

Aus dem Fachbereich Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

betreut am
Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie
Klinik für Neurologie
Direktor: Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann

**Prospektive, longitudinale, multizentrische Studie zur SUDEP
Aufklärung von Erwachsenen mit Epilepsie**

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Nora-Elena Franziska Wadle

aus Bochum

Frankfurt am Main, 2023

Dekan:	Prof. Dr. Stefan Zeuzem
Referent/in:	Prof. Dr. Adam Strzelczyk
Korreferent/in:	Prof. Dr. Christian Grefkes-Hermann
2. Korreferent:	Prof. Dr. Andreas Schulze-Bonhage
Tag der mündlichen Prüfung:	30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

1. Zusammenfassung	4
1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache	4
1.2 Zusammenfassung in englischer Sprache.....	5
2. Abkürzungsverzeichnis	7
3. Übergreifende Zusammenfassung	8
3.1 Einführung und Fragestellung	8
3.2 Darstellung der Methoden	9
3.3 Teilnehmende und Ergebnisse	13
3.4 Diskussion, Limitationen und Schlussfolgerung	18
4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte.....	26
5. Publikationen	27
6. Darstellung des eigenen Anteils an den einzelnen Manuskripten	41
7. Literaturverzeichnis	42
8. Lebenslauf	46
9. Schriftliche Erklärung	47

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung in deutscher Sprache

Menschen mit Epilepsie (engl. PWE) haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben. Der plötzliche, unerwartete Tod bei Epilepsie (engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy, kurz SUDEP) stellt die häufigste epilepsiebedingte Todesursache dar. Obwohl das Thema in Fachkreisen zunehmende Aufmerksamkeit erfährt, die Empfehlung zur SUDEP Aufklärung zunehmend in nationalen Leitlinien aufgenommen wird, und der Patientenwunsch nach einer generellen SUDEP Aufklärung in verschiedenen Studien gezeigt werden konnte, besteht weiterhin ein Informationsdefizit unter PWE. Ursache hierfür scheint insbesondere die Sorge der behandelnden Neurolog*innen zu sein, Menschen mit Epilepsie übermäßig emotional zu belasten und ihre Lebensqualität zu mindern. Diese Studie untersucht sowohl das Vorwissen über SUDEP als auch unmittelbare sowie langfristige Auswirkungen einer SUDEP Aufklärung auf Erwachsene mit Epilepsie. Ziel ist mögliche negative Auswirkungen der Aufklärung sowie Auswirkungen auf das Verhalten aufzudecken. Aus diesem Zweck wählten wir ein prospektives, multizentrisches, longitudinales Studiendesign. Die Daten wurden in halbquantitativen Interviews vor (vor der Aufklärung), unmittelbar nach (nach der Aufklärung) und drei Monate nach (3-Monats Follow-up) der SUDEP Aufklärung erhoben. Um die direkte Vergleichbarkeit zwischen den Zeitpunkten zu ermöglichen wurden folgende validierte Instrumente verwendet: das Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) zur Erfassung depressiver Symptome, der EuroQoL (EQ-5D) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), eine visuelle Analogskala (VAS) zur Erfassung des allgemeinen Gesundheitszustandes, die revised Epilepsy Stigma Scale (rESS) zur Erfassung der wahrgenommenen Stigmatisierung und die Seizure Worry Scale zur Erfassung anfallsbezogener Sorgen. Insgesamt wurden 236 Teilnehmende (Durchschnittsalter: 39,3 Jahre, Spannweite: 18-77 Jahre, 51,7 % Frauen) in die Studie eingeschlossen. 205 (86,9 %) der Teilnehmenden konnten erneut im Langzeit Follow-up nach drei Monaten befragt werden. Eine der Teilnehmenden verstarb im Zeitraum des Follow-ups an SUDEP. Keines der validierten Instrumente zeigte zwischen den Zeitpunkten vor der Aufklärung und dem 3-Monats Follow-up eine

Verschlechterung. Vor der Aufklärung hatten nur 27,5 % der Teilnehmenden von SUDEP gehört, und nur 9,3 % gaben an, diese Informationen von ihrer bzw. ihrem Neurolog*in erhalten zu haben. Nach der Aufklärung gaben mehr als 85 % der Teilnehmenden an, mit der SUDEP Aufklärung zufrieden oder sehr zufrieden zu sein. Drei Viertel der Teilnehmenden gaben an, durch die Aufklärung nicht oder überhaupt nicht belastet zu sein. Mehr als 80 % der Teilnehmenden befürworteten eine generelle SUDEP Aufklärung für alle Menschen mit Epilepsie. Bei dem 3-Monats Follow-up gab die Mehrheit der Teilnehmenden an, keine Verhaltensänderung vorgenommen zu haben, 24,8 % berichteten jedoch von starken Verhaltensänderungen.

Unsere Studie zeigt, dass eine SUDEP Aufklärung keine negativen Auswirkungen auf den allgemeinen Gesundheitszustand, die HRQoL, depressive Symptome, krankheitsbezogene Stigmatisierung oder Sorgen vor Anfällen hat. Insgesamt zeigte sich eine hohe Zustimmung zur SUDEP Aufklärung. Eine generelle SUDEP Aufklärung könnte sich zudem positiv auf die Compliance auswirken und das Mortalitätsrisiko senken. Eine SUDEP Aufklärung bietet allerdings keinen sicheren Schutz vor SUDEP.

1.2 Zusammenfassung in englischer Sprache

People with epilepsy (PWE) have a higher risk of premature mortality than the general population, with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) representing the leading epilepsy-related cause of death. Despite increased awareness among healthcare professionals, the recommendation for SUDEP education being gradually included in national guidelines, and the patient desire for SUDEP education has been demonstrated in various studies, a substantial proportion of PWE remain poorly informed. Physicians indicate concern that SUDEP information may adversely affect patients' health and quality of life. We examined baseline knowledge, SUDEP awareness and the immediate and long-term effects, behavior and behavior adjustments following SUDEP information to PWE. The goal is to uncover possible adverse effects of education as well as behaviour adjustments. The prospective, multicenter, longitudinal study collected data through semi-quantitative interviews before (baseline), immediately after

(post), and 3 months after (3-month) the provision of SUDEP information. To allow comparability between different points of data collection the following validated scales were used: Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) for depression symptoms, the EuroQoL (EQ-5D) for health-related quality of life (HRQoL), a visual analog scale (VAS) for overall health, the revised Epilepsy Stigma Scale (rESS) for perceived stigma, and the Seizure Worry Scale for seizure-related worries. In total, 236 participants (mean age: 39.3 years, range: 18–77 years, 51.7 % women) were enrolled, and 205 (86.9 %) completed long-term, 3-month follow-up. One patient died from SUDEP before follow-up. No worsening symptoms from baseline to 3-month were observed on any scale. At baseline, 27.5 % of participants were aware of SUDEP, and only 9.3 % reported being informed of SUDEP by a neurologist. More than 85 % of participants were satisfied with receiving SUDEP information. Three-quarters of participants were not concerned by the information, and more than 80 % of participants recommended the provision of SUDEP information to all PWE. Although most patients reported no behavioral adjustments, 24.8 % reported strong behavioral adjustments at 3-month.

Our study reveals that the provision of SUDEP information has no adverse effects on overall health, HRQoL, depressive symptoms, stigma, or seizure worry among PWE, who appreciate receiving information. SUDEP information provision might improve compliance among PWE and reduce but not eliminate the increased mortality risk.

2. Abkürzungsverzeichnis

AAN	American Academy of Neurology
AES	American Epilepsy Society
bzw	beziehungsweise
DSGVO	Datenschutz-Grundverordnung
Engl.	Englisch
ED	Erstdiagnose
et al	et alii, und andere
EQ-5D/ EuroQoL	European Quality of Life Five Dimension Scale
GTKA	Generalisiert tonisch-klonischer Anfall
HRQoL	health related quality of life
IBM Corp	International Business Machines Corporation
ILAE	International League Against Epilepsy
n	Anzahl
NIDDI-E	Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy
NY	New York
PWE	people with epilepsy, Menschen mit Epilepsie
rESS	revised Epilepsy Stigma Scale
SD	Standardabweichung
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STROBE-Richtlinien	Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUDEP	Sudden unexpected death in epilepsy patients
UK	United Kingdom, Vereinigtes Königreich
USA	United States of America
VAS	visuelle Analogskala

3. Übergreifende Zusammenfassung

3.1 Einführung und Fragestellung

Menschen mit Epilepsie (engl. People with Epilepsy, abgekürzt PWE) haben im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ein erhöhtes Risiko, vorzeitig zu versterben.¹ Der plötzliche, unerwartete Tod bei Epilepsie (engl. Sudden Unexpected Death in Epilepsy, kurz SUDEP) stellt die häufigste epilepsiebedingte Todesursache dar.² Die Inzidenz von SUDEP ist bei PWE mit schwer behandelbarer Epilepsie bzw. epilepsiechirurgischen Kandidat*innen, am höchsten und erreicht bis zu 1/100 Personenjahre.³ Gemittelt über alle PWE liegt die Inzidenz bei 1/1000 Personenjahre.⁴ Als Ursache wird eine postiktale generalisierte Suppression der Hirnaktivität mit zentraler Apnoe diskutiert. In deren Folge kommt es zu einer letalen vegetativen und kardiovaskulären Dysfunktion.⁵ Der zugrundeliegende Mechanismus ist allerdings nicht abschließend geklärt. Den Hauptrisikofaktor stellen generalisierte tonisch-klonische Anfälle (GTKA) dar. Junges Alter bei Krankheitsbeginn, eine lange Krankheitsdauer und männliches Geschlecht sind weitere Risikofaktoren.^{6, 7} Anfallsfreiheit minimiert das Risiko eines SUDEP.^{7, 8} Neue Studien verdeutlichen allerdings, dass selbst ein gutes Ansprechen auf die antikonvulsive Therapie keine absolute Sicherheit vor SUDEP bietet.⁷ Die meisten SUDEP-Fälle treten nachts auf. Deswegen werden neben einer optimalen antikonvulsiven Therapie eine gute Schlafhygiene, Vermeidung der Bauchlage und die nächtliche Überwachung als mögliche protektive Faktoren diskutiert.^{9, 10} Abschließende Empfehlungen sind aufgrund unzureichender Datenlage allerdings nicht möglich. Obwohl die Empfehlung zur SUDEP Aufklärung zunehmend in nationale Leitlinien aufgenommen wird, und der Patient*innenwunsch nach SUDEP Aufklärung in verschiedenen Studien nachgewiesen werden konnte, besteht weiterhin ein Informationsdefizit unter PWE.¹¹⁻¹³ Ursache hierfür scheint insbesondere die Sorge der behandelnden Neurolog*innen zu sein, Menschen mit Epilepsie übermäßig emotional zu belasten. Sie berichten von Angst und Verzweiflung als Reaktion auf die SUDEP Aufklärung.¹⁴ Die Vermeidung von Ängsten bei den Betroffenen wird von Ärzt*innen als wichtigstes Motiv für das Unterlassen der SUDEP Aufklärung genannt.^{14, 15}

Diese Studie untersucht unmittelbare und langfristige Auswirkungen einer SUDEP Aufklärung auf Erwachsene mit Epilepsie. Ziel ist es, mögliche negative Auswirkungen der Aufklärung sowie mögliche Verhaltensänderungen aufzudecken.

3.2 Darstellung der Methoden

Bei der vorliegenden Studie wurde ein prospektives, multizentrisches, longitudinales Studiendesign angewendet. Die Teilnehmenden wurden zwischen 2018 und 2020 an den Universitätskliniken Frankfurt, Greifswald und Marburg nach schriftlicher Einwilligung befragt. Einschlusskriterien für die Teilnahme waren Volljährigkeit, die Diagnose einer Epilepsie nach der aktuellen Definition der Internationalen Liga gegen Epilepsie (ILAE),¹⁶ sowie Kenntnis deutscher Schrift und Sprache. Eine kognitive Beeinträchtigung, die eine gesetzliche Betreuung erforderlich macht, führte zum Ausschluss. Es lag ein positives Votum der Ethikkommissionen an allen drei Standorten vor. Zudem wurde die Studie beim Deutschen Register für klinische Studien ("<http://www.drks.de>") unter der Studiennummer: DRKS00013954; Universal Trial Number: U1111-1208-7283 registriert. Die STROBE-Richtlinien (Strengthening The Reporting of Observational Studies in Epidemiology) wurden befolgt.¹⁷ Die Daten wurden pseudonymisiert ausgewertet und gemäß Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) verarbeitet.

Um das Wissen, die Reaktion und die emotionale Belastung vor und nach der SUDEP Aufklärung erfassen zu können, führten wir zu drei Zeitpunkten („Vor der Aufklärung“, „Nach der Aufklärung“ und „3-Monats Follow-up“) fragebogenbasierte Einzelbefragungen durch. Die Befragung nach drei Monaten erfolgt telefonisch.

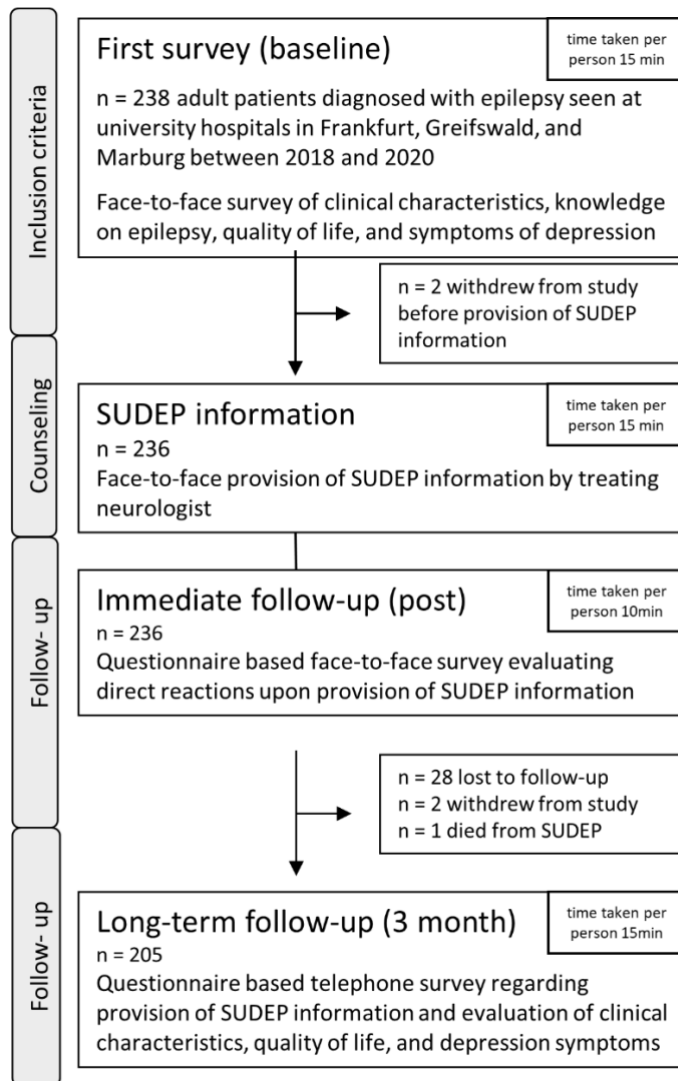


Abbildung 1: Prospektives Studiendesign mit drei Zeitpunkten der Datenerfassung

Vor der Aufklärung wurden neben demografischen, sozioökonomischen und klinischen Merkmalen das Vorwissen über vorzeitige Sterblichkeit bei Menschen mit Epilepsie und SUDEP erhoben. Zudem wurden Präferenzen in Bezug auf Zeitpunkt und Umfang der SUDEP Aufklärung sowie die präferierte Art der Aufklärung erhoben.

