

## Statusartikel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220053

# Pludselig uventet død hos personer med epilepsi

Marius Kløvgaard<sup>1, 2</sup> & Bo Gregers Winkel<sup>3</sup>

1) Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Epilepsiklinikken, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet, 2) Afdeling for Hjerne- og Nervesygdomme, Københavns Universitetshospital – Herlev, 3) Afdeling for Hjertesygdomme, Københavns Universitetshospital – Rigshospitalet

Ugeskr Læger 2022;184:V01220053

### HOVEDBUDSKABER

- Pludselig uventet død hos personer med epilepsi (SUDEP) er den næsthøypigste dødsårsag hos personer med epilepsi i alderen 1-49 år, og i den generelle befolkning sker næsten hvert fjerde pludselige og uforklarlige dødsfald i denne aldersgruppe hos en person med epilepsi.
- Epilepsi er en risikofaktor for pludselig og uforklarlig død i den generelle befolkning.
- God anfaldskontrol forebygger både SUDEP og andre dødsfald som anfaldsrelaterede ulykker og status epilepticus.

Sammenlignet med den generelle befolkning har personer med epilepsi 2-4 gange øget risiko for at dø tidligere end forventet, og risikoen er størst hos børn og yngre voksne [1]. Hos børn med epilepsi er mortaliteten op til 22 gange højere end i baggrundsbefolkningen, mens den er omkring syv gange højere hos yngre voksne under 50 år [2-4].

Trods et stigende antal behandlingsmuligheder for epilepsi ser det ikke ud til, at den øgede mortalitet hos denne patientgruppe er faldet over årene [1]. Faktisk har man i USA registreret en stigende mortalitet hos personer med epilepsi fra 1999 til 2017 [5]. I de senere år er andelen af patienter med epilepsi på baggrund af underliggende neurologisk sygdom steget. Disse sygdomme inkluderer demens, hjernetumorer og stroke, og den øgede mortalitet blandt ældre personer med epilepsi kan formentlig tilskrives disse underliggende sygdomme [5].

En del af den øgede mortalitet hos personer med epilepsi skyldes således komorbiditeter som hjernetumorer, herunder såvel primære cerebrale neoplasier som hjernemetastaser, og pneumoni, mens en anden del er relateret til epilepsien i sig selv, herunder status epilepticus, anfaldsrelaterede ulykker og pludselig uventet død hos personer med epilepsi (sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)) [4-8]. For at identificere det fulde spektrum af epilepsirelaterede dødsfald blev et nyt klassifikationssystem for epilepsirelateret mortalitet foreslået i 2016 [6]. Dette system klassificerer epilepsirelateret død som enten dødsfald direkte relateret til epilepsi, hvori tilfælde af SUDEP, status epilepticus og anfaldsrelaterede ulykker indgår, dødsfald indirekte relateret til epilepsi, som f.eks. aspirationspneumoni og selvmord, dødsfald relateret til akutte symptomatiske anfald eller dødsfald relateret til underliggende årsager til personens epilepsi, såsom hjernetumorer eller stroke. De inkluderede dødsårsager i det foreslåede klassifikationssystem er fortsat til debat. Studier har vist, at omkring 60% af alle dødsfald hos personer med epilepsi kan klassificeres som epilepsirelaterede ud fra dette klassifikationssystem [3, 9].

