bağlanır	Hayır	3	4 Yaş ve üzeri
Diğer mekanizmalar				
Kannabidiol	Mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır; olası GPR55 reseptör antagonizması	Evet	3 	2 Yaş ve üzeri
Fenfluramin	Serotonin salınımını ve geri alımını düzenler, σ-1 reseptörlerini pozitif olarak düzenler	Evet	3 	2 yaş ve üzeri

LGS; İlaç Tedavisi



- **LGS tedavisinde kullanılan anti-nöbet ilaçları karşılaştıran meta-analiz çalışmaları heterojenite göstermektedir.**
 - **Çalışmaların sonuçları birbiriyle uyuşmamaktadır.**
 - **Bazı çalışmalarda yan etki profili açısından ilaçlar karşılaştırılmamıştır.**
 - **Çalışmalar, farklı nöbet tipleri açısından değerlendirilmiştir.**
- **Çalışmalardaki bu heterojenite nedeniyle LGS tedavisinde tedavi seçimi için uzman görüşleri ve klinik uygulama kılavuzları yayınlanmıştır.**

Uygulama Parametreleri ve Önerilen Tedavi Sırasına İlişkin Uzman Görüşleri

Panel(Yıl)	Birinci Basamak	İkinci Basamak	Diğer Öneriler
Amerikan Nöroloji Akademisi 2004	Lamotrijin, topiramat	Felbamat (kar-zarar oranını gözeterek)	
Amerikan Nöroloji Akademisi 2018	Lamotrijin, topiramat	Rufinamid (ek tedavi olarak etkili - Seviye A) Klobazam (ek tedavi olarak muhtemel etkili - Seviye N)	
Avrupa Uzman Paneli (2007)	Valproat, topiramat, lamotrijin		
Avrupa Uzman Görüşü (2017)	Valproat	Lamotrijin	Rufinamid (ikinci ek tedavi), topiramat, klobazam (sadece aralıklı kullanım) ve felbamat
NICE kılavuzu (2022)	Valproat	Lamotrijin, klobazam (yaralanma eğilimli düşme nöbetlerini azaltmak için hızlı titrasyon gerekiyorsa)	3. sıra: Rufinamid, klobazam, topiramat, Klobazam ve kannabidiol refrakter düşme nöbetleri için Felbamat (şiddetli vakalarda)
Yetişkin hastalarda LGS için tedavi algoritması (2020)	Valproat, klobazam, lamotrijin, rufinamid, topiramat, kannabidiol	Levetirasetam, perampanel, zonisamid	3.sıra : felbamat, lakozamid, brivarasetam, cenobamat
34 uluslararası kılavuzun özeti (2021)	Valproat en fazla olumlu öneri alan ilaç oldu	Lamotrijin	Lamotrijin, topiramat ve rufinamid en çok (her biri ≥ 27 pozitif öneri) aldı. Felbamat (13 pozitif ve bir negatif öneri), klobazam (17 pozitif öneri) ve kanabidiol (5 pozitif ve bir negatif öneri). Vigabatrin LGS tedavisi için yalnızca negatif öneri alan tek ilaçtı (toplamda dokuz). Karbamazepin ve gabapentin en yüksek sayıda bireysel negatif öneri aldı (sırasıyla kılavuzlar genelinde 12 ve 13 negatif öneri aldı).
İtalyan Uzlaşısı (2022)	Valproat sonrasında klobazam, rufinamid, topiramat ve kanabidiolün	Felbamat	
İskandinav tedavi kılavuzlarının gözden geçirilmesi (2022)	Valproat	Lamotrijin	14 kılavuzdan lamotrijin, valproat, topiramat ve rufinamid en yüksek sayıda pozitif öneriyi (her biri ≥ 11 ve hiç negatif öneri yok) aldı. Karbamazepin, kılavuzlar genelinde en yüksek sayıda bireysel negatif öneriyi (dört) aldı.

TEDAVİ ;



Cochrane Database of Systematic Reviews

Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome (Review)

2021

Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S



Cochrane Database of Systematic Reviews

Treatment of Lennox-Gastaut syndrome (Review)

Hancock EC, Cross JH

2003,2009,2013



Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome (Review)

Brigo F, Jones K, Eltze C, Matricardi S

- **11 Randomize plasebo kontrollü çalışma (1277 hasta)**
- **Lamotrigine etkin,**
- **Rufinamide etkin,**
- **Topiramate (daha düşük etkinlik)**
- **CBD,clobazam , düşük kanıt değeri,**
- **CBD, clobazam yüksek yan etki profili göstermiş,**

Rufinamid;



- Triazol derivesi,
- Na kanalları üzerinden etkili,
- Lennox-Gastaut Sendromunda tonik ve atonik nöbetlerde etkin,
- Mutlaka yiyecek ile alınmalı,
- Vakaların %30-60 'ında nöbet sayısında $\geq$ %50 azalma, %2-9 nöbetsizlik sağladığı bildirmiş.
- Valproat ile etkileşimi, nöbet artışı ?

Current role of rufinamide in the treatment of childhood epilepsy: Literature review and treatment guidelines
Giangennaro Coppola et al. European journal of paediatric neurology 18 (2014) 685-690

Clobazam;



- 1,5 benzodiazepin derivesi,
- Daha az sedatif yan etkisi var,
- Çocuklarda %54-85 $\geq$ %50 nöbetlerde azalma gözlenmiş,
- Lennox-Gastaut Sendromunda atonik nöbetlerde özellikle etkin,
- CBD ile etkileşimi var, SİNERJİSTİK ETKİ ? , doz azaltma gerekli,

CBD (Epidiolex)



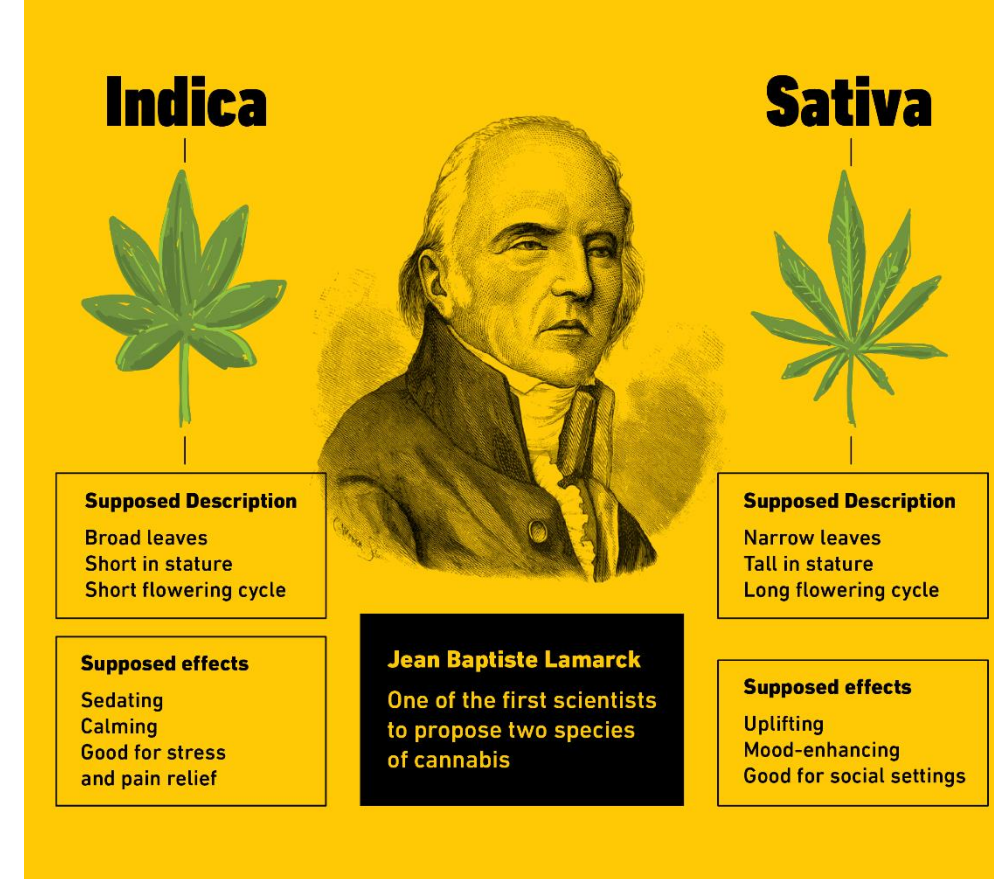
Phytocannabinoid,

İlk kez 1940 yılında marijuanadan ayrıştırılmış ,

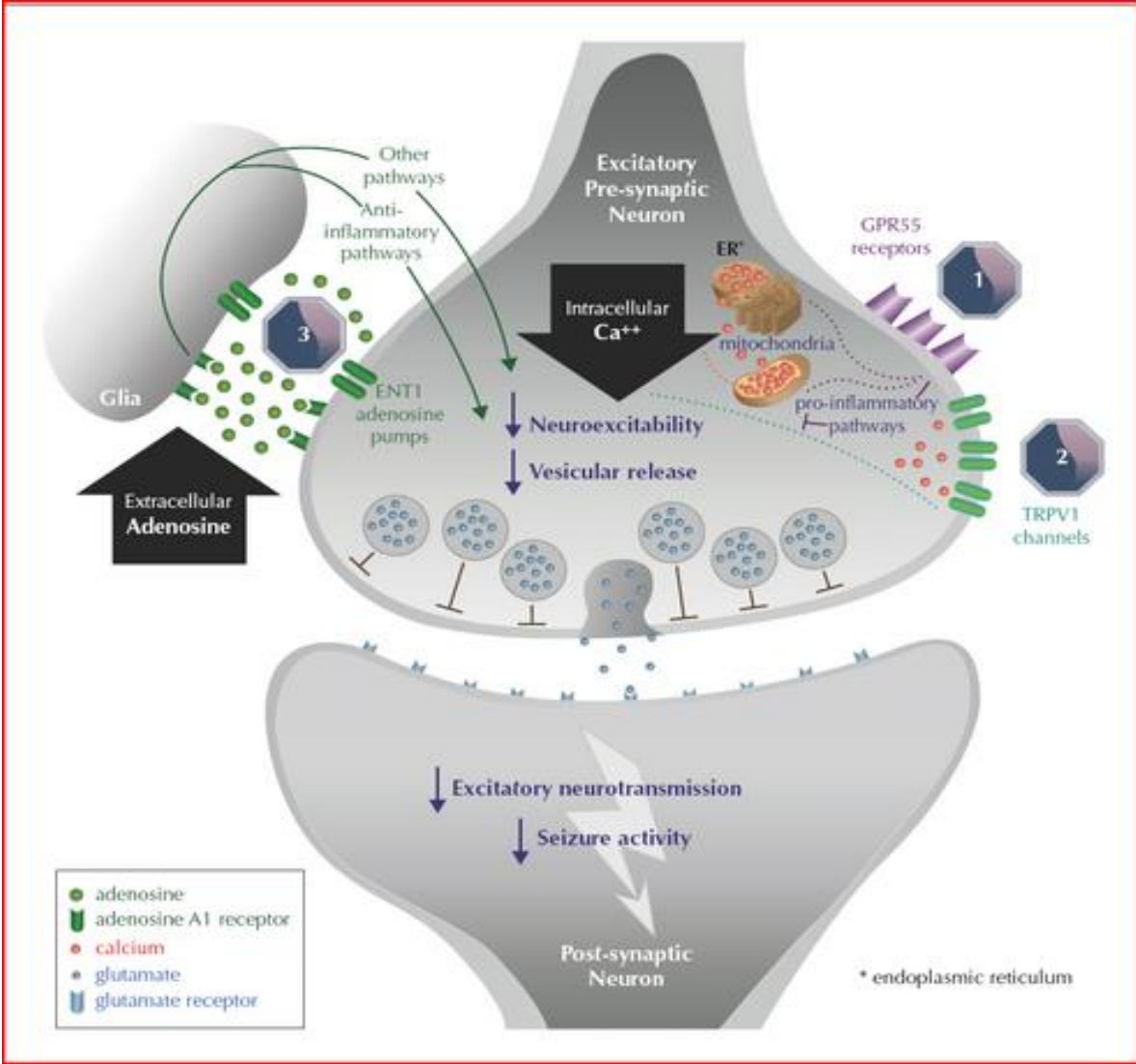
THC gibi psikoaktif özelliği olmadığı için ilgi görmemiş,

