

# Langt QT-syndrom – gener, mekanismer og risici

## Indikation for genetisk familieudredning?

Afdelingslæge Henning Bundgaard, 1. reservelæge Ole Havndrup, afdelingslæge Michael Christiansen, laboratorieleder Paal Skytt Andersen, overlæge Henrik Kjærulf Jensen, overlæge Jesper Hastrup Svendsen & overlæge Keld P. Kjeldsen

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Statens Serum Institut, Klinisk Biokemisk Afdeling, og Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Hjertemedicinsk Afdeling

### Resume

Arveligt langt QT-syndrom (LQTS) er en hjertesygdom med episoder af ventrikulær takyarytmi, der bl.a. kan manifestere sig ved synkope eller pludselig død. Ubehandlet er mortaliteten 1-2% pr. år. Den første manifestation af sygdommen hos slægtninge har i en række tilfælde været pludselig død. Præsymptomatisk diagnostik og behandling kan derfor være livreddende. Ved klinisk udredning er der for nogle patienter falsk negative resultater, og disse patienter er også i risiko for pludselig død. På denne baggrund finder vi, at den kliniske familieudredning ved LQTS bør udvides med tilbud om genetisk udredning.

Den tilgrundliggende abnormitet ved arveligt langt QT-syndrom (LQTS) er en defekt i hjertets elektriske funktion. Abnormiteten kan føre til udvikling af den polymorfe ventrikulære takykardi, *torsade de pointes* (tdp), som kan ophøre spontant eller degenerere til ventrikelflimren. Arvelig LQTS er i 50-60% af tilfældene associeret med mutationer i gener, der koder for ionkanaler. Indtil nu er der identificeret otte genloci, hvori mutationer kan føre til LQTS (**Figur 1**). Det drejer sig om kalium (K)-kanalerne KvLQT1, HERG, Kir2.1, minK, MiRP1 eller natrium (Na)-kanalen Nav1.5, og i sjældne tilfælde om støtteproteinet ankyrin B eller den langsomme calciumkanal. LQTS-mutationer er anslået at forekomme hos 1 ud af 1.000-3.000, dvs. hos 2.000-5.000 danskere. I de fleste tilfælde er mutationerne forskellige fra familie til familie. LQTS ses i to varianter: den sjældne autosomt recessive form, associeret med medfødt døvhed (Jervell-Lange-Nielsens syndrom), og den hyppigste, den autosomt dominant, arvelige form (Romano-Wards syndrom). Den kliniske fremtræden varierer fra familier med beskeden symptomatologi [1] til familier med flere dødsfald blandt yngre personer [2]. Kendskabet til LQTS's genetiske, molekylære og patofysiologiske baggrund og en øget adgang til gendiagnostik [3] giver mulighed

for at opspore slægtninge til patienter med LQTS før symptomdebut og tilbyde dem rationel profylakse/behandling.