Um Teilnehmende mit vorbestehender Krankheitsbelastung zu identifizieren und Veränderungen durch die SUDEP Aufklärung zu erfassen, wurden bereits vor der Aufklärung die folgenden Instrumente eingesetzt: Die visuelle Analogskala (VAS) zur Evaluation des aktuellen allgemeinen Gesundheitszustands, der EuroQoL (EQ-5D) für die gesundheitsbezogene Lebensqualität (health related quality of life: HRQoL), das Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy

(NDDI-E) für depressive Symptome, die Seizure Worry Scale zur Erfassung der Sorgen vor Anfällen und die revised Epilepsy Stigma Scale (rESS) zur Erfassung der krankheitsbezogenen Stigmatisierung.

Im nächsten Schritt wurden die Teilnehmenden durch ihre*n behandelnde*n Neurolog*in entsprechend der Praxisrichtlinien der American Academy of Neurology und der American Epilepsy Society ⁴ darüber aufgeklärt, dass (a) ein geringes SUDEP-Risiko besteht; (b) jedes Jahr 1 von 1000 Erwachsenen mit Epilepsie von SUDEP betroffen ist, was bedeutet, dass 999 von 1000 Erwachsenen nicht von SUDEP betroffen sein werden; (c) GTKAs den primären Risikofaktor darstellen; und (d) eine verbesserte Anfallskontrolle der wirksamste Schutzfaktor sei. Alle teilnehmenden Neurolog*innen wurden geschult die Aufklärung gemäß den AAN/AES-Leitlinien durchzuführen. Zudem wurden wichtige, modifizierbare Faktoren für die Anfallskontrolle wie Schlafhygiene, Alkoholkarenz und korrekte Antikonvulsiva-Einnahme besprochen. Das Vermeiden der Bauchlage und eine nächtliche Überwachung wurden als potenziell protektive Faktoren benannt.

Das erste Follow-up (nach der Aufklärung) erfolgte unmittelbar nach der SUDEP Aufklärung. Fragebogenbasiert wurde im Vier-Augen-Gespräch das erworbene Wissen, die Zufriedenheit mit der Art der Aufklärung und die emotionale Belastung durch die Aufklärung erhoben. Zudem erfolgte eine Einschätzung der Auswirkungen auf zukünftiges Verhalten.

Ein weiteres Follow-up (3-Monats Follow-up) erfolgte drei Monate nach der SUDEP Aufklärung als telefonische Befragung. Der zugrundeliegende Fragebogen wurde den Teilnehmenden zuvor zugeschickt. Um etwaige Veränderungen während der letzten drei Monate festzustellen, wurden die folgenden Instrumente erneut eingesetzt: VAS für den allgemeinen Gesundheitszustand, EQ-5D, NDDI-E, Seizure Worry Scale und rESS. Es erfolgte eine erneute Bewertung der SUDEP Aufklärung, eine Erhebung der emotionalen Belastung sowie eine Erfassung der erfolgten Verhaltensänderungen.

Die im Folgenden dargestellten Instrumente wurden zur standardisierten Erfassung der Hauptbereiche von Belastung bei PWE eingesetzt:

- 1) Das EuroQoL–5 Dimension–3 Level Inventory (EQ-5D) misst die allgemeine und krankheitsbezogene Lebensqualität. Der EQ-5D besteht aus einer VAS (Bereich: 0-100 Einheiten), wobei 100 für den besten vorstellbaren Gesundheitszustand und 0 für den schlechtesten vorstellbaren Gesundheitszustand steht. Der EQ-5D umfasst des Weiteren fünf Items, mit denen anhand einer dreistufigen Likert-Skala Beweglichkeit/Mobilität, Selbstversorgung, allgemeine Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden und Angst/Niedergeschlagenheit bewertet werden. Ein einziger, zusammenfassender Index wird gebildet, indem die EQ-5D-Likert-Items mit einem „Wertesatz“ transformiert werden. Dieser Wertesatz bietet standardisierte Gewichtungen für jede mögliche Kombination von Antworten und wird länderspezifisch für die jeweilige Bevölkerung angepasst. Der zusammenfassende Indexwert reicht von 1 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) über 0 (Gesundheitszustand gleichbedeutend mit Tod) bis hin zu negativen Werten (Gesundheitszustand schlechter als der Tod). Wir haben die zusammenfassenden Indexwerte sowohl nach der Time-Trade-Off- als auch nach der VAS-Methode mit Hilfe des „EQ-5D“-Indexrechners für Excel (Microsoft Corporation, Washington, Vereinigte Staaten) ermittelt. Wir geben die rohen Werte der VAS-Skala zusammen mit den zusammenfassenden EQ-5D-Index-Werten an.
- 2) Der NDDI-E¹⁸ ist ein extern validiertes Instrument zur Erfassung von depressiven Symptomen. Er wurde spezifisch für PWE entwickelt. Der NDDI-E umfasst sechs Items, die mit einer Likert-Skala von 1 bis 4 bewertet werden und die Häufigkeit gängiger depressiver Symptome wie Schuldgefühle, Frustration oder Lebensüberdruß erfassen. Ein Gesamtwert von ≥ 14 Punkten (Bereich: 6-24 Punkte) ist in der validierten deutschen Version ein Hinweis auf depressive Symptome.¹⁹
- 3) Die Epilepsy Stigma Scale (ESS) misst die krankheitsbezogene Stigmatisierung²⁰ anhand von drei Fragen („Ich denke, dass sich manche Menschen in meiner Gegenwart unwohl fühlen“, „Ich denke, dass manche Menschen mich behandeln als wäre ich weniger wert“ und „Ich denke, dass manche Menschen den Kontakt mit mir lieber vermeiden würden“). In der überarbeiteten (revised) Version der ESS (rESS) wird jede Frage

anhand einer Likert-Skala von 0 bis 3 bewertet, was zu einer Gesamtpunktzahl von 0-9 führt, wobei 0 für keine Stigmatisierung, 1-6 für leichte bis mittlere Stigmatisierung und 7-9 für starke Stigmatisierung steht.²¹

- 4) Die Seizure Worry Scale ist ein Instrument mit zwei Items, das eine Likert-Skala von 0 bis 3 verwendet. Sie wird anhand der beiden Fragen: (1) „Wie besorgt sind sie wegen der Anfälle, die sie hatten?“ und „Wie besorgt sind sie, dass sie einen weiteren Anfall haben könnten?“ erfasst.²² Es wird ein Gesamtwert von 0-6 ermittelt, wobei 0-2 für keine bis leichte Sorgen um Anfälle und 3-6 für mittlere bis starke Sorgen um Anfälle steht.

Zur Erfassung von soziodemografischen und klinischen Merkmalen wurden deskriptive Analysen verwendet. Vergleiche der soziodemografischen und klinischen Merkmalen zwischen den Teilnehmenden zu den Zeitpunkten vor der Aufklärung, nach der Aufklärung und 3-Monats Follow-up wurden mittels Chi-Quadrat-Test und einem T-Test für abhängige Stichproben durchgeführt. Die Instrumente zur Erfassung von depressiven Symptomen (NDDI-E), HRQoL (EQ-5D), allgemeinem Gesundheitszustand (VAS), Stigma (rESS) und Anfallssorgen (Seizure Worry Scale) wurden mittels Chi-Quadrat-Test und Wilcoxon-Test verglichen. Hierfür wurde ein Bonferroni-korrigierter p-Wert auf Alpha-Niveau von $<0,0083$ ($0,05/6$) als signifikant erachtet. Effektgrößen wurden als phi für den Chi-Quadrat-Test und r für den Wilcoxon-Test angegeben. Die statistischen Analysen wurden mit IBM SPSS Statistics 28 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA) durchgeführt.

3.3 Teilnehmende und Ergebnisse

Insgesamt wurden 236 Erwachsene mit Epilepsie befragt (vor der Aufklärung) und über SUDEP aufgeklärt (nach der Aufklärung). Das Durchschnittsalter lag bei 39,3 Jahren (SD: 14,1 Jahre; Spannweite: 18-77 Jahre; 122 Frauen [51,7 %]). Nach drei Monaten konnten 205 der Teilnehmenden erneut befragt werden (Rücklaufquote 86,9 %; n = 28 konnten nicht erreicht werden; n = 2 lehnten die weitere Teilnahme ab und n = 1 verstarb an SUDEP). In Bezug auf soziodemografische oder klinische Merkmale zeigten sich zwischen vor der Aufklärung, nach der Aufklärung und dem 3-Monats Follow-up keine signifikanten Unterschiede. In beiden Gruppen lag das Alter bei Krankheitsbeginn bei 22 ± 15

Jahren. Am häufigsten waren in beiden Gruppen fokale Epilepsien mit über 70 % (n vor der Aufklärung = 169, 71,6 %; n nach der Aufklärung = 150, 73,2 %). Die große Mehrheit (n vor der Aufklärung = 222, 93,3 %; n nach der Aufklärung = 194, 94,6 %) erhielt eine antikonvulsive Therapie. Trotzdem berichteten über 50 % (n vor der Aufklärung = 127, 53,8 % n nach der Aufklärung = 115, 56,1 %) in den letzten zwölf Monaten einen oder mehrere GTKAs erlitten zu haben. Über 70 % (n vor der Aufklärung = 166, 70,3 %; n nach der Aufklärung = 152, 74,1 %) gaben eine Schul- bzw. Ausbildungszeit von insgesamt über 12 Jahren an. Vor der Aufklärung verneinten 46,2 % (n = 109) ein erhöhtes Risiko für Menschen mit Epilepsie vorzeitig zu versterben, während 52,1 % (n = 123) sich eines höheren Risikos vorzeitig zu versterben bewusst waren. Nur 27,5 % der Teilnehmenden (n = 65) hatten bereits vor der Teilnahme an unserer Studie von dem plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie oder dem Begriff SUDEP gehört, während 71,6 % (n = 169) angaben noch nie etwas von SUDEP gehört zu haben. In der Gruppe, die bereits von SUDEP gehört hatte, war das Internet (n = 31/65, 47,7 %) die häufigste Informationsquelle, ein Drittel (33,8 %, n = 22/65) wurde von einer bzw. einem Neurologen*in über SUDEP aufgeklärt und zehn Teilnehmende (n = 10/65, 15,4 %) kannten jemanden, der bzw. die an SUDEP verstorben war. Weitere Informationen zum Thema SUDEP wurden von drei Vierteln (n = 183, 77,5 %) der Teilnehmenden gewünscht.

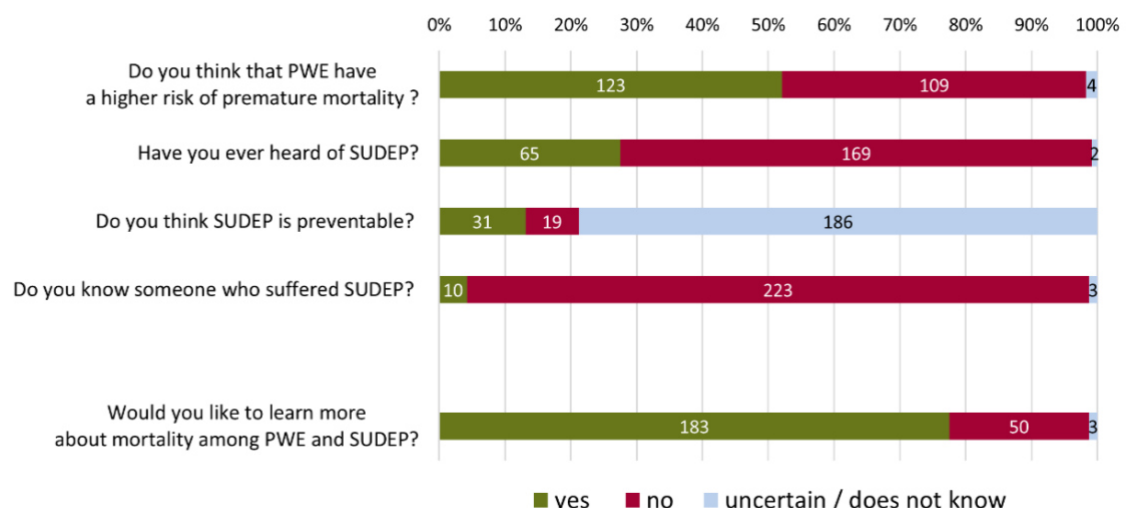


Abbildung 2: Vorwissen über die Sterblichkeitsrate und den plötzlichen unerwarteten Tod bei Epilepsie (SUDEP)

Die meisten Teilnehmenden wünschten sich die Aufklärung durch eine bzw. einen Neurologen*in (n = 211, 89,4 %). Das Internet (n = 14, 5,9 %) oder eine bzw. einen Allgemeinmediziner*in (n = 12, 5,1 %) wurden selten als bevorzugte Quelle genannt. Die meisten Teilnehmenden bevorzugten SUDEP Aufklärung „so früh wie möglich“ (n = 131, 55,5 %) oder „bei einer zweiten Konsultation nach der Epilepsiediagnose“ (n = 26; 11,0 %). Ein Drittel gab an, SUDEP Aufklärung erst bei einer späteren Konsultation (n = 32, 13,6 %) oder sogar erst bei Versagen der Anfallskontrolle (n = 42, 17,8 %) zu bevorzugen.

Nach der Aufklärung zeigte sich insgesamt eine große Zustimmung zu der SUDEP Aufklärung mit 77,1 % (n=182) sehr zufriedenen und 14,4 % (n=34) zufriedenen Teilnehmenden. Wenige Teilnehmende standen der Aufklärung neutral gegenüber (n = 18, 7,6 %) oder waren mit ihr unzufrieden (n = 2, 0,9 %). Keine*r der Teilnehmenden gab an, sehr unzufrieden mit der SUDEP Aufklärung zu sein. Die Mehrheit der Teilnehmenden gab an durch die SUDEP Aufklärung entweder überhaupt nicht (n = 147, 62,3 %) oder nicht (n = 31, 13,1 %) belastet zu sein. Einige Teilnehmende gaben an, eine leichte Belastung (n = 32, 13,5 %) aufgrund der SUDEP Aufklärung zu empfinden, während eine*r von neun Teilnehmenden angab, ziemlich (n = 16, 6,8 %) oder sehr (n = 10, 4,2 %) belastet zu sein. Einer generellen SUDEP Aufklärung aller Menschen mit Epilepsie stimmten die meisten Teilnehmenden zu (n = 198, 83,9 %). Eine Minderheit der Teilnehmenden (n = 38, 16,1 %) sprach sich dagegen aus, dass alle Menschen mit Epilepsie über SUDEP aufgeklärt werden sollten. Die Mehrheit der Teilnehmenden (n = 140, 59,3 %) hätte es vorgezogen, eine SUDEP Aufklärung bei Erstdiagnose zu erhalten. Ein Drittel (n = 81, 34,3 %) hätte die Informationen nicht früher erhalten wollen. Nur wenige (n = 13, 5,5 %) Teilnehmende erhielten die SUDEP Aufklärung gleichzeitig mit ihrer ersten Epilepsiediagnose, und 0,8 % (n = 2) gaben keine Antwort.

