

IONEKANALSYKDOMMENE

Ionekanalsykdommer (også kalt kanalopatier) er sykdommer som skyldes mutasjoner i gener som koder for ionekanaler eller tilhørende proteiner. Kardiale kanalopatier kjennetegnes av høy arytmirisiko, med plutselig død som en fryktet presentasjonsform (44). Som for kardiomyopatiene er det store individuelle variasjoner i sykdomspenetrans og forløp. Ionekanalsykdommene ble tidligere sett på som rene elektriske tilstander, dvs uten strukturelle endringer i myokard, men nyere studier har vist at det ofte også foreligger forandringer i hjertets kontraksjonsmønster, og at graden av disse endringene har betydning for risikoen for arytmi (45).

Lang QT-tid-syndrom

Definisjon

Lang QT-tid syndrom er en genetisk hjertesykdom som karakteriseres av forlenget repolariseringstid som kan sees som forlenget QT-tid og som disponerer for ventrikulære arytmier som kan gi synkoper eller plutselig hjertedød. Den mest klassiske ventrikulære arytmien er Torsades de Pointes (figur 12b), en aksealternerende polymorf ventrikkeltakykardi som opptrer i forbindelse med forlenget QT-tid. Forlenget QT-intervall kan også ses ved en rekke ervervede tilstander, oftest betinget i medisinbruk eller elektrolyttforstyrrelser.

QT-tiden måles fra starten av Q-takken til slutten av T-bølgen der tangenten av bratteste downslope T krysser isoelektrisk linje. RR-intervall og QT-tid må midles over 3 konsekutive RR-intervaller. QT-tiden varierer med hjertefrekvensen og skal derfor frekvenskorrigeres (QTc). Mest brukt er Bazetts formel: $QTc = QT\text{-tid (i ms)} / \sqrt{RR\text{-intervall (i sekunder)}}$. Det finnes også andre korreksjonsformler for eksempel Fridericia eller Framingham. I den siste guidelines-artikkelen settes grenseverdien for QTc til > 480 ms for begge kjønn for å stille diagnosen LQTS hos mutasjonsnegative(46).

Vi regner $QTc > 460$ ms som unormal, $QTc > 480$ ms som risiko og $QTc > 500$

ms som svært høy risiko. Det er overlapp i Gaussfordeling av QT-tid for normalpersoner og de med lang-QT-syndrom. Det er viktig å merke seg at $QTc > 500$ ms er betydelig forlenget og vitner om høy risiko for maligne ventrikulære arytmier. Bazett overestimerer også QTc ved takykardi, <https://www.qtcaculator.org/> kan være bedre å bruke dersom ikke normofrekvent hjerteaksjon er observert.

Ved grenblokk EKG blir QT tiden naturlig forlenget og det foreligger ikke eksakte grenser for når QT tiden er patologisk. Som en tommelfingerregel kan man trekke ca 50ms fra QT-tiden (ikke QTc) ved grenblokk, men målingen forblir usikker.

Barn: Hos barn bruker vi fortsatt en grenseverdi på 460 ms uavhengig av kjønn og alder.

Måling hos nyfødte barn er spesielt usikker. EKG-måling gjentas derfor 6 uker etter fødsel.

Prevalens

Prevalensen av LQTS er estimert til 1:2000.

Etiologi

LQTS ble første gang beskrevet av de to norske legene Anton Jervell og Fred Lange-Nielsen i 1957. De presenterte data på en familie der 4 av 6 barn var døde og hadde lang QT-tid på EKG (16). Tre av de døde barna døde før 8-års alder. Romano og Ward beskrev senere et liknende symptomkompleks, men uten døvhets (17). Syndromene ble oppkalt etter forfatterne. I 1991 fant man den genetiske forbindelsen mellom disse syndromene; det viste seg at de med Jervell og Lange-Nielsen syndrom var homozygote mutasjonsbærere (recessiv arvegang) og de med Romano-Ward syndrom var heterozygote mutasjonsbærere (dominant arvegang) for mutasjoner i gener som koder for kardiale ionekanaler. Mutasjoner i 17 ulike gener er vist å være assosiert med LQTS, men det klart vanligste er mutasjoner i gener som koder for kaliumkanaler. Hos pasienter med LQT1, som er den vanligste formen, finner man mutasjoner i genet som koder for IKs, den langsomme kaliumkanalen. Denne er viktig

for repolarisering når hjertefrekvensen stiger, og fungerer som repolariseringsreserve. Hos pasienter med LQT2 er det IKr, den raske kaliumkanalen, som er affisert. Denne er sentral for normal repolarisering i hvile. Totalt sett påvises mutasjoner hos ca 75% av klinisk diagnostiserte LQTS-pasienter.

Felles for ionekanaldefektene hos LQTS-pasienter er at de medfører forlenget repolarisering og dermed et forlenget kardialt aksjonspotensial. Dette kan ses i EKG som forlenget QT-tid (Figur 12a). Forlenget QT-tid disponerer for polymorfe ventrikulære arytmier, typisk Torsade de pointes, som direkte oversatt betyr «danse rundt en linje» (Figur 12b).

Symptomer

Ventrikulære arytmier preger symptom-bildet, og pasientene presenterer seg ofte med palpitasjoner, svimmelhet, synkope/nærsynkope eller hjertestans.

Ulike genetiske subtyper av LQTS har ulike arytmitriggere. Ved LQT1 er det fysisk aktivitet og økt hjertefrekvens som typisk utløser rytmeforstyrrelsene. Ved LQT2 er det at man skvetter for eksempel ved vekkerklokke, og emosjonelt stress, vanlige triggere. Kvinner med LQT2 er spesielt utsatt i postpartumperioden (1 år etter fødsel). Ved LQT3, der pasientene har mutasjon i SCN5A-genet som koder for en natriumkanal, er arytmiene ofte assosiert med bradykardi, som i seg selv kan gi synkope, og arytmier oppstår. Arytmiene kommer gjerne ved hvile eller søvn. Arytmier

i forbindelse med svømming forekommer relativt hyppig og spesielt ved LQT1, og ved drukningsulykker hos svømmedyktige bør man tenke på LQTS. Symptomene debuterer nesten alltid i ung alder (<40 år), og relativt ofte i barne- og ungdomsårene. Man bør være observant på feildiagnosen epilepsi hos barn og unge med synkope og tenke muligheten for kardial synkope.

Utredning

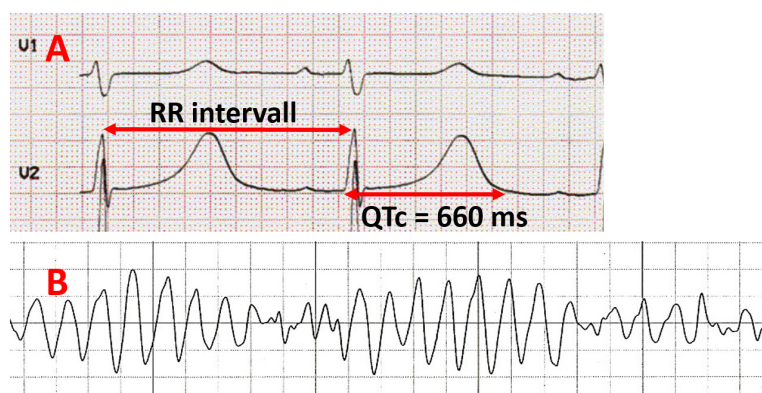
Ved mistanke om LQTS utredes pasientene med hvile-EKG, 24-timers EKG, ekkokardiografi og arbeids-EKG.

LQTS diagnostiseres ved $QTc > 480$ ms, eller ved påvist sikkert sykdomsgivende mutasjon (da uavhengig av QT-tid). En forlenget QT-tid ved et enkelt EKG kan gi mistanke om LQTS, forlenget QT ved repetitive målinger sammen med symptomer (synkope) taler for LQTS, men kun en påvist sykdomsgivende mutasjon gjør diagnosen sikker.

QT-måling ved Holter er vanskelig. Holter gjøres for å bestemme minimums-, maksimums- og gjennomsnittsfrekvens. Samt for å se etter arytmi som ikke nødvendigvis er relatert til LQTS, men som øker risiko (kort-lang-intervaller) og T-bølgealternans.

Videre kan diagnosen vurderes ved uforklart synkope og gjentatte QTc -målinger > 460 ms, dersom dette ikke har annen forklaring.

Genetisk testing bør gjøres ved klar klinisk mistanke om LQTS. Dersom man



Figur 12a: EKG fra en pasient med forlenget QT-tid. Figur 12b: Torsade de pointes ventrikulær arytmi.

påviser en mutasjon, åpner dette for muligheten for genetisk kaskadescreening.

Ekko kan utelukke annen kardial patologi.

Belastningstest for å se etter maksimumsfrekvens (tredemøllebelastning hos barn fra 8 års alder). QT-måles før, i begynnelse av belastning, og inntil noen minutter etter belastningsstopp. Ved LQTS-1 måles lengste QTc 1-2 minutter etter stopp, ved LQTS-2 ½-1 minutt etter start og 4-6 minutter etter stopp. Liggende og stående EKG kan være et supplement ved utpreget sinusarytmi og ved LQTS-2.

Det bør konfereres med spesialist med erfaring med LQTS pasienter ved tvilstilfeller.

Behandling

Livsstilsintervensjoner

Livsstilsintervensjoner er sentrale i behandlingen av pasienter med LQTS. Det viktigste er å unngå QT-forlengende medikamenter (se eget avsnitt), være nøye med dehydrering og salt/kalium-tilskudd ved mye svetting og gastroenteritt, aldri bade alene, og å unngå å drive med konkurranseidrett. Disse rådene gjelder også for asymptomatiske mutasjonspositive familiemedlemmer.

Betablokkere

Betablokkere anbefales alle pasienter med en klinisk LQTS-diagnose, og skal også vurderes hos asymptomatiske mutasjonspositive familiemedlemmer. Tradisjonelt har LQTS pasientene i Norge blitt satt på maksimalt tolererbar dose Selo-Zok. Noen studier har vist at Nadolol trolig har bedre antiarytmisk effekt hos disse pasientene, og bør være det foretrukne medikamentet. Vi har god erfaring med Selo-Zok (originalpreparat), og ikke tillate generisk bytte til synonympreparat (metoprolol depot). Vi bytter til Nadolol ved compliance problemer og dersom pasientene får uholdbare bivirkninger av Selo-Zok. Nadolol er en ikke-selektiv betablokker med lang halveringstid. En uteglemt dose får derfor mindre konsekvenser grunnet halveringstiden. Erfaringsmessig har også Nadolol en mye bedre/lettere bivirkningsprofil enn Selo-Zok. Naldol søkes på registreringsfritak og fås på blå resept etter individuell søknad. Høyrisikopasienter

bør oppfordres til å bruke uke-dosett for å oppdage glemt dose.

Vi anbefaler behandling med betablokker for alle mutasjonspositive familiemedlemmer som diagnostiseres i ung alder (<35 år) uavhengig av genotype, og kvinner med LQT2-mutasjoner uavhengig av alder.

Vi tillater oss noen ganger å avstå fra forebyggende betablokkerbehandling hos familiemedlemmer med lav risiko for alvorlig arytm. Noen lavrisikomarkører er listet nedenfor:

- LQT1
- Alder > 35 år uten noen LQTS suspekterte symptomer
- Normal QTc-tid (< 460 ms)

I spesielle situasjoner kan det likevel være indikasjon for betablokkerbehandling også i denne kategorien. Konferer med spesialist i tvilstilfeller.

Alle LQTS-pasienter, også genpositive familiemedlemmer med lav risiko, skal ha informasjon om livsstilsråd.

Kvinnelige LQTS-pasienter har økt risiko for alvorlig arytm i postpartumperioden. Den økte risikoen for alvorlig arytm starter rett etter fødsel og varer i 9-12 måneder. Ved graviditet hos en LQT1 mutasjonspositiv kvinne, som oppfyller ovennevnte krav, startes ofte behandling med betablokkere i forbindelse med svangerskap, og betablokker-behandlingen skal kontinueres 9-12 måneder postpartum. Ved graviditet hos en LQT2 mutasjonspositiv kvinne, skal betablokker-behandlingen kontinueres gjennom svangerskapet, og ikke så sjeldent er det aktuelt å øke betablokker-dosen i forbindelse med fødsel og postpartum. Kvinnen bør bli stående på økt betablokker-dose i 9-12 måneder etter fødsel. Høyrisikokvinner (inkludert LQT2 genpositive kvinner uten symptomer før svangerskapet) anbefales tilstrekkelig hvile, og det kan være aktuelt å tilråde at nattlig mating av barnet overtas av annen omsorgsperson.