2018 'de FDA onayını alıyor (LGS ve Dravet S.)

Epilepsi, anksiyete, psikoz, ağrı



CBD;



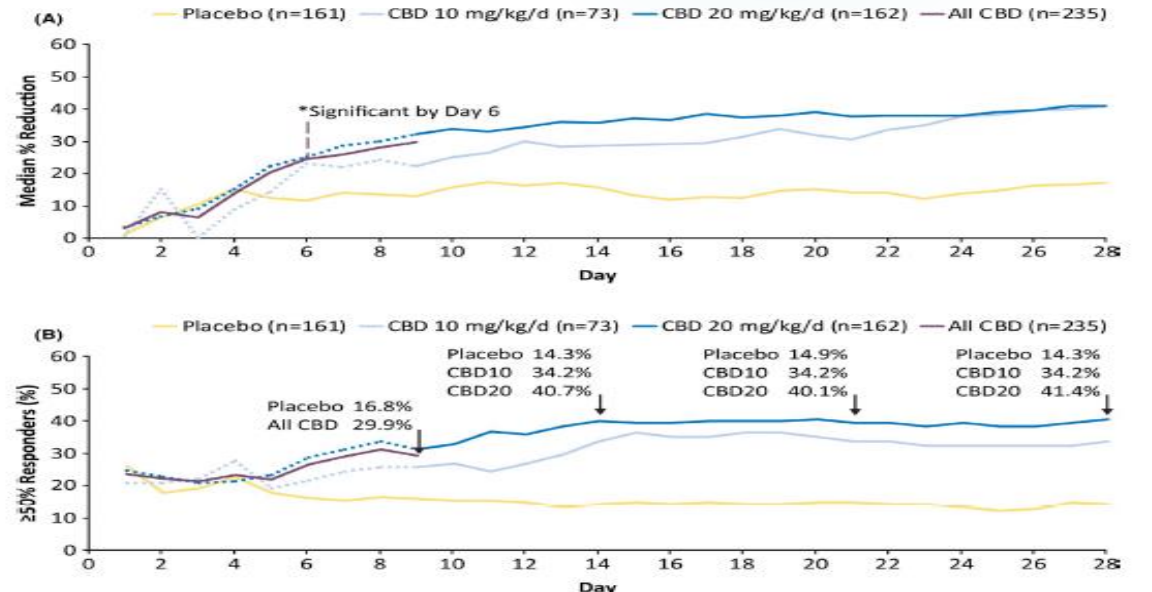
Cannabis bitkisinden oluşturulan bir ilaçtır CB1-CB2 reseptörleri üzerinden etkisi agonist veya antagonist olabiliyor, Anti-nöbet etkisi CB1- ve CB-2 reseptörleri üzerinden değil, CBD'nin hedef olarak hücre içi kalsiyumu regüle eden G protein-coupled receptor 55 (GPR55) ve transient receptor protein-tial vanilloid 1 (TRPV-1) kanalları üzerinden eksitabiliteyi azaltarak etki ettiği düşünülmektedir ,



Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials

Michael Privitera¹ | Hari Bhathal² | Matthew Wong³ | J. Helen Cross⁴ |

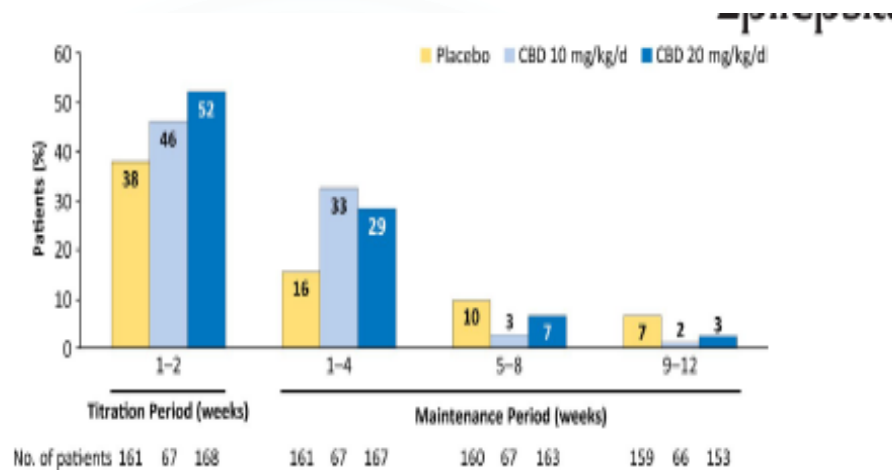
- GWPCARE 3-4 çalışmasının sonuçları,
- 10mg/kg/gün, 20mg/kg/gün karşılaştırılmış,
- Toplam 396 hasta, 235 ilaç-161 plasebo,
- Ortalama yaş 15,3 (2,6-48),
- En fazla atonik nöbetler etkilenmiş,
- Etki 6.günde erken dönemde
- başlamış,





Time to onset of cannabidiol (CBD) treatment effect in Lennox–Gastaut syndrome: Analysis from two randomized controlled trials

Michael Privitera¹  | Hari Bhatthal² | Matthew Wong³ | J. Helen Cross⁴  |



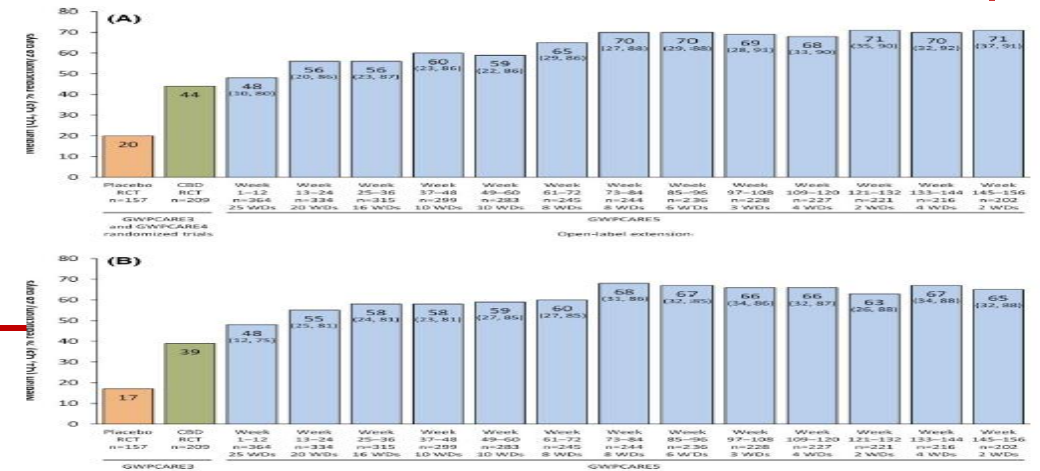
Yan etkilerin 4 hafta içinde belirginleşip, takipte kaybolduğu gösterilmiş.

² Adverse events by time of onset. If a patient had multiple occurrences of an adverse event (AE), then the AE was counted once for

Long-term safety and efficacy of add-on cannabidiol in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Results of a long-term open-label extension trial

Anup D. Patel¹ | Maria Mazurkiewicz-Beldzińska² | Richard F. Chin³ |

- GWPCARE 5 çalışması,
 - 368 hasta, ortalama takip 1090 gün,
 - %48-71 atonik nöbetler, %48-68 tüm nöbetlerde azalma, %3-7 nöbetsizlik,
 - %87 genel hallerinde iyileşme hali bildirmiş,
 - Yan etki nöbet, ishal, uyku hali, ateş
 - ALT, AST yüksekliği,
 - %33 çalışmayı bırakmış,
- başka ilaca geçiş ?
- %2 (7 hasta) nöbet artışı ve SE nedeni ile,

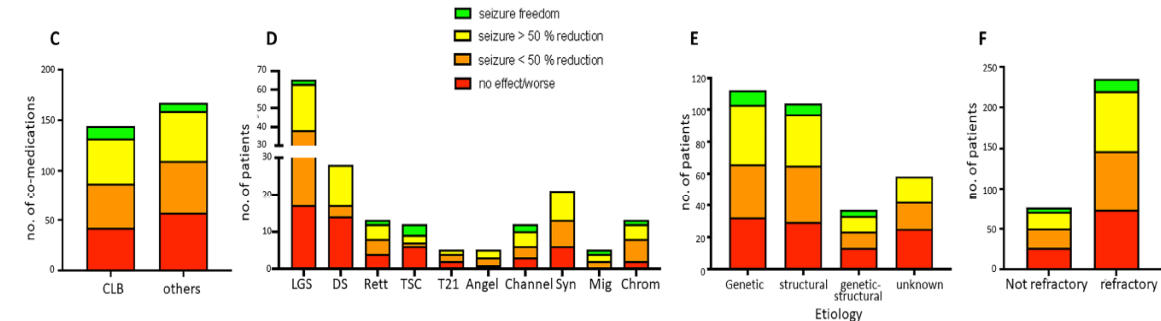




Real-world data on cannabidiol treatment of various epilepsy subtypes: A retrospective, multicenter study

Fabienne Kühne^{1,2,3} | Lena-Luise Becker^{1,2,3,4} | Thomas Bast⁵ |
Astrid Bertsche⁶ | Ingo Borggraefe⁷ | Christian Malte Boßelmann⁸ |

LGS-Dravet-TSC hastaları 311 hasta, 65 LGS
%6,4 tam nöbetsizlik,
>%50 nöbet azalması %30,7,
<50 nöbet azalması %31,2





Yan etkiler;

- Uyku hali, doz bağımlı , clobazam ile birlikte daha fazla, ancak etkinliği de clobazam ile daha fazla !!! (yavaş titrasyon)
- İshal,
- Ateş,
- Doktorun öngörüsüne ve nöbet kontrol durumuna ilaç doz ayarlaması veya ilaç kesilmesi ile durum kontrol altına alınabilir.

