

Lennox Gastaut Sendromunda Multimodal Tedavi Yaklaşımları ve Elektroklinik Sonuçlar

[Betül Diler Durgut¹](#), Ali Cansu², Dilek Türkmen³, Tuğba Hirfanoğlu⁴, Esra Serdaroğlu⁴, Hakan Gümüş³, Neslihan Çelikoğlu³, Pervane Amrahova⁴, Fatma Kuşgöz⁵, Pınar Özkan Kart⁶, Tülay Kamaşak², Beril Dilber², Yavuz Ataş⁷, Seda Kanmaz⁷, Erdem Şimşek⁷, Mehpere Sarı Yanartaş⁸, Nur çalışan⁹, Meryem Hilal Altaş¹⁰, Esra Özpınar¹¹, Ezgi Çağlar¹², Betül Kılıç¹¹, Yasemin Topçu¹¹, Sevim Şahin², Çetin Okuyaz¹², Kürşad Aydın¹¹, Ayşegül Neşe Çıtak Kurt¹⁰, Deniz Yılmaz¹⁰, Aycan Ünalp⁹, Şenay Haspolat⁸, Ebru Arhan⁴, Nihal Olgaç Dünder¹³, Pınar Gençpınar¹³, Sanem Yılmaz⁷, Hüseyin Per³, Mehmet Canpolat³, Sefer Kumandaş³, Ayşe Serdaroğlu⁴, Su Özgür¹⁴, Hasan Tekgöl⁷

- ¹ Giresun Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Giresun, Türkiye
² Karadeniz Teknik Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye
³ Erciyes Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye
⁴ Gazi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
⁵ Bakırçay Üniversitesi Çiğli Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye
⁶ Sağlık Bilimleri Üniversitesi Kanuni Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Trabzon, Türkiye
⁷ Ege Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
⁸ Akdeniz Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye
⁹ Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, İzmir, Türkiye
¹⁰ Ankara Bilkent Şehir Hastanesi, Çocuk Nörolojisi Kliniği, Ankara, Türkiye
¹¹ İstanbul Medipol Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
¹² Mersin Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, Mersin, Türkiye
¹³ İzmir Katip Çelebi Üniversitesi, Çocuk Nörolojisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye
¹⁴ Ege Üniversitesi, EgeSAM-Bedir Atasever Solunum Araştırmaları Merkezi, İzmir, Türkiye



Giriş

- Lennox-Gastaut Sendromu (LGS) tanımı, ILAE Epilepsi ve Epileptik Sendromlar Sınıflandırması üzerindeki devam eden çalışmalar doğrultusunda hala geliştirilmektedir.
- LGS uzun dönem sonuçlarında, tedavi dirençli nöbetlerin yer alması tedavi güçlüğüne devam eden bir sorun olduğunu göstermektedir.



LGS- ILAE Sendrom Tanımlayıcıları-2022

Kategori	Zorunlu Uyarılar	Dışlayıcı Kriterler
Nöbet Tipleri	- Tonik nöbetler - Tonik nöbetlere ek olarak aşağıdakilerden en az biri: • Atipik absans • Atonik • Myoklonik • Bilinç bozulmasıyla fokal nöbet • Jeneralize tonik–klonik • Nonkonvülsif status epileptikus • Epileptik spazmlar	Jeneralize spike-wave paterni olmaksızın kalıcı fokal anormallikler
EEG Bulguları	- <2.5 Hz'lik jeneralize yavaş spike-and-wave kompleksleri (veya önceki EEG'de bu bulgunun varlığı) - Uykuda jeneralize paroksizmal hızlı aktivite (veya önceki EEG'de bu bulgunun varlığı)	Düşük frekanslarda fotoparoksizmal yanıt (CLN2 hastalığı düşünülebilir)
Başlangıç Yaşı	<18 yaş	>8 yaş
Uzun Dönem Sonuç	- İlaçlara dirençli epilepsi - Hafiften derine kadar değişebilen entelektüel yetersizlik	—

Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, et al. 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. Epilepsia. 2022 Jun;63(6):1398-1442.