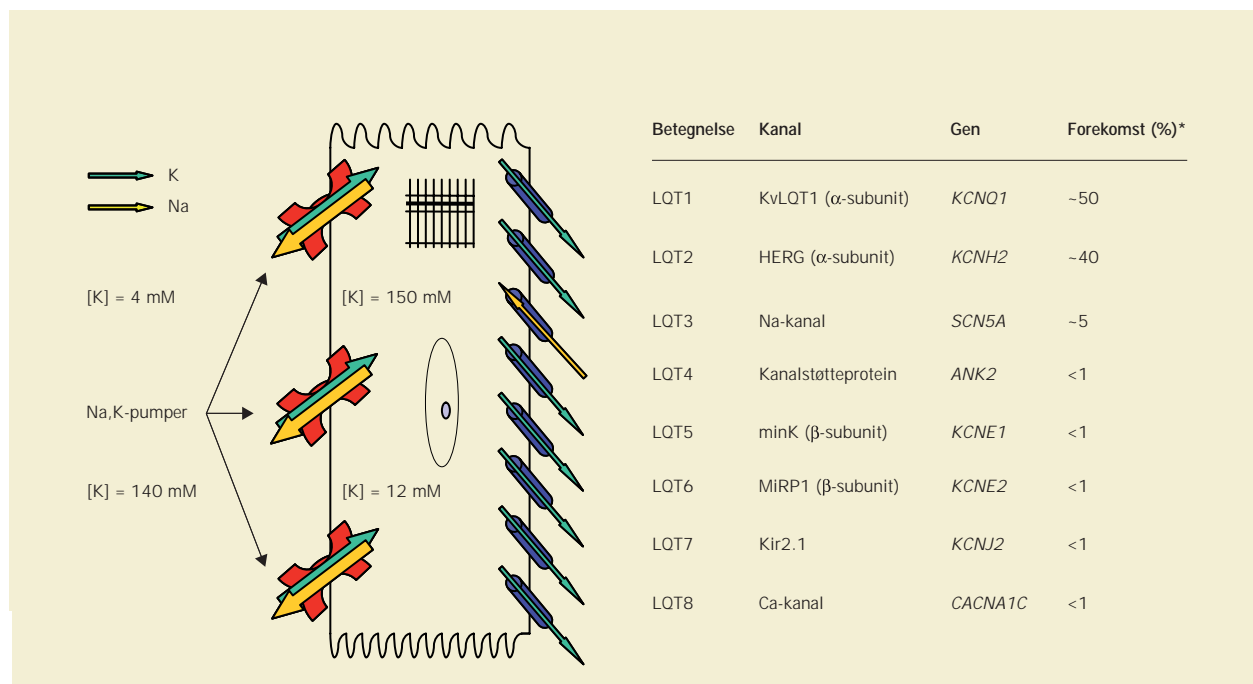
### Metode

Litteratursøgninger er foretaget i PubMed for perioden 1986-2005 (søgeord: *long QT syndrome, presymptomatic screening, genetics, channelopathies, potassium* og *management*). Både dansk- og engelsksprogede publikationer er medtaget.

### Mekanismerne bag QT-forlængelsen

LQTS kan betragtes som en abnormitet i den afsluttende del af kardiomyocytens aktionspotentiale, dvs. i repolarisationsfasen, hvorunder K-transporten over cellemembranen spiller en central rolle. K transporteres ind i hjertecellen mod sin kemiske gradient af Na,K-pumpen og ledes passivt ud gennem K-kanalerne med gradienten. Na,K-pumpens aktivitet reguleres af bl.a. lokale ionkoncentrationer, katekolaminer, insulin og beta 2-agonister, og dens koncentration reguleres bl.a. af thyroidea-hormoner, fysisk aktivitetsniveau og af kroppens K-indhold [4-6]. K-kanalerne kontrolleres enten af membranpotentialet (spændingsafhængige) eller af koncentrationen af liganderne adenosintrifosfat (ATP) eller acetylkolin. Når myocytten stimuleres, indledes aktionspotentialet med en depolarisering af membranpotentialet ved, at Na løber ind gennem den spændingsafhængige Na-kanal. Repolariseringen består væsentligst i, at K løber ud af cellen via forskellige K-kanaler, der åbnes og lukkes i et kompliceret samspil. Reduceres funktionen af en K-kanal, vil repolariseringen derfor tage længere tid. Reduceret funktion kan skyldes mutationer i gener, der koder for kanalen, farmakologisk påvirkning af kanalen, abnorme lokale ionkoncentrationer eller være led i en strukturel hjertesygdom.

Forlængelse af repolariseringen ses vha. elektrokardiogram (ekg) som forlængelse af det frekvenskorrigerede QT-interval, QTc (se formel i **Tabel 1**). K-kanalernes konduktivitet er generelt ligefrem proportional med K-gradienten over cellemembranen, dvs. mellem den intra- og ekstracellulære K-koncentration. Imidlertid gælder dette ikke for alle K-kanaler. Således ses en paradoks stigning i HERG-kanalens konduktivitet ved stigende K-koncentration i plasma (pK). Omvendt medfører dette forlængelse af QTc ved lavt pK. I overensstemmelse hermed fandtes K-indgift til patienter med LQTS at forkorte QTc med 24% [9], og en øgning af pK fra 4,0 til 5,2 mmol/l vha. spironolacton og K-tilskud reducerede QTc med 20% [10]. Ved mutationer i gener for andre K-kanaler, der ikke udviser den paradokse øgning i konduktiviteten ved stigende pK, vil der alligevel forventes forkortelse af QTc ved stigende



**Figur 1.** Illustration af de ionkanaler (eller subunitter heraf), der er påvist at indgå i udvikling af kongenit langt QT-syndrom. Na- og K-koncentrationerne inde i kardiomyocytten opretholdes bl.a. af Na,K-pumpen, som aktivt transporterer K ind i cellen og Na ud af cellen. Aktionspotentialet indledes med depolarisering af membranpotentialet gennem passiv Na-influx gennem Na-kanalen. Under den efterfølgende repolarisering er der en passiv efflux af K gennem K-kanalerne. Pilene indikerer transportretningen. En reduceret funktion af en eller flere K-kanaler kan skyldes enten mutationer med funktionstab i de gener, der koder for kanalen, farmakologisk påvirkning af kanalen, abnorme lokale ionkoncentrationer eller være led i strukturel hjertesygdom. Mutationer i den spændingsafhængige Na-kanal *SCN5A* kan medføre Brugada-syndrom (ventrikulær takykardi associeret med ekg-forandringer i form af højresidig grenblok og ST-elevation) eller LQTS. Når *SCN5A*-mutationen leder til LQTS, skyldes det, at Na-kanalen efter depolariseringen ikke lukker helt (øget funktion), men fortsat leder en mindre Na-strøm. Dette vil kræve, at flere K-ioner skal transporteres ud for at gennemføre repolarisationen. Dette vil ligeledes føre til en forlængelse af repolarisationsfasen. De intracellulære og ekstracellulære koncentrationer af Na og K er angivet. \*) Forekomst blandt patienter med kendt genotype.