Hepatotoksisite;



- **Doz bağımlı bir yan etkidir, KCFT 3 kat ve üstü olması önemlidir,**
- **Yakın takip edilmelidir (15.günde, 1.ayda, 3.ayda ...)**
- **Valproat ile birlikte kullanıldığında daha sık görülür,**
- **Doktorun öngörüsüne ve nöbet kontrol durumuna ilaç doz ayarlaması veya ilaç kesilmesi ile durum kontrol altına alınabilir**



CBD kullanırken;

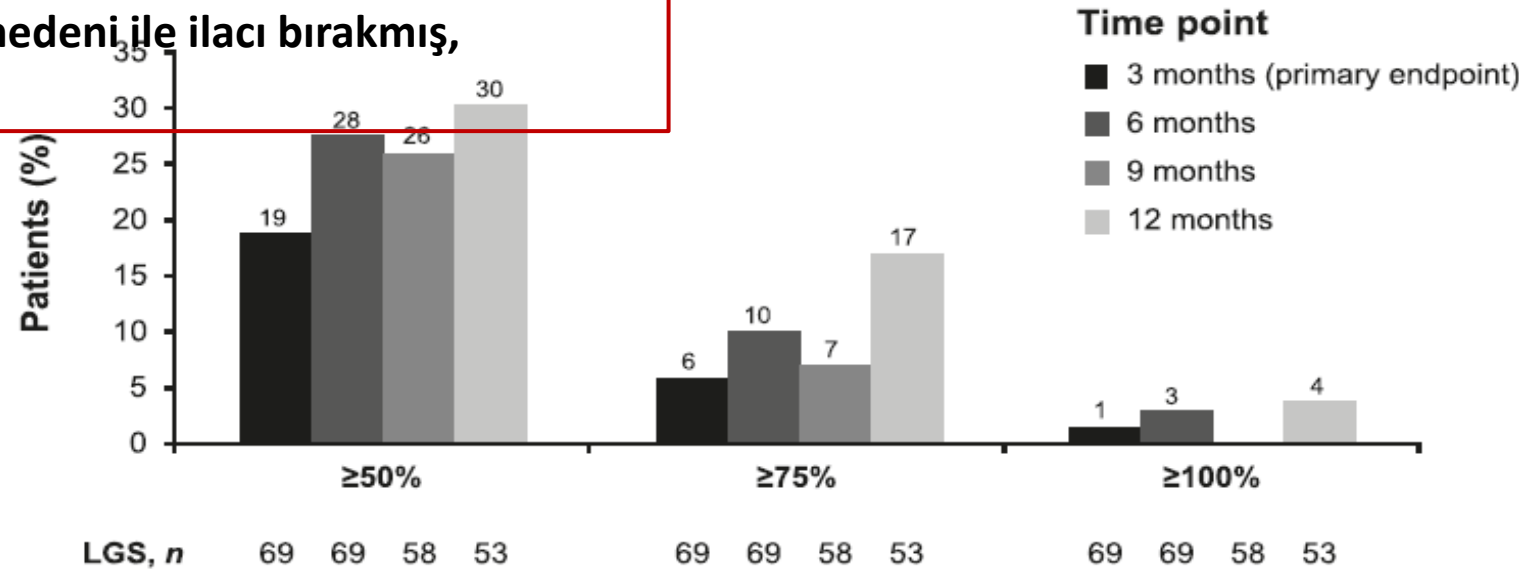
- Maksimum plazma konsantrasyonuna 2,5-5 saatte ulaşılıyor,
- Yağlı yiyecekler ile verilmesi emilimi arttırıyor,
- Karaciğer ve bağırsakta CYP3A4 ve CYP2C19 enzimleri ile metabolize oluyor,
- Dışkı ile atılıyor, idrarda minimum düzeyde bulunabiliyor,
- Kronik kullanımda yarılanma ömrü 2-5 gün,
- Başlangıç dozu 2,5 mg/kg gün, 2 dozda ,haftada titrasyon ,
- Doktorun öngörüsü ve hastanın durumuna göre doz artımıgün aşırı bile ayarlanabilir,



Retrospective chart review study of use of cannabidiol (CBD) independent of concomitant clobazam use in patients with Lennox-Gastaut syndrome or Dravet syndrome

Rima Nabbout^{a,b,*}, Alexis Arzimanoglou^{c,d}, Stéphane Auvin^{e,f,g}, Patrick Berquin^h, ...

EMA onayı clobazam ile ,
114 hasta erken erişim hastası ,
64 hasta CLB eklenmeden sadece CBD ile devam etmiş,
Tek CBD ted >50 den fazla azalma %30, %75 azalma %17, nöbetsizlik %4
49 hastaya CLB eklenmiş,
12 Hasta etkisiz olduğu için, 3 hasta yan etki nedeni ile ilacı bırakmış,
Uzun süreli takip bilgilendirmesi ,

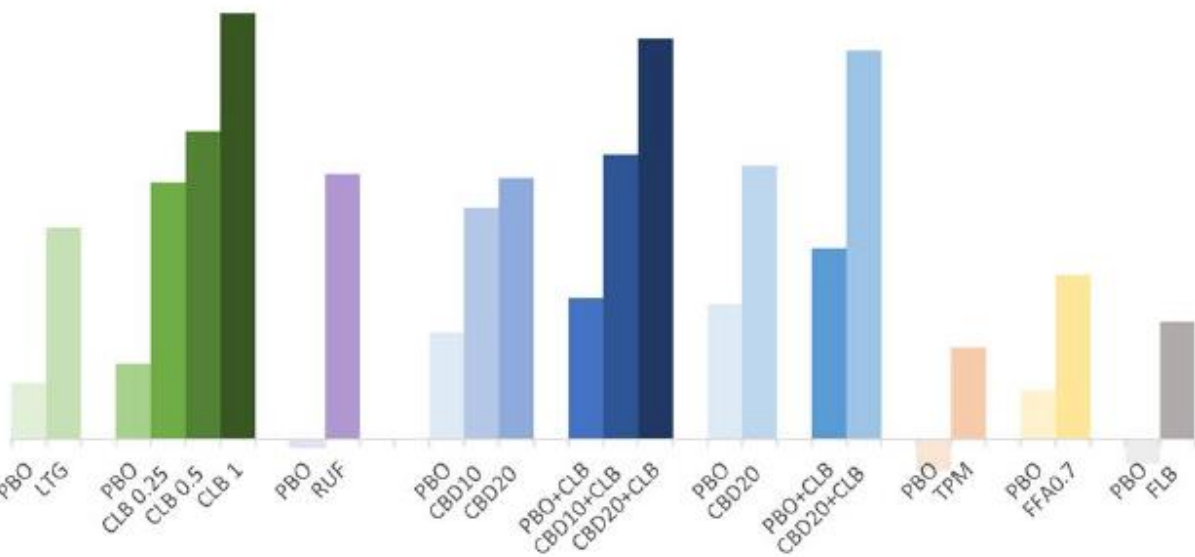


Consensus panel recommendations for the optimization of EPIDIOLEX[®] treatment for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex

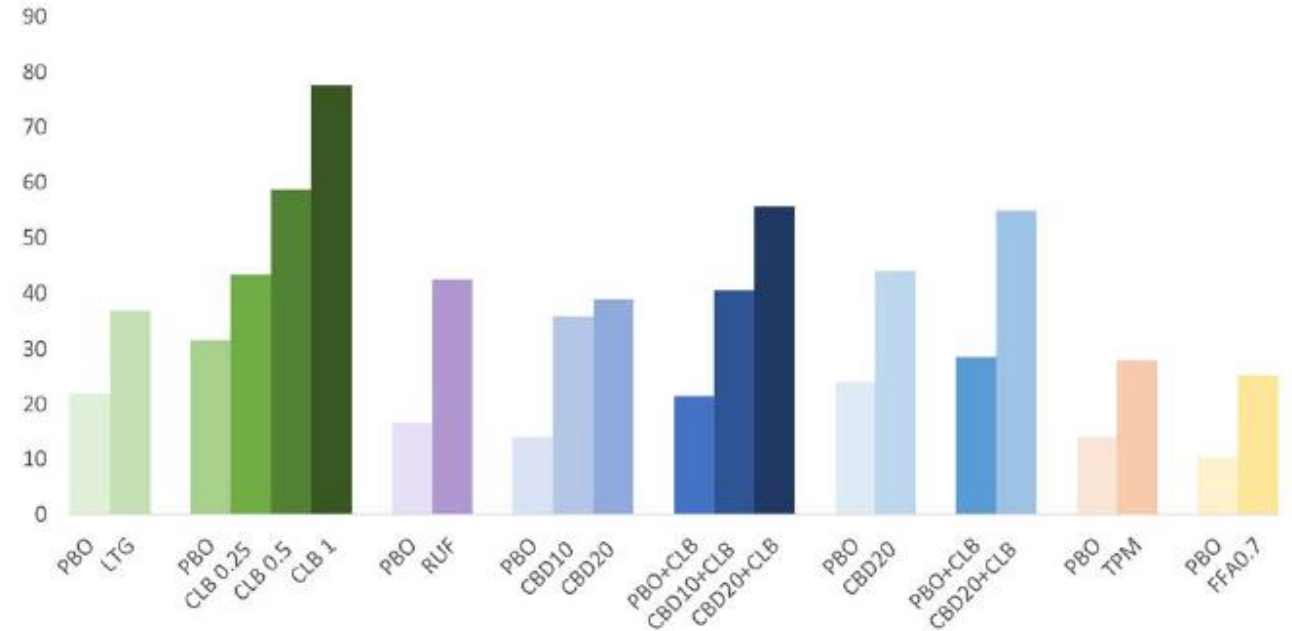
Robert T. Wechsler¹ | David E. Burdette² | Barry E. Gidal³  | Ann Hyslop⁴ |

- LGS tanısının konması,
- CBD tedavisinin her hastanın kendine özgü olması,
- Etkin dozunun her hastada farklı olabileceği bilinmeli,
- İshal varsa titrasyon dozu yavaşlatılıp ,diyet önerilebilir,
- CLB ile birlikte sedayon varsa tek doz gece veya daha yüksek gece dozu, CLB'nin azaltılması ?
- VA ile birlikte KCFT dikkat edilmesi, yükselmesi durumunda VA doz azaltma veya kesilmesi ?