LGS- Yeni yaklaşımlar



- Genetik, nörogörüntüleme ve immünolojik alanlardaki önemli ilerlemeler, etiyoloji ve farklı fenotip çeşitliliğini arttırmaktadır.
- Etiyolojilerin artan şekilde tanımlanması,
 - etyoloji spesifik tedavileri ve
 - potansiyel genetik tedavileri gündeme getirmiştir

LGS- Tedavi yaklaşımları



LGS ile ilişkili nöbetleri olan çocuklarda, **tekli tedavi yöntemleriyle nöbetsizlik sağlama olasılığı düşüktür.**



Bu sebeple erken dönemde **multimodal tedavi yaklaşımı** önerilmektedir.



Birden fazla antinöbet ilaç sonrası: **Ketojenik diyet (KD)** ve **vagal sinir stimülasyonu (VNS)** uygulanabilir.



Epilepsi cerrahisi, farmakoterapi ve diyet tedavisine dirençli hastalar için düşünülmelidir.

Amaç

Bu çok merkezli çalışmada, LGS'de multimodal tedavi yaklaşımlarının, elektroklinik özellikleriyle birlikte değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar & Metod-1

- Bu çok merkezli retrospektif çalışmada,
 - 13 merkezden 2024 Ocak–2024 Kasım tarihleri arasında
 - LGS tanılı hastaların verileri incelendi.
- Klinik bulgular, genetik sonuçlar, EEG bulguları, uygulanan tedavi yaklaşımları ve tedaviye yanıtlar değerlendirildi.
- LGS tanısı, çalışma öncesi oluşturulan uzman bir ekip tarafından güncel tanı kriterlerine göre doğrulandı.

Metod-2 LGS Subgrup Tanımlamaları

- **Etyolojiye göre:** ILAE 2022'ye göre yapısal, genetik, enfeksiyöz/immün ve bilinmeyen etyolojili.
- **Etiyopatogeneze temelli:** Belirlenen (semptomatik/kriptogenetik) ve belirlenemeyen (idiyopatik) etyoloji.
- **Epileptogeneze temelli:** LGS öncesi epileptik ensefalopatili (evrimli) ve olmayanlar (evrimsiz).

Metod-3. Tedavi Protokolleri:

Multimodal tedavi yaklaşımı 6 ana basamakta ele alındı:

- **Sendrom-spesifik nöbet önleyici ilaçlar (ASM)**
- **Genetik hedefli (Precision) tedavi**
- **İmmünoterapi (steroid/IVIG)**
- **Ketojenik diyet**
- **Nöromodülasyon (VNS)**
- **Cerrahi tedavi**

Metod 4. Tedavi Yanıtlarının Elektroklinik Değerlendirilmesi:

- Elektroklinik yanıtlar, nöbet sıklığı bulgularına göre dört gruba ayrıldı:
 - (I) etkisiz,
 - (II) <%50 azalma,
 - (III) >%50 azalma,
 - (IV) tam yanıt.

Elektroklinik yanıtlar EEG bulgularına göre dört gruba ayrıldı

- (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 diken yavaş dalga (GSSW) deşarjları, Jeneralize paroksizmal hızlı aktiviteler (GPFA'lar) ve multifokal keskin dalga deşarjlarıyla birlikte yavaş ve disorganize zemin

Bulgular-1. Demografik veriler

- 356 hasta; 223'ü (%**62,6**) erkek, 133'ü (%**37,4**) kız
- Epilepsi tanısı yaş ortalaması $17,92 \pm 23,44$ ay
- LGS tanısı alma yaşı ortalaması **$65,13 \pm 43,94$** ay
- Epilepsi tanısı-LGS tanısı arasında geçen süre ortalama **$47,51 \pm 38,34$** ay
- Hastaların LGS tanısı ile takip edilme süresi ortalama $81,63 \pm 59,34$ ay

