

IDIOPATISKE VENTRIKULÆRE EKSTRASYSTOLER – EN OPPDATERING

Mathis Korseberg Stokke^{1,2}, Torbjørn Holm¹ og Ole-Gunnar Anfinssen¹.

¹Arytmiseksjonen, Kardiologisk avdeling, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet,

²Institutt for eksperimentell medisinsk forskning,

Oslo universitetssykehus, Ullevål og Universitetet i Oslo

Ventrikulære ekstrasystoler (VES) er et fenomen alle kardiologer må forholde seg til. Utgangspunktet er ofte EKG tatt i forbindelse med vurdering av kardiologisk eller annen medisinsk problemstilling, overvåkning i forbindelse med innleggelse på sykehus eller langtidsregistrering av hjerterytmen. Med utgangspunkt i publikasjoner fra de siste årene ønsker vi å gi norske kardiologer en oppdatering for å vurdere VES hos pasienter uten annen hjertesykdom. For en mer basal innføring i VES som fenomen viser vi til en tidligere artikkel i *Hjerteforum* (1).

Spørsmål 1: Hva er idiopatiske VES?

Idiopatiske VES er VES uten annen hjertesykdom

VES er ofte ledd i annen kardiologisk tilstand, men kan opptre som isolert fenomen. Betydningen av VES må vurderes hos den enkelte pasient og i den konkrete sammenhengen. Det er avgjørende at man gjør seg opp en mening om VES opptrer pga. en spesifikk utløsende årsak (f.eks. elektrolyttforstyrrelser), som ledd i en definert hjertesykdom eller om VES virkelig er et frittstående fenomen hos den pasienten man vurderer. Reelt idiopatiske VES er en eksklusjonsdiagnose hos pasienter der både strukturell hjertesykdom og andre definerte arytmi-sykdommer er utelukket. For daglig praktisk klinikk er spørsmålet hvilke undersøkelser som er tilstrekkelige for å utelukke annen sykdom. Det siste dokumentet fra de store arytmiorganisasjonene i Europa og USA er en «State-of-the-art» gjennomgang fra American College of Cardiology Electrophys-

iology Council (2). Forfatterne besvarer ikke spørsmålet om hva som er tilstrekkelig for å utelukke strukturell hjertesykdom, men nøyer seg med å beskrive kardiologi-ens mange diagnostiske redskaper som kan brukes i utredning av VES. For norske kardiologer, som samlet sett har god tilgang til avanserte diagnostiske verktøy, er det selvsagt at mistanke om konkret sykdom følges opp med adekvat utredning, som f.eks. positron emisjonstomografi (PET) ved mistanke om kardial sarkoidose. Til gjengjeld er det vanskeligere å vite hva man skal inkludere i en rutineutredning av VES uten opplagt mistanke om annen sykdom. Vi beskriver her en vurdering av pasienter som er henvist til kardiolog pga. VES. Tilfeldig observerte VES i en annen situasjon må vurderes ut fra samme tankegang, men ut fra de opplysningene som er tilgjengelige i situasjonen.

Standard utredning er standard

Utgangspunktet for vurderingen er anamnese med spesielt søkelys på symptomer og kjente arytmi-sykdommer, eller tegn til slike i egen historie eller familie. EKG med 10 elektroder (12 kanaler) og god kvalitet er sentralt for å se etter tegn til iskemisk hjertesykdom, strukturell hjertesykdom eller sjeldnere primære arytmi-sykdommer. EKG-opptak i 2 minutter kan gjøres på alle legekantor og har relativt god spesifisitet for hyppige VES, men lav sensitivitet (3). Terskelen for langtidsregistrering av EKG bør derfor være lav, og hos pasienter hvor antall VES er vesentlig for vurderingen kan registrering i syv dager forsvares for å få et mest mulig korrekt uttrykk for antall VES per døgn (4). Arbeids-EKG bør gjennomføres for å vurdere om VES har relasjon

til anstrengelse. Dette har betydning for vurdering av diagnose, risiko og behandling: Økende antall VES ved anstrengelse kan bety iskemisk betinget VES, men det er også typisk for katekolaminerg polymorf ventrikkeltakykardi (CPVT) og en del andre kardiomyopati. Anstrengelsesutløste VES er forbundet med dårligere langtidsprognose (5), men kan til gjengjeld oftere avhjelpe med betablokker (6). Omvendt har VES som supprimeres ved belastnings-test oftest god prognose. Transthorakal ekkokardiografi er nødvendig på et tidlig tidspunkt i utredningen og bør inkludere *strain*-målinger (7, 8).