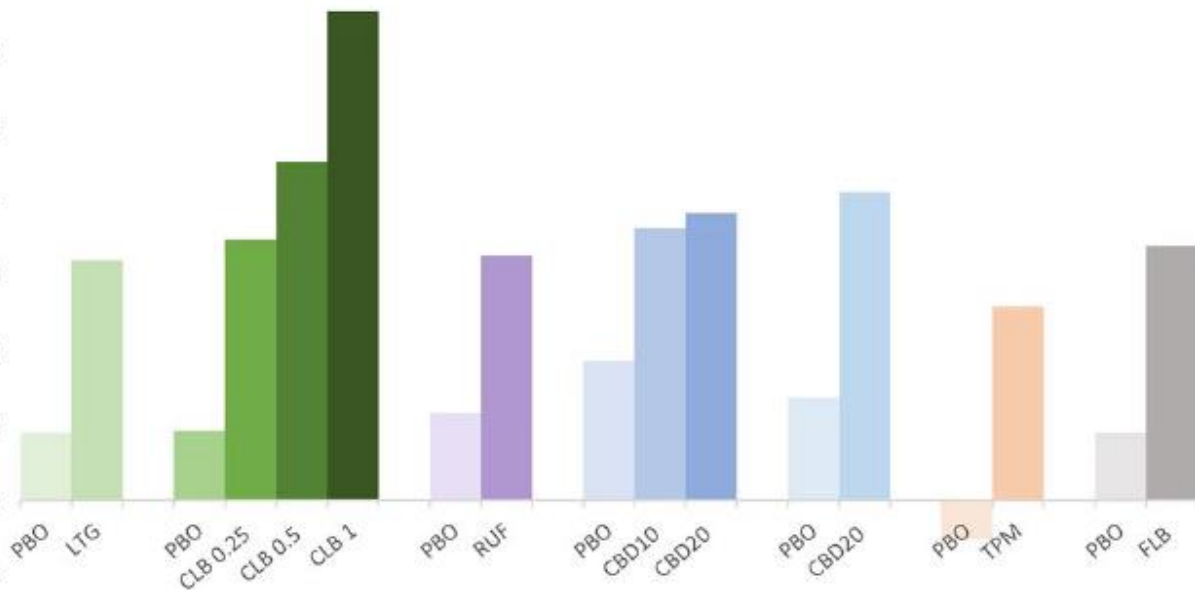
Percent reduction in drop seizures



≥ 50% reduction in drop seizures



Percent reduction in total seizures



Atonik nöbetlerde en etkin CBD+CLB Tüm nöbetlerde 1.CLB, 2.CBD

CNS Drugs (2021) 35:61–83

<https://doi.org/10.1007/s40263-020-00784-8>

REVIEW ARTICLE

Expanding the Treatment Landscape for Lennox-Gastaut Syndrome: Current and Future Strategies

Adam Strzelczyk^{1,2} · Susanne Schubert-Bast^{1,2,3}

İlaç-ilaç etkileşimleri



- **Kannabidiol ve klobazam**
 - Kannabidiol klobazamın iki taraflı etkileşim içerisindedir.
 - Klobazamın aktif metaboliti 3 kat, kannabidiolün aktif metaboliti 1.5 kat artmaktadır.
 - Etkinlik artarken, yan etki de artıyor,
 - Doz azaltma veya doz azaltmadan yan etki yönünden yakın takip öneriliyor,
 - **SEDASYON YÖNÜNDEN DİKKAT ,**



Final analysis of potential drug–drug interactions between highly purified cannabidiol and anti-seizure medications in an open-label expanded access program

Tyler E. Gaston^{1,2}  | E. Martina Bebin¹  | Gary R. Cutter³ | Leslie Grayson^{1,2} |

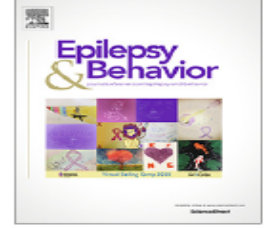
Jerzy P. Szaflarski¹ 

Open Access

- Klobazam
- N-desmethyclobazam
- Valproate
- Levetiracetam
- Perampanel
- Topiramate

ASM level analysis				
ASM level	Adult	Peds	Total	P-value
Carbamazepine	7	0	7	0.6576
Clobazam	19	40	59	<0.0001
N-desmethyclobazam				<0.0001
Clonazepam	17	28	45	0.6367
Clorazepate	2	8	10	0.4423
Eslicarbazepine	10	2	12	0.7122
Ethosuximide	0	9	9	0.8956
Ezogabine	4	0	4	0.5677
Felbamate	5	2	7	0.0012
Gabapentin	5	2	7	0.8160
Lacosamide	25	20	45	0.4971
Lamotrigine	34	29	63	0.4587
Levetiracetam	26	25	51	0.0222
Lorazepam	6	2	8	0.2969
Oxcarbazepine	16	12	28	0.4701
Perampanel	4	13	17	<0.0001 (adults only)
Phenobarbital	5	4	9	0.8230
Phenytoin	7	4	11	0.6529
Pregabalin	3	0	3	0.2059
Rufinamide	12	16	28	0.9952
Topiramate	17	15	32	0.0003
Valproate	16	35	51	0.3386
Free valproate				0.0036
Vigabatrin	0	5	5	0.2137
Zonisamide	18	15	33	0.7598

Note: ASMs that had significant increases in serum level with increasing CBD dose are in bold.



Targeted Review

Cannabidiol (CBD) and cognition in epilepsy

Tyler E. Gaston ^{a,b,*}, Roy C. Martin ^{a,c}, Jerzy P. Szaflarski ^{a,d}

- Etki mekanizması (nitrik oksid inhibisyonu ve antioksidan etkisi)
- Nörogenesis etkisi , nöroprotektif etkisi, nöbet kontrolünden bağımsız olarak kognisyon üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir,
- Hayvan deneylerinde anlamlı kognitif iyileşme saptanmış ancak,
- İnsan çalışmalarında ılımlı ancak anlamsız bir pozitif etki bulunmuştur,

Longitudinal impact of cannabidiol on EEG measures in subjects with treatment-resistant epilepsy

Leslie Gravson ^{a,*}, Steve Ambah ^{b,1}, Kathleen Hernando ^{a,2}, Pongkiat Kankirawatana ^c, Tv

- Zemin aktivitesi
- Reaktivite
- Fokal yavaşlama
- İnter-iktal aktiviteler
- İktal aktiviteler

1 yıllık takipte nöbet kontrolünden bağımsız olarak EEG inter-iktal deşarjlarda azalma gözlenmiş

Table 3

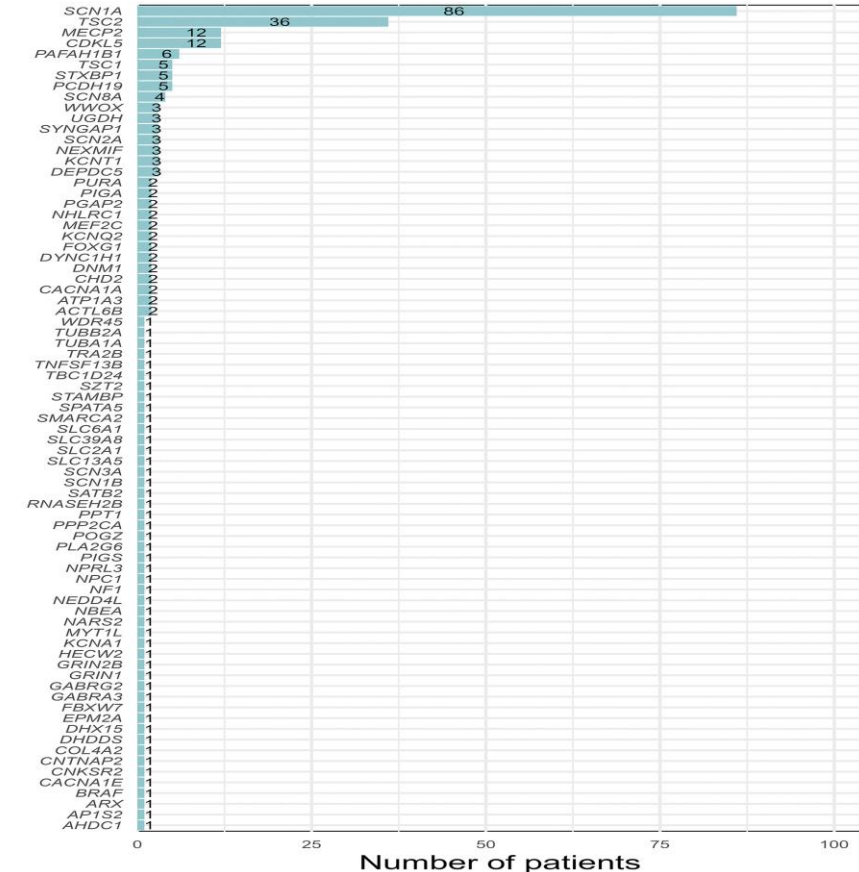
EEG assessment over time among combined patient groups following treatment with highly purified CBD.