Bulgular-2. Nöbet semiyolojileri

Nöbet tipi	n (%)
Tonik	356 (100)
Atonik	244 (68.5)
Myoklonik	204 (57.3)
JTK	202 (56.7)
Farkındalığın bozulduğu fokal nöbet	125 (35.1)
Atipik absans	115 (32.3)
Non-konvulsiv status epileptikus	28 (7.9)
Epileptik spazm	161 (45.2)

Bulgular-3. Status Epileptikus

Status epileptikus	n (%)
Konvulzif	75 (21.1)
Non-konvulzif	26 (7.3)
Her ikisi	3 (0.8)
Konvulzif status epileptikus tipi	
JTK	57(16)
Tonik status	12 (3.4)
Fokal motor	2 (0.6)
Atipik absans	5 (1.5)
Son muayene nöbet sıklığı	
Günlük	212 (59.6)
Haftalık	45 (12.6)
Aylık	39 (11.9)
< ayda 1 nöbet	28 (7.9)
Nöbetsiz	32 (9)

Bulgular-4. Etyolojik tanımlamalar

Etiyoloji n (%)	Subgruplar	n (%)
Yapısal 197 (55.3)	1.HİE-asfiksi	118 (45.6)
	2.SGA	59 (22.8)
	3.Diğer yapısal	20 (7.7)
	IKK	6
	Stroke	5
	Ensefalomalazi	3
	Hipoglisemi sekeli	2
	Travma	3
	MTS	1

İmmun-Enfeksiyöz 19 (5.3)	Menenjit	9
	HSV ensefaliti	4
	Ensefalit	3
	Meningoensefalit	2
	Otoimmün ensefalit	1
Etiology-unknown group 97 (27.2)		97 (27.2)

Genetik (12.1)

43

1.Genetic-cellular disorders

CDKL5 mut
chrna4 mutasyonu
kcnq2
KCNT 2 c.1513G>A Heterozigot OD, DEE
SCN2A ilişkili epilepsi
SCN2A ve SLC13A5 heterozigot mutasyon
SCN9A homozigot,

2.Genetic-pathway disorders

Biyotinidaz eksikliği
Glut-1
INAD
Kompleks 1 eksikliği + Biotinidaz eksikliği
LAFORA
Molibden kofaktör eksikliği
MPS4A
L-2 -HGDH Gen Analizi : Pozitif
Tiamin metabolizma bozukluğu
Tuberosklerosis (TSC1 / TSC2)

3.Genetic-Etiopathogenetic undefined group

16p13.11 rekürren mikroduplikasyon
1p36 Delesyon sendromu
5q14.3 Delesyon syndrome
Bowen-Conradi Sendromu
cacna1 (vus), kat6a
CENPF mutasyonu
KBG syndrome,ankrd1 patojenik varyant
Rett sendromu
Opitiz GBB sendromu
pura gen mutasyonu
marinescho sjogren
Lizensefali-Miller-Dicher sendromu
Phace sendromu

10 (3.9)

4
1
1
1
1
1
1

19 (7.3)

1
1
1
1
1
1
1
1
1
10

14 (5.4)

1
1
1
1
1
1
1
1
1
1
1

Bulgular-5. Epileptogenezis temelli yaklaşım

- Evolüsyonsuz n=204 (%57,3)
- Evolüsyonlu LGS n=152 (%42,7)
 - 113'ünde (%31,7) infantil epileptik spazm sendromu,
 - 25'inde (%7) Ohtahara sendromu
 - 5'inde (%1,4) CSWS,
 - 4'ünde (%1.1) atipik benign parsiyel epilepsi, sonrası evolüsyon vardı.