pK pga. effekten på HERG-kanalen. Denne effekt af pK er formentlig af central betydning for arytmiudviklingen ved LQTS, idet dynamiske ændringer i pK vil afføde tilsvarende ændringer i QTc. Synkope kan udløses i forbindelse med opvågning, angst eller fysisk anstrengelse. Fælles for disse situationer er øget sympatikusaktivitet, som stimulerer Na,K-pumpen og dermed - inden for sekunder til minutter - øger den cellulære K-optagelse i hjertet og i skeletmuskulaturen og sekundært hertil reducerer pK. Dette forlænger QTc og øger risikoen for tdp. Dette vil forværres af, at øget sympatikusaktivitet samtidig stimulerer betareceptorer på kardiomyocytten og via cAMP øger den intracellulære koncentration af proteinkinase A (PKA), hvilket yderligere reducerer K-strømmen gennem HERG-kanalen. Disse mekanismer forklarer formentlig en væsentlig del af effekten af betablokade ved LQTS. Hos andre patienter ses arytmierne under hvile eller søvn. Her formodes bradykardi - som er associeret med forlængelse af QT-intervallet - at udløse tdp. En tredje vigtig mekanisme er primær forstyrrelse af K-balancen. K-depletering, f.eks. ved fejlnæring, gastroenteritis eller ved diuretisk behandling med ikke-K-besparende diuretika medfører i særlig grad reduktion i skeletmuskel-K, hvorimod resultaterne af dyreforsøg tyder på, at hjertet er mere beskyttet mod K-tab [5]. Det er således formentlig den associerede hypokaliæmi, der medfø-

rer forlænget QTc - og dermed øger risikoen for tdp ved K-depletering.

Strukturel hjertesygdom kan også medføre forlænget QTc eller øget QT-dispersion. F.eks. er hjertesvigt associeret med en lang række ændringer, der kan påvirke aktionspotentialet, bl.a. reduceret Na,K-pumpe-koncentration [11], ændringer i K-kanal-sammensætningen og K-kanal-koncentration [12], øget intracellulær Na-koncentration [13] og reduceret helkrops-K [14]. I kombination med den strukturelle abnormitet vil sådanne faktorer kunne bidrage til udvikling af arytmier. I bl.a. et dansk studie er det vist, at ekstrakardial sygdom også kan forlænge QTc. Således fandt *Henriksen et al* [15] ligefrem proportionalitet mellem graden af levercirrose og QTc.

Farmakologisk induceret - eller erhvervet - LQTS med ledsagende tdp er fundet hos op til 8% af patienter, der er blevet behandlet med QT-forlængende farmaka, som f.eks. sotalol og dofetelid, antihistaminer og antipsykotisk medicin og visse antibiotika - f.eks. erythromycin [16]. Erhvervet LQTS er i en række tilfælde vist at skyldes mutationer i de samme gener, som er involveret i medfødt LQTS [17]. De anførte mekanismer forklarer formentlig, hvorfor patienter med en medfødt abnorm ionkanal kan være symptomfri i årevis, og symptomerne først udvikles, når en faktor ændres ekstremt, eller flere af disse faktorer spiller sammen. Patienter med mutationer i to

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

forskellige kanaler har øget QTc og et særlig alvorligt klinisk forløb, hvilket er et eksempel på genetisk »additiv effekt« [18].

Tdp indledes oftest af en ventrikulær ekstrasystole, og øget dispersion af repolariseringen, f.eks. mellem endo- og epikardium, udgør formentlig substratet for en *re-entry*-mekanisme, som vedligeholder arytmien [19].

### Diagnose og behandling

Både ved synkope og i tilfælde af pludselig død bør man overveje diagnosen LQTs. De diagnostiske kriterier ses i Tabel 1 [7, 20]. Der er nogen familær ophobning af tdp-udløsende faktorer og tilsvarende en vis sammenhæng mellem, hvilket gen der er involveret, og klinisk præsentation. Således er fysisk aktivitet ofte en udløsende faktor ved LQT1 og lyd påvirkning ved LQT2, hvorimod tdp oftest ses under hvile eller søvn ved LQT3 (Figur 1). Synkope er det hyppigste symptom og første tilfælde ses ofte i 5-15-års-alderen, men kan debutere såvel tidligere som langt senere [21]. Den rekommanderede behandling er angivet i Tabel 2 [21].