	Baseline EEG	FU1	FU2
Background frequency			
Mean ± SD	7.3 ± 2.0	7.5 ± 2.1	7.8 ± 2.0
Median (LQ1, UQ4)	7.5 (6, 9)	8.0 (6, 9)	8.0 (6, 9)
Range	[3,13]	[3,13]	[4,14]
N	128	128	73
Reactivity			
No	4% (5)	2% (3)	6% (4)
Yes	96% (118)	98% (120)	94% (63)
N	123	123	67
Focal Slowing			
No	52% (66)	54% (68)	48% (33)
Yes	48% (62)	46% (59)	52% (36)
N	128	127	69
IED in EEG			
No	20% (25)	25% (31)	25% (18)
Yes	80% (101)	75% (95)	75% (53)
N	126	126	71
*IED frequency			
Mean ± SD	10.4 ± 20.4	7.9 ± 17.1	5.5 ± 8.3
Median(LQ1, UQ4)	2.6(0.3, 10.0)	2.3(0.1, 8.3)	2.2(0.1, 8.7)
Range	[0, 100]	[0, 100]	[0, 50]
N	123	123	67
Seizures in EEG			
No	88% (112)	92% (118)	88% (63)
Yes	12% (16)	8% (10)	12% (9)
N	128	128	72
Seizure number			
Mean ± SD	0.7 ± 2.5	0.4 ± 1.5	0.5 ± 2.5
Median(LQ1, UQ4)	0(0, 0)	0(0, 0)	0(0, 0)
Range	[0, 16]	[0, 11]	[0, 20]
N	128	128	70

RESEARCH ARTICLE

Expanding the therapeutic role of highly purified cannabidiol in monogenic epilepsies: A multicenter real-world study

- 77 monojenik epilepsi (SCN1A, TSC, CDKL5, MECP2)
- %47.5 > %50 nöbet azalması
- %7.6 nöbetsiz
- Etki etiyolojiden bağımsız



9 yaş 9 ay, E, DT: 23.07.2015

Mart 2016

İlk başvuru:
Nöromotor
gerilik
Ellerini
kullanmama
Desteksiz
oturamama

Temmuz 2016

**topiramet,
levatirasetam
, clobazam,
fenobarbital ,**

Ekim 2016

Nöbetler
devam
(baş düşmesi
şeklinde atoni
ve tonik)

Lakozamid

Aralık 2016

Nöbet devam

Rufinamid

Rufinamid ile
kısmi fayda

Ekim 2017

Ketojenik diyet
(aile uyumu
kötü)
(2:1:1 aile
bırakıyor)

2019 Mayıs

Zonisamid

Tiamin- biyotin
başlanması (sıklıkta
azalma yok ancak
süresi kısalmış)
Karnitin

WES: SCL19a3 p.r402C homozigot:
Thiamine metabolism dysfunction
syndrome 2 (biotin or thiamine
responsive encephalopathy type 2)
> o dönem VUS olarak raporlanmış

Mart 2021

**Cbd damla
(2x2 damla)**

Ağustos 2024

Epidiolex®
2x200 mg 'da
20 günlük
nöbetsiz dönem
48 saatte 4
nöbet

**2x250 mg doz
artımı >
nöbetsiz izlem**

Mayıs 2016

İlk nöbet
Gözde kayma,
Baş düşmesi,
Epileptik
spazm
15-20/gün

**Synacthen
Levatirasetam
B6 vit**

Ağustos 2016

Nöbetler
devam
(baş düşmesi
şeklinde atoni)

VPA

Kasım 2016

Nöbetler devam
Tonik
Davranış
duraksaması
Atoni

**Synacthen
Lamictal**

2018 başvurusu

Nöbetler devam
Tonik
Davranış
duraksaması
Atoni

**Clonazepam
VPA
Rufinamid**

2021 Şubat

VNS

**(nöbet
sıklığında
%50'den fazla
azalma)**

Kasım 2023

Synacthen





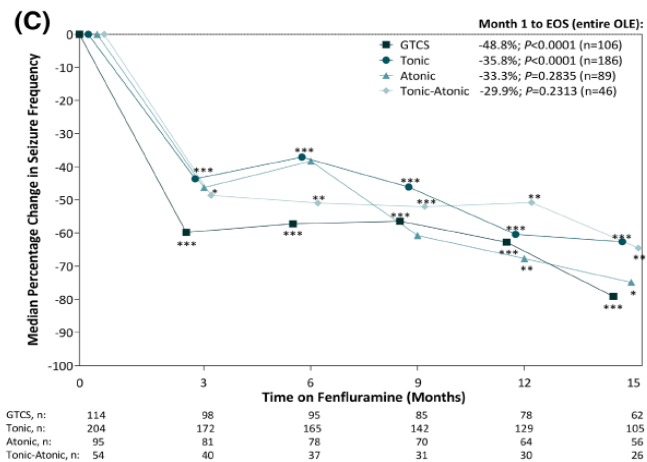
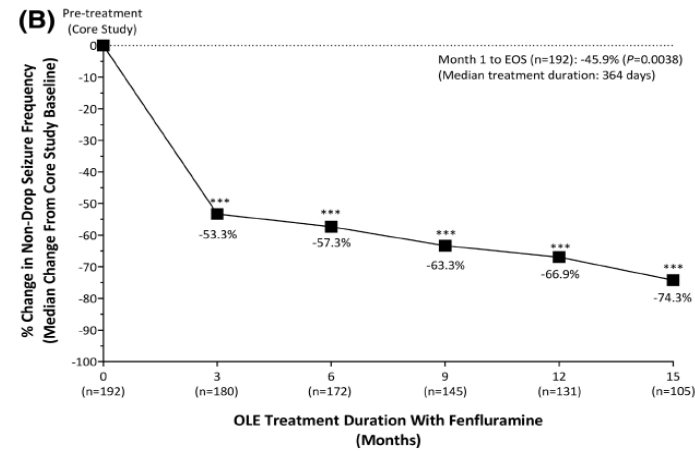
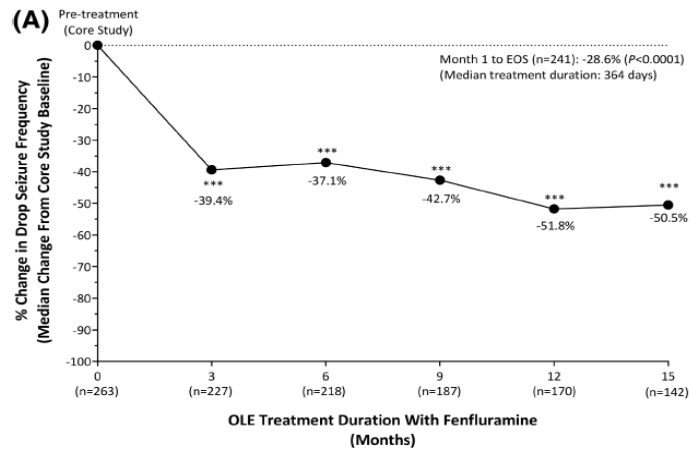
fenfluramin;

- **Dravet Sendromunda ve LGS'da etkin,**
- **İştah azaltma ilacı olarak piyasaya çıkıp yan etki nedeni ile geri çekilmiş,**
- **Sertotoninerjik etkisi,**
- **İştahsızlık, ishal, yorgunluk ,halsizlik**
- **Kardiyak kapak kalınlaştırma yan etkisi ve pulmoner HT yan etkisi doz bağımlı,**
- **0,2-0,7 mg/kg max. 30 mg/gün**

fenfluramin;

Fenfluramine provides clinically meaningful reduction in frequency of drop seizures in patients with Lennox–Gastaut syndrome: Interim analysis of an open-label extension study

Kelly G. Knupp¹  | Ingrid E. Scheffer²  | Berten Ceulemans³ | Joseph Sullivan⁴ 



LGS'de sıklıkla kullanılan diğer ilaçlar

Tablo 4

Lennox-Gastaut Sendromu'nda antiepileptik ilaçlar üzerine seçilmiş çalışmalardan elde edilen temel bulgular

İlaçlar	Sonuçlar
Valproate	Covanis ve ark.: Monoterapi ve politerapi LGS hastalarının % 21'inde tam nöbet kontrolü ve %55'inde $\geq$ %50 nöbet azalmasıyla sonuçlandı. Düşme atakları için daha iyi sonuçlar, tonik ve tonik-klonik nöbetler için daha düşük yanıt izlendi. Yan etkiler arasında kilo alımı, karaciğer toksisitesi ve gastrointestinal sorunlar vardı.
Levetirasetam	Kim ve ark.: 55 pediatrik LGS hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, %58,2'si nöbet sıklığında $>$ %50 azalma yaşadı ve % 27,3'ü nöbetsiz hale geldi. En sık görülen yan etki hiperaktiviteydi (%12,7). Minimal bilişsel bozuklukla etkilidir.
Zonisamid	You ve ark.: 62 LGS hastası arasında %4,8'inde %100 nöbet kontrolü, %22,6'sında $>$ %75 ila $<$ %100 azalma ve %24,2'sinde $>$ %50 ila $<$ %75 azalma vardı. Geçici ve yönetilebilir olan somnolans ve anoreksiya gibi yan etkiler vardı.
Lakozamid	Grosso ve ark.: 18 hastanın %33'ü $>$ %50 nöbet azalması elde etti. Genel nöbet azalma oranı %29'du. Fokal tonik nöbetlerde (%75) düşme ataklarına (%20) kıyasla daha yüksek azalma izlendi. Katılımcıların %44'ünde yan etkiler izlendi. Andrade-Machado ve ark.: 19 yetişkin arasında yalnızca 2'sinde $>$ %50 nöbet azalması vardı. Bazı hastalarda tonik veya atonik nöbetlerde kötüleşme yaşandı.
Cenobamat	Falcicchio ve ark.: 4 LGS hastasından oluşan bir vaka serisinde, nöbet sıklığı 12 ay boyunca %25-74 oranında azaldı ve 2 hastada %50 veya daha fazla azalma sağlandı. Genellikle iyi tolere edildi ve eş zamanlı ilaç dozlarında ayarlamalar yapıldı.
Brivarasetam	Willems ve ark.: LGS hastaları da dahil olmak üzere genel kohort için %50'den fazla nöbet azalması %27 idi. Nöbetsiz oran %9 idi ve 3 ayda %65, 6 ayda %52 ve 12 ayda %41 oranında tutulum vardı. Hastaların %16'sında olumsuz olaylar bildirildi ve %14'ü davranış sorunları yaşadı.

LGS'de sıklıkla kullanılan diğer ilaçlar

Perampanel

Matricardi vd.: 87 LGS hastasının incelendiği çok merkezli retrospektif bir çalışmada, hastaların %41,4'ü 11 aylık ortanca takip süresince tedaviye yanıt vermiş ve hastaların %36,1'inde ortanca 21 aylık takip süresinin ardından nöbet nüksü meydana gelmiştir. Genel yanıt oranı %26,4 olmuştur. Etkililik veya tolere edilebilirlik eksikliği nedeniyle tedavi başarısızlığı hastaların %59,8'inde gerçekleşmiş ve daha yavaş titrasyon daha düşük başarısızlık riski ile ilişkilendirilmiştir.

