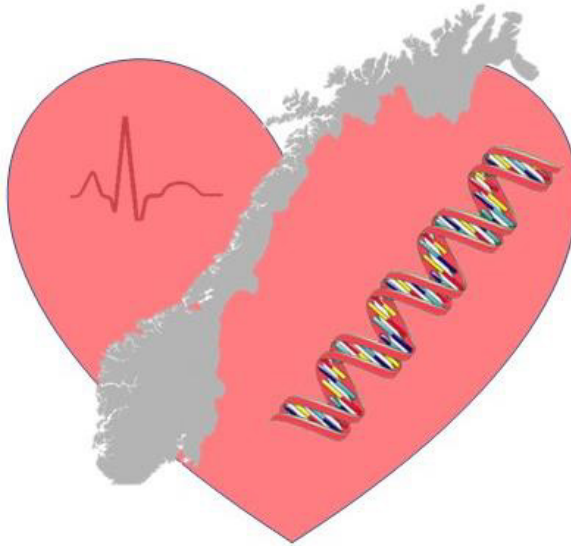


NORSKE ANBEFALINGER FOR GENETISK KARDIOLOGI



NORSKE ANBEFALINGER FOR GENETISK KARDIOLOGI

Arbeidsgruppens medlemmer/bidragsyttere

Redaktør

Kristina H. Haugaa, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Medredaktører

Maria C. Ruud, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Christine Rootwelt-Norberg, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Skrivegruppen

Kristina H. Haugaa, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
(alfabetisk)

Vibeke Marie Almaas, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Kjell Andersen, Sykehuset Innlandet, Hamar
Ole Gunnar Anfinsen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Elin Bjurstrøm, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Martin Prøven Bogsrud, Oslo universitetssykehus, Ullevål, Avdeling for medisinsk genetikk
Eirik Bratland, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Avdeling for medisinsk genetikk
Pål H. Brekke, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Isotta Castrini, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Monica Chivulescu, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Einar Skulstad Davidsen, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Hjerateavdelingen
Mette-Elise Estensen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Andreas Früh, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Barnekardiologisk avdeling
Ragnhild Glad, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø, Medisinsk genetisk avdeling
Gyri Aasland Gradek, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Avdeling for medisinsk genetikk
Gottfried Greve, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Barneklivnikken/Hjerateavdelingen
Trine Grimstad, St. Olavs hospital, Trondheim, Avdeling for medisinsk genetikk
Øyvind Hald, Universitetssykehuset Nord-Norge, Tromsø, Medisinsk genetisk avdeling
Nina Hasselberg, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Anniken Hamang, St. Olavs hospital, Trondheim, Avdeling for medisinsk genetikk
Marte Gjøel Haug, St. Olavs hospital, Trondheim, Avdeling for medisinsk genetikk
Charlotte Herland, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Avdeling for medisinsk genetikk
Jon Erik Hoff, Akershus universitetssykehus, Lørenskog
Hilde Hellebust Haaland, Ålesund Sjukehus, Helse Møre og Romsdal
Marte Jystad, Foreningen for hjertesyke barn
Ida Skrinde Leren, Diakonhjemmet sykehus, Oslo
Trond P. Leren, Oslo universitetssykehus, Ullevål, Avdeling for medisinsk genetikk
Øyvind Haugen Lie, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet

Jørn Asle Lillebø, Ålesund Sjukehus, Helse Møre og Romsdal
Erik Lyseggen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Jan Pål Loennechen, St. Olavs hospital, Trondheim
Kristin Nordvoll, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Alf Åge Pettersen, Ringerike sykehus, Hønefoss
Christine Rootwelt-Norberg, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet
Maria C. Ruud, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Ida Mette Rønningen, St. Olavs hospital, Trondheim, Avdeling for medisinsk genetik
Eystein Skjølsvik, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Marit Kristine Smedsrud, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Barnekardiologisk avdeling
Torkel Steen, Oslo universitetssykehus, Ullevål, Hjertemedisinsk avdeling
Morten Svalebjørg, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Anestesiavdelingen
Ida Wiig Sørensen, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Avdeling for medisinsk genetik
Helene Thon, Foreningen for hjertesyke barn
Eivind Westrum Aabel, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet
Nina Øyen, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Avdeling for medisinsk genetik

Bidragstere:

Kristoffer Andresen, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus,
Rikshospitalet
Erlend Aune, Sykehuset i Vestfold, Tønsberg
Jan Otto Beitnes, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Hanne Bjørnstad, Nordlandssykehuset, Bodø
Harald Brunvand, privatpraktiserende kardiolog, Arendal
Gerd Synnøve Bryne, Stavanger universitetssykehus
Noreen Butt, Stavanger universitetssykehus
Harald Dalen, Sykehuset i Vestfold, Barneavdelingen
Lars Dejgaard, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Thor Edvardsen, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Ingeborg Fagerli, Norlandssykehuset, Barneavdelingen
Lars Erik Gevelt, privatpraktiserende kardiolog, Tønsberg
Erik Gjertsen, Viken sykehus, Drammen
Finn Tore Gjestvang, Sørlandet sykehus, Kristiansand
Bjørn Arild Halvorsen, Sykehuset Østfold, Kalnes
Tore Hassel, St. Olavs hospital, Barneavdelingen
Finn Hegbom, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Tobias Herrscher, Lovisenberg Diakonale sykehus, Oslo
Torbjørn Holm, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Trine Fink, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Per Ivar Kaaresen, Universitetssykehuset Nord-Norge, Barneavdelingen
Håvard Keilegavlen, Haukeland universitetssykehus, Bergen, Hjerteavdelingen

Erik Kongsgård, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Aslak Widerøe Kristoffersen, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Barnekardiologisk avdeling
Brede Kvisvik, Sørlandet sykehus, Kristiansand
Hans Henrik Odland, Oslo Universitetssykehus, Rikshospitalet, Barnekardiologisk avdeling og Arytmiseksjonen, Kardiologisk avdeling
Hanni Petersen, Foreningen for hjertesyke barn
Ole Rossvoll, St. Olavs hospital, Trondheim
Jørg Saberniak, Akershus universitetssykehus, Hjertemedisinsk avdeling
Sebastian I. Sarvari, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Knut Sevre, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet, Kardiologisk avdeling
Helge Skulstad, ProCardio, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
Dag Sulheim, Sykehuset Innlandet, Lillehammer, Barneavdelingen
Per Anton Sirnes, privatpraktiserende kardiolog, Moss
Tonje Stava, Oslo universitetssykehus, Ullevål, Avdeling for medisinsk genetikk
Pål Tande, Universitetet Nord-Norge, Tromsø
Synøve Nepstad Thomassen, Sørlandet sykehus, Barneavdelingen
Anders Thorstensen, St. Olavs hospital, Trondheim, Hjertemedisinsk avdeling
Gunnar Wik, Sørlandet sykehus, Barneavdelingen
Ole Fredrik Zimmer, Akershus universitetssykehus, Lørenskog
Stein Ørn, Stavanger Universitetssykehus

Design og sats:	Eivind S. Platou
Trykk:	Møklegaards Trykkeri AS ISSN 0803-3668

INNHOOLD

Forord av FFHB.....	7
Hensikten med anbefalingen og forord av redaktøren.....	9
Innledning.....	10
Kort generell informasjon om genetiske hjertesykdommer.	10
Ordforklaring	12
Terminologi	12
Generelle aspekter ved genetisk kardiologi.....	13
Klinisk utredning.....	13
Diagnostisk gentest	13
Prediktiv gentest.....	14
Genetisk veiledning	14
Kardiomyopati	16
Hypertrofisk kardiomyopati.....	16
Definisjon.....	16
Prevalens.....	16
Etiologi.....	16
Symptomer.....	16
Utredning.....	17
Apikal hypertrofisk kardiomyopati	18
Differensialdiagnoser ved gen-negativ HCM.....	19
Behandling.....	21
Prognose	24
Konsekvenser for idrettsaktivitet, og generelle råd	24
Graviditet.....	25
Forholdsregler ved anestesi	25
Oppfølging av HCM-pasienter lokalt eller ved senter med spesialkompetanse	26
Arytmogen kardiomyopati.....	27
Definisjon.....	27
Prevalens.....	27
Etiologi.....	27
Symptomer.....	27
Utredning.....	27
Behandling.....	34
Oppfølging.....	35
Prognose	36
Konsekvenser for idrett.....	36
Dilatert kardiomyopati.....	37
Definisjon.....	37
Prevalens.....	37
Etiologi	37
Symptomer.....	37
Utredning.....	37
Behandling.....	38

Prognose	38
Risikostratifisering for plutselig død	38
Konsekvenser for idrett	38
Graviditet	39
Spesifikke DCM gener	39
Lamin A/C mutasjoner	39
Behandling	40
Konsekvenser for idrett	40
Graviditet	40
Oppfølging genotype positive Lamin A/C-pasienter uansett fenotype	41
Titin-mutasjoner	41
Graviditet	41
Troponin-mutasjoner	41
RBM20 mutasjoner	41
PLN (phospholamban) mutasjoner	41
ICD vurdering	42
Konsekvenser for idrett	42
Graviditet	42
Venstre ventrikkel non-compaction kardiomyopati (VVnC)	42
Definisjon og diagnose	42
Prevalens	42
Utredning	43
Behandling	43
Prognose	43
Risikostratifisering for plutselig død	44
Konsekvenser for idrett	44
Graviditet	44
lonekanalsykdommene	45
Lang QT-tid-syndrom	45
Definisjon	45
Prevalens	45
Etiologi	45
Symptomer	46
Utredning	46
Behandling	47
Prognose	48
Risikostratifisering for plutselig død og ICD-indikasjoner	48
Medikamenter som må unngås	49
Konsekvenser for idrett	49
Graviditet	49
Forholdsregler ved anestesi	50
Ervervet lang QT-tid	51
Brugada syndrom	52
Definisjon	52
Prevalens	52
Etiologi	52
Symptomer	52

Utredning.....	52
Utredning og oppfølging	52
Behandling.....	55
Arytmistorm	55
Prognose	56
Risikostratifisering for plutselig død	56
Medikamenter som må unngås.....	56
Konsekvenser for idrett	57
Graviditet	57
Forholdsregler ved anestesi	57
Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT)	58
Definisjon.....	58
Prevalens.....	58
Etiologi	58
Symptomer.....	58
Utredning.....	59
Behandling.....	59
Prognose	60
Risikostratifisering for plutselig død	60
Konsekvenser for idrett	60
Graviditet	60
Forholdsregler ved anestesi	61
Spesielle tilstander.....	62
Preimplantasjonsgenetisk diagnostikk (PGD)	62
Genetisk utredning av personer som har overlevd hjertestans.....	63
Genetisk utredning ved plutselig død.....	64
Genetisk testing av barn.....	64
Sykepleie til pasienter med genetisk hjertesykdom	64
Referanser	66
Appendix	70
Grunnprinsipper for medisinsk-genetisk utredning og veiledning	70
Medisinsk genetisk utredning ved medisinsk genetiske avdelinger	70
Nomenklatur	71
Molekylær genetisk undersøkelse og fortolkning av genetiske varianter	71
Medisinsk genetik i Norge	73
Bioteknologiloven og Nasjonal veileder for genetiske undersøkelser i helsetjenesten	73
Brev til behandlende leger av LQTS pasienter til operasjon og narkose:	
Forholdsregler pre- per og post operativt	74
Generell informasjon om risikofaktorer og forholdsregler ved LQTS.....	75
Informasjon om bruk av legemidler ved Brugada syndrom	76
Legemidler/substanser som skal unngås	76
Legemidler/substanser som helst skal unngås.....	76
Risikofaktorer og forholdsregler ved Brugada syndrom	77
Informasjon og råd til skole og barnehage vedrørende barn med genetisk hjertesykdom...78	

FORORD AV FFHB

Foreningen for hjertesyke barn (FFHB) har i løpet av de siste årene hatt økende fokus på familier med genetisk hjertesykdom. Stadig flere tar kontakt med vår organisasjon med formål om å skaffe seg mer kunnskap og informasjon om egen diagnose. Mange opplever å være godt ivaretatt gjennom den oppfølging som helsevesenet gir. Likevel får vi også tilbakemeldinger om at kvaliteten på tjenestene ikke alltid samsvarer med de behov og forventinger som familien har. Kanskje gjelder dette spesielt behovet for tilpasset kunnskap og informasjon.

I dag vet vi at de enkelte sykehus og fagmiljø i Norge praktiserer ulik behandling av hjertebarn/ungdom/ung voksen og deres familier. Alle sykehus burde hatt minst en kardiolog med særskilt kunnskap på feltet. Lokal oppfølging og tilhørighet er viktig for alle pasienter.

Så langt har vi heller ikke hatt noen Nasjonale anbefalinger for behandling og oppfølging av de genetiske hjertesykdommene. Vi vet at feil behandling kan være risikabelt, på samme måte som at riktig behandling kan øke både livskvalitet og livslengde. Manglende kunnskap på enkelte sykehus kan skape både økt risiko og unødvendige komplikasjoner og bivirkninger for pasientene. Også for helsepersonell som ikke vet nok om sykdommen de skal behandle er dette krevende. Pasientene søker dessuten informasjon og erfaringsutveksling med andre pasienter, og via sosiale medier får de kjennskap til at presumptivt like diagnoser får ulik behandling, blant annet avhengig av hvilken del av landet de bor i. En god del av henvendelsene til vår organisasjon handler om nettopp dette. Økt kompetanse, og en bedre kommunikasjon mellom sykehusene og de enkelte fagmiljøene, vil kunne gi en mer enhetlig praksis. Et tettere og mer systematisk samarbeid mellom leger og helsepersonell på ulike sykehus i Norge - og også mellom fagmiljøer innad på det enkelte sykehus - vil gjøre behandlingen av pasientene bedre.

På bakgrunn av dette har FFHB finansiert både utarbeidelsen av Nasjonale anbefalinger for genetisk kardiologi, og et stort antall pasientbrosjyrer rettet mot ulike diagnoser. Anbefalingene skal være et arbeidsredskap for helsepersonell i deres daglige møter med pasientene. Pasientbrosjyrene skal hjelpe både helsepersonell og pasienter til økt kunnskap og trygghet. I tillegg finnes artikler og kvalitetssikret fagstoff på www.ffhb.no.

FFHB har i mange år vært opptatt av reell brukermedvirkning. Brukermedvirkning har verdi i seg selv, og bidrar til bredere perspektiver. Brukermedvirkning kan også bidra til økt treffsikkerhet i utforming og gjennomføring av både individuelle og generelle tjenester. FFHB vil sterkt oppfordre alle berørte til å ta brukermedvirkning på alvor, også når det gjelder genetisk hjertesykdom, på individ, tjeneste og systemnivå, i praktisk hverdag og i forskning. Dersom brukermedvirkning skal være noe mer enn et honnørbegrep må både brukere og fagmiljø bidra til det.

Gratulerer med Nasjonale anbefalinger, og gratulerer med ni nye pasientbrosjyrer om genetisk hjertesykdom. I FFHB er vi sikre på at dette er et stort steg i riktig retning for bedre pasientbehandling for barn, unge, voksne og familier som lever med slik sykdom.

Oslo, 01.07.2021

Helene Thon
Generalsekretær
Foreningen for hjertesyke barn

Marte A. Jystad
Spesialrådgiver
Foreningen for hjertesyke barn

HENSIKTEN MED ANBEFALINGEN OG FORORD AV REDAKTØREN

Det har frem til nå ikke foreligget en norsk nasjonal anbefaling for diagnostikk, oppfølging og behandling av pasienter med genetiske hjertesykdommer. Pasientene utredes, behandles og følges ulikt avhengig av hvor i landet de bor. Hensikten med denne anbefalingen er å gi felles veiledning for håndtering av genetiske kardiologiske sykdommer i Norge, samt å gi en generell innføring til helsepersonell som kommer i kontakt med denne pasientgruppen.

Vi har vært heldige med et godt og fruktbart samarbeid med pasientorganisasjonen «Foreningen for hjertesyke barn» (FFHB). FFHB har finansiert dette prosjektet og har bidratt underveis med innspill og kommentarer. Vi er takknemlige for at FFHB ser verdien i å satse på et dokument som dette. Brukermedvirkning er helt essensielt for å oppnå målet med økt kompetanse og enhetlig og god behandling av pasienten med genetisk hjertesykdom.

Et stort antall kollegaer fra hele landet har arbeidet med dokumentet og har gitt sine tilbakemeldinger i flere omganger. En tverrfaglig gruppe med kardiologer, barneleger, genetikere, anestesileger, kardiologiske sykepleiere og representanter fra pasientorganisasjonen har jobbet sammen. Vi har hatt et stormøte med felles og nyttig diskusjon. Takk til alle dere som har lagt ned tid for å forbedre behandlingen av denne pasientgruppen og som har gjort det mulig for oss å samle faget nasjonalt.

Vi er glade for at Norsk Cardiologisk selskap har gitt sin tilslutning til dokumentet og at det kan trykkes som særtrykk til Hjerteforum. Dette vil hjelpe til å nå ut til alle kardiologer i Norge og spre dokumentet. Vi vil oppdatere dokumentet jevnlig og en oppdatert versjon er å finne på NCS.no.

Takk til alle involverte. Vi ønsker at dokumentet kommer pasientene til nytte.

Oslo 20.09.21

Kristina Haugaa

Seksjonsoverlege, kardiologisk poliklinikk, Oslo Universitetssykehus,
Rikshospitalet, Førstemanuensis, Universitetet i Oslo

INNLEDNING

Kort generell informasjon om genetiske hjertesykdommer.

Genetiske kardiologiske sykdommer er en heterogen sykdomsgruppe, men med flere viktige fellesnevner. For flere av diagnosene kan sykdommen presentere seg i form av akutte livstruende hendelser, som kompleks ventrikulær arytmi og hjertestans. I andre tilfeller vil pasienten presentere seg sent i sykdomsforløpet, med store irreversible patologiske forandringer i hjertet. For noen sykdommer kan begge de overnevnte presentasjonsformer forekomme, slik at heterogenisiteten også kan være stor innenfor hver enkelt diagnose. Dette gjelder både penetrans og fenotype. Noen pasienter med påvist mutasjon kan gå igjennom hele livet uten å utvikle sykdom, mens andre med samme mutasjon utvikler sykdommen i ung alder. I en del tilfeller presenterer pasienten seg med uspesifikke symptomer og funn, noe som vanskeliggjør diagnostikken og understreker viktigheten av en god anamnese.

Hos cirka halvparten av alle pasienter med fenotypen kardiomyopati eller kanalopati påvises det en sykdomsfremkallende mutasjon, med noe variasjon i andelen mutasjonspositive mellom de ulike diagnosene. I de fleste tilfeller foreligger autosomal dominant arvegang, som betyr at hver førstegradsslektning har 50% sannsynlighet for å ha arvet mutasjonen. Når en pasient får diagnostisert genetisk hjertesykdom, og man finner en spesifikk mutasjon, vil dette utløse genetisk kaskadetesting av slektninger. Man får da ofte identifisert flere nye pasienter, mange asymptotiske på diagnosetidspunktet. Mutasjonspositive familiemedlemmer skal følges av helsevesenet, mens de mutasjonsnegative ikke har forhøyet risiko for den aktuelle sykdommen og følgelig ikke trenger videre oppfølging. I de tilfeller hvor mutasjon ikke påvises hos indekspasienten, men man fortsatt mistenker arvelig sykdom, kan det også være aktuelt å utrede og følge familiemedlemmer.

Familieutredning kan ha store konsekvenser: både psykisk, sosialt, arbeidsmessig, for idrett, forsikringer osv. Det kreves

derfor utfyllende informasjon og samtykke før man eventuelt starter en genetisk utredning av asymptotiske familiemedlemmer.

Genetisk kardiologi er et fagområde som har gjennomgått stor utvikling de senere årene. Antall kjente patogene mutasjoner og forståelsen av disse har økt raskt, men det er fremdeles mange ubesvarte spørsmål. For mange påviste mutasjoner er det usikkerhet knyttet til om de representerer sjeldne normalvarianter eller er sykdomsfremkallende. Dette gjør at svar på genetisk undersøkelse må tolkes med forsiktighet og i samråd med genetikere og molekylærbiologer. For ytterligere informasjon om medisinsk-genetiske analyser henviser vi til <https://genetikportalen.no/>.

Diagnostikk, behandling og oppfølging av genetiske hjertesykdommer er som hovedregel en kardiologisk spesialisert oppgave og bør med fordel utføres av et dedikert team. Det er imidlertid viktig at klinikere i andre fagområder er kjent med sykdommene, slik at udiagnostiserte raskt kan henvises til vurdering ved riktig instans. Det samme gjelder når pasienter med kjent sykdom får endringer i symptombildet. Videre er dette en pasientgruppe som den generelle kardiolog vil møte i ulike sammenhenger, både i form av fenotype-positive individer og mutasjonsbærere som (foreløpig) ikke har utviklet sykdom. Den allmenne oppfølgingen av disse pasientene foregår i regi av fastlege. Mange fastleger og annet helsepersonell kan derfor tenkes å ha nytte av disse anbefalingene.

Når det gjelder behandling av pasienter, eksisterer det ingen formelle kriterier eller sertifisering innenfor de ulike genetiske hjertesykdommene. Alle sykehus bør ha en kardiolog med noe kompetanse innenfor området. Det er viktig med kurs og mulighet for hospitering på sykehusene med ekspertise. Det bør etableres et nettverk for genetiske hjertesykdommer, slik at behandlende lege kan konferere og henvide videre ved behov. For mange pasienter er lokal oppfølging viktig.

De barnekardiologiske miljøene rundt om i landet er små, med varierende erfaring og kunnskap. I noen geografiske

områder er det økt prevalens av enkelte genetiske sykdommer, som f.eks LQTS i Agder og Trøndelag. Dette krever økt lokal ekspertise.

For å avgrense denne anbefalingen har vi ikke inkludert muskeldystrofier, aortopatier, bindevevssykdommer, GUCH (Grown-Ups with Congenital Heart disease) tilstander som bikuspid aortaklaff og mitochondrial genetisk sykdom.

Det er viktig å understreke at dette dokumentet er en veiledning. Utredning, behandling og oppfølging må tilpasses lokale vurderinger og den enkelte pasientens egne ønsker.

