



# MEDFÖTT LÅNGT QT-SYNDROM

Nationellt vårdprogram

## Utarbetat av

Håkan Eliasson; barnkardiolog, överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm  
Eva Fernlund; barnkardiolog, överläkare, Barnkliniken, Linköping  
Ida Jeremiasen; barnkardiolog, överläkare, Barnhjärtcentrum, Lund  
Anders Nygren; barnkardiolog, överläkare, Drottning Silvias Barnsjukhus, Göteborg  
Annika Rydberg; barnkardiolog, professor, Centrum för Kardiovaskulär Genetik, Umeå  
Maria Sjöborg Alpman; barnkardiolog, bitr överläkare, Astrid Lindgrens Barnsjukhus, Stockholm

Uppdaterat 230927

## Innehållsförteckning

<b>Innehållsförteckning</b> .....	<b>1</b>
<b>Medfött långt QT syndrom – kort sammanfattning</b> .....	<b>2</b>
<b>Inledning</b> .....	<b>3</b>
<i>Ärftlighetsgång</i> .....	3
<i>Symptom</i> .....	3
<i>Utredning</i> .....	3
<b>Riskbedömning</b> .....	<b>6</b>
<i>Riskbedömning obehandlad</i> .....	6
<i>Riskbedömning behandlad</i> .....	7
<b>Behandling</b> .....	<b>8</b>
<i>Allmänna rekommendationer</i> .....	8
<i>Läkemedelsbehandling</i> .....	8
<i>Interventionell behandling</i> .....	10
<i>Läkemedelsbehandling av andra sjukdomar hos barn med LQTS – sammanfattning</i> .....	11
<b>Uppföljning</b> .....	<b>13</b>
<b>LQTS hos nyfödda</b> .....	<b>14</b>
<b>Appendix</b> .....	<b>16</b>
<i>Läkemedelsbehandling av andra sjukdomar hos barn med LQTS</i> .....	16
<b>Referenser</b> .....	<b>21</b>

# Medfött långt QT syndrom – kort sammanfattning

## Bakgrund

- Långt QT syndrom (LQTS) är en jonkanalsjukdom med risk för livshotande arytmi.
- Genetiska avvikelser påvisas hos 75% och av dessa påvisas 90% i KCNQ1 (LQT1), KCNH2 (LQT2) eller SCN5A (LQT3).
- Strikt koppling mellan genotyp och fenotyp saknas. Riskbedömningen är alltid individuell.

## Diagnos

- Hereditet: Verifierad/misstänkt LQTS (plötslig död <40 års ålder, malign synkope, oklar krampsjukdom hos förstegradssläkting).
- Genetisk utredning: Vid klinisk misstanke eller vid fastställd diagnos hos förstegradssläkting. Autosomt dominant ärftlighet är vanligast, men recessiv nedärvning och nymutationer förekommer.
- Anamnes: Synkope vid ansträngning eller affekt. Kramper. Överlevt hjärtstopp. Drunkningstillbud.
- EKG: Avvikande repolarisation, lång QT-tid (se **tabell 1**, beräknad enligt Bazetts formel), T-vågs alternans, torsade de pointes/ventrikeltakykardi/ventrikelflimmer, bradykardi (fr.a. hos spädbarn och/eller prenatalt).

Bazetts formel:

$$QTc (s) = \frac{QT \text{ tid (s)}}{\sqrt{\text{Föregående RR intervall (s)}}}$$

**Tabell 1**

Gränsvärden för QTc (millisekunder) beräknat enligt Bazetts formel. Obs! Vid malign anamnes, men normalt vilo-EKG, utred vidare med arbetsprov och långtids-EKG.

QTc		Nyfödda	1-15 år	>15 år och vuxna
<b>Normal QTc (ms)</b>	Alla Flickor/Pojkar	<440	<440	<450/<440
<b>Gränsvärde QTc (ms)</b>	Alla	440-480	440-460	440-460
<b>Patologisk QTc (ms)</b>	Alla	>480	>460	>460

Varningssymptom är synkope vid:

- Fysisk ansträngning, särskilt simning (fr.a. LQT1)
- Plötsliga och kraftiga ljud, psykisk stress, hypokalemi (fr.a. LQT2)
- Vila i liggande eller i samband med sömn/vila (fr.a. LQT3)

## Behandling och rekommendationer till alla barn och ungdomar med LQTS

- Betablockad (propranolol eller nadolol i första hand)
- Undvika QTc-förlängande och adrenergiskt verkande läkemedel, se [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)
- Bibehålla elektrolytbalans och undvika hypoglykemi.
- Fysisk aktivitet: individuella rekommendationer. Förutsättningen är god följsamhet till ordinerad behandling.

# Inledning

**För LQTS hos nyfödda, v.g. se separat avsnitt s.15.**

Långt QT syndrom (LQTS) är ett ärftligt tillstånd som kan orsaka ventrikulära arytmier och plötslig död. Incidensen av LQTS är okänd men incidensen av mutationsbärare beräknas vara åtminstone 1: 2000<sup>1</sup>. Olika faktorer påverkar risken för synkope och kardiella tillbud, såsom graden av QTc-förlängning, genotyp, kön och ålder.

## Ärftlighetsgång

LQTS ärvs vanligen autosomt dominant, orsakas av avvikelser i huvudsakligen 7 gener och påverkar jonkanaler i hjärtats muskelceller<sup>2</sup>. Hos ca 90% av de individer med LQTS som genomgått genetisk utredning återfinns genetiska avvikelser i KCNQ1-, KCNH2-, samt SCN5A-generna, motsvarande LQT1, LQT2 respektive LQT3<sup>3, 4</sup>. Ett mycket sällsynt tillstånd är Jervell och Lange-Nielsen syndrom (JLNS) som ärvs recessivt och innefattar kraftigt förlängd QT-tid samt grav hörselnedsättning eller dövhet.

**Tabell 2**

De vanligaste involverade generna vid LQTS.

Typ	Gen	Påverkad funktion	Frekvens
LQT1	KCNQ1	Kaliumkanal	40-55%
LQT2	KCNH2 (HERG)	Kaliumkanal	30-45%
LQT3	SCN5A	Natriumkanal	5-10%

## Symptom

Den kliniska bilden (fenotypen) varierar beroende på genotyp, kön, ålder samt andra genetiska egenskaper, s.k. "modifierande genetiska varianter".