Bei dem 3-Monats Follow-up war die Mehrheit der Teilnehmenden weiterhin sehr zufrieden (n = 122, 59,5 %) oder zufrieden (n = 54, 26,3 %) mit der SUDEP Aufklärung. Die Zahl der neutralen (n = 21, 10,2 %), unzufriedenen (n = 6, 2,9 %) und sehr unzufriedenen (n = 2, 1,0 %) Teilnehmenden stieg leicht, allerdings gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen nach der Aufklärung und dem 3-Monats Follow-up ($p = 0,082$).

Im Vergleich zwischen vor der Aufklärung und dem 3-Monats Follow-up zeigten sich keine Verschlechterungen in Bezug auf die HRQoL gemessen mittels EQ-5D ($p = 0,742$), die depressiven Symptome gemessen mittels NDDI-E ($p = 0,093$) oder das Stigma gemessen mittels rESS ($p = 0,130$). Die VAS für den allgemeinen Gesundheitszustand ($p = 0,033$, nicht signifikant nach Bonferroni-Korrektur; $Z = 2,13$; $r = 0,11$, geringe Effektgröße) und die Sorgen um Anfälle gemessen mittels Seizure Worry Scale ($p = 0,006$; $Z = 5,65$; $r = 0,28$, geringe Effektgröße) zeigten eine Verbesserung.

Mehr als die Hälfte der Teilnehmenden gab an, sich überhaupt nicht ($n = 112$, 54,6 %) oder nicht ($n = 35$, 17,1 %) belastet zu fühlen. Jede*r vierte Teilnehmende fühlte sich leicht ($n = 28$, 13,7%), ziemlich ($n = 23$, 11,2%) oder sehr ($n = 5$, 2,4%) belastet. Zwei Teilnehmende (1 %) gaben keine Antwort. Es liegt kein signifikanter Unterschied zwischen nach der Aufklärung und dem 3-Monats Follow-up vor ($p = 0,543$).

Wir führten eine Subanalyse der Teilnehmenden, die angaben, zu irgendeinem Zeitpunkt der Datenerhebung unzufrieden oder sehr unzufrieden ($n = 10$), eher belastet oder sehr belastet ($n = 48$) in Bezug auf die SUDEP Aufklärung zu sein. Die Identifikation von Prädiktoren für eine negative Reaktion auf die SUDEP Aufklärung war, am ehesten aufgrund der geringen Anzahl, nicht möglich. Trotz stärkerer Unzufriedenheit oder Belastung zeigten die Teilnehmenden ein hohes Maß an Zustimmung gegenüber einer generellen SUDEP Aufklärung sowohl in der Subgruppe der Unzufriedenen (unzufrieden und sehr unzufrieden, $n = 9/10$, 90%) als auch in der der Belasteten (belastet und sehr belastet, $46/48$, 87%).

Auch bei dem 3-Monats Follow-up stimmte die überwiegende Mehrzahl der Teilnehmenden ($n = 184$, 89,8 %) einer generellen SUDEP Aufklärung zu. Nur wenige ($n = 19$, 9,3 %) lehnten eine generelle SUDEP Aufklärung ab. Zwei Teilnehmende (1 %) gaben keine Antwort. Im Vergleich zu dem Zeitpunkt nach Aufklärung zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0,051$).

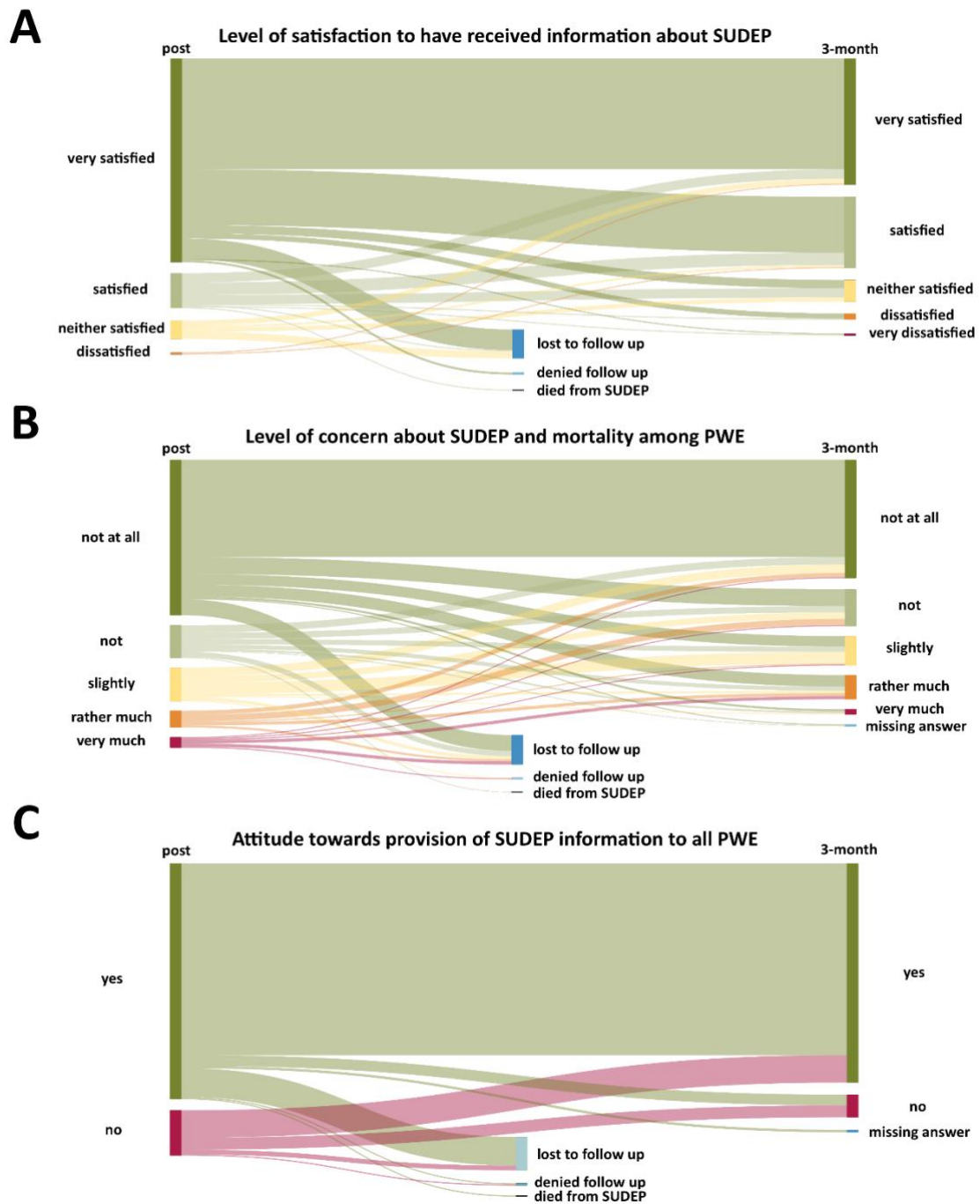


Abbildung 3: Sankey Diagramme mit Darstellung des Grades der Zufriedenheit (A) mit der SUDEP Aufklärung, nach der Aufklärung und bei dem 3-Monats Follow-up. Grad der Belastung (B) über vorzeitige Sterblichkeit bei PWE und SUDEP Aufklärung nach der Aufklärung und bei dem 3-Monats Follow-up. Einstellung zur allgemeinen SUDEP Aufklärung (C) für PWE nach der Aufklärung und bei dem 3-Monats Follow-up.

Bei der Befragung nach der Aufklärung gab fast ein Viertel ($n = 56$, 23,7 %) an starke oder sehr starke Verhaltensänderungen als Reaktion auf die SUDEP Aufklärung vornehmen zu wollen. Weitere 30,5 % der Teilnehmenden ($n = 72$)

planten leichte oder moderate Änderungen, während 45,7 % der Teilnehmenden (n = 108) keine Verhaltensänderung antizipierten.

Bei dem 3-Monats Follow-up gab ein Großteil der Teilnehmenden (n = 89, 43,4 %) an, keine Verhaltensänderungen vorgenommen zu haben, während leichte oder moderate Verhaltensänderungen von fast einem Drittel (n = 65, 31,6 %) genannt wurden. Ein Viertel (n = 51, 24 %) berichtete über starke oder sehr starke Verhaltensveränderungen.

In der Subgruppe der Teilnehmenden, die über Verhaltensänderungen berichteten, wurde als häufigste Veränderung eine „Verbesserung der Selbstwahrnehmung durch das hinzugewonnen Wissen“ (n = 33/116, 28,4 %) genannt. Dies führte zu Anpassungen des Lebensstils, am häufigsten durch „Stressreduktion“ (n = 31/116, 26,7 %). Des Weiteren wurden Verhaltensänderungen im Zusammenhang mit dem Schlafmanagement genannt, z. B. das Vermeiden der Bauchlage (n = 11/116, 9,5 %) und die Erhöhung der Anzahl und Regelmäßigkeit der Schlafstunden (n = 11/116, 9,5 %). Die SUDEP Aufklärung wurde als Grund für die Optimierung einer antikonvulsiven Therapie genannt, wie z. B. ein Wechsel der Medikation und die Erhöhung der Adhärenz (n = 11/116, 9,5 %). „Informieren von Verwandten und Betreuenden“ (n = 5/116, 4,3 %) und eine „Zunahme der Ängstlichkeit“ (n = 5/116, 4,3 %) wurden selten als Verhaltensänderung aufgrund der SUDEP Aufklärung genannt. Zwei (1,7 %) Teilnehmende berichteten, dass die SUDEP Aufklärung ihnen bei der Entscheidungsfindung für eine Epilepsieoperation geholfen habe.

3.4 Diskussion, Limitationen und Schlussfolgerung

Unsere prospektive, longitudinale, multizentrische Studie erhebt als erste das Vorwissen vor einer SUDEP Aufklärung, sowie die Reaktion, mögliche negative Auswirkungen und Verhaltensänderungen durch eine SUDEP Aufklärung unter PWE in Deutschland. Auch international liegen bisher kaum Studien vor, die sich mit den langfristigen Auswirkungen einer SUDEP Aufklärung auf PWE befassen und nur wenige Studien haben im Rahmen eines Follow-ups diese Auswirkungen erfasst (siehe Tabelle 1). Eine indische Studie²³ untersuchte in erster Linie die Auswirkungen einer SUDEP Aufklärung auf die Antikonvulsiva-Adhärenz; eine Studie aus dem Vereinigten Königreich²⁴ konzentrierte sich auf den Nutzen einer

Checkliste zur SUDEP Aufklärung und eine Studie aus den USA²⁵ untersuchte den Einsatz eines animierten Aufklärungsvideos.

Unsere Kohorte zeigte eine eher geringe (28 %) Vorkenntnis über SUDEP. Dies ist erstaunlich, da das Thema in Fachkreisen und in Epilepsie-Selbsthilfegruppen in den letzten Jahren eine deutlich zunehmende Aufmerksamkeit erfuhr. Dies spiegelt sich insbesondere in der Zahl der jährlichen Publikationen wider, welche sich in den letzten zehn Jahren mehr als verdoppelte (basierend auf einer Suche nach dem Begriff „SUDEP“ in PubMed). Vorangegangene Studien zeigten eine hohe Variabilität der SUDEP Vorkenntnis, reichend von 6 % in einer indischen Studie²³ bis zu 67 % in einer internetbasierten Fragebogenstudie aus den USA.²⁶ Kroner et al.²⁶ zeigten einen deutlichen Unterschied zwischen den Teilnehmenden, welche die Studie internetbasiert durchführten (67 %), und solchen, die in einer Klinik befragt wurden (29 %). In unserer Studie stellt das Internet (47,7 %), in Übereinstimmung mit vorhergegangenen Studien^{26,27} unter den Teilnehmenden mit SUDEP Vorkenntnis die Hauptinformationsquelle dar.

Die durch die SUDEP Aufklärung entstandene Belastung wurde in unserer Kohorte eher niedrig angegeben (25 %). Vorangegangene Studien beschrieben Belastung als Folge der SUDEP Aufklärung bei 36 % bis über 50 % der Teilnehmenden. Detaillierte Informationen zu den Reaktionen und Einstellungen von PWE und Betreuenden auf SUDEP Aufklärung in früheren Studien finden sich in Tabelle 1.^{23, 25-33} Dieser Unterschied könnte darauf zurückzuführen sein, dass die SUDEP Aufklärung, wie von dem Großteil (89,4 %) der Teilnehmenden bevorzugt in unserer Studie durch den*die behandelnde*n Neurologen*in erfolgte. Fragen und Sorgen konnten somit direkt besprochen werden. In vorangegangenen Studien erfolgte die SUDEP Aufklärung häufig in schriftlicher Form. Weitere Forschung ist erforderlich, um abschließende Empfehlungen zur Kommunikation von potenziell belastenden Informationen geben zu können. Als hilfreiche Instrumente in der klinischen Routine können die SUDEP- und Seizure-Safety- Checklist³⁴ und die Zusammenfassung der AAN/AES-Praxisleitlinien³⁵ genutzt werden. Die AAN/AES-Praxisleitlinien³⁵ wurden bei der SUDEP Aufklärung in unserer Studie angewandt.

Studie	Wadle et al. 2023 vorliegende Studie	Greenlaw et al. 2021	Gutiérrez-Viedma et al. 2019	Kaddumukasa et al. 2019	Long et al. 2018
Erhebungszeitraum	2018-2020	2019-2021*	2018	2017/2018	2016/2017
Anzahl der Befragten	n=236	n=52	n=32	n=67	n=94
Land der Erhebung	Deutschland	USA	Spanien	Uganda	USA
Aufklärung von	PWE	PWE (n=39) Betreuende (n=13)	PWE	PWE (n=48), Betreuende (n=19)	PWE (n=51, 54%) Betreuende (n=43, 46%)
Alter	18-77	>13	>18	19-34	>18
Zeitpunkt der Datenerfassung	3 Zeitpunkte	2 Zeitpunkte	3 Zeitpunkte	1 Zeitpunkt	1 Zeitpunkt
Follow-up Zeitraum	3 Monate		3-5 Monate		
Follow-up Rate	205/236 (87%)		32/32 (100%)		
Art der SUDEP Aufklärung	mündlich	animiertes Aufklärungsvideo	mündlich	keine SUDEP Aufklärung erfolgt	schriftlich
SUDEP Vorkenntnis	65/236 (28%)	14/28 (50%)	4/32 (12.5%)	27/48 (56%)	0/94 (SUDEP Vorkenntnis war ein Ausschlusskriterium)
Zufriedenheit mit SUDEP Aufklärung	216/236 (92%)	25/25 (100%)	27/32 (84.4%)		94/94 (100%)
Belastung durch SUDEP Aufklärung	58/236 (25%)	5/25 (20%)		2/48 (4.2%)	34/94 (36%)
Wunsch nach genereller SUDEP Aufklärung	198/236 (84%)	24/25 (96%)			89/94 (95%)
Wunsch nach SUDEP Aufklärung bei Erstdiagnose	157/236 (67%)		23/32 (71.9%)	10/48 (21%)	85/94 (90%)

*persönliche Mitteilung

Tabelle 1: Einstellung zur SUDEP Aufklärung unter PWE und Betreuende in der vorliegenden und früheren Studien.