Vi informerer om at ved andre hjerte-karsykdommer som kan oppstå senere i livet, der betablokker er et behandlingsalternativ, for eksempel ved hypertensjon, bør dette alltid være førstehandspreparat.

Dersom pasientene har tilleggslidelser og det er behov for andre medikamenter som kan gi økt QT-tid (antidepressiva, organtransplantasjon etc), og det er vanskelig å finne et ikke-QT forlengende alternativ, kan det være indikasjon for tilleggsbehandling med betablokker. Dette må vurderes individuelt og i samråd med Enhet for genetiske hjertesykdommer, Kardiologisk avdeling OUS, Rikshospitalet.

Barn: Hos barn som ikke kan svelge tabletter brukes det metoprololmikstur cirka 1mg/kg/dose x 2. Når barn kan svelge tabletter brukes det et depotpreparat (helst Selo-Zok).

Vi har god erfaring med å gi en morgen- og en kveldsdose i forbindelse med morgen- og kveldsrutinene (tannpuss). Dersom man har glemt en dose, kan man ta den når man oppdager det, evt. til nøds ta en hel dagsdose på én gang.

Barn med høy risiko skal ha propranololmikstur, 1-1.5 mg/kg/dose x 3. Pga. økt hypoglykemirisiko må man unngå prolongert fasting. Eldre barn kan gå over til nadolol som helst bør fordeles på 2 doser.

En ikke uvanlig problemstilling er pasienter med familiær LQTS og ADHD. Hvis pasienten har god nytte av sentralstimulerende behandling, er LQTS ingen kontraindikasjon for bruk. I disse tilfellene anbefales det å gi betablokker også ved QTc <460 ms.

Arytmistorm

Akutt behandling av symptomatisk TdP:

- Defibrillering ved bevissthetstap
- Intravenøs magnesium
- Tiltak for å opprettholde en relativt rask hjerterytme (100-110 slag/minutt): Isoprenalin- infusjon eller temporær pacing.
- Korreksjon av elektrolyttforstyrrelser. Tilstrebe høy-normal Kalium
- Seponere eventuelt QT-forlengende medikasjon.

Prognose

Insidens av plutselig hjertedød ved ubehandlet LQTS er angitt å være mellom 0.3 og 0.9 % (47). Med betablokkerbehandling er tallene betraktelig lavere, og derfor er det viktig å oppdage tilstanden tidlig, for eksem-

pel gjennom genetisk kaskadescreening. Mange pasienter opplever aldri symptomer, men bør følges regelmessig av kardiolog for vurdering og justering av eventuell behandling.

Risikostratifisering for plutselig død og ICD-indikasjoner

Sekundærprofylaktisk ICD

Tidligere overlevd hjertestans er en klar risikofaktor for nye alvorlige hendelser. Disse pasientene bør få implantert en hjertestarter (47). Dokumentert ventrikulær arytmi som gjennombrudd på betablokkerbehandling regnes også som ICD indikasjon.

Man kan i visse tilfeller tillate seg å vente med ICD behandling ved synkope/ventrikulær arytmi hos pasienter som ikke tidligere har brukt betablokkere og der man oppnår god dose, toleranse og compliance på medikasjon. Spesielt om synkopen/arytmien var utløst av modifiserbare faktorer som QT forlengende medikasjon, elektrolytt-derangering etc. Disse vurderingene er vanskelige og bør diskuteres.

Primærprofylaktisk ICD

Primærprofylaktisk ICD må vurderes hos pasienter med arytmiuspekter synkoper på tross av optimalisert betablokkerbehandling.

QTc > 500 ms er en viktig risikofaktor for arytmier og tas i betraktning ved ICD vurdering.

Pasienter med Jervell og Lange-Nilsen-syndrom har ofte alvorlige forløp helt fra spedbarnsalder, og disse pasientene ender oftest med en ICD. Siden ICD-innleggelse er belastende hos veldig unge pasienter og prosedyren er beheftet med potensielle komplikasjoner både akutt og i lang oppfølgingstid, prøver man i første omgang å behandle med betablokkere i høyest mulig dose. Bradykardi problemer kan eventuelt behandles med atriepacemaker som bro til ICD (48).

Barn: ICD-implantasjon hos barn medfører en større risiko for komplikasjoner og hyppig skifte av elektroder og devicer. ICD er derfor kun indisert ved alvorlige hendelser til tross for optimal betablokkerbehandling, og ved meget høy risiko. Det må alltid foretas individuelle avveininger.

Pacemakerbehandling og tilgjengelighet av en ekstern hjertestarter kan være tilleggstil-tak ved høy risiko for å utsette ICD-implan-tasjon (48). En QTc > 500 ms alene er ikke noen ICD-indikasjon.

Sympatektomi

Sympatektomi kan vurderes dersom det er kontraindikasjoner mot betablokkerbe-handling eller ICD, eller dersom pasienten er symptomatisk på tross av optimalisert betablokkerbehandling. Sympatektomi innebærer destruksjon av venstre ganglion stellatum, og kutter sympatisk innervering av hjertet. Man kan kalle dette en «kirurgisk betablokkade». Sympatektomi er utført i Norge på indikasjon hyperhidrose, men ikke så høy sympatektomi at det er tilstrekkelig for arytmikontroll. Som arytmi behandling har vi ved Rikshospitalet, OUS sendt pasien-ter til utlandet (Pavia, Italia).

Medikamenter som må unngås

Det er en rekke medikamenter som kan forlenge QT-tiden og som bør/skal unngås hos pasienter med LQTS. Ved å logge inn på www.crediblemeds.org finner man en opp-datert liste over slike medikamenter, og det er viktig at både pasienter og behandlere er nøye med å sjekke nye medisiner som skal introduseres. Tjenesten finnes også som en mobil-app (crediblemeds). Per i dag er det over 300 medikamenter på denne listen, og vi vil ikke ramse opp alle her. Vi trekker imidlertid frem noen hovedgrupper av medi-kamenter som er mye brukt i vanlig klinisk praksis:

- antibiotika (spes. erytromycin, også metronidazol, ciprofloxacin),
- antidepressiva (bl.a. escitalopram, mirtazapin),
- antipsykotika (bl.a. olanzapin, kvetiapin),
- kvalmestillende (bl.a. ondansetron),
- antiarytmika (bl.a. flekainid),
- protonpumpehemmere (bl.a. esomeprazol),
- opioider (spes. metadon) sedativa og krampestillende.
- Thiaziddiuretika grunnet risikoen for hypokalemi

- Bronkodilatatorer (bl.a. ventolien) grun-net den beta stimulerende effekten

I situasjoner med klar medikamentindi-kasjon og manglende alternativer (SSRI, protonpumpehemmere, oxytcin, kvalmes-tillende osv) bør det gjøres en nøyaktig vurdering av risiko opp mot gevinst. Dette krever spesialkompetanse, at man følger pasienten med hyppige EKG kontroller, og økt årvåkenhet.

Konsekvenser for idrett

Pasienter med LQTS, inkludert mutasjons-positive familiemedlemmer uten påvist arytmi, anbefales tradisjonelt å avstå fra konkurranseidrett og høy-intensitetstrening (46). Dokumentasjonen på dette er imid-lertid sparsom, og disse anbefalingene er nå modifisert til at trening ofte er mulig etter individuell vurdering. Det er viktig at pasien-ten er godt betablokkert og er nøyaktig med å ta medisinerne. Vi pleier å øke betablokker-dose til pasienten har maks puls tilsvarende ca 80% av forventet maks puls eller testet ved arbeids EKG. LQTS-lavrisikopasienter med betablokkade kan stort sett trene normalt.

Barn: Barn kan delta ved alle fysiske aktiviteter inntil hva de selv orker, men de skal ikke presses utover dette. Svømming skal kun skje under oppsikt av en person som kan redde barnet opp fra vannet og klatring skal kun foregå under adekvat sikring.

Graviditet

Generelt synes selve graviditeten å være godt tolerert hos pasienter med LQTS. Det er svært viktig at pasienter med LQTS fortsetter å ta betablokker gjennom hele svan-gerskapet. Kvinner med LQT2 er mest utsatt for arytmier i postpartumperioden (første år etter fødsel), og bør da ta spesielle for-holdsregler. Dette gjelder nok i mindre grad for LQT1 kvinner, men forholdsregler må tas også ved LQT1.

- Man må vurdere å trappe opp betablok-kerdose etter fødsel hos kvinner med LQT2.
- Utmattelse og søvndeprivasjon er risi-kofaktorer for arytmi ved LQTS. Høyrisi-kokvinner bør derfor rådes til å sørge for

tilstrekkelig hvile og det kan være aktuelt å tilråde at nattlig mating av barnet overtas av annen omsorgsperson.

- Kvinner med LQTS kan henvises til Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyke gravide ved OUS, Rikshospitalet, for prekonseptjonell veiledning. Kvinnen vil da få råd om oppfølging i svangerskapet og valg av fødeplass. Kvinner med LQTS bør føde på et sykehus med erfaring innen denne diagnosen, og der det er barneavdeling hvor det nyfødte barnet kan følges opp. Det er 50% sjanse for at barnet har arvet tilstanden.

Forholdsregler ved anestesi

Alle pasienter med påvist LQTS-relaterte mutasjoner har økt risiko for arytmi på grunn av ulike stressituasjoner som naturlig oppstår i forbindelse med operative inngrep. I tillegg eksponeres pasienten for ulike medikamenter og det kan tilkomme elektrolyttforstyrrelser (49, 50). Risiko for arytmi ved et operativt inngrep avhenger av pasientens øvrige LQTS risikoprofil, og i tillegg økes risiko ved de faktorer som er angitt under «ervert LQT».

Medikamenter som brukes perioperativt må sjekkes mot www.crediblemeds.org, men det vil noen ganger være nødvendig å benytte medikamenter som har kjent risiko, eller som ikke er klassifisert.

Preoperativt

Pasienten optimaliseres i den grad det er mulig. Elektrolyttnivåer sjekkes og eventuelt korrigeres. Hos høyrisiko-pasienter ønskes kalium og magnesium høyt i normalområdet (ideelt $K > 4,5$, $Mg > 0,8$). Ionisert kalsium i normalområdet. Alle ikke-essensielle medikamenter med potensiale for QT-forlengelser vurderes pauset eller seponert. Fast betablokker må kontinuieres gjennom hele forløpet. Da noen undergrupper kan ha proarytmisk effekt av betablokker bør man vanligvis ikke starte dette uten konferering med kardiolog. Tilstrebe rolig atmosfære rundt pasienten, og vurder sederende premedikasjon for å unngå stressutløst katekolaminfrigjøring. Eventuell ICD må deaktiveres dersom det er fare for at diatermi utløser sjokk. For pacemakeravhengige pasienter kan det være nødvendig å sette pacema-

ker i ikke-sensende modus (A00 / V00 / D00) for å unngå at pacemaker hemmes av diatermi, men dette medfører en risiko for pacemakerutløst arytmi. Det kan da være hensiktsmessig at frekvensen settes noe høyere enn vanlig. Perioden der ICD er deaktivert og/eller pacemaker er i ikke-sensende modus bør holdes så kort som mulig. I denne tiden må pasienten være under kontinuerlig EKG-overvåkning, og defibrillator må være umiddelbart tilgjengelig.