Bulgular-6. Multimodal tedavi yaklaşımı

- Farmakoterapi n=356 (%100)
- İmmünoterapi n=162 (%44,1)
- Ketojenik diyet n=51 (%13,9)
- Nöromodülasyon (vns) n=65 (%17,7)
- Corpus callasotomi n=9 (%2,5) ve
- Rezektif cerrahi n=7 (%1.9) seçenekleri kullanılmıştır

Bulgular-7. Farmakoterapi

ASM	n(%)	Etkinlik- nöbet sayısında %50 azalma (%)
VPA+LTG	123 (33,4)	26,7
RUF	91 (24.9)	33
CLB	244 (66,7)	36,7
FBM	11 (3)	46
CBD	11(3)	14,3
FFA	3(0,8)	

Bulgular-8. Hassas tıp & precision therapy

Gen tanımlı tedavi yaklaşımı

	Drug		n
Precision therapy			
TSC2	Vigabatrin	Seçildi	5
TSC 1	Everolimus	Seçildi	1
Biotinidase deficiency	Biyotin	Seçildi	1
SCN2A	Lacosamid	Seçildi	2
KCNT2	Valproik asit	Seçildi	1
SCN2A ve SLC13A5	Oxcarbazepin	Kaçıldı	1
Potential PCT			
CDKL5 mut			
KCNQ2			
KCNT 2 c.1513G>A Heterozigot OD			
Biyotinidaz eksikliği			
Glut-1			
Kompleks 1 eksikliği+Biotinidaz eksikliği			
Molibden kofaktör eksikliği			
Tiamin metabolizma bozukluğu			
Hipotetic PCT			

- On bir hastada gen ilişkili tedavi uygulanmıştı.
- Genetik testler ile saptanan varyantlar arasında (n=43) gen hedefli tedavi (precision therapy) oranımız %26 (11/43) saptandı.

Bulgular-9. Nörogelişimsel Problemler

Total nörogelişimsel problem gösteren hasta sayısı: n= 193

- **Agresyon:** n= 131 hasta (%36,8)
- **Otizm Spektrum Bozukluğu (OSB):** n=88 (%24,7)
- **Dikkat Eksikliği ve Hiperaktivite Bozukluğu (DEHB):** n=80 (%22,5)
- **Anksiyete:** n=45 (%12,6)
- **Psikoz:** n=2 (%0,6)

Bulgular-10. Bilişsel Durum

- **LGS'li Hastalarda Bilişsel Son Durum:**
 - Ağır bilişsel gerilik: %61,8
 - Orta derecede bilişsel gerilik: %25,3
 - Hafif bilişsel gerilik: %12,9
- **Bilişsel Durum Değerlendirme Yöntemi:**
 - Psikometrik test ile değerlendirilen: 112 hasta (%31,5)
 - Klinik muayene ve özel eğitim ihtiyacına göre değerlendirilen: 244 hasta (%68,5)

Bulgular-11. Etiyoloji & Evolusyon & Status Epileptikus İlişkisi

		ETYOLOJİ					
		Bilinmeyen (%)	Genetik n (%)	Immun-Infeksiyöz (%)	Yapısal n (%)	Total	p
Evolusyon	naif	73 (35.8)	26 (12.7)	12 (5.9)	93 (45.6)	204 (100)	$X^2=21,428$ $p<0.001$
	evolusyonlu	24 (15.8)	17 (11.2)	7 (4.6)	104 (68.4)	152 (100)	
Status Epileptikus	hayır	72 (28,2)	32 (12,5)	15 (5,9)	136 (53,3)	255 (100)	$X^2=1,640$ $p=0,659$
	evet	25 (24,8)	11 (10,9)	4 (4,0)	61 (60,4)	101 (100)	