Anbefalingen inneholder:

1. De viktigste sykdommene som inngår i diagnosegruppen genetiske hjertesykdommer
2. Kort beskrivelse av de aktuelle sykdommene
3. For hver enkelt sykdom gis en anbefaling vedrørende
 - a. Klinisk utredning
 - b. Genetisk utredning
 - c. Behandling
 - d. Oppfølging
 - e. Konsekvenser for idrett, graviditet og anestesi
 - f. Prediktiv genetisk testing av friske familiemedlemmer
 - g. Oppfølging og eventuelt behandling av mutasjonspositive familiemedlemmer
 - h. Forslag til organisering av sykehusutredning, behandling og oppfølging
4. Anbefalingen har også som hensikt å bidra til oppdatert pasientinformasjon

ORDFORKLARING

Terminologi

Indekspasient (også kalt proband)	Den første personen i en familie som får diagnosen.
Heterozygot	Å ha en genkopi som skiller seg fra referansesekvensen.
Homozygot	Begge genkopiene (samme gen) har identisk mutasjon i samme posisjon. Brukes ofte ved recessive sykdommer, der foreldrene oftest er heterozygote, og barna har risiko for å bli homozygote ved å arve en mutasjon fra hver av foreldrene.
Sammensatt heterozygot	To ulike genfeil (oftest i ulike posisjoner), men i samme gen.
Dobbel heterozygot	Ulike mutasjoner i ulike gener. Dette kan man for eksempel se ved HCM, og da vanligvis med en mer alvorlig sykdomsmanifestasjon.
Genotype	Gensammensetning eller den informasjon som ligger i genene hos en person. Ofte brukes det om hvilken sammensetning / forandring en person har for et gitt gen / posisjon i genet.
Fenotype	Summen av egenskaper hos et individ. I denne sammenhengen betyr det ofte «sykdomspresentasjon/tilstand».
Penetrans	Genfeilens «gjennomslagskraft» - angis vanligvis som et prosenttall – altså hvor mange som blir syke (i noen grad) av «genfeilen» i en viss alder.
Ekspressivitet	Sykdomsvariasjon – det kliniske bildet kan variere intra- eller interfamilært selv med samme mutasjon.
Multifaktoriell arvegang	Samspill mellom ett eller flere gener og miljø i arvegangen
Mutasjon	Forandring i arvematerialet. Med mutasjon menes i dette dokumentet en genforandring som er sikkert sykdomsgivende
Polygen arvegang	Flere gener spiller inn og må arves for at sykdom skal oppstå
Monogen arvegang	Mutasjoner i ett spesifikt gen gir sykdom
Autosomal dominant arvegang	En mutasjon i en av genkopiene er tilstrekkelig for å utvikle sykdom. Ved nedarvning vil statistisk sett 50 % av barna arve mutasjonen. Dette er den vanligste arvegangen ved arvelig hjertesykdom.
Autosomal recessiv arvegang	Det må foreligge mutasjon i begge genkopiene (ofte nedarvet fra hver av foreldrene) for at sykdommen skal utvikles.
X-bundet recessiv arvegang	Kjønnsbundet arv. Kvinner er uaffiserte bærere av mutasjon på X-kromosomet, mens gutter blir syke. Unntaksvis ses syke kvinner (ofte med mildere fenotype). Risiko for at en kvinnelig bærer får en syk gutt er 25 %. Det er 50 % risiko for at jenter arver bærerskapet. Fedre kan ikke overføre X-bundne sykdommer til sine sønner, mens alle døtrene vil bli bærere.
VUS/variant av usikker betydning	Hvis den genetiske utredningen avdekker en mutasjon, vil denne klassifiseres som en av følgende typer: sikker patogen, sannsynlig patogen, variant av usikker betydning (VUS), sannsynlig benign eller sikker benign. Med andre ord er det knyttet usikkerhet til patogenisiteten ved mutasjoner av typen VUS. I slike tilfeller bør videre oppfølging av familiemedlemmer diskuteres med genetisk kardiolog. Se appendix for mer utfyllende beskrivelse av tolkning av genetiske varianter.

GENERELLE ASPEKTER VED GENETISK KARDIOLOGI

Klinisk utredning

Første ledd vil være å utrede den symptomatiske pasienten med anamnese, klinisk undersøkelse og supplerende undersøkelser. Genetiske undersøkelser vil ofte utføres relativt sent i utredningsforløpet, og det kan ta en stund å få svar på undersøkelsen (11-14 dager). Som hovedregel er det sykdomsbildet som styrer behandling og videre oppfølging av pasienten. Indikasjoner for gentest omhandles under hvert sykdomsbilde.

Sykehistorie (anamnese): Det skal vektlegges klassiske hjertelaterte symptomer som tung pust (dyspne), hjertebank, brystmerter, svimmelhet, besvimelse (synkope) og nesten-besvimelse (nærsynkope). I denne pasientgruppen vil særlig synkope og nærsynkope være viktig anamnestic informasjon, og om dette har skjedd i relasjon til fysisk aktivitet. Videre er en god familieanamnese viktig, med særlig fokus på kjente hjertesykdommer og plutselig død i ung alder (inkludert av antatt andre årsaker, f.eks. uforklarlige drukninger og ulykker). Spørsmål om "hjertesykdom i familien" kan ofte gi et negativt svar og det kan derfor med fordel spørres spesifikt om far, mor, søsken, barn, osv.

EKG: 12-kanalers EKG er sentralt i utredningen. Unormal hjerterytme og hjerterefrekvens, unormal AV-overledning, unormal hjerteakse, QRS morfologi, spenning og varighet, samt forstyrrelser i repolariseringstid og akse kan være et signal om en til grunnliggende arvelig hjertesykdom.

Senpotensial-EKG (SAEKG) brukes i mindre grad, men ofte ved arytrogen kardiomyopati.

Arbeids-EKG: er ofte nyttig for enten å fremprovosere anstrengelsesutløste arytmier, vurdere arbeidskapasitet og puls- og BT-respons, eller ved vurderinger vedrørende treningsråd.

Langtids EKG-registreringer: Både 24-t EKG (Holter) og ukes-registreringer (bærbar arytmi-detektor) er meget viktige i oppfølgingen av genetiske hjertesykdom-

mer, og er ofte avgjørende for beslutninger om ICD indikasjon.

Ekkokardiografi: Konvensjonell transthorakal ekkokardiografisk undersøkelse bør utføres hos alle pasienter hvor det mistenkes underliggende arvelig hjertesykdom. Om utredningen av arytmogene tilstander ikke viser patologi ved ekkokardiografisk undersøkelse, kan det foreligge arvelig ionekanalsykdom eller pre-strukturell kardiomyopati.

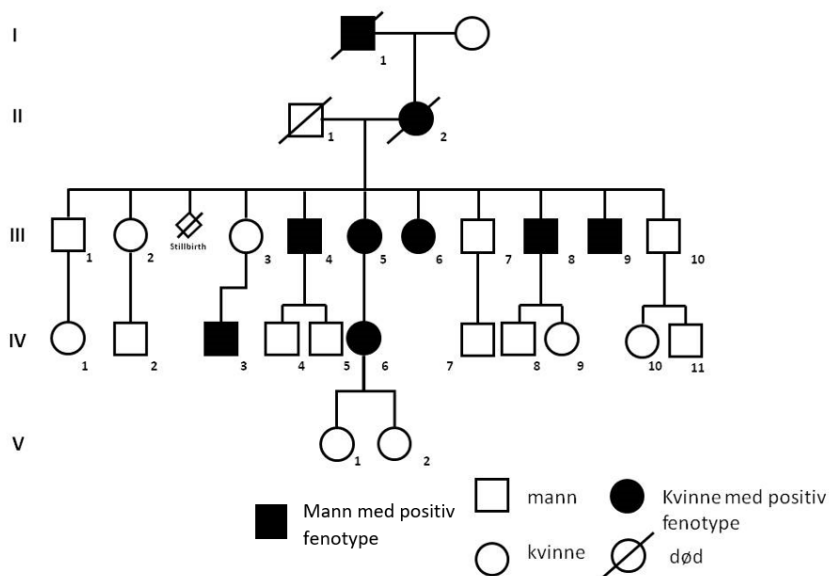
Magnetisk resonans-tomografi (MR): MR-bilder har svært god romoppløselighet, og gir derfor mye informasjon om volum og struktur, og brukes hyppig ved kardiomyopati. Ved arytrogen kardiomyopati inngår MR i det diagnostiske panelet. Ved hypertrofisk og dilatert kardiomyopati, er MR nyttig for å vurdere fibrosegrad. MR er også nyttig for å vurdere anatomen og patologien ved manglende innsyn ekkokardiografisk.

Computer-tomografi (CT): Brukes i dag hovedsakelig differensialdiagnostisk eller for å utelukke samtidig koronarsykdom i utredningen av genetiske hjertesykdommer.

Elektrofysiologiske undersøkelser: I helt spesielle tilfeller kan det være nyttig med elektrofysiologiske undersøkelser for å diagnostisere uavklarte arytmitilstander og ved mistanke om ventrikkeltakykardi uten strukturell hjertesykdom (eks: RVOT-VT). Programmert ventrikkelstimulering er indisert i helt spesielle tilfeller i forhold til risikovurdering ved Brugada syndrom, men brukes ellers sjeldent ved de genetiske kardiomyopatiene.

Diagnostisk gentest

Dersom en mistenker at pasientens hjertesykdom skyldes arvelige sykdom, kan en tilby molekylærgenetisk utredning i form av en **diagnostisk gentest** for om mulig å finne årsak til hjertesykdommen. Et eventuelt funn av en sykdomsgivende variant hos en syk person kan også ha store konsekvenser for øvrige familiemedlemmer, og pasienten



*Figur 1: Slektstre
 Familietre med autosomal dominant arvegang.
 I første generasjon (I) har far (I) positiv fenotype. Datteren (II-2) har også positiv fenotype. Denne datteren får 10 levende barn og et dødfødt barn. Halvparten av de levende barna utvikler positiv fenotype. Vi ser at III-3 har negativ fenotype, men får en sønn med positiv fenotype. Hun må dermed være «genotype-positiv fenotype-negativ»
 Ved dominant arvegang er det 50% sannsynlighet for arv til hvert barn, men tilfeldigheter vil avgjøre hvor mange som arver mutasjonen. For eksempel har både III-4 og III-8 2 friske barn selv om 50% av disse skulle arve mutasjonen statistisk sett.*

bør informeres godt i forkant av den diagnostiske gentesten.

Relevante familieopplysninger, i tillegg til utfyllende opplysninger om sykehistorie og kliniske funn som nevnt over, er av stor betydning å påføre rekvisisjonen for en diagnostisk gentest, slik at det medisinsk-genetiske laboratorium velger den mest optimale molekylær-genetiske undersøkelsen.

Prediktiv gentest

Dersom det påvises en sykdomsgivende variant i relevant gen som er forbundet med hjertesykdommen, kan en tilby friske familiemedlemmer en **prediktiv gentest** for om mulig vite mer om fremtidig risiko for hjertesykdom. Bioteknologilovens påbyr genetisk veiledning ved prediktiv gentesting. Friske personer som ønsker prediktiv gentest skal ha genetisk veiledning i forkant og gi sitt skriftlig samtykke til testingen.

Prediktive gentester av barn gjøres

ved ulik alder avhengig av hvilken av de genetiske hjertesykdommene som forekommer i familien. Se egne kapitler.

Genetisk veiledning

Målsetting med genetisk veiledning ved arvelige hjertetilstander er å gi pasient og deres familier et tilbud om medisinsk genetisk utredning og oppfølging, samt å øke kunnskap om aktuell hjertesykdom blant pasienter og deres familier. Emner som gjennomgås er pasientens og familiemedlemmers eventuelle hjertesykdom og hjertesymptomer, samt hjertesykdommens forekomst, klinikk, prognose, arvegang, gener, mutasjoner og behandlingsprinsipper, hvor spørsmål rundt gentest, fordeler og begrensninger vektlegges særlig. Dersom pasienten skal ta beslutningen om egne genetisk undersøkelser og for eventuelle barn, er det en forutsetning at den det gjel-

der har fått tilstrekkelig god informasjon om tilstanden og konsekvensene av den.

Svaret på en diagnostisk gentest kan ha stor betydning for pasienten selv og de øvrige familiemedlemmer. Kunnskap om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene, og under veiledningen diskuterer man konsekvenser, vanlige reaksjoner og mulige strategier for å håndtere risiko for arvelig sykdom.

Hvem kan gi genetisk veiledning

Det er de medisinske genetiske avdelingene som har ansvar for den genetiske veiledningen. Veiledningen kan gis individuelt eller til familien som helhet. Ved noen sykehus er det oppbygget egen kardiologisk kompetanse på veiledning som derfor kan utføres lokalt.

I dag tilbys medisinsk genetisk veiledning ved følgende avdelinger som også har regionsansvar:

- Haukeland Universitetssykehus (Helse Vest)
- St. Olavs hospital (Helse Midt)
- Universitetssykehuset Nord-Norge (Helse Nord)
- Oslo universitetssykehus (Helse Sør Øst)
- Sykehuset i Telemark

På www.genetikportal.no finnes til enhver tid oppdatert informasjon om analysetilbud for genetisk testing i Norge. Her finnes også rekvisisjonsskjema.

Videre informasjon om genetisk testing og veiledning finnes i appendix.

KARDIOMYOPATIER

Kardiomyopati er primære hjertemuskel-sykdommer som gir strukturelle og funksjonelle forstyrrelser i hjertet (1). Diagnosen stilles etter eksklusjon av andre bakenforliggende årsaker som iskemisk hjertesykdom, hjerteklaff-sykdom, hypertensjon og medfødte hjertemisdannelser. Kardiomyopati er en relativt heterogen sykdomsgruppe, og den kliniske presentasjonsformen kan variere betydelig hos pasienter med samme diagnose. I en del tilfeller vil pasienten presentere seg med klassiske strukturelle forandringer i hjertet, mens i andre tilfeller vil pasienten få symptomer før tydelige strukturelle forandringer er synlige. Det er i sistnevnte tilfelle at den diagnostiske vurderingen kan være særlig utfordrende. Det samme gjelder risikostratifisering, ettersom fravær av tydelig strukturell patologi ikke behøver å bety lav risiko for livstruende arytmier.

I litteraturen oppgis typisk at man påviser en mutasjon som årsak til sykdom i over halvparten av kardiomyopati-tilfellene, men så høy treffprosent får man bare ved sterk seleksjon av pasienter med klassisk sykdom og betydelig familiehistorie. Med rimeligere genetisk utredning og således lavere terskel for testing er treffprosenten i Norge 10-20%. Ofte rekvireres nok genetisk utredning litt for «å utelukke» en genetisk årsak, selv om flere andre ikke-genetiske faktorer kan være til stede. For pasienter med negativ genetisk utredning er det en klinisk utfordring å avgjøre om disse skal følges som familiære kardiomyopati uten påvist genetisk årsak (og hvor friske slektninger da følges klinisk), eller som idiopatiske enkeltstående tilfeller der man videre kun følger opp pasienten selv.

Hypertrofisk kardiomyopati

Definisjon

Ved hypertrofisk kardiomyopati (HCM) ses økt veggtykkelse av hjertemuskelen (venstre ventrikkelhypertrofi) uten at det kan forklares av vanligere tilstander som høyt blodtrykk eller klaffefeil (2). Veggtykkelsen er ofte asymmetrisk, og gjerne mest uttalt i det interventrikulære septum. Det

kan føre til obstruksjon av venstre ventrikels utløpstrakt (LVOT), såkalt hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati (HOCM) med varierende grad av systolisk fremoverrettet bevegelse av mitralklaffen (systolic anterior motion; SAM).

Prevalens

Prevalensen av HCM er ca 1:500.

Etiologi

HCM skyldes hovedsakelig mutasjoner i gener som koder for ulike proteiner i sarkomerene, som er en del av det kontraktile apparatet i hjertemuskelcellen (3). Resultatet er hypertrofi av hjertemuskelcellene, og økt mengde myokardfibrose og «disarray» («disarray»); begrenset område med hjertemuskelceller i et kaotisk/uordnet mønster). Hos litt over halvparten av pasientene påvises en HCM-relatert mutasjon. Arvegangen er hovedsakelig autosomal dominant. En rekke system sykdommer og andre arvelige og ikke-arvelige tilstander kan imidlertid også gi hypertrofi, som f.eks. avleiringssykdommer (*amyloidose*; *AL-amyloidose*, *senil TTR amyloidose*, *familier TTR-amyloidose*, *Anderson-Fabry*, *Glykogenavleiringssykdommer*; *Pompes sykdom*, *Danons sykdom*), utviklingssyndromer (*Noonan syndrom*, *LEOPARD syndrom*), nevromuskulære sykdommer (*Friedreich's ataksi*), mitokondriesykdommer (*MELAS*, *MERFF*) m.fl. HCM kan også være medikamentindusert (*anabole androgene steroider*, *Takrolimus*). Diagnostiske utfordringer oppstår ved HCM med samtidig hypertensjon og/eller hjerteklaffefeil, isolert basal septal hypertrofi hos eldre og fysiologisk hypertrofi hos idrettsutøvere. Det kan også være vanskelig å skille mellom langtkommet HCM med begynnende hjertesviktutvikling og dilatert kardiomyopati (DCM).

Symptomer

En stor andel av pasientene med HCM er asymptomatiske, mens andre kan ha uttalte symptomer og utvikle livstruende arytmier og hjertesvikt (2). De vanligste sympto-

mene er dyspne, brystmerter, palpitasjoner, svimmelhet, samt synkope/nærsynkope og hjertestans. HCM er den vanligste årsaken til plutselig død blant unge idrettsutøvere i USA (4). Ved utløpsobstruksjon er symptomene ofte anstrengelsesrelaterte.

Utredning

Ekkokardiografi

Diagnosen HCM stilles ved påvisning av veggtykkelse på ≥ 15 mm (z-score >2 hos barn) i ett eller flere segmenter av venstre ventrikkel, uten annen forklarende årsak som for eksempel hypertensjon eller hjerteklaffefeil (2). Genbærere får HCM-diagnosen ved påvisning av veggtykkelse ≥ 13 mm.

Pasienter med LVOT-obstruksjon (LVOTO) klassifiseres som basalt obstruktive (hvilegradient ≥ 30 mmHg), latent obstruktive (hvilegradient < 30 mmHg men provosert gradient ≥ 30 mmHg) eller non-obstruktive (hvile- og provosert gradient < 30 mmHg). Provosert gradient måles enten «bed-side» med Valsalva manøver, rett etter knebøy, i stående stilling, eller med «liggesykkel» (ergometrisk stress-ekkokardiografi; ergo-ekko). Klassifiseringen i non-, latent og basal obstruktiv HCM har betydning for valg av medikamentell behandling. Perifert dilaterende medikamenter skal ikke gis til pasienter med signifikant LVOTO.

HOCM-pasienter med enten hvile- eller provosert LVOTO ≥ 50 mmHg, vurderes for septum-reducerende behandling dersom de er symptomatiske til tross for maksimal medikamentell behandling.

HCM-pasienter har ofte hjertesvikt-symptomer, men tilsynelatende bevart systolisk funksjon når man måler med ejections fraksjon (EF); *heart failure with preserved ejection fraction* (HFpEF). Ekkokardiografisk ses nokså karakteristisk redusert longitudinell funksjon (reduert global longitudinell strain) med bevart/øket radiell funksjon og dermed bevart eller supernormal EF. Nær sagt alle HCM-pasienter har noen grad av diastolisk dysfunksjon.

Venstre ventrikkels maksimale veggtykkelse, peak gradient i LVOT og venstre atriums diameter målt i parasternal langakse, inngår i risikostratifiseringen i forhold til risiko for plutselig hjertedød (SCD).

Barn

Score må brukes med forsiktighet hos små barn hvor feilmargen kan gi større endringer i z-score og hos barn hvor kroppsoverflaten er utenfor 2 SD for alder.

Magnet-resonans (MR)

MR er bedre enn ekko når det gjelder å diagnostisere apikal hypertrofi, aneurismer (opptil 40% oversees ved ekko) og tromber. MR med kontrast gir også informasjon om sen kontrastoppladning (late gadolinium enhancement, LGE) som uttrykk for fibrose. LGE er en prognostisk markør for dårligere prognose og bl.a. for økt arytmitendens, men det foreligger ingen eksakt terskelverdi. Vi anbefaler at MR utføres som ledd i utredningen når pasienten har hypertrofi. Vi har ikke holdepunkter for å anbefale MR hos pasienter med påvist mutasjon uten påvist hypertrofi.

Ergo-ekko (ergometrisk stress-ekkokardiografi)

Dersom pasientene har anstrengelsesrelaterte symptomer uten signifikant utløpsobstruksjon i hvile, er det indikasjon for ergo-ekko med tanke på eventuell signifikant provosert LVOTO.

Transøsofagusekkokardiografi (TEE)

Ved utløpsobstruksjon og samtidig mitralinsuffisiens eller annen mitralklaffepatologi, bør man gjøre TEE for nærmere kartlegging av mitralapparatet. TEE er også ofte aktuelt i forkant av septum-reducerende behandling.

EKG

EKG er patologisk hos $> 90\%$ av HCM-pasientene; hypertrofi-tegn, ST-T-forandringer og/eller patologiske Q-takker. Det er imidlertid ofte manglende samsvar mellom ekko- og EKG-funn, med f.eks. tydelig hypertrofi-tegn på ekko uten hypertrofi-forandringer på EKG, og vice versa.

Gentest

Vi bekrefter diagnosen hos 50-60% av pasientene med HCM avhengig av pretest sannsynlighet. Den genetiske analysen som utføres av Enhet for hjertegenetikk, Avdeling for medisinsk genetikk, OUS, er nå primært en bred genetisk utredning («bredt genpanel») der også amyloidose- og Anderson-Fabry-relaterte mutasjoner inngår. Ved

klassisk HCM er det oftest mutasjonsfunn i sarkomerrelaterte gener (for eksempel MYBPC3 eller MYH7), og sykdommen arves autosomal dominant.

Dersom den genetiske utredningen med «bredt genpanel» er negativ, betyr det at både Fabry og arvelig TTR-amyloidose i praksis nærmest er utelukket.

Arbeids-EKG (sykkel eller tredemølle)

Viktigst ved denne undersøkelsen er å få inntrykk av arbeidskapasiteten til pasienten. Ved utløpsobstruksjon kan man observere at blodtrykket ikke stiger som normalt med økende belastning, men flater ut, samtidig som pasienten kan rapportere om svimmelhet. Dette er et tegn på klinisk signifikant obstruksjon og reiser spørsmål om indikasjon for videre undersøkelser med tanke på septum-reducerende behandling. Hjerteauskultasjon under belastning kan også påvise dynamikk i bilyd ved subvalvulær gradient hos HOCM pasienter.

A-EKG kan også avdekke signifikant arytmi; enten anstrengelsesutløst atrieflimmer og/eller ventrikulær arytmi.

Koronar angiografi

Ved aktivitetssymptomer og redusert arbeidskapasitet kan det være riktig å utføre koronar angiografi for å utelukke sameksisterende koronarsykdom, som kan være behandlingstrengende i seg selv. Ved utredning for septum-reducerende behandling ser man etter septalgrenener egnet for septum-ablasjon med alkohol («alcohol septal ablation»; ASA).

Tverrfaglig hjertemøte

Dersom det er gradientrelaterte symptomer til tross for maksimal medikamentell behandling, hvile- og/eller provosert LVOTO ≥ 50 mmHg og basal septumtykkelse ≥ 16 mm, kan det være indikasjon for septum-reducerende behandling. Det diskuteres med intervensjonskardiolog og hjertekirurg om pasienten er best egnet for septum-ablasjon med alkohol (ASA) eller kirurgisk myektomi. Pasientens alder, anatomi av septal-grenener, hypertrofiutbredelse, mitralklaffefunksjon og komorbiditet tas i betraktning. Videre vurderes eventuell tilleggssindikasjon for behandling av koronar, atrieflimmer eller annen hjerteklaffefeil.

Apikal hypertrofisk kardiomyopati

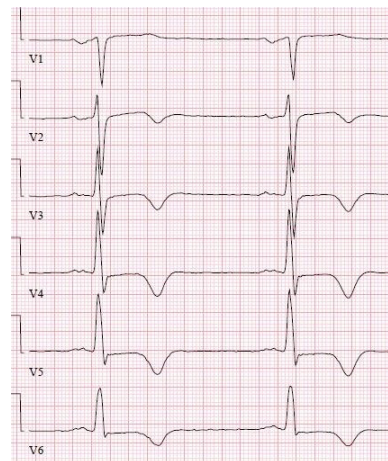
Apikal HCM er karakterisert av dype T-inversjoner i prekordialavledningene på EKG (se Figur 2), og hypertrofi av apex i venstre ventrikkel. Hypertrofien kan være selektiv apikal med normal veggtykkelse i basale deler av ventrikkelen, og kan være vanskelig å se med ekko.