Peroperativt

De mest aktuelle innledningsmedikamenter har alle potensiale for å forlenge QT-tiden. Propofol regnes av mange som et førstevalg. Fentanyl, remifentanyl og alfentanil, morfin og oksykodon kan alle brukes. Ketamin kan være arytmogent. Anestesigasser forlenger QT-tiden. Det er usikkert hvor klinisk relevant denne effekten er, men dersom det ikke er en spesiell indikasjon for anestesigass vil vi anbefale total intravenøs anestesi (TIVA). De ikke-depolariserende nevromuskulære blokkerne vecuronium, atracurium, cisatracurium og rocuronium regnes som trygge. Suxamthonium og neostigmin bør unngås. Sugammadex regnes som trygt. Det kan derfor være hensiktsmessig å bruke vecuronium eller rocuronium som kan reverseres med sugammadex. Regionale teknikker kan benyttes, men den autonome instabiliteten som kan ses spesielt ved høye spinale blokk medfører risiko for arytmi. Uansett valg av modalitet er det viktig å oppnå adekvat anestesi for å unngå stressreaksjoner. Samtidig bør det ikke benyttes mer omfattende blokader eller dypere anestesi enn det som er nødvendig. Det må utvises stor forsiktighet ved bruk av katekolaminer. Ren alfa-agonist (fenylefrin) er sannsynligvis mindre risikofyllt enn medikamenter som stimulerer beta-reseptorer. Hypotermi forlenger QT-tiden og må forebygges. Normale blodgasser tilstrebes. Kirurg må være oppmerksom på risikoen ved prosedyrer som påvirker det autonome nervesystemet. Ved oppvåkning bør man minimere stress-reaksjoner.

Postoperativt

Pasienten bør være på overvåkningsavdeling til han/hun er klinisk stabil, elektrolytter er normalisert og anestesimidler er eliminert. Etter større inngrep anbefales minimum 1 døgn rytmeeovervåkning. QT-tid bør måles

og sammenlignes med utgangsverdi før monitorering avsluttes. Vær oppmerksom på at en rekke medikamenter som ofte brukes postoperativt kan forlenge QT-tiden. Bl.a gjelder dette mange midler mot kvalme. Metoklopramid i vanlige doseringer kan benyttes med forsiktighet. Deksametason regnes som trygt.

Defibrillator bør være umiddelbart tilgjengelig så lenge arytmi-faren vurderes som høy.

Dersom det oppstår arytmitendens kan magnesium være aktuelt, selv om serumnivået er normalt. I akutsituasjoner kan det gis 5-20 mmol magnesiumsulfat som langsom iv bolus, ellers gis det som kontinuerlig infusjon

Oppfølgingsnivå ved senter med spesialkompetanse versus lokalt

Lavrisikopasienter kan følges lokalt, høyrisikopasienter følges ved senter med spesialkompetanse. Mistanke om hendelser skal rapporteres. Dette skal føre til en reevaluering av risiko og betablokkerbehandling.

Senter med spesialkompetanse:

- LQTS genotype uansett QTc: Førstegangsinformasjon om genresultat, livsstil og treningsråd
 - Familietre
 - EKG, AKG
 - Ekko (utelukke annen patologi)
 - Holter ved anamnesticke symptomer
- Oppfølging deretter:
 - EKG og samtale hvert år, lengre intervall ved stabil situasjon
 - AKG etter oppstart betablokker eller ved endringer i betablokkerdosen
 - Holter kun ved rapporterte symptomer

Barn

Lav risiko:

- QTc <0.46 og lavrisikomutasjon i KCNQ1 (R518X, Q530X, trøndelagsmutasjonen)

Høy risiko:

- QTc >0.50

Det anbefales oppstart med betablokker hos:

- QTc >0.46
- Ved symptomer uavhengig av QT-tid
Barn med lav risiko hvor det ikke har blitt startet betablokker, kontrolleres gjennom oppveksten med EKG, og fra 8-10 års alder også med belastningstest.
- Barn som er startet med betablokker må ha flere kontroller i første leveår, deretter årlige kontroller for å tilpasse betablokkerdosen til vektutvikling.

Ervervet lang QT-tid

Et vanlig scenario ved indremedisinske avdelinger er eldre, multimorbide pasienter med polyfarmasi. Dette disponerer for ervervet lang QT-tid og maligne arytmier. Risiko for ervervet lang QT-tid og Torsade de pointes arytmi er økt hos følgende pasientgrupper, og risikoen øker med antall risikofaktorer (51):

- Bruk av QT-tid forlengende medisiner
- Kvinne
- Hypokalemi
- Bradykardi
- Komorbiditet (hjertesvikt, nyresvikt, leversvikt)

Ved ervervet lang QT-tid > 500 ms må utløsende faktorer gjennomgås. Man bør seponere QT-forlengende medikamenter. De aller fleste QT-forlengende medikamenter lar seg erstatte med et medikament uten slik risiko. Videre må elektrolyttforstyrrelser korrigeres, og pasienten må instrueres i hva de skal gjøre i risikosituasjoner som for eksempel ved langvarig diaré med ledsagende dehydrering og hypokalemi. Hos pasienter med medikamentindusert Torsade de pointes-arytmi, kan gentesting vurderes da det er angitt at ca 15% kan ha underliggende mutasjon i et LQTS-relatert gen.

Brugada syndrom

Definisjon

Brugada syndrom (BrS) kjennetegnes ved et karakteristisk EKG mønster med ST-elevasjon i de høyresidige prekordialavledningene (V1-V3) i et strukturelt tilnærmet normalt hjerte. Pasientene har høy risiko for å utvikle potensielt livstruende ventrikulære arytmier (52). Et BrS-liknende EKG-bilde kan også fremprovoseres av flere medikamenter, og det finnes pasienter med funn som overlapper mellom BrS, LQTS og arytmogent kardiomyopati (AC).

Man får en sikker BrS-diagnose når type-I-EKG-forandringer (Figur 13) er observert enten spontant eller etter intravenøs provokasjon av en natriumkanalblokker i minst én høy prekordial EKG-avledning (V1 og V2) som er plassert i standard posisjon eller i høy posisjon (2. eller 3. interkostalrom).

Prevalens

Prevalensen av BrS er cirka 1:10 000 i Skandinavia, men er hyppigere i bl.a. i Asia. Cirka 70 pasienter med genpositiv Brugada syndrom følges ved Enhet for genetiske hjertesykdommer, OUS, Rikshospitalet (2019).

Etiologi

BrS skyldes mutasjoner i proteiner som koder for kardiale natriumkanaler (SCN5A), og arvegangen er autosomal dominant (53). Imidlertid påvises sikker Brugada-relatert mutasjon kun hos rundt 30% av pasientene.

Symptomer

Arytmier dominerer symptombildet, hovedsakelig i form av polymorf ventrikeltakykardi og ventrikelflimmer. Således er synkope/nærsynkope og hjertestans de vanligste symptomene, og ses hos BrS-pasienter oftest i forbindelse med søvn og hvile (lav sympatikotonus). Overoppheting (feber, badstue), store matinntak og bruk av visse medisiner kan også utløse arytmier. Tilstanden debuterer typisk hos unge voksne, og menn har høyere risiko enn kvinner.

Omtrent 20% av BrS pasienter har supraventrikulære takyarytmier, hovedsakelig atrieflimmer.

Utredning

EKG er diagnostisk for BrS (47). EKG-forandringene er vanligvis dynamiske og dermed intermitterende. Det er derfor diskutert hvor mange EKG-registreringer som kreves før man med akseptabel sikkerhet kan utelukke spontane og diagnostiske EKG-forandringer.

Det finnes mange differensialdiagnoser som gir mulighet for feiltolkning av ST-fenomener som BrS-mønster: atypisk høyre grenblokk (HGB) og inkomplett HGB, tidlig repolarisering, perikarditt, akutt koronar-syndrom, lungeemboli, AC, pectus excavatum, nedkjøling, etc.

BrS EKG-mønsteret kan også bli provosert av mange forskjellige typer medisiner, inkludert antiarytmika, antipsykotika og alkohol. Se medikamentlisten som ligger på nettsiden www.brugadadrugs.org.

Barn: Hos barn er det ikke lett å skille inkomplett høyre grenblokk fra type 2- og 3- BrS mønster på EKG. Funnet må derfor tolkes med forsiktighet.

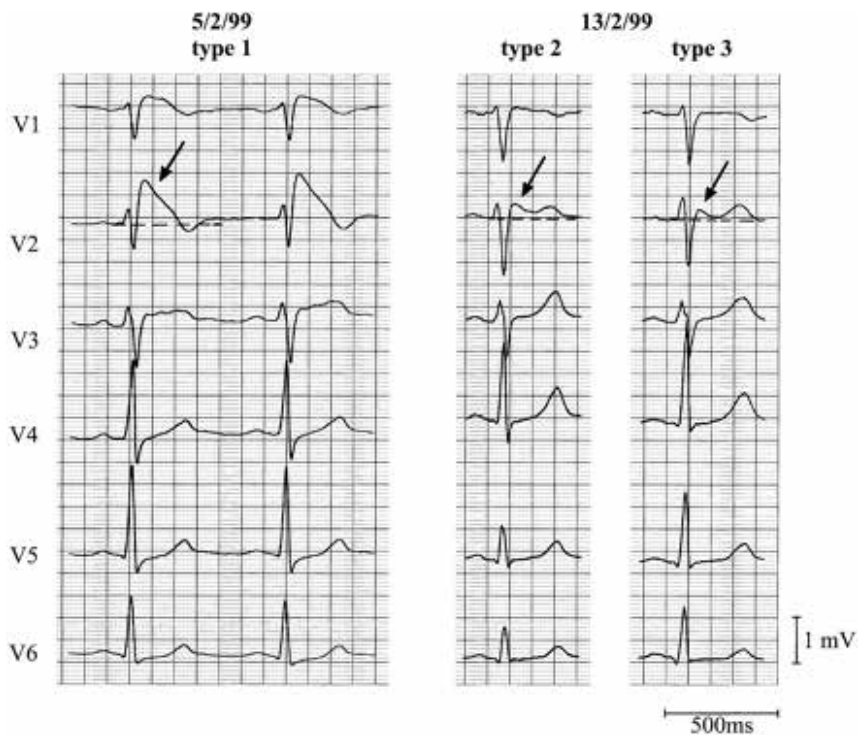
EKG-plassering: Vi anbefaler å ta to 12-kanals-EKG-er rett etter hverandre. Det andre EKG-er tas ved å klistre 2 elektroder i interkostalrommet ovenfor V1/V2 (men ikke flytte noen av de andre brystveggavledningene), som illustrert i Figur 14. Vi anbefaler å markere brystveggavledninger ved det andre EKG-er med «høy V1/V2».

Utredning og oppfølging

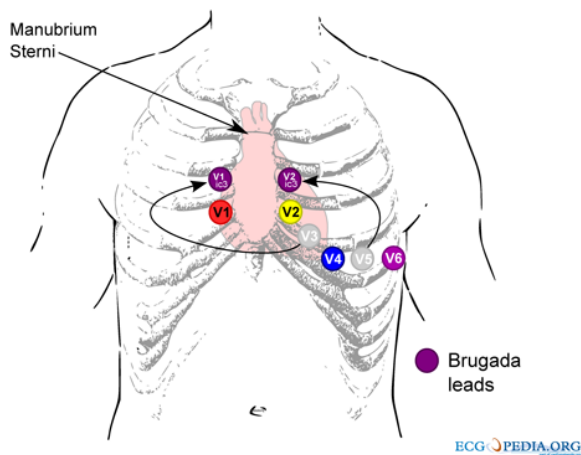
Indekspasienten

Indekspasienten har oftest debutert med ventrikelflimmer eller overlevd hjertestans. Det er viktig å vurdere EKG med tanke på BrS-diagnose hos pasienter med overlevd ventrikelflimmer/hjertestans der øvrig utredning har vært negativ. I tillegg til ordinært EKG skal det tas EKG med høye avledninger som beskrevet over (Figur 14).