			ETYOLOJİ				Total	p
	Nöbet Durumu		Bilinmeyen (%)	Genetik n (%)	Immun-İnfeksiyöz (%)	Yapısal n (%)		
VPA ve Lamotrijine	%50den fazla	düzelme	19 (43.2)	7 (15.9)	1 (2.3)	17 (38.6)	44 (100)	X ² =12.7 69 p _e =0.114
	%50den az	düzelme	18 (23.1)	11 (14.1)	5 (6.4)	44 (56.4)	78 (100)	
	tam yanıt, nöbet durdu		2 (40.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (60.0)	5 (100)	
	hiç etkisi olmadı		17 (44.7)	1 (2.6)	2 (5.3)	18 (47.4)	38 (100)	
Add-on Clobazam	%50den fazla	düzelme	20 (21.3)	13 (13.8)	5 (5.3)	56 (59.6)	94 (100)	X ² =4.29 9 p _e =0.897
	%50den az	düzelme	25 (26.9)	9 (9.7)	6 (6.5)	53 (57.0)	93 (100)	
	tam yanıt, nöbet durdu		1 (12.5)	1 (12.5)	0 (0.0)	6 (75.0)	8 (100)	
	hiç etkisi olmadı		18 (29.5)	6 (9.8)	5 (8.2)	32 (52.5)	61 (100)	
Add-on Inovelon	%50den fazla	düzelme	6 (19.4)	6 (19.4)	4 (12.9)	15 (48.4)	31 (100)	X ² =9.18 5 p _e =0.429
	%50den az	düzelme	10 (34.5)	4 (13.8)	1 (3.4)	14 (48.3)	29 (100)	
	tam yanıt, nöbet durdu		4 (57.1)	1 (14.3)	0 (0.0)	2 (28.6)	7 (100)	
	hiç etkisi olmadı		6 (22.2)	3 (11.1)	1 (3.7)	17 (63.0)	27 (100)	
Add-on Cannabidiol	%50den fazla	düzelme	0 (0.0)	2 (66.7)	0 (0.0)	1 (33.3)	3 (100)	X ² =7.00 6 p _e =0.413
	%50den az	düzelme	3 (50.0)	2 (33.3)	0 (0.0)	1 (16.7)	6 (100)	
	hiç etkisi olmadı		1 (8.3)	4 (33.3)	1 (8.3)	6 (50.0)	12 (100)	
Add-on Felbamat	%50den fazla	düzelme	1 (14.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (85.7)	7 (100)	X ² =7.27 3 p _e =0.306
	%50den az	düzelme	2 (50.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (50.0)	4 (100)	
	tam yanıt, nöbet durdu		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	1 (100)	
	hiç etkisi olmadı		0 (0.0)	1 (33.3)	0 (0.0)	2 (66.7)	3 (100)	
İmmünoterapi	%50den fazla	düzelme	9 (16.4)	9 (16.4)	2 (3.6)	35 (63.6)	55 (100)	X ² =15.5 27 p _e =0.113
	%50den az	düzelme	6 (15.0)	4 (10.0)	3 (7.5)	27 (67.5)	40 (100)	
	tam yanıt, nöbet durdu		4 (36.4)	2 (18.2)	0 (0.0)	5 (45.5)	11 (100)	
	hiç etkisi olmadı		13 (46.4)	1 (3.6)	1 (3.6)	13 (46.4)	28 (100)	

Bulgular 12. LGS: Etyoloji & Tedavi İlişkisi-Nöbet Durumu

- Gruplar, nöbet durumuna göre tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldığında, hiçbir tedavi seçeneğinde anlamlı fark yoktu.

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

		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)	

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

		YAPISAL ETYOLOJİ				Test istatistiği; p-değeri
Tedavi	EEG	SGA	HIA-Asfiksi	Diğer	Total	
VPA+LTG	I	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	X2=5.191 pe=0,508
	II	2 (22.2)	5 (55.6)	2 (22.2)	9 (100)	
	III	11 (34.4)	16 (50.0)	5 (15.6)	32 (100)	
	IV	22 (50.0)	18 (40.9)	4 (9.1)	44 (100)	
	Total	36 (41.9)	39 (45.3)	11 (12.8)	86 (100)	
Add-on CLB	I	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100)	X2=5.413 pe=0,485
	II	6 (19.4)	23 (74.2)	2 (6.5)	31 (100)	
	III	22 (35.5)	33 (53.2)	7 (11.3)	62 (100)	
	IV	17 (34.7)	25 (51.0)	7 (14.3)	49 (100)	
	Total	46 (31.7)	83 (57.2)	16 (11.0)	145 (100)	
Add-on Inovelon	II	3 (37.5)	4 (50.0)	1 (12.5)	8 (100)	X2=2.009 pe=0,795
	III	10 (41.7)	10 (41.7)	4 (16.7)	24 (100)	
	IV	8 (38.1)	12 (57.1)	1 (4.8)	21 (100)	
	Total	21 (39.6)	26 (49.1)	6 (11.3)	53 (100)	
Add-on Cannabidiol	III	1 (50.0)	1 (50.0)	0 (0.0)	2 (100)	NA
	IV	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	5 (100)	
	Total	3 (42.9)	2 (28.6)	2 (28.6)	7 (100)	
Add-on Felbamat	II	2 (40.0)	3 (60.0)	0 (0.0)	5 (100)	NA
	III	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	5 (100)	
	IV	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	
	Total	5 (45.5)	5 (45.5)	1 (9.1)	11 (100)	
Spesifik Tedavi ve Immunoterapi	I	2 (50.0)	2 (50.0)	0 (0.0)	4 (100)	X2=1.061 pe=0,975
	II	4 (30.8)	8 (61.5)	1 (7.7)	13 (100)	
	III	6 (35.3)	10 (58.8)	1 (5.9)	17 (100)	
	IV	4 (26.7)	10 (66.7)	1 (6.7)	15 (100)	
	Total	16 (32.7)	30 (61.2)	3 (6.1)	49 (100)	