Allvarligt symptom är synkope

- vid fysisk ansträngning (fr.a. LQT1)
- utlöst av plötsliga höga ljud, psykisk stress, rädsla eller ilska (fr.a. LQT2)
- i liggande eller i samband med sömn/vila (fr.a. LQT3)
- vid simning (fr. a LQT1)
- som orsakar plötsligt fall med kropps- eller ansiktsskada

## Utredning

### Anamnes och symptom

- Hereditet i form av plötslig oförklarlig död hos familjemedlem under 40 års ålder (tex drunkning, oförklarlig olycka, plötslig spädbarnsdöd) eller familjär epilepsi.
- Kliniska symptom vid fysisk ansträngning: synkope, kramp, yrsel

### EKG

- Hjärtfrekvensen är generellt lägre hos patienter med LQTS.
- T-vågsmorfologin är ofta avvikande och kan vara bifasisk, ha låga amplituder eller alternerande polaritet, s.k. T-vågs alternans.
- QT-tiden bör mätas i 3–5 konsekutiva slag i avledning II, V5 eller V6. QT-tiden anges som medelvärdet av mätningarna i den av ovan nämnda avledningar som uppvisar den längsta QT-tiden.

- U-vågor räknas med i QTc om de utgör >50% av ytan eller tydligt ingår i T-vågskomplexet. Inklusion av U-våg kan leda till falsk överdiagnostik av LQTS
- Ökad QRS-duration ger överskattning av QT-tiden (grenblock eller pre-excitation) och korrigeras genom att anta normal QRS-duration.
- När T-vågen är bifasisk mäts den till den slutliga korsningen med den isoelektriska linjen. Bifasiska T-vågor är ofta synliga i ett flertal avledningar medan U-vågor är tydligast i laterala prekordialavledningar.

#### *Hur mäts och beräknas QTc?*

QT-tiden varierar med hjärtfrekvensen. Vid beräkning av QTc sker korrigering för hjärtfrekvensen. Olika metoder förhjärtfrekvens-korrektion finns men inom pediatriken används Bazetts formel där tid anges i **sekunder**<sup>5</sup>. Hög hjärtfrekvens tenderar att överskatta QTc och låg hjärtfrekvens underskatta QTc. Notera att en del applikationer som beräknar QTc automatiskt inte utgår från Bazetts formel.

Bazetts formel:

$$QTc (s) = \frac{QT \text{ tid (s)}}{\sqrt{\text{Föregående RR intervall (s)}}}$$

Slutet av T-vågen kan definieras på två sätt och beräknas enligt <https://www.qtcaculator.org/><sup>6</sup>:

1. Tangentmetoden: T-vågens slut definieras av den punkt där tangenten till T-vågen korsar baslinjen. Hos friska individer ger tangentmetoden kortare QT-intervall medan den kan ge längre QT-intervall hos individer med avvikande T-vågsmorfologi, vilket LQTS-patienter ofta har<sup>7</sup>.
2. Tröskelmetoden: T-vågens slut definieras av den punkt där den korsar den isoelektriska linjen om ingen U-våg finns, eller om U-vågen är tydligt separerad.

## Långtids-EKG

- 24-timmars EKG ingår inte i den basala utredningen av LQTS, men ska göras innan betablockadbehandling inleds, för att värdera följsamhet till behandling samt för kontroll efter synkope/tillbud.
- Generellt är hjärtfrekvensen lägre över dygnet hos LQTS patienter jämfört med normalpopulationen, och episoder med uttalad bradykardi kan förekomma.
- T-vågsalternans kan förekomma, men även mer eller mindre uttalade T-vågsförändringar.
- Den korrigerade QT-tiden kan variera över dygnet, vilket dock inte kan användas för diagnos.
- Förekomst av ventrikulär arytm (särskilt torsades de pointes) är riskmarkörer.

## Arbetsprov

- Arbetsprov bör genomföras vid misstanke om LQTS.
- Förlängning av QTc under och efter arbete talar för LQTS, fr.a. LQT1.
- Maximal förlängning av QTc ses oftast 2-4 minuter efter arbete; vid LQT2 ibland 6-8 min efter avslutat arbete<sup>8</sup>. Utebliven QTc-förlängning utesluter inte diagnosen LQTS.

## Genetisk utredning

### *Känd familjär LQTS*

Genetisk utredning rekommenderas av förstegradssläktingar där sjukdomsalstrande LQTS-variant påvisats, föregånget av adekvat kardiogenetisk vägledning.

### *Misstänkt LQTS*

Patienter med hög klinisk misstanke utifrån anamnes, hereditet och EKG samt Schwartz score  $\geq 3$  poäng (se nedan) bör föranleda genetisk utredning. Genetisk analys bör inte göras vid isolerade symptom.

Gentestning för LQTS utförs på kliniska genetiska laboratorier. Noggrann anamnes anges och EKG bifogas för att underlätta ställningstagande till screening.

## Differentialdiagnoser

- Vid lång QTc:
  - Elektrolytrubbning (hypokalemi, hypomagnesemi, hypokalcemi)
  - Läkemedelseffekt v.g. se [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org).
  - myokardischemi
  - cerebral insult, efter kramp eller hypotermi<sup>9,10</sup>
- Vid symptom i situation med ökad sympatikustonus: ventrikulär arytm kopplad till t.ex. katekolaminerg polymorf ventrikeltakykardi (CPVT) eller kardiomyopati inkl ARVC. Vid CPVT är QTc normal.
- Vid 2:1 blockering: medfött/förvärvat AV-block II
- Vid symptom i vila: sinusdysfunktion, konduktionsstörning (kombination sinusdysfunktion + AV-block)

## Schwartz score

Bedöm patienten utifrån Schwartz kliniska kriterier (**tabell 3**)<sup>11,12</sup>. Ju högre Schwartz score desto större sannolikhet för LQTS. Ett Schwartz score  $\geq 3$  poäng innebär hög sannolikhet för LQTS. Schwartz kriterier hade större betydelse före tillgången till klinisk genetisk analys och bör nu ses som stöd för klinisk LQTS-diagnos och ställningstagande inför gentestning.

**Tabell 3**

Diagnostiska uppdaterade kriterier enligt Schwartz för ungdomar och vuxna<sup>11,13</sup>.  $\geq 3$  poäng = hög sannolikhet och diagnostiskt för LQTS. \*hjärtfrekvens i vila < 2:a percentilen för åldern

Fynd	Poäng
<b>EKG</b>	
QTc vilo-EKG	>480 ms 3,5
	460-479 ms 2
	450-459 ms (män) 1
QTc arbetsprov	>480 ms 4 min efter avslutat arbetsprov 1
Torsades de Pointes	2
T-vågs alternans	1
"Notched" T-våg i tre avledningar	1
Låg hjärtfrekvens för åldern*	0,5
<b>Anamnes</b>	
Synkope under stress	2
Synkope utan stress	1
Kongenital dövhet	0,5
<b>Hereditet</b>	
Familjemedlem med diagnosticerad LQTS	1
Plötslig oväntad död hos nära släkting vid <30 års ålder	0,5
Patogen mutation	3,5

# Riskbedömning

## Riskbedömning obehandlad

Riskbedömning vid LQTS är inte alltid enkel, då både genetik (genotyp) och kliniska faktorer (fenotyp) inverkar. Risken är dessutom högre om man är indexperson. I en pediatrik population av indexpersoner (<17år) kunde man visa att 33% av de symptomatiska individerna debuterade med ACA (Aborted Cardiac Arrest), 18% med SCD (Sudden Cardiac Death) och 49% med synkope<sup>14</sup>.

