



SUDEP – PLOTSE ONVERWACHTE DOOD IN EPILEPSIE INFORMATIE EN PREVENTIE

Dr. S. Hödl

De plotse onverwachte dood van epilepsiepatiënten, genaamd SUDEP – ‘sudden unexpected death in epilepsy’, is één van de grootste zorgen in de epilepsiewereld en geeft aanleiding tot intensief onderzoek met als doel de oorzakelijke factor te vinden en preventieve maatregelen te nemen.

Definitie

SUDEP wordt gedefinieerd als een onverwachte, niet door een ongeval (trauma of verdrinking) verklaarbare, niet-suïcidale en niet aan een status epilepticus (> 30 minuten) gerelateerde dood in epilepsiepatiënten, waarbij het post-mortem onderzoek geen structurele of toxicologische verklaring kan aantonen. Indien er geen post-mortem onderzoek wordt uitgevoerd, wordt het plotse onverwachte overlijden van epilepsiepatiënten als mogelijke SUDEP ‘probable SUDEP’ beschreven (1).

Epidemiologie

De incidentie van een plotse onverwachte dood in epilepsiepatiënten is ongeveer 20 keer hoger dan in de algemene bevolking (2). Afhankelijk van het type epilepsie zijn er grote variaties in het risico om aan SUDEP te overlijden. De gemiddelde incidentie van SUDEP is 4 sterfgevallen per 1000 patiëntenjaren (3). Bij patiënten met chronische refractaire epilepsie en een hoge aanvalsfrequentie is de incidentie het hoogst met 6 – 9 sterfgevallen per 1000 patiëntenjaren (4-5).

Pathofysiologisch mechanisme

Het pathofysiologisch mechanisme van SUDEP is nog altijd niet volledig gekend. De recent gerapporteerde hypothese dat een dysfunctie van het serotonine systeem, als een belangrijke modulator van het centraal respiratoir systeem, gerelateerd is aan een verhoogd SUDEP risico in epilepsiepatiënten is nog speculatief (10,6), maar klinische studies zijn lopende om de preventieve rol van SSRI's ('Selective -Serotonin-Reuptake-Inhibitors'), die mogelijks peri-/postictale hypoxemie kunnen vermijden, te evalueren (7).

De meeste studies rond SUDEP focussen op het finale mechanisme, waar een epileptische aanval leidt tot een cardiorespiratoir arrest. Echter slechts een beperkt aantal patiënten met een hoge aanvalsfrequentie sterft aan SUDEP en ook de hoog-risico patiënten hebben meestal vele ‘non-fatal’ aanvallen tot die ene fatale aanval. Er lijkt dus een individuele gevoeligheid te zijn voor het optreden van een ‘fataal event’ en verschillende pathofysiologische mechanismen lijken een rol te spelen.

Bij de meeste SUDEP gevallen is er geen ooggetuige aanwezig, patiënten worden soms naast hun bed en vaak in buiklig aangetroffen. Meestal zijn er aanwijzingen van een doorgemaakte aanval zoals een tongbeet of urineverlies (3). De sterkste risicofactor voor SUDEP blijkt een hoog aantal tonisch-clonische insulten te zijn. Verder is het optreden van nachtelijke aanvallen een verhoogd risico. Het ontstaan van epilepsie op jonge leeftijd, een

lange epilepsieduur, het mannelijke geslacht en een symptomatische vorm van epilepsie worden ook als risicofactoren beschreven (8-9).

Als mogelijke verklaring voor een aanvalsgelateerde SUDEP, wordt een acuut optreden van hypoventilatie of een cardiale aritmie vermoed (3). In een recent gepubliceerde studie werden het mechanisme en de risicofactoren van SUDEP verder bestudeerd aan de hand van onderzoek van plotse sterfgevallen bij epilepsiepatiënten tijdens video-EEG monitoring (MORTEMUS – Mortality in Epilepsy Monitoring Unit Study) (10). Deze retrospectieve studie onderzocht de plotse sterfgevallen in 160 video-EEG monitoring units in Europa, Australië, Nieuw-Zeeland en Israël tijdens de periode 2008 - 2009. In totaal werden 16 SUDEP gevallen onderzocht (14 tijdens de nacht) en 9 bijna SUDEP gevallen. De gegevens van zowel EEG als ECG, die tijdens de video-EEG monitoring geregistreerd werden, maakten een gedetailleerd onderzoek van deze events mogelijk. De resultaten toonden aan dat onmiddellijk na een gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval er een korte periode van normaal of verhoogd hartritme en ademhaling voorkwam, gevolgd door een ernstige bradycardie en een apneu, meestal gevolgd door een cardiaal arrest. Tegelijkertijd was de hersenactiviteit bij deze patiënten duidelijk afgevlakt. Deze veranderingen deden zich ongeveer 1 tot 3 minuten na de aanval voor en hadden in een derde van de patiënten de dood tot gevolg. In de resterende twee derde van de patiënten was er een korte herstellende fase met aansluitend vooral een ademhalingsproblematiek (terminale apneu) leidend tot cardiaal arrest. De 9 bijna SUDEP gevallen konden door onmiddellijke interventie en reanimatie omgekeerd worden.