Bulgular 14.LGS: Yapısal etyoloji temelli subgruplar & Tedavi Karşılaştırılması - EEG Grade

- Yapısal subgruplar, EEG durumuna göre tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldığında; hiçbir tedavide gruplar arasında fark saptanmadı.

		GENETİK ETYOLOJİ				Test istatistiği; p-değeri
Tedavi	EEG	genetik pathway disorder	genetic etiopathpge netic undef	Genetic Cellular Disorders	Total	
Tedavi VPA+LTG	II	0 (0.0)	1 (100)	0 (0.0)	1 (100)	X2=3.393 p=0,577
	III	3 (60.0)	1 (20.0)	1 (20.0)	5 (100)	
	IV	5 (35.7)	4 (28.6)	5 (35.7)	14 (100)	
	Total	8 (40.0)	6 (30.0)	6 (30.0)	20 (100)	
Add-on CLB	II	1 (33.3)	2 (66.7)	0 (0.0)	3 (100)	X2=4.111 p=0,450
	III	5 (62.5)	2 (25.0)	1 (12.5)	8 (100)	
	IV	6 (33.3)	6 (33.3)	6 (33.3)	18 (100)	
	Total	12 (41.4)	10 (34.5)	7 (24.1)	29 (100)	
Add-on Inovelon	II	0 (0.0)	2 (66.7)	1 (33.3)	3 (100)	NA
	III	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (100)	2 (100)	
	IV	2 (20.0)	4 (40.0)	4 (40.0)	10 (100)	
	Total	2 (13.3)	6 (40.0)	7 (46.7)	15 (100)	
Add-on Cannabidiol	III	4 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (100)	NA
	IV	2 (40.0)	1 (20.0)	2 (40.0)	5 (100)	
	Total	6 (66.7)	1 (11.1)	2 (22.2)	9 (100)	
Add-on Felbamat	IV	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	1 (100)	NA
	Total	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	1 (100)	
Spesifik Tedavi ve Immunoterapi	II	3 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (100)	X2=5.600 p=0,302
	III	1 (100)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (100)	
	IV	3 (30.0)	3 (30.0)	4 (40.0)	10 (100)	
	Total	7 (50.0)	3 (21.4)	4 (28.6)	14 (100)	

Bulgular. 15. LGS: Genetik Etyoloji Temelli Subgruplar & Tedavi Karşılaştırması -EEG

- Genetik subgruplar, EEG durumuna göre tedavi etkinliği açısından karşılaştırıldığında; hiçbir tedavide gruplar arasında fark saptanmadı.