MR har en viktig, men uavklart rolle

Mange har ment at EKG i hvile, langtidsregistrering av hjerterytmen, arbeids-EKG og fullstendig ekkokardiografi er tilstrekkelig for å stille diagnosen idiopatiske VES (9). En studie fra München fant imidlertid at MR påviste arrvev i opphavsområdet for VES hos hele 11 av 15 pasienter med VES fra venstre utløpstraktus (verifisert i forbindelse med ablasjonsprosedyre), mens det samme gjaldt 3 av 19 pasienter med VES fra andre steder (10). Noen av disse pasientene hadde dog strukturelle avvik som også kunne detekteres med ekkokardiografi. Det nærmeste vi kommer en undersøkelse av tilleggsverdien av MR er en multiserierstudie med 518 pasienter (11). Disse pasientene hadde mer enn 1000 VES per døgn, normalt EKG, angivelig normale funn ved ekkokardiografi og iskemisk hjertesykdom var utelukket ved adekvate undersøkelser ut fra indikasjon. MR påviste strukturelle forandringer hos hele 16 %, og man fant en sammenheng mellom MR-funn og alvorlige kardiovaskulære hendelser i løpet av en oppfølgingsperiode på fem år. Dessverre har denne studien to opplagte mangler: Det ene gjelder fravær av pre-definerte kriterier for å henvise pasientene til MR; det andre er ufullstendig/manglende beskrivelse av den ekkokardiografiske undersøkelsen. Vi trenger en studie som kan belyse hvem som skal ha MR og hvilken informasjon dette gir i tillegg til ekkokardiografi. Det er imidlertid grunn til å tro at MR kan påvise strukturelle forandringer (spesielt fibrotiske områder) hos noen flere pasienter med VES som problemstilling enn man kan ved

ekkokardiografi. Grunnen er bl.a. at origo for VES hos mange av disse pasientene er lokalisert til utløpstraktus, oftest den høyre (RVOT). Forandringer i dette området er vanskelig å påvise ved ekkokardiografi. Hvor mange av pasientene som har fibrotiske områder/arrvev i dette området uten andre strukturelle forandringer, vet vi imidlertid ikke. Inntil videre er grunnlaget for kategoriske anbefalinger derfor ikke til stede. Avdelinger som utfører kateterablasjon, bør vurdere indikasjon for MR for hver enkelt pasient. Grunnen er at MR kan gi tilleggsinformasjon om anatomien i området som er antatt utgangspunkt for VES (dette bør derfor angis på henvisningen!), og altså dessuten kan gi informasjon om etiologi.

Er MR gullstandard?

Uavhengig av hvilken plass MR skal ha i utredningen av pasienter med VES, vil de fleste nok akseptere at utredningen vi har beskrevet hittil (EKG, Holter-registrering, arbeids-EKG, ekkokardiografi, MR +/- koronar angiografi) for praktiske formål utelukker strukturell hjertesykdom. En studie fra 2011 antyder imidlertid at heller ikke MR kan påvise arrvev/fibrose hos alle pasienter med VES fra utløpstraktus (12). Pasienter med biopsiverifisert strukturell hjertesykdom og arytmier fra høyre ventrikel ble undersøkt med elektroanatomisk kartlegging ved invasiv elektrofysiologisk undersøkelse. En slik undersøkelse kan påvise områder med lave spenningsutslag som kan representere fibrose og/eller arrvev. MR med «late gadolinium enhancement» (LGE) gjenfant arr i områder med lave spenningsutslag hos bare 48 % av pasientene og kun hos 1 av 11 pasienter med små områder med lave spenningsutslag ved elektrofysiologisk undersøkelse av høyre ventrikel. Det er viktig å merke seg at pasientene i denne studien ikke kan sammenliknes med pasienter med VES uten opplagt strukturell hjertesykdom og at det har skjedd mange viktige fremskritt i MR-diagnostikk siden 2011. Likevel stiller studien et interessant spørsmål ved hva som er den egentlige gullstandarden for å utelukke strukturell hjertesykdom hos disse pasientene.