I et retrospektivt registerstudie af 869 patienter med LQTs undersøgte effektiviteten af standardbehandlingen – betablokade – i matchede perioder før hhv. efter behandlingsstart [22]. Studiets resultater viste, at betablokade over en femårsperiode signifikant reducerede antallet af hjertehændelser pr. år fra  $0,97 \pm 1,42$  (middelværdi  $\pm$  SD) til  $0,31 \pm 0,86$  hos probander og fra  $0,26 \pm 0,84$  til  $0,15 \pm 0,69$  hos diagnosticerede slægtninge. Som det ses, gav behandlingen ikke fuld beskyttelse. Forudgående hjertestop fandtes at være en særlig alvorlig risikomarkør, hvorimod hverken længden af QTc, køn, eller familieanamnesen var selvstændige risikomarkører. Endelig fandtes blandt studiets 271 asymptomatiske, betablokerbehandlede patienter en kumuleret sandsynlighed for alle hjertehændelser over fem år på 7%, og for hjertestop eller LQTs-relateret død på under 1%. I det anførte studie havde alle inkluderede patienter forlænget QTc. Imidlertid er der ved arveligt LQTs nedsat penetrans og ekspressivitet, dvs. at der ikke hos alle genbærerne udvikles ekg-mæssige forandringer. Det er anslået, at 30-50% af genbærerne aldrig får symptomer, men at 4-5% af genbærerne dør pludseligt. Under et er det vurderet, at genbærere uden langt QTc har samme risiko for synkope eller pludselig død som hele gruppen af patienter med LQTs [23]. Klinisk udredning vil derfor fejlagtigt frikende slægtninge, der alligevel er i risiko for pludselig død – en risiko, som med profylakse/behandling formentlig vil kunne reduceres. Det må dog understreges, at mens der er påvist effekt af profylaktisk behandling af asymptomatiske personer med langt QTc [22], foreligger der ikke studier af behandlingseffekten af asymptomatiske genbærere uden forlænget QTc. Årsagen til den nedsatte ekg-mæssige penetrans er ikke kendt, men bl.a. manglende standardisering af omstændighederne (f.eks. medicinindtagelse, pK og stressfaktorer) kan udgøre fejlkilder i forbindelse med ekg-optagelse.

A priori vil 50% af førsteledsslægtninge (forældre, søskende

Tabel 1. Diagnostiske kriterier for langt QT-syndrom [7, 8].

Fund	Score
<b>Anamnese</b>	
Synkope	
med stress	2
uden stress	1
Medfødt døvhed	0,5
<b>Familieanamnese<sup>a</sup></b>	
Slægtning med langt QT-syndrom	1
Uforklaret <i>sudden cardiac death</i> hos nær slægtning <30 år	0,5
<b>Elektrokardiogramfund<sup>b</sup></b>	
QTc	
$\geq 480$ ms $\frac{1}{2}$	3
460-470 ms $\frac{1}{2}$	2
450 ms $\frac{1}{2}$ (mænd)	1
<i>Torsade de pointes</i>	2
T-taks alternans	1
Bifid T-tak i tre afledninger	1
Lav puls for alderen (< 2. percentil)	0,5

a) Et familiemedlem kan kun medregnes en gang.

b) Under forudsætning af, at der ikke foreligger anden mulig forklaring. Score:  $\leq 1$  point – lav sandsynlighed, 2-3 point – moderat sandsynlighed,  $\geq 4$  point – høj sandsynlighed for langt QT-syndrom. Tdp og synkope kan samlet maksimalt give 2 point; QTc er beregnet ud fra Bazetts formel:  $QTc = QT/\sqrt{RR}$

og børn) til patienter med autosomt dominant arvelig LQTs bære den genmutation, som har medført sygdom hos probanden. Idet første manifestation af LQTs hos slægtninge i en række tilfælde har været pludselig død [24], og idet der er overbevisende behandlingseffekt ved forlænget QTc, er der i den europæiske Task Force Report fra European Society of Cardiology fra 2001 [21] rekommanderet, at asymptomatiske personer med forlænget QTc tilbydes betablokade. Ud fra generelle overvejelser anbefales yderligere, at genbærere med normal QTc formentlig bør undgå QT-forlængende farmaka og K-deleterende farmaka (for oversigt se [25]) og bør afstå fra deltagelse i sværere fysisk aktivitet (konkurrencesport), hvorimod der ikke i rapporten blev taget stilling til farmakologisk behandling af denne gruppe. Trods denne rekommandation tog man i rapporten ikke stilling til, om der bør foretages genetisk udredning af familier med LQTs for at identificere sådanne *silent gene carriers*. Dette skyldes formentlig relativt begrænset adgang til geniagnostik.