Deze studie toont een consistent en voorheen nog ongekend patroon van het terminale ‘event’ met een neurovegetatieve ontregeling geïnduceerd door een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult.

Anti-epileptische medicatie en SUDEP

Antiepileptische medicijnen zijn de eerste therapeutische keuze om epileptische aanvallen te controleren en daardoor SUDEP te voorkomen (11). Echter in het verleden werdenantiepileptische medicijnen, meer bepaald Carbamazepine en Lamotrigine in ‘case control’ studies als mogelijke SUDEP ‘risk factors’ geïdentificeerd (8,12,13). Dit vermoeden kon na meerdere analyses echter niet bevestigd worden. Hesdorffer et al publiceerde in 2012 een analyse van vier SUDEP ‘case control’ studies en kwam tot de conclusie dat geen van deantiepileptische medicijnen in mono- of polytherapie het risico voor SUDEP verhoogde en dat het aantal aan gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen meest geassocieerd was met een verhoogd SUDEP risico (9). In een grote meta-analyse (97 papers) van Ryvlin et al uit 2011, waarinantiepileptische adjunctieve therapie onderzocht werd,

Maatregelen voor de klinische praktijk om SUDEP te voorkomen	
1	<i>reductie van gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen – optimale therapie, drug ‘compliance’ en ‘lifestyle’ advies</i>
2	<i>langzame medicamenteuze therapie-aanpassingen (start de nieuwe medicatie volledig op tot wanneer de andere afgebouwd wordt)</i>
3	<i>nachtelijk toezicht voor hoog-risico patiënten</i>
4	<i>voorzichtig gebruik van anticonvulsieve medicatie met potentieel cardiale of respiratoire bijwerkingen</i>
5	<i>ICTAL WARNING SIGNS – langdurige tonisch-clonische insulten geassocieerd met forse cyanose, ernstige bradycardie of apneu en postictale EEG – suppressie; langdurige aanvallen met forse atonie; of aanvallen bij patiënten met voorbestaande cardiale of respiratoire problemen</i>
6	<i>observatie na een tonisch-clonische aanval tot volledig herstel van het bewustzijn</i>

Tabel 1 – Shorvon S et al (3)

kon eveneens worden aangetoond dat door adjunctieve antiepileptische therapie de incidentie van SUDEP zeven keer lager is in vergelijking met placebo (14). Hieruit blijkt dat er duidelijke evidentie is voor het belang van actieve medicamenteuze therapie om SUDEP te voorkomen.

Preventie

Ondanks het ontbreken van een doeltreffende preventie voor SUDEP, zijn er een aantal maatregelen die in de klinische praktijk toch mogelijks een preventieve rol kunnen spelen. Eén van deze maatregelen is een goede aanvalscontrole met vooral het beperken van gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen door medicamenteuze aanpassingen, maar ook door informatie over ‘lifestyle’ en therapie ‘compliance’.

Ondanks de medicamenteuze behandeling zijn ongeveer 30% van alle epilepsiepatiënten niet aanvalsvrij. In deze patiëntengroep is het heel belangrijk de mogelijkheid van verdere behandelingsstrategieën zoals epilepsiechirurgie, nervus vagus stimulatie of diepe hersenstimulatie te evalueren.