Familiehistorien kan være mindre alvorlig med mindre forekomst av diagnostisert HCM og plutselig død enn ved «vanlig» HCM, og dette kan nok i noen grad forklares av mindre forekomst av utløpsobstruksjon. Ved MR påvises det også mindre LGE («late gadolinium enhancement») som uttrykk for mindre fibrose enn ved HCM ellers (5).

Forekomst og diagnose

Apikal HCM ble først beskrevet i Japan i 1976 (6) og synes å være hyppigere blant asiater. Andelen apikal HCM er angitt som 25% av HCM hos asiater og 1-10% hos ikke-asiater (5, 7).

Med økende bruk av MR påvises apikal HCM oftere, og det anbefales at en gjør MR av pasienter med dype T-inversjoner prekordialt dersom ikke ekko gir en forklaring.



Figur 2: Eksempler på EKG-funn karakteristisk for Apikal HCM: Dype T-inversjoner i prekordialavledningene.

Det kan også være T-inversjoner i ekstremitetsavledningene, og stor QRS-amplitude som tilfredsstillende HCM-kriterier.

Prognose:

Ukomplisert apikal HCM synes å ha mer benign prognose sammenlignet med annen HCM, med lavere forekomst av plutselig død (5, 8).

Et viktig unntak er ved **samtidig apikalt aneurysme**, som er vanligere ved apikal HCM enn ved annen HCM. Apikale aneurysmer i venstre ventrikel forekommer hos 2-4% av pasienter med HCM totalt, og 13-15% av pasienter med apikal HCM (7, 9). Pasienter med apikalt aneurysme har økt forekomst av plutselig død, tromboembolisme og hjertesvikt.

Pasienter med apikal HCM følges som andre HCM pasienter med følgende presiseringer:

- *Pasienter med uforklarte påfallende prekor-diale T-inversjoner:* Ekko/MR utføres med hensikt å diagnostisere apikal HCM.
- *Påvist apikal HCM:* Oppfølging med ekko/MR med tanke på aneurysmeutvikling med kontrollintervaller som anført for HCM.
- *Apikal HCM med aneurysme i apex:* Vurderes for antikoagulasjon ved synlig trombedannelse i apeks. Indikasjon for intensivt oppfølging med langtids-EKG og lav terskel for ICD-implantasjon grunnet økt arytmiirisiko fra apikalt substrat (10).

Differensialdiagnoser ved gen-negativ HCM

Det genteknologiske analysetilbudet har økt betydelig de siste årene. For pasienter som tidligere er utredet uten påvist genetisk årsak, kan det være aktuelt å utføre ny/supplerende genetisk utredning. Dette gjelder primært pasienter som er utredet før det nye, utvidede genpanelet ble tatt i bruk 07.11.18, men også pasienter utredet senere enn dette når familieanamnesen gir sterk mistanke om en genetisk årsak. Når genetisk testing likevel er negativ, må differensialdiagnoser vurderes; myokardhypertrofi pga hypertensjon og/eller hjerteklaffefeil, isolert basal septal hypertrofi hos eldre eller fysiologisk hypertrofi hos idrettsutøvere. Man kan gjenkjenne andre årsaker til myokardhypertrofi ved å vurdere tilleggssymptomer.

Differensial diagnose Fabrys sykdom

Hudsymptomer/reduisert svetting/hudut-slett/ukarakteristiske smertesymptomer/nyresvikt kan tyde på Anderson-Fabry sykdom. Ved vurdering av Anderson-Fabry sykdom utelukkes nærmest denne diagnosen dersom genetisk utredning med tanke på Fabry-relatert mutasjon er negativ. Ved fortsatt usikkerhet ved Anderson-Fabry sykdom måles enzymaktiviteten; alfa-galaktosidase A-aktivitet i hvite blodlegemer og plasmanivå av lyso-globotriaacylceramid (lyso-Gb3). Denne analysen utføres bl.a. på Klinisk kemi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, Göteborg.

Ved Fabrys sykdom er det mutasjoner i genet som koder for enzymet alfa-galaktosidase-A, kalt GLA, som ligger på X-kromosomet. Sykdommen er derfor kjønnsbundet, og menn (som bare har ett X-kromosom) er betydelig oftere og mer uttalt affiserte enn kvinner. Arvegangen er altså X-bundet dominant. Genfeil som ødelegger GLA funksjonen gir opphopning av fettstoffet globotriaacylceramid (Gb3) i lysosomene. Dette har bl.a. konsekvenser for endotelfunksjon (mikrosirkulasjon), hjertemuskelceller og nyrefunksjon, og menn med genfeil kan oppleve smerteanfall (akroparestesier) pga. tynnfibernevropati. I tillegg til ødeleggende genfeil i GLA, som gir Fabry sykdom, foreligger det en rekke varianter i GLA som reduserer enzymaktiviteten til noen prosent av normalnivå. Disse variantene gir ikke Fabry sykdom, men kan tenkes å medvirke til hypertrofisk kardiomyopati som del av et mer oligofaktorielt årsakskompleks. Enzymerstatningsbehandling er ikke nødvendigvis indisert til denne store gruppen individer.

Diagnose

- Gentest (inkludert i 174 geners panel)
- Enzymmåling

Differensial diagnose amyloidose

Amyloidose er en ekstracellulær avleirings-sykdom. Det er lite dokumentasjon for nytte av ICD hos disse pasientene.

Ved mistanke om amyloidose, er det prinsipielt snakk om enten AL-amyloidose (ikke arvelig) eller TTR-amyloidose. Ved TTR-amyloidose er det enten en ikke-arvelig (senil/kardial/«wild type») eller en arvelig

form. Ved arvelig TTR-amyloidose er det mutasjoner i TTR-genet som fører til patologisk fibrill-dannelse av TTR-proteinet (tyreoglobulin) og proteinavleiring i myokard.

Hos eldre pasienter med nylig påvist HCM er diagnosen ofte amyloidose. Amyloidose er ofte assosiert med lav voltage i EKG samt ekstrakardiale symptomer som karpal tunnel syndrom eller spinalstenose. For å differensiere mellom AL-amyloidose og TTR-amyloidose måles nivå og ratio av frie lette kjeder i serum (kappa og lambda) og serum-elektroforese (AL-Amyloidose), og det tas DPD-myocardscintigrafi (myokardscintigrafi med amyloidoseprotokoll) (TTR-amyloidose). For å skille mellom ikke-arvelig TTR-amyloidose (senil/kardial/«wild-type» amyloidose) og arvelig TTR-amyloidose, utelukkes nærmest arvelig TTR-amyloidose dersom genetisk utredning med tanke på amyloidose-relatert mutasjon (TTR-mutasjon) er negativ. Ved histologisk undersøkelse av endomyokardbiopsi, påvises amyloidavleiring ved kongo-farging både ved AL- og TTR-amyloidose.

Det er viktig å kontrollere hematologisk status inkludert nivå og ratio av frie lette kjeder (kappa og lambda) og serum-elektroforese med tanke på amyloidose.

Symptomer/tegn på amyloidose som differensialdiagnose

- Hypertrofi
- Lav voltage EKG
- Lett økt perikardvæske
- Ekstrakardiale symptomer som karpal-tunnelsyndrom, spinalstenose

Diagnose, tilleggsundersøkelser for differensialdiagnose amyloidose ved uklar etiologi i hypertrofiutredning

- DPD-myocardscintigrafi (myokardscintigrafi med amyloidoseprotokoll) (hovedsakelig TTR-amyloidose, kan være svakt positiv ved AL amyloidose).
- Frie lette kjeder (kappa og lambda) i serum -elektroforese (AL-Amyloidose)
 - Dersom patologiske funn i frie lette kjeder og/eller serum-elektroforese, henviser til hematolog

- Endomyokardbiopsi med Kongo-farging (påvisning av amyloid-fibriller; aktuelt både ved AL- og TTR-amyloidose)
- Gentest (TTR-mutasjon er inkludert i 174 gens panel)

Annen utredning:

Generelle helseparametre som nyrefunksjon, leverstatus, fastende glukose, plasma laktat, total-CK, thyroidea-status, jernstatus og NT-proBNP.

Barn:

Hos barn vurderes også andre differensialdiagnoser som bakenforliggende nevro-muskulære sykdommer (obs. ataksi: e.g. Friedreich) og avleirings-/metabolske sykdommer (for eksempel Pompe sykdom). Hos nyfødte er det i anamnesen viktig å legge vekt på mulige toksiner, infeksjoner, legemidler eller hjerterytmeforstyrrelser hos fosteret under svangerskapet. Patologiske urinprøver kan peke i retning av syndromer eller metabolske sykdommer (ketoner, aminosyrer, organiske syrer, oligosakkarider, mukopolysakkarider). Det finnes en rekke aktuelle blodprøver i differensialdiagnostikken og en detaljert gjennomgang av disse ligger utenfor veilederens område, men her et forlag til initial prøvetaking:

Hb, leukocytter med differensialtelling, trombocytter, albumin, aminosyrer, ammoniakk, proBNP, karnitin, kalsium, kolesterol, ceruloplasmin, glukose, laktat, leverparametre, magnesium, pyruvat, selen, thyroideaparametre, vitaminer (D, B1, C), ANA, anti Ro/La, senkning, CRP, troponin.

Familieutredning

Barn av genpositiv indekspasient/proband:

I de oppdaterte guidelines (11) anbefales det å starte screening av asymptotiske familiemedlemmer, inkludert barn, på det tidspunktet HCM er diagnostisert i familien. Det anbefales ikke lenger å vente til barnet er nådd en viss alder.

Genpositive familiemedlemmer:

Henvises til et senter/en kardiologisk avdeling med erfaring innen arvelige hjertesykdommer. Ved poliklinikk for genetiske hjertesykdommer på Rikshospitalet, tar vi gen-positive HCM-pasienter til en første konsultasjon for å gi informasjon om livsstil, arvelighet og prognose. Ved første undersø-

kelse av friske genbærere anbefales ekkokardiografi og EKG. A-EKG og/eller Holter vurderes dersom pasienten rapporterer hjertebank eller arytmisuspekte symptomer. Genbærere utvikler sjelden alvorlig arytmi uten samtidig patologisk myokardhypertrofi eller annen patologi ved ekkokardiografisk undersøkelse. Diagnosen HCM stilles ved påvisning av veggtykkelse ≥ 13 mm eller Z-score >2 hos barn. EKG og ekkofunn er ikke alltid i samsvar. Slanke barn og unge kan ha voltage-tegn på EKG uten hypertrofi.

Asymptomatiske genbærere:

Hvis den initiale utredning av en gen-positiv (eller familiært belastet) pasient ikke viser noen patologi, vil intervallet frem til neste kontroll være avhengig av pasientens alder. I ungdomsårene anbefales årlige kontroller, eventuelt kontroll hvert 2. år. Etter 18-20 års alder kan man øke intervallene til hvert 2.-5. år hvis tilstanden har vært stabil. Pasientene instrueres nøye om å ta kontakt tidligere ved hjertelaterte symptomer. Dersom pasienten får kardiomyopati-diagnose eller alvorlig arytmi, frarådes konkur-

ransidrett og høyintensitetstrening. Helsekravene til førerkort gruppe 2 og 3 er da ikke lenger oppfylt, og det er enkelte yrker som kan bli vanskelige å utøve (dykker, røykdykker, pilot, lokomotivfører).

Familiemedlemmer av gen-negative eller ikke gentestet pasient

Førstegrads slektninger tilbys klinisk undersøkelse med EKG og ekkokardiografi som kan gjentas med 2-5 års mellomrom avhengig av familiemedlemmets alder og graden av mistanke om arvelighet.

Behandling

I behandlingen av HCM pasienter er det flere forhold å ta hensyn til.

Symptomer

Behandling av HCM-pasienter med hjertesvikt-symptomer er godt oppsummet i figur fra ESC Guidelines 2014 (2):

For non-obstruktive HCM-pasienter med bevart EF (HFpEF), rettes behandlingen mot varierende grad av diastolisk dysfunksjon, først og fremst ved å redusere

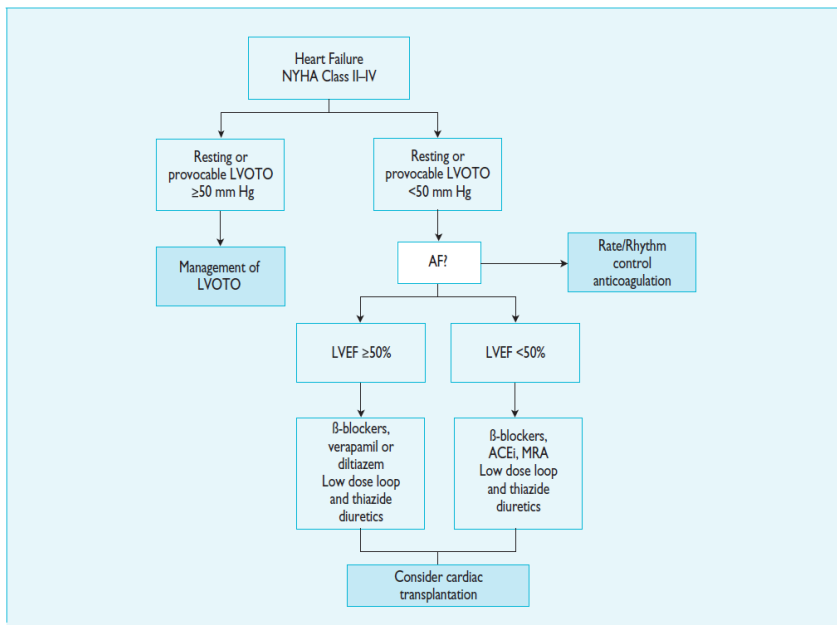


Figure 6 Algorithm for the treatment of heart failure in hypertrophic cardiomyopathy. ACEi = angiotensin converting enzyme inhibitor; AF = atrial fibrillation; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVOTO = left ventricular outflow tract obstruction; MRA = mineralocorticoid receptor antagonist; NYHA = New York Heart Association.

Figur 3: Flytskjema for behandling av HCM-pasienter. Hentet fra ESC Guidelines 2014 (2).

hjerterefrekvensen, eller en sjelden gang lave doser diuretika. Førstehåndspreparat for hjerterefrekvensreduksjon er betablokker i høyeste tolerable dose. Hvis betablokker ikke tolereres grunnet bivirkninger, kan kalsiumantagonister med direkte virkning på hjertet (Verapamil eller Diltiazem) forsøkes. Ved atrieflimmer forsøker man i størst mulig grad å bevare normal sinusrytme (rytme-kontroll). Hos noen pasienter er det ikke mulig å unngå atrieflimmer, og da er det viktig å bevare en akseptabel ventrikkelfrekvens (frekvenskontroll). Dersom medikamentell frekvenskontroll ikke er mulig, kan AV-knuteablasjon med PM-implantasjon være en mulighet. Digoksin er ikke anbefalt pga positiv inotrop effekt og mulighet for at det tilkommer obstruksjon i LVOT som kan aksentuere en latent utløpsobstruksjon.

For non-obstruktive HCM-pasienter med redusert EF anbefales ordinær hjertesvikt-behandling med ACE-hemmer/A2-blokker, betablokker, aldosteronantagonister og diuretika. Dersom venstre ventrikels kavitet er liten, er det ikke alltid man kan titrere opp til høyeste ACE-hemmer/A2-blokker-dose. Hos non-obstruktive HCM-pasienter med redusert EF og persisterende atrieflimmer er betablokker førstehåndspreparat for frekvensregulering. Ved utilstrekkelig effekt kan man forsøke lavdosert Digoksin i tillegg, under nøye kontroll av serumnivå og klinisk respons.

For obstruktive HCM-pasienter med LVOTO mellom 30 og 50 mmHg rettes behandlingen mot obstruksjonen i LVOT. Alle pasienter anbefales å være godt hydrerte, unngå overforbruk av alkohol, og tilstrebe normal kroppsvekt. Medikamenter som gir arteriell eller venøs dilatasjon må unngås; dvs. nitrater, ACE-hemmere/A2-blokkere, perifert virkende kalsiumantagonister og fosfodiesterase 5-hemmere er kontraindisert grunnet mulighet for forverring av LVOTO med BT-fall. Atrieflimmer med rask ventrikkelfrekvens skal raskt forsøkes konvertert til sinusrytme, alternativt god ventrikkelfrekvens-kontroll. Digoksin er kontraindisert hos pasienter med LVOTO.

Likewise kan positiv inotrope og kronotrope medikamenter (dopamin, adrenalin) forverre en labil obstruksjon. Disse må derfor brukes med forsiktighet. Kombinasjonen

HOCM og kardiogent sjokk er behandlingsmessig en stor utfordring.

Medikamentell behandling rettet mot obstruksjonen i LVOT er først og fremst høyeste tolerable betablokker-dose. Dersom betablokker alene ikke har effekt eller ikke tolereres, kan verapamil forsøkes, men man skal være forsiktig ved LVOTO > 100 mmHg og ved pulmonal hypertensjon. Dersom betablokker og verapamil ikke har effekt, kan man legge til disopyramid (se forsiktighetsregler og dosering under «Antianginøs behandling»). Disopyramid søkes på registreringsfritak under navnet Rythmodan.

Diltiazem kan forsøkes når betablokker og verapamil ikke har effekt. Man kan også forsøke lave doser diuretika, men unngå hypovolemi.

For symptomatiske HOCM-pasienter med hvile- og/eller provosert LVOTO ≥ 50 mmHg, til tross for maksimal medikamentell behandling, vurderes septum-reducerende behandling i form av septumablasjon med alkohol (ASA) eller kirurgisk myektomi. Septumablasjon med alkohol (ASA) utføres ved enkelte regionsykehus. Dette kateterbaserte inngrepet går ut på at man injiserer 1-2 ml etanol i en egnet septal koronararteriegren, og derved induserer et begrenset, lokalisert hjerteinfarkt med påfølgende tilsiktet myokard-nekrose og -atrofi. Mange pasienter utvikler grenblokk og varierende grad av AV-blokk i etterkant av ASA. Opp mot 10% av pasientene får total AV-blokk og behov for permanent pacemaker. Pasienten tas til kontroll 3-6 måneder og 12 måneder etter inngrepet for å vurdere behandlingseffekt og eventuell indikasjon for gjentatt prosedyre.

Kirurgisk myektomi, som innebærer åpen hjertekirurgi, kan være indisert dersom forholdene ikke ligger til rette for ASA, hvis pasienten har annen hjertepatologi som tilsier hjerteoperasjon, eller dersom ASA ikke har vært vellykket.

Antiarytmisk behandling

Betablokker og amiodaron kan brukes for å opprettholde sinusrytme ved paroksysisk AF.

Ved høy risiko for ventrikkeltakykardi (VT) eller ved påvist ikke-vedvarende VT (nsVT), bør betablokker-dosen økes. Vurdering med tanke på implantasjon av hjerte-

starter (ICD) gjøres fortløpende. Man har ikke studier som viser at langsomme eller korte episoder med ventrikkeltakykardi er mindre farlig enn rask VT som risikomarkør, men dette er omstridt. Amiodaron kan prøves for å supprimere hyppige VT-episoder hos pasienter med ICD.

Antikoagulasjon ved AF

Antikoagulasjon, gjerne NOAK, skal startes ved påvist atrieflimmer hos pasienter med HCM. Risiko for systemisk tromboembolisering vurderes som høy ved diagnosen HCM; man starter antikoagulasjon uavhengig av CHA₂DS₂-VASc. Selv ved korte episoder med atrieflimmer er det indikasjon for oppstart med antikoagulasjon hos disse pasientene. Ved symptomer som gir mistanke om atrieflimmer, men der atrieflimmer ikke er dokumentert, må det gjøres hyppige Holter-monitorering. Ved atriendiameter over 45 mm (AP-diameter i parasternal langakse) er det anbefalt Holter hver 6. måned med tanke på utvikling av atrieflimmer.

Antianginøs behandling

Pasienter med betydelig hypertrofi har ofte anginalignende smerter på tross av normale koronararter. Dette kan skyldes manglende koronarperfusjon grunnet diastolisk

dysfunksjon med treg myokard relaksasjon. Smertene kan lindres med disopyramid (Rythmodan). Man starter oftest først med halv dose (125 mg x 2) som økes til full dose (250 mg x 2) etter 4-7 dager. QTc-tid må måles før oppstart, og måles jevnlig under behandlingen. Ved OUS Rikshospitalet, praktiserte vi i starten innleggelse med telemetriovervåking under oppstart av disopyramid, men har de senere årene god erfaring med å starte poliklinisk. Etter 4-7 dager på halv dose kommer pasienten til samtale og EKG. Ved QTc-økning > 20-25% eller økning > 500ms bør dosen reduseres eller seponeres. Ved QTc økning under disse verdier økes dosen til full dose.

Risiko for ventrikulære arytmier og vurdering for primærprofylaktisk ICD

For vurdering av risiko for potensielt livstruende ventrikulære arytmier brukes ESCs HCM-risikokalkulator. I denne inkluderer alder, maksimal veggtykkelse, venstre atriendiameter, LVOT gradient, familiehistorie på plutselig død under 40 år, ikke-vedvarende VT og uforklarte synkoper, for å få et estimat på 5 års risiko for plutselig og uventet død (5 års SCD-risiko).

Det er viktig å merke seg at yngre alder gir høyere risiko for plutselig død.

HCM Risk-SCD Calculator

Age Years Age at evaluation

Maximum LV wall thickness mm Transthoracic Echocardiographic measurement

Left atrial size mm Left atrial diameter determined by M-Mode or 2D echocardiography in the parasternal long axis plane at time of evaluation

Max LVOT gradient mmHg The maximum LV outflow gradient determined at rest and with Valsalva provocation (irrespective of concurrent medical treatment) using pulsed and continuous wave Doppler from the apical three and five chamber views. Peak outflow tract gradients should be determined using the modified Bernoulli equation: Gradient = $4V^2$, where V is the peak aortic outflow velocity

Family History of SCD No Yes History of sudden cardiac death in 1 or more first degree relatives under 40 years of age or SCD in a first degree relative with confirmed HCM at any age (post or ante-mortem diagnosis)

Non-sustained VT No Yes 3 consecutive ventricular beats at a rate of 120 beats per minute and <30s in duration on Holter monitoring (minimum duration 24 hours) at or prior to evaluation.

Unexplained syncope No Yes History of unexplained syncope at or prior to evaluation.

Risk of SCD at 5 years (%):

ESC recommendation:

2014 ESC Guidelines on Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy (Eur Heart J 2014 – doi:10.1093/eurheartj/ehu284)

Figur 4: Skjermdump fra HCM-risikokalkulator (<https://doc2do.com/hcm/webHCM.html>)

Estimatet på 5 års risiko for plutselig død (SCD) kategoriseres i lav, intermediær og høy risiko (Figur5). Ved lav risiko er ICD ikke indisert og ved høy risiko er ICD oftest indisert.

Vanskeligheter i vurderingen av ICD-behov oppstår ved intermediær risiko. Man kan da utføre MR cor med kontrast for deteksjon av LGE («late gadolinium enhancement»). Større mengder fibrose (> 10-15% av hjertemuskelmassen) taler i retning av ICD-indikasjon, mens lavere mengder taler for avventende holdning. Påvisning av apikale aneurismer trekker i retning av ICD fordi det er vist at slike aneurismer ofte er substrat for VT.