## Genotyp

Risken vid de skilda genotyperna skiljer sig åt. Störst risk, vid respektive genotyp, ses vid LQT1 hos pojkar 5–15 år; vid LQT2 hos flickor >12 år, samt hos vuxna kvinnor under 9 mån postpartum; och vid LQT3 hos män >18år under sömn. Generellt sett är varje mutation mycket sällsynt, oftast unik för familjen och därför svårbedömd. I Sverige finns dock (bl.a. pga geografiska faktorer) två s.k. “foundermutationer” som innebär att ett stort antal personer har samma mutation vilket möjliggör riskbedömning utifrån den kliniska bilden. Mutationerna anges i proteineffekt (p.Y111c, p.R518x) och ger en godartad form av LQT1 med låg mortalitet men fortsatt synkope-risk, vilket motiverar rekommendationen om profylaktisk behandling även för denna grupp<sup>15, 16</sup>.

## Fenotyp

Risikfaktorer för allvarlig incident är:

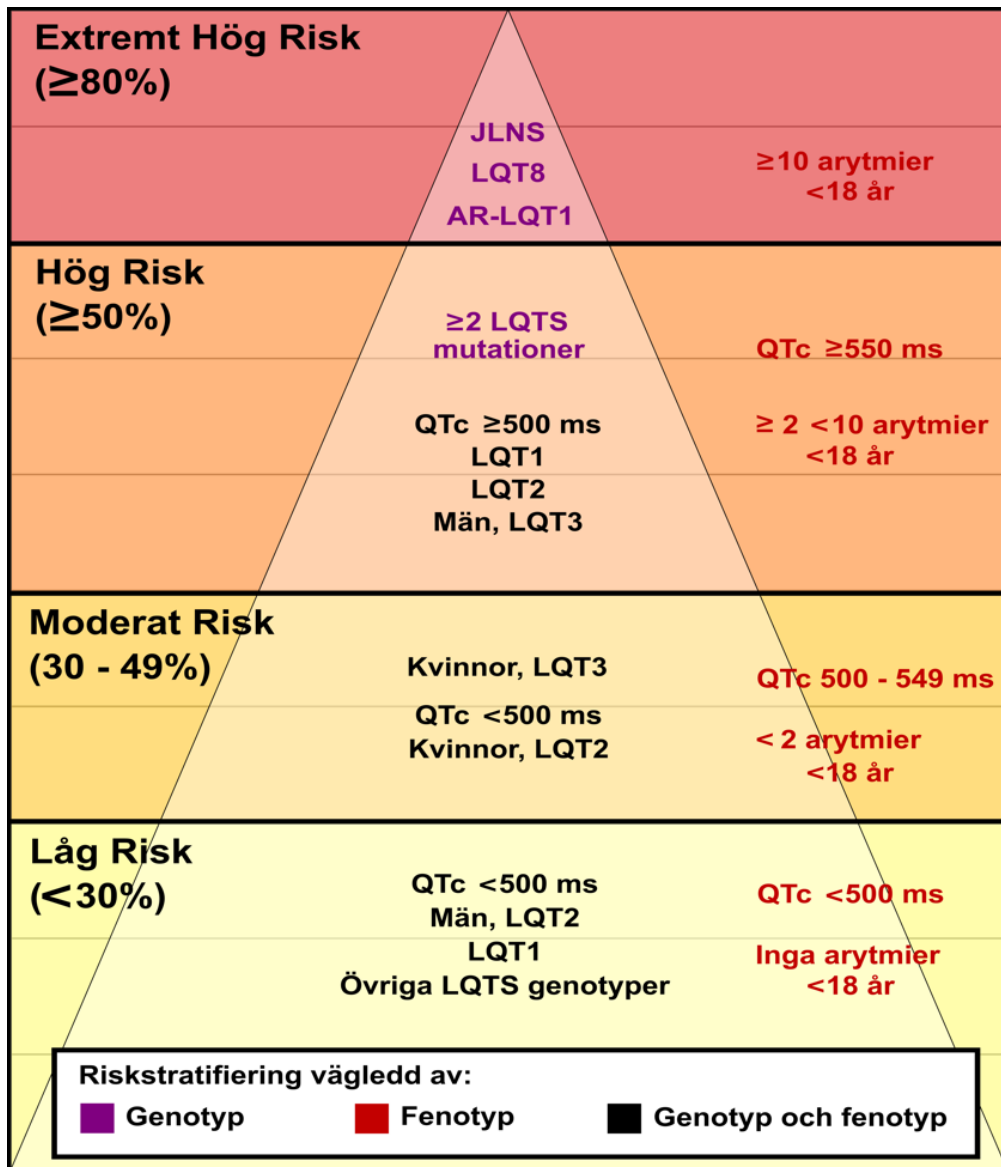
- QTc > 500 ms (fr.a. pojkar)
- Tidigare synkope (fr.a. flickor)
- Synkope trots betablockadbehandling

Flera risk-klassifikationer för kombinationen av genotyp och fenotyp har utvecklats, vilka kan ge viss vägledning, v.g. se **tabell 4** och **figur 2**.

**Tabell 4**

5-årsrisk för livshotande arytm hos LQTS-patienter utan betablockad inom respektive genotyp för varje ökning av QTc med 10 ms<sup>17</sup>.