Auvin vd.: 13 LGS hastasının incelendiği prospektif bir çalışmada, hastaların %69,2'si $\geq$ %50 nöbet azalmasıyla tedaviye yanıt vermiş ve aynı orandaki hastalar ortalama 10,8 aylık takip süresinin ardından "çok iyileşmiş" veya "çok fazla iyileşmiş" olarak derecelendirilmiştir. Hastaların %46,2'sinde yan etkiler bildirilmiştir ancak doz ayarlamalarıyla yönetilebilir niteliktedir.

Crespel ve ark.: LGS'li 71 yetişkin üzerinde yapılan açık etiketli, kontrolsüz, retrospektif bir çalışmada, yaklaşık üçte ikisi yanıt verenlerdi ve %35,2'si $\geq$ %75 nöbet azalması elde etti. Davranışsal yan etkiler hastaların üçte birinde kaydedildi, sinirlilik ve saldırganlık vakaların sırasıyla %8,5'inde ve %7'sinde meydana geldi. Çalışma, perampanelin LGS'de önemli ölçüde yardımcı olabileceğini öne sürüyor, ancak davranışsal yan etkiler $\geq$ 6 mg/gün dozlarında kullanımını sınırlayabilir.

Vossler ve ark.: Faz 3 çalışmada, ek perampanel (perampanel, n = 34; plasebo, n = 36) 18 haftalık çekirdek çalışma boyunca LGS'li hastalarda düşme nöbetlerinde anlamlı olmayan bir azalma gösterdi (%23,1'e karşı %4,5, p = 0,107). Ancak, çalışmanın küçük örneklem büyüklüğü nedeniyle yetersiz güçte olmasına rağmen, sayılabilir motor nöbetlerde önemli bir azalma (44,0% - 0,6%, p = 0,017) ve 71 haftaya kadar süren sürdürülebilir etkinlik göstermiştir.

Ganaxolon

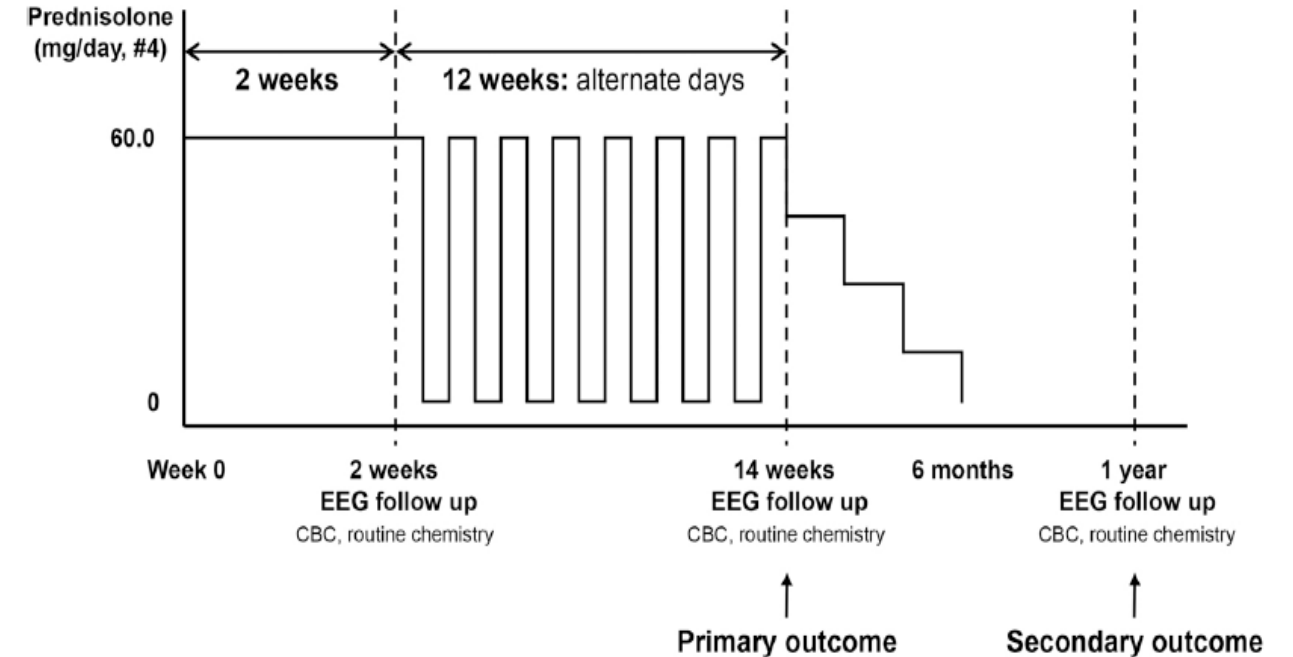
Knight ve ark.: CDKL5 eksikliği bozukluğu için yapılan 3. faz bir çalışmada, ganaxolon 17 hafta boyunca majör motor nöbetlerde %30,7'lik bir medyan azalmaya yol açarken, plasebo ile bu oran %6,9'du (p = 0,0036). Yan etkiler arasında genellikle iyi tolere edilen somnolans, ateş ve solunum yolu enfeksiyonları yer aldı.

Stripentol

Gil-Nagel ve ark.: Retrospektif bir çalışmada, gelişimsel ve epileptik ensefalopatileri olan 82 hastada ek tedavi olarak kullanılan stiripentol, 12 ayda %65 yanıt oranı ($\geq$ %50 nöbet azalması) gösterdi; Dravet ve Dravet olmayan hastalar arasında anlamlı bir fark yoktu. Hastaların %46'sında uyku hali ve iştah azalması gibi yan etkiler meydana geldi.

Steroidler;

- ▶ 60mg/kg oral prednisolone
- ▶ 2 hafta her gün, 12 hafta gün aşırı,
- ▶ 44 hasta , 30 hasta > %50 azalma nöbetsiz, 26 hasta nöbetsiz,
- ▶ 20 hasta 1 yıl nöbetsiz kalmış,
- ▶ 6 Hastada rölaps gözlenmiş,



Efficacy and prognosis of long-term, high-dose steroid therapy for Lennox–Gastaut syndrome

Donghwa Yang^{a,b}, Ji-Hoon Na^c, Se Hee Kim^b, Heung Dong Kim^b, Joon Soo Lee^b,
Hoon-Chul Kang^{b,*}



Review

Ketogenic Diets in the Management of Lennox-Gastaut Syndrome—Review of Literature

Urszula Skrobas * , Piotr Duda , Łukasz Bryliński , Paulina Drożak , Magdalena Pelczar and Konrad Rejdak

Table 2. Efficacy of classic ketogenic diet in Lennox-Gastaut syndrome.

Number of LGS Patients	Time of Assessment	Effectiveness ($\geq 50\%$ Seizure Reduction)	Effectiveness (Seizure-Free Status)	Side Effects	Additional Information	References
71	3rd month 6th month 12th month	70% 49% 42%	6% 1% 1%	Constipation, weight loss, kidney stones, hyperlipidemia, poor linear growth	-	Lemmon ME et al., 2012, [37]
15	18th month	33% *	20% *	Vomiting, hypoglycemia	5 of 20 children (25%) discontinued the diet within the first year due to a lack of effectiveness	Caraballo RH et al., 2014, [38]
68	Mean follow-up duration of 19.3 years	N/A	24%	N/A	-	Kim HJ et al., 2015, [39]
47	1st month 3rd month 6th month	32% 49% 43% *	4% 4% 10% *	Hyperlipidemia, gastrointestinal problems, fatigue, drowsiness	7 out of 47 patients discontinued the diet due to lack of effectiveness or inability to adhere to the diet	Zhang Y et al., 2016, [14]
7	12th week	29%	14%	Digestive symptoms, hypoglycemia	-	Wu Q et al., 2018, [40]

RESEARCH ARTICLE

Added value of corpus callosotomy following vagus nerve stimulation in children with Lennox–Gastaut syndrome: A multicenter, multinational study

Jonathan Roth¹ | Lottem Bergman¹ | Alexander G. Weil² |

	Drop attacks	Other seizure types
<i>n</i>	106	96
<50% reduction	77 (73%)	74 (77%)
50%–80% reduction	18 (17%)	16 (17%)
>80% reduction	6 (6%)	5 (5%)
Other	5 either temporary improvement or new drop attacks after VNS	1 temporary improvement

TABLE 2 Seizure outcome following corpus callosotomy surgery.

	Drop attacks			Other seizure types		
	<50% reduction	50%–80% reduction	>80% reduction	<50% reduction	50%–80% reduction	>80% reduction
Anterior	9 (26%)	11 (32%)	14 (41%)	15 (62%)	5 (21%)	4 (17%)
Complete [1 stage]	10 (14%)	21 (30%)	39 (56%)	23 (31%)	32 (43%)	19 (26%)
Complete [2 stages]	2 (40%)	–	3 (60%)	4 (80%)	–	1 (20%)
Complete [total]	12 (16%)	21 (28%)	42 (56%)	27 (34%)	32 (40%)	20 (27%)
Total, at the last follow-up	17 (17%)	30 (29%)	55 (54%)	38 (40%)	33 (35%)	24 (25%)



Tedavi algoritması

Lennox- Gastaut Sendromu

Tedavide Hedefler

- Optimum nöbet kontrolü
- Tedavi yan etki minimizasyonu
- Bilişsel,davranışsal etkilene dikkat
- Hayat kalitesini arttırmak
- Aile yükünü azaltmak

Valproat(ilk basamak tedavi);hamilelik olasılığı olan kadınlarda uzak durulmalı

Klobazam(sakatlığa neden olan düşme nöbetleri baskınken ilk basamak tedavi, değilken ikinci basamak;sedasyon, bilişsel,davranışsal sıkıntılarda dikkat)

Kannabidiol(ikinci basamak); klobazamla potansiyel sinerjistik etki; yoksa üçüncü basamak

Topiramet (kognitif durum, ulaşılabilirlik kullanılan tedavilerle uygunluğa göre iki, üç ya da dördüncü basamak)

Rufinamid(valproat ve klobazam kullanılmıyorsa ikinci basamak,yoksa üç veya dördüncü basamak)

Lamotrijin (valproat ile sinerjistik etki veya bilişsel/davranışsal kötüleşme olanda ikinci basamak, yoksa üç veya dördüncü basamak. Hızlı titrasyon gerekiyorsa uzak dur.