HCM-risikokalkulator er ikke eksternt validert i barnepopulasjoner og ikke på pasienter som har gjennomgått septumreducerende behandling. Risikokalkulatoren skal derfor brukes med forsiktighet i disse pasientpopulasjonene.

HCM Risikovurdering

Om det er indikasjon for primærprofylaktisk ICD er vanskelig, og forblir en klinisk vurdering der risikokalkulatoren er et viktig hjelpemiddel. Man må ta hensyn til mange ulike faktorer i vurderingen av behovet for primærprofylaktisk ICD hos en HCM pasient.

Det er viktig å være klar over at det kan være spesielle hensyn både ved implantering og ved programmering av ICD hos pasienter med HCM. Disse vurderingene,

samt selve implantasjonen, bør gjøres ved et senter med spesiell erfaring innen denne pasientgruppen.

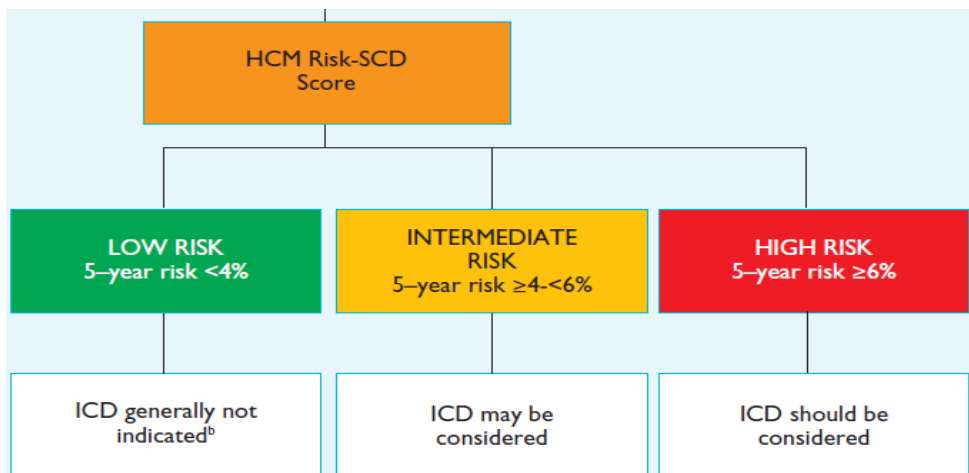
Prognose

Pasienter med HCM har et heterogent sykdomsforløp som gjenspeiles i varierende prognose. Plutselig hjertedød er relativt uvanlig i de moderne HCM-kohorter, mens progresjon av den strukturelle sykdommen mot hjertesvikt i endestadium forekommer fra tid til annen. HOCM-pasienter som får utført vellykket septumreducerende behandling har forventet levetid nærmest på lik linje med en frisk befolkning (12). Hos pasienter uten ICD vurderes 5 års SCD-risiko og risikoen for alvorlig arytmi ved hver kontroll, bl.a. ved å benytte HCM-risikokalkulator som et hjelpemiddel (se ovenfor). Den beste risikostratifisering av progresjon mot terminal hjertesvikt, oppnås ved gjentatte kliniske observasjoner av pasientene. HCM-pasienter som går inn i en terminal hjertesvikt, har dessverre ofte en dårlig prognose, og det er svært viktig at pasienter aktuelle for hjertetransplantasjon får en rask vurdering.

Konsekvenser for idrettsaktivitet, og generelle råd

Idrett

Tidligere retningslinjer har anbefalt at pasienter med HCM og høy risiko for ventrikulære arytmier og plutselig hjerte-



Figur 5: HCM risikovurdering for ICD. Hentet fra ESC HCM guidelines 2014 (2).

død skal avstå fra konkurransedrett. Nyere forskning stiller spørsmål ved om høyintensitetsaktivitet virkelig er uheldig hos HCM pasienter (13). Nyere kliniske retningslinjer gir et signal om at pasienter med lav risiko, kan drive fysisk aktivitet under visse vilkår (14). Forskning ved OUS Rikshospitalet, sammenstilte treningshistorien til nesten 400 HCM pasienter. Vi kunne ikke finne at trening hadde noen skadelig langtidseffekt, men antydde en svak positiv effekt med større hjertevolum og bedre diastolisk funksjon (13). Vi anbefaler derfor pasienter med HCM å trene moderat. Pasienter med LVOT obstruksjon eller betydelig hypertrofi bør trene med lav intensitet.

Asymptomatiske genbærere uten fenotypiske tegn til hypertrofisk kardiomyopati og uten signifikante arytmi-symptomer, oppfattes prinsipielt som friske og får ingen fysiske restriksjoner med tanke på trening (14). Strengt tatt kan de fortsette å trene (hardt) og eventuelt konkurrere på høyt nivå, men det må presiseres at sykdommen kan utvikle seg. Dersom pasienten får kardiomyopati-diagnose eller alvorlig arytmi, frarådes konkurransedrett og høyintensitetstrening. Friske genbærere som velger å fortsette med konkurransedrett på høyt nivå, bør sannsynligvis kontrolleres årlig.

Barn

Barn kan delta i fysisk aktivitet inntil hva de selv orker, men de skal ikke presses utover det.

Generelle råd

En sunn livsstil med fysisk aktivitet er viktig for HCM pasienter. **Det er svært viktig å forebygge hypertensjon og fedme.** Det bør være vesentlig lavere terskel for å starte opp med antihypertensiv medikasjon hos HCM-pasienter, sammenlignet med hypertensjons-pasienter som ikke har en genetisk risiko for å utvikle myokardhypertrofi.

Alle pasienter med HCM bør unngå dehydrering, som kan føre til sirkulasjonsproblemer. Særlig bør de oppfordres til rikelig væskeinntak i forbindelse med trening og i varmt klima (sydenreiser, varm sommer-temperatur, evt. unngå badstue).

Fører kort og yrkesvalg

Helsekrav til førerkort er av og til en utfordring hos HCM-pasientene. I forhold

til helsekrav til førerkort gruppe 1, er som oftest disse kravene oppfylt. I forhold til helsekrav til førerkort gruppe 2 (lastebil) og 3 (taxi, buss, utrykningskjøretøy), må man ta hensyn til flere forhold; spesielle krav i forhold til selve HCM-diagnosen, hjertesvikt med funksjonsklasse, anfall med bevissthetstap/synkope, og om pasienten har ICD. Helsekravene til førerkort gruppe 2 og 3 er ikke oppfylt dersom det er indikasjon for primær- eller sekundær-profylaktisk ICD.

Med kardiomyopati-diagnose og/eller arytmi-problematikk kan også enkelte yrker bli vanskelige å utøve; dykker, røykdykker, pilot, lokomotivfører.

Graviditet

Graviditet tolereres som regel godt av asymptomatiske kvinner med HCM med eller uten fenotype. Kvinner med symptomer bør kontrolleres regelmessig. Dersom bruk av betablokker forekommer før svangerskapet, skal dette videreføres gjennom svangerskapet. Pasienter som planlegger å bli gravide og som har symptomatisk HCM, ICD eller signifikant obstruksjon i LVOT, bør henvises til prekonseptuell veiledning. Dersom graviditet påvises, bør disse pasientene henvises til et senter med erfaring innen denne pasientgruppen eller henvises til Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyke gravide, Rikshospitalet, for en vurdering.

Gravide friske genbærere uten tegn til hypertrofisk kardiomyopati (genotype-positive fenotype-negative) anbefales 1-2 kardiologiske vurderinger i svangerskapet, og dersom undersøkelsen(e) er tilfredsstillende, kan kvinnen følges og føde på lokalt sykehus.

Forholdsregler ved anestesi

Risikoen ved anestesi gjenspeiles i graden av hypertrofi, samt i om det foreligger dynamisk utløpsobstruksjon (15). Vanligvis foreligger både diastolisk og systolisk dysfunksjon. Hypovolemi og takykardier tolereres dårlig. Evnen til å kompensere for fall i perifer motstand med økning i hjerteminuttvolum er begrenset. Det er viktig at pasienten holdes normovolem. De fleste anestesiteknikker medfører redusert kartonus både på arteriell og venøs side.

Hos pasienter med HCM kan dette føre til betydelig fall i blodtrykk, noe som igjen kan gi kardial iskemi og føre pasienten inn i en ond sirkel med stadig lavere blodtrykk og økende iskemi. Dette kan unngås med tidlig og titrert bruk av vasopressor. Det kan være hensiktsmessig med invasiv blodtrykksmåling. Pasienter som står på betablokker bør kontinuere dette gjennom det perioperative forløpet. Ved takykardi kan intensivert frekvensregulerende behandling være aktuelt. Nyoppståtte arytmier vurderes elektrokonvertert. Ved å ta hensyn til den endrede fysiologien hos disse pasienten, kan både regionale og generelle anestesiteknikker benyttes på en trygg måte.

Oppfølging av HCM-pasienter lokalt eller ved senter med spesialkompetanse

Vi anbefaler følgende oppdeling i oppfølgingen av HCM-pasienter:

Oppfølging lokalt

Systematisk utredning av årsak til myokardhypertrofi, inkludert gentest, gjøres lokalt; se avsnittet «Differentialdiagnoser ved gen-negativ HCM».

Stabile non-obstruktive og obstruktive HCM-pasienter skal i prinsippet til årlige kliniske kontroller, men ved stabil non-obstruktiv sykdom kan kontrollintervallet økes. Ved hver kontroll bør følgende vurderes:

- LVOTO (ekkokardiografi; vurdere både hvile- og provosert gradient med Valsalva/knebøy/stående stilling, evt med ergo-ekko).
- Hypertrofiutvikling (ekkokardiografi, MR cor med kontrast som baseline-undersøkelse og eventuelt med gjentagelse etter noen år).
- Arytmitendens/hjertebanksymptomer (Holter, evt A-EKG).
- SCD-risiko og eventuelt indikasjon for primærprofylaktisk ICD (HCM-risikokalkulator; Holter, A-EKG, ekko, anamnese)
- ICD kontroller etter avtale

Oppfølging ved senter med spesialkompetanse

Systematisk utredning av årsak til myokardhypertrofi, inkludert gentest, bør gjøres FØR pasienten henvises til vurdering ved et senter med spesialkompetanse; se avsnittet «Differentialdiagnoser ved gen-negativ HCM».

- Ved **påvist mutasjon** som årsak til myokardhypertrofi; henviser for ytterligere informasjon om gensvar og informasjon om videre undersøkelse av familiemedlemmer, prognostiske vurderinger, og råd om videre oppfølging.
- Ved **symptomgivende signifikant obstruksjon**; henviser for vurdering med tanke på gradientreducerende behandling. Kontroll 1-6 mnd og eventuelt 6-12 mnd etter gradientreducerende behandling. Behov for gjentatt prosedyre vurderes først 9-12 måneder etter første behandling.
- Ved spørsmål om indikasjon for **primærprofylaktisk ICD**; dersom > 4% 5-års risiko for SCD (HCM risikokalkulator), henviser for ICD vurdering.
- Ved hjertesviktutvikling og betydelig økende grad av redusert fysisk kapasitet (reduksjon i systolisk funksjon og/eller venstre ventrikkel dilatasjon); henviser til **hjerte-transplantasjonsutredning**.
- Ved planlagt eller pågående **graviditet**.
- Ved spørsmål om indikasjon for **atrieflimmer ablasjon**.

Oppfølging av genpositive familiemedlemmer

Friske genbærere skal få den første kardiologiske undersøkelsen ved et sentralt senter med erfaring innen arvelige hjertesykdommer. Denne undersøkelsen inkluderer klinisk vurdering, EKG og ekkokardiografi, samt informasjon om genfeilen og prognostiske vurderinger. Dersom det ikke påvises tegn til HCM, kan genbærere følges og kontrolleres videre lokalt med intervaller avhengig av alder:

10-20 år: hvert 1.- 2. år,

Over 20 år: hvert 3.- 5. år ved stabil sykdom, frem til ca 50-60 års alder

Deretter: ved symptomer (aldersrelatert penetrans).

Det er svært sjelden at friske genbærere uten tegn til HCM, dvs. veggtykkelse <13 mm, utvikler alvorlig arytm. Holter og A-EKG er derfor kun nødvendig dersom klinisk indikasjon.

Pasientene rådes til å ta kontakt tidligere dersom hjerterelaterte symptomer oppstår.

Oppfølging av barn

- Oppfølging av barn må individualiseres i forhold til evt. forekomst av tidlig sykdomsdebut i familien og forventet utvikling av sykdommen, samt lokal kompetanse.
- Første gangs undersøkelse og genetisk veiledning av familiemedlemmer bør helst foregå sentralt. Videre oppfølging kan skje lokalt eller ved en kombinasjon av lokalt/sentralt. Barnekardiologisk avdeling ved Rikshospitalet ønsker uansett å få tilsendt kopi av polikliniske notater fra lokale kontroller.
- Oppfølging av asymptomatiske genbærere med lav penetrans i barnealder: EKG+ekko ved diagnosestilling (positiv gentest), i skolealder (cirka 8 år), i pubertetsalder (cirka 12 år) og ungdomsalder (cirka 14-16år).
- Asymptomatiske genbærere med høy penetrans: EKG + ekko repeteres hvert eller annethvert år.
- Stabile pasienter med hypertrofi uten obstruksjon: Hvert eller hvert andre år med EKG+ekko+Holter (før og etter betablokker oppstart).
- Ved obstruksjon og ved symptomer, vurdere belastningstest.
- Sentral kontroll ved vurdering av gradientreduserende behandling og deviceterapi (skal foregå ved OUS Rikshospitalet).

Arytmogen kardiomyopati

Definisjon

Arytmogen kardiomyopati (AC), tidligere kalt arytrogen høyre ventrikel kardiomyopati (ARVC), kjennetegnes av økt arytmirisiko og karakteristiske strukturelle forand-

ringer i hjertemuskelen. Høyre hjertehalvdel er ofte mest affisert, men biventrikulær affeksjon er ikke uvanlig, og det finnes også venstredominante former. Diagnosekriteriene er komplekse, og omfatter både bildediagnostikk, histologi, EKG, rytmeregistrering og familiehistorikk (16).

Prevalens

Prevalensen er cirka 1:1000-3000

Etiologi

AC skyldes defekter i de kardiales desmosomene, som fungerer som «limet» mellom hjertemuskelcellene (17). Defekte desmosomer fører til at myocytene «rives fra hverandre», nekrotiserer og erstattes av fett og bindevev når hjerteveggen utsettes for stort mekanisk stress. Hos cirka halvparten av pasientene påviser man en kjent AC-relatert mutasjon (18), men mer liberal gentesting i Norge har ført til lavere treffprosent de senere år. Arvegangen er hovedsakelig autosomal dominant.

Symptomer

Dessverre kan ventrikulær arytm og plutselig død være det første symptomet på AC (19, 20), og sykdommen er den vanligste årsaken til plutselig død blant unge i Skandinavia (21). Svimmelhet og synkope, særlig i forbindelse med fysisk aktivitet, er symptomer man skal være oppmerksom på, da de kan være uttrykk for ventrikulær arytm. Pasientene kan også beskrive dyspnø, palpitasjoner og brystmerter. I senere stadier av sykdommen kan det utvikles hjertesvikt, hovedsakelig høyresidig, men biventrikulær og venstresidig svikt forekommer også.

Utredning

De diagnostiske kriteriene for AC er omfattende og baserer seg på et scoringssystem innenfor seks ulike kategorier, hvor kriteriene klassifiseres som major- og minorkriterier. Den totale scoren avgjør om diagnosen stilles. Videre graderes diagnosen som «definite», «borderline» eller «possible», avhengig av hvor mange diagnosekriterier som er oppfylt (16) (Tabell 1).

- Definite AC diagnose krever: to major-kriterier, eller ett major- og to minorkri-

Tabell 1 – Diagnostiske kriterier for AC (etter modifiserte ARVC Task Force Criteria fra 2010(16))

<p>I. GLOBAL ELLER REGIONAL DYSFUNKSJON OG STRUKTURELLE ENDRINGER</p> <p>MAJOR kriterier</p> <p>2D ekkokardiografi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional høyre ventrikkel (HV) akinesi, dyskinesi eller aneurysme • Og en av følgende (i ende-diastole) <ul style="list-style-type: none"> - PLAX RVOT ≥ 32 mm (korrigert for BSA ≥ 19 mm/m²) - PSAX RVOT ≥ 36 mm (korrigert for BSA ≥ 21 mm/m²) - HV Fractional Area Change (FAC) $\leq 33\%$ <p>MR undersøkelse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional HV akinesi eller dyskinesi, eller dyssynkron høyre ventrikkel kontraksjon • Og en av følgende <ul style="list-style-type: none"> - Ratio av HV ende-diastolisk volum til BSA ≥ 110 ml/m² menn og ≥ 100 ml/m² kvinner - HV EF $\leq 40\%$ <p>Angiografi (høyre ventrikkel)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional HV akinesi, dyskinesi eller aneurysme <p>MINOR kriterier</p> <p>2D ekkokardiografi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional HV akinesi eller dyskinesi • Og en av følgende (i ende-diastole) <ul style="list-style-type: none"> - PLAX RVOT ≥ 29 og < 32 mm (korrigert for BSA ≥ 16 og < 19 mm/m²) - PSAX RVOT ≥ 32 og < 36 mm (korrigert for BSA ≥ 18 og < 21 mm/m²) - FAC $> 33\%$ til $\leq 40\%$ <p>MR undersøkelse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regional HV akinesi eller dyskinesi, eller dyssynkron høyre ventrikkel kontraksjon • Og en av følgende <ul style="list-style-type: none"> - Ratio av HV ende-diastolisk volum til BSA ≥ 100 og < 110 ml/m² menn, og ≥ 90 og < 100 ml/m² kvinner - HV EF > 40 og $\leq 45\%$
<p>II. VEVSKARAKTERISTIKA (MYOKARD)</p> <p>MAJOR kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Residual myocytter $< 60\%$ ved morfomerisk analyse (eller $< 50\%$ dersom estimert), med fibrøs erstatning av HV frie vegg i ≥ 1 biopsi, med eller uten fettvevsinfiltrasjon <p>MINOR kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Residual myocytter 60-70% ved morfomerisk analyse (eller 50-65% dersom estimert), med fibrøs erstatning av HV frie vegg i ≥ 1 biopsi, med eller uten fettvevsinfiltrasjon
<p>III. REPOLARISERINGSFORSTYRRELSER</p> <p>MAJOR kriterier</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inverterte T-bølger i høyre prekordialavledninger (V1, V2 og V3) og evt i flere avledninger, hos individer > 14 år gamle, i fravær av komplett høyre grenblokk (QRS ≥ 120 ms) <p>MINOR</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inverterte T-bølger i V1 og V2 hos individer > 14 år gamle i fravær av komplett høyre grenblokk (QRS ≥ 120 ms), eller inverterte T-bølger i V4, V5 eller V6 • Inverterte T-bølger i V1, V2, V3 og V4 hos individer > 14 år gamle med komplett høyre grenblokk (QRS ≥ 120 ms)

IV. DEPOLARISERINGSFORSTYRRELSER

MAJOR kriterier

- Epsilon bølge (reproduserbare lav-amplitude signaler mellom enden på QRS og starten av T-bølgen) i høyre prekordialavledninger (V1, V2 og V3)

MINOR kriterier

- Senpotensialer i SAEKG i ≥ 1 av 3 parametre i fravær av QRS varighet ≥ 110 ms i standard EKG
 - Total filtrert QRS varighet (fQRS) ≥ 114 ms
 - Lav amplitude $< 40\mu\text{V}$ og senpotensialvarighet (HFLA) > 38 ms
 - Root-mean-square voltage av terminale 40 ms $\leq 20\mu\text{V}$
- Terminal aktiveringsvarighet av QRS ≥ 55 ms, målt fra S-nadir til enden av QRS, inkludende R', i V1, V2 eller V3, i fravær av komplett høyre grenblokk (QRS ≥ 120 ms)

V. ARYTMIER

MAJOR kriterier

- VT (vedvarende eller ikke-vedvarende) med venstre grenblokk morfologi og superior akse (negativ eller ubestemmelig QRS i avledning II, III og aVF og positiv i aVL)

MINOR kriterier

- VT (vedvarende eller ikke-vedvarende) med RVOT-VT konfigurasjon (venstre grenblokk morfologi med inferior akse), eller av ukent akse
- > 500 ventrikulære ekstrasystoler på 24 timers Holter

VI. FAMILIEHISTORIE

MAJOR kriterier

- AC bekreftet i førstegrads familiemedlem som oppfyller 2010 Task Force Criteria
- AC bekreftet patologisk ved obduksjon eller kirurgi (for eksempel hjertetransplantasjon) i førstegrads familiemedlem
- Identifikasjon av mutasjon kategorisert som assosiert eller trolig assosiert med AC hos pasient som er under evaluering for sykdommen

MINOR kriterier

- AC historikk hos førstegrads familiemedlem uten at det er mulig å evaluere om vedkommende oppfyller 2010 Task Force Criteria
- Plutselig død hos førstegrads familiemedlem (< 35 år gammel) og mistanke om AC som årsak til dødsfallet
- AC bekreftet patologisk eller med 2010 Task Force Criteria hos andregrads familiemedlem

AC = arytmodig kardiomyopati, BSA = body surface area (kroppsoverflate), EF = ejectivesfraksjon, FAC = fraksjonell arealforandring, HV = høyre ventrikel, PLAX = parasternal langakse, PSAX = parasternal kortakse, RVOT = høyre ventrikkels utløpstraktus, SAEKG = Signal averaged electrocardiogram (senpotensial EKG), VT = ventrikkeltakykardi.

terier, eller fire minorkriterier fra ulike kategorier

- Borderline AC diagnose krever: ett majorkriterium og ett minorkriterium, eller tre minorkriterier fra ulike kategorier
- Possible AC diagnose krever: ett majorkriterium eller to minorkriterier fra ulike kategorier

Barn: Høyre ventrikkelmål er ikke validert for barn, heller ikke hvis korrigert for kroppsoverflate.

Pasienter med mistenkt AC bør alltid utredes med EKG, senpotensial-EKG, arbeids-EKG, Holter-monitorering, bilde-diagnostikk av hjertet (ekkokardiografi og eventuelt hjerte-MR), samt selvfølgelig anamnese og familieanamnese, og tilbud om genetisk testing dersom det foreligger klar AC fenotype. I noen tilfeller kan tilleggsundersøkelser i form av endomyokardbiopsi, elektrofysiologiske undersøkelser, supplerende bildediagnostikk med CT, nukleærmedisinske undersøkelser, m.m. være aktuelt.

Det er viktig å være klar over at de diagnostiske kriteriene for AC baserer seg på den klassiske AC varianten med høyredominant affeksjon, men at venstresidig affeksjon også er vanlig, og hos noen pasienter foreligger det venstredominant sykdom. Disse tilfellene kan feildiagnostiseres som dilatert kardiomyopati eller annet, med uheldige konsekvenser for behandling og oppfølging. De klassiske arytmysymptomene hos AC pasienter er viktig informasjon i denne sammenhengen, og bør lede klinikeren i riktig retning.