### Familieudredning – klinisk og genetisk

Ved klinisk familieudredning bør der ud over bestemmelse af QTc indgå en vurdering af symptomer, fund og risikofaktorer, der samlet udmøntes i en risikoscore (Tabel 1) (for oversigt, se [22]). Ud fra bestemmelse af QTc vil slægtningene kunne inddeles i tre grupper: 1) QTc < 400 ms $\frac{1}{2}$  2) QTc 410-460 ms $\frac{1}{2}$  og 3) QTc > 460 ms $\frac{1}{2}$ . Hovedparten af slægtningene i gruppe 1 vil være ikkegenbærere, men 5-35% af genbærere har normalt QTc (< 440 ms $\frac{1}{2}$ ) [7, 23], og disse kan alligevel få symptomer. I gruppe 2 vil diagnosen kunne være svær at etablere, idet hovedparten af asymptomatiske genbærere må forventes at til-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 2. Rekommandationer for forebyggelse af pludselig død hos patienter med langt QT-syndrom og deres konsangvine slægtninge [21].

Rekommandationer	Rekommandationsniveau	Evidensniveau
<i>Primær forebyggelse (dvs. hos patienter uden tilfælde med hjertestop)</i>		
Undgå QT-forlængende eller kaliumdepleterende farmaka		
symptomatiske	IIa	C
<i>silent gene carriers</i>	IIa	C
asymptomatiske	IIa	C
Undgå konkurrencesport/hård fysisk belastning		
symptomatiske	I	C
<i>silent gene carriers</i>	IIa	C
asymptomatiske	IIa	C
<i>Betablokkerbehandling</i>		
symptomatiske	I	B
asymptomatiske	IIa	C
Venstresidig nervus sympaticus-denervering + betablokade		
symptomatiske med symptomer under betablokade	IIb	B
Pacemaker + betablokade		
symptomatiske med bradykardiudløste arytmier	IIb	C
Implanterbar cardioverter-defibrillator + betablokade		
symptomatiske med symptomer under betablokade	IIa	C
<i>Sekundær forebyggelse (dvs. efter hjertestoptilfælde)</i>		
Implanterbar cardioverter-defibrillator + betablokade	I	C
Undgå konkurrencesport/hård fysisk belastning	I	C
Undgå QT-forlængende farmaka	I	C

I: Tilstand for hvilken der er evidens for og/eller generel enighed om, at en given procedure/behandling eller risikomarkør er anvendelig og effektiv.

II: Tilstand for hvilken der er modstridende evidens og/eller divergerende opfattelse af nytteværdien/effektiviteten af behandling/procedure eller risikomarkør.

IIa: Den vægtede evidens/opfattelse støtter nytteværdien/effektiviteten.

IIb: Den vægtede evidens/opfattelse af nytteværdien/effektiviteten er mindre understøttet.

A: Data indsamlet fra multiple randomiserede kliniske studier eller metaanalyser.

B: Data indsamlet fra et enkelt randomiseret studie eller fra ikke-randomiserede studier.

C: Konsensusholdningen blandt eksperter.

høre denne gruppe [23]. I gruppe 3 vil hovedparten (>90%) få stillet diagnosen. Klinisk udredning af slægtninge vil således være mest konklusivt for gruppe 1 og 3. Den samlede risikoscore (Tabel 1) [21] vil i nogen grad være diagnostisk supplerende. Klinisk familieudredning er således brugbar og rekommanderes [23, 26, 27]. For en betydelig del vil klinisk udredning imidlertid ikke udelukke LQTs. Ved genetisk undersøgelse vil man i øjeblikket i ca. 60% af familierne kunne identificere probandens mutation, og herefter vil man vha. gendiagnostik af slægtninge definitivt kunne be- eller afkræfte, om de har den tilsvarende mutation. Værdien af gendiagnostik er således for nogle slægtninge at kunne få afvist den bekymring, der er forbundet med at være mulig genbærer, og for andre at få bekræftet, at de bærer mutationen. Mutationsbærerne kan dermed tage stilling til eventuel behandling (nonfarmakologisk og/eller farmakologisk) på et bedre grundlag. Børn kan undersøges neonatalt på DNA isoleret fra fenylylketonuri (PKU)-kortet, og dermed kan man udelukke bærertilstand på et tidspunkt, hvor ekg-diagnostikken kan være vanskelig.

Det genetiske fund vil ikke være af betydning for behandlingen af probanden, idet behandlingen – endnu – er uafhængig af, hvilket gen eller specifik mutation det drejer sig om. Noget tyder dog på, at genotypen kan være af betydning for

effektiviteten af den medicinske behandling [28]. Underbygges en sådan sammenhæng, vil dette naturligvis yderligere motivere gendiagnostik.

### Forslag til indikation for genetisk udredning

Der foreligger ikke rekommandationer for genetisk udredning af slægtninge til patienter med LQTs. Idet korrekt diagnose kan føre til livreddende behandling, foreslår vi, at der ud over klinisk udredning af slægtninge også tilbydes genetisk udredning. Genetisk familieudredning foreslås tilbudt under forudsætning af, at patienten har konsangvine første- eller andetledsslægtninge, der ikke allerede ved den kliniske udredning får diagnosticeret sygdommen, og som forventes at kunne have gavn af behandlingen. Der vil også være mulighed for prænatal diagnostik, hvilket nok sjældent vil blive efterspurgt, fraset i familier, hvor sygdommen har haft et særligt malignt forløb, hvilket især ses ved debut før femårsalderen.