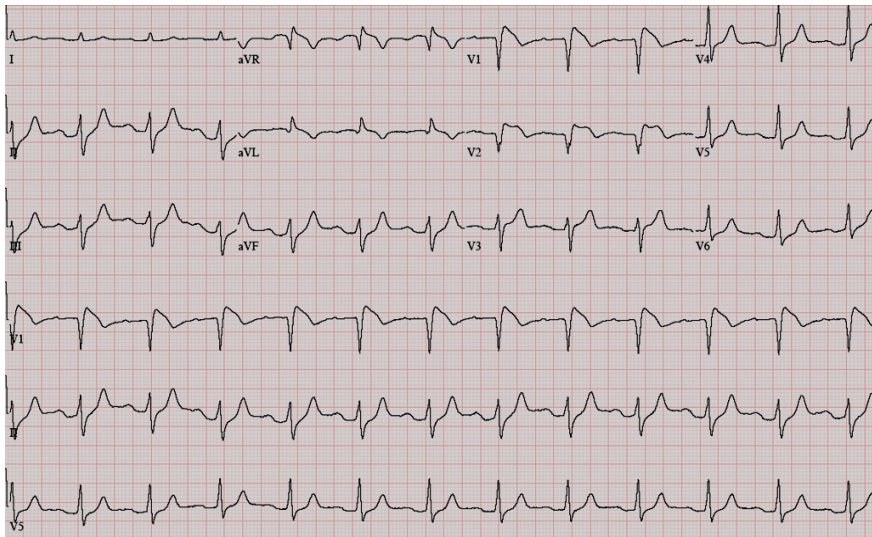
Ved usikre funn på hvile EKG er det indikasjon for provokasjonstest, som i Norge oftest gjøres med Flekainid (se appendix). Flekainid blokkerer natriumkanalene og kan derved fremprovosere EKG-forandringer som ellers ikke er synlige. Ved tydelig spon-



Figur 13:
 Type 1 BrS-forandringer er «coved type» ST-elevasjon (> 2 mm (0.2 mV) etterfulgt av en negativ T-bølge.
 Type 2 BrS-forandringer har «sadel-formet» utseende med høy ST-avgang (> 2 mm) og en «bakke-dal» (mellom de 2 toppene i «sadelen») med > 1 mm ST-elevasjon etterfulgt av positiv eller bifasisk T-bølge.
 Type 3 BrS forandringer er enten coved eller sadel-formet ST-elevasjon (< 1 mm).



Figur 14: Elektrodeplassering ved «høye elektroder» for påvisning av Brugada-mønster på EKG.



Figur 15: EKG med spontan type 1 Brugada mønster

tan type 1 EKG-forandringer, er provokasjonstest *kontraindisert*, da dette kan utløse behandlingsrefraktære arytmier.

Ved mistanke om BrS hos en indekspasient, er det aktuelt med genetisk testing. Det vanligste affiserte gen er SCN5A, men sensitiviteten på testen er kun 30%. Det betyr at man ofte diagnostiserer gen-negativ BrS. Ved positiv gentest foretas familiescreening (se nedenfor).

Ekkokardiografi bør utføres for å utelukke strukturell hjertesykdom. Det er beskrevet fenotypiske overlappssyndromer der pasienter med BrS har strukturelle forandringer som ved AC, men betydningen av dette er usikker.

Holtermonitorering kan være nyttig for å diagnostisere supraventrikulære tilleggssarytmier. Pasienter med ICD monitoreres automatisk for dette ifbm. minnefunksjonen i implantatet. Hjemmemonitorering er også et alternativ her.

Familiemedlemmer

Gennegativ indekspasient

Førstegradsslektninger til pasienter med **gen-negativ** BrS diagnose bør henvises til kardiolog og få utført:

- Arytmianamnese og klinikk
- EKG med normal og høy elektrodeplassing

- Holter-registrering

Hvis alle disse undersøkelsene er negative, avsluttes kontrollene.

Genpositiv indekspasient

Hos **genpositive familiemedlemmer** vurderes i tillegg til den overnevnte utredningen også provokasjonstest, med Flekainid hvis EKG er negativt eller usikkert.

Familiemedlemmer med type-1-EKG følges og risikovurderes med 1-2 års intervaller på et senter med erfaring, og informeres om å ta kontakt umiddelbart ved synkope, nærsynkope eller andre arytmi-symptomer. Oppfølging kan evt reduseres til hvert 3. år fra 60 år og avsluttes fra 70 års alder.

Hos asymptotiske slektninger over 40 år med minst 8 normale EKG tatt på ulike tidspunkt regnes det forsvarlig å avslutte kontrollene.

Barn: Det er viktig med en nøyaktig anamnese. Videre tas det EKG inkl. høy plassering, samt Holter-registrering, hvert 2. til 3. år. Ved høy feber, eller uklare hendelser ber vi om et 12-kanals-EKG ved nærmeste legevakt/sykehus, hvis mulig også med høy plassering av V1/V2. Det er imidlertid viktig at dette ikke i vesentlig grad forsinkes oppstart av febersenkende behandling. Det er lav terskel for å oppsøke lege ved oppkast og diaré som kan medføre elektrolyttforstyrrelser.

Spontan type 1-EKG indikerer en høyere risiko, men det er kun indikasjon for ICD dersom det har vært hendelser. Dette krever imidlertid en grundig individuell avveining i samarbeid med foreldre.

Brugada-syndrom provokasjonstest, se appendix

I Norge brukes Flekainid til provokasjonstest ved mistanke om Brugada syndrom. Flekainidtest bør bare gjøres på sentre med erfaring med Brugada syndrom. Nyten av flekainidtest hos barn er omdiskutert (figur 16).

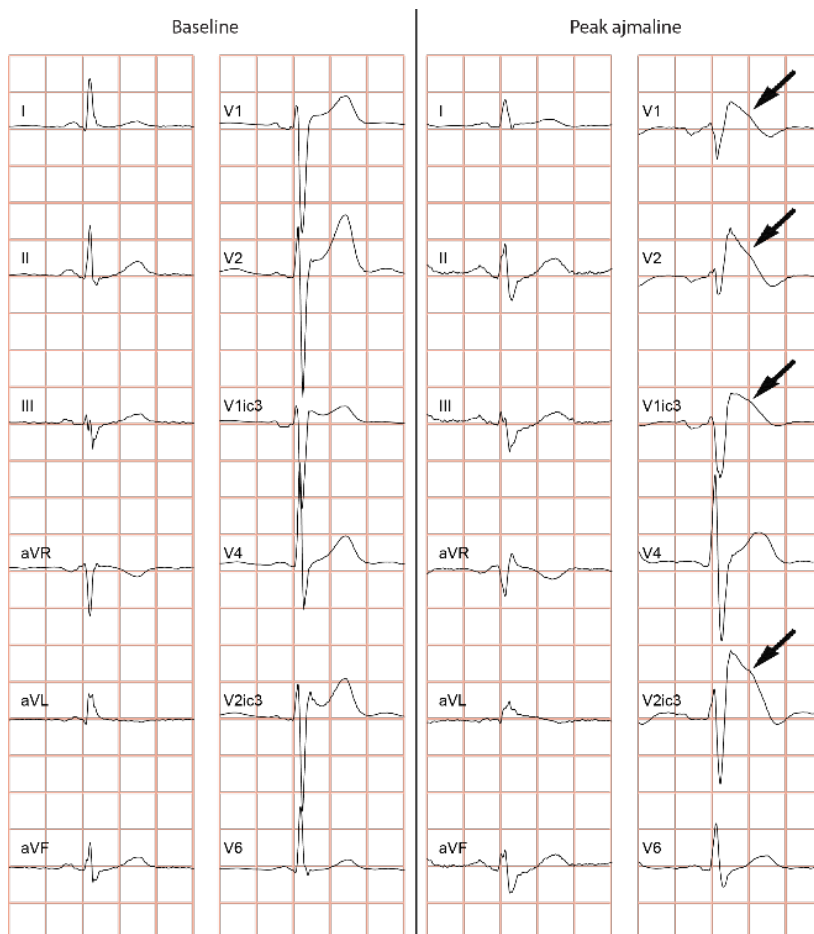
Se Appendix for detaljer

Behandling

Det finnes ikke profylaktisk medikamentell behandling så det er kun ICD som er antiarytmisk behandling ved Brugada syndrom. Det er vanskelig å plukke ut de pasientene som trenger ICD (se nedenfor). Noen studier har vist at kinidin kan brukes ved gjentatte ICD-støt, eller hos høyrisikopasienter som nekter ICD eller har andre kontraindikasjoner.

Arytmistorm

Livstruende arytmier behandles etter vanlige retningslinjer med noen særpreg. Det er flere rapporter på at lavdosert isoprenalin-infusjon har reversert EKG-forandringer



Figur 16: Eksempel på EKG før og etter provokasjonstest hos pasient med SCN5A-mutasjon (fra <https://www.brugadadrugs.org>)

og stanset residiverende arytmier (se nedenfor).

Defibrillere om nødvendig, og overføre pasienten til intensivhet

Korrigere utløsende faktorer

- Stoppe provokasjonsmedikamenter
- Behandle feber, eventuelt kjøle pasienten
- Opprettholde normal elektrolyttbalanse

Antiarytmisk behandling

- Isoprenalin (1 to 2 µg bolus i.v. fulgt av infusjon med vektjustert 0.002-0.03 µg/kg/min og/eller
- Kinidin (300 til 1500 mg /dag). Mål for kinidin plasma-konsentrasjon 1-3 µg/mL eller 3.5-11 µmol/L. Noen pasienter trenger kun lave doser (f.eks. ≤ 600 mg daglig). Barn doseres etter kroppsvekt, og 30-60 mg/kg/dag fordelt på 4 doser har vært anbefalt.

Noen pasienter med SCN5A-mutasjon kan ha frekvensavhengig fenotype med breddeøkte QRS komplekser ved høyere hjertefrekvenser. Ved feber og takykardi kan dette resultere i arytmistorm. Isoprenalin kan hos disse være kontraindisert fordi det øker arytmi substratet. Hos disse pasientene er betablokker indisert for å redusere hjertefrekvensen.

Prognose

I den viktigste registerstudien, FINGER Registry (54), var hendelsesraten for livstruende arytmi (SCD, appropriate ICD sjokk eller vedvarende VT) 7,7% per år hos BrS-pasienter med tidligere overlevd hjertestans, mens hendelsesraten var 1,9% hos pasienter med synkope og 0,5% hos tidligere asymptomatiske pasienter med type 1 EKG-mønster.

Risikostratifisering for plutselig død

Det er ICD-indikasjon hos BrS-pasienter med overlevd hjertestans. Risikostratifiseringen for primærprofylaktisk ICD ved Brugada syndrom er vanskelig. Spontant Type 1 EKG sammen med nylig suspekt kardial synkope er i guidelines beskrevet

som indikasjon med anbefalingsklasse IIa, evidensnivå C (46).

Risikofaktorer

- Spontane EKG-forandringer av type 1
- Permanente EKG-forandringer er forbundet med høyere risiko for arytmi sammenlignet med fluktuerende endringer.
- Mannlig kjønn: Menns risiko for plutselig død er dobbelt så stor som kvinners
- Familiær forekomst av BrS ser **ikke** ut til å innebære høyere risiko for arytmi enn sporadiske tilfeller med BrS.

Programmert ventrikelstimulering og ablasjonsbehandling

Det er omdiskutert om programmert ventrikelstimulering (PVS) gir tilleggsinformasjon i risikovurderingen. I tilfelle man velger å utføre dette, skal PVS utføres med skånsom protokoll og maks 2 ekstra-stimuli. Det er pasientene som får ventrikulær arytmi med en slik protokoll som har høyest risiko for klinisk relevant arytmi senere. Programmert ventrikelstimulering bør utføres ved et senter med erfaring innen denne pasientgruppen, da det kan utløses behandlingsrefraktær arytmi.

ICD-implantasjon kan vurderes hos pasienter med BrS som utvikler ventrikelflimmer under PVS. Dette har en klasse IIb-indikasjon (46). Det er rapportert gode resultater ved epikardial kateterablasjon rundt RVOT hos pasienter med behandlingsrefraktær arytmi (46) på høyspesialiserte sentra i utlandet, men dette er foreløpig ikke en del av rutinebehandlingen her i Norge.

Medikamenter som må unngås

Det er en rekke medikamenter som kan gi økt arytmirisiko hos Brugadapasienter, og som derfor bør unngås. Det foreligger en liste på www.brugadadrugs.org som oppdateres jevnlig. Her kan man også finne mal for pasientbrev (på norsk og andre språk) som oppgir de viktigste medikamentene man må unngå. Denne listen er mer kortfattet enn for LQTS, og gjengis her i forenklet versjon (medikamenter tilgjengelige på det norske markedet). Man skal som behandler imidlertid alltid sjekke oppdatert veileder før

Tabell 3: Medikamenter som skal unngås hos pasienter med BrS

Medikamenter som skal unngås
Antiarytmika: Flekainid
Antidepressiva: Amitriptylin, litium, klomipralin, nortriptylin
Anestesi: Bupivakain, propofol (se tekst nedenfor), prokain
Andre substanser: Alkohol i store mengder, andre rusmidler (cannabis, kokain)
Medikamenter som bør unngås
Antiarytmika: Amoidaron, propranolol, verapamil, vernakalant, lidokain*
Antidepressiva: Fluoksetin, fluvoxamin, paroksetin,
Antiepileptika: Karbamazepin, fenytoin, lamotrigin
Anestesimidler: Ketamin, tramadol
Andre medikamenter: Metoklopramid, (div. antihistaminer, for tiden ingen tilgjengelige i Norge)

**lidokain til lokalanestesi vurderes som trygt når det gis i lav dose og i kombinasjon med adrenalin (gir vasokonstriksjon og reduserer overgang til sirkulasjonen)*

man introduserer et nytt medikament hos en pasient med BrS.