EKG-undersøkelser

Standard EKG vil typisk vise T-inversjoner som brer seg fra høyre mot venstre i pre-kordialrekken, samt evt epsilon-bølger. EKG forandringer vil ofte være en tidlig sykdoms-manifestasjon, men foreligger likevel ikke alltid i de tidligste stadier av sykdommen. Senpotensial-EKG (SAECG) kan bidra til å fange opp noen av disse pasientene, og er et viktig supplement til vanlig EKG, men har både lav sensitivitet og spesifisitet. Arbeids-EKG kan provosere frem anstren-gelsesutløste arytmier og er viktig både for diagnostikk og senere oppfølging. Ved Holter-monitorering ser man etter ventriku-lære ekstrasystoler i tillegg til ventrikkelta-

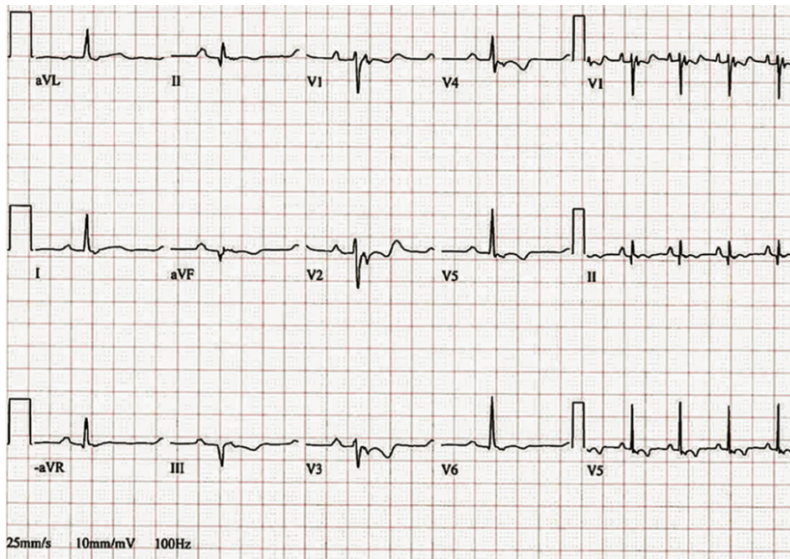
kykardi. Det klassiske ved AC er ventrikkeltakykardi utgående fra høyre ventrikkel, som gir venstre grenblokk-morfologi på EKG, typisk med superior akse. I tillegg finner man ventrikkeltakkykardi fra høyre ventrikkels utløp som kan være vanskelig å skille fra ideopatisk utløpstraktsarytmi, som er en betydelig mer benign tilstand (22). Differensialdiagnostisk må man derfor vurdere idiopatisk utløpstraktsarytmi, som er en non-familieær sykdom uten ledsagende strukturell hjertesykdom, med lav risiko for plutselig død, og disse pasientene har mye bedre prognose og et mye lavere oppføl-gingsbehov enn AC pasienter. Monomorfe VES fra høyre ventrikkels utløp styrker denne diagnosen, da AC oftere har polymorf ekstrasystoli.

Barn: Inkomplett høyre grenblokk er et normalfenomen hos barn og negative T-bølger inntil V4 kan være normal. Videre bør plassering av prekordialavledningene sjekkes for å unngå feiltolkning.

Ekkokardiografi

Den ekkokardiografiske protokollen for AC evaluering er mer omfattende enn en standard ekkokardiografi, og det kan være vanskelig å tolke grunnet høyre ventrikkels anatomi og krever en erfaren operatør. De klassiske forandringene er dilatert høyre ventrikkel med redusert funksjon (globalt eller regionalt), og eventuelt fortennet vegg og kryptedannelse, men dette er funn sent i sykdommen. Forandringene er ofte lokalisert i «dysplasiatriangelet» – høyre ventrikkels innløp, høyre ventrikkels utløp og høyre ventrikkels apex. Posterolaterale venstre ventrikkel regnes også som en av predileksjonsstedene i deler av litteraturen. European Association of Cardiovascular Imagig (EACVI) publiserte i 2017 et konsensusdokument om bildediagnostikk innen AC (23), som også inkluderer parametre som har vist seg å kunne identifisere patologi før de strukturelle forandringene åpenbarer seg. Her inkluderes bl.a. strain-deriverede parametre (24) (se tabell 2 og figur 7.)

Differensialdiagnostisk bør man ved en forstørret høyre ventrikkel også tenke på ASD, pulmonal hypertensjon og andre tilstander.

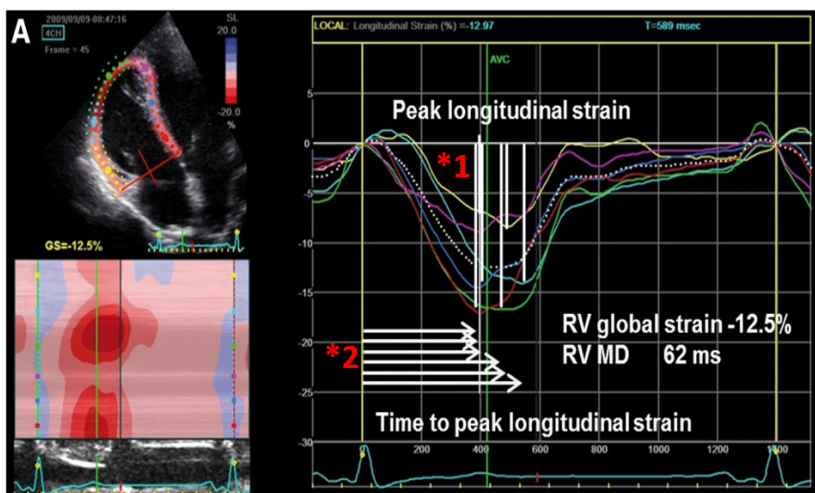


Figur 6: EKG tatt av en AC pasient i hvile. Det ses uttalte T-inversjoner som er tilstede i de fleste avledninger. Terminal aktiveringsvarighet er forlenget til 120 ms og den terminale depolariseringen kan ses som en epsilon-bølge i V1-V4. Hentet fra Haugaa et al. EP Europace (17).

Tabell 2: EACVI anbefalinger for bruk av utvidede ekkokardiografiske parametre for evaluering av AC (23)

Parameter	Patologisk dersom
PLAX RVOT (mm)	≥29
PLAX RVOT indekstert (mm/m ²)	≥16
PSAX RVOT (mm)	≥32
PSAX RVOT indekstert (mm/m ²)	≥18
HV basal diameter (mm)	>41
HV FAC (%)	≤40
TAPSE (mm)	<17
HV longitudinell strain av laterale frie vegg (%)	Dårligere enn -23
HV mekanisk dispersjon (ms)	>25-30
3D HV-EF (%)	≤40
VV GLS (%)	Dårligere enn -18

AC = arytrogen kardiomyopati, EF = ejeksjonsfraksjon, ESC = European Society of Cardiology, FAC = fraksjonell arealforandring, GLS = global longitudinell strain, HV = høyre ventrikkel, PLAX = parasternal langakse, PSAX = parasternal kortakse, RVOT = høyre ventrikkels utløpstraktus, TAPSE = tricuspid annular plane systolic excursion (longitudinell forflytning av laterale del av trikuspidalannulus), VV = venstre ventrikkel.



*Figur 7: Ekkokardiografisk undersøkelse av pasient med AC med redusert høyre ventrikkel strain (RV global strain) og økt høyre ventrikkel mekanisk dispersjon (RV MD). De vertikale linjene (*1) markerer maksimal longitudinell strain og de horisontale pile (*2) markerer tiden fra R i QRS til maksimal longitudinell strain. Høyre ventrikkel mekanisk dispersjon beregnes fra gjennomsnittlig maksimal strain fra seks høyre ventrikkel segmenter (inkludert septum). Figur fra Haugaa et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging (23).*

MR-undersøkelse

MR-undersøkelse av hjertet kan fange opp mer subtile forandringer enn konvensjonell 2D-ekkokardiografi og anbefales innen 5 år etter diagnose hos voksne (se eget avsnitt om barn). Ved MR med protokoll for høyre ventrikkelen kan man påvise dilatasjon, ned-satt funksjon, fettinfiltrasjon i myokard, for-tynnet myokard og aneurismer. I tillegg kan MR-undersøkelse med gadoliniumkontrast påvise myokardfibrose (late gadolinium enhancement, LGE), men dette er vanskelig å påvise i høyre ventrikkelen. I klinisk praksis har MR-undersøkelse av hjertet vært sentral for diagnosesettingen av AC. Negativ MR-undersøkelse betyr imidlertid ikke nødvendigvis at sykdommen ikke foreligger. Det er mange eksempler på symptomatiske pasienter med ventrikulære arytmier der MR er normal. Dessverre forekommer også en viss overdiagnostisering av AC ved MR. Ved billediagnostiske funn vil man også forvente at det foreligger elektrokardiografiske funn. Dersom dette ikke er tilfellet, skal man være svært forsiktig med å stille diagnosen AC.

Endomyokardial biopsi

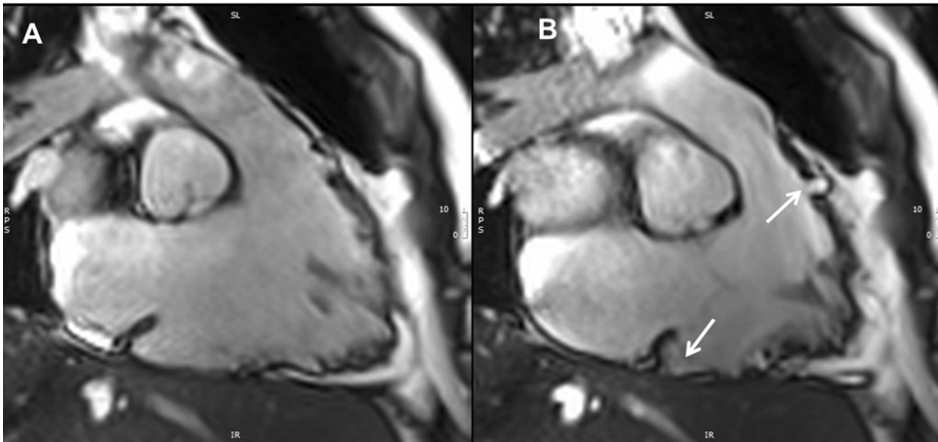
Dette er en invasiv undersøkelse som er forbeholdt tilfeller med diagnostisk usikkerhet og mistanke om alvorlig sykdom. Fibrosen ved AC er hyppigere i epikard og ofte ikke til stede i endokard. Dessuten er de strukturelle forandringene hyppigere i høyre ventrikkels frie vegg enn i septum, og målrettet biopsi av fri vegg foretas bare i helt spesielle tilfeller.

Elektrofysiologiske undersøkelser

Elektrofysiologiske undersøkelser er ikke en del av standard AC-utredning, men kan være nyttige ved usikker diagnose. Dette gjelder særlig for å differensiere AC fra andre arytmogene tilstander som den vanligere og mer benigne idiopatisk utløpstraktsarytmi (25).

Genetiske undersøkelser

Hos cirka halvparten av pasientene med typisk fenotype påviser man en mutasjon som fører til dysfunksjon av de kardiale desmosomene. Ved mistanke om AC tilbys pasienten genetisk testing. Flere sykdomsmutasjoner er kjent, men mutasjon i genet for plakofilin-2 (PKP2) er den klart vanligste.



Figur 8: Cine-MR-opptak av høyre ventrikel i ende-diastole (A) og ende-systole (B). Mikroaneurismer i høyre ventrikkels utløpstraktus og frie vegg er demonstrert med piler. Hentet fra Haugaa et al. European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, (23).

Det genteknologiske analysetilbudet har økt betydelig de siste årene. For pasienter som tidligere er utredet uten påvist genetisk årsak, kan det være aktuelt å utføre ny/supplerende genetisk utredning. Dette gjelder primært pasienter som er utredet før det nye 174-geners panelet ble tatt i bruk 07.11.18, men også pasienter utredet senere enn dette når familieanamnesen gir sterk mistanke om en genetisk årsak.

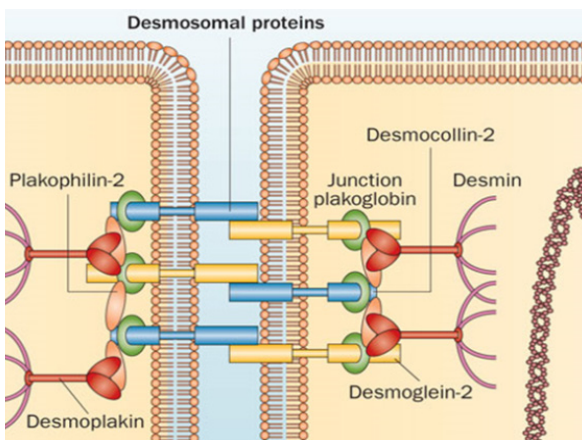
Mutasjonspositive familiemedlemmer må følges opp kardiologisk med tanke på om de utvikler sykdommen. Tidlig diagnostikk er av stor betydning i denne

pasientgruppen, da risikoen for maligne arytmier oppstår tidlig i sykdomsforløpet, og implantasjon av en primærprofylaktisk ICD kan være livreddende.

Familieutredning

Det anbefales i utgangspunktet at barn gentestes på lik linje med andre familiemedlemmer, uavhengig av alder, men uansett før 10 års alder. Når et familiemedlem får påvist en AC-assosiert mutasjon, vil han/hun som hovedregel gjennomgå det samme utredningsforløpet som indekspasienten, som skissert ovenfor. Dette innebærer EKG, SAECG, arbeids-EKG, Holter og ekkokardiografi. MR tas gjerne i forbindelse med førstegangskonsultasjon. Hvis disse undersøkelsene gir mistanke om sykdom, men usikker diagnose, kan videre undersøkelser også være indisert. Dersom et familiemedlem tester negativt for den aktuelle AC mutasjonen, har han/hun ikke større risiko for denne hjertesykdommen enn resten av befolkningen.

I de tilfeller hvor det ikke påvises mutasjon hos indekspasienten, vil det være usikkerhet rundt hvorvidt familiemedlemmer har risiko for å utvikle sykdommen. Det er viktig med god informasjon til familiemedlemmene, med særlig fokus på hvilke symptomer som



Figur 9: Illustrasjon av de kardielle desmosomene, og de viktigste strukturelle komponentene de består av. Hentet fra Wilde AA, Behr ER. Nature reviews. Cardiology (26).

er assosiert med tilstanden og hva de skal være oppmerksomme på. I en del tilfeller vil det være aktuelt å utrede førstegradsslektninger klinisk, dette vil være avhengig av forhold hos indekspasienten og i familiehistorien, og vurderes individuelt. Selv om førstegangsutredningen av mutasjonsnegative familiemedlemmer bare viser normale funn, er det ikke utelukket at det kan tilkomme sykdomstegn med tiden, så personene/pasientene må overvåkes dersom man har mistanke om arvelig sykdom.

Behandling

Behandlingen av AC pasienter har som mål å forhindre plutselig hjertedød, og å redusere eventuelle arytmi- og hjertesviktssymptomer (27). Behandlingen kan bestå av livsstilsendringer, medikamentell behandling, ICD-implantasjon, kateterablasjon eller hjertetransplantasjon.

Livstilendringer

Fysisk aktivitet, og særlig høy-intensitets trening, er assosiert med raskere sykdomsprogresjon og mer malignt forløp hos AC pasienter (28). Det antas at dette fenomenet er forårsaket av at sterk fysisk aktivitet medfører økt mekanisk stress på de kardiales desmosomene. Denne stressøkningen er mer uttalt i høyre enn venstre ventrikkel. Det er en klar internasjonal anbefaling at AC pasienter skal avstå fra konkurranseidrett. Se nedenfor under «Konsekvenser for idrett»

Barn: Det gis ingen restriksjoner på fysisk aktivitet så lenge det ikke er tegn til sykdommen. Barn kan delta i fysisk aktivitet inntil hva de selv orker, men de skal ikke presses utover det. Høyintensitetsidretter og en idrettskarriere anbefales imidlertid ikke.

Medikamentell behandling

Betablokker skal vurderes hos alle pasienter med AC, og anbefales å gis i høyeste tolerable terapeutiske dose. Dette supprimerer ventrikulær arytmi, men det er ikke vist at medikamentell behandling gir bedret overlevelse. Medikamentell behandling anbefales ikke til asymptomatiske familiemedlemmer.

Sotalol har tidligere vært mye brukt for å supprimere arytmier hos pasienter med AC. Hvis sotalol alene ikke fører til

arytmifrihet, er skifte til amiodaron kombinert med konvensjonell betablokker aktuelt. Der arytmier er vanskelige å få kontroll over, kan flekainid være et behandlingsalternativ i kombinasjon med betablokker hos dem med ICD. Ved utvikling av hjertesvikt eller risiko for kardiales embolier, skal pasientene behandles for dette etter standard retningslinjer.

Barn: Hos barn er vanlig betablokker (metoprolol) første valg, deretter sotalol og evt. kombinasjon metoprolol med flekainid. Ved bruk av flekainid må man være obs. på vedvarende lavfrekvent VT. Amiodaron brukes lite pga. langtidsbivirkninger. Ved hjertesvikt gis i tillegg diuretika og ACE-hemmer.

Implantasjon av hjertestarter

ICD (hjertestarter) er den eneste behandlingen som er vist å bedre overlevelse hos AC pasienter. Implantasjon av ICD er alltid indisert hos AC-pasienter som har overlevd hjertestans eller hatt dokumentert vedvarende ventrikkeltakykardi. Man kan rådføre seg om risiko for fremtidig livstruende arytmi ved hjelp av risikokalkulatoren på www.arvcrisk.com (29). Denne er å betrakte som en hjelp i beslutning om primærprofylaktisk ICD og naturligvis ikke alene avgjørende for indikasjonen. Hos AC-pasienter fulgt ved Oslo Universitets-sykehus, Rikshospitalet, var høy risiko for førstegangs ventrikulær arytmi særlig knyttet til høy-intensitets trening, T-inversjoner i prekordiet $\geq V3$, og uttalt venstre ventrikkel mekanisk dispersjon (30). Vi anbefaler at denne informasjonen tas med i vurderingen. ICD-implantasjon skal alltid ledsages av optimal medikamentell behandling, og pasienter med ICD skal også rådes til å avstå fra høy treningsintensitet på lik linje med alle andre AC pasienter.

Barn: ICD-indikasjon hos barn er gjennomgått hjertestans og livstruende vedvarende ventrikkeltakykardi, samt primærprofylaktisk i påvente av en hjertetransplantasjon ved alvorlig hjertesvikt.

Kateterablasjon

Ved residiverende ventrikkeltakykardi uten effekt av medikamentell behandling kan det være aktuelt med radiofrekvensablasjon av et arytmogent fokus. Dette kan ha symptomlindrende effekt med redusert arytmibyrde i hvert fall en periode, men

det stopper ikke sykdommens naturlige progresjon. Dessverre oppstår ofte nye fokus og dermed nye arytmier. Til forskjell fra kateterablasjon av idiopatisk RVOT-VT eller postinfarkt-VT, er det hos AC-pasienter ofte ikke tilstrekkelig å abladere fra hjertets innside (endokardialt). Det er mulig å gå til hjertets utside (epikardialt) ved en spesiell punksjonsteknikk gjennom huden under costal-buen, men dette krever narkose og er beheftet med litt høyere risiko enn en endokardial ablasjon.

Hjertetransplantasjon

Hjertetransplantasjon er siste utvei ved sykdomsprogresjon til terminal hertesvikt eller ved intraktable arytmier, men det er heldigvis bare en liten andel av pasientene med AC som får behov for dette. Ved Rikshospitalet er det i skrivende stund transplantert rundt 20 pasienter med AC i løpet av 36 år (31), med godt resultat.

Barn: Denne kalkulatoren er ikke validert for barn.

Oppfølging

AC er en progressiv sykdom som fordrer jevnlig oppfølging. Anamnesen må inkludere nytilkomne symptomer som brystsmerter, hjertebank, synkoper eller nærsynkoper. I tillegg er det viktig å kartlegge fysisk aktivitet.

Undersøkelser som gjøres hver gang, er EKG og Holter så lenge pasienten ikke har ICD. Det er lav terskel for å utføre arbeids-EKG og ekkokardiografi med regelmessige intervaller. Som hovedregel anbefaler vi at pasienter med etablert diagnose vurderes hos spesialist hvert 1.-2. år, og hyppigere ved usikker arytmirisiko eller sviktutvikling. Oppføl-

gingen anbefales å være minimum årlig de første årene etter etablert diagnose, og ved stabile forhold kan hyppigheten eventuelt reduseres til hvert andre år. Spesielt viktig er det å følge pasienter/familiemedlemmer som enda ikke har ICD tett, for å unngå plutselig død.

Genotype-positive fenotype-negative familiemedlemmer bør som hovedregel vurderes minimum hvert 2.-3. år. Disse pasientene må være nøye informert om varsel-symptomer, og om umiddelbart å ta kontakt med den kardiologiske enheten de tilhører dersom slike symptomer skulle oppstå.

Barn: Mutasjonspositive asymp-tomatiske genbærere ses ved diagnose-tidspunkt (positiv gentest) hovedsakelig for å snakke med familien og gi veiledning

ARVC Risk Calculator

Please read our [disclaimer](#) for appropriate use and interpretation. This calculator was designed to estimate risk predictions in ARVC patients for two outcomes:

- 1) Fast VT (>250bpm)/VF/SCA in all patients with definite ARVC diagnosis
- 2) First sustained ventricular arrhythmia (VA) which only applies to patients with definite ARVC diagnosis without prior sustained events (ignore result otherwise).

Age at diagnosis

Enter the age at which the patient fulfilled ARVC diagnosis as per 2010 modified Task Force Criteria (Marcus et al. 2010)

Sex

Male Female

Cardiac syncope (<6 months)

Yes No

Specify if the patient experienced syncope suspected to be caused by cardiac arrhythmia in the 6 months prior to diagnosis.

Number of inverted T-waves

Specify the total number of inverted T-waves in precordial and inferior leads on standard 12-lead ECG.

Maximum 24 hours PVC count

Enter the maximum number of PVCs measured in 24 hours by ECG Holter monitoring.

History of non-sustained VT

Yes No

Specified as a recorded ventricular tachycardia (>200bpm) ending spontaneously within 30 seconds.

Right ventricular ejection fraction (%)

As measured by cardiac MRI

This work was made possible by the following programs and institutions:

Figur 10: ARVC risiko kalkulator tilgjengelig på www.arvrisk.com

angående videre livsplanlegging. Det gis ingen restriksjoner så lenge det ikke er tegn til sykdommen. Fra 8-10-årsalder gjennomføres det kontroller hvert 2.-3. år med EKG, senpotensial-EKG, ekko- og Holter. Vi ber om å få beskjed dersom det oppstår symptomer i mellomtiden. MR tas det kun når det er tegn til sykdommen eller ved veldig dårlig innsyn på ekko. Ved diskrete tegn til sykdommen følges pasienten årlig med ekko og Holter. Det samme ved symptomer. Holter er den viktigste undersøkelsesmodalitet ved siden av ekko ved symptomer. Hyppig multifokal ventrikulær ekstrasystoli er et viktig tegn. En belastningstest gir lite så lenge man ikke finner noe ventrikulær arytmi på Holter og hjertefunksjonen er normal.

Barn som er førstegrads familiemedlemmer av gen-negative AC-pasienter, tilbys kardiologisk kontroll ved 8-10-års alder, i ungdomsalder og ellers ved eventuelle symptomer.