Hva er idiopatiske VES egentlig?

Vi mangler altså studier som kan gi oss svar på hva som er tilstrekkelig for å utelukke strukturell hjertesykdom for praktiske formål. I daglig klinikk aksepterer man undersøkelser med mindre enn 100 % sensitivitet, og den største mangelen per i dag er nok at vi ikke kjenner den reelle sensitiviteten for undersøkelsene vi bruker til å plukke opp subtile strukturelle forandringer hos pasienter med VES. Dette gjør det også vanskelig å identifisere grupper av pasienter til forskning på mekanismer og behandlingsstrategier. Feltet er derfor preget av en del synsing og spekulasjon, og oversiktsartikler om VES hos pasienter uten strukturell hjertesykdom ender oftest med å gjenta at VES kan skyldes alle arytmimekanismer (reentrykretser, automatismer og trigget aktivitet) (1). Dette er imidlertid mest basert på generelle betraktninger om mekanismer for arytmi. Vi har ingen studier som har vist at VES hos disse pasientene kan skyldes (mikro)reentrykretser. Automatismer har karakteristiske elektrofysiologiske egenskaper, men det er vanskelig å verifisere at disse er gjeldende ved VES. Automatismer kommer oftest fra vev med pacemakeregenskaper, og en autopsistudie påviste vev fra ledningssystemet i området over og under pulmonalklaffen (13). Slikt vev kan tenkes å gi opphav til automatismer fra utløpstraktus, men vi har ingen annen støtte for dette per i dag. Arytmier fra utløpstraktus har noen ganger egenskaper som er forenlige med trigget mekanisme. Dokumentasjon for trigget aktivitet hos pasienter er imidlertid i praksis basert på forsøk med adenosin. Dette medikamentet er velkjent for kardiologer, men har effekt også andre steder enn i AV-knuten. Ut fra betraktninger om hvordan adenosin hemmer cellulære prosesser som er sentrale for trigget aktivitet, har man antatt at slik aktivitet må være mekanismen når adenosin stopper VT fra RVOT (14). Det finnes strengt tatt ikke dokumentasjon på at dette også gjelder enkeltstående VES. Man kan ikke utelukke at konklusjonene fra forsøk med adenosin inneholder ringslutning, siden vi ikke har noen etablert gullstandard til å påvise trigget aktivitet i klinisk praksis.

En manglende standard for å utelukke strukturell hjertesykdom og usikkerhet

om mekanismen gjør også genetiske studier vanskelige. En stor studie fant assosiasjoner til spesifikke genvarianter hos pasienter med VES, men nytten begrenses av at pasientgruppen også her nødvendigvis må være heterogen (15).

Spørsmål 2: Hva er risikoen?

Idiopatiske VES er ikke alltid benigne

Det er en allmenn oppfatning at VES er et benignt fenomen hos pasienter der man har utelukket strukturell hjertesykdom og sjeldne primære arytmysykdommer. Sannsynligvis er dette oftest riktig, men med noen forbehold: For det første må man presisere hvilke pasienter man snakker om. Studier med langtidsoppfølging har hatt varierende grad av innsats for å utelukke strukturell hjertesykdom og inkluderer ofte pasienter med VES fra ulike lokalisasjoner. En studie fra 2019 fant at flertallet av pasienter med VES og strukturelt normalt hjerte ved både ekkokardiografi og MR viste spontan reduksjon av antall VES over en median oppfølgingstid på 15 måneder (16). Selv i denne populasjonen så man imidlertid en reduksjon av venstre ventrikkels ejectivesjonsfraksjon (EF) hos 4 av 100 pasienter. Disse fire pasientene hadde vedvarende høy VES-byrde, og reduksjonen av EF ble observert tidligst etter 50 måneder. Dette er det andre forbeholdet man må ta: En del pasienter med høy VES-byrde over tid kan utvikle svekket venstre ventrikkelfunksjon. Det er mulig at *strain*-baserte målinger har høyere sensitivitet enn tradisjonelle ekkokardiografiske metoder (7). At det faktisk er VES i seg selv som leder til svekkelsen er elegant demonstrert i forsøk med hunder (17) og griser (18). Til gjengjeld er prognosen god med hensyn til å gjenvinne normal funksjon etter behandling.