Innholdet i Tabell 3 er modifisert fra Raval, Saeed, Cardiovasc Res (55)

Konsekvenser for idrett

Det er ikke påvist sammenheng mellom fysisk aktivitet og malignt forløp hos pasienter med BrS, men grunnet risiko for overoppheting bør fysisk aktivitet likevel utvises med varsomhet.

Graviditet

Det er ikke påvist økt risiko for arytmier verken under svangerskap, fødsel eller postpartum hos kvinner med Brugada syndrom.

Forholdsregler ved anestesi

En rekke medikamenter som er vanlig å benytte perioperativt kan være arytmogene hos Brugada-pasienter (56, 57). Spesielt må man være oppmerksom på medikamenter med natriumkanalblokkerende egenskaper. Forsiktighet må utvises med medikamenter og prosedyrer som øker parasympatisk eller demper sympatisk aktivitet. Betablokkere kan utløse arytmi. For oppdatert oversikt over medikamenter som man bør unngå, sjekk www.BrugadaDrugs.org.

Preoperativt

Vurder risiko, eventuelt i samarbeid med kardiolog. Kontroller elektrolytter. Spesielt hyperkalemi bør forsøkes korrigeret. Feber øker arytmirisikoen og bør behandles. Eventuell ICD må deaktiveres dersom det

er fare for at diatermi utløser sjokk. For pacemakeravhengige pasienter kan det være nødvendig å sette pacemaker i ikke-sensende modus (A00 / V00 / D00) for å unngå at pacemaker hemmes av diatermi, men dette medfører en risiko for pacemakerutløst arytmi. Perioden der ICD er deaktivert og/eller pacemaker

er i ikke-sensende modus bør holdes så kort som mulig. I denne tiden må pasienten være under kontinuerlig EKG-overvåkning, og defibrillator må være umiddelbart tilgjengelig.

Peroperativt

Kirurg må være oppmerksom på risikoen for prosedyreutløst påvirkning av det autonome nervesystemet. Både brady- og tachykardi kan utløse arytmier. Defibrillering må være umiddelbart tilgjengelig. EKG (om mulig med kontinuerlig ST-analyse) observeres mtp arytmier eller utvikling av ST-elevasjon. Høyresidige precordialavledninger (V1-V3) har høyest sensitivitet for utvikling av ST-forandringer. Vurder temperaturmåling. Hypertermi må unngås. Tiopental, opioider, anestesigasser og ikke-depolariserende nevro-muskulære blokkere kan benyttes. Det anbefales forsiktighet med neostigmin, slik at det kan være hensiktsmessig å benytte en nevro-muskulær blokker som kan reverseres med sugammadex. Propofol har natriumkanalblokkerende egenskaper. Moderate doser for anestesiiinnledning eller kortvarig sedasjon er sannsynligvis akseptabelt, men langvarig infusjon og høye doser bør unngås. Lokalanestetika er natriumkanalblokkere, og derfor potensielt arytmogene. Lidokain vurderes som trygt hvis dosen er lav. Om mulig bør det benyttes lidokain med adrenalin, og man må unngå intravasal injeksjon. Sikkerheten ved bruk av bupivakain til spinalanestesi

er omdiskutert. Både regional og generell anestesi kan dempe sympatikusaktiviteten og derfor være arytmi fremmende uavhengig av direkte medikamenteffekter. På den andre siden kan også inadekvat anestesi lede til autonome instabilitet. Adrenerge medikamenter med effekt hovedsakelig på alfa-reseptorer har vært assosiert med ST-forandringer og må benyttes med stor forsiktighet. Ved peroperativ hypotensjon er efedrin og adrenalin rapportert benyttet uten uheldige konsekvenser.

Postoperativt

Pasienten bør være på overvåkningsavdeling til han er klinisk stabil og anestesimidler er eliminert. Hvis det er vedvarende EKG-forandringer sammenlignet med utgangspunktet bør kardiolog konfereres før monitoring avsluttes.

Brugada oppfølging

Grunnet den begrensede erfaringen med Brugada-pasienter i Norge, bør oppfølgingen skje i samarbeid med et spesialisert senter.

Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT)

Definisjon

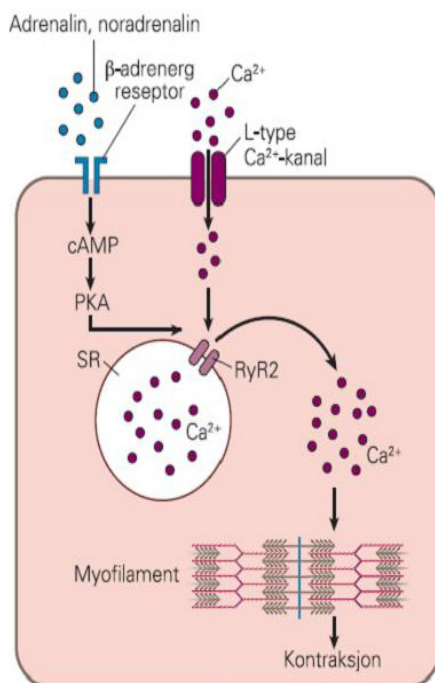
Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT) er en arvelig hjertesykdom karakterisert av synkoper og plutselig død relatert til fysisk aktivitet og psykisk stress. Diagnosen stilles på bakgrunn av funn av stressindusert bidireksjonal eller polymorf ventrikkeltakykardi i et tilnærmet normalt strukturelt hjerte (47), eller ved påvisning av en sikkert sykdomsgivende mutasjon.

Prevalens

Prevalensen er usikker da de fleste studier er relativt små, men er estimert til rundt 1:10 000.

Etiologi

CPVT skyldes mutasjoner i gener som koder for proteiner som er knyttet til kardiomyocyttenes kalsiumregulering. Det vanligste er mutasjoner i genet som koder for ryanodinreseptor 2 (RyR2). RyR2 regulerer kalsiumindusert kalsiumfrigjøring fra sarkoplasma-



Figur 17: Kalsiumindusert intracellulær kalsiumfrigjøring via ryanodinreseptoren. Depolarisering av hjertemuskelcellen åpner L-type kalsiumkanaler, og små mengder kalsiumioner slipper inn i cellen. Dette stimulerer ryanodinreseptoren (RyR2) til å slippe ut store mengder kalsiumioner fra det sarkoplasmatiske retikulum (SR). Kalsiumionene i cytosol interagerer med myofilamentene og systolen initieres. Ryanodinreseptoren påvirkes av adrenerg stimulus via betareseptorer på cellens overflate via syklisk AMP og protein kinase A (PKA). Modifisert fra Leren et al., Tidsskriftet (59)

tisk retikulum, og ved CPVT er RYR2 ustabil under katekolaminerg stimulus, noe som medfører diastolisk lekkasje av kalsiumioner til cytosol. Dette gir opphav til sene etterdepolariseringer (58) som kan trigge maligne arytmier. Mutasjoner påvises hos over halvparten av pasientene, og følger hovedsakelig autosomal dominant arvegang. En sjeldnere, autosomalt recessiv form er også påvist, der man har funnet mutasjoner i genet som koder for calcequestrin 2. Calcequestrin 2 er viktig for bufring av calcium i cytosol, og er med på å regulere RyR2.

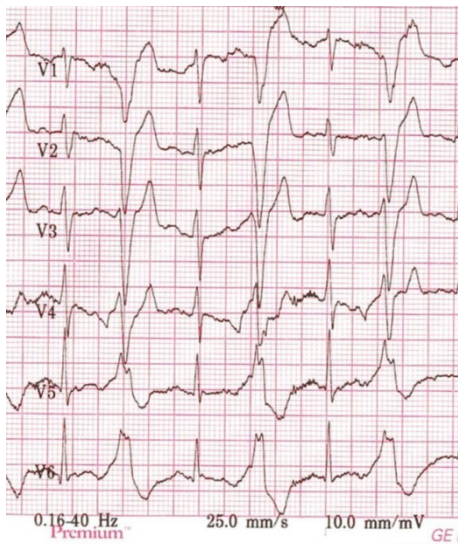
Symptomer

Kardinalsymptomet ved CPVT er synkoper som oppstår i forbindelse med fysisk akti-

vitet eller emosjonelt stress, men plutselig hjertedød er et fryktet debutsymptom. Det mest typiske er at man utvikler symptomer på sykdommen i barneårene. Som hos LQTS-pasienter er svømming, særlig i kaldt vann, en klassisk utløsende faktor for arytmi, og man bør tenke på ionekalsykdommer ved drukningsulykker hos svømmedyktige barn og unge.

Utredning

Diagnosen CPVT kan være vanskelig å stille, fordi hvile-EKG, senpotensial-EKG, elektrofysiologiske undersøkelser, ekkokardiografi og klinisk undersøkelse ofte er upåfallende. Diagnosen stilles gjerne ved arbeids-EKG, der man forventer ventrikulære arytmier av økende alvorlighetsgrad ettersom hjerterefrekvens og arbeidsintensitet øker (Figur 18). Ved høy intensitet kan man i noen tilfeller utløse ventrikkeltakykardier som kan degenerere til ventrikkelflimmer og medføre synkope eller plutselig hjertedød. Pasienten kan henvises til et spesialisert senter ved klar mistanke om CPVT eller ved etablert diagnose. Gentesting bør utføres ved sterk klinisk mistanke om sykdommen. Dersom man påviser en genfeil, bør førestegradsslektninger testes for den samme genfeilen



Figur 18: Bigemini ved arbeids-EKG. Typisk eksempel på ventrikulære ekstrasystoler i bigemini som opptrer ved fysisk belastning hos en pasient med CPVT.

(genetisk kaskadescreening), og mutasjonspositive familiemedlemmer må tilbys forebyggende behandling og følges opp av kardiolog med kompetanse på området.

Barn: Sinustakykardi kan maskere det typiske bildet med arytmi under belastning. Spesielt hos barn som har høyere frekvens, kan en belastningstest være upåfallende. En negativ belastningstest utelukker derfor ikke CPVT (dette gjelder både barn og voksne). Barn med sykdomsgivende RyR2mutasjoner har en forhøyet risiko, selv om Holter og belastningstest er negativ.

Behandling

Livsstilsintervensjoner er viktige for å forebygge alvorlige kardiale hendelser. Pasientene anbefales å unngå arytmitriggere, og derfor frarådes CPVT-pasientene å drive konkurranseidrett, og de skal aldri bade alene. I tillegg bør man forsøke å unngå situasjoner med mye psykisk stress.

Betablokkere er standard medikamentell behandling (60) hos CPVT-pasienter, og vi anbefaler også betablokkere hos asymptomatiske mutasjonspositive familiemedlemmer fordi det er høy penetrans av sykdommen og plutselig hjertedød kan vært første symptom (59, 61). Det er helt essensielt at pasienten husker å ta tablettene hver dag; ofte ser man at CPVT-dødsfall kan kobles opp til glemte medikamentdoser. Videre har norske studier vist bedre arytmikontroll ved arbeids-EKG under behandling med Nadolol sammenliknet med selektive betablokkere, og per i dag er anbefalingen i Norge at CPVT-pasientene bør behandles med Nadolol (62). Nadolol søkes på registreringsfritak og med individuell søknad for legemidler som ikke står på refusjonslisten.

Hvis betablokker ikke gir tilstrekkelig arytmikontroll, er det aktuelt med tilleggsbehandling med Flekainid. Flekainid gis da i kombinasjon med betablokker.