Prognose

Morbiditet og mortalitet hos AC pasienter er hovedsakelig knyttet til ventrikulær arytmi. Plutselig død er en fryktet første manifestasjon av AC, og det har vært rapportert at opptil halvparten av indekspasienter presenterer seg med ventrikulær arytmi. Nyere studier viser imidlertid at det reelle tallet trolig er lavere og har sunket de senere årene (32). Årlig mortalitet etter at diagnosen er etablert er anslått til mellom <1% og 6%. Prognosen er imidlertid særdeles god for genotype-positive fenotype-negative familiemedlemmer som følger oppfølgingsrutiner. Hjertesvikt kan også redusere livskvalitet og livslengde for AC pasienter. Dette er mindre hyppig enn plutselig hjertestans, og ses typisk i en eldre AC populasjon. Det er imidlertid også eksempler på at relativt unge AC pasienter har hatt behov for hjertetransplantasjon.

Konsekvenser for idrett

Pasienter med AC, inkludert genotype-positive fenotype-negative familiemedlemmer, anbefales å avstå fra konkurranseidrett og fysisk aktivitet utover aktivitet av moderat intensitet. Høyintensitetsidrett er forbundet med både tidligere arytmidebut og mer alvorlig sykdomsforløp (28, 33).

Vi anbefaler alle AC pasienter å avstå fra idrett og høy-intensitets fysisk aktivitet (aktivitet med intensitet over 6 metabolske ekvivalenter (METS) (34)). Vi anbefaler som hovedregel ikke å avstå fra lavgradig og moderat fysisk aktivitet (gåturer, lett styrketrening, lett dans, etc), da vi mener at de gunstige helseeffektene her forventes å veie tyngre enn de potensielt negative. Men dette må vurderes for hver pasient individuelt. Disse anbefalingene gjelder også for mutasjonspositive familiemedlemmer.

Graviditet

Det er sparsomt med kunnskap om graviditet ved AC. Den største studien som er gjennomført på området, er norsk, og viser at flere svangerskap ikke er assosiert med mer uttalt sykdom (35). Noen kasuistikker har rapportert om økt arytmitendens under graviditeten, men etter vår erfaring tåler kvinner med AC både svangerskap og fødsel godt. AC-pasienter som ønsker å bli gravide, bør følges ved høyspesialisert senter.

Oppfølgingsnivå ved senter med spesialkompetanse versus lokalt

Pasienter med AC bør følges ved et senter som har erfaring med disse pasientene. Hos pasienter som har diagnosen AC eller hvor det er mistanke om AC, men hvor det ikke er implantert ICD, er det spesielt viktig med tett oppfølging ved et spesialisert senter. Disse pasientene kan ha økt risiko for ventrikulære arytmier og plutselig død. Oftest er det ikke indikasjon for implanterbar loop recorder, men man kommer i mål med ambulatorisk EKG monitorering. Pasienter med ICD og stabilt sykdomsbilde, samt familiemedlemmer av mutasjonsnegative AC-pasienter med familiehistorie, kan underlegges en tilpasset oppfølging som inkluderer kontroller lokalt.

Vi anbefaler følgende:

Oppfølging ved senter med spesialkompetanse

- Barn
- Ved tidspunktet for AC-diagnose eller AC-positiv gentest: Førstegangsinformasjon om genresultat, livsstil og treningsrestriksjoner

- Familietre
- EKG, AKG
- Ekko
- Holter (OBS VES)
- MR cor vurderes som baselineundersøkelse
- Genbærere uten ICD som har AC-relaterte funn (symptomer, EKG eller ekko, MR funn) har høy risiko for utvikling av arytmier og bør følges minimum årlig med
 - AKG etter individuell vurdering
 - Holter
 - Ekko
- Ved planlagt eller pågående graviditet
- Utredning for VT ablasjon

Oppfølging lokalt

- Pasienter med AC og ICD
- Stabile pasienter:
 - regelmessig kliniske og ICD kontroller
 - ekko ved mistanke om hjertesviktutvikling eller endring i symptomer

Dilatert kardiomyopati

Definisjon

Dilatert kardiomyopati (DCM) er en heterogen sykdomsgruppe karakterisert ved ikke-ischemisk dilatasjon og redusert systolisk funksjon av venstre ventrikkel, med varierende affeksjon av høyre ventrikkel og utvikling av diastolisk dysfunksjon (36).

Prevalens

Prevalensen av DCM angis til rundt 1:1000.

Etiologi

DCM er forbundet med en rekke tilstander som gir skade av myokard (infeksjon, toksisk skade som ved f.eks. cellegift, autoimmun sykdom, etc). Familiær DCM er arvelig og skyldes mutasjoner. DCM hvor man verken finner sykdomsfremkallende agens, generalisert sykdom eller man har sikker familiær opphopning kalles idiopatisk DCM og er en eksklusjonsdiagnose.

Genfeil påvises i ca 50% av tilfellene av familiær DCM, og kan skyldes mutasjoner i en rekke ulike gener. Arvegangen er hovedsakelig autosomal dominant, men annen arvegang forekommer også. Mutasjoner i lamin A/C genet (LMNA) er assosiert med en spesielt malign fenotype (37) og følger autosomal dominant arvegang.

Symptomer

Pasientene presenterer seg ofte med hjertesviktsymptomer, hovedsakelig venstresidig svikt med dyspnø og asteni, men høresidig hjertesvikt med venøs stase og ødemer forekommer også. Sykdommen kan imidlertid også debutere med arytmier, og dette gjelder særlig for pasienter med Lamin A/C mutasjoner, hvor atrieflimmer, AV-blokk og livstruende ventrikulære arytmier ses hyppig. Noen av disse pasientene har i tillegg skjelettmuskeldystrofi (typisk av type limb-girdle eller Emery Dreifuss muskeldystrofi).

Utredning

Indekspasienten

Diagnosen stilles oftest ved symptomer og kliniske tegn på hjertesvikt. Supplerende undersøkelser med ekkokardiografi og biomarkører slik som NT-pro-BNP gir diagnosen etter at koronarsykdom som etiologi er utelukket. Ekkokardiografi viser redusert systolisk funksjon, som regel definert som EF < 52% hos menn og < 54% hos kvinner, sammen med dilatasjon av venstre ventrikkel. Diameter over 60 mm kan brukes som en tommelfingerregel på at dilatasjon er tilstede, imidlertid vil diagnosen stilles mest presist ved bruk av kjønnsespesifikke indekseerte mål for venstre ventrikkels størrelse, dilatasjon er da definert som >30 mm/m² overflate for menn og 28 mm/m² overflate for kvinner. Venstre ventrikkels dysfunksjon skal ikke kunne forklares av fylningsforhold eller koronarsykdom.

Genpositiv DCM

Antallet kjente gener som forårsaker DCM øker. Noen eksempler er Lamin A/C (LMNA), titin (TTN), fosfolamban (PLN), RBM20, BAG og Filamin C. For videre informasjon se <https://genetikportal.no/>.

Fenotypen varierer mellom de ulike genene. Alle pasienter med mutasjoner i

DCM relaterte gen skal imidlertid følges med tanke på hjertesviktutvikling. De fleste genotypene har økt risiko for arytmier, både supraventrikulære og ventrikulære arytmier. Oppfølgingen av pasientene må ta hensyn til dette med adekvate Holter-monitoreringer og arbeids-EKG.

Gen-negativ DCM - differensialdiagnoser

Man bør prøve å finne etiologien til pasientens dilaterte kardiomyopati, da prognose og behandling kan variere avhengig av årsak. For eksempel kan takykardiomyopati som forekommer ved rask atrieflimmer være reversibel, mens de genetiske årsakene ofte fører til progressiv DCM.

For etiologisk avklaring kan koronar angiografi (eventuelt CT koronar-angiografi) og MR cor være nyttig. Virusprøver med tanke på myokarditt kan tas, men er ofte negative.

Utredning for sarkoidose kan vurderes (SR, kalsium albumin ionisert kalsium, aktivert D-vitamin, ACE og løselig IL2 reseptor, RTG thorax, CT thorax, samt PET CT).

Ved noen spesifikke tilstander kan endomyokardbiopsi være avklarende. Dette er først og fremst viktig ved uttalt ventrikulær arytmi som gir mistanke om kjempecellemyokarditt, da denne diagnosen muliggjør spesifikk og potensielt livreddende immunosuppressiv behandling.

Det genteknologiske analysetilbudet har økt betydelig de siste årene. For pasienter som tidligere er utredet uten påvist genetisk årsak, kan det være aktuelt å utføre ny/supplerende genetisk utredning. Dette gjelder primært pasienter som er utredet før det nye 174-geners panelet ble tatt i bruk 07.11.18, men også pasienter utredet senere enn dette når familieanamnesen gir sterk mistanke om en genetisk årsak.

Familieutredning

Genpositive familiemedlemmer undersøkes med EKG og ekkokardiografi. Disse blir diagnostisert med DCM etter de samme kriterier som indekspatientene (reduert EF og venstre kammer dilatasjon), men i tillegg kan de klassifiseres som å ha *sannsynlig* DCM dersom de bare har lett redusert EF eller uforklarlig kammerdilatasjon.

Hvis systolisk funksjon og kammerdimensjoner er normale, avklares kon-

trollintervaller individuelt etter gensvar og avhengig av alder.

Behandling

Hos de fleste pasienter med genetisk betinget DCM gjelder vanlig hjertesviktbehandling. Det er imidlertid unntak ved DCM relatert til Lamin A/C (LMNA)-mutasjoner (se nedenfor), der arytmier og ledningsforstyrrelser er fremtredende. Det er også økt forekomst av arytmier ved titin-mutasjoner, og kontroller må fokusere på symptomer og tegn på arytmi.

DCM ved andre muskeldystrofier som Duchenne og Becker omhandles ikke her.

Prognose

Prognosen er avhengig av genotype. LMNA-mutasjoner har høy penetrans (nær 100% innen 60 års alder) og de fleste pasienter med disse mutasjonene får alvorlige symptomer i løpet av livet. Andre etiologier har gjerne varierende livstidspenetrans og kan ha bedre prognose. DCM er den vanligste årsaken til hjertetransplantasjon i USA (38).

Risikostratifisering for plutselig død

Indikasjon for ICD følger retningslinjer med sekundærprofylaktisk ICD til pasienter med overlevd hjertestans. Primærprofylaktisk ICD anbefales ved EF <35% og NYHA funksjonsklasse II eller dårligere tross optimal medikamentell hjertesviktbehandling. I senere tid har DANISH-studien (39) utfordret bruken av primærprofylaktisk ICD hos pasienter med non-ischemisk DCM, da denne studien ikke viste gevinst på mortalitet. Imidlertid har pasienter med familiær DCM ofte høyere arytmirisiko enn den heterogene gruppen av non-ischemiske DCM pasienter studert i DANISH. Man må aktivt følge pasienten med tanke på primærprofylaktisk ICD da det i flere tilfeller av familiær DCM er arytmi fare også ved sparsomme kliniske funn.

Konsekvenser for idrett

Tilpasset trening gir bedret prognose hos hjertepasienter generelt. Noen pasienter med familiær DCM anbefales likevel å avstå fra konkurranseidrett og annen høy-

intensitets trening. Dette gjelder spesielt dersom de er symptomatiske, har veldig lav EF (<40%), utbredt sen-kontrastopptak på MR, hyppig ventrikulær arytmi, og ikke minst synkope. Å avstå fra konkurranseidrett er særlig viktig for pasienter med lamin A/C mutasjon, da sykdommen trolig forverres av trening (40). Pasienter med mildere sykdomsuttrykk, andre mutasjoner, uten synkopehistorie/ventrikulær arytmi og som er godt informert om varselsymptomer, kan trene som normalt (14).

Graviditet

Svangerskap kan innebære en stor risiko for kvinner med DCM. Graviditet tolereres dårlig hos kvinner med en allerede dilatert venstre ventrikel med redusert systolisk funksjon. Prediktorer for negativt utfall av svangerskapet er NYHA klasse III-IV og EF <40%. Pasienter med svært høy risiko er kvinner med EF <20%, med mitralinsuffisiens, sviktende høyre ventrikel, atrieflimmer og hypotensjon. Alle kvinner med kjent DCM som planlegger svangerskap, bør gjennomgå prekonsepsjonell veiledning utført av et tverrfaglig team for hjertesyke gravide.

Kvinnene må følges tett gjennom hele svangerskapet da det foreligger stor risiko for dekompenisering underveis. Oppfølgingsnivået under svangerskapet avhenger av venstre ventrikkels funksjon, samt av kvinnenes symptomer og det kliniske forløpet. Det anbefales kontakt med Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyke gravide ved Rikshospitalet når kvinner med DCM blir gravide. Vi anbefaler at det gjøres ekko hvis det er 1-2 år siden sist undersøkelse.

Oppfølging DCM generell

Vi anbefaler følgende:

Oppfølging ved senter med spesialkompetanse

Pasienter med DCM

- Barn
- Førstegangsinformasjon og veiledning om gentest eller genresultat
- LMNA (men vekselvis ved lokalsykehus)
- Ved økende risiko for SCD med ICD vurdering

- Endestadium hjertesvikt for vurdering av behov for transplantasjon eller LVAD
- Ved planlagt eller pågående graviditet
- Utredning for atrieflimmer ablasjon

Gen-positive familiemedlemmer

- Førstegangs utredning av antatt friske familiemedlemmer som er testet og har mutasjonen.
 - Ekko ved førstegangs konsultasjon
 - AKG og Holter ved årlige kontroller etter genotype

Oppfølging lokalt

Pasienter med DCM

- Stabile pasienter:
 - Regelmessig kliniske kontroller
 - Årlig Holter
 - Ekkokardiografi ved forverrelse av symptomer, ellers hvert 2 år
 - Årlig SCD risikovurdering, atrieflimmer, OBS symptomer

Genotype-positive, fenotype-negative familiemedlemmer

- Ekkokardiografi, EKG med intervaller avhengig av alder
 - 10-20 år: engangsundersøkelse
 - > 20 år: hvert 2-5 år
 - > 60 år avsluttes kontroller, tar kontakt ved symptomer

Unntaket for disse anbefalingene er pasienter med lamin A/C mutasjoner. De følges etter egne retningslinjer, som beskrevet nedenfor.

Spesifikke DCM gener

Lamin A/C mutasjoner

Spesiell oppmerksomhet må rettes mot pasienter med en kombinasjon av AV-blokk, atrieflimmer og ventrikulære takykardier. Disse kan ha til grunnliggende mutasjoner i Lamin A/C-genet som gir en malign form for DCM, med høy forekomst av plutselig død (37). Lamin A og lamin C proteinene inngår i cellekjernemembranen og har forbindelse med cytoskjelett og ekstracellulærproteiner (Figur 11). Eksakt funksjon

er ukjent, men proteinene har sannsynlig også betydning for regulering av gentranskripsjon. Ofte debuterer disse pasientene rundt 30-40-års alder med arytmier som for eksempel atrieflimmer eller ledningsforstyrrelser/AV-blokk. Behandlingen er som for dilatert kardiomyopati av annen årsak, med både hjertesviktmedikasjon og antiarytmisk behandling. Hos pasienter med Lamin A/C mutasjoner bør medikamentell behandling startes tidlig. ICD implantasjon bør vurderes ved et tidligere tidspunkt enn ved generell DCM. Ved PM/CRT indikasjon anbefales ICD/CRT-D implantasjon direkte idet ledningsforstyrrelser er uttrykk for sykdomsprogresjon med øket ventrikulær arytmirisiko.

Behandling

- Ved første påvisning av atrieflimmer startes antikoagulasjon
- Hjertesvikt medikasjon startes ved påvisning av redusert VV funksjon
- Ved indikasjon for bradykardi-pacing er det etablert praksis å implantere ICD
- Vi pleier å oppgradere til CRT når pace-behovet øker og/eller VV funksjonen er påvirket, men praksis her varierer

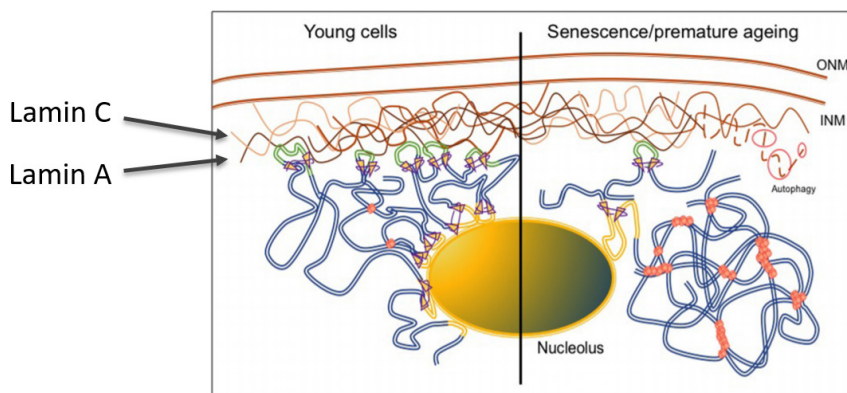
Konsekvenser for idrett

En studie har vist at konkurranseidrett kan forverre sykdommens forløp. Data fra Lamin A/C-kohorten ved OUS Rikshospitalet støtter denne observasjonen, og vi fraråder derfor både konkurranseidrett og større mengder trening hos pasienter og familimedlemmer med Lamin A/C-mutasjoner (40).

Barn: Det gis ingen restriksjoner på fysisk aktivitet så lenge det ikke er tegn til sykdomsmanifestasjon. Barn kan delta i fysisk aktivitet inntil hva de selv orker, men de skal ikke presses utover det. Høyintensitetsidretter og en idrettskarriere anbefales imidlertid ikke.

Graviditet

Det finnes ingen studier på effekten av svangerskap på sykdomsutviklingen ved lamin A/C-assosiert DCM. Erfaring fra vår gruppe tilsier at svangerskap er relativt godt tolerert, men vi anser det som viktig med ekstra oppfølging og kontroll av disse pasientene da hjertesykdommen kan debutere under graviditet. Venstre ventrikkels funksjon og arytmier må kontrolleres, og det må tas stilling til eventuelt bytte av antikoagulasjon hos pasienter med atrieflimmer. Gravide lamin A/C pasienter anbefales å fortsette med betablokkere. Om nødvendig



Figur 11: Illustrasjon av lamin A og C proteinene i cellekjernemembranen, modifisert fra Robin, Magdinier, *Front Genet* 2016 (41).

Defekter i lamin A/C fører til skader på kjernemembranen og omliggende strukturer, som igjen fører til prematur aldring og signalfeil. INM = inner nuclear membrane (indre kjernemembran), ONM = outer nuclear membrane (ytre kjernemembran).

kan de stå på Marevan (5 mg) og Fragmin (120 mg pr kg x 2). NOAK er kontraindisert i graviditet. I disse tilfeller bør det konfereres med Landsfunksjonen for hjertesyke gravide.

Genotype-positive, fenotype-negative kvinner bør undersøkes i starten av graviditeten og før fødsel. Videre må kvinnene ha lav terskel for å ta kontakt ved symptomer.

Oppfølging genotype positive Lamin A/C-pasienter uansett fenotype

- Førstegangsinformasjon om genresultat, livsstil og treningsrestriksjon
 - Familietre
 - EKG, AKG
 - Ekko
 - Holter
- Oppfølging deretter:
 - Ekko 1-2 år frem til evt ICD/CRT-D implantasjon
 - Holter årlig, evt hyppigere i forkant av en primærprofylaktisk ICD vurdering.
 - AKG hvert år (ofte manifesteres VT her)

Barn: Barn med Lamin-mutasjoner følges hvert år eller hvert 2. år med EKG, ekko og Holter. Det kan også være aktuelt med nevrologisk undersøkelse, da sykdommen også kan involvere skjelettmuskulatur.

Titin-mutasjoner

Mutasjoner i Titin-genet (TTN) gir familiær dilatert kardiomyopati, ofte med ledsagende atrieflimmer og AV-blokk. Symptomene starter vanligvis litt senere i livet enn ved LMNA-mutasjoner, men dette varierer. Utredning, oppfølging og behandling er som ved generell DCM, men man skal være oppmerksom på økt arytmirisiko hos disse pasientene.

Barn: Titin-mutasjoner manifesterer seg oftest senere i livet, men også der finnes det unntak. Asymptomatiske barn med titin-mutasjon skal ikke gis restriksjoner. Dersom familieanamnesen ikke gir holdepunkter for tidlig manifestasjon, er det ikke

indisert med hyppige kontroller gjennom barndommen. Det skal tilbys en rutinekontroll i ungdomsalder, evt. tidligere dersom det oppstår symptomer.

Graviditet

Titin-mutasjoner er satt i sammenheng med og kan være bidragende til peripartum kardiomyopati. Det er indikasjon for gentest for DCM (inkludert titin) når man har en pasient med peripartumkardiomyopati, og spesielt dersom det forekommer kardiomyopati i familien. Pasienter med kjent titin-mutasjon får oppfølging i svangerskapet som ved annen DCM og så langt er det ved Rikshospitalet, OUS ikke praktisert ekstra oppfølging av gravide kvinner med titin-mutasjon sammenliknet med andre DCM kvinner. Man kan vurdere om friske genbærere av titin-mutasjoner skal en ekko kontroll ila tredje trimester. Vi avventer videre litteratur på dette feltet.

Troponin-mutasjoner

Barn: Troponin-T mutasjoner har ofte høy penetrans og tidlig manifestasjon. Familieanamnese er viktig, og genpositive barn bør få et tilpasset oppfølgingsopplegg. Det gis ingen restriksjoner så lenge det ikke er noen sykdomstegn, men som ved AC anbefales ikke toppidrettskarriere på føre-var prinsippet.

RBM20 mutasjoner

RBM20 mutasjoner fører til både DCM og hyppig samt tidlig arytmi. Pasientene følges som nevnt ovenfor med fokus på tidlig debuterende ventrikulær arytmi, ofte ved selv sparsomme forandringer på EKG og ekkokardiografi.

PLN (phospholamban) mutasjoner

Det er i hovedsak en PLN-mutasjon som er kjent i Norge (c.40_42delAGA). Dette er en nederlandsk founder-mutasjon som nedarves autosomalt dominant og er påvist hos flere familier i Norge med stor opphopning på Sunnmøre. Heterozygot mutasjon gir dilatert kardiomyopati med høy arytmirisiko. På basis av foreliggende litteratur, med spesielt fokus på artikler fra det nederland-

ske miljøet (42), har kardiologer i Ålesund, St Olav og OUS kommet fram til et felles opplegg for håndtering av disse pasientene. Det presiseres at dokumentasjonen foreløpig er tynn og justeringer i oppfølging og behandling må gjøres fortløpende, etter hvert som det kommer mer litteratur.

Genotype positive pasienter:

- Årlig ekkokardiografi og 24 t EKG frem til eventuell ICD implantasjon (deretter ekko for vurdering av oppstart av eventuell sviktmedikasjon)
- MR cor ved diagnosetidspunkt og cirka hvert 5.år (frem til eventuell ICD-implantasjon).
- Hjertesviktmedikasjon på ordinær indikasjon.