Noen parametere har prognostisk verdi

Basert på observasjonsstudier er det funnet flere parametere som er assosiert med dårligere prognose hos pasienter med VES. Disse må imidlertid også ses i lys av at pasientgruppene i disse studiene reelt har vært heterogene. Vi har allerede nevnt at VES

utløst ved anstrengelse bør tas alvorlig, ikke minst for å utelukke underliggende sykdom. En ny studie identifiserte en del andre parametere assosiert med utvikling av svekket venstre ventrikelfunksjon og hjertesvikt (19). Parameterne ble sammenfattet i et skåringssystem som ble validert mot et uavhengig oppfølgingsregister. I denne studien fant man at høy «ABC-VT»-risikoskår (VES med superior akse, VES-byrde >10 %, koblingsintervall > 500 ms og ikke-vedvarende VT) var assosiert med negativ utvikling.

Spørsmål 3: Hva er mulighetene for behandling?

Noen idiopatiske VES skal behandles

Mange pasienter med VES har ingen eller få symptomer, men en del har betydelige plager. Da er det godt å vite at litteraturen gir noe støtte til å si at de fleste pasienter uten strukturell hjertesykdom vil oppleve spontan bedring og at de fleste har en god prognose. Pasienter med betydelige plager, > 10000 VES/døgn, mistanke om VES-indusert redusert EF eller enkeltepisoder med alvorlige arytmier og/eller symptomer skal imidlertid tilbys behandling.

Medikamentell behandling

Rutinemessig tilbys pasienter først medikamentell behandling. Det foreligger imidlertid kun få og små randomiserte medikamentstudier med pasienter med VES uten strukturell hjertesykdom. En av disse inkluderte pasienter med normalt EKG og ekkokardiografi og VES og/eller VT fra RVOT (vurdert ved EKG) (20). Seks av 26 pasienter (24 %) hadde effekt av atenolol, mot 2 av 27 (7 %) i placebogruppen. En direkte sammenlikning av ulike antiarytmika ble gjort i en overkrysningsstudie fra Warszawa som inkluderte pasienter med > 2500 VES/døgn. Det ble utført alminnelig utredning for å utelukke annen hjertesykdom, med EKG, arbeids-EKG og ekkokardiografi som minimum (21). Alle pasienter ble behandlet i perioder på 2-3 uker med hhv. propafenon, verapamil og metoprolol. Respons, definert som > 90 % reduksjon av VES/24 timer, ble oppnådd hos hhv. 42, 15 og 10 % av pasientene. Flekainid tilhører samme medikamentgruppe som

propafenon og brukes ofte i Norge. Egen dokumentasjon for flekainid foreligger kun i form av en retrospektiv observasjonsstudie med en liten og heterogen pasientgruppe (22).

Det er nok altså mest tradisjon som ligger til grunn for at de fleste pasienter med VES først behandles med betablokker, selv om studiene viser at noen pasienter responderer på slik behandling. Dessverre har vi få holdepunkter for å forutsi responsen. En godt gjennomført studie viste at flere av dem som har positiv korrelasjon mellom VES og hjertefrekvens ved døgnregistrering (økende VES ved økende hjertefrekvens) responderer på betablokker sammenlignet med dem som har negativ korrelasjon eller ingen tydelig sammenheng mellom hjertefrekvens og VES (23). Et lignende funn ble gjort i en liten studie med diltiazem (24).

Ablasjonsbehandling

Selv om det per i dag ikke er grunnlag for å sette en absolutt grense for antall VES pasienten bør ha før man tilbyr ablasjon, bør antall VES per døgn være en del av beslutningsgrunnlaget. Grunnen er dels at pasienter med et betydelig antall vil ha størst symptomatisk gevinst av behandlingen og dels at kartlegging av origo og evaluering av ablasjon avhenger av at VES er til stede under prosedyren. Ablasjonsbehandling er som hovedregel forbeholdt pasienter med monofokale VES. Disse må være dokumentert med 12-kanals-EKG.