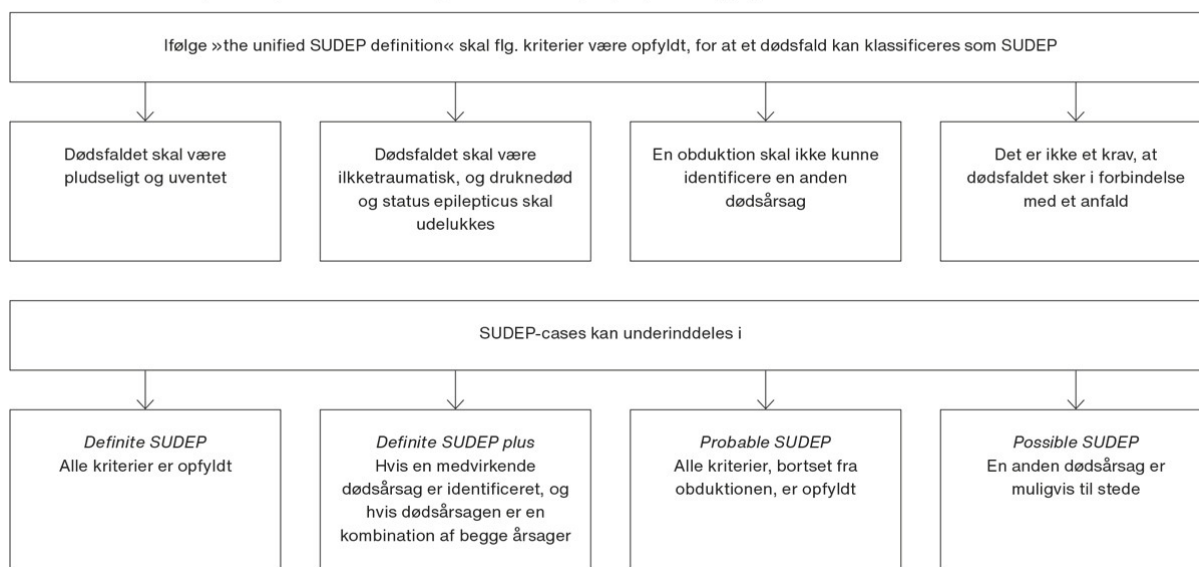
## PLUDSELIG UVENTET DØD

Pludselige, uforklarlige dødsfald er dødsfald, hvor en ellers rask person dør pludseligt og uventet, uden at en tilgrundliggende dødsårsag kan identificeres, og hvor personen sidst er set i live og velbefindende inden for 24 timer. SUDEP er en af de mest alvorlige komplikationer i forbindelse med epilepsi.

Risikoen for at dø pludseligt og uforklarligt er op til 34 gange højere hos personer med epilepsi end hos personer uden [10]. En undersøgelse af samtlige danskere i alderen 1-49 år har vist, at hos dem, der dør pludseligt og uventet, og hvor en efterfølgende obduktion ikke identificerer en dødsårsag, havde nærvæd hver fjerde epilepsi. Det til trods for, at personer med epilepsi kun udgjorde 0,8% af den undersøgte population. Det gør epilepsi til en betydelig risikofaktor for pludselig og uforklarlig død [10, 11].

Ifølge de seneste SUDEP-kriterier, The unified SUDEP criteria, fra 2012 defineres SUDEP som et pludseligt og uventet dødsfald, der sker bevidnet eller ubevidnet, og som ikke er relateret til traumer eller druknedød. Dertil skal status epilepticus udelukkes, og en efterfølgende obduktion skal ikke finde en dødsårsag [12]. SUDEP kan underinddeles i kategorierne definite, definite plus, probable og possible SUDEP ud fra graden af information om omstændighederne og årsagerne til det pågældende dødsfald (Figur 1).

**FIGUR 1** Kriterier for pludselig uventet død hos personer med epilepsi (SUDEP) [12].



Trods en stigende bevågenhed er de præcise årsagsmekanismer bag SUDEP fortsat uafklarede. Det er blevet foreslået, at anfald kan udløse hypoventilation eller kardiell dysfunktion [13], eller at anfald fører til en cerebral nedlukning, hjerterytmeforstyrrelser og central eller obstruktiv apnø [14]. Antallet af monitorerede SUDEP-cases er få. En analyse af ni tilfælde af SUDEP, som skete under overvågning i epilepsimonitoreringsenheder, viste et typisk mønster, hvor et generaliseret tonisk-klonisk anfald førte til hyperventilation fulgt af postiktal generaliseret elektroencefalografisk suppression, kardiell og respiratorisk dysfunktion med bradykardi efterfulgt af asystoli og perioder med apnø [15].

## ET KARDIELT LINK

De seneste år har et stigende fokus rettet sig mod kombinerede hjerne- og hjertesygdomme som en mulig forklaring af SUDEP [16, 17]. Studier har således vist, at personer med epilepsi har en øget risiko for såvel bradykardi som takyarytmier, hvilket bl.a. kan skyldes, at epileptiske anfald kan medføre kardielle ændringer pga. f.eks.

anfaldsudløst iskæmisk skade af myocytter, der igen fører til endokardiel fibrose med efterfølgende udvikling af hjerterytmeforstyrrelser [18]. Dertil er det vist, at epileptiske anfald kan ændre funktionen af ionkanalerne i hjertet, at anti-epileptisk medicin kan have proarytmisk effekt, og at medfødte genetiske varianter kan øge risikoen for at udvikle både epilepsi og hjerterytmeforstyrrelser [17]. F.eks. er genetiske varianter, der er associeret med langt QT-syndrom – et syndrom, der er karakteriseret med takyarytmi, som kan føre til synkope og pludselig død – også påvist at være associeret med epilepsi [19]. I nogle tilfælde kan der således være tale om en fælles fænotype, hvor specifikke genetiske varianter øger risikoen for at udvikle såvel epilepsi som hjerterytmeforstyrrelser.