Familiemedlemmer:

- Genetisk veiledning og testing tilbys fra cirka 16-års alder
- Ved positiv gentest eller de som ikke ønsker genetisk testing;
 - Årlig 24 t EKG og ekkokardiografi
- MR kan vurderes ved genetisk diagnose-tidspunkt eller ved dårlig innsyn ved ekko

ICD vurdering

Da disse pasientene har spesielt høy arytmirisiko, er det enighet om lavere terskel for å tilby ICD-implantasjon til disse pasientene enn til den generelle DCM-populasjonen. Det nederlandske miljøet presenterte sommeren 2021 et verktøy i form av en «PLN-risikokalkulator» (https://plnriskcalculator.shinyapps.io/final_shiny)(42) for å evaluere arytmirisiko hos disse pasientene. I kalkulatoren inngår parameterne:

- LVEF
- EKG QRS lav voltage
- EKG utbredelse av T-inversjoner
- Antall VES/24h

Kalkulatoren skal beregne 5-års risiko for et kombinert endepunkt bestående av vedvarende VT, VF, «appropriate» ICD-intervensjon og (aborted) SCD. Vi har enighet om at denne risikokalkulatoren kan brukes også i Norge som et verktøy for å plukke ut de pasientene med spesielt høy arytmirisiko

slik at ICD-implantasjon kan/bør vurderes. Vi har foreslått følgende beslutningsgrenser;

- 5-års risiko 5-10%: ICD kan vurderes,
- 5-års risiko > 10%: ICD bør vurderes.

I tillegg kan faktorer som eventuelle funn av LGE ved MR cor, synkope og søskenhistorikk være aktuelle å ta med i totalvurderingen der pasientens preferanse/ønsker selvsagt også har betydning.

Konsekvenser for idrett

Genotype positive pasienter bør unngå konkurranseidrett etter føre-var-prinsippet fram til videre data foreligger. Det er ikke belegg for å fraråde høyintensitetstrening til genpositive familiemedlemmer, men med manifest sykdom bør sannsynligvis høyintensitetstrening unngås.

Graviditet

Det er ingen studier på graviditet og PLN mutasjoner. Retningslinjer for hjertesvikt, arytmitendens og eventuelt antikoagulasjon følges, og ved tvil tas det kontakt med og eventuelt henvises til Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyke gravide, Rikshospitalet.

Venstre ventrikel non-compaction kardiomyopati (VVnC)

Definisjon og diagnose

Tilstanden er karakterisert ved et patologisk misforhold mellom kompakt og ikke-kompakt myokard med unormal overvekt av ikke-kompakt myokard (43). Diagnosen stilles ved bildediagnostiske metoder: ekkokardiografi eller MR. En ser ofte dype flowfylte krypter inn i den kompakte muskelveggen og større eller mindre grad av venstre ventrikel dysfunksjon. Flere diagnostiske kriterier oppgir at forholdet ikke-kompakt/kompakt myokard >2 er diagnostisk, men det er ingen klar konsensus om dette.

Prevalens

Prevalensen av VVnC er ukjent.

Etiologi

Sykdommen skyldes sannsynligvis ufullstendig tilbakedannelse av endomyokard, som i tidlig embryonale fase er ikke-kompakt og fyller venstre ventrikkel. Dette fører til økt trabekulering i ventrikkelen. Non-compaction kan forekomme isolert, eller som en del av mer omfattende medfødte hjertesykdommer, genetiske syndromer eller nevromuskulære sykdommer. VVnC kan forekomme familiært, og i samme familie kan det være variabel ekspressivitet med både DCM og HCM, altså flere forskjellige fenotyper induisert av en og samme mutasjon.

Symptomer

Hos mange pasienter er VVnC et tilfeldig funn og pasienten er asymptomatisk. Hvis symptomer foreligger, er det oftest ventrikulære arytmier og/eller hjertesvikt. Ved usikre funn kan bruk av intravenøst ekkokontrastmiddel være nyttig for å sikre diagnosen. Trabekulerte krypter i venstre ventrikkel utgjør en fare for embolisering.

Utredning

Indekspasienten

Pasienter med VVnC utredes ekkokardiografisk, og med hjerte-MR som tilleggsundersøkelse. Kontrast ekko kan avklare anatomien ved tvil. Holtermonitorering bør utføres regelmessig for å få et bilde av arytmitendens. EKG kan være normalt eller vise hypertrofi, grenblokk, dårlig R-progresjon, inverterte T-bølger eller Q-takker. Arbeids-EKG er nyttig for å se på arbeidskapasitet, aktivitetsrelatert arytmi og eventuelt gi råd om trening.

VVnC er ofte et tilfeldig funn der den kliniske betydning er uklar. En spongøs venstre ventrikkel kan også ses ved HCM, DCM, peripartumkardiomyopati, og for eksempel atlethjerte. Genetisk testing kan være nyttig for familiemedlemmer av pasienter med VVnC-fenotype, men det er sjelden man påviser mutasjon. Disse pasientene testes for mutasjoner i sarkomergener som ved HCM, og strukturelle proteingener som ved DCM, da det foreligger betydelig fenotypisk overlapp mellom disse. Andre beskrevne gener er Taffazin (X-bundet), A-dystrobrevin, Cypher/ZASP og SCN5A.

Familieutredning

Familiemedlemmer til pasienter med VVnC fenotype kan utredes med EKG, ekkokardiografi og Holter ved arytmysymptomer. Hvis det foreligger en sykdomsgivende mutasjon hos indekspasienten, utredes familien med kaskadescreening.

Det foreligger ingen autoriserte anbefalinger angående kontroll-intervall. Hvis man antar at sykdommen er embryonal og tilstede ved fødsel, burde en normal ekkokardiografi utelukke sykdom. Imidlertid er dette lite kjent. Anbefalingen for oppfølging av familiemedlemmer er motivert av at også de uten VVnC ved første undersøkelse kan utvikle DCM eller HCM senere i livet, da det er genetisk overlapp mellom disse kliniske bildene. Kontrollintervallene kan sannsynligvis være relativt lange om en grundig første undersøkelse er normal. Pasienten bør informeres om å søke kontakt ved hjertelaterte symptomer.

Ved funn av VVnC må man følge pasienten med tanke på utvikling av hjertesvikt og arytmier, se oppfølging nedenfor.

Behandling

Det finnes ikke spesifikk behandling mot VVnC, så pasientene får symptomatisk behandling. Hjertesvikt og arytmier behandles etter vanlige retningslinjer. Det er viktig å være oppmerksom på økt risiko for tromboembolier ved uttalt spongøs venstre ventrikkel, og ha lav terskel for å starte antikoagulasjon hvis systolisk funksjon er redusert. Det er ofte vanskelig å måle ejeksjonsfraksjon ved uttalt trabekulering og visuell vurdering av systolisk funksjon kan være nødvendig.

Prognose

Sykdommen er til stede ved fødselen og kan være en årsak til tidlig debut av hjertesvikt hos barn. Ofte presenterer pasienter seg i voksenlivet med symptomer på hjertesvikt. Siden tilstanden er sjelden, er det vanskelig å kommentere prognosen, men den er trolig sammenlignbar med prognosen ved andre former for hjertesvikt med nedsatt EF. Mulig behov for hjertetransplantasjon er korrelert med tidlig debut.

Risikostratifisering for plutselig død

Det finnes ingen spesifikk kunnskap om risikostratifisering for plutselig død ved VVnC. Arytmirisiko ved hjertesvikt og arytmitendens må vurderes etter DCM retningslinjer.

Konsekvenser for idrett

Ingen kjente. Ved hjertesvikt og arytmitendens bør treningen monitoreres og følges nøye.

Graviditet

Det er ingen studier på graviditet og VVnC. Retningslinjer for hjertesvikt, arytmitendens og eventuelt antikoagulasjon følges, og ved tvil tas det kontakt med og evt henvises til Nasjonal behandlingstjeneste for hjertesyrke gravide, Rikshospitalet.

Oppfølgingsnivå ved senter med spesialkompetanse versus lokalt

Oppfølging ved senter med spesialkompetanse

Pasienter med VVNC

- Barn
- Førstegangsinformasjon og veiledning om positiv gentest (sjeldent)
- Ved økende risiko for SCD
- Venstre ventrikkel-dilatasjon og hjertesvikt, mtp LVAD/transplantasjonsutredning
- Ved planlagt eller pågående graviditet

Gen positive familiemedlemmer (sjeldent) eller klinisk kontroll av førstegradsslektninger

- ekko ved førstegangskonsultasjon, ved normalt funn nedtrappes oppfølging
- Holter ved årlige kontroller ved positiv fenotype
- AKG for kapasitets/trenings vurdering

Oppfølging lokalt

- Stabile VVNC pasienter:
 - Regelmessig kliniske kontroller
 - Årlig Holter
 - Ekkokardiografi ved forverrelse av symptomer, ellers hvert 2-5 år
 - Arytmi risikovurdering, atrieflimmer, etter individuell vurdering
- Klinisk kontroll av førstegradsslektninger
 - Ekko ved førstegangskonsultasjon, ved normalt funn kan ofte oppfølging avsluttes
 - Holter ved årlige kontroller ved positiv fenotype
 - AKG for kapasitets/trenings vurdering

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 grenblokkets 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 synkoper og tenke muligheten for kardial synkope.

Utredning

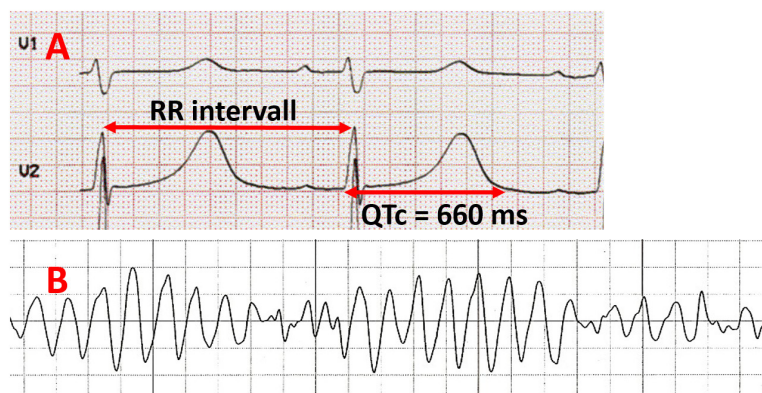
Ved mistanke om LQTS utredes pasientene med hvile-EKG, 24-timers EKG, ekkokardiografi og arbeids-EKG.

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 (synkoper) 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 arytmi. 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 arytmi i postpartumperioden. Den økte risikoen for alvorlig arytmi 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

- Bronkodilatorer (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.

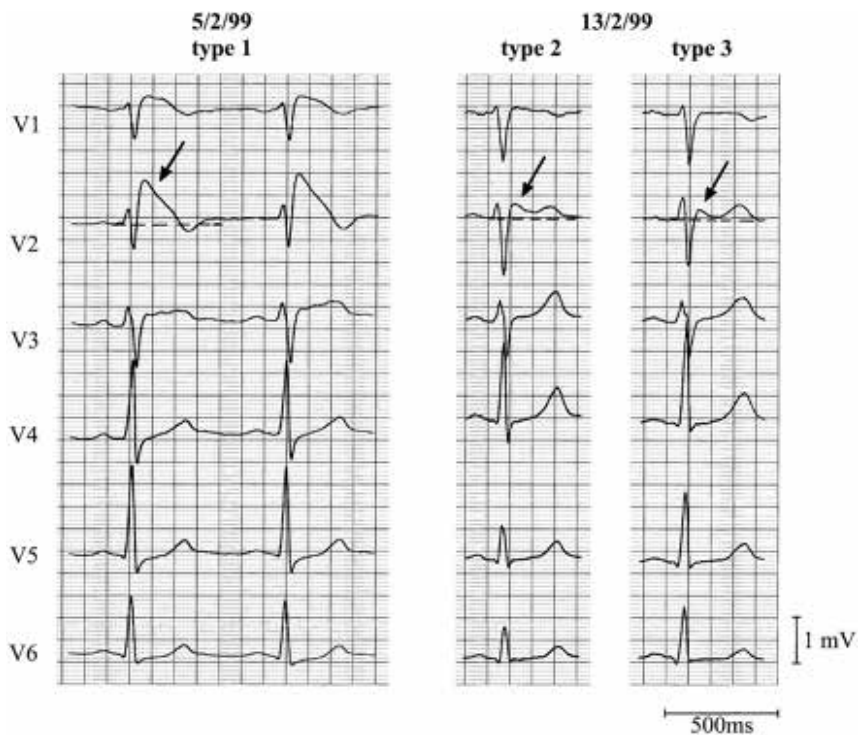
EKG-plassering: Vi anbefaler å ta to 12-kanals-EKG-er rett etter hverandre. Det andre EKG-er tas ved å klistre 2 elektroder i interkostalrommet ovenfor V1/V2 (men ikke flytte noen av de andre brystveggavledningene), som illustrert i Figur 14. Vi anbefaler å markere brystveggavledninger ved det andre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

Utredning og oppfølging

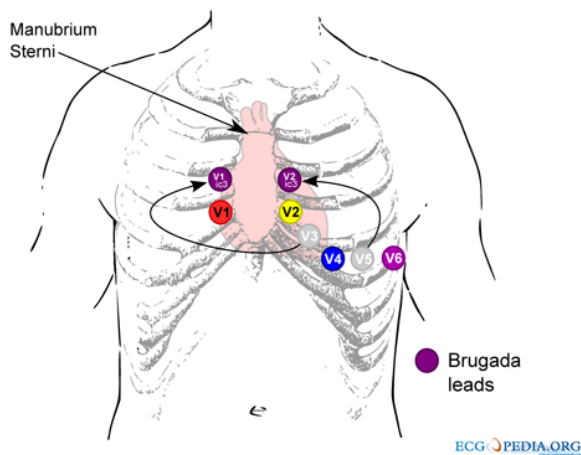
Indekspasienten

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).

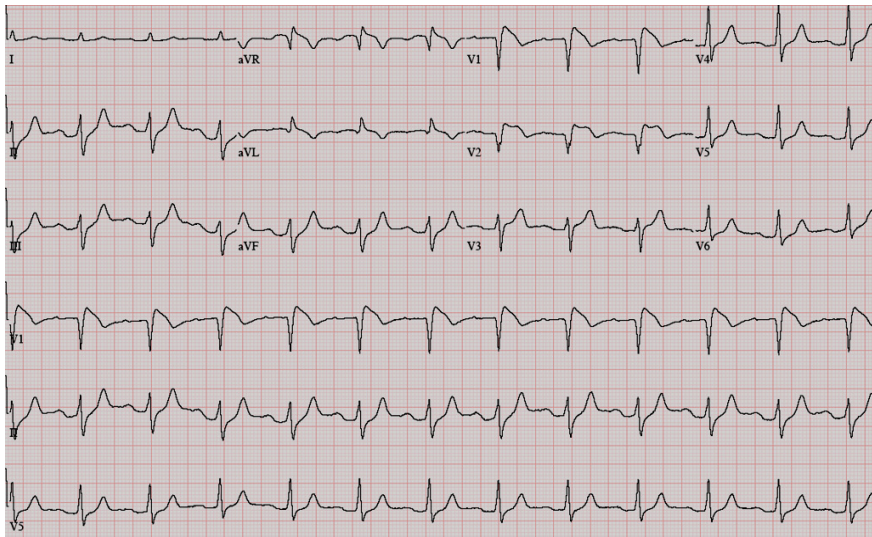
Ved usikre funn på hvile EKG er det indikasjon for provokasjonstest, som i Norge oftest gjøres med Flekainid (se appendix). Flekainid blokkerer natriumkanalene og kan derved fremprovosere EKG-forandringer som ellers ikke er synlige. Ved tydelig spon-



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 genestisk 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 genest 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).

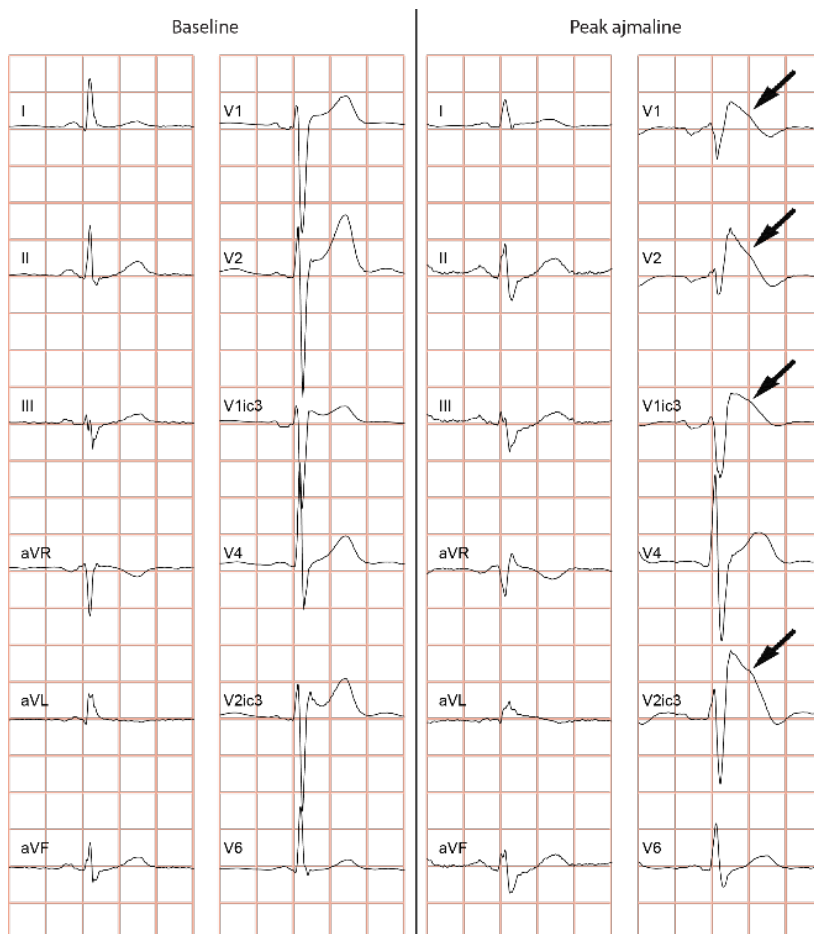
Se Appendix for detaljer

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 Brugada pasienter, 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 anestesiinnledning 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

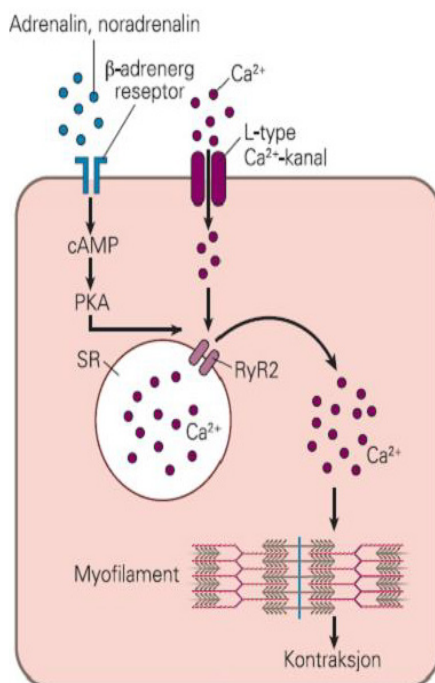
Katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT) er en arvelig hjertesykdom karakterisert av synkoper og plutselig død relatert til fysisk aktivitet og psykisk stress. Diagnosen stilles på bakgrunn av funn av stressindusert bidireksjonal eller polymorf ventrikkeltakykardi i et tilnærmet normalt strukturelt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

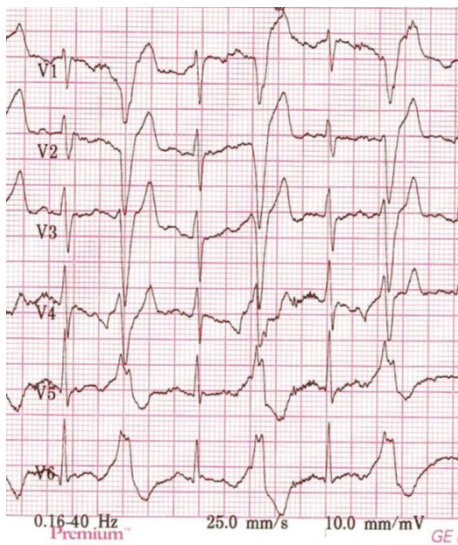
Symptomer

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 hjertefrekvens 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 tilleggshandling med Flekainid. Flekainid gis da i kombinasjon med betablokker.

For de fleste pasienter er dette tilstrekkelig behandling, men dersom man fortsetter å ha arytmi gjennombrudd 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.

SPESIELLE 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 reviderede 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://barneomsorgsattest.no)) <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 hjertemuskel sykdom: kardiomyopatiutredning
- Dersom ikke strukturell hjertemuskel sykdom: 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 førstegrad 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, Meregalli 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.

APPENDIX

Grunnprinsipper for medisinsk-genetisk utredning og veiledning

Bidragstere: Marte Gjøl Haug, Anniken Hamang, Trine Grimstad, Ida Matte Rønnin-gen, Øyvind Hald, Ragnhild Glad, Charlotte Herland, Eirik Bratland, Ida Wiig Sørensen, Gyri Aasland Gradek, Nina Øyen, Martin Prøven Bogsrud

Avdeling for medisinsk genetikk, St Olavs hospital

Medisinsk genetisk avdeling, Universitets-sykehuset Nord-Norge

Avdeling for medisinsk genetikk, Haukeland universitetssykehus

Avdeling for medisinsk genetikk, Oslo Universitetssykehus

Medisinsk genetisk utredning ved medisinsk genetiske avdelinger

Den medisinsk-genetiske utredningen ved antatt genetisk årsak til hjertesykdom omfatter innhenting av opplysninger om hjertesymptomer, den kliniske undersøkelsen, supplerende kliniske undersøkelser av hjerte og sirkulasjon, samt øvrige sykdommer og tilstander hos pasienten. Disse opplysningene sammenholdes med en grundig familieutredning. Mulige differensial diagnoser hos individet bør være avklart og helst utelukket før en diagnostisk molekylær-genetisk utredning.

Sykehistorie (anamnese): Det skal vektlegges klassiske hjertelaterte symptomer som tung pust (dyspnø), hjertebank, brystmerter, svimmelhet, besvimelse (synkope) og nesten-besvimelse (nærsynkope). I denne pasientgruppen vil særlig synkope og nærsynkope være viktig anamnestic informasjon, og om dette har skjedd i rela-sjon til fysisk aktivitet.

Familieutredning

Den **medisinsk**-genetiske utredningen starter alltid med innhenting av familieopplysninger og tegning av familiekart, fortrinnsvis over minst tre generasjoner (barn, søsken,

foreldre og foreldres søsken, besteforeldre og besteforeldres søsken). Hensikten med innhenting av familieanamnese er å vurdere om eller bekrefte at det foreligger en arvelig hjertetilstand i familien og eventuelt hvilke arvemønster tilstanden følger. Det er særlig fokus på kjente hjertesykdommer og plutselig død i ung alder (inkludert krybbedød, eller antatt andre årsaker, f.eks. uforklarlige drukninger og ulykker).

Ved hjerte- og karsykdommer er det spesielt viktig å være oppmerksom på mulighet for **fenokopier**, som er tilstander som ligner på tilstanden man utreder, men som har en annen årsak.

Ved genetisk veiledning er det viktig å få alle oppgitte diagnoser bekreftet, da familiemedlemmer ikke alltid vet eksakt hvilken sykdommer som er i familien. Man trenger samtykke fra den enkelte for å bekrefte diagnoser. Er personen død, skal en slektning gi skriftlig samtykke. Lege eller genetisk veileder har ikke anledning til opp-søkende virksomhet ved at de tar direkte kontakt med slektninger.