Radhakrishnan et al. 2017	Surges et al. 2017	Tonberg et al. 2015	Kroner et al. 2014	RamachandranNair et al. 2016	Gayatri et al. 2010
2016/2017	2014	2014	2012-2014	2011	2005/2006*
n=231	n=372	n=27	n=2003	n=23	n=67
Indien	Deutschland	UK	USA	Kanada	UK
PWE und Betreuende	PWE (Betreuende wenn PWE <18 Jahren)	PWE	PWE (n=1392, 69.5%), Betreuende (n=611, 30.5%)	PWE	Eltern von PWE
>15	>16	16-30	18-83	18-65	2-17
3 Zeitpunkte	1 Zeitpunkt	1 Zeitpunkt (durchschnitt 18 Monate nach SUDEP Aufklärung, SD± 0,5-58 Monate)	1 Zeitpunkt	1 Zeitpunkt (wenige Tage nach SUDEP Aufklärung)	2 Zeitpunkte
6 Monate					3 Monate
222/231 (96%)					39/67 (58%)
mündlich und schriftlich, in der Interventionsgruppe (n = 121)	schriftliche kurze Erklärung: "SUDEP ist der seltene plötzliche, unerwartete Tod von PWE"	mündlich und schriftlich	kurze, schriftliche Erklärung	schriftlich	schriftlich
13/231 (6%)	46/372 (12.4%)	27/27 (SUDEP Vorkenntnis war Einschlusskriterium)	Internetbasiert: 881/1299 (67.8%) In der Klinik befragt:27/93 (29.0%)	10/23 (43%)	23/67 (34%)
		27/27(100%)			
keine Veränderungen in der Hamilton Anxiety Rating Skala			Subgruppe ohne SUDEP Vorkenntnis: 426/1055 (40.4%); Subgruppe mit SUDEP Vorkenntnis: 511/908 (56.3%)	12/23 (52%)	34/67 (51%)
		22/27 (81%)		23/23 (100%)	61/67 (91%)
		22/27 (81%)	745/2003 (37%)	13/23 (57%)	45/61 (74%)

Die maximale SUDEP-Inzidenz bei Hochrisikopatient*innen liegt bei 1/100 Patient*innenjahren.³ In unserer Kohorte von 236 beobachteten Patient*innen haben wir über einen Zeitraum von drei Monaten eine SUDEP-Rate von 1 pro 60 Patient*innenjahren beobachtet. Ein SUDEP-Fall in unserer Kohorte während der Datenerfassung entspricht somit etwa der bekannten Inzidenz. Für uns unterstreicht die Erfahrung eines SUDEP Falls in unserer Kohorte die Bedeutung dieses Themas und zeigt, dass eine SUDEP Aufklärung das Risiko zwar verringern, aber nicht eliminieren kann.

Unsere Ergebnisse stehen im Gegensatz zu den Bedenken der Neurolog*innen,³⁶ sie zeigen, dass SUDEP Aufklärung bei erwachsenen PWE weder depressive Symptome, Stigma, den allgemeinen Gesundheitszustand, Sorge um Anfälle noch die HRQoL negativ beeinflusst.

Unsere Daten bekräftigen, dass die Patient*innenaufklärung als zentraler Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Versorgung angesehen werden sollte. Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit früheren Erkenntnissen. Sie zeigen, dass PWE eine SUDEP Aufklärung als Bestandteil der generellen Aufklärung über Epilepsie fordern und betonen, dass unerwünschte Wirkungen nicht gefürchtet werden sollten. Selbst die kleine Gruppe der Teilnehmenden, die im Follow-up (Nach der Aufklärung/ 3-Monats Follow-up) Unzufriedenheit oder Belastung äußerten, sprachen sich in sehr hohem Maße (mehr als 89 % in allen Untergruppen) für eine generelle SUDEP Aufklärung aller Betroffenen aus.

Die Auswirkungen einer SUDEP Aufklärung auf das Verhalten bleiben umstritten. Die indische Studie von Radhakrishnan et al. berichtet, dass die SUDEP Aufklärung zu einem nicht signifikanten Anstieg der Antikonvulsiva-Adhärenz führte.^{10, 23} Eine weitere Studie, durchgeführt von Tonberg et al.³⁰ aus Großbritannien zeigt, mit unseren Ergebnissen vergleichbar, keine signifikanten Veränderungen in der Antikonvulsiva-Adhärenz. Eine mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Auswirkungen der SUDEP Aufklärung auf die Antikonvulsiva-Adhärenz sind Unterschiede in der Ausgangsadhärenz. Unsere Kohorte zeigte mit 54,1 % der Teilnehmenden, die angaben, ihre Medikamente nie und ein Drittel (34,1 %), die angaben, ihre Medikation einmal im Monat zu vergessen bereits vor der SUDEP Aufklärung, ein hohes Maß an Adhärenz. Die Nicht-Adhärenz,

definiert als das Vergessen der antikonvulsiven Therapie mindestens einmal pro Woche, lag in unserer Kohorte zu allen ausgewerteten Zeitpunkten unter 10 %. Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um Auswirkungen auf die Antikonvulsiva-Adhärenz durch eine SUDEP Aufklärung zu erfassen.

Bei gravierenden Komplikationen von Epilepsie wie SUDEP oder anderen Mortalitätsrisiken kann eine Verhaltensänderung, selbst durch eine geringe Anzahl an PWE als lohnenswert erachtet werden. In unserer Kohorte gab ein Viertel (23,7 %) der Teilnehmenden nach der Aufklärung an, ihr Verhalten ändern zu wollen, und eine ähnliche Anzahl (24,8 %) gab bei dem 3-Monats Follow-up an, starke oder sehr starke Verhaltensänderungen vorgenommen zu haben, darunter 12,5 % (n = 11), die über eine Zunahme der Antikonvulsiva-Adhärenz oder den Beginn einer antikonvulsiven Therapie berichteten. Dieses Ergebnis wird durch den beobachteten Rückgang des Anteils der PWE ohne antikonvulsive Therapie von 4,9 % (n = 10) vor der Aufklärung auf 2,4 % (n = 5) bei dem 3- Monats Follow-up bekräftigt. Zwei (2,3 %) PWE gaben an, dass die Informationen ihnen bei der Entscheidung für einen epilepsiechirurgischen Eingriff geholfen haben, was dem von der AES (American Epilepsy Society) und der Epilepsy Foundation Joint Task Force berichteten Effekt entspricht.³⁷ Weitere Subanalysen, welche klinischen Faktoren Veränderungen bedingen, waren aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit Verhaltensänderungen nicht möglich.

Risikokommunikation ist ein komplexes Thema,³⁸ Sie erfordert eine solide Arzt*Ärztin-Patienten*in-Beziehung und eine fundierte Kenntnis des*der behandelnden Neurologen*in über SUDEP.³⁶ Wir haben unsere Studie ausschließlich an tertiären Epilepsiezentren durchgeführt, alle beteiligten Neurolog*innen waren somit in der SUDEP Aufklärung geschult; daher haben wir nur allgemeine Richtlinien bezüglich des Umfangs der SUDEP Aufklärung gegeben. Alle teilnehmenden Neurolog*innen hatten ein Training zur Aufklärung gemäß der AAN/AES- Leitlinien durchlaufen und waren vertraut mit der SUDEP- und Seizure- Safety- Checklist. Die aktuellen Praxisleitlinien (2017) zur Epilepsiebehandlung bei Erwachsenen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie³⁹ geben bisher keine Empfehlung zum Umfang der SUDEP Aufklärung. Bei der Aktualisierung der Praxisleitlinien soll dies geändert werden

um eine fundierte, nicht überfordernde Aufklärung zu gewährleisten. Die Bereitstellung zusätzlicher schriftlicher Informationen könnte das Verständnis von SUDEP bei PWE weiter verbessern, und mehrfache Thematisierung könnte zu einer Zunahme an Verhaltensänderungen führen.²⁴ Die Informationen sollten personenzentriert sein und den Patient*innen mehrfach angeboten werden, und der Wissensstand sollte von Zeit zu Zeit abgefragt werden. Künftige Studien sollten sich mit der psychologischen Unterstützung nach erfolgter SUDEP Aufklärung befassen. Die nächtliche Beobachtung oder Überwachung hat in den letzten Jahren zugenommen.⁴⁰ Die jüngste NICE-Leitlinie von 2022 enthält weitere Informationen zur nächtlichen Überwachung.⁴¹ In weiteren Studien zur SUDEP Aufklärung sollten diese Faktoren mit einbezogen werden.

Wir möchten betonen, dass eine SUDEP Aufklärung auf einer ebenbürtigen Arzt*Ärztin-Patient*in-Beziehung beruht, mit dem Ziel, der gemeinsamen Entscheidungsfindung im Sinne des shared decision-making. Sie kann dazu dienen individuelle Therapien und Handlungskonzepte zu erarbeiten. Eine SUDEP Aufklärung sollte nicht dazu verwendet werden, PWE zu Entscheidungen zu überreden, noch sollten SUDEP Informationen durch einen paternalistischen Ansatz der Betreuung zurückgehalten werden.

Unsere prospektive Studie wies die folgenden Limitationen auf: Die Studie wurde ausschließlich in tertiären Epilepsiezentren durchgeführt, was zu einer Überrepräsentation von therapierefraktären oder komplexen Epilepsieformen geführt haben könnte. Auf Grund der Unvereinbarkeit mit unserem Studiendesign schlossen wir Menschen mit mangelnder Kenntnis in deutscher Schrift und Sprache sowie Menschen mit kognitiver Beeinträchtigung, die eine gesetzliche Betreuung erfordert, aus. Dies führte zum Ausschluss einer durch allgemeine Anfalls-, GTKA-Häufigkeit sowie geistige Beeinträchtigung, durch das SUDEP-3-Inventory charakterisierte Hochrisikopopulation.⁴² Daher spiegeln diese Daten die generelle Situation von Menschen mit Epilepsie möglicherweise nur begrenzt wider. Die große Fallzahl von 236 Teilnehmenden kann diesen Nachteil jedoch abmildern. Des Weiteren zeigten die Ausgangsmessungen der eingesetzten validierten Instrumente Ergebnisse, die früheren Erkenntnissen aus der allgemeinen Population von PWE ähneln. Das in unserer Kohorte beobachtete Ausmaß an depressiven Symptomen (NDDI-E-Score von $12,2 \pm 4,0$) entsprach

in etwa dem von Brandt et al. berichteten mittleren NDDI-E-Score von $12,7 \pm 4,1$.⁴³ Gemessen mit dem EQ-5D wies unsere Kohorte eine mäßig beeinträchtigte HRQoL auf ($0,8758 \pm 0,199$). Ähnliche Ergebnisse ($0,83-0,87$) wurden von Zhou et al.⁴⁴ und De la Loge et al.⁴⁵ bei der Untersuchung der PatientsLikeMe® Online-Epilepsy-Community berichtet. Im Vergleich zu früheren Ergebnissen war die wahrgenommene Stigmatisierung in unserer Kohorte ziemlich hoch, 70,6 % vor der Aufklärung und 61,3 % 3-Monats Follow-up berichteten über eine wahrgenommene Stigmatisierung. In Europa wurde die wahrgenommene Stigmatisierung von PWE bisher mit 31 % bis 69 % angegeben.^{20, 21, 46, 47}

Abschließend ist es möglich, dass die positive Bewertung der SUDEP Aufklärung auch auf die Tatsache zurückzuführen ist, dass eine solche Aufklärung mit einem längeren Gespräch mit dem*der behandelnde*n Neurolog*in in ruhiger Atmosphäre einhergeht und dadurch im Gegensatz zum medizinischen Alltag steht.

Aus unseren Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine SUDEP Aufklärung keine negativen Auswirkungen auf depressive Symptome, Lebensqualität, Stigma oder HRQoL bei erwachsenen Menschen mit Epilepsie in Deutschland hatte. Darüber hinaus gab die überwiegende Mehrheit der PWE an, dass sie eine SUDEP Aufklärung wünschen, und empfahl, diese generell bei allen PWE durchzuführen. Weitere Forschung ist notwendig, um die optimale Methode für eine SUDEP Aufklärung zu bestimmen. Das SUDEP-3-Inventory⁴² und die Seizure- Safety- Checklist³⁴ sollten bei der Planung künftiger Studien verwendet werden. Vorhandenes Lehrmaterial zu SUDEP, wie z. B. Videos und Checklisten, sollten in weitere Sprachen übersetzt werden, damit sie für den lokalen Gebrauch getestet und angepasst werden können. Weitere Studien sollten in Zusammenarbeit mit Menschen mit Epilepsie und mit Hinterbliebenen von SUDEP Betroffenen durchgeführt werden.⁴⁸

4. Übersicht der zur Veröffentlichung angenommenen Manuskripte

Wadle N-E, Schwab C, Seifart C, von Podewils F, Knake S, Willems LM, Menzler K, Schulz J, Conradi N, Rosenow F, Strzelczyk A. Prospective, longitudinal, multicenter study on the provision of information regarding sudden unexpected death in epilepsy to adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2022;00:1-14 <https://doi.org/10.1111/epi.17481> Epub ahead of print. PMID: 36546828



Received: 8 June 2022 | Revised: 30 November 2022 | Accepted: 6 December 2022

DOI: 10.1111/epi.17481

Epilepsia®

RESEARCH ARTICLE

Prospective, longitudinal, multicenter study on the provision of information regarding sudden unexpected death in epilepsy to adults with epilepsy

Nora-Elena Wadle¹ | Christina Schwab¹ | Carola Seifart² | Felix von Podewils³ | Susanne Knake⁴ | Laurent M. Willems¹ | Katja Menzler⁴ | Juliane Schulz³ | Nadine Conradi¹ | Felix Rosenow¹ | Adam Strzelczyk^{1,4}

¹Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Department of Neurology, University Hospital Frankfurt and Goethe University, Frankfurt am Main, Germany

²Institutional Review Board, Medical Faculty, Philipps-University Marburg, Marburg (Lahn), Germany

³Epilepsy Center and Department of Neurology, University of Greifswald, Greifswald, Germany

⁴Epilepsy Center Hessen and Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg (Lahn), Germany

Correspondence

Adam Strzelczyk, Epilepsy Center Frankfurt Rhine-Main, Department of Neurology, University Hospital Frankfurt and Goethe University, Schleusenweg 2-16 (Haus 95), 60528 Frankfurt am Main, Germany.
Email: strzelczyk@med.uni-frankfurt.de

Abstract

Objective: Despite increased awareness of the serious epilepsy complication sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), a substantial population of people with epilepsy (PWE) remain poorly informed. Physicians indicate concern that SUDEP information may adversely affect patients' health and quality of life. We examined SUDEP awareness and the immediate and long-term effects of providing SUDEP information to PWE.