5-årsrisk för livshotande arytm hos LQTS patienter utan betablockad			
QTc (ms)	LQT1	LQT2	LQT3
461 - 470	5-ÅRSRISK <3%	5-ÅRSRISK 3-6%	5-ÅRSRISK 3-6%
471 - 480			
481 - 490			
491 - 500			
501 - 510			
511 - 520	5-ÅRSRISK 3-6%	5-ÅRSRISK 6-9%	5-ÅRSRISK 6-9%
521 - 530			
531 - 540			
541 - 550			
551 - 560			
> 560	5-ÅRSRISK >9%	5-ÅRSRISK >9%	5-ÅRSRISK >9%



**Figur 2**

Genotyp- och fenotypguidad handläggning av kongenitalt LQTS, riskbedömning. Genotyp–lila text, fenotyp–röd text, kombination av genotyp/fenotyp–svart text. TS = Timothy Syndrome; JLNS = Jervell-and Lange Nielsens Syndrom; AR-LQT1 = autosomt recessiv-LQT1<sup>18</sup>. Extremt hög risk: >80% risk för >1 allvarlig incident före 40 års ålder. Hög risk: >50% risk för >1 allvarlig incident före 40 års ålder. Intermediär risk: >30–49% risk för >1 incident före 40 års ålder. Låg risk: <30% risk för >1 incident före 40 års ålder

## Riskbedömning behandlad

Betablockadbehandling är mycket effektiv vid LQTS1 om god följsamhet erhålls<sup>19</sup>. Vid LQT2 är effekten av betablockad något sämre och vid LQT3 ytterligare försämrade, varför kompletterande behandling med mexiletin kan övervägas<sup>20</sup> (se behandlingsavsnittet).

Wang et al publicerade 2022 en algoritm som tar hänsyn till ovanstående variabler och som kan vara ett stöd i handläggningen av barn över ett års ålder. Den återfinns på University of Rochester Medical centers hemsida, <https://cts2.heart.rochester.edu/LQTSRiskScore.html><sup>21</sup>.

# Behandling

## Allmänna rekommendationer

Referenser för guidelines<sup>22-24</sup>.

### *Undvik QT-förlängande läkemedel*

En uppdaterad lista av QT-förlängande läkemedel finns på [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) (enkel registrering utan kostnad). Det är patientens ansvar att informera förskrivande läkare att de har LQTS och det är förskrivande läkares ansvar att försäkra sig om att ordinerad medicin inte förlänger QT-tiden med påföljande risk för arytm. Vid stark indikation för ett visst läkemedel kan förskrivning övervägas i samråd med barnkardiolog.

### *Undvik plötsliga ljud vid LQT2*

Försiktig larmsignal på väckarklocka rekommenderas för att undvika risk att utlösa arytm av plötsligt högt ljud<sup>25</sup>.

### *Undvik energidrycker och droger*

Energidrycker och koffeintabletter bör undvikas<sup>26, 27</sup>. Droger, även sådana som inte är adrenergt verkande, såsom cannabis, kan förlänga QTc<sup>28</sup>.

### *Undvik elektrolytrubbning, framför allt kaliumbrist*

Ge elektrolytinhållande vätskeersättning tidigt vid gastroenterit och uppmana patienten att söka sjukvård tidigare än vad som skulle vara nödvändigt för i övrigt friska barn. Vätskeersättning kan också övervägas vid stora vätskeförluster, tex vid fysisk aktivitet, hypertermi, stor viktförlust (anorexi) och diuretikabehandling.

### *Råd om idrott*

Man avråder inte längre generellt från högentensiv idrott<sup>25, 29-33</sup>. En förutsättning för idrott är optimalt inställd läkemedelsbehandling, symptomfrihet i minst tre månader i kombination med individuell riskvärdering (t.ex. QTc, symptom, dödsfall i släkten och god följsamhet till behandling). Extra försiktighet rekommenderas vid simning, som kan vara en trigger för allvarlig arytm (fr.a. vid LQT1).

## Läkemedelsbehandling

Se översiktsartiklar för behandling av LQTS<sup>25, 34-36</sup>

### Betablockadbehandling

Behandling med betablockad är grundstenen och ges till:

- Alla barn och ungdomar, även asymptomatiska genbärare
- Alla vuxna med symptom
- Asymptomatiska vuxna med lång QT-tid

Effekten måste utvärderas (v.g. se under uppföljning) då den individuella variationen är stor<sup>37</sup>.

### *I första hand ickeselektiv betablockad<sup>20, 36-40</sup>:*

**Propranolol** med måldos 2,5-3 mg/kg/dygn, eller beroende på individuell effekt och tolerans, ges uppdelat på tre doser. Observera att propranolol finns i olika styrkor. Följsamhet kan underlättas av propranolol i depotberedning (licenspreparat) som möjliggör att dygnsdosen ges en gång per dag. Observera att propranolol även har blockerande effekt på natriumkanaler, vilket kan förklara dess QTc-förkortande effekt vid LQT3<sup>41</sup>.

**Nadolol** (licenspreparat) har visats ha lika god, eller t.o.m. bättre effekt, än propranolol<sup>37</sup>. Dosen 1–1,5 mg/kg/dygn ges som en dos hos barn > 12 år. Dygnsdosen delas på två dostillfällen för yngre barn<sup>38</sup>.

*I andra hand selektiv betablockad:*

**Metoprolol** har sämre arytmiförebyggande effekt än nadolol och propranolol<sup>20, 38, 40</sup>. Hos symptomfri patient som inte tolererar icke-selektiv betablockad, till exempel p.g.a. astma, kan det dock övervägas. Metoprolol depot ges 1–2 gånger per dygn med måldos 2 mg/kg/dygn. Hos barn bör övriga typer av betablockad undvikas<sup>20, 36, 38</sup>.

*Kom ihåg*

- Utvärdera att den betablockerande effekten är tillräcklig med långtids-EKG och, om möjligt, arbetsprov. Metabolismen kan variera mellan olika individer.
- Vid val av behandling, beakta att följsamheten påverkas av biverkningar och administrationssätt. Observera att arytmiriskerna ökar vid behandlingsavbrott!
- Beakta risken för hypoglykemi vid behandling med betablockad (framför allt propranolol), särskilt vid dåligt näringsintag och hos yngre barn.

## Natriumkanalblockerare

Kan användas som tillägg till betablockad<sup>42-45</sup>.

**Mexiletin** kan förkorta QTc-tiden, vilket minskar arytmiriskerna vid mutationer som påverkar natriumkanalerna, fr.a. LQT3 men även undergrupper av LQT2. Mexiletin rekommenderas som tillägg till betablockad i dessa fall vid QTc >500 ms. Effekten hos "responders" ses i form av en signifikant QTc-reduktion, vilket i en studie definierats som 40 ms, eller mer inom 90–120 min efter oral administration av en halv dygnsdos mexiletin<sup>36</sup>. Graden av QTc-reduktion är korrelerad till reduktionen av arytmiriskerna.

## Kalium

Överväg som tilläggsbehandling hos symptomatiska patienter med S-K <4, fr.a. hos patienter med LQT2<sup>46</sup>. Effekten på QTc-tiden bör dock utvärderas hos den enskilda patienten<sup>47</sup>.