For de fleste pasienter er dette tilstrekkelig behandling, men dersom man fortsetter å ha arytmigjennombrudd på tross av medisiner, kan kirurgisk sympatektomi være aktuelt (63). Per i dag utføres det kirurgisk sympatektomi for hyperhidrose i Norge, men ikke så høy sympatektomi at det er tilstrekkelig for arytmikontroll. Pasienter kan henvises til utlandet for å få utført

prosedyren. Kardiologisk avdeling, Enhet for genetisk kardiologi ved OUS, Rikshospitalet kan være behjelpelig med å etablere kontakt med utførende utenlandsk senter.

ICD anbefales hos pasienter som har overlevd hjertestans, eller som har hyppige synkoper eller dokumenterte ventrikkelta-kykardier på tross av optimal medikamentell behandling. Det er imidlertid viktig at ICD-innstillingene gjøres av kardiolog med erfaring med denne pasientgruppen. Stort sett programmeres de uten ATP, med svært høy terskel og lang deteksjonstid for sjokk ved VT, og med relativt lang deteksjonstid for sjokk ved VF. Dette er fordi uberettigede (inappropriate) sjokk kan utløse arytmiorm på grunn av massiv frigjøring av katekolaminer, som virker selvforsterkende på arytmiene hos disse pasientene. Det er rapportert dødsfall av uberettigede sjokk hos CPVT pasienter, og ICD indikasjon samt programmering må vurderes nøye av kompetent personale.

Barn: Alle barn med patologiske RyR2-mutasjoner behandles med betablokker. Hos småbarn starter vi opp med metoprolol mikstur, 1-2 mg/kg/dose x 2 og bytter til Selo-Zok så snart de kan ta tabletter. Ved gjennombrudd av ventrikulær arytmi på Holter eller belastningstest, eller dersom høy metoprololdose er ikke tolerert, bytter vi til nadolol og/eller legger til flekainid.

Det viktigste er god compliance og dosering to ganger daglig tilknyttet morgen- og kveldsrutinene. Dette fungerer etter vår erfaring bedre enn én daglig dosering, da risiko ved en glemt dose blir redusert.

Dersom sinusbradykardi er et problem, kan deviceterapi være indisert.

Prognose

Det er få studier som sier noe sikkert om prognose hos pasienter med CPVT. Mange opplever aldri symptomer av sykdommen, men alle skal følges jevnlig av kardiolog. Pasienter som er diagnostisert i voksen alder, som ikke har arytmier ved arbeids-EKG under betablokkerbehandling, og som husker å ta medisinen sine, har trolig god prognose.

Risikostratifisering for plutselig død

Små studier gjør det vanskelig å risikostratifisere innad i gruppen med CPVT-pasienter. Alle med en klinisk diagnose, eller som er bærer av en sikkert sykdomsgivende mutasjon, anbefales behandling med betablokkere. Diagnose i ung alder, fravær av betablokkerbehandling og persisterende alvorlige arytmier ved arbeids-EKG på tross av opptitret betablokkerbehandling, har i enkeltstudier vist å være uavhengige prediktorer for arytmielaterte hendelser (46).

Konsekvenser for idrett

Pasienter med CPVT og asymptomatiske mutasjonspositive familiemedlemmer anbefales å avstå fra konkurranseidrett og fysisk aktivitet utover trening med lavgradig intensitet. Pasientene skal aldri bade/svømme alene.

Man bør ha CPVT i minnet som mulig diagnose ved druknings-/nærdrukningssulykker hos svømmekyndige barn og unge.

Barn: Barn som får betablokker og tar disse som forskrevet, kan drive med idrett inntil hva de selv orker, men skal ikke presses utover dette. Svømming skal kun skje under oppsikt av en voksen person som kan redde barnet opp av vannet og klatring skal kun foregå med adekvat sikring.

Graviditet

I en fersk studie av 96 gravide CPVT-pasienter fant forfatterne ingen økt risiko for arytmier under graviditeten eller i postpartumperioden (64). De fleste hadde vært gravide før de fikk diagnosen. Således synes svangerskap å være godt tolerert i denne pasientgruppen. Det er imidlertid svært viktig at pasientene fortsetter å ta betablokkere under hele svangerskapet. Flekainid kan brukes under svangerskap ved utilstrekkelig effekt av betablokker. Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyrke gravide ved OUS, Rikshospitalet, tilbyr oppfølging ved planlegging av svangerskap, under svangerskapet og ved fødsel hos CPVT-pasienter.

Forholdsregler ved anestesi

Det er ingen større studier på anestesi hos CPVT-pasienter. Ut fra øvrig risikoprofil kan man dedusere at det er viktig å minimere stress og smerter perioperativt (65, 66). Defibrillator må være umiddelbart tilgjengelig. Både generell-, regional- og lokalanestesi kan benyttes. Adekvat anestesi må sikres før smertefulle prosedyrer. Fast betablokker må kontinuieres gjennom hele forløpet. Ved takykardier til tross for adekvat anestesi og volumstatus kan intravenøs betablokker vurderes. Beta-adrenerge medikamenter kan være arytmogene og må benyttes med stor forsiktighet. Eventuell ICD må deaktiveres dersom det er fare for at diatermi utløser sjokk. For pacemaker avhengige pasienter kan det være nødvendig å sette pacemaker i ikke-sensende modus (A00 / V00 / D00) for å unngå at pacemaker hemmes av diatermi, men dette medfører en risiko for pacemakerutløst arytmi. Perioden der ICD er deaktivert og/eller pacemaker er i ikke-sensende modus bør holdes så kort som mulig. I denne tiden må pasienten være under kontinuerlig EKG-overvåkning.

Oppfølging ved senter med spesialkompetanse versus lokalt

Ettersom CPVT er en sjelden tilstand med potensielt livstruende manifestasjon, anbefales som hovedregel at pasientene følges ved et senter med spesialkompetanse.

Alle CPVT pasienter og genbærere

- Førstegangsinformasjon om genresultat, livsstil og treningsråd
 - Familietre
 - EKG, AKG
 - Ekko (utelukke annen patologi)
 - Holter
- Oppfølging deretter:
 - EKG og samtale hvert år, evt lenger intervaller ved stabil situasjon
 - AKG stort sett hvert år og etter oppstart betablokker eller ved endringer i betablokker. Kan droppes hos stabile pasienter med godt etablert betablokkerdose.
 - Holter årlig og deretter evt lenger intervaller ved stabil situasjon.

SPESEIELLE TILSTANDER

Preimplantasjonsgenetisk diagnostikk (PGD)

Etter siste revisjon av Bioteknologiloven juli 2020 er preimplantasjonsgenetisk diagnostikk (PGD) tillatt i Norge, og Oslo Universitetssykehus (OUS) og St. Olavs Hospital har fra Helse- og omsorgsdepartementet fått godkjenning for å utrede par/enslige kvinner med tanke på PGD. Assistert befruktning (IVF; in-vitro fertilisering) er en forutsetning for PGD, der man gjør genetisk undersøkelse av befruktede egg utenfor kroppen før innsetting i livmoren (befruktet egg=embryo).

Blant par som ønsker å bli gravide på naturlig måte, vil ca. 80 % lykkes i løpet av ett år. Totalt lykkes 60-70 % av parene som får tradisjonell assistert befruktning og suksessraten for hver gang man setter inn et befruktet egg ved tradisjonell assistert befruktning er 25-30 %. Normalt modnes 5-6 egg per menstruasjonssyklus, men ved hormonbehandling knyttet til assistert befruktning, modnes 8-10 egg. Ved PGD utføres genetisk undersøkelse av de befruktede eggene, og det er kun de befruktede eggene uten den sykdomsgivende mutasjonen som vil være aktuelle for tilbakesetting i livmoren. Ved autosomal dominant arvegang vil gjennomsnittlig halvparten av de befruktede eggene være uten mutasjonen, og man kan dermed kun velge mellom halvparten av eggene for tilbakesetting. Suksessraten ved PGD er både på grunn av redusert antall befruktede egg å velge mellom, samt andre faktorer, litt lavere enn ved tradisjonell assistert befruktning (20-25 %), men Stockholms PGD-senter, Karolinska Universitetssjukhuset, som nå har snart 20 års erfaring med slik behandling, rapporterer en suksessrate på 30 % (www.karolinska.se) – dvs. på lik linje med tradisjonell assistert befruktning. For mer informasjon om PGD se www.helsedirektoratet.no, www.bioteknologiradet.no og www.helseklage.no.

I følge Bioteknologiloven er *Vilkåret for PGD at et par eller en enslig kvinne er bærer av alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom, med stor fare for at sykdom-*

men overføres til et kommende barn. Tidligere var det en PGD-nemnd som avgjorde hvem som skulle få tilbud om PGD-behandling i utlandet, eller ikke. Helse- og omsorgsdepartementet har nå gitt fagmiljøet/spesialisthelsetjenesten ved OUS og St. Olav oppgaven å avgjøre hvem som skal få dette tilbudet, men inntil videre må behandlingen gjennomføres i utlandet. Helse- og omsorgsdepartementet har gitt føringer om at PGD-nemndas praksis skal videreføres. Dette innebærer at de pasientgruppene som av PGD-nemnda fikk tillatelse til PGD fortsatt vil få dette tilbudet. På hjemmesiden til Nasjonalt klageorgan for helsetjenesten ligger det informasjon om tidligere avgjørelser i nemnda, med begrunnelse for innvilgelse og for avslag. I følge den reviderte Bioteknologiloven har man nå mulighet til å klage på avslag ved å sende klage til Statsforvalteren (tidligere Fylkesmannen), se www.helseklage.no.

Tre forhold må ligge til rette for å gjennomføre PGD

- (1) egnethet for assistert befruktning
- (2) alvorlig monogen eller kromosomal arvelig sykdom
- (3) stor risiko for at barn arver tilstanden

1. kriterium: Egnethet for PGD. Før det sendes henvisning til Reproduksjonsmedisinsk avdeling, OUS eller St.Olav, bør kvinnen ha vært til gynekologisk undersøkelse med tanke på egnethet for assistert befruktning. Aldersgrense ved assistert befruktning er i Norge 46 år, og alle som søker om assistert befruktning må fremlegge politiattest ([barneomsorgsattest](http://www.politiet.no/tjenester/politiattest/)) <https://www.politiet.no/tjenester/politiattest/>.

2. kriterium: Alvorlighetskriteriet. PGD-nemnda har tidligere *vurdert sykdommens alvorlighetsgrad ut fra kriterier som redusert livslengde, hvilke smerter og belastninger sykdommen fører med seg og hvilke lindrende eller livsforlengende behandlingsmuligheter som finnes.* Helse- og omsorgsdepartementet er nå i ferd med å utarbeide nye retningslinjer for vilkår for PGD. Et viktig poeng er at livsforlengende behandling ikke alltid er uten risiko og livsforlengende behandling kan føre med seg betydelig lidelse og redu-

sert livskvalitet. *PGD-nemnda har tidligere lagt vekt på at sykdommens alvorlighetsgrad skal vurderes konkret i hvert enkelt tilfelle.*

3. kriterium: Stor risiko for at barn arver tilstanden. Ved de fleste arvelige hjertesykdommer foreligger monogen arvelig sykdom med autosomal dominant arvegang; dvs. at det ved disse sykdommene er stor risiko for at et kommende barn arver sykdommen.

- *Monogen arv* vil si at det foreligger mutasjon/genfeil i ett enkeltgen. En forutsetning for PGD-behandling er at denne mutasjonen er sykdomsgivende.
- *Autosomal arvegang* vil si at arvegangen ikke er avhengig av kjønn.
- *Dominant arvegang* vil si at det er 50 % risiko ved hvert svangerskap at et kommende barn arver tilstanden.

Dersom det er kvinnen som har den arvelige hjertesykdommen, må det også foreligge en maternell kardiovaskulær risikovurdering med tanke på å gjennomføre svangerskap og fødsel, eventuelt med uttalelse fra senter med erfaring innen hjertesye gravide; jmf. Landsfunksjon for hjertesye gravide, OUS, Rikshospitalet.

Etter at Bioteknologiloven ble revidert i juli 2020, er det flere pasienter med arvelig hjertesykdom, eller arvelig aortasykdom, som har etterlyst informasjon om PGD-behandling. Når man informerer pasientene om denne muligheten, opplever de ofte assistert befruktning med PGD som et svært godt behandlingstilbud.