Den del af LQTs-familierne, hvori der ikke kan identificeres en mutation vil uændret skulle behandles ud fra fundene ved klinisk udredning.

Gendiagnostik kan også være relevant ved erhvervet LQTs, da nogle af disse patienter har samme mutationer som patienter med arvelig LQTs. På denne baggrund foreslår vi, at pa-

## VIDENS KAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

tienter, hos hvem der udvikles betydelig forlængelse af QTc (f.eks. mere end 15-20%), og hos hvem der udvikles ventrikulær takyarytmi, nærsynkope eller synkope under behandling med QT-forlængende farmaka eller under hypokaliæmi, også tilbydes gendiagnostik.

En anden indikation for genetisk screening for LQTs er vuggedød. Således er mutationer i Nav1.5 [29], KvLQT1 [30] og HERG [31] fundet associeret med vuggedød. Udredningen af denne sygdomsgruppe bør derfor inkludere klinisk familieudredning og gendiagnostik. I flere europæiske lande overvejes det at indføre ekg-screening af nyfødte. Ved en sådan screening vil man kunne finde de børn, for hvem algoritmen for diagnostik af LQTs i denne alder [32] vil være inkonklusiv. Gendiagnostik vil naturligvis være relevant i denne sammenhæng.

### Generelle aspekter ved gendiagnostik

Der er en skærpet opmærksomhed på præsymptomatisk gendiagnostik fra patienters, lægers og samfundets side, da genundersøgelser bl.a. kan påvirke patienten psykologisk og socialt og kan have arbejds- og forsikringsmæssige konsekvenser [33, 34]. Erfaringsmæssigt ved mange slægtninge til patienter med LQTs, at sygdommen findes i familien, og at den er arvelig – og dermed også, at de muligvis kan rammes af den. For den slægtning, der ved kliniske og genetiske undersøgelser opnår negativt testresultat vil familieudredning derfor være en gevinst. For en anden monogent, autosomt dominant arvelig hjertesygdom, hypertrofisk kardiomyopati har vi tidligere vist, at ca. 80% af de slægtninge, der ved klinisk undersøgelse var uden positive fund, også var genetisk raske [35, 36]. Noget tilsvarende gør sig formentlig gældende for LQTs, og gendiagnostik må dermed forventes at være en gevinst for en betydelig del af slægtningene til patienter med LQTs. For den asymptomatiske slægtning vil der formentlig ikke være nogen betydende forskel på, om vedkommende diagnosticeres klinisk eller genetisk. Overvejelser vedrørende behandlingstilbud, erhvervsvalg, familieplanlægning etc. – såvel som overvejelser om, hvorvidt slægtningen overhovedet ønsker at blive undersøgt, bør der være mulighed for at drøfte med læger med særlig erfaring inden for kardiovaskulær genetik. Med henblik på evt. prænatal diagnostik bør der være adgang til rådgivning ved kliniske genetikere.

I Danmark varetages den genetiske udredning ved LQTs bl.a. på Rigshospitalet og Skejby Sygehus. Dansk Cardiologisk Selskab har nedsat en arbejdsgruppe, der har udarbejdet retningslinjer for klinisk og genetisk familieudredning ved arvelige kardiovaskulære sygdomme [37].