## FOREKOMSTEN AF PLUDELIG UVENTET DØD

Til trods for en stigende bevågenhed på SUDEP kan det være svært at identificere og klassificere disse dødsfald, da der indtil indførelsen af ICD-11-klassifikationssystemet ikke har været ICD-koder for SUDEP [1]. Identifikationen af SUDEP-cases har derfor krævet adgang til yderligere information om de pågældende dødsfald, herunder information fra dødsattester og obduktions- og toksikologirapporter. Dertil afhænger identifikationen af SUDEP-cases af obduktionshyppigheden og af kvaliteten af den tilgængelige information om omstændighederne ved dødsfaldene.

Af samme årsag varierer incidensen af SUDEP mellem forskellige studiepopulationer og studiedesign. Incidensen er som regel højere i hospitalsbaserede kohorter end i registerbaserede studier [1]. Ydermere er der kun gennemført få populationsbaserede opgørelser af forekomsten af SUDEP.

Et review fra 2011, som inkluderede to populationsbaserede studier, estimeredes incidensen af SUDEP i en generel epilepsipopulation til 0,9-2,3 SUDEP-tilfælde pr. 1.000 personår, mens incidensen var 1,1-5,9 pr. 1.000 personår hos personer med kronisk refraktær epilepsi og 6,3-9,3 pr. 1.000 personår hos epilepsipatienter, der var kandidater til epilepsikirurgi [13]. Risikoen for SUDEP øges således med sværhedsgraden af personens epilepsi.

I et senere review fra 2014 blev incidensen af SUDEP estimeret til 1,2 SUDEP-tilfælde pr. 1.000 personår [20]. I dette studie fandt man den højeste risiko for SUDEP hos personer i alderen 20-40 år.

De seneste populationsbaserede SUDEP-studier fra såvel Sverige, Island og Danmark har fundet en incidens af SUDEP på 1,1-1,3 pr. 1.000 personår [10, 21, 22].

Hvor incidensen af SUDEP hos voksne ligger på samme niveau i de fleste studier, har incidensen hos børn derimod varieret mere. I nogle studier har man fundet en lavere incidens af SUDEP hos børn end hos voksne [10, 22], mens man i andre studier har fundet, at incidensen af SUDEP hos børn svarede til incidensen hos voksne [21, 23]. Årsagerne til disse forskelle er ikke fuldt afklarede, men en del af forklaringen kunne være forskelle i sværhedsgraden af epilepsi hos de inkluderede børn samt hyppigheden af obduktioner hos børn.

## PLUDELIG UVENTET DØD SAMMENHOLDT MED ANDRE DØDSÅRSAGER

Hvor populationsbaserede studier af den generelle mortalitet hos personer med epilepsi oftest har benyttet sig af data fra dødsårsagsregistre, har man i studier af SUDEP som nævnt trukket på yderligere datakilder. De manglende ICD-koder for pludselig og uventet død har medført, at de generelle mortalitetsstudier sjældent rapporterer tilfælde af SUDEP. Modsat har SUDEP-studierne sjældent rapporteret andre dødsårsager, hvorved forholdet mellem SUDEP og andre dødsårsager hos personer med epilepsi har været mindre belyst [1].

Ved at benytte det foreslåede klassifikationssystem for epilepsirelateret mortalitet [6] i en dansk epilepsipopulation af børn og yngre voksne i alderen 1-49 år viste det sig, at 63% af alle dødsfald kunne

klassificeres som epilepsirelaterede [9]. Samtidig var SUDEP den næsthøjest døde årsag hos børn og yngre voksne – hos børn næst efter aspirationspneumoni og hos voksne næst efter hjernetumorer. Næsten hver femte person i populationen døde således af SUDEP sammenlignet med under 1% for status epilepticus og 4% for anfaldsrelaterede ulykker (Tabel 1). Til sammenligning var de tre hyppigste dødsårsager hos personer uden epilepsi i samme aldersgruppe cancer, dødsulykker og kardiovaskulær sygdom [10].