Methods: Baseline knowledge and behaviors among PWE and behavioral adjustments following the provision of SUDEP information were evaluated in a prospective, multicenter survey using the following validated scales: Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy for depression symptoms, the EuroQoL five-dimension scale for health-related quality of life (HRQoL), a visual analog scale for overall health, the revised Epilepsy Stigma Scale for perceived stigma, and the Seizure Worry Scale for seizure-related worries. The prospective study collected data through semiquantitative interviews before (baseline), immediately after, and 3 months after the provision of SUDEP information.

Results: In total, 236 participants (mean age = 39.3 years, range = 18–77 years, 51.7% women) were enrolled, and 205 (86.9%) completed long-term, 3-month follow-up. One patient died from SUDEP before follow-up. No worsening symptoms from baseline to 3-month follow-up were observed on any scale. At baseline, 27.5% of participants were aware of SUDEP. More than 85% of participants were satisfied with receiving SUDEP information. Three quarters of participants were not concerned by the information, and >80% of participants recommended the provision of SUDEP information to all PWE. Although most patients reported no behavioral adjustments, 24.8% reported strong behavioral adjustments at 3-month follow-up.

Clinical Trial Registration: This study was registered with the German Clinical Trials Register (DRKS00013954); <http://www.drks.de/DRKS00013954>

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial License](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

© 2022 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.

Epilepsia. 2022;00:1–14.

wileyonlinelibrary.com/journal/epi | 1

13518162, 0, Downloaded from https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.17481 by Cochrane Germany, Wiley Online Library on [23/12/2022]. See the Terms and Conditions (<https://onlinelibrary.wiley.com/terms-and-conditions>) on Wiley Online Library for rules of use; OA articles are governed by the applicable Creative Commons License

Significance: The provision of SUDEP information has no adverse effects on overall health, HRQoL, depressive symptoms, stigma, or seizure worry among PWE, who appreciate receiving information. SUDEP information provision might improve compliance among PWE and reduce but not eliminate the increased mortality risk.

KEYWORDS

counseling, depression, mortality, quality of life, SUDEP

1 | INTRODUCTION

People with epilepsy (PWE) have a higher risk of premature mortality than the general population,¹ with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) representing the leading epilepsy-related cause of death.² The incidence of SUDEP is highest among patients with refractory epilepsy and those who are epilepsy surgery candidates, reaching as high as one in 100 patient-years.³ Recent studies indicate that SUDEP can also occur in PWE who are considered responsive to antiseizure medications (ASMs).⁴ The underlying mechanism of SUDEP remains unclear; however, generalized tonic-clonic seizures (GTCS) have been identified as the greatest risk factor. Other risk factors include young age at disease onset, long disease duration, high seizure frequency, poor seizure control, and the absence of or inadequate treatment with ASMs.^{4,5} Seizure control reduces SUDEP risk.^{4,6} Because most SUDEP cases occur at night, observing good sleep hygiene, avoiding prone positions, and nocturnal supervision have been suggested as strategies to lower SUDEP risk.^{7,8} Studies show that knowledge of SUDEP remains poor among PWE, despite the majority of patients expressing a desire for more information.^{9,10} Although SUDEP counseling is increasingly recommended in national clinical practice guidelines,^{11,12} neurologists report anxiety and distress as the most frequent reactions to SUDEP disclosure among PWE.¹³ Avoiding distress among PWE is stated as a predominant motivation among practitioners for not providing SUDEP information to epilepsy patients.^{13,14}

The aim of this study was to clarify whether the provision of SUDEP information has immediate or long-term adverse effects among PWE. We assessed patients' knowledge of SUDEP and their responses to receiving SUDEP information, including whether they adjusted their behaviors, over a 3-month period. To detect the impacts of SUDEP information provision in areas commonly cited as major burdens among PWE,¹⁵⁻¹⁷ we used validated questionnaires to assess the long-term effects on overall health, health-related quality of life (HRQoL), depressive symptoms, perceived stigma, and seizure worry.

Key Points

- Only 27.5% of participants were aware of SUDEP, and only 9.3% reported being informed of SUDEP by a neurologist.
- More than 85% of patients were satisfied or very satisfied with the provision of SUDEP information.
- No immediate or long-term adverse effects were noted for overall health, quality of life, depressive symptoms, stigma, or seizure worry.
- At 3 months after receipt of SUDEP information, >80% of participants recommended SUDEP information for all epilepsy patients.
- One patient died from SUDEP within 3 months, indicating that provision with information might reduce but not eliminate mortality risk.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Patients

Participants were recruited consecutively at the university hospitals of Frankfurt, Greifswald, and Marburg between 2018 and 2020. Inclusion criteria for participation included a minimum age of 18 years, diagnosis of epilepsy according to the classification recommended by the latest definitions established by the International League Against Epilepsy,¹⁸ and the ability to read and write in German. Patients with cognitive impairments who required a legal guardian were not included. Written informed consent was obtained from all participants. The study was approved by the local ethics committees at each study location. This study received ethics approval and was registered with the German Clinical Trials Register (DRKS00013954; universal trial number: U1111-1208-7283). The STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines were closely followed.¹⁹

2.2 | Procedure

We performed a series of three (baseline, post, and 3-month) sequential, questionnaire-based, one-on-one surveys to assess prior SUDEP knowledge and the reactions and emotional distress experienced upon receiving SUDEP information. Figure 1 illustrates the prospective study design. At baseline, we performed a face-to-face survey that incorporated questions regarding the patient's demographic, socioeconomic, and clinical characteristics. Patients were also interviewed regarding their knowledge of premature mortality among PWE, including SUDEP. Patients were asked to state how much information regarding mortality and SUDEP risks should be provided to PWE, at what point during the course of epilepsy information should be provided, and who should be responsible for providing this information. To identify patients with preexisting disease burdens and allow for the detection of change over time, we incorporated the following

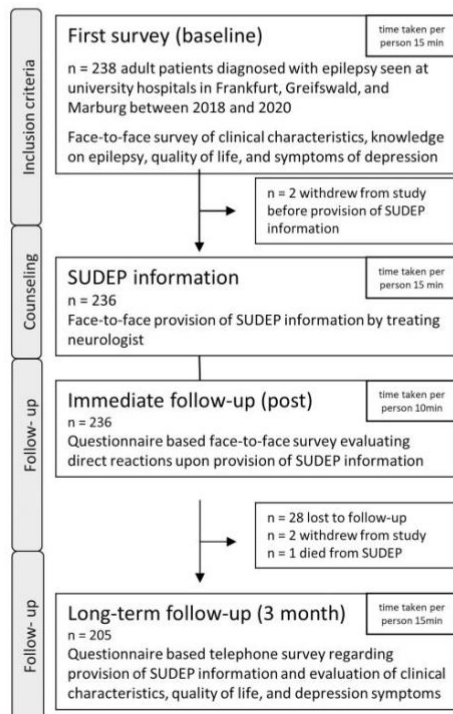


FIGURE 1 Study design, including three data collection points (baseline, post, 3-month follow-up). SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy

instruments into the survey: a visual analog scale (VAS) for overall health state, the EuroQoL five-dimension scale (EQ-5D) for HRQoL, the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E) for symptoms of depression, the Seizure Worry Scale to assess seizure worry, and the revised Epilepsy Stigma Scale (rESS) to assess disease-related stigma.

In line with the clinical practice guidelines established by the American Academy of Neurology (AAN) and the American Epilepsy Society (AES),²⁰ patients were informed by their treating neurologist that (1) a small risk of SUDEP exists; (2) each year, SUDEP typically affects one in 1000 adults with epilepsy, indicating that 999 in 1000 adults will not be affected by SUDEP; (3) GTCS represent the primary risk factor; and (4) improved seizure control is the most effective protective factor. The neurologists at all centers were trained in providing the SUDEP information according to the AAN/AES guidance.

Immediately following the provision of SUDEP information, we conducted the first follow-up survey (post). Detailed information regarding knowledge gained, an evaluation of the provided information, assessments of increased anxiety, and information on any expected impacts or future behavioral adjustments were obtained.

Participants were interviewed again 3 months after receiving SUDEP information. The follow-up interview was conducted by phone and was supported by a questionnaire that was sent to the participants prior to the interview. To detect any changes during the 3-month interval, we incorporated the following instruments: VAS for overall health state, EQ-5D, NDDI-E, Seizure Worry Scale, and rESS. We reexamined the patients' evaluations of the provided information and the impacts of information on behavioral adjustments.

2.3 | Materials

1. The three-level EQ-5D measures generic quality of life (QoL). The EQ-5D includes a VAS (range = 0–100 units), with 100 representing the best health imaginable and 0 representing the worst health imaginable. The EQ-5D also includes five items assessed using a three-level Likert scale regarding mobility, self-care, usual activities, pain, and anxiety/depression. A single, continuous summary index is derived by transforming the EQ-5D Likert items using a “value set,” which provides prespecified weights for each possible combination of answers according to country-specific population preferences. The summary index score ranges from 1 (best imaginable health) to 0 (health status equivalent to death) to negative values (health status worse than death). We derived the summary

index values using both the time-trade-off and VAS methods, using the “eq5d” index calculator for Excel (Microsoft). We report the raw VAS scores alongside the EQ-5D summary index scores.

- The NDDI-E²¹ is an externally validated instrument for assessing depression that was initially developed for a cohort of epilepsy patients. The NDDI-E features six items evaluated with a Likert scale from 1 to 4 to assess the frequency of common depressive symptoms, such as feeling guilty, frustrated, or weary of life. An aggregate value of ≥ 14 points (range = 6–24 points) is indicative of a depressive mood in the validated German version of the NDDI-E.²²
- The rESS measures disease-related stigma²³ using three questions (“I feel that some people are uncomfortable with me,” “I feel some people treat me like an inferior person,” and “I feel some people would prefer to avoid me”). The rESS assesses each question using a Likert scale from 0 to 3, resulting in a total score of 0–9, with 0 representing no stigma, a score of 1–6 representing mild to moderate stigma, and a score of 7–9 representing high stigma.²⁴
- The Seizure Worry Scale is a two-item instrument that uses a Likert scale from 0 to 3 to assess two questions:

(1) “Are you worried about past seizures?” and (2) “Are you worried about future seizures?”²⁵ A total score ranging from 0 to 6 is obtained, with 0–2 representing no to mild seizure worry and 3–6 reflecting moderate to high seizure worry.

2.4 | Statistics

Descriptive analyses were conducted for sociodemographic and clinical characteristics. Sociodemographic and clinical characteristics were compared among participants at baseline, post, and 3-month follow-up using the chi-squared test and a dependent-samples *t*-test (Table 1). Mood (NDDI-E), HRQoL (EQ-5D), overall health (VAS), stigma (rESS), and seizure worry (Seizure Worry Scale) assessments were compared using the chi-squared test and the Wilcoxon test, with a Bonferroni-corrected *p*-value at alpha level of $<.0083$ (.05/6) considered significant. Effect sizes were reported as phi for chi-squared test and *r* for Wilcoxon test. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics, version 28 (IBM).

Characteristic	Complete cohort at baseline, <i>n</i> = 236	Patients completing 3-month follow-up, <i>n</i> = 205	<i>p</i>
Age, years ^a	39.3 ± 14.1	39.5 ± 14.2	.882
Age at epilepsy onset, years ^a	22.1 ± 15.6	22.0 ± 15.9	.947
Sex, <i>n</i> (%)			
Male	114 (48.3)	101 (49.3)	.840
Female	122 (51.7)	104 (50.7)	
Education ≥ 12 years, <i>n</i> (%)	166 (70.3)	152 (74.1)	.374
Epilepsy syndrome, <i>n</i> (%)			
Focal	169 (71.6)	150 (73.2)	.884
Generalized	41 (17.4)	32 (15.6)	
Other	26 (11.0)	23 (11.2)	
Treatment with ASM, <i>n</i> (%)			
1 ASM	67 (28.4)	59 (28.8)	.966
2 or more ASMs	155 (65.7)	135 (65.9)	
No/not answered	14 (5.9)	11 (5.4)	
GTCS within the past 12 months, <i>n</i> (%)			
No GTCS	106 (44.9)	88 (42.9)	.866
One GTCS or more	127 (53.8)	115 (56.1)	
Unknown	3 (1.3)	2 (1.0)	

Abbreviations: ASM, antiseizure medication; GTCS, generalized tonic-clonic seizure.

^aMean ± SD.

TABLE 1 Demographic and clinical characteristics of patients at baseline and 3-month follow-up.

3 | RESULTS

3.1 | Patient cohort

SUDEP information was provided to 236 adults with epilepsy, with a mean age of 39.3 years (SD = 14.1 years, range = 18–77 years, 122 women [51.7%]), for whom interview data were available at baseline and post. Data from the 3-month follow-up were available for 205 participants (86.9%; $n = 28$ were lost to follow-up, $n = 2$ withdrew from the study, and $n = 1$ died of probable SUDEP). Details are presented in Figure 1. No significant differences in sociodemographic or clinical characteristics were identified among participants between baseline/post and 3-month follow-up. Sociodemographic and clinical details are provided in Table 1.

3.2 | Prior knowledge of premature mortality and SUDEP among PWE (baseline)

Before the provision of SUDEP information, 46.2% ($n = 109$) of participants denied awareness of a higher risk for premature mortality among PWE, whereas 52.1% ($n = 123$) were aware of a higher risk for premature mortality. Only 27.5% of participants ($n = 65$) were aware of SUDEP, whereas 71.6% ($n = 169$) indicated that they were unfamiliar with SUDEP. Among those who were aware of SUDEP, the most frequent source for SUDEP information was the Internet ($n = 31/65$, 47.7%). One third of patients (33.8%, $n = 22/65$) aware of SUDEP received information from a neurologist, and 10 participants ($n = 10/65$, 15.4%) knew someone who had suffered from SUDEP (Figure 2).

Three quarters ($n = 183$, 77.5%) of participants indicated an interest in receiving more information regarding premature mortality risk and SUDEP. Most participants preferred that their neurologist ($n = 211$, 89.4%) act as the provider of SUDEP information, and few named the Internet ($n = 14$, 5.9%) or their general practitioner ($n = 12$, 5.1%) as their preferred source of SUDEP information. Most participants indicated that information regarding SUDEP risks should be disclosed as early as possible following an epilepsy diagnosis ($n = 131$, 55.5%) or at a second consultation following diagnosis ($n = 26$, 11.0%). Later in the course of epilepsy ($n = 32$, 13.6%) or only when seizure control fails ($n = 42$, 17.8%) were indicated as the preferred timing for disclosure by one third of participants.

3.3 | Satisfaction with and evaluation of SUDEP information

The majority of participants reported being either very satisfied ($n = 182$, 77.1%) or satisfied ($n = 34$, 14.4%) with

receiving information regarding SUDEP, whereas a few patients reported being neither satisfied nor dissatisfied ($n = 18$, 7.6%) or dissatisfied ($n = 2$, .9%). No participants reported being very dissatisfied.

