

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 kapittel 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 genetikk 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 fallskjermhopping 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/konkurransesidrett, 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.