### Litteratur

- Kanters JK, Larsen LA, Orholm M et al. Novel donor splice site mutation in the KVLOT1 gene is associated with long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1998;9:620-4.
- Larsen LA, Svendsen IH, Jensen AM et al. Long QT syndrome with a high mortality rate caused by a novel G572R missense mutation in KCNH2. *Clin Genet* 2000;57:125-30.
- Andersen PS, Jespersgaard C, Vuust J et al. Capillary electrophoresis-based single strand DNA conformation analysis in high-throughput mutation screening. *Hum Mutat* 2003;21:455-65.
- Clausen T. Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> Pump regulation and skeletal muscle contractility. *Physiol Rev* 2003;83:1269-324.
- Bundgaard H. Potassium depletion improves myocardial potassium uptake in vivo. *Am J Physiol Cell Physiol* 2004;287:C135-C141.
- Bundgaard H, Enevoldsen MT, Kjeldsen K. Chronic K-supplementation decreases myocardial [Na,K-ATPase] and net K-uptake capacity in rodents. *J Mol Cell Cardiol* 1998;30:2037-46.
- Schwartz PJ, Moss AJ, Vincent GM et al. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. *Circulation* 1993;88:782-4.
- Khan IA. Long QT syndrome: diagnosis and management. *Am Heart J* 2002; 143:7-14.
- Compton SJ, Lux RL, Ramsey MR et al. Genetically defined therapy of inherited long-QT syndrome. Correction of abnormal repolarization by potassium. *Circulation* 1996;94:1018-22.
- Etheridge SP, Compton SJ, Tristani-Firouzi M et al. A new oral therapy for long QT syndrome: long-term oral potassium improves repolarization in patients with HERG mutations. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1777-82.
- Schwinger RH, Bundgaard H, Muller-Ehmsen J et al. The Na, K-ATPase in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:913-20.
- Tamargo J, Caballero R, Gomez R et al. Pharmacology of cardiac potassium channels. *Cardiovasc Res* 2004;62:9-33.
- Pleske B, Houser SR. [Na<sup>+</sup>]<sub>i</sub> handling in the failing human heart. *Cardiovasc Res* 2003;57:874-86.
- Cleland JG, Dargie HJ, Robertson I et al. Total body electrolyte composition in patients with heart failure: a comparison with normal subjects and patients with untreated hypertension. *Br Heart J* 1987;58:230-8.
- Henriksen JH, Fuglsang S, Bendtsen F et al. Cirrotisk kardiomyopati: forlænget QTc-interval og dyssynkroni mellem elektrisk og mekanisk systole ved cirrose. *Ugeskr Læger* 2004;166:2995-8.
- Ray WA, Murray KT, Meredith S et al. Oral erythromycin and the risk of sudden death from cardiac causes. *N Engl J Med* 2004;351:1089-96.
- Yang P, Kanki H, Drolet B et al. Allelic variants in long-QT disease genes in patients with drug-associated torsades de pointes. *Circulation* 2002;105: 1943-8.
- Westenskow P, Splawski I, Timothy KW et al. Compound mutations: a common cause of severe long-QT syndrome. *Circulation* 2004;109:1834-41.
- Noda T, Shimizu W, Satomi K et al. Classification and mechanism of Torsade de Pointes initiation in patients with congenital long QT syndrome. *Eur Heart J* 2004;25:2149-54.
- Roden DM, Lazzara R, Rosen M et al. Multiple mechanisms in the long-QT syndrome. Current knowledge, gaps, and future directions. The SADS Foundation Task Force on LQTS. *Circulation* 1996;94:1996-2012.
- Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001; 22:1374-450.
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ et al. Effectiveness and limitations of beta-blocker therapy in congenital long-QT syndrome. *Circulation* 2000;101:616-23.
- Vincent GM. Role of DNA testing for diagnosis, management, and genetic screening in long QT syndrome, hypertrophic cardiomyopathy, and Marfan syndrome. *Heart* 2001;86:12-4.
- Locati EH, Zareba W, Moss AJ et al. Age- and sex-related differences in clinical manifestations in patients with congenital long-QT syndrome: findings from the International LQTS Registry. *Circulation* 1998;97:2237-44.
- Elming H, Sonne J, Lublin HK. Hvorfor skal vi interessere os for QT-intervallet? *Ugeskr Læger* 2002;164:750-4.
- Kimbrough J, Moss AJ, Zareba W et al. Clinical implications for affected parents and siblings of probands with long-QT syndrome. *Circulation* 2001; 104:557-62.27.
- Lund B, Hansen PS, Benn M et al. Arveligt langt QT syndrom. *Ugeskr Læger* 1998;160:3533-9.
- Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ et al. Association of long QT syndrome loci and cardiac events among patients treated with beta-blockers. *JAMA* 2004;292:1341-4.
- Ackerman MJ, Siu BL, Sturmer WQ et al. Postmortem molecular analysis of SCN5A defects in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2001;286:2264-9.
- Schwartz PJ, Priori SG, Bloise R et al. Molecular diagnosis in a child with sudden infant death syndrome. *Lancet* 2001;20:358:1342-3.

Korrespondance: *Henning Bundgaard*, Medicinsk Afdeling B2142, Hjertecentret, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø.  
E-mail: [henningbundgaard@dadinet.dk](mailto:henningbundgaard@dadinet.dk)

Antaget: 8. november 2005  
Interessekonflikter: Ingen angivet



31. Christiansen M, Tonder N, Larsen LA et al. Mutations in the HERG K(+) ion channel: A novel link between long QT syndrome and sudden infant death syndrome. *Am J Cardiol* 2005;95:433-4.
32. Schwartz PJ, Garson A, Jr., Paul T et al. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. A task force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2002;23:1329-44.
33. Det Etske Råd. Genundersøgelse af raske. Redegørelse om præsymptomatisk gendiagnostik. København: Det Etske Råd, 2000.
34. Sunde L, Schwartz M, Voldby B et al. Autosomal dominant polycystic nyresygdom. *Ugeskr Læger* 2004;166:3807-11.
35. Havndrup O, Bundgaard H, Andersen PS et al. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations. *Cardiovasc Res* 2003;57:347-57.
36. Hengstenberg C, Erdmann J, Charron P. Outcome of clinical versus genetic family screening in hypertrophic cardiomyopathy with focus on cardiac beta-myosin gene mutations: prediction of clinical status – is molecular genetics a new tool for the management of hypertrophic cardiomyopathy in clinical practice? *Cardiovasc Res* 2003;57:298-301.
37. [www.cardio.dk/](http://www.cardio.dk/) maj 2006.