## Akutbehandling av ventrikulär arytm i inklusive torsade de pointes

*Hemodynamisk instabilitet:*

- Behandling enligt a-HLR. OBS! Amiodarone är kontraindicerat!
- Magnesium-sulfat 0,1–0,2 mmol/kg som iv infusion under 10 minuter<sup>48, 49</sup>, oberoende av S-magnesium.
- Lidocain kan adderas vid elektrisk storm, dvs upprepade hemodynamiskt betydelsefulla VT/torsade de pointes trots behandling enligt ovan<sup>22, 50</sup>.

*Hemodynamisk stabilitet*

- Ge Magnesium-sulfat iv enligt ovan, oberoende av S-magnesium<sup>48, 49</sup>.
- Optimera grundbehandlingen med antiarytmika, ta bort ev QTc-förlängande läkemedel
- Optimera elektrolytbalansen, inkl. S-kalium. Målnivå i övre delen av referensområdet<sup>51, 52</sup>

# Interventionell behandling

Översiktsartiklar<sup>53, 54</sup>

## ICD (implanterbar cardioverter-defibrillator)

- Efter hjärtstopp eller allvarlig symptomgivande ventrikulär arytm är ICD indicerat. Vid tidigare obehandlad LQT1 kan man överväga att utvärdera effekten av betablockad i första hand<sup>22, 23, 53</sup>.
- ICD kan övervägas om den kliniska bilden, efter optimerad läkemedelsbehandling, innebär en hög risk för plötslig död, t.ex. vid symptomgivande arytm och/eller QTc > 500 ms.
- I internationella guidelines nämns LQT3 respektive Jervell-Lange-Nielsen som möjliga relativa indikationer för primärprofylaktisk ICD<sup>53</sup>. Riskvärdering efter optimerad läkemedelsbehandling bör dock göras i första hand.

## Pacemaker

Pacemaker, som enda behandling, saknar bevisad effekt mot plötslig död<sup>53</sup>. Möjliga indikationer:

- Paus- eller bradykardiutlöst ventrikulär arytm (ses fr.a. vid LQT3 och LQT2)
- Fenotyper som uppvisar signifikant sinusdysfunktion eller AV-blockering (tex vid SNC5A-mutationer), vilket påverkar möjligheten till adekvat betablockering<sup>55</sup>.
- Pacing kan möjliggöra högdos betablockadbehandling hos små barn med Jervell-Lange-Nielsen syndrom, när ICD inte är möjligt<sup>56</sup>.

Observera att nyfödda med sk pseudo-AV-block II (2:1-blockering), som förekommer både vid LQT2 och LQT3, i första hand bör behandlas med adekvata läkemedel i form av betablockad och mexiletin<sup>43, 55, 57, 58</sup>, innan pacemakerbehandling övervägs.

## LCSD (left cardiac sympathetic denervation)

Vänstersidig sympatisk gangliektomi minskar risk för adrenergt utlöst arytm. I Sverige är det fortfarande ett ovanligt behandlingsalternativ. LCSD kräver god kirurgisk erfarenhet för gott resultat med låg komplikationsrisk<sup>22, 59-62</sup>

- LCSD kan övervägas vid hos högriskpatienter *före* ICD.
- LCSD är indicerat hos patienter med ICD-tillslag trots optimerad behandling.
- LCSD kan övervägas vid intolerans mot betablockad.

# Läkemedelsbehandling av andra sjukdomar hos barn med LQTS – sammanfattning

Mer utförlig information och referenser för läkemedelsbehandling av andra sjukdomar hos barn med LQTS finns att läsa i appendix.

- Ett flertal läkemedel kan öka risken för livshotande arytmier hos barn med LQTS.
- Det är alltid förskrivande läkare som är ansvarig för att kontrollera att läkemedel är säkra.
- [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) administrerat av AZCERT bevakar regelbundet över 800 läkemedel och har en sökbar databas.
- Icke-farmakologisk behandling är alltid viktigast vid tillstånd som ADHD/ADD, depression och ångest.
- Om den medicinska indikationen är stark kan man rådgöra med barnkardiolog angående vilka läkemedel som har minst risk för patienten.

**Tabell 5**

Exempel på läkemedel och grupper som INTE bör förskrivas (antiarytmika ej listade). Undantag kan göras efter samråd med barnkardiolog.

Område	Generika eller grupp	Läkemedel, exempel
<b>Astma/allergi</b>	Beta-2-agonister	
	Adrenalin	EpiPen, Anapen
	Klemastinfumarat	Tavegyl
<b>Infektion</b>	Makrolider	
	Metronidazol	Flagyl
<b>Neurologi</b>	Levetiracepam	Keppra
	Karbamazepin	Lamictal
	Fenytoin	Epanutin
<b>Psykiatri</b>	SSRI preparat	
	Centralstimulantia	
	Atomoxetine	Strattera
	Hydroxizin	Atarax
	Prometazin	Lergigan

Kommentarer för möjliga läkemedelsval vid några olika tillstånd:

## *Astma*

Underhållsbehandling, godkända läkemedel:

- Leukotrienantagonist – montelukast
- Inhalationssteroid i lägsta möjliga dos (om montelukast inte räcker)
- Vid svårbehandlad allergisk astma: överväg steg 5 behandling (Svenska Barnläkarförningens delförening för allergi och lungmedicin. Riktlinjer Allergi och Astma, sektion D10 – Underhållsbehandling av astma, <https://aol.barnlakarforeningen.se/riktlinjer/riktlinjer-allergi/>)

Luftrörsvidgande vid behov:

- Ipratropiumbromid
- Beta-2-agonist kan ges med försiktighet om otillräckligt effekt av ipratropiumbromid.

### *Allergi och allergiska reaktioner*

Se Svenska Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin: Riktlinjer Allergi och Astma, sektion D17 – Behandling av anafylaxi och allergiska reaktioner hos patienter med LQTS  
<https://aol.barnlakarforeningen.se/riktlinjer/riktlinjer-allergi/>

- Säkra antihistaminer:
  - Fexofenadine
  - Cetirizine
  - Desloratadine
- Adrenalin är inte kontraindicerat vid behandling av anafylaxi vid LQTS, men patienten skall övervakas och det skall finnas möjlighet till behandling av arytmier.
- Om adrenalin inte är effektivt hos patienter med betablockad kan glukagon behöva ges.
- Kortikosteroider P.O. eller I.V. är säkert.
- Ipratropiumbromid skall ges i första hand vid behov av luftrörsvidgande.