Hos pasienter med VES uten strukturell hjertesykdom kan ablasjonsbehandling være effektiv med lav til moderat risiko for prosedyrerelaterte komplikasjoner. Den nyeste studien om suksessrate ved ablasjon av VES oppsummerer data fra Pennsylvania (25), men vi har ingen grunn til å tro at tallene avviker vesentlig fra Norge. Konklusjonen er at man innleder prosedyrer mot VES fra flere lokalisasjoner enn før og at suksessraten generelt er høy (> 80 %), men avhenger av lokalisasjonen for VES. Suksessraten er størst for VES fra RVOT.

Ablasjonsbehandling ble direkte sammenliknet med medikamentell behandling i en randomisert studie fra Chongqing i Kina (26). Pasienter med > 6000 VES fra RVOT (vurdert ved EKG) ble inkludert etter utelukkelse av annen hjertesykdom med

alle utredningsmodaliteter, inkl. MR ut fra indikasjon. Suksess ble definert som < 300 VES per døgn ved kontroll etter ett år og ble oppnådd hos 81 % etter ablasjon mot 11 % behandlet medikamentelt. En tilsvarende suksessrate for ablasjon ble også funnet i den tidligere omtalte studien fra Warszawa (21). Andre studier har nok inkludert heterogene pasientgrupper, som en studie fra Mayoklinikken som fant at ablasjonsbehandling var mer effektivt både til å redusere antall VES og til å gjenvinne redusert EF hos pasienter med mer enn 1000 VES per døgn (27). Denne studien inkluderte imidlertid en bredere populasjon, bl.a. ca. 1/3 med dilatert kardiomyopati. Per i dag er seleksjon av pasienter til ablasjonsprosedyre basert på prøving og feiling med antiarytmika før man vurderer ablasjon hos pasienter med vedvarende plager eller svekket EF som man mistenker skyldes hyppige VES. Ablasjonsbehandling har da generelt god sannsynlighet for suksess, spesielt for VES fra RVOT. Hovedbegrensningen per i dag er ressurser ved avdelingene som gjennomfører slike prosedyrer, og at VES er til stede ved prosedyren, enten spontant eller etter provokasjon med katekolaminer og/eller frekvensstimulering.

Oppsummering

VES er en svært alminnelig problemstilling alle kardiologer må forholde seg til. Hovedoppgaven er å identifisere ev. underliggende sykdom og velge en symptomlindrende behandling. Vi har ikke god dokumentasjon for hvilke undersøkelser et standardisert utredningsprogram bør inneholde, men i praksis er det mest uavklarte spørsmålet om alle pasienter skal undersøkes med MR. Pasienter som aksepteres for ablasjonsbehandling bør vurderes individuelt for MR før prosedyren. Det er mangelfull evidens for rådende praksis med betablokker som førstevalg, men størst sannsynlighet for effekt av betablokker eller kalsiumantagonist har trolig pasienter hvor man mistenker en sammenheng mellom aktivitet og VES. Kombinasjonsbehandling med flekainid kan forsøkes hos pasienter uten strukturell hjertesykdom. Ablasjonsbehandling bør tilbys pasienter med betydelige plager tross medikamentell behandling, pasienter med et betydelig

antall VES over tid (> 10000/døgn?) og pasienter der man mistenker at VES er årsaken til redusert EF. Ablasjonsbehandling er da ofte effektivt og spesielt hos pasienter med VES fra RVOT.

Referanser

1. Stokke MK. Ventrikulære ekstrasystoler - årsak, risiko og behandling. *Hjerteforum*. 2015;28(3):8.
2. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G, et al. Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice : A state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Interv Card Electrophysiol* 2020; 57: 5-26.
3. Evenson KR, Welch VL, Cascio WE, et al. Validation of a short rhythm strip compared to ambulatory ECG monitoring for ventricular ectopy. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 491-7.
4. Hsia B, Greige N, Patel S, et al. Determining the optimal duration for premature ventricular contraction monitoring. *Heart Rhythm* 2020 Jul 15;S1547-5271(20)30667-6. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.07.013. Epub ahead of print.
5. Jouven X, Zureik M, Desnos M, et al. Long-term outcome in asymptomatic men with exercise-induced premature ventricular depolarizations. *N Engl J Med* 2000; 343: 826-33.
6. Pitzalis MV, Mastropasqua F, Massari F, et al. Holter-guided identification of premature ventricular contractions susceptible to suppression by beta-blockers. *Am Heart J* 1996; 131: 508-15.
7. Lie OH, Saberniak J, Dejgaard LA, et al. Lower than expected burden of premature ventricular contractions impairs myocardial function. *ESC Heart Fail* 2017; 4: 585-94.
8. Trivedi SJ, Campbell T, Stefani L, et al. Speckle-tracking strain echocardiography in the assessment of myocardial mechanics in patients with idiopathic ventricular arrhythmias: a longitudinal follow-up study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: e008748
9. Svendsen JH, Goette A, Dobreaanu D, et al. Outpatient evaluation and management of patients with ventricular premature beats or non-sustained ventricular tachycardia. *Europace* 2012; 14: 294-6.
10. Reithmann C, Kling T, Herkommer B, et al. Magnetic resonance imaging abnormalities in the basal interventricular septum of patients with left ventricular outflow tract arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 1042-52.
11. Muser D, Santangeli P, Castro SA, et al. Risk stratification of patients with apparently idiopathic premature ventricular contractions: a