Nachtelijk toezicht en eventueel monitoring kunnen nachtelijke aanvallen signaleren en aanleiding geven tot een vroegtijdige interventie. De beste monitoringssystemen combineren video- en EEG-registratie, maar zijn voorbehouden voor patiënten opgenomen in een ziekenhuis. Er zijn een groot aantal verschillende toestellen beschikbaar die motorische activiteit, cardiorespiratorische functies, autonome veranderingen (via registratie van elektrodermale activiteit) en temperatuur meten of geluiden registreren, maar er zijn weinig data beschikbaar over de sensitiviteit en de specificiteit van deze monitoringssystemen. Deze toestellen moeten op een betrouwbare manier aanvalsactiviteit aanduiden en vals positieve alarmen, die mogelijks de slaap van patiënt en personen die toezicht houden verstoren, moeten vermeden worden (15). Van Poppel et al onderzocht in 2013 in een prospectieve studie een sensor, die onder de matras van de patiënt werd geplaatst en verbonden is aan een monitor. Deze sensor

(Emfit Movement Monitor) registreert hartslag, ademhaling en bewegingen. Indien bewegingen in bed langdurig sneller waren (zoals bijvoorbeeld een clonische fase van een gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval) werd een alarm gegeven. In deze studie kon 85% van de gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen tijdens slaap correct aangeduid worden, in vergelijking met andere toestellen een goed resultaat (16). In een recent gepubliceerde prospectieve studie werd de zogenoemde ‘smartWatch’, een soort horloge met een flexibele bewegingsmeting, getest. Echter, slechts 31% van de gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen kon met dit toestel worden aangeduid (17). Verder investigaties hieromtrent zijn nodig om een betrouwbare monitoring te garanderen.

In de klinische praktijk is het vooral belangrijk hoog-risico patiënten vroegtijdig door het opmerken van een aantal zogenoemde ‘ictal warning signs’ (zoals langdurige gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, postictale forse cyanose of ernstige bradycardie en apneu) te herkennen. (Tabel 1)

Of elke epilepsiepatiënt moet worden ingelicht over SUDEP staat ter discussie, vooral omwille van de hoge variatie in het risico voor SUDEP in de populatie van epilepsiepatiënten. Bij patiënten met een hoog risico voor SUDEP en patiënten die door onregelmatige medicatie-inname het risico op aanvallen verhogen, is de informatie over SUDEP en de informatie over mogelijke preventieve maatregelen zeker belangrijk.

Conclusie

Het pathofysiologisch mechanisme van SUDEP is nog altijd niet volledig gekend, een neurovegetatieve ontregeling geïnduceerd door een gegeneraliseerde tonisch-clonische aanval is een mogelijke verklaring. Desondanks zijn verdere studies noodzakelijk om het pathofysiologische mechanisme van SUDEP en de individuele gevoeligheid voor dit ‘fatale event’ te onderzoeken.

Het herkennen van hoog-risico patiënten door ‘ictal warning signs’ en het toepassen van maatregelen in de klinische praktijk die mogelijks SUDEP kunnen voorkomen, zijn een belangrijke stap in de preventie van SUDEP.

Literatuur

1. Nashef L. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl. 11): S9-S8.
2. Ficker DM et al *Neurology* 1998; 51:1270-74.
3. Shorvon S et al *Lancet* 2011; 378:2028-38.
4. Dasheiff RM et al *Journal of Clinical Neurophysiology* 1991; 8: 216-22.
5. Sperling MR et al *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 11): 49-53.
6. Richter DW et al *Trends Mol Med* 2003;9:542-8
7. Faingold CL et al *Epilepsy Behav* 2011;22:186-90
8. Hesdorffer DC et al *Epilepsia* 2011; 52:1150-9.
9. Hesdorffer DC et al *Epilepsia* 2012; 53:249-52.
10. Ryvlin P et al *Lancet* 2013; 12:966-977.
11. Langan Y et al *Neurology* 2005;64(7):1131-3.
12. Timmings PL et al *Seizure* 1998;7:289-291.
13. Walczak TS et al *Drug Safety: Intl J Med Toxicol Drug Exp.* 2003; 26(10):673-83.
14. Ryvlin P et al *Lancet Neurol* 2011;10(11):961-8.
15. Smithson WH et al *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2014 Dec; 14 (12):502.
16. Van Poppel K et al *J Child Neurol* 2013 Nov; 28 (11): 1434-1436.
17. Patterson AL et al *Pediatr Neurol* 2015 Oct; 53(4): 309-11.

Deze Nieuwsbrief kwam tot stand onder redactie van dr. Hödl en de Raad Van Bestuur van de Epilepsie Liga, vzw. Het gebruik van de informatie vermeld in deze Nieuwsbrief doet niets af van de persoonlijke en professionele verantwoordelijkheid van de arts/hulpverlener.