The majority of participants indicated that they were either not at all ($n = 147$, 62.3%) or not ($n = 31$, 13.1%) concerned with learning about SUDEP risks. Slight concern ($n = 32$, 13.5%) in response to receiving SUDEP information was experienced by some participants, whereas responses of rather much ($n = 16$, 6.8%) and very ($n = 10$, 4.2%) concerned were indicated by one in nine patients.

A statement that general SUDEP information should be provided to all epilepsy patients was endorsed by most participants ($n = 198$, 83.9%). A minority of participants ($n = 38$, 16.1%) were opposed to all patients being provided with SUDEP information. The majority of participants ($n = 140$, 59.3%) would have preferred receiving SUDEP information at the time of epilepsy diagnosis. One third ($n = 81$, 34.3%) would not have wanted to receive information earlier. A few participants ($n = 13$, 5.5%) received SUDEP information simultaneously with their first epilepsy diagnosis, and .8% ($n = 2$) did not give any answer.

3.4 | Evaluation of SUDEP information at 3-month follow-up

After 3 months, the majority of participants remained very satisfied ($n = 122$, 59.5%) or satisfied ($n = 54$, 26.3%) with having been provided with SUDEP information (Figure 3A). The number of indifferent ($n = 21$, 10.2%), dissatisfied ($n = 6$, 2.9%), and very dissatisfied ($n = 2$, 1.0%) participants increased slightly, but no significant difference was observed between post and 3-month follow-up ($p = .082$). We did not observe any worsening in the EQ-5D scores for HRQoL, the NDDI-E scores for symptoms of depression, or the RESS scores between baseline and 3-month follow-up, whereas the VAS for overall health ($p = .033$, not significant after Bonferroni correction; $Z = 2.13$; $r = .11$, low effect size) and the Seizure Worry Scale ($p = .006$; $Z = 5.65$; $r = .28$, low effect size) showed improvements (Table 2).

More than half of participants reported feeling not at all ($n = 112$, 54.6%) or not ($n = 35$, 17.1%) concerned with receiving SUDEP information, whereas one in four patients felt slightly ($n = 28$, 13.7%), rather much ($n = 23$, 11.2%), or very ($n = 5$, 2.4%) concerned (Figure 3B). Two participants (1%) did not give any answer. No significant difference was observed between post and 3-month follow-up ($p = .543$) in patients' attitudes toward the provision of SUDEP information (Figure 3C).

In a subanalysis of participants who reported being dissatisfied or very dissatisfied ($n = 10$) with receiving SUDEP information or indicating feeling rather much or

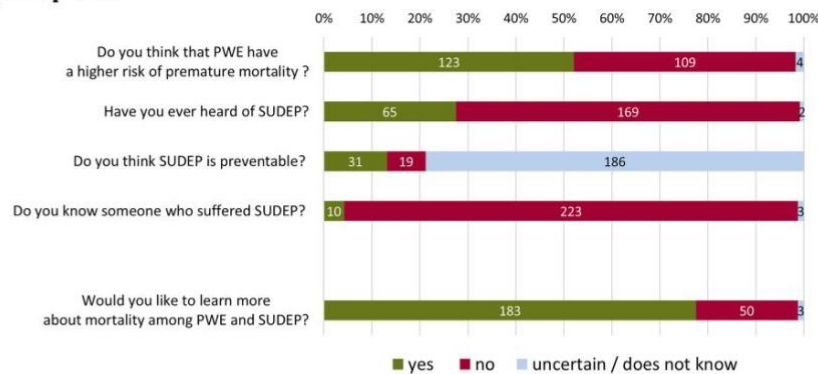


FIGURE 2 Prior knowledge among people with epilepsy (PWE) of mortality risks and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP).

very much concerned ($n = 48$) in response to SUDEP information at any point in our study, we failed to identify any predictors of poor response to SUDEP information, likely due to the small number of dissatisfied or concerned participants. When we evaluated whether dissatisfaction or concern with SUDEP information impacted the recommendation to provide general SUDEP information to patients diagnosed with epilepsy, we observed high levels of approval for the provision of general SUDEP information in both the dissatisfied (dissatisfied and very dissatisfied, $n = 9/10$, 90%) and concerned (concerned and very concerned, 46/48, 87%) subgroups.

The vast majority of participants ($n = 184$, 89.8%) continued to recommend the provision of SUDEP information to all epilepsy patients at 3-month follow-up, with only a few participants ($n = 19$, 9.3%) recommending against providing SUDEP information to all PWE. Two participants (1%) did not give any answer. Compared with the time point immediately after provision of SUDEP information (post), no significant difference was observed ($p = .051$).

3.5 | Behavioral adjustments in response to SUDEP information

Nearly one quarter of participants ($n = 56$, 23.7%) anticipated that they would implement strong or very strong behavioral adjustments as a consequence of having received SUDEP information. Another 30.5% of participants ($n = 72$) planned slight or some adjustments, whereas 45.7% of participants ($n = 108$) denied that receiving SUDEP information would impact their behavior.

At 3-month follow-up, a large proportion of our participants ($n = 89$, 43.4%) reported no behavioral adjustments,

whereas slight or some behavioral adjustments were mentioned by nearly one third of participants ($n = 65$, 31.6%), and one quarter ($n = 51$, 24%) reported strong or very strong adjustments.

Within the group reporting behavioral adjustments, the most common adjustment was “knowledge leading to increased self-awareness” ($n = 33/116$, 28.4%), which resulted in adjustments to lifestyle, particularly “reducing stress” ($n = 31/116$, 26.7%). Behavioral adjustments associated with sleep management were reported, such as avoiding the prone position ($n = 11/116$, 9.5%) and increasing the number and regularity of sleeping hours ($n = 11/116$, 9.5%). SUDEP information was cited as a reason for ASM optimization, such as changing medications and increasing adherence ($n = 11/116$, 9.5%). “Informing relatives and caregivers” ($n = 5/116$, 4.3%) and an “increase in anxiety” ($n = 5/116$, 4.3%) were seldom mentioned as behavioral adjustments in response to SUDEP information. Two (1.7%) participants reported that SUDEP information helped during the decision-making process when opting for epilepsy surgery.

4 | DISCUSSION

This study represents the first attempt to evaluate the knowledge, response, adverse effects, and behavioral adjustments among German adult PWE following the provision of SUDEP information using a prospective, longitudinal, multicenter study design. A paucity of research exists regarding the long-term impacts of providing SUDEP information to PWE, and only a few studies have looked at different time points following the provision of SUDEP information to assess these impacts (detailed in Table 3). One study from India²⁶ primarily focused on ASM adherence;

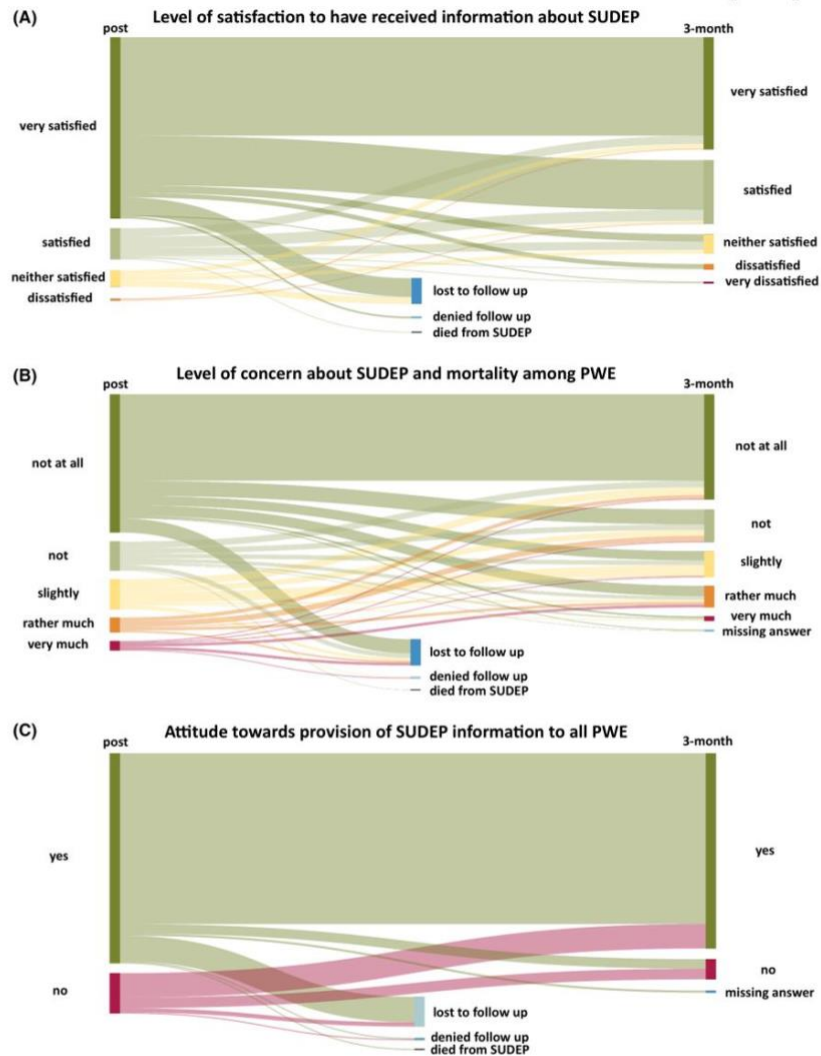


FIGURE 3 Sankey diagrams showing (A) Level of satisfaction with the decision to receive sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information directly after provision of information (post) and at 3-month follow-up (3-month). (B) Level of concern among people with epilepsy (PWE) about premature mortality and SUDEP information directly at post and 3-month follow-up. (C) Attitude regarding the provision of SUDEP information to all PWE at post and 3-month follow-up.

one study from the UK focused on the use of a checklist to deliver information²⁷; and one study from the United States examined the use of an animated teaching video.²⁸ We observed that prior SUDEP awareness was rather low (28%) among our cohort, which was surprising, because

SUDEP and questions regarding the effects of discussing this issue with patients have received substantial attention, such that the number of annual publications has more than doubled in the past 10 years, based on a search for the term "SUDEP" in PubMed. In prior studies, SUDEP awareness

TABLE 2 Changes in VAS for overall health state, EQ-5D for health-related quality of life, NDDI-E for symptoms of depression, Seizure Worry Scale, and rESS between baseline and 3-month follow-up.

Total, <i>n</i> = 205	Baseline		3-month follow-up		<i>p</i> and effect sizes
	Mean ± SD	% (<i>n</i>)	Mean ± SD	% (<i>n</i>)	
Overall health VAS	66.56 ± 18.93		69.37 ± 19.05		.033 ^a <i>Z</i> = 2.13; <i>r</i> = .11
EQ-5D (TTO)	.875 ± .199		.883 ± .180		.742 ^a <i>Z</i> = .33; <i>r</i> = .02
NDDI-E	12.2 ± 4.0		11.7 ± 4.2		.093 ^a <i>Z</i> = 1.68; <i>r</i> = .08
Subgroup without symptoms of depression, <14		64.4 (132)		71.2 (146)	.49 ^b <i>φ</i> = -.03
Subgroup with symptoms of depression, ≥14		29.8 (61)		28.3 (58)	
Incomplete		5.9 (12)		.5 (1)	
Seizure Worry Scale					
No or mild seizure worry, 0–2		26.8 (55)		40.0 (82)	.006 ^b
Moderate or high worry, 3–6		73.2 (150)		60.0 (123)	<i>Z</i> = 5.65; <i>r</i> = .28
rESS [Jacoby Stigma Scale]					
No stigma, 0		29.4 (60)		38.7 (79)	.130 ^b
Mild or moderate stigma, 1–6		64.2 (131)		54.9 (112)	<i>φ</i> = .01
High stigma, 7–9		6.4 (13)		6.4 (13)	
Incomplete		.5 (1)		.5 (1)	

Abbreviations: EQ-5D, EuroQoL five-dimension scale; NDDI-E, Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy; rESS, revised Epilepsy Stigma Scale; TTO, time-trade-off; VAS, visual analog scale.

^aWilcoxon test.

^bChi-squared test, tested against a Bonferroni-corrected alpha level of .0083 (.05/6).

varied widely across PWE, ranging from 6% in an Indian study²⁶ to 67% in an Internet-based questionnaire study from the United States.²⁹ However, Kroner et al.²⁹ showed a difference in awareness between participants who responded to an Internet survey (67%) and those surveyed in clinic (29%). In our study, the Internet (47.7%) was cited as the primary source for SUDEP information, which is in line with previous studies.^{29,30}

Anxiety upon provision of SUDEP information was relatively low (25%) among our cohort. In earlier studies examining the effects of receiving SUDEP information, higher anxiety rates were observed, ranging from 36% to >50%. Detailed information regarding the reactions and attitudes expressed by patients and caregivers upon the provision of SUDEP information in past studies is provided in Table 3.^{26,28,29,30,31,32,33,34,35,36} These differences could be associated with the provision of SUDEP information in a written format during previous studies, whereas the treating neurologist presented SUDEP information in the current study, providing patients with an opportunity to discuss the topic immediately, which might reduce anxiety. Further research should explore these differences and provide practitioners

with recommendations for how best to provide potentially distressing information to PWE. The SUDEP and Seizure Safety Checklist³⁷ and the AAN/AES practice guideline summary³⁸ are useful tools for the daily clinical routine. The AAN/AES practice guidelines³⁸ were referenced when informing our patients about SUDEP.

The maximum SUDEP incidence observed in high-risk patients is one in 100 patient-years.³ In our cohort of 236 observed patients, over a period of 3 months, we observed a SUDEP rate of one per 60 patient-years. Thus, one SUDEP case in our cohort during the data collection period is in line with the known incidence rate. For us, the experience of SUDEP within our cohort further emphasizes the importance of this subject and demonstrates that providing SUDEP information might reduce the SUDEP risk but does not eliminate this risk.

Our findings contrast with neurologists' concerns,³⁹ indicating that the provision of SUDEP information did not increase the symptoms of depression or reduce HRQoL among adult PWE. Our data reinforce that patient education should be considered a central component of quality care. Our findings are in line with earlier findings showing that patients request that SUDEP counseling be included

as a component of general epilepsy education and emphasize that adverse effects should not be feared. Even the small group of participants who reported dissatisfaction or concerns just after learning about SUDEP or at 3-month follow-up expressed very high levels of approval (>89% for all subgroups) for the inclusion of SUDEP counseling in standard epilepsy education.

The impacts of SUDEP disclosure on behavior remain controversial. The survey performed in India and reported by Radhakrishnan et al. indicated that SUDEP disclosure resulted in a nonsignificant increase in ASM adherence.^{8,26} Data from the UK, analyzed by Tonberg et al.³³ and similar to our findings, did not reveal significant changes in ASM adherence. Among our cohort, 54.1% of participants reported never forgetting their medication, and one third (34.1%) reported forgetting their medication only once per month, representing a high level of adherence even before SUDEP disclosure. Nonadherence, defined as forgetting ASM at least once per week, was <10% in our cohort at all evaluated time points. Further research remains necessary to clarify the causes for differences in adherence in response to SUDEP information.