**TABEL 1** De ti hyppigste dødsårsager hos personer med epilepsi i alderen 1-49 år [9].

Dødsårsag	Frekvens, %
Hjernetumor	21,3
SUDEP	19,3
Aspirationspneumoni	10,3
Ikkecerebrale neoplasier	7,0
Alkoholrelaterede dødsfald	4,6
Epilepsirelaterede ulykker	4,0
Ikkeepilepsirelaterede ulykker	3,6
Kardiovaskulær sygdom	3,6
Selv mord	2,6
Død relateret til overdoser	2,4

SUDEP = pludselig uventet død hos personer med epilepsi.

## RISIKOFAKTORER OG FOREBYGGELSE

Hos børn og yngre voksne bidrager SUDEP således væsentligt til den observerede øgede mortalitet hos personer med epilepsi. Som nævnt stiger risikoen for SUDEP med sværhedsgraden af personens epilepsi. I flere studier har man desuden undersøgt yderligere risikofaktorer for de pludselige og uventede dødsfald.

Risikoen for SUDEP er højest hos mænd, hos personer med tidlig debut og/eller lang varighed af deres epilepsi og hos personer med hyppige bilaterale eller generaliserede tonisk-kloniske anfald. SUDEP ses dog ved alle typer af epilepsi og er ikke udelukkende knyttet til fokale til bilaterale/generaliserede tonisk-kloniske anfald (Tabel 2) [13, 20, 24, 25].

**TABEL 2** Oversigt over risikofaktorer for pludselig uventet død hos personer med epilepsi, som er blevet identificeret.

Generaliserede tonisk-koloniske anfald
Dårlig anfaldskontrol, f.eks. pga. manglende behandling
Natlige anfald
Mandligt køn
Sove på maven
Tidlig epilepsidebut
Lang epilepsivarighed

Andre risikofaktorer er manglende behandling med antiepileptisk medicin samt at sove alene og på maven [14, 26, 27]. Det typiske tilfælde af SUDEP er beskrevet som en person, der bor alene, dør ubevidnet i eget hjem i sengen om natten og bliver fundet liggende på maven og under forhold, der indikerer et forudgående epileptisk anfald [27].

En metaanalyse har vist, at hos personer med ukontrollerede anfald kan det at tillægge et ekstra antiepileptisk medikament føre til en syv gange lavere forekomst af SUDEP i forhold til personer, der fik tillagt en placebobehandling [28].

Yderligere forebyggende tiltag er dog mindre velunderbyggede, og spørgsmålet bliver derfor, hvordan man skal informere om tidlig død, herunder ikke mindst SUDEP, uden at skræmme patienterne. Et udgangspunkt kunne være at informere personer med høj risiko. Spørgeskemaundersøgelser har dog vist, at personer med epilepsi og deres pårørende ønsker information om SUDEP, men at læger ikke drøfter emnet regelmæssigt [29].

## SAMMENFATNING

SUDEP er således en hyppig årsag til tidlig død hos personer med epilepsi. Hos børn og yngre voksne med epilepsi i alderen 1-49 år er SUDEP den næsthøypigste dødsårsag og udgør næsten hvert femte dødsfald i denne aldersgruppe.

Forekomsten af hjerterytmeforstyrrelser er øget hos personer med epilepsi, og mulige associationer mellem epilepsi og kardielle arytmier bliver i stigende grad undersøgt. Samtidig er epilepsi en markant risikofaktor for pludselig og uforklarlig død i den generelle befolkning.

Det viser alvorligheden af epilepsi – ikke kun i en epilepsipopulation, men i hele samfundet.

God anfaldskontrol forebygger ikke blot SUDEP, men også andre dødsfald som anfaldsrelaterede ulykker, inklusive druknedød, og status epilepticus.

Det er derfor vigtigt med optimal behandling af epileptiske anfald, hvis den øgede mortalitet i denne patientgruppe skal forebygges. Gode sovevaner, herunder mulighed for eventuel overvågning, kan ligeledes tænkes at kunne forebygge en del af disse uventede dødsfald.

Personer med epilepsi ønsker information om SUDEP, og god patientinddragelse med relevant information om risikofaktorer for pludselig, uventet død kan ligeledes tænkes at kunne sikre den nødvendige adhærens til den valgte behandling.