- multicenter international CMR registry. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 722-35.
12. Santangeli P, Hamilton-Craig C, Dello Russo A, et al. Imaging of scar in patients with ventricular arrhythmias of right ventricular origin: cardiac magnetic resonance versus electroanatomic mapping. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011; 22: 1359-66.
 13. De Almeida MC, Stephenson RS, Anderson RH, et al. Human subpulmonary infundibulum has an endocardial network of specialized conducting cardiomyocytes. *Heart Rhythm* 2020; 17: 123-30.
 14. Lerman BB. Ventricular tachycardia: mechanistic insights derived from adenosine. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2015; 8: 483-91.
 15. Napier MD, Franceschini N, Gondalia R, et al. Genome-wide association study and meta-analysis identify loci associated with ventricular and supraventricular ectopy. *Sci Rep* 2018; 8: 5675.
 16. Lee AKY, Andrade J, Hawkins NM, et al. Outcomes of untreated frequent premature ventricular complexes with normal left ventricular function. *Heart* 2019; 105: 1408-13.
 17. Huizar JF, Kaszala K, Potfay J, et al. Left ventricular systolic dysfunction induced by ventricular ectopy: a novel model for premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 543-9.
 18. Walters TE, Rahmutula D, Szilagyi J, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts the cardiomyopathy associated with premature ventricular contractions. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2870-82.
 19. Voskoboinik A, Hadjis A, Alhede C, et al. Predictors of adverse outcome in patients with frequent premature ventricular complexes: The ABC-VT risk score. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1066-1074.
 20. Krittayaphong R, Bhuripanyo K, Punlee K, et al. Effect of atenolol on symptomatic ventricular arrhythmia without structural heart disease: a randomized placebo-controlled study. *Am Heart J* 2002; 144: e10.
 21. Stec S, Sikorska A, Zaborska B, et al. Benign symptomatic premature ventricular complexes: short- and long-term efficacy of antiarrhythmic drugs and radiofrequency ablation. *Kardiol Pol* 2012; 70: 351-8.
 22. Hyman MC, Mustin D, Supple G, et al. Class IC antiarrhythmic drugs for suspected premature ventricular contraction-induced cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2018; 15: 159-63.
 23. Hamon D, Swid MA, Rajendran PS, et al. Premature ventricular contraction diurnal profiles predict distinct clinical characteristics and beta-blocker responses. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2019; 30: 836-43.
 24. Ito M, Maeda Y, Arita M, et al. Effects of oral diltiazem on ventricular premature contractions. *J Electrocardiol* 1986; 19: 59-66.
 25. Hayashi T, Liang JJ, Shirai Y, et al. Trends in successful ablation sites and outcomes of ablation for idiopathic outflow tract ventricular arrhythmias. *JACC Clin Electrophysiol* 2020; 6: 221-30.
 26. Ling Z, Liu Z, Su L, et al. Radiofrequency ablation versus antiarrhythmic medication for treatment of ventricular premature beats from the right ventricular outflow tract: prospective randomized study. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2014; 7: 237-43.
 27. Zhong L, Lee YH, Huang XM, et al. Relative efficacy of catheter ablation vs antiarrhythmic drugs in treating premature ventricular contractions: a single-center retrospective study. *Heart Rhythm* 2014; 11: 187-93.