### *Epilepsi*

Antiepileptika utan beskrivna risker vid LQTS

- Fenobarbital
- Valproinsyra
- Vigabatrin

### *ADD/ADHD*

Om icke farmakologisk behandling är otillräcklig överväg i samråd med barnkardiolog i första hand

- Guanfacin

### *Depression och ångest*

Om läkemedelsbehandling är nödvändigt behövs samråd med barnkardiolog. Vid sömnstörning använd i första hand

- Melatonin

# Uppföljning

Syfte med uppföljning är att:

- Följa hur risken för livshotande arytmier förändras med tiden.
- Värdera effekten och biverkningar av insatt behandling.
- Vårda en god terapeutisk relation för att optimera följsamhet till behandling.
- Justera dosering utifrån patientens tillväxt.

Rekommenderade undersökningar är vilo-EKG, långtids-EKG och, om lämpligt, arbetsprov. Dessa bör göras före och några månader efter behandlingsstart. Beakta snabbare tillväxt under puberteten, vilket kan motivera tätare uppföljning. Förslag till intervaller för uppföljning framgår av **tabell 6**. Ultraljud hjärta bör göras vid något tillfälle, men har sedan underordnad betydelse.

**Tabell 6**

Förslag på schema för uppföljningsintervall. \*När barnet är >ca 130 cm långt

Ålder	Viktkontroll	Vilo-EKG	Långtids-EKG	Arbetsprov
0-1 år	3 mån	6 mån	1 år	-
1-2 år	6 mån	1 år	1 år	-
2 år-	1 år	1 år	1 år	1 år*

## Vilo-EKG

Den korrigerade QT-tiden, som är central för riskvärderingen av den enskilda patienten, bör beräknas manuellt enligt Bazetts formel.

## Långtids-EKG

Notera särskilt hjärtfrekvens och extraslag.

- *Hjärtfrekvens*: Medelfrekvensen över dygnet bör ligga i nedre normalområdet och ha minskat på insatt behandling<sup>63</sup>. Förekomst av normal maximal hjärtfrekvens indikerar dålig effekt av läkemedel eller dålig följsamhet. Uttalad bradykardi och långa pauser bör undvikas.
- *Extraslag*: Enstaka VES förekommer i normalbefolkningen, men kopplade VES, tripletter samt ”R på T”-VES betraktas inte som normalt hos barn.

## Arbetsprov

Utförs framför allt för att bedöma graden av betablockad. Resultatet varierar med tid från intagen medicinos samt hur väl patienten medverkar, vilket bör beaktas vid tolkning. Planera för arbetsprov när barnet har tillräcklig längd (cirka 130 cm beroende på testcykel) och kan samarbeta.

Ansträngningsutlösta VES eller VT skall inte förekomma.

Det finns inga studier som relaterar maximal hjärtfrekvens (% av förväntad) till risk för livshotande arytmier. Ofta används 70% av förväntat som mål. Förväntad hjärtfrekvens varierar med åldern, men kan skattas till ca 220/min – ålder<sup>37</sup>. Det är en stor interindividuell variation i effekten av en given dos. Vid hög maximal hjärtfrekvens bör doseringen ökas.

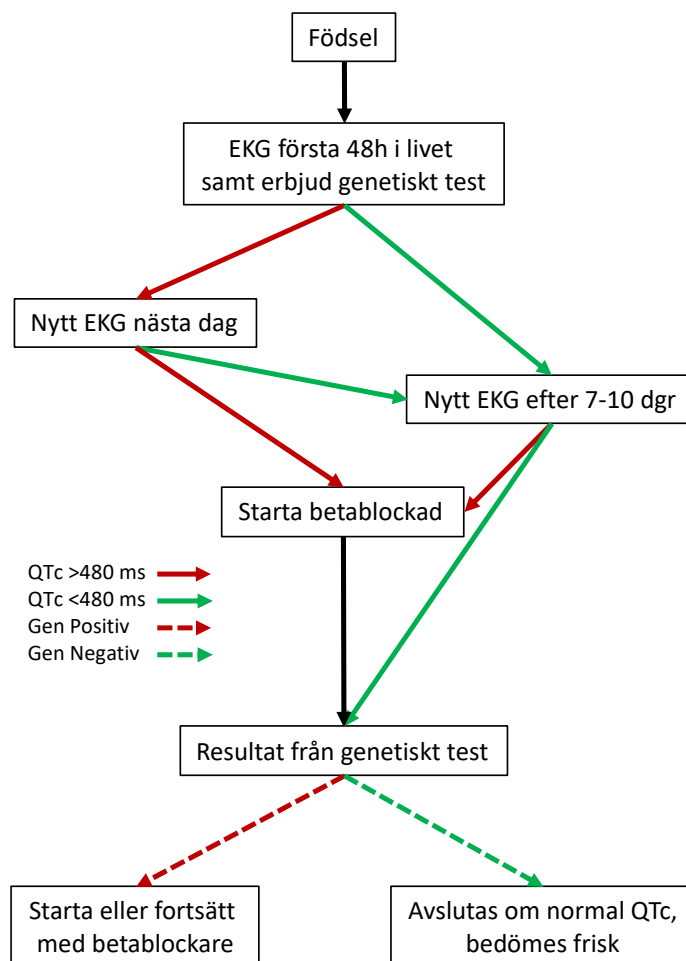
## Följsamhet till behandling

Biverkningar av betablockad är inte ovanliga och kan påverka följsamheten till behandlingen<sup>37</sup>. Majoriteten av de som behandlas har inte haft några symptom, vilket kan påverka motivationen till behandling och därmed följsamheten negativt<sup>64</sup>. Uppskattningar visar att mellan 30–50% av patienterna inte tar medicinen som ordinerat<sup>64,65</sup>. De flesta studier rapporterar att de patienter som har livshotande arytmier inte tagit sin betablockad. Det är därför viktigt att hitta en medicinering som har så lite biverkningar som möjligt och som är enkel att administrera.

# LQTS hos nyfödda

## Nyfödd med känd LQTS hos förälder

Om en av det nyfödda barnets föräldrar har LQTS finns en klar indikation för tidig EKG-kontroll, dvs inom de första 48 timmarna i livet<sup>1</sup>. Bedömning av EKG och handläggning framgår av **figur 3**.



**Figur 3** Rekommenderad handläggning hos nyfödda med känd LQTS hos förälder<sup>66</sup>. Ovanstående flödesschema kan modifieras efter överenskommelse med barnkardiolog. Gentest erbjuds efter genetisk vägledning inklusive försäkringsinformation.