The implementation of behavioral adjustments by even a small number of PWE in response to information may well be worth the effort, particularly for SUDEP or other mortality risks. In our cohort, one quarter of participants stated an intent to change their behavior after provision of SUDEP information (23.7%), and a similar number reported (24.8%) enacting strong or very strong behavioral adjustments at 3-month follow-up, including 12.5% ($n = 11$) who reported increased adherence to ASM or the introduction of new ASM. This finding is in line with the observed decrease in the proportion of patients without ASM, from 4.9% ($n = 10$) at baseline to 2.4% ($n = 5$) at 3-month follow-up. Two (2.3%) patients reported that the information contributed to their decision-making process in favor of epilepsy surgery, similar to the effect reported by the AES and the Epilepsy Foundation Joint Task Force.⁴⁰ Further subanalyses of which clinical factors lead to changes were not meaningful due to the limited number of patients with behavioral adjustments.

Risk communication is a complex subject,⁴¹ requiring a solid physician–patient relationship and broad knowledge of SUDEP by the treating neurologist.³⁹ We conducted our study exclusively at tertiary epilepsy centers, where all involved neurologists are highly educated on SUDEP; therefore, we provided only general guidelines regarding the depth of SUDEP information that should be offered. The current practice guidelines (2017) for epilepsy treatment among adults provided by the German Neurological Society⁴² do not discuss the amount of information that should be disclosed to patients to ensure a substantive but not overwhelming consultation; however, this will be changed in the 2023

update to the practice guidelines. The provision of additional written information might further improve understanding of SUDEP among PWE, and the repeated provision of SUDEP information might lead to behavioral adjustments.²⁷

We aim to emphasize that the provision of SUDEP information should be a component of a good physician–patient relationship, with the aim of improving shared decision-making. SUDEP information should not be used to force PWE into any decisions, nor should SUDEP information be withheld through a paternalistic approach to caretaking. To prevent bias regarding different levels of knowledge among neurologists involved in this study, all were trained in the use of the AAN/AES guidance, and familiarized with the SUDEP and Seizure Safety Checklist. A semistructured presentation of SUDEP information with the help of brochures or online resources might be an effective method for long-term retention of information. Information should be person-centered and offered to patients multiple times, and knowledge should be queried from time to time. Future research should also look into provision of psychological support that might be provided for those who received SUDEP information. Nocturnal observation or surveillance has increased in recent years⁴³ and should be included as a factor in further studies of provision of SUDEP information. The recent 2022 National Institute for Health and Care Excellence guidance provides further information on nocturnal monitoring.⁴⁴

5 | LIMITATIONS

Our prospective study had the following limitations. The study was conducted at epilepsy clinics providing tertiary services, which may have resulted in the overrepresentation of poorly controlled or complex epilepsy presentations. Furthermore, we excluded those without the ability to read and write in German, and patients with cognitive impairments who required a legal guardian. The exclusion of those with cognitive impairments due to the practicalities of study design resulted in an exclusion of a high-risk population that was characterized by the novel SUDEP-3 inventory, comprising GTCS frequency, seizure frequency, and intellectual disability.⁴⁵ Therefore, the applicability of these data to the general epilepsy population may be limited. However, the large sample size of 236 cases may minimize this shortcoming, and the baseline measurements using validated instruments resulted in findings that resembled previous findings obtained among the general population of PWE. Our cohort did not differ from previous research for measures of depression and HRQoL, and the level of depression observed in our cohort (NDDI-E score of 12.2 ± 4.0) was similar to that reported by Brandt et al., who reported a mean NDDI-E score of 12.7 ± 4.1 .⁴⁶

TABLE 3 Attitudes toward the provision of SUDEP information among people with epilepsy in the present survey and prior studies.

Study	Wadle et al. 2023, present study	Greenlaw et al. 2021	Gutiérrez-Viedma et al. 2019	Kaddumukasa et al. 2019	Long et al. 2018
Year of survey	2018–2020	2019–2021 ^a	2018	2017/2018	2016/2017
Surveyed participants	<i>n</i> = 236	<i>n</i> = 52	<i>n</i> = 32	<i>n</i> = 67	<i>n</i> = 94
Country	Germany	United States	Spain	Uganda	United States
Information given to	Patients	Patients (<i>n</i> = 39), caregivers (<i>n</i> = 13)	Patients	Patients (<i>n</i> = 48), caregivers (<i>n</i> = 19)	Adult patients (<i>n</i> = 51, 54%), caregivers (<i>n</i> = 43, 46%)
Patients' age, years	18–77	>13	>18	19–34	>18
Data collection	3 points	2 points	3 points	1 point	1 point
Follow-up period	3 months		3–5 months		
Follow-up rate	205/236 (87%)		32/32 (100%)		
Form of SUDEP information	Verbal	Animated teaching video	Verbal	No information provided	Written
Prior SUDEP awareness	65/236 (28%)	14/28 (50%)	4/32 (12.5%)	27/48 (56%)	0/94 (prior SUDEP awareness was exclusion criterion)
Satisfaction with SUDEP information	216/236 (92%)	25/25 (100%)	27/32 (84.4%)		94/94 (100%)
Anxiety caused by SUDEP information	58/236 (25%)	5/25 (20%)		2/48 (4.2%)	34/94 (36%)
Approval of provision of SUDEP information	198/236 (84%)	24/25 (96%)			89/94 (95%)
Statement that SUDEP information should be provided at point of diagnosis	157/236 (67%)		23/32 (71.9%)	10/48 (21%)	85/94 (90%)

Abbreviation: SUDEP, sudden unexpected death in epilepsy.

^aPersonal communication.

As measured by the EQ-5D, our cohort reflected a moderately impaired HRQoL (.8758 ± .199). Similar findings (.83–.87) were reported by Zhou et al.⁴⁷ and de la Loge et al. when researching the PatientsLikeMe Online Epilepsy Community.⁴⁸ Compared with previous findings, perceived stigma was rather high in our cohort, with 70.6% reporting a perception of stigmatization at baseline

and 61.3% at 3-month follow-up. In Europe, the frequency of PWE experiencing stigma has been reported to be between 31% and 69%.^{23,24,49,50} Furthermore, the satisfaction with provision of SUDEP information was high, which might also reflect the satisfaction with the experience of a longer conversation with a physician in a friendly atmosphere in contrast to everyday medical practice.

Radhakrishnan et al. 2017	Surges et al. 2018	Tonberg et al. 2014	Kroner et al. 2014	Ramachandran Nair et al. 2016	Gayatri et al. 2010
2016/2017	2014	2014	2012/2014	2011	2005/2006 ^a
<i>n</i> = 231	<i>n</i> = 372	<i>n</i> = 27	<i>n</i> = 2003	<i>n</i> = 23	<i>n</i> = 67
India	Germany	United Kingdom	United States	Canada	United Kingdom
Patients and caregivers	Adult patients (caregivers when patients <18 years)	Patients	Patients (<i>n</i> = 1392, 69.5%), caregivers (<i>n</i> = 611, 30.5%)	Patients	Parents
>15	>16	16–30	18–83	18–65	2–17
3 points	1 point	1 point, mean = 18 months (range = 0.5–58 months) after SUDEP information	1 point	1 point, several days after SUDEP information	2 points
6 months					3 month
222/231 (96%)					39/67 (58%)
Verbal and written, to the intervention group (<i>n</i> = 121) only	Written, short explanation only: "SUDEP is the very rare sudden unexpected death of people with epilepsy"	Verbal and written	Written, short explanation	Written	Written
13/231 (6%)	46/372 (12.4%)	27/27 (prior SUDEP awareness was inclusion criterion)	Internet-based: 881/1299 (67.8%), clinic-based: 27/93 (29.0%)	10/23 (43%)	23/67 (34%)
		27/27 (100%)			
No changes in Hamilton Anxiety Rating Scale			First heard about SUDEP 426/1055 (40.4%)/aware of SUDEP prior to study 511/908 (56.3%)	12/23 (52%)	34/67 (51%)
		22/27 (81%)		23/23 (100%)	61/67 (91%)
		22/27 (81%)	745/2003 (37%)	13/23 (57%)	45/61 (74%)

6 | CONCLUSIONS

Our findings show that the provision of SUDEP counseling did not result in adverse effects on depression, QoL, stigma, seizure worry, or HRQoL among adult PWE in Germany. Furthermore, the vast majority of PWE indicated a desire for SUDEP information and recommended

that SUDEP counseling be included in basic disease management. Further research remains necessary to determine the optimal method for providing SUDEP counseling, and the SUDEP-3 inventory⁴⁵ and the SUDEP and Seizure Safety Checklist³⁷ should be used for designing future studies. Existing teaching material on SUDEP such as videos and the checklist should be translated into other

languages, so they can be tested and modified for local use. These studies should be carried out in cooperation with people with epilepsy and also those bereaved from SUDEP.⁵¹

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Nora-Elena Wadle, Christina Schwab, Carola Seifart, and Adam Strzelczyk developed the idea for this study. Nora-Elena Wadle and Christina Schwab acquired the data. Felix von Podewils, Susanne Knake, and Adam Strzelczyk supervised the study at each study center. Nora-Elena Wadle and Adam Strzelczyk conceived the paper and performed statistical analysis. Nora-Elena Wadle, Laurent M. Willems, and Adam Strzelczyk created the charts and figures. All authors wrote the paper, discussed the results, contributed to the final manuscript, and approved the final manuscript for publication.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank all patients for participating in this study. This study was supported by a LOEWE Grant from the State of Hessen for the Center for Personalized Translational Epilepsy Research, Goethe University Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

CONFLICT OF INTEREST

F.v.P. reports personal fees from Bial, Eisai, GW Pharmaceuticals, Angelini Pharma, Zogenix, and UCB Pharma. K.M. reports speaker honoraria from Boehringer Ingelheim. F.R. reports personal fees from Angelini Pharma, Eisai, GW Pharmaceuticals/Jazz Pharmaceuticals, Novartis, Roche Pharma, and Zogenix, and grants from Desitin Arzneimittel, the Detlev-Wrobel Fund for Epilepsy Research, the Chaja Foundation Frankfurt, the Deutsche Forschungsgemeinschaft, the LOEWE Program of the State of Hessen, and the European Union. A.S. reports personal fees and grants from Angelini Pharma, Desitin Arzneimittel, Eisai, GW/Jazz Pharmaceuticals, Marinus Pharma, Precisis, Takeda, UCB Pharma/Zogenix, and UNEEG medical. The other authors declare that they have no competing interests. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.


DATA AVAILABILITY STATEMENT


The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.


PATIENT CONSENT

All participants provided written informed consent.

ORCID

Nora-Elena Wadle  <https://orcid.org/0000-0002-8075-3146>

Nadine Conradi  <https://orcid.org/0000-0002-5277-5452>

Felix Rosenow  <https://orcid.org/0000-0002-3989-7471>

Adam Strzelczyk  <https://orcid.org/0000-0001-6288-9915>

<https://orcid.org/0000-0001-6288-9915>

REFERENCES

1. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, 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;58:17–26.
2. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol*. 2009;5:492–504.
3. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res*. 2005;65:101–15.
4. Verducci C, Hussain F, Donner E, Moseley BD, Buchhalter J, Hesdorffer D, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: the full spectrum of epilepsies. *Neurology*. 2019;93:e227–36.
5. Whitney R, Donner EJ. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) and their mitigation. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:7.
6. 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;10:961–8.
7. Verducci C, Friedman D, Devinsky O. SUDEP in patients with epilepsy and nonepileptic seizures. *Epilepsia Open*. 2019;4:482–6.
8. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nevitt SJ. Treatments for the prevention of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;7(7):CD011792.
9. Cooper K, Kirkpatrick P, Brand C, Rolfe A, Florida-James S. Discussing sudden unexpected death in epilepsy with children and young people with epilepsy and their parents/carers: a mixed methods systematic review. *Seizure*. 2019;78:159–67.
10. 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.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care NICE clinical guideline 137. Issued: January 2012. Last modified: January 2015. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/cg137>
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh: SIGN Publication no. 143. <http://www.sign.ac.uk>; 2015.
13. Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy Behav*. 2014;35:13–8.
14. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord*. 2017;19:1–9.

15. Kanner AM, Palac S. Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy Behav.* 2000;1:37–51.
16. Abetz L, Jacoby A, Baker GA, McNulty P. Patient-based assessments of quality of life in newly diagnosed epilepsy patients: validation of the NEWQOL. *Epilepsia.* 2000;41:1119–28.
17. Lee HJ, Choi EK, Park HB, Yang SH. Risk and protective factors related to stigma among people with epilepsy: an integrative review. *Epilepsy Behav.* 2020;104:106908.
18. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* 2017;58:512–21.
19. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The strengthening of reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* 2007;370:1453–7.
20. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* 2017;17:180–7.
21. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multi-centre study. *Lancet Neurol.* 2006;5:399–405.
22. Metternich B, Wagner K, Buschmann F, Anger R, Schulze-Bonhage A. Validation of a German version of the neurological disorders depression inventory for epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* 2012;25:485–8.
23. Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia.* 2000;41:98–104.
24. Bielen I, Friedrich L, Sruk A, Prvan MP, Hajnšek S, Petelin Z, et al. Factors associated with perceived stigma of epilepsy in Croatia: a study using the revised Epilepsy Stigma Scale. *Seizure.* 2014;23:117–21.
25. Jacoby A, Lane S, Marson A, Baker GA. Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: findings from the UK MESS Study. *Epilepsia.* 2011;52:965–74.
26. Radhakrishnan DM, Ramanujam B, Srivastava P, Dash D, Tripathi M. Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers-experience from a tertiary care hospital. *Acta Neurol Scand.* 2018;138:417–24.
27. Shankar R, Henley W, Boland C, Laugharne R, McLean BN, Newman C, et al. Decreasing the risk of sudden unexpected death in epilepsy: structured communication of risk factors for premature mortality in people with epilepsy. *Eur J Neurol.* 2018;25:1121–7.
28. Greenlaw C, Elhefnawy Y, Jonas R, Douglass LM. Using an animated video to promote an informed discussion on SUDEP with adolescents. *Epilepsy Behav.* 2021;122:108182.
29. Kroner BL, Wright C, Friedman D, Macher K, Preiss L, Misajon J, et al. Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia.* 2014;55:1486–94.
30. Surges R, von Wrede R, Porschen T, Elger CE. Knowledge of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) among 372 patients attending a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* 2018;80:360–4.
31. Gayatri NA, Morrall MC, Jain V, Kashyape P, Pysden K, Ferrie C. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia.* 2010;51:777–82.
32. RamachandranNair R, Jack SM. SUDEP: what do adult patients want to know? *Epilepsy Behav.* 2016;64:195–9.
33. Tonberg A, Harden J, McLellan A, Chin RF, Duncan S. A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy Behav.* 2014;12(42C):98–106.
34. Long L, Cotterman-Hart S, Shelby J. To reveal or conceal? Adult patient perspectives on SUDEP disclosure. *Epilepsy Behav.* 2018;86:79–84.
35. Kaddumukasa M, Mwesiga E, Sewankambo N, Blixen C, Lhato S, Sajatovic M, et al. Knowledge and attitudes about sudden death in epilepsy among people living with epilepsy and their healthcare providers in Mulago Hospital, Uganda: a cross-sectional study. *Epilepsia Open.* 2020;5:80–5.
36. Gutierrez-Viedma A, Sanz-Graciani I, Romeral-Jimenez M, Parejo-Carbonell B, Serrano-Garcia I, Cuadrado ML, et al. Patients' knowledge on epilepsy and SUDEP improves after a semi-structured health interview. *Epilepsy Behav.* 2019;99:106467.
37. Shankar R, Ashby S, McLean B, Newman C. Bridging the gap of risk communication and management using the SUDEP and Seizure Safety Checklist. *Epilepsy Behav.* 2020;103:106419.
38. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline development, dissemination, and implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology.* 2017;88:1674–80.
39. Strzelczyk A, Zschebek G, Bauer S, Baumgartner C, Grond M, Hermens A, et al. Predictors of and attitudes toward counseling about SUDEP and other epilepsy risk factors among Austrian, German, and Swiss neurologists and neuropsychiatrists. *Epilepsia.* 2016;57:612–20.
40. So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, Donalty J, Donner EJ, Finucane A, et al. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50:917–22.
41. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping doctors and patients make sense of health statistics. *Psychol Sci Public Interest.* 2007;8:53–96.
42. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S1-Leitlinie Erster epileptischer Anfall und Epilepsien im Erwachsenenalter. Berlin: AWMF. Registernummer 030-041; 2017. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-041.html>
43. Bruno E, Viana PF, Sperling MR, Richardson MP. Seizure detection at home: do devices on the market match the needs of people living with epilepsy and their caregivers? *Epilepsia.* 2020;61(Suppl 1):S11–24.
44. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) guideline [NG217]. Epilepsies in children, young people and adults. 2022.
45. Tarighati Rasekhi R, Devlin KN, Mass JA, Donmez M, Asma B, Sperling MR, et al. Improving prediction of sudden unexpected death in epilepsy: from SUDEP-7 to SUDEP-3. *Epilepsia.* 2021;62:1536–45.