(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 diakn yavaş dalga (GSSW) deşarjları, Jeneralize paroksizmal hızlı aktiviteler (GPFA'lar) ve multifokal keskin dalga deşarjlarıyla birlikte yavaş ve disorganize zemin



Tartışma

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

Stéphane Auvin ^{1 2 3}, Alexis Arzimanoglou ⁴, Mercè Falip ⁵, Pasquale Striano ^{6 7}, J Helen Cross ⁸

- Son yıllarda LGS tedavisinde
 - basamaklı yaklaşım önerileri giderek daha fazla önem kazanmaktadır.
- Auvin ve arkadaşları tarafından 2024 yılında geliştirilen, güncel kanıtları entegre eden uzlaşıya dayalı algoritmaya göre;
 - ilk basamak tedavi **valproik asit** ile başlanması,
 - ikinci basamakta **lamotrijin** ile ek tedavi,
 - üçüncü basamakta **rufinamid**,
 - dördüncü basamakta ise **klobazam, kannabidiol, fenfluramin veya felbamat** gibi seçeneklerin değerlendirilmesi önerilmektedir (6).

Anti-seizure medications for Lennox-Gastaut syndrome

Francesco P

4 5

Sara Matricardi⁶

- 2021 yılında yayımlanan
 - Cochrane veri tabanı,
 - MEDLINE,
 - PubMed,
 - Embase,
 - ClinicalTrials.gov ve
 - Dünya Sağlık Örgütü
- Rabbomize kontrollü çalışmaları ve diğer çalışmaları dahil edildiği bir

Monoterapi ve ek ASM'lerin birebir karşılaştırmalı çalışmaların eksik olduğu

Lamotrigin ve rufinamid ile nöbet azalması yüksek kanıt düzeyinde

Diğer ek ASM'lerin genel nöbet durdurma veya azaltma için kanıtların düşük - çok düşük

Gelecekteki araştırmalar ASM'lerin yaşa özgü etkinliğini ve **altta yatan etiyolojileri** hedeflemelidir.

Efficacy and safety of antiseizure medication for Lennox-Gastaut syndrome: a systematic review and network meta-analysis

Lanlan Zhang¹, Juan Wang¹, Chengzhong Wang¹

- LGS hastalarında antiepileptik ilaçların **etkinliğini** karşılaştırmak ve sıralamak.
- Ana ölçüt: Drop nöbetlerinde **aylık nöbet sıklığında $\geq$ %50 azalma**.
- **8 RCT** (1171 hasta) ve **6 ASM** (lamotrijin, rufinamid, kannabidiol, topiramet, klobazam, felbamat) incelendi.
 - **Rufinamid, kannabidiol ve topiramet** en yüksek yanıt oranına sahipti.
 - Bu üç tedavi arasında **anlamlı bir fark** bulunmadı.

Short-term and long-term efficacy and safety of antiseizure medications in Lennox Gastaut syndrome: A network meta-analysis

Nagita Devi ¹, Priyanka Madaan ², Rizwan Ameen ¹, Jitendra Kumar Sahu ², Dipika Bansal ³

- Randomize kontrollü çalışmalar (RCT) ve açık etiketli uzatma (OLE) çalışmaları dahil edildi.
- Ana etkinlik ölçütü: Drop nöbet sıklığında $\geq$ %50 azalma.
- 15 çalışma, 1263 hasta (2–54 yaş) değerlendirildi.
- 6 ASM incelendi: Kannabidiol (CBD), Klobazam (CLB), Felbamat (FLB), Lamotrijin (LTG), Rufinamid (RFM), Topiramet (TPM).
- **Yüksek doz klobazam (CLB_H), kannabidiol (CBD) ve rufinamid (RFM)** kısa ve uzun dönemde en etkili ASM'ler olarak bulundu.

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

Stéphane Auvin ^{1 2 3}, Alexis Arzimanoglou ⁴, Mercè Falip ⁵, Pasquale Striano ^{6 7}, J Helen Cross ⁸