## Hjerteklapsygdom ved medicinsk behandling af Parkinsons sygdom

Reservelæge Vibeke Guldbrand Rasmussen,  
overlæge Erik Dupont, overlæge Karen Østergaard &  
overlæge Henrik Egeblad

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Kardiologisk  
Afdeling, og  
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling

Pergolid er en ergotderiveret dopaminagonist (EDDA), som har været anvendt i Danmark siden 1993 i behandlingen af idiopatisk Parkinsons sygdom (PS). I lighed med andre ergotderivater (ergotamin og metysergid) er EDDA mistænkt for at kunne inducere retroperitoneal, pleural, pulmonal og perikardial fibrose [1]. For nylig er der tillige opstået mistanke om en sammenhæng mellem pergolidbehandling og udviklingen af hjerteklapfibrose [2-4]. Producenten meddelte ultimo 2004 forfatterne, at der internationalt i alt var indberettet 94 tilfælde af hjerteklapforandringer hos patienter, der var i behandling med pergolid. Dette skal sammenholdes med et totalt antal af pergolidbehandlede patienter på anslået 1,7 mio.

Sammenhængen mellem pergolidbehandling og udviklingen af klapfibrose var primært baseret på enkeltstående meddelelser. I 2004 publiceredes imidlertid fra Belgien et ekkokardiografisk studie med knap 80 pergolidbehandlede patienter, hvor klapforandringer påvistes hos 33% af patienterne [2]. Hyppig forekomst af klapfejl er endnu ikke bekræftet i andre undersøgelser, men studiet har selvsagt ført til agtpågivenhed over for klapfejl hos patienter med Parkinsons sygdom.

EDDA er et veletableret behandlingsprincip, som er til stor nytte i behandling af PS. Det er derfor uheldigt, hvis behandlingen uberettiget miskrediteres. Omvendt er det væsentligt at skærpe opmærksomheden over for bivirkninger, hvis disse udgør en væsentlig risiko for patienterne. Formålet med denne artikel er at redegøre for den aktuelle status og retningslinjer for kardiologisk kontrol af denne patientgruppe.

### Parkinsons sygdom og behandling

De motoriske symptomer ved PS skyldes i det væsentlige tab af dopaminproducerende neuroner i hjernestammens substantia nigra. Dopamintilbuddet i basalganglierne bliver derved utilstrækkeligt, hvilket resulterer i de karakteristiske bevægeforstyrrelser. Effektiv symptombehandling kan opnås ved substitution med levodopa. Med årene kan der opstå fluktuerende terapeutisk respons, det såkaldte on-off-syndrom og invaliderende koreiforme og dystone bevægelser. Af denne årsag er levodopapræparater ikke længere førstevalg hos patienter, der er yngre end ca. 70 år. I stedet bruges dopaminagonister (DA) med direkte stimulerende virkning på dopaminreceptorerne. DA kan også anvendes som supplement til levodopa [5]. I Danmark antages ca. 1.000 patienter at være i DA-behandling med pergolid, mens yderligere 500 patienter behandles med cabergolin, som er et langtidsvirkende ergotderiveret DA-præparat. Dertil kommer nonergotderiverede DA (non-EDDA), ropinirol og pramipexol. Non-EDDA har ingen kendte fibroseinducerende egenskaber, men kan medføre søvnighed og sjældne, uvarslede søvnepisoder. Disse lægemidler betragtes derfor som trafikfarlige og anses for at være uforenelige med pasning af maskiner i optitreringsfasen.

### Ergotderiverede dopaminagonister (EDDA) og udvikling af fibrose

Der er ikke hidtil identificeret specifikke objektive fund, som karakteriserer EDDA-induceret fibrose. Diagnosen af pergolidassocieret fibrose baseres på udelukkelse af andre årsager og sandsynliggøres yderligere ved resolution af symptomer eller manglende progression af de fibrotiske forandringer efter seponering af pergolid [1, 3, 4]. Pergolidinduceret hjerteklapfibrose hævdes at være karakteriseret ved klapfortykkelse og restriktive klapbevægelser og deraf følgende klapinsufficiens [2-4]. I kasuistiske meddelelser beskrives, at enkelte patienter er blevet behandlet med operativ klapsubstitution, og ved histologisk undersøgelse af de udtagne klapper er der