46. Brandt C, Labudda K, Illies D, Schöndienst M, May TW. Rapid detection of a depressive disorder in persons with epilepsy. Validation of a German version of the NDDI-E. *Nervenarzt*. 2014;85:1151–5.
47. Zhou T, Guan H, Yao J, Xiong X, Ma A. The quality of life in Chinese population with chronic non-communicable diseases according to EQ-5D-3L: a systematic review. *Qual Life Res*. 2018;27:2799–814.
48. de la Loge C, Dimova S, Mueller K, Phillips G, Durgin TL, Wicks P, et al. PatientsLikeMe® online epilepsy community: patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav*. 2016;63:20–8.
49. Lee SA, Yoo HJ, Lee BI. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure*. 2005;14:157–63.
50. Lang J, Jeschke S, Herziger B, Muller RM, Bertsche T, Neininger MP, et al. Prejudices against people with epilepsy as perceived by affected people and their families. *Epilepsy Behav*. 2022;127:108535.
51. Oude Engberink A, Faucanie M, Boulais M, Negre-Pages L, Bourrel G, Jaussent A, et al. Recommendations for risk management and better living with epilepsy. Phenomenological study of the experience of patients, relatives, and bereaved families. *Epilepsy Behav*. 2021;125:108412.

How to cite this article: Wadle N-E, Schwab C, Seifart C, von Podewils F, Knake S, Willems LM, et al. Prospective, longitudinal, multicenter study on the provision of information regarding sudden unexpected death in epilepsy to adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2022;00:1–14. <https://doi.org/10.1111/epi.17481>

6. Darstellung des eigenen Anteils an den einzelnen Manuskripten

Nora-Elena Wadle: Erstautorin der Publikation, Mitwirkung bei der Gestaltung des Studiendesigns und -konzepts, Datenerhebung, -analyse und -interpretation, Formulierung des Manuskripts

Christina Schwab: Mitwirkung bei der Gestaltung des Studiendesigns und -konzepts, Datenerhebung, konstruktive Kritik

Laurent M. Willems: Mitwirkung bei der Gestaltung des Grafikdesigns, konstruktive Kritik

Susanne Knake: Supervision der Studie in Marburg, konstruktive Kritik

Felix von Podewils: Supervision der Studie in Greifswald, konstruktive Kritik

Juliane Schulz, Katja Menzler, Nadine Conradi, Susanne Knake: Datenerhebung und konstruktive Kritik

Felix Rosenow: Gestaltung des Studiendesigns und -konzepts, konstruktive Kritik

Carola Seifart: Gestaltung des Studiendesigns und -konzepts, konstruktive Kritik

Adam Strzelczyk: Gestaltung des Studiendesigns und -konzepts, Supervision der Studie in Frankfurt, Datenerhebung, -analyse und -interpretation, Formulierung des Manuskripts, substanzielle Mitgestaltung des Inhalts

Alle Autoren haben die Endfassung des Manuskripts gelesen und stimmten der Publikation in vorliegender Form zu.

7. Literaturverzeichnis

1. 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*. Jan 2017;58(1):17-26.
2. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nature reviews*. Sep 2009;5(9):492-504.
3. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy research*. Jun 2005;65(1-2):101-15.
4. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice Guideline Summary: Sudden Unexpected Death in Epilepsy Incidence Rates and Risk Factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsy currents / American Epilepsy Society*. May-Jun 2017;17(3):180-187. doi:10.5698/1535-7511.17.3.180
5. Surges R, Conrad S, Hamer HM, et al. [SUDEP in brief - knowledge and practice recommendations on sudden unexpected death in epilepsy]. *Der Nervenarzt*. Aug 2021;92(8):809-815. SUDEP kompakt – praxisrelevante Erkenntnisse und Empfehlungen zum plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie.
6. Whitney R, Donner EJ. Risk Factors for Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) and Their Mitigation. *Curr Treat Options Neurol*. Feb 13 2019;21(2):7.
7. Verducci C, Hussain F, Donner E, et al. SUDEP in the North American SUDEP Registry: The full spectrum of epilepsies. *Neurology*. Jul 16 2019;93(3):e227-e236.
8. 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 neurology*. Nov 2011;10(11):961-8.
9. Verducci C, Friedman D, Devinsky O. SUDEP in patients with epilepsy and nonepileptic seizures. *Epilepsia Open*. Sep 2019;4(3):482-486. doi:10.1002/epi4.12342
10. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nevitt SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev*. Apr 2 2020;4(4):Cd011792. doi:10.1002/14651858.CD011792.pub3
11. Cooper K, Kirkpatrick P, Brand C, Rolfe A, Florida-James S. Discussing sudden unexpected death in epilepsy with children and young people with epilepsy and their parents/carers: A mixed methods systematic review. *Seizure*. Oct 13 2019
12. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *NICE clinical guideline 137*. Issued: January 2012 last modified: January 2015:<http://guidance.nice.org.uk/cg137>.

13. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *Diagnosis and management of epilepsy in adults*. SIGN publication no. 143; <http://www.sign.ac.uk>; May 2015.
14. Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy Behav.* Jun 2014;35:13-8.
15. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord.* Mar 1 2017;19(1):1-9.
16. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia.* Apr 2017;58(4):512-521.
17. von Elm E, Altman DG, Egger M, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Lancet.* Oct 20 2007;370(9596):1453-7.
18. Gilliam FG, Barry JJ, Hermann BP, Meador KJ, Vahle V, Kanner AM. Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *Lancet neurology.* May 2006;5(5):399-405.
19. Metternich B, Wagner K, Buschmann F, Anger R, Schulze-Bonhage A. Validation of a German version of the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NDDI-E). *Epilepsy Behav.* Dec 2012;25(4):485-8.
20. Baker GA, Brooks J, Buck D, Jacoby A. The stigma of epilepsy: a European perspective. *Epilepsia.* Jan 2000;41(1):98-104.
21. Bielen I, Friedrich L, Sruk A, et al. Factors associated with perceived stigma of epilepsy in Croatia: a study using the revised Epilepsy Stigma Scale. *Seizure.* Feb 2014;23(2):117-21.
22. Jacoby A, Lane S, Marson A, Baker GA. Relationship of clinical and quality of life trajectories following the onset of seizures: Findings from the UK MESS Study. *Epilepsia.* May 2011;52(5):965-974.
23. Radhakrishnan DM, Ramanujam B, Srivastava P, Dash D, Tripathi M. Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers- Experience from a tertiary care hospital. *Acta neurologica Scandinavica.* Nov 2018;138(5):417-424.
24. Shankar R, Henley W, Boland C, et al. Decreasing the risk of sudden unexpected death in epilepsy: structured communication of risk factors for premature mortality in people with epilepsy. *Eur J Neurol.* Sep 2018;25(9):1121-1127.
25. Greenlaw C, Elhefnawy Y, Jonas R, Douglass LM. Using an animated video to promote an informed discussion on SUDEP with adolescents. *Epilepsy Behav.* Sep 2021;122:108182.
26. Kroner BL, Wright C, Friedman D, et al. Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia.* Oct 2014;55(10):1486-94.
27. Surges R, von Wrede R, Porschen T, Elger CE. Knowledge of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) among 372 patients attending a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav.* Mar 2018;80:360-364.
28. Gayatri NA, Morrall MC, Jain V, Kashyape P, Pysden K, Ferrie C. Parental and physician beliefs regarding the provision and content of written sudden

- unexpected death in epilepsy (SUDEP) information. *Epilepsia*. May 2010;51(5):777-82.
29. RamachandranNair R, Jack SM. SUDEP: What do adult patients want to know? *Epilepsy Behav*. Nov 2016;64(Pt A):195-199.
 30. Tonberg A, Harden J, McLellan A, Chin RF, Duncan S. A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy Behav*. Dec 12 2014;42C:98-106.
 31. Long L, Cotterman-Hart S, Shelby J. To reveal or conceal? Adult patient perspectives on SUDEP disclosure. *Epilepsy Behav*. Sep 2018;86:79-84.
 32. Kaddumukasa M, Mwesiga E, Sewankambo N, et al. Knowledge and attitudes about sudden death in epilepsy among people living with epilepsy and their healthcare providers in Mulago Hospital, Uganda: A cross-sectional study. *Epilepsia Open*. Mar 2020;5(1):80-85. doi:10.1002/epi4.12374
 33. Gutierrez-Viedma A, Sanz-Graciani I, Romeral-Jimenez M, et al. Patients' knowledge on epilepsy and SUDEP improves after a semi-structured health interview. *Epilepsy Behav*. Oct 2019;99:106467.
 34. Shankar R, Ashby S, McLean B, Newman C. Bridging the gap of risk communication and management using the SUDEP and Seizure Safety Checklist. *Epilepsy Behav*. Feb 2020;103(Pt B):106419.
 35. Harden C, Tomson T, Gloss D, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. Apr 25 2017;88(17):1674-1680. doi:10.1212/WNL.0000000000003685
 36. Strzelczyk A, Zschebek G, Bauer S, et al. Predictors of and attitudes toward counseling about SUDEP and other epilepsy risk factors among Austrian, German, and Swiss neurologists and neuropediatricians. *Epilepsia*. Apr 2016;57(4):612-20.
 37. So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, et al. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation Joint Task Force on Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsia*. 2009;50(4):917-922.
 38. Gigerenzer G, Gaissmaier W, Kurz-Milcke E, Schwartz LM, Woloshin S. Helping Doctors and Patients Make Sense of Health Statistics. *Psychol Sci Public Interest*. Nov 2007;8(2):53-96.
 39. (DGN) DGfNeV. *Erster-epileptischer-Anfall*. AWMF, Registernummer 030 - 041 <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-041.html>; April 2017.
 40. Bruno E, Viana PF, Sperling MR, Richardson MP. Seizure detection at home: Do devices on the market match the needs of people living with epilepsy and their caregivers? *Epilepsia*. Nov 2020;61 Suppl 1:S11-s24.
 41. National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines. *Epilepsies in children, young people and adults*. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Copyright © NICE 2022.; 2022.
 42. Tarighati Rasekhi R, Devlin KN, Mass JA, et al. Improving prediction of sudden unexpected death in epilepsy: From SUDEP-7 to SUDEP-3. *Epilepsia*. Jul 2021;62(7):1536-1545.

43. Brandt C, Labudda K, Illies D, Schöndienst M, May TW. [Rapid detection of a depressive disorder in persons with epilepsy. Validation of a German version of the NDDI-E]. *Der Nervenarzt*. Sep 2014;85(9):1151-5. Schnelle Erkennung einer depressiven Störung bei Menschen mit Epilepsie. Validierung einer deutschsprachigen Version des NDDI-E.
44. Zhou T, Guan H, Yao J, Xiong X, Ma A. The quality of life in Chinese population with chronic non-communicable diseases according to EQ-5D-3L: a systematic review. *Qual Life Res*. Nov 2018;27(11):2799-2814.
45. de la Loge C, Dimova S, Mueller K, et al. PatientsLikeMe® Online Epilepsy Community: Patient characteristics and predictors of poor health-related quality of life. *Epilepsy Behav*. Oct 2016;63:20-28.
46. Lee SA, Yoo HJ, Lee BI. Factors contributing to the stigma of epilepsy. *Seizure*. Apr 2005;14(3):157-63.
47. Lang J, Jeschke S, Herziger B, et al. Prejudices against people with epilepsy as perceived by affected people and their families. *Epilepsy Behav*. Feb 2022;127:108535.
48. Oude Engberink A, Faucanié M, Boulais M, et al. Recommendations for risk management and better living with epilepsy. Phenomenological study of the experience of patients, relatives, and bereaved families. *Epilepsy Behav*. Dec 2021;125:108412.

9. Schriftliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die dem Fachbereich Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Dissertation mit dem Titel

Prospektive, longitudinale, multizentrische Studie zur SUDEP Aufklärung von Erwachsenen mit Epilepsie.

Am Zentrum der Neurologie und Neurochirurgie, Klinik für Neurologie, Universitätsklinikum Frankfurt unter Betreuung und Anleitung von Prof. Dr. Adam Strzelczyk ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe. Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Universität ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht. Die vorliegende Arbeit wurde bisher nicht als Dissertation eingereicht.

Vorliegende Ergebnisse der Arbeit wurden in folgendem Publikationsorgan veröffentlicht:

Wadle N-E, Schwab C, Seifart C, von Podewils F, Knake S, Willems LM, Menzler K, Schulz J, Conradi N, Rosenow F, Strzelczyk A. Prospective, longitudinal, multicenter study on the provision of information regarding sudden unexpected death in epilepsy to adults with epilepsy. *Epilepsia*. 2022;00:1-14 <https://doi.org/10.1111/epi.17481> Epub ahead of print. PMID: 36546828

05.12.2023

(Ort, Datum)



(Unterschrift)



Publiziert unter der Creative Commons-Lizenz Namensnennung - Nicht kommerziell (CC BY-NC) 4.0 International.

Published under a Creative Commons Attribution-NonCommercial (CC BY-NC) 4.0 International License.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>