Diagnostisk gentest

Dersom en mistenker at pasientens hjer-tesykdom skyldes arvelige sykdom, kan en tilby molekylær-genetisk utredning i form av en **diagnostisk gentest** for om mulig å finne årsak til hjertesykdommen. Da et eventuelt funn av en sykdomsgivende variant hos en syk person også har store konsekvenser for øvrige familiemedlemmer, er det nyttig å informere pasienten godt om de mulige konsekvensene av et positivt resultat i for-kant av den diagnostiske gentesten.

Relevante familieopplysninger, i tillegg til utfyllende opplysninger om sykehistorie og kliniske funn som nevnt over, er av stor betydning å påføre rekvisi-sjonen for en diagnostisk gentest, slik at det medisinsk-genetiske laboratorium velger den mest optimale molekylær-genetiske undersøkelsen.

Prediktiv gentest

Dersom en påviser en sykdomsgivende variant i relevant gen som er forbundet med hjertesykdommen, kan en tilby friske fami-liemedlemmer en **prediktiv gentest** for om

mulig vite mer om fremtidig risiko for hjertesykdom. Bioteknologiloven påbyr genetisk veiledning ved prediktiv gentesting. Friske personer som ønsker prediktiv gentest skal ha genetisk veiledning i forkant og gi sitt skriftlige samtykke til testingen.

Prediktive gentester av barn

gjøres ved ulik alder avhengig av hvilken av de genetiske hjertesykdommene som forekommer i familien. Se egne kapitler i hoveddokumentet.

Genetisk veiledning

Målsetting med genetisk veiledning ved arvelige hjertetilstander er å gi pasient og deres familier et tilbud om medisinsk genetisk utredning og oppfølging, samt å øke kunnskap om aktuell hjertesykdom blant pasienter og deres familier. Emner som gjennomgås er pasientens og familie-medlemmers eventuelle hjertesykdom og hjertesymptomer, samt hjertesykdommens forekomst, klinikk, prognose, arvegang, gener, mutasjoner og behandlingsprinsipper, hvor spørsmål rundt gentest, der fordeler og begrensninger vektlegges særlig. Dersom pasienten skal ta beslutningen om egne genetisk undersøkelser og for eventuelle barn, er det en forutsetning at den det gjelder har fått tilstrekkelig god informasjon om tilstanden og konsekvensene av den.

Svaret på en diagnostisk gentest kan ha stor betydning for pasienten selv og de øvrige familiemedlemmer. Kunnskap om bærerstatus vil også få innvirkning på viktige valg i livet til pasientene, og i veiledningen diskuterer man konsekvenser, vanlige reaksjoner og mulige strategier for å håndtere risiko for arvelig sykdom.

Hvem kan gi genetisk veiledning:

Det er de medisinsk genetiske avdelingene som har ansvar for den genetiske veiledningen.

Nomenklatur

Alle som har lest en svarrapport fra medisinsk-genetisk laboratorium kan ha vansker med å forstå hva tallene og bokstavene i resultatet refererer til. Vi angir vanligvis gensekvensvarianter (mutasjoner/ «genfeil») på to ulike «nivå», på DNA-nivå, angitt med en c (complementary), og proteinnivå, angitt med en p foran. Dette er blant annet nødvendig for å kunne vite mutasjonens

posisjon og konsekvens med tanke på å vurdere sykdomsassosiasjon. Langt ifra alle baseutbytter er sykdomsassosierte, og angir kun at det har skjedd en forandring sammenlignet med referansesekvensen. Svarrapporten må derfor leses som en helhet, da tolkningen ofte kommer som fritekst. Eksempelvis:

PÅVIST genfeil i MYH7-genet, c.5507C>G p.(Ser1836Trp)

NM_000257.4 NP_000248.2 (angir referansesekvens som er brukt ved tolkning av pasientens resultat) skal følge opplysningen om gentestfunnet.

I dette eksemplet er det påvist en genfeil i MYH7-genet (koder for tungkjedet B-myosin), der basen C (cytosin) er byttet ut med en G (guanodin) i baseposisjon 5507 i DNA-strukturen. Dette enkelt-basebytte medfører endringer i aminosyresekvensen, noe som angis som utskifting av aminosyre serin med en tryptofan i aminosyreposisjon 1836 i proteinet. Iblant angis aminosyrer som enkeltbokstaver i stedet for tre bokstaver, som her. Denne enbokstavforkortelsen gir sjelden særlig mening uten at man har en aminosyreoversikt foran seg, noe de færreste har. Her kunne en «latmannsutgave» av proteinkoden blitt p.S1836W.

Sjeldnere kan man finne gentestresultat angitt med bruk av annen nomenklatur - eksempelvis m.3460G>A ved mitokondriemutasjoner eller r.76A>U for RNA-mutasjoner.

Molekylær genetisk undersøkelse og fortolkning av genetiske varianter

Den store majoriteten av gentester som utføres i forbindelse med hjertegenetik innebærer sekvensering av DNA tråden til en pasient eller hans slektninger. Resultatet av sekvenseringen, altså rekkefølgen av nukleotidene A, C, G og T sammenliknes så med en referansesekvens. Endringer i rekkefølgen av nukleotidene i forhold til referansesekvensen kalles gjerne for sekvensvarianter. Slike sekvensvarianter er i de fleste tilfeller helt uskyldige, og er et uttrykk for at vi er forskjellige. Enkelte sjeldne varianter

kan imidlertid være sykdomsfremkallende (også kalt genfeil).

Med nestegenerasjonssekvensering (NGS) kan man sekvensere alle genene til en person, eller et utvalg gener innenfor en sykdomsgruppe (f.eks. arvelige hjertesykdommer) samtidig. Sistnevnte kalles gjerne for genpaneler. Tolkningen av sekvensvarianter som påvises hos den enkelte pasient ved NGS genpanel kan være svært utfordrende, og da særlig i forbindelse med arvelig hjertesykdom.

Det foreligger et sett av internasjonalt anerkjente kriterier for molekylærgenetisk tolkning av sekvensvarianter (69). Disse er utarbeidet av ACMG (den Amerikanske foreningen for medisinsk genetik og genomisk medisin) og egner seg godt for en stor del av kjente sykdomsgener forbundet med en rekke sykdomstilstander. Siden disse retningslinjene i utgangspunktet ble utviklet for en universell anvendelse, egner de seg imidlertid i mange tilfeller dårlig for tolkning av sekvensvarianter i hjertegener. Den senere tid har det kommet forslag til reviderte retningslinjer for vurdering av sekvensvarianter i spesifikke gener som er basert på ACMG kriteriene, men som tar hensyn til særforhold ved det enkelte gen. Eksempelvis er det utarbeidet slike gen-spesifikke retningslinjer for sekvensvarianter i genene *MYH7* og *TTN*. Genfeil i *MYH7* er en vanlig årsak til kardiomyopati, både hypertrofisk, dilatert og restriktiv, mens visse typer genfeil i *TTN* er den vanligste årsaken til arvelig dilatert kardiomyopati.

Dette tolkningsarbeidet krever derfor utstrakt samarbeid og inkluderer (bio)informatikk, internasjonale variantdatabaser og klassifikasjonskriterer, i tillegg til vurdering av medisinsk faglitteratur og klinisk skjønn.

Til vurderingen om varianters patogenisitet brukes ACMG-kriteriene (69). På bakgrunn av blant annet kunnskap om det aktuelle genet og hvordan proteinproduktet tidligere er vist å bli påvirket av ulike typer varianter, eventuell forekomst av den aktuelle varianten i normalbefolkningsmaterialet, tidligere rapporter og/eller funksjonelle studier for den aktuelle varianten.

Klasse 1: Benign (100% sikkert)

Klasse 2: Sannsynlig benign (>90% sannsynlig)

Klasse 3: Usikker betydning / mulig årsak (man kan verken si at varianten er >90% sannsynlig benign eller sykdomsgivende)

Klasse 4: Sannsynlig sykdomsgivende (>90% sannsynlig)

Klasse 5: Sikker sykdomsgivende (100%)

Enhver pasient har et høyt antall klasse 1-2 mutasjoner og disse rapporteres ikke. I svarbrevet vil det f.eks stå: «...ikke påvist noen genetisk årsak til kardiomyopati».

Det er i hovedsak klasse 4 eller 5 mutasjoner kardiologen hører om. Da er er man så sikker på at varianten er sykdomsgivende at man kan tilby mutasjonspositive slektninger kardiologisk oppfølging, mens mutasjonsnegative slektninger beroliges med at de ikke vil utvikle sykdom og heller ikke trenger oppfølging. Det er viktig for laboratoriet å få tilbakemelding dersom fenotype og/eller familiehistorie ikke passer med resultat av den genetiske utredningen. Dette kan skyldes tekniske årsaker (pasienten har mutasjon, men den er ikke påvist av tekniske årsaker), eller at mutasjonen likevel ikke er årsak til sykdommen.

Ved klasse 3 er man usikker på betydningen av sekvensvarianten og den blir klassifisert som en variant av usikker betydning (også kalt «VUS», variant of unknown significance). Man tilbyr derfor vanligvis ikke testing av pasientens slektninger. Hvis ny kunnskap blir tilgjengelig, f.eks. i form av flere pasienter med samme sekvensvariant og samme eller liknende klinisk fenotype, kan varianter tidligere klassifisert som VUS'er tolkes på nytt, og klassifiseringen vil i noen tilfeller kunne endres til normalvariant eller sykdomsgivende genfeil. Derfor er det viktig med tilbakemelding til genetiker om resultat av kardiologisk undersøkelse av pasientene. Slik familieutredning av klasse 3 mutasjoner bør gjøres i samarbeid mellom kardiolog og genetisk avdeling.

Det genteknologiske analysetilbudet har økt betydelig de siste årene. For pasienter som tidligere er utredet uten påvist genetisk årsak, kan det være aktuelt å utføre ny/supplerende genetisk utredning. Dette gjelder primært pasienter som er utredet før det nye 174-geners panelet ble tatt i bruk ved Oslo universitetssykehus 07.11.18, men også pasienter utredet senere enn dette når

familieanamnesen gir sterk mistanke om en genetisk årsak.

Segregasjonsanalyse

Dersom det foreligger en variant av usikker betydning (VUS) som er en sterk kandidat til å være sykdomsgivende, kan en foreta en segregasjonsanalyse i den aktuelle familien. Ved en slik segregasjonsanalyse, vil en undersøke om varianten nedarves sammen med den aktuelle hjertesykdommen i familien. Vanligvis utføres denne analysen ved at hjertespesialist undersøker et visst antall affiserte og antatt friske i familien, i nært samarbeid med medisinsk genetisk laboratorium som undersøker de samme personene for den aktuelle varianten. For at analysen skal være informativ, er det viktig at både syke og antatt friske undersøkes over flere generasjoner. Det er nødvendig med genetisk veiledning forut for slik segregasjonsanalyse.

Medisinsk genetik i Norge

Tilbud om diagnostisk medisinsk genetisk utredning og veiledning krever henvisning fra fastlege eller annen legespesialist. Det er viktig at det oppgis i henvisningen dersom det er behov for tolk. Når avdelingen mottar henvisningen, vil pasienten hvis behov bli tilskrevet med forespørsel om flere opplysninger om slekten og/eller timeavtale.

For familier som allerede har vært til genetisk utredning, kan nære familiemedlemmer henvise seg selv.

I dag tilbys medisinsk genetisk veiledning ved følgende avdelinger som også har regionsansvar;

- Haukeland Universitetssykehus (Helse Vest)
- St. Olavs hospital (Helse Midt)
- Universitetssykehuset Nord-Norge (Helse Nord)
- Oslo universitetssykehus (Helse Sør Øst)
- Sykehuset i Telemark

Genetikkportalen

[Genetikkportalen](#) er utviklet for å vise hvilke genetiske undersøkelser som er tilgjengelige ved de ulike helseforetakene. Per i dag, undersøkes hjertegener ved molekylærgenetisk laboratorier på Oslo

Universitetssykehus og på Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Laboratoriene har lagt inn informasjon på [Genetikkportalen](#) om genetiske undersøkelser med informasjon om vanlig indikasjon og hvilke gener som undersøkes. Det er informasjon om hvilke helseforetak/laboratorier som tilbyr undersøkelsen, og lenke til rekvisisjonskjemaer, som har ytterligere informasjon. Genetikkportalen gir også veiledning om hvordan legen kan velge den mest relevante testen.

www.genetikkportalen.no

Bioteknologiloven og Nasjonal veileder for genetiske undersøkelser i helsetjenesten

Lov om humanmedisinsk bruk av bioteknologi m.m. (bioteknologiloven) omfatter assistert befruktning, forskning på befruktete egg og kloning, fosterdiagnostikk, *genetiske undersøkelser av fødte* (kapittel 5) og genterapi m.m.

Helsedirektoratet har gitt ut Nasjonal veileder for genetiske undersøkelser i helsetjenesten-kapittel 5 i bioteknologiloven, <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven>

Nyttige kilder og lenker

- Genetiske undersøkelser i helsetjenesten - kapittel 5 i bioteknologiloven <https://www.helsedirektoratet.no/veiledere/genetiske-undersokelser-i-helsetjenesten-kapittel-5-i-bioteknologiloven>
- GeneReviews. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>
- Bioteknologiloven. <https://lovdata.no/dokument/NL/lov/2003-12-05-100>
- Norsk portal for medisinsk-genetiske analyser. www.genetikkportalen.no

BREV TIL BEHANDLENDE LEGER AV LQTS PASIENTER TIL OPERASJON OG NARKOSE: FORHOLDSREGLER PRE- PER OG POST OPERATIVT

Kjære kollega

Denne pasienten har LQTS type _____
Alle pasienter med påvist LQTS-relaterte mutasjoner har økt risiko for arytmi på grunn av ulike stresssituasjoner som naturlig oppstår i forbindelse med operative inngrep. I tillegg eksponeres pasienten for ulike medikamenter og det kan tilkomme elektrolyttforstyrrelser. 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 «ervertet LQT».

Medikamenter som brukes periooperativt må sjekkes mot 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-normalt (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 kontinueres gjennom hele forløpet. Da noen undergrupper kan ha proarytmisk effekt av betablokker bør man vanligvis ikke starte dette uten konferering med kardiolog. Tilstreb 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 pacemaker 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-sen-

sende 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 ett førstevalg. Fentanyl, remifentanyl og alfentanil, morfin og oksykodon kan alle brukes. Ketamin kan være arytmogent. Anestesigasser forlenger QT-tiden, sevofluran mer enn isofluran. 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 nevrologiske 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 rytmeovervåkning. 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. Metokloperamid 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 5-20mmol magnesiumsulfat som langsom iv bolus, ellers gis det som kontinuerlig infusjon.

Generell informasjon om risikofaktorer og forholdsregler ved LQTS

Flere faktorer som **f.eks. fysisk aktivitet, psykisk stress, svømming og kraftig lyd forlenger QT-tiden** og øker dermed risikoen for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse. Betydningen av disse faktorene avhenger av hvilken type LQTS man har. For pasienter med LQTS gjelder følgende generelle forholdsregler:

1. Medikamenter

Flere ulike medisiner forlenger QT-tiden, bl.a. vanlige antibiotika og antidepressiva. På nettsiden www.crediblemeds.org finnes en oversikt over hvilke medisiner som skal/bør unngås. Her kan man også laste ned en App: Crediblemeds.

2. Salttap

Redusert salt/kalium-nivå i blodet kan forlenge QT-tiden. Salt/kalium (elektrolytter) tapes i oppkast, diaré og svette. Ved langvarig diaré og/eller oppkast (i mer enn 1-2 døgn), og ved mye svetting, uten at man får i seg nødvendig væske og næring (elektrolytter), må intravenøs tilførsel på legevakts/sykehus vurderes.

3. Adrenalin

Plutselig adrenalin-stimulering med pulsøkning kan forlenge QT-tiden. Aktiviteter som isbading, strikkhopping og fallskjemhopping frarådes derfor. Generelt frarådes konkurranseidrett og høyintensitetstrening, men det gjøres individuelle tilpasninger. Noen pasienter kan være sensitive for plutselige lyder og kan trenge hørselvern i spesielle situasjoner (konserter etc).

4. Bading

Man skal ikke bade alene.

5. Svangerskap og fødsel

Risiko for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse er økt i tiden 9-12 måneder ETTER fødsel. Dette gjelder først og fremst pasienter med LQTS type 2. Betablokker gir svært god beskyttelse mot slik hjerterytmeforstyrrelse. Kvinner som i utgangspunktet bruker betablokker og som blir gravide, skal IKKE slutte med disse medisinene i svangerskapet, men dose og type betablokker må vurderes av hjertespesialist. Kvinner som i utgangspunktet ikke bruker betablokker, vurderes for oppstart med betablokker før planlagt svangerskap, eventuelt i svangerskapet. Kvinner med LQTS som planlegger svangerskap, bør be om vurdering hos hjertespesialist. Det anbefales individuell oppfølging i svangerskapet, og eventuelle ekstra forholdsregler under/etter fødsel.

6. Nyfødte

Nyfødte barn av foreldre med arvelig LQTS, anbefales å testes for familiens mutasjon/genfeil allerede ved fødsel ved å benytte navlestrengsblod. Dette må planlegges i forkant av fødsel.

INFORMASJON OM BRUK AV LEGEMIDLER VED BRUGADA SYNDROM

Angående: _____

Fødselsdato/personnummer: _____

Kjære kollega.

Denne pasienten har kliniske og/eller genetiske tegn på såkalt Brugada syndrom. Derfor anbefales han/hun å unngå bruk av følgende legemidler/substanser. Aktuelle substanser som for tiden ikke er tilgjengelige på norske apotek, er satt i klammer []. Det kan ha tilkommet endringer i listen, og alle nye medikamenter som skal startes opp hos pasienten bør derfor sjekkes opp på www.brugadadrugs.org før de foreskrives.

Legemidler/substanser som skal unngås

- Antiarytmiske medisiner: [Ajmalin], [Allapinin], [Ethacizin], [Flekainid], [Pilsikainid],
- [Prokainamid], [Propafenon]
- Psykiatrimedisiner: Amitriptylin, Kломipramin, [Desipramin], Lithium, [Loxapine],
- Nortriptylin, [Oxcarbazezin], [Trifluoperazin]
- Anestesimidler*: Bupivakain, Prokain, Propofol
- Andre substanser: [Acetylkolin], Alkohol (overdose), Cannabis, Kokain, [Ergonovin]

Legemidler/substanser som helst skal unngås

- Antiarytmiske medisiner: Amiodaron, [Cibenzolin], Disopyramid, Lidokain*,
- Propranolol, Verapamil, Vernakalant.
- Nevroleptika, antidepressiva og antiepileptika: Bupropion, [Cyamemazin], [Dosulepin], [Doxepin],
- Fluoxetin, Fluvoxamin, [Imipramin], Karbamazepin, [Klotiapin], Lamotrigin,
- [Maprotilin], Paroksetin, [Perfenazin], Fenytoin, [Thioridazin]
- Anestesimidler: Ketamin, Tramadol
- Andre substanser: [Indapamid], [Edrofonium], [Demehydrinat], [Diphenhydramin],
- metoklopramid, [Terfenadin]/ Fexofenadin]

*) Lidokain for lokalanestesi (for eks. hos tannlege) synes trygt når dosen er lav og kombineres med adrenalin (epinefrin), som begrenser substansens spredning.

I forbindelse med feber anbefales EKG-overvåkning og senkning av kroppstemperaturen med for eks. Paracetamol (Acetaminofen). Vær oppmerksom på at uheldige medikamenter kan inngå i medisiner som består av en kombinasjon av substanser.

Vær oppmerksom på at medikamenter som er oppført på denne listen, ikke nødvendigvis medfører skade hos den aktuelle pasient, og det at en medisin ikke er oppført på listen, garanterer ikke at den trygt kan gis. For oppdatering av anbefalingene om hvilke medisiner som skal unngås hos pasienter med Brugadas syndrom, vennligst besøk denne internetthjemmesiden: <http://www.brugadadrugs.org>.

Hilsen

Risikofaktorer og forholdsregler ved Brugada syndrom

Enkelte faktorer gir økt risiko for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse hos pasienter med Brugada syndrom:

1) **Medikamenter**

Enkelte medisiner skal/bør unngås; spesielle typer antiarytmika, psykofarmaka, anestesimidler, med mer. Fullstendig liste over medisiner som Brugada-pasienter skal/bør unngå finnes på nettsiden www.brugada-drugs.org. Her finnes også et «pasient-brev» på norsk som oppsummerer de viktigste medisinene som skal/bør unngås. Lidokain (anestesimiddel som helst skal unngås) brukt som lokalbedøvelse, synes trygt i kombinasjon med adrenalin (epinefrin); adrenalin begrenser substansens spredning.

2) **Alkohol, kokain**

Store mengder alkohol på kort tid må unngås. Personer med Brugada syndrom er også mer følsomme enn normalbefolkningen for visse narkotika, spesielt sentralstimulerende stoffer som f.eks. kokain, og dette bør unngås.

3) **Feber**

Feber med temperatur over 38,5 bør unngås. For å unngå temperatur over 38,5, start tidlig med febernedsettende i form av paracetamol (Paracet, Panodil, e.l.). Ved temperatur over 39 bør legevakt/sykehus kontaktes for observasjon/innleggelse.

4) **Uttørring/dehydrering og påvirket salt/elektrolyttbalanse i blodet.**

Ved sterk varme og mye svetting, og ved oppkast- og/eller diaré sykdom, er det viktig med rikelig drikke og tilstrekkelig salttilskudd for å opprettholde normal væske- og salt-balanse. Farris eller annen saltholdig drikke anbefales, eventuelt vann kombinert med vanlig mat/næring.

5) **Svangerskap og fødsel.**

Det er *ikke* økt risiko for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse knyttet til svangerskap og fødsel. Imidlertid bør høyrisikopasienter ta kontakt med sin kardiolog ved graviditet for individuell rådgivning.

6) **Trening**

Det er ikke vist at det er økt risiko for alvorlig hjerterytmeforstyrrelse ved fysisk aktivitet/konkurransedrett, men etter vanlig trening bør man legge inn tid til langsom nedtrapping. Overoppheting i forbindelse med trening bør unngås.

Informasjon og råd til skole og barnehage vedrørende barn med genetisk hjertesykdom

Generelle råd

Barn med genetisk hjertesykdom kan ha økt risiko for hjerterytmeforstyrrelser. Det er imidlertid viktig at barna opplever minst mulig begrensninger. De kan være med på alle aktiviteter på lik linje med de andre og delta i idrett inntil hva de selv orker, men skal ikke presses utover det.

Spesielle råd

Hjerte-/lungeredning

Hvis det er en halvautomatisk hjertestarter tilgjengelig ved institusjonen, bør alle vite hvor denne er og få opplæring i bruk av denne. Vi gir generelt ikke råd om at en institusjon anskaffer seg hjertestarter p.g.a. en enkelt pasient med genetisk hjertesykdom.

Svømming

Besvimelse ved svømming kan medføre drukning. Bading/svømming skal derfor skje under oppsikt av minst to voksne, hvorav en må være svømmedyktig og kunne redde barnet ut av vannet og evt. starte hjerte-/lungeredning.

Ved besvimelser

Ved kortvarige besvimelser, hvor barnet raskt kommer til seg selv og er upåfallende, er det ikke nødvendig å ringe lege, men foreldrene må informeres.

Dersom barnet ikke våkner raskt, skal det ringes 113 og startes hjerte-/lungeredning.