Foreløpig er det i Norge ikke tilbud om full PGD-behandling, og inntil videre må par/enslige som aksepteres for PGD-behandling få den gjennomført i utlandet; ofte er Stockholms PGD-senter, Karolinska Universitetssjukehuset i Sverige, mest aktuelt. Så lenge et fullstendig PGD-tilbud ikke er tilgjengelig i Norge, blir PGD-behandling dessverre tid- og ressurskrevende for pasienten. Det er derfor viktig at pasienten/paret er motivert for å starte prosessen med PGD-behandling. Tidligere var det slik at innvilget søknad var gyldig i ett år.

Søknad om PGD-behandling

Behandlerne kardiolog kan sammen med pasient gjøre seg opp en mening om parets/kvinnens motivasjon for PGD og om alvor-

lighetskriteriet er oppfylt; dvs. hvor alvorlig den arvelige hjertesykdommen er - vurdert ut fra penetrans (andel genbærere som utvikler sykdom/genotype) og ekspressivitet (sykdommens alvorlighetsgrad), risiko for redusert livslengde, hvilke smerter og belastninger sykdommen fører med seg, og om det finnes akseptabel lindrende eller livsforlengende behandling. Enkelte livsforlengende behandlinger fører med seg risiko for alvorlige komplikasjoner og høy risiko for morbiditet og mortalitet; som for eksempel implantasjon av hjertestarter og hjertetransplantasjon. Det er også et viktig poeng hvor belastende den arvelige hjertesykdommen oppleves av den enkelte. Mange familier er hardt rammet med plutselig og uventet død hos unge familiemedlemmer, samt familiemedlemmer som er hjertetransplantert. Grad av sykdomsbyrde i familien er derfor viktig å belyse.

På bakgrunn av ovenstående opplysninger, sender behandlerne kardiolog henvisning til Reproduksjonsmedisinsk avdeling enten på Rikshospitalet, OUS, eller St.Olav, Trondheim, med tanke på PGD-behandling. Enhet for arvelige hjertesykdommer, Kardiologisk avdeling, Rikshospitalet, OUS, kan også være hjelpelige med en slik søknad.

Genetisk utredning av personer som har overlevd hjertestans

Hos pasienter >40 år er det oftest koronarsykdom som er årsaken til hjertestans, mens det hos de <40 år kan være en underliggende arytmi-fenotype. Familiehistorien er viktig og det er aktuelt å innhente resultat av tidligere kardiologiske undersøkelser av pasienten (eller f.eks. EKG fra bedriftshelsetjeneste eller fastlege). Man bør ha alle genetiske hjertesykdommene som mulige diagnoser in mente:

- Dersom strukturell hjertemuskelsykdom: kardiomyopatiutredning
- Dersom ikke strukturell hjertemuskelsykdom: elektrisk sykdom (LQTS, CPVT, Brugada syndrom), eller pre-strukturell sykdomsfase hos pasienter med arytmo-gen kardiomyopati

Genetisk utredning tar utgangspunkt i pasientens fenotype etter at denne er grundig undersøkt.

Genetisk utredning ved plutselig død

Det er viktig å sikre biologisk materiale fra pasient som dør plutselig og uventet, for å utføre genetisk testing. Ved plutselig død tar også genetisk utredning utgangspunkt i pasientens fenotype (ved obduksjon, eller eventuelt innhentede opplysninger om undersøkelser som er utført tidligere i livet). Der det ikke påvises noen sikker fenotype er det likevel aktuelt å rekvirere genetisk undersøkelse med tanke på LQTS, CPVT og Brugada syndrom, og evt pre-strukturell kardiomyopati (67, 68).

Omstendighetene rundt dødsfallet er viktige for å lede utredningen i riktig retning, i tillegg til familiehistorien. I alle tilfeller, når man mistenker familiær sykdom, må man foreta kardiologisk undersøkelse av familiemedlemmer. Dette kan være vanskelig, siden man ofte ikke vet hva man leter etter. Ikke desto mindre er det viktig for den gjennlevende familien.

Genetisk testing av barn

Diagnostisk genetisk testing av barn gjøres på lik linje med voksne, der f.eks. kardiolog kan rekvirere genetisk utredning for å stille sykdomsdiagnose. Prediktiv testing av friske barn reguleres som for voksne av Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) med krav til genetisk veiledning i forkant av testingen. For barn gjelder i tillegg at «genetisk undersøkelse ... skal ikke utføres på barn før barnet er fylt 16 år», med mindre undersøkelsen kan påvise forhold som ved behandling kan forhindre eller redusere helseskade hos barnet. For genetisk betinget hjertesykdom ansees prediktiv testing å ha betydning for oppfølging og/eller behandling som kan redusere helseskade hos barnet. Vilkårene for prediktiv testing hos yngre barn er således oppfylt.

For lang QT-tid syndrom og CPVT som kan gi alvorlig sykdom allerede fra fødsel bør testing gjøres allerede da.

Det pågår ellers diskusjon om hvor tidlig genetisk testing for kardiomyopati bør utføres, og det er ingen fasit. Ved HCM, AC og DCM bør testing skje før 15 års alder. Tidlig testing bør uansett gjennomføres ved mistanke om sykdomsrelaterte symptomer, ved familiehistorie på tidlige sykdomsdebut,

hos ADHD-pasienter som skal behandles medikamentelt, og hos spesielt treningsaktive barn. Ved Rikshospitalet anbefaler vi i utgangspunktet screening av pasienter, også små barn, på det tidspunktet HCM og AC er diagnostisert i familien. Selv tilstander som normalt debuterer først i voksen alder, kan gi sykdom allerede hos svært små barn, og oppfølging- og behandlingscompliance er bedre når barnet kommer i gang tidlig.

Ved prediktiv testing av barn under 16 år skal begge foreldrene ha genetisk veiledning og samtykke til testingen (eller bare den ene forelderen ved ene-foreldreansvar).

Barn som er testet mens de var små og som senere ønsker genetisk veiledning med tanke på egne (eller framtidige) barn, bør henvises til genetisk veiledning når dette blir aktuelt.

Vi anbefaler at alle barn med genetisk hjertesykdom har en kontakt ved sitt lokalsykehus, enten en lege eller en sykepleier, med mulighet til å kommunikasjon på mail eller telefon. Vi viser også til skriv fra FFHB innledningsvis.

Sykepleie til pasienter med genetisk hjertesykdom

Elin Bjurstrøm og Kristin Nordvoll

Vår erfaring med denne pasientgruppen er at de naturlig nok har stort informasjonsbehov. Da hjertegenetiske sykdommer i mange tilfeller opptrer med en akutt, alvorlig hendelse hos indexpasient, og potensielt kan gi svært alvorlig sykdom hos familiemedlemmer, kreves tett oppfølging av hele familien. Det er ofte mye usikkerhet, engstelse og informasjonsbehov i tiden før testing, mellom testing og kardiologisk utredning, samt i tiden mellom kontrollene, og mye bekymring for egen og familiemedlemmers helse.

Det er derfor viktig med mulighet for testing uten særlig ventetid for aktuelle familiemedlemmer, og avgjørende for dette er at veien inn for å testes er kort og ukomplisert. Dette kan løses ved «egenhenvisning» av førstegrads slektninger, altså at man ikke trenger henvisning fra fastlege eller andre, men selv tar direkte kontakt med den genetiske enheten for veiledning på aktuelle sykehus. Mulighet for gruppeveiledning til deler av eller hele familier, fører til at alle får samme informasjon i tillegg til

kortere ventetid for pasienter som ønsker å testes. I etterkant av positivt prøvesvar, ser vi at det er av stor betydning at ventetiden til første konsultasjon hos kardiolog er så kort som mulig. Her kan sykepleieren være en viktig ressurs ved å være tilgjengelig for henvendelser i ventetiden.

For de fleste pasienter og pårørende er kunnskap om sykdom, behandling og forholdsregler nøkkelen til trygghet og til å takle sin sykdom. Da genetisk hjertesykdom er sjeldent i forhold til andre sykdommer, krever dette god kunnskap hos sykepleiere og andre som behandler og følger opp pasientene. Utdanning av pasienter om egen sykdom viser seg å være til stor hjelp. Dette fordrer at sykepleiere som kommer i kontakt med denne pasientgruppen innehar god kunnskap om de aktuelle diagnosene, slik at de kan være rådgivere i tillegg til å assistere ved/utføre aktuelle undersøkelser, og være delaktig i oppfølgingen av pasientene.

Ved kardiologisk poliklinikk, OUS Rikshospitalet, har to sykepleiere jobbet dedikert med hjertegenetiske pasienter siden 2014. Vi har opparbeidet oss lang erfaring med denne pasientgruppen, og deler gjerne kunnskap og erfaringer med sykepleiere ved andre sykehus/avdelinger.

Vi kan bidra til undervisning ved andre avdelingers /seksjoners fagdager, og vi er åpne for avtaler om hospitering ved vår seksjon som en mer individuell undervisning for sykepleiere.

Vi arrangerer pasientkurs for pasienter der vi har en utvalgt diagnose hvert år. Dette er en effektiv måte å utdanne pasienter i egen sykdom. På OUS skjer dette i samarbeid med Lærings og mestringssenteret, og etter mange kurs har man havnet på et opplegg som har vist seg å bli tatt godt imot av pasientene.

Informasjonsbrosjyrer til den enkelte pasientgruppe er også en effektiv måte å spre kunnskap til helsepersonell, pasienter, pårørende, og deres omgivelser som barnehage, skole, trenere og ledere av andre fritidsaktiviteter. Ved kardiologisk poliklinikk, OUS Rikshospitalet har vi nylig utarbeidet en rekke pasientbrosjyrer i samarbeid med FFHB som kan bestilles via www.ffhb.no.

Det er av stor betydning at sykepleieren fungerer som et lavterskeltilbud hva gjelder rådgivning til pasienter. Å ha et tilbud der nevnte grupper lett får kontakt for spørsmål de måtte ha, er viktig. Sykepleieren har her en selvstendig rolle som rådgiver i tillegg til å ha «kort vei» til å konferere med behandlende kardiolog.

REFERANSER

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *European heart journal*. 2008;29(2):270-6.
2. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2014;35(39):2733-79.
3. Morita H, Rehm HL, Menesses A, McDonough B, Roberts AE, Kucherlapati R, et al. Shared genetic causes of cardiac hypertrophy in children and adults. *N Engl J Med*. 2008;358(18):1899-908.
4. Maron BJ, Haas TS, Ahluwalia A, Murphy CJ, Garberich RF. Demographics and Epidemiology of Sudden Deaths in Young Competitive Athletes: From the United States National Registry. *Am J Med*. 2016;129(11):1170-7.
5. Kim EK, Lee SC, Hwang JW, Chang SA, Park SJ, On YK, et al. Differences in apical and non-apical types of hypertrophic cardiomyopathy: a prospective analysis of clinical, echocardiographic, and cardiac magnetic resonance findings and outcome from 350 patients. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(6):678-86.
6. Sakamoto T, Tei C, Murayama M, Ichiyasu H, Hada Y. Giant T wave inversion as a manifestation of asymmetrical apical hypertrophy (AAH) of the left ventricle. Echocardiographic and ultrasono-cardiogramographic study. *Jpn Heart J*. 1976;17(5):611-29.
7. Hughes RK, Knott KD, Malcolmson J, Augusto JB, Mohiddin SA, Kellman P, et al. Apical Hypertrophic Cardiomyopathy: The Variant Less Known. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(5):e015294.
8. Eriksson MJ, Sonnenberg B, Woo A, Rakowski P, Parker TG, Wigle ED, et al. Long-term outcome in patients with apical hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(4):638-45.
9. Rowin EJ, Maron BJ, Haas TS, Garberich RF, Wang W, Link MS, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Apical Aneurysm: Implications for Risk Stratification and Management. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):761-73.
10. Maron MS, Rowin EJ, Wessler BS, Mooney PJ, Fatima A, Patel P, et al. Enhanced American College of Cardiology/American Heart Association Strategy for Prevention of Sudden Cardiac Death in High-Risk Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *JAMA Cardiol*. 2019;4(7):644-57.
11. Ommen SR, Mital S, Burke MA, Day SM, Deswal A, Elliott P, et al. 2020 AHA/ACC Guideline for the Diagnosis and Treatment of Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2020;142(25):e533-e57.
12. Maron BJ, Maron MS, Wigle ED, Braunwald E. The 50-Year History, Controversy, and Clinical Implications of Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Hypertrophic Cardiomyopathy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;54(3):191-200.
13. Dejgaard LA, Haland TF, Lie OH, Ribe M, Bjune T, Leren IS, et al. Vigorous exercise in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *International journal of cardiology*. 2018;250:157-63.
14. Pelliccia A, Solberg EE, Papadakis M, Adami PE, Biffi A, Caselli S, et al. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *European heart journal*. 2019;40(1):19-33.
15. Hensley N, Dietrich J, Nyhan D, Mitter N, Yee MS, Brady M. Hypertrophic cardiomyopathy: a review. *Anesth Analg*. 2015;120(3):554-69.
16. Marcus FI, McKenna WJ, Sherrill D, Basso C, Bauce B, Bluemke DA, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: proposed modification of the Task Force Criteria. *Eur Heart J*. 2010;31(7):806-14.
17. Haugaa KH, Haland TF, Leren IS, Saberniak J, Edvardsen T. Arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, clinical manifestations, and diagnosis. *Europace*. 2016;18(7):965-72.
18. Groeneweg JA, Bhonsale A, James CA, te Riele AS, Dooijes D, Tichnell C, et al. Clinical Presentation, Long-Term Follow-Up, and Outcomes of 1001 Arrhythmogenic Right Ventricular Dysplasia/Cardiomyopathy Patients and Family Members. *Circ Cardiovasc Genet*. 2015;8(3):437-46.
19. Corrado D, Link MS, Calkins H. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(1):61-72.
20. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Dejgaard LA, Chivulescu M, Leren IS, Edvardsen T, et al. Life-threatening arrhythmic presentation in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy before and after entering the genomic era; a two-decade experience from a large