## Förlängd QTc-tid hos nyfödd utan känd hereditet för LQTS

Förlängd QTc-tid kan ses hos nyfödda barn som del av den postnatala omställningen, där T-vågen och därmed QT-tiden, kan vara svårtolkad. Förlängd QTc kan även bero på:

- maternell medicinering
- elektrolytrubbningar (K, Ca, Mg)
- myokardsjukdom (myokardit, kardiomyopati)

QTc-tid >500ms innebär ökad risk för LQTS, med risk för livshotande arytmier även i nyföddhetsperioden<sup>66</sup>. Högst risk för ventrikulär arytmier ses vid QTc > 600ms, fr.a vid T-vågs alternans eller “pseudo-AV-block II” med 2:1-överledning pga QTc-förlängning<sup>67</sup>. Oppptäckt LQTS anges som orsak till ca 6–15% av SIDS<sup>68,69</sup>. Hereditet (förstegradssläkting) för oförklarlig plötslig död ≤ 40 års ålder, drunkning, synkope, plötslig spädbarnsdöd eller familjär epilepsi kan inge misstanke om LQTS.

**Tabell 7**

Normalintervall för korrigerad QT-tid i olika åldrar beräknad enligt Bazett's formel<sup>70</sup>. Ålder i dagar, QTc i ms, median (2-98 percentilen).

	Alla	0-6 dgr	7-13 dgr	14-20 dgr	21-28 dgr
<b>QTc (ms)</b>	419 (373-474)	413 (364-484)	416 (372-466)	426 (383-474)	432 (385-478)

*Symptom hos det nyfödda barnet som kan inge misstanke om LQTS:*

- fetalt påvisad ventrikulär arytmi eller bradykardi<sup>71</sup>
- postnatal bradykardi<sup>58</sup>
- apné tillbud, livlöshetsepisoder, hjärtstopp, cirkulatorisk kollaps, hjärtsvikt, kramp, oregelbunden rytm, torsade de pointes<sup>72</sup>

#### *Farmakologisk behandling av spädbarn*

Behandling med betablockad (Propranolol i oral lösning) är förstahandsval. För detaljer, var god se det allmänna avsnittet om behandling. Utvärdera behandlingseffekten med klinisk kontroll med 3-12 månaders intervall<sup>1</sup>. Betablockad kan, speciellt hos nyfödda, orsaka kliniskt betydelsefull hypoglykemi, varför B -glukos bör kontrolleras under upptrerering av medicineringen och vid dåligt näringsintag.

Kontraindicerade läkemedel vid LQTS: [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org)

**Tabell 8**

Rekomenderad handläggning hos nyfödda symptomfria barn, utan känd hereditet för LQTS, där första EKG visar förlängd QTc<sup>70, 73</sup>

Första EKG	Rekommendation
<b>QTc 460-480 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Kontrollera ett andra EKG inom 1 månad</b></li> <li>• <b>Om ett andra EKG visar normal QTc (&lt; 440 ms) behövs inga ytterligare kontroller</b></li> <li>• <b>Om ett andra EKG visar QTc 440-480 ms: Kontrollera ett tredje EKG under första levnadsåret.</b> Vidare handläggning utifrån kliniskt förlopp och ev hereditet.</li> </ul>
<b>QTc 480-500 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uteslut andra orsaker till förlängd QTc, tex elektrolytrubbning (S-K, Ca, Mg), myokardsjukdom.</li> <li>• Noggrann anamnes inklusive pediatrik/maternell medicinering och hereditet.</li> <li>• <b>Kontrollera ett andra EKG inom 1 vecka</b></li> <li>• <b>Om ett andra EKG visar normal QTc (&lt; 440 ms) behövs inga ytterligare kontroller</b></li> <li>• <b>Om ett andra EKG visar QTc 440-480 ms: Kontrollera ett tredje EKG under första levnadsåret.</b> Vidare handläggning utifrån kliniskt förlopp och ev hereditet.</li> <li>• <b>Om första och andra EKG visar QTc &gt;480ms:</b></li> <li>• EKG: Bradykardi? Patologisk T-vågsmorfologi?</li> <li>• Registrera EKG på föräldrar/ ev. syskon</li> <li>• Överväg långtids-EKG på barnet</li> <li>• Överväg genetisk testning efter genetisk vägledning</li> <li>• Överväg ekokardiografi</li> <li>• Överväg terapi. Individanpassad uppföljning i samråd med barnkardiolog</li> </ul>
<b>QTc &gt;500 ms</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inneliggande observation och utredning enligt nedan:</li> <li>• <b>Kontrollera ett andra EKG nästföljande dygn</b> (OBS! QTc &gt;600 ms innebär stor risk för allvarlig ventrikulär arytmi)</li> <li>• EKG: Bradykardi? Patologisk T-vågsmorfologi?</li> <li>• Normala elektrolyter?</li> <li>• Registrera EKG på föräldrar/ ev. syskon</li> <li>• Utför långtids-EKG på barnet</li> <li>• Utför genetisk testning efter genetisk vägledning</li> <li>• Utför ekokardiografi</li> <li>• Initiera propranolol-behandling under kontroll av b-glukos och puls</li> <li>• Uppföljning efter ca 1 månad i samråd med barnkardiolog</li> </ul>

# Appendix

## Läkemedelsbehandling av andra sjukdomar hos barn med LQTS

Ett flertal läkemedel kan öka risken för livshotande arytmier. Exempelvis så avregistrerades allergimedikinen terfenadin 2002 för att den kunde orsaka torsades de pointes (TdP) hos i övrigt friska, bland annat genom att hämma samma jonkanal som är defekt vid LQT2 (K<sub>v</sub>11.1 (hERG kanalen)). Andra läkemedel som orsakar lindrig QT-förlängning anses säkra för i övrigt friska personer men kan orsaka livshotande arytmier om man har LQTS, till exempel citalopram. För vissa läkemedel är risken mindre om man inte tar höga doser eller samtidigt har hypokalemi (exempelvis sertralin). Även om kunskapsläget kring LQTS hela tiden ökar, saknas i de flesta fall studier på säkerhet vid läkemedelsbehandling. Man brukar då extrapolera kunskap från individer utan LQTS, för att dra slutsatser utifrån verkningsmekanism eller jämföra små publicerade material som ibland har motsägande resultat. Kunskapsläget förändras dessutom hela tiden. Den icke vinstdrivande organisationen AZCERT administrerar en uppdaterad lista över läkemedel och LQTS på [crediblemeds.org](http://crediblemeds.org). När man startar läkemedelsbehandling på barn med LQTS skall denna (eller motsvarande lista) konsulteras. Ansvaret för detta ligger alltid på ordinerande läkare, dvs inte nödvändigtvis barnets kardiolog. Weeke et al fann att drygt en tredjedel av patienter med LQTS hade fått behandling med riskläkemedel inom fem år efter diagnos<sup>74</sup>. Detta visar på behovet av utbildning bland förskrivare men också vikten av att instruera patienten om att informera förskrivaren om LQTS. Det förekommer att allvarliga medicinska tillstånd behöver behandlas där det inte finns alternativ till läkemedel som utgör risk vid LQTS. I sådana fall bör barnets kardiolog regelmässigt tillfrågas.