**Korrespondance** *Marius Kløvgaard*. E-mail: mks@dadlnet.dk

**Antaget** 1. juni 2022

**Publiceret på ugeskriftet.dk** 27. juni 2022

**Interessekonflikter** ingen. Forfatternes ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

**Referencer** findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

**Artikelreference** Ugeskr Læger 2022;184:V01220053

## SUMMARY

### Sudden unexpected death in epilepsy

Marius Kløvgaard & Bo Gregers Winkel

Ugeskr Læger 2022;184:V01220053

Sudden and unexpected death is defined as sudden death without any obvious cause and where the person was seen in habitual conditions within the last 24 hours before death. Persons with epilepsy have a 34-fold increased risk of dying suddenly and unexpectedly compared with the background population. In persons with epilepsy these deaths are referred to as sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). This review finds that the risk is highest in younger adults, and SUDEP is the second leading cause of death in persons with epilepsy aged 1-49 years. Good seizure control is important in the prevention of SUDEP.

## REFERENCER

1. Watila MM, Balarabe SA, Ojo O et al. Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav.* 2018;87:213-25.
2. Christensen J, Pedersen CB, Sidenius P et al. Long-term mortality in children and young adults with epilepsy--A population-based cohort study. *Epilepsy Res.* 2015;114:81-8.
3. Mbizvo GK, Bennett K, Simpson CR et al. Epilepsy-related and other causes of mortality in people with epilepsy: a systematic review of systematic reviews. *Epilepsy Res.* 2019;157:106192.
4. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia.* 2017;58(1):17-26.
5. DeGiorgio CM, Curtis A, Carapetian A et al. Why are epilepsy mortality rates rising in the United States? A population-based multiple cause-of-death study. *BMJ Open.* 2020;10(8):e035767.
6. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology.* 2016;86(8):779-86.
7. Neligan A, Bell GS, Johnson AL et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain.* 2011;134(Pt 2):388-95.
8. Fazel S, Wolf A, Långström N et al. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet.* 2013;382(9905):1646-54.
9. Kløvgaard M, Lyng TH, Tsiropoulos I et al. Epilepsy-related mortality in children and young adults in Denmark: a nationwide cohort study. *Neurology.* 2022;98(3):e213-24.
10. Kløvgaard M, Lyng TH, Tsiropoulos I et al. Sudden unexpected death in epilepsy in persons younger than 50 years: a retrospective nationwide cohort study in Denmark. *Epilepsia.* 2021;62(10):2405-15.
11. Mellor G, Raju H, de Noronha SV et al. Clinical characteristics and circumstances of death in the sudden arrhythmic death

- syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2014;7(6):1078-83.
12. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(2):227-33.
  13. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet.* 2011;378(9808):2028-38.
  14. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol.* 2008;7(11):1021-31.
  15. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2013;12(10):966-77.
  16. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol.* 2016;15(10):1075-88.
  17. Li MCH, O'Brien TJ, Todaro M, Powell KL. Acquired cardiac channelopathies in epilepsy: Evidence, mechanisms, and clinical significance. *Epilepsia.* 2019;60(9):1753-67.
  18. Shmueli S, van der Lende M, Lamberts RJ et al. The heart of epilepsy: current views and future concepts. *Seizure.* 2017;44:176-83.
  19. Goldman AM, Glasscock E, Yoo J et al. Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained death. *Sci Transl Med.* 2009;1(2):2ra6.
  20. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia.* 2014;55(10):1479-85.
  21. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: a nationwide population-based cohort study. *Neurology.* 2017;89(2):170-7.
  22. Einarsdottir AB, Sveinsson O, Olafsson E. Sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2019;60(11):2174-81.
  23. Keller AE, Whitney R, Li S-A et al. Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology.* 2018;91(2):e107-11.
  24. Verducci C, Hussain F, Donner E et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: the full spectrum of epilepsies. *Neurology.* 2019;93(3):e227-36.
  25. Jha A, Oh C, Hesdorffer D et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a personalized prediction tool. *Neurology.* 2021;96(21):e2627-38.
  26. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P et al. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. *Neurology.* 2020;94(4):e419-e29.
  27. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. Circumstances of SUDEP: a nationwide population-based case series. *Epilepsia.* 2018;59(5):1074-82.
  28. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol.* 2011;10(11):961-8.
  29. Henning O, Nakken KO, Lossius MI. People with epilepsy and their relatives want more information about risks of injuries and premature death. *Epilepsy Behav.* 2018;82:6-10.