- volume center. *International journal of cardiology*. 2019;279:79-83.
21. Holst AG, Winkel BG, Theilade J, Kristensen IB, Thomsen JL, Ottesen GL, et al. Incidence and etiology of sports-related sudden cardiac death in Denmark--implications for preparticipation screening. *Heart Rhythm*. 2010;7(10):1365-71.
 22. Saberniak J, Leren IS, Haland TF, Beitnes JO, Hopp E, Borgquist R, et al. Comparison of patients with early-phase arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2017;18(1):62-9.
 23. Haugaa KH, Basso C, Badano LP, Bucciarelli-Ducci C, Cardim N, Gaemperli O, et al. Comprehensive multi-modality imaging approach in arrhythmogenic cardiomyopathy-an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017;18(3):237-53.
 24. Edvardsen T, Haugaa KH. Imaging assessment of ventricular mechanics. *Heart (British Cardiac Society)*. 2011;97(16):1349-56.
 25. Saberniak J, Leren IS, Haland TF, Beitnes JO, Hopp E, Borgquist R, et al. Comparison of patients with early-phase arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and right ventricular outflow tract ventricular tachycardia. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;18(1):62-9.
 26. Wilde AA, Behr ER. Genetic testing for inherited cardiac disease. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10(10):571-83.
 27. Corrado D, Wichter T, Link MS, Hauer R, Marchlinski F, Anastasakis A, et al. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J*. 2015;36(46):3227-37.
 28. Lie OH, Dejgaard LA, Saberniak J, Rootwelt C, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Harmful Effects of Exercise Intensity and Exercise Duration in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy. *JACC Clinical electrophysiology*. 2018;4(6):744-53.
 29. Cadrin-Tourigny J, Bosman LP, Nozza A, Wang W, Tadros R, Bhonsale A, et al. A new prediction model for ventricular arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Eur Heart J*. 2019.
 30. Lie OH, Rootwelt-Norberg C, Dejgaard LA, Leren IS, Stokke MK, Edvardsen T, et al. Prediction of Life-Threatening Ventricular Arrhythmia in Patients With Arrhythmogenic Cardiomyopathy: A Primary Prevention Cohort Study. *JACC Cardiovascular imaging*. 2018;11(10):1377-86.
 31. Gilljam T, Haugaa KH, Jensen HK, Svensson A, Bundgaard H, Hansen J, et al. Heart transplantation in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy - Experience from the Nordic ARVC Registry. *International journal of cardiology*. 2018;250:201-6.
 32. Rootwelt-Norberg C, Lie OH, Dejgaard LA, Chivulescu M, Leren IS, Edvardsen T, et al. Life-threatening arrhythmic presentation in patients with arrhythmogenic cardiomyopathy before and after entering the genomic era; a two-decade experience from a large volume center. *Int J Cardiol*. 2018.
 33. Saberniak J, Hasselberg NE, Borgquist R, Platonov PG, Sarvari SI, Smith HJ, et al. Vigorous physical activity impairs myocardial function in patients with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and in mutation positive family members. *European journal of heart failure*. 2014;16(12):1337-44.
 34. World Health Organization. What is Moderate-intensity and Vigorous-intensity Physical Activity? [web page]. WHO; 2019 [updated 26.11.2020; cited 2021 01.03.2021]. Available from: https://www.who.int/diet-physicalactivity/physical_activity_intensity/en/.
 35. Castrini AI, Lie OH, Leren IS, Estensen ME, Stokke MK, Klæboe LG, et al. Number of pregnancies and subsequent phenotype in a cross-sectional cohort of women with arrhythmogenic cardiomyopathy. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2018.
 36. Jefferies JL, Towbin JA. Dilated cardiomyopathy. *Lancet*. 2010;375(9716):752-62.
 37. Hasselberg NE, Haland TF, Saberniak J, Brekke PH, Berge KE, Leren TP, et al. Lamin A/C cardiomyopathy: young onset, high penetrance, and frequent need for heart transplantation. *European heart journal*. 2018;39(10):853-60.
 38. Japp AG, Gulati A, Cook SA, Cowie MR, Prasad SK. The Diagnosis and Evaluation of Dilated Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(25):2996-3010.
 39. Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, Haarlo J, Videbaek L, Korup E, et al. Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2016;375(13):1221-30.
 40. Skjølsvik ET, Hasselberg NE, Dejgaard LA, Lie Ø H, Andersen K, Holm T, et al. Exercise is Associated With Impaired Left Ventricular Systolic Function in Patients With Lamin A/C Genotype. *J Am Heart Assoc*. 2020;9(2):e012937.
 41. Robin JD, Magdinier F. Physiological and Pathological Aging Affects Chromatin Dynamics, Structure and Function at the Nuclear Edge. *Front Genet*. 2016;7:153.
 42. Verstraelen TE, van Lint FHM, Bosman LP, de Brouwer R, Proost VM, Abeln BGS, et al. Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction. *Eur Heart J*. 2021;42(29):2842-50.

43. Towbin JA, Lorts A, Jefferies JL. Left ventricular non-compaction cardiomyopathy. *Lancet*. 2015;386(9995):813-25.
44. Wilde AAM, Amin A. Channelopathies, genetic testing and risk stratification. *Int J Cardiol*. 2017;237:53-5.
45. Haugaa KH, Edvardsen T, Leren TP, Gran JM, Smiseth OA, Amlie JP. Left ventricular mechanical dispersion by tissue Doppler imaging: a novel approach for identifying high-risk individuals with long QT syndrome. *European heart journal*. 2009;30(3):330-7.
46. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *European heart journal*. 2015;36(41):2793-867.
47. Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, Blom N, Borggrefe M, Camm J, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: The Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J*. 2015;36(41):2793-867.
48. Fruh A, Siem G, Holmstrom H, Dohlen G, Haugaa KH. Atrial pacing combined with beta-blocker therapy: A favorable approach in young high-risk patients with Jervell and Lange-Nielsen syndrome and long QT syndrome? *Heart Rhythm*. 2016.
49. O'Hare M, Maldonado Y, Munro J, Ackerman MJ, Ramakrishna H, Sorajja D. Perioperative management of patients with congenital or acquired disorders of the QT interval. *Br J Anaesth*. 2018;120(4):629-44.
50. Staikou C, Stamelos M, Stavroulakis E. Impact of anaesthetic drugs and adjuvants on ECG markers of torsadogenicity. *Br J Anaesth*. 2014;112(2):217-30.
51. Haugaa KH, Bos JM, Tarrell RF, Morlan BW, Caraballo PJ, Ackerman MJ. Institution-wide QT alert system identifies patients with a high risk of mortality. *Mayo Clinic proceedings*. 2013;88(4):315-25.
52. Wilde AA, Antzelevitch C, Borggrefe M, Brugada J, Brugada R, Brugada P, et al. Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome: consensus report. *Circulation*. 2002;106(19):2514-9.
53. Watanabe H, Minamino T. Genetics of Brugada syndrome. *J Hum Genet*. 2016;61(1):57-60.
54. Probst V, Veltmann C, Eckardt L, Merregalli PG, Gaita F, Tan HL, et al. Long-term prognosis of patients diagnosed with Brugada syndrome: Results from the FINGER Brugada Syndrome Registry. *Circulation*. 2010;121(5):635-43.
55. Raval C, Saeed K. Anaesthetic management of a patient of Brugada syndrome for an emergency appendicectomy. *Anesthesia, essays and researches*. 2012;6(1):101-4.
56. Dendramis G, Brugada P. Intensive care and anesthetic management of patients with Brugada syndrome and COVID-19 infection. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2020;43(10):1184-9.
57. Kloesel B, Ackerman MJ, Sprung J, Narr BJ, Weingarten TN. Anesthetic management of patients with Brugada syndrome: a case series and literature review. *Can J Anaesth*. 2011;58(9):824-36.
58. Kontula K, Laitinen PJ, Lehtonen A, Toivonen L, Viitasalo M, Swan H. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: recent mechanistic insights. *Cardiovasc Res*. 2005;67(3):379-87.
59. Leren IS, Haugaa KH, Edvardsen T, Anfinsen OG, Kongsgard E, Berge KE, et al. [Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia]. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke*. 2010;130(2):139-42.
60. Pflaumer A, Davis AM. Guidelines for the diagnosis and management of Catecholaminergic Polymorphic Ventricular Tachycardia. *Heart Lung Circ*. 2012;21(2):96-100.
61. Haugaa KH, Leren IS, Berge KE, Bathen J, Loennechen JP, Anfinsen OG, et al. High prevalence of exercise-induced arrhythmias in catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia mutation-positive family members diagnosed by cascade genetic screening. *Europace : European pacing, arrhythmias, and cardiac electrophysiology : journal of the working groups on cardiac pacing, arrhythmias, and cardiac cellular electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2010;12(3):417-23.
62. Leren IS, Saberniak J, Majid E, Haland TF, Edvardsen T, Haugaa KH. Nadolol decreases the incidence and severity of ventricular arrhythmias during exercise stress testing compared with beta1-selective beta-blockers in patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Heart rhythm*. 2016;13(2):433-40.
63. Wilde AA, Bhuiyan ZA, Crotti L, Facchini M, De Ferrari GM, Paul T, et al. Left cardiac sympathetic denervation for catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *N Engl J Med*. 2008;358(19):2024-9.
64. Cheung CC, Lieve KV, Roston TM, van der Ree MH, Deyell MW, Andrade JG, et al. Pregnancy in Catecholaminergic Polymorp-

- hic Ventricular Tachycardia. JACC Clinical electrophysiology. 2019;5(3):387-94.
65. Staikou C, Stavroulakis, E. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia [web page]. Orphan Anaesthesia; 2021 [updated 01.06.2015; cited 2021 30.05.]. Available from: <https://www.orphananaesthesia.eu/en/rare-diseases/published-guidelines/catecholaminergic-polymorphic-ventricular-tachycardia/208-catecholaminergic-polymorphic-ventricular-tachycardia/file.html>.
66. Staikou C, Chondrogiannis K, Mani A. Perioperative management of hereditary arrhythmogenic syndromes. Br J Anaesth. 2012;108(5):730-44.
67. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, et al. HRS/EHRA Expert Consensus Statement on the State of Genetic Testing for the Channelopathies and Cardiomyopathies: This document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society. 2011;8(8):1308-39.
68. Bagnall RD, Weintraub RG, Ingles J, Duflou J, Yeates L, Lam L, et al. A Prospective Study of Sudden Cardiac Death among Children and Young Adults. The New England journal of medicine. 2016;374(25):2441-52.
69. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. Genet Med. 2015;17(5):405-24.