Fenfluramin (ileri basamak tedavi, JTK nöbet yoksa); Felbamat(kar-zarar oranı gözetilmeli)

Levetirasetam, Brivarasetam, Perampanel ve Zonisamid(ileri basamak tedavi)

Topiramet: bilişsel problem varsa kullanılmamalı

Levetirasetam: davranışsal problemlerde kullanılmamalı

Perampanel: sinirlilik varsa kullanılmamalı

Zonisamid: bilişsel problem varsa kullanılmamalı

Ganaxolon CDKL-5 eksikliğinde erken kullanılabilir

Senobamat ve lakozamid seçilmiş hastalarda kullanılabilir

Mümkünse Kullanılmamalı: Karbamazepin, esli karbamazepin, gabapentin, okskarbamazepin, fenitoin, pregabalin, vigabatrin

Farmakolojik Olmayan Tedavi

Devamlı fokalite ya da epileptik dalgalarda lezyonlarla hemisferik asimetri: REZEKTİF CERRAHİ

Düşme/atonik nöbeti engelleme: Kallozotomi

Spesifik etyoloji, gastrostomi, diyetle uyumlu aile, malnutrisyon veya büyüme geriliği yoksa : KETOJENİK DİYET

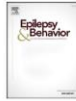
Nöromodülasyon: VNS, DBS,RNS

Epilepsy & Behavior 164 (2025) 110261

Contents lists available at ScienceDirect

Epilepsy & Behavior

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yebbeh



Review

Antiepileptic medications for Lennox-Gastaut Syndrome: Comprehensive review and proposed consensus treatment algorithm

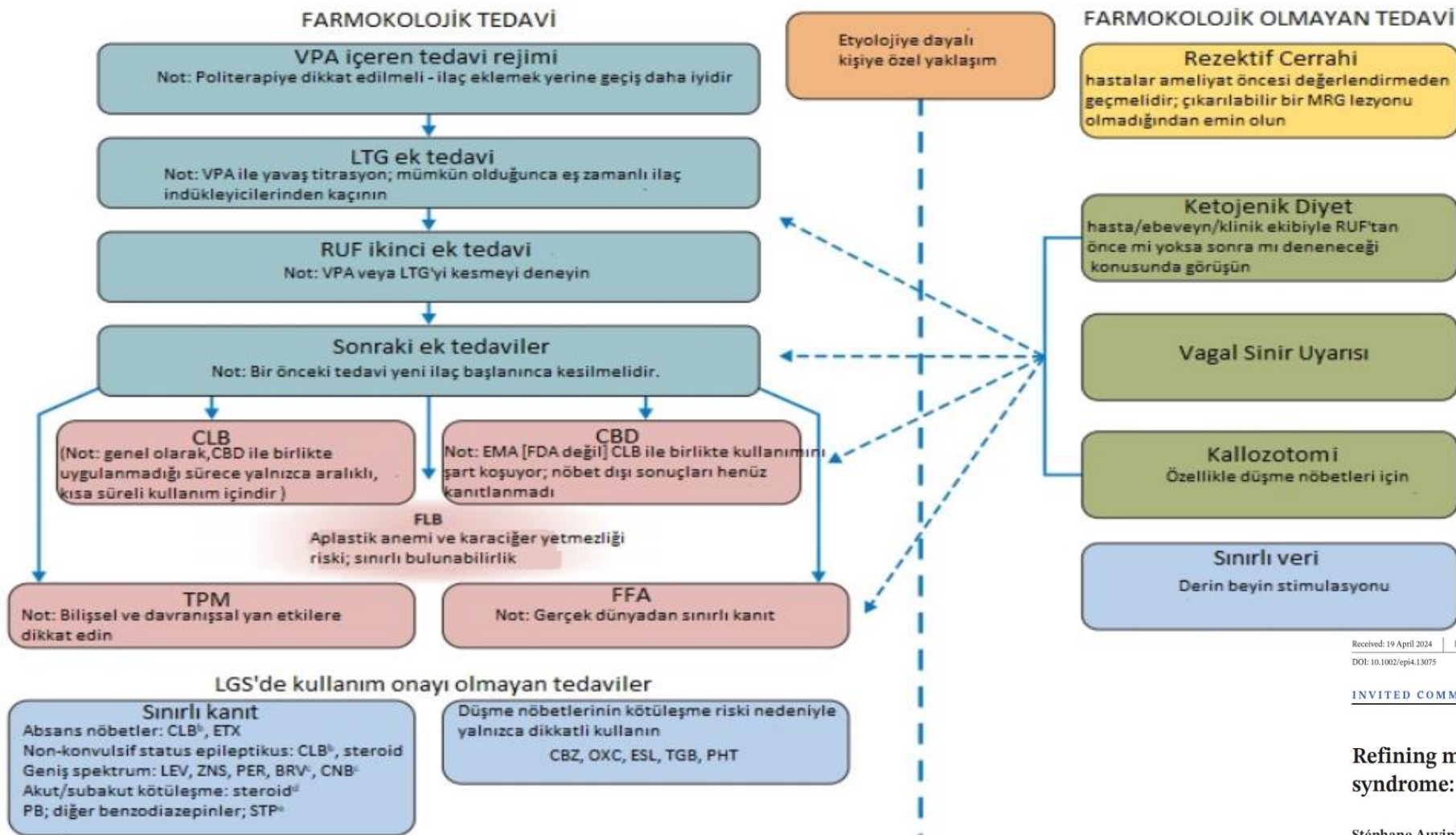
Debamani Samanta^{a,*}, Sonam Bhalla^b, Sonal Bhatia^c, Anthony L. Fine^d, Babitha Haridas^e, Cenal Karakas^f, Cynthia Guadalupe Keator^g, Hyun Yong Koh^h, M.Scott Perry^g, Carl E. Stafstrom^e, Jorge Vidaurreⁱ, Aaron E.L. Warren^j

^a Division of Child Neurology, Department of Pediatrics, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, AR, USA

^b Division of Child Neurology, Emory University/Children's Healthcare of Atlanta, USA

^c Department of Pediatrics, Division of Pediatric Neurology, Shriners Children's Hospital and Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

^d Division of Child and Adolescent Neurology, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA



Received: 19 April 2024 | Revised: 25 September 2024 | Accepted: 30 September 2024
DOI: 10.1002/epi4.13075

INVITED COMMENTARY

Epilepsia Open®

Refining management strategies for Lennox–Gastaut syndrome: Updated algorithms and practical approaches

Stéphane Auvin^{1,2,3} | Alexis Arzimanoglou⁴ | Mercè Falip⁵ | Pasquale Striano^{6,7} | J. Helen Cross⁸

ŞEKİL 1

LGS'li yeni tanı almış hasta veya halihazırda tedavi gören bir LGS hastası için tedavi algoritması. ^a:En yaygın nöbet tipine göre düşünülebilir; ^b:CLB, bir randomize kontrollü çalışma veya yüksek düzeyli çalışma doğrulaması olmaksızın kullanılır; ^c:BRV ve CNB, LGS'de herhangi bir spesifik kanıt olmaksızın geniş spektrumlu ASM'lerdir; ^d:Klinik hedeflerle; ^e:VPA ve/veya CLB ile kombinasyon halinde.

BRV, brivarasetam; CBD, kannabidiol; CBZ, karbamazepin; CLB, klobazam; CNB, cenobamat; EMA, Avrupa İlaç Ajansı; ESL, eslikarbazepin asetat; ETX, etosüksimid; FDA, Gıda ve İlaç Dairesi; FFA, fenfluramin; FLB, felbamat; LEV, levetirasetam; LGS, Lennox–Gastaut sendromu; LTG, lamotrigin; OXC, okskarbazepin; PB, fenobarbital; PER, perampanel; PHT, fenitoin; RUF, rufinamid; STP, stiripentol; TGB, tiagabin; TPM, topiramat; VPA, sodyum valproat; ZNS, zonisamid

Bulgular-7. Multimodal tedavi yaklaşımı

- Farmakoterapi (n=356) ,
- İmmünoterapi (n=162),
- Ketojenik diyet (n=51),
- Nöromodülasyon (vns) (n=65),
- Corpus callasotomi (n=9) ve
- Rezektif cerrahi (n=7) seçenekleri kullanılmıştır

Lennox Gastaut Sendromunda Multimodal
Tedavi Yaklaşımları ve Elektroklinik Sonuçlar

Anti-Nöbet Tedavi

- VPA+LTG 123 (% 33.4)
- RUF 91 (%24.9)
- CLB 244 (%66,7)
- FBM 11 (%3)
- FFA 3 (% 0.8)
- TPM 166 (%45,4)
- CBD 14 (%3,6)

		ETYOLOJİ					p
	EEG	Bilinmeyen (%)	Genetik n (%)	Immun-İnfeksiyöz (%)	Yapısal n (%)	Total	
VPA+LTG	I	3 (75.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (25.0)	4 (100)	X ² =10.304 p _e =0.318
	II	6 (37.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	9 (56.3)	16 (100)	
	III	14 (26.9)	5 (9.6)	1 (1.9)	32 (61.5)	52 (100)	
	IV	38 (36.9)	14 (13.6)	7 (6.8)	44 (42.7)	103 (100)	
Add on CLB	I	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	3 (100)	X ² =19.232 p _e =0.013
	II	11 (23.9)	3 (6.5)	1 (2.2)	31 (67.4)	46 (100)	
	III	18 (19.8)	8 (8.8)	3 (3.3)	62 (68.1)	91 (100)	
	IV	36 (31.9)	18 (15.9)	10 (8.8)	49 (43.4)	113 (100)	
Add-on Inovelon	II	5 (31.3)	3 (18.8)	0 (0.0)	8 (50.0)	16 (100)	X ² =10.274 p _e =0.109
	III	6 (18.2)	2 (6.1)	1 (3.0)	24 (72.7)	33 (100)	
	IV	15 (29.4)	10 (19.6)	5 (9.8)	21 (41.2)	51 (100)	
Add-on Cannabidiol	I	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	X ² =4.789 p _e =0.565
	III	1 (14.3)	4 (57.1)	0 (0.0)	2 (28.6)	7 (100)	
	IV	3 (21.4)	5 (35.7)	1 (7.1)	5 (35.7)	14 (100)	
Add-on Felbamat	II	2 (28.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (71.4)	7 (100)	X ² =6.667 p _e =0.137
	III	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	5 (100)	5 (100)	
	IV	1 (33.3)	1 (33.3)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100)	
Spesifik Tedavi ve Immunoterapi	I	2 (33.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (66.7)	6 (100)	X ² =17.649 p _e =0.041
	II	5 (23.8)	3 (14.3)	0 (0.0)	13 (61.9)	21 (100)	
	III	3 (14.3)	1 (4.8)	0 (0.0)	17 (81.0)	21 (100)	
	IV	2 (6.7)	10 (33.3)	3 (10.0)	15 (50.0)	30 (100)	
Spesifik Tedavi ve Precision Tedavi	II	0 (0.0)	4 (66.7)	0 (0.0)	2 (33.3)	6 (100)	X ² =4.382 p=0.705
	III	1 (12.5)	2 (25.0)	0 (0.0)	5 (62.5)	8 (100)	
	IV	1 (5.9)	5 (29.4)	1 (5.9)	10 (58.8)	17 (100)	

Bulgular. 13. LGS: Etiyoloji Temelli Gruplar & Tedavi Karşılaştırması -EEG grade

- Gruplar, EEG durumuna göre tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldığında; CLB ve immunoterapi tedavileri ile anlamlı fark vardı.