Çalışma	Etkinlik ölçütü	İlaç Etkinliği-Literatür	İlaç etkinliği-Çalışmamız
Motte et al,1997	Tüm nöbetlerde %50’den fazla azalma	LTG /Plasebo %33/%16	%50 ve üzeri nöbet azalması %26,7
Ng et al,2011	Haftalık ortalama nöbet sıklığında	CLB 0.25 mg/kg/gün dozda %34.8 (p=0.0414), 0.5 mg/kg/gün dozda %45.3 (p=0.0044) ve 1 mg/kg/gün dozda %65.3 (p<0.0001 Plasebo %9,3	%50’den fazla nöbet azalması olanların oranı %36.7
Glauser et al,2008	%50 ve üzeri nöbet azalması (responder rate)	RUF /plasebo %31.1 , %10.9 (p=0.0045).	%50 ve üzeri nöbet azalması %33
Felbamat study group,1993	Tüm nöbetlerde azalma	FLB tedavi döneminde –19% vs. +4%; p=0.002; idame döneminde –26% vs. +5%; p<0.001).	%50 ve üzeri nöbet azalması %46.7
Devinsky etal,2018 Thiele et al,2018 Patel et al,2021	*En az %50 nöbet azalması **Nöbetsizlik	CBD ***%49–68 ***%3–11	*%14,3 **Tam nöbetsiz hasta yok

Çalışmanın Kısıtlılıkları- Güçlü Yönleri

- **Kısıtlılıklar**

- Retrospektif yapılmış olması
- Farklı merkezlerde multimodal tedavi seçenekleri sıralamasının farklı olması
- Ülkemizde epilepsi cerrahisine ulaşabilen hasta sayısının kısıtlı olması

- **Güçlü Yönleri**

- Hasta sayısının yüksek olması
- Tedavi yanıtlarının hem hastaların nöbet durumu hem de EEG durumuna göre değerlendirilmesi
- Sonuçların; etyolojik grup ve subgruplarda değerlendirilmiş olması

Sonuç olarak,

- Sendrom spesifik tedavilerin, farklı etyolojik gruplar arasında
 - Nöbet kontrolü açısından birbirine üstünlüğü saptanmamıştır
 - EEG durumu açısından bakıldığında ise
 - CLB tedavisi ile en iyi yanıt immun enfeksiyöz ve yapısal grupta
 - Immunoterapi tedavisi ile en iyi yanıt etyoloji bilinmeyen gruptaydı
- Yapısal ve genetik subgruplar kendi içinde karşılaştırıldığında ise tedavi etkinliği açısından fark saptanmamıştır.

- Teşekkür ederim

Bulgular-2. Klinik değerlendirme

Lgs tanısı öncesinde;

- Motor gelişim N -- 66 (%18.5) hasta
- Bilişsel gelişim N-- 58 (%16.3) hasta

Klinik bulgular olarak

- Konuşma bozukluğu (%86.5; n=308),
- İmmobilizasyon (%42.1; n=150),
- Spastisite (%41.9; n=149),
- Mikrosefali (%19.1; n=68),
- Hemiparezi (%12.4; n=44),
- Yutma güçlüğü (%5.7; n=21),
- Ataksi (%5.6; n=20),
- Nistagmus (%2.5; n=9)

A quantitative cross-sectional study of the burden of caring for patients with Lennox-Gastaut syndrome, Dravet syndrome, and tuberous sclerosis complex-associated epilepsy in Japan

Michael LoPresti ¹, Ataru Igarashi ², Yaoki Sonohara ³, Sally Bowditch ⁴

- Toplam 36 bakım veren çalışmaya katıldı
- Bakım verenler, LGS (%19), DS (%53) ve TSC (%28) tanılı hastalara bakıyordu
- Bakım verenlerin **%47'si stres, %36'sı uyku sorunları ve %33'ü anksiyete** bildirdi.
- Geçen **hafta bakım** için ortalama **50 saat** (IQR 17,5–70,0) harcadı;
 - bunun **3 saati** (IQR 1,0–11,0) **nöbetle doğrudan ilgiliydi.**
- Bakım verenlerin HADS **anksiyete skorlarının** ortancası 9,5 (**şüpheli anksiyete tanısı**) ve depresyon skorlarının ortancası 7,5 (depresyon yok) olarak bulundu.
- PedsQL FIM toplam skor ortancası 60,1 olup, **hem bakım verenlerin hem ailelerinin yaşam kalitesinde bozulma** olduğunu gösterdi.