Lennox Gastaut Sendromunda Multimodal Tedavi Yaklaşımları ve Elektroklinik Sonuçlar

Betül Diler Durgut¹, Ali Cansu², Dilek Türkmen³, Tuğba Hırfanoğlu⁴, Esra Serdaroğlu⁴, Hakan Gümüş³, Neslihan Çelikoğlu³, Pervane Amrahova⁴, Fatma Kuşgöz⁵, Pınar Özkan Kart⁶, Tülay Kamaşak², Beril Dilber² Yavuz Atas⁷, Seda Kanmaz⁷, Erdem Şimşek⁷, Mehpere Sarı Yanartaş⁸, Nur Çalışkan⁹, Meryem Hilal Altaş¹⁰, Esra Özpinar¹¹, Ezgi Çağlar¹², Betül Kılıç¹¹, Yasemin Topçu¹¹, Sevim Şahin², Çetin Okuyaz¹², Kürşad Aydın¹¹, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹⁰ Deniz Yılmaz¹⁰, Ayca Ünalp⁹, Şenay Haspolat⁸, Ebru Arhan⁴, Nihal Olgaç Dündar¹³, Pınar Gençpinar¹³ Sanem Yılmaz⁷ Hüseyin per³, Mehmet Canpolat⁸, Sefer Kumandaş³, Ayşe Serdaroğlu⁴, Su Özgür¹⁴, Hasan Tektürlü⁷

(I) Normalleştirme; (II) Fokal veya tek taraflı keskin dalga deşarjları olmaksızın yavaş ve disorganize zemin (III) Fokal veya tek taraflı keskin dalga deşarjlarıyla birlikte yavaş ve disorganize zemin, (IV) Jeneralize diakin yavaş dalga (GSSW) deşarjları, Jeneralize paroksizmal hızlı aktiviteler (GPFA'lar) ve multifokal keskin dalga deşarjlarıyla birlikte yavaş ve disorganize zemin

Erişim engelleri



- ▶ **Formülasyon formları da ilaca erişimde rol oynamaktadır.**
- ▶ **Nöbetler arttığında hızlı bir şekilde ilaç tedavisi verilmesi gerektiği durumda LGS onayı bulunan hiçbir ilacın - valproat levetirasetam,lakozamid aksine- İV formu bulunmamaktadır.**
- ▶ **Ayrıca rufinamid, felbamat, fenfluramin, kannabidiol gibi ilaçlara bazı ülkelerde bölgesel olarak ulaşım sıkıntıları bulunabilmektedir.**





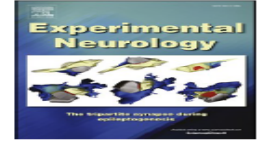
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi



Contents lists available at [ScienceDirect](#)

Experimental Neurology

journal homepage: www.elsevier.com/locate/yexnr



Research paper

Clinical efficacy and safety of cannabidiol for pediatric refractory epilepsy indications: A systematic review and meta-analysis

Ashna Talwar^{a,b}, Emily Estes^{a,c}, Rajender Aparasu^b, Doodipala Samba Reddy^{a,*}

^a Department of Neuroscience and Experimental Therapeutics, School of Medicine, Texas A&M University Health Science Center, Bryan, TX, USA

^b Department of Pharmaceutical Health Outcomes and Policy, College of Pharmacy, University of Houston, 4349 Martin Luther King Boulevard, Houston, TX, USA

^c Texas Tech University Health Sciences Center El Paso, El Paso, TX, USA



İlaç seçiminde bilişsel, davranışsal komorbiditeler

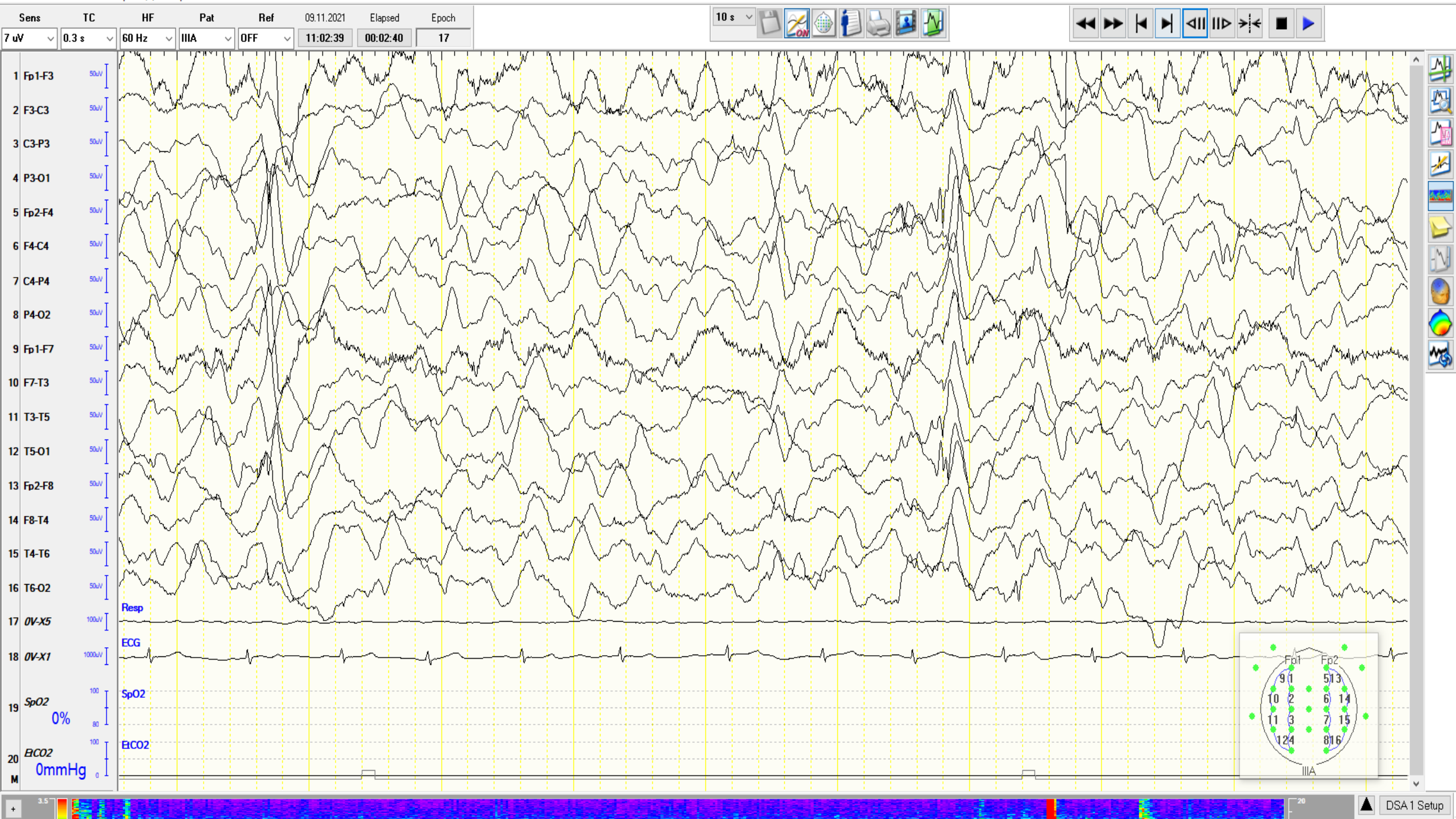


- İlaç seçiminde hedef sadece nöbetsizlik sağlama görüşünden hayat kalitesi, bilişsel ve davranışsal değişikliklerin göz önünde tutulduğu daha geniş bir yelpazeye değişmektedir.
- Davranışsal ve duygusal etkiler açısından valproat ve lamotrijin daha iyi tolere edilirken levetirasetam, perampanel, benzodiazepinler, zonisamid negatif sonuçlar göstermektedir.
- Klobazam kullanan hastaların %13'ü ilaç doz arttırımındayken sinirlilik göstermekte olup 3-4 ay içerisinde bu durum çözülmektedir. Başka bir çalışmadaysa hastaların %50'sinde klobazam tedavisi ile hayat kalitesinde artış izlenmiştir.

İlaç seçiminde bilişsel, davranışsal komorbiditeler



- ▶ **Rufinamidin bilişsel, adaptif ve duygudurum istatiksel olarak anlamlı bir değişiklik yapmadığı yakın zamanlı bir prospektif gözlemsel çalışmada izlenmiştir.**
- ▶ **%80'i LGS tanılı 498 ebeveynin katıldığı bir çalışmada, kannabidiol tedavisi sonrasında uyanıklık, kognisyon, duygudurum, dil ve iletişim günlük aktiviteler, uyku ve fiziksel fonksiyonlarda belirgin ilerleme olduğu ebeveynler tarafından belirtildi.**
- ▶ **Yüksek dozlarda fenfluramin tedavisi davranışsal uyum, kognitif uyum ve genel uygulayıcı fonksiyonlarda iyileşme ile ilişkili bulundu.**



Long-term prognosis of patients with Lennox—Gastaut syndrome in recent decades



Hyo Jeong Kim^{a,b}, Heung Dong Kim^a, Joon Soo Lee^a,
Kyoung Heo^c, Dong-Seok Kim^d, Hoon-Chul Kang^{a,*}

- 18-35 yaş 68 Hasta retrospektif taranmış
- Ortalama takip süresi 19,3 yıl
- 26 hasta antiepileptik tedavi almış 6 hasta nöbetsiz
- KD,VNS,CC,Cerrahi
- Yavaş diken ve paroksizmal hızlı aktivite %50 hastada kaybolmuş , multifokal, fokal epileptik aktivite