AZCERT/ [www.crediblemeds.org](http://www.crediblemeds.org) delar in läkemedel i fyra klasser:

- **Known risk of TdP:** Läkemedel med känd risk för livshotande arytmier. Dessa skall endast i sällsynta fall eller sannolikt aldrig förskrivas till patienter med LQTS.
- **Possible risk of TdP:** Möjlig risk för TdP. Dessa läkemedel kan förlänga QTc-tiden hos vissa patienter och kan teoretiskt vara farliga vid kongenitalt LQTS. Dessa bör undvikas men om det är medicinskt nödvändigt och inget alternativ finns så kan man överväga förskrivning i samråd med barnets kardiolog.
- **Conditional risk of TdP:** Läkemedel som kan ökar risken för arytmier under vissa omständigheter, som tex vid kombinationsbehandling med andra läkemedel som orsakar QTc-förlängning, intag av höga doser, hypokalemi eller vid försämrad utsöndring. Samråd med barnets kardiolog rekommenderas i dessa fall.
- **Drugs to avoid in cLQTS:** Inkluderar ovanstående tre grupper samt andra läkemedel som till exempel har adrenalinliknande effekter och teoretiskt kan orsaka arytmier vid LQTS.

En del läkemedel, som granskats, faller utanför ovanstående klassifikation på grund av otillräckligt studieunderlag. För alla granskade läkemedel anges senaste revisionsdatum. Den enskilda patientens riskprofil och följsamhet till betablockadbehandling bör alltid beaktas vid ställningstagande till läkemedel med risk för QTc-förlängning

Kommentarer kring olika tillstånd ges på följande sidor (uppdaterat senast 230516).

## Astma

Astma förekommer hos uppskattningsvis 14% av barn. Barn med dåligt kontrollerad astma har ökad skolfrånvaro, kan vara svårt symptomatiska och det förekommer fortfarande dödsfall <sup>75</sup>. Ett flertal av de läkemedel som rutinmässigt används vid astma ökar risken för livshotande arytmier. Beta-2-receptor agonister ökar arytmirisken två-faldigt under första behandlingsåret och nästan 4 gånger i kombination med steroider <sup>76</sup>. Icke selektiv betablockad som föredras vid LQTS anses hos vissa patienter förvärra deras astma och minska effekten av inhalationsbehandling. Detta kunde dock inte bekräftas av Short et al <sup>77</sup>. Före och efter nyinsättning av icke selektiv betablockad rekommenderas dock att astmans svårighetsgrad värderas, i samarbete med patientens allergolog. Barn med LQTS som får astmadiagnos skall behålla sin betablockad. Vid behandlingskrävande astma rekommenderas följande:

### Underhållsbehandling

- Leukotrienantagonist – montelukast
- Inhalationssteroid i längsta möjliga dos (om montelukast inte räcker)
- Vid svårbehandlad allergisk astma – överväg steg 5 behandling (Svenska Barnläkarföreningen – delförening för allergi och lungmedicin: Riktlinjer Allergi och Astma, sektion D10 – Underhållsbehandling av astma).
- Luftrörsvidgare vid behov.
  - a. ipratropiumbromid i första hand.
  - b. beta-2-agonist om ipratropiumbromid är otillräckligt

## Allergi och allergiska reaktioner

### *Antihistaminer*

Fexofenadine, cetirizine och desloratadine är sannolikt säkra vid LQTS.

Klemastinfumarat bör undvikas då den har K-kanal-blockerande egenskaper.

Behandlingen vid mer uttalade allergiska och anafylaktiska reaktioner är väl sammanfattad utav Svenska Barnläkarföreningens delförening för allergi och lungmedicin: Riktlinjer Allergi och Astma, sektion D17–Behandling av anafylaxi och allergiska reaktioner hos patienter med långt QT syndrom (<https://aol.barnlakarforeningen.se/riktlinjer/riktlinjer-allergi/>). Denna baserar sig på Welzel et al 2018 <sup>78</sup>. Några punkter:

- Adrenalin är inte kontraindicerat vid behandling av anafylaxi vid LQTS men patienten skall övervakas och det skall finnas möjlighet till behandling av arytmier
- Om adrenalin inte är effektivt hos patienter med betablockad kan glukagon behöva ges
- Kortikosteroider P.O. eller I.V. är säkert
- Ipratropiumbromid skall ges i första hand

## Infektioner

### *Makrolider*

Samtliga makrolider har en känd risk för TdP och skall inte användas vid kongenitalt LQTS, exempelvis: azitromycin; klaritromycin; erytromycin; roxitromycin.

### *Nitroimidazolderivat*

Metronidazol kan förlänga QT-tiden och klassificeras som "Conditional risk of TdP" enligt ovan. Kan orsaka arytmier om det används tillsammans med andra läkemedel som orsakar QT förlängning, om man tar höga doser, om man har hypokalemi eller försämrad utsöndring.

### *Covid-19*

Aspekter på Covid-19 infektion och behandling vid ärftliga arytmisjukdomar sammanfattas väl av Wu et al 2020<sup>79</sup>. Vid indikation för klorokinofosfat eller remsdivir hos patienter med LQTS rekommenderas kontroll av EKG före och 4 timmar efter insättande samt efter 1-3 dagar. Vid QTc > 500ms, ökning >60ms eller ventrikulära ektopier, rekommenderas konsultation med kardiolog. Betablockad skall behållas.

## Epilepsi

Kramp eller krampliknande episoder är inte ovanligt hos patienter med LQTS men endast 1,6% har en epilepsidiagnos. Drygt 15% av de med kramp eller krampliknande episoder har epileptiform aktivitet på EEG. Både kramper och epilepsidiagnos är betydligt mer vanligt vid LQTS typ 2 jämfört med typ 1 och 3<sup>80</sup>.

### *Antiepileptika*

- Levetiracetam klassificeras som "Possible risk of TdP" pga QT förlängande egenskaper hos vissa patienter.
- Lamotrigin har svagt klass IB antiarytmisk effekt. Mexiletine tillhör samma klass av antiarytmika och används för behandling vid LQTS typ 3 och finns även beskrivet vid LQTS 2<sup>81, 82</sup>. Bör inte orsaka arytmier vid LQTS men av försiktighet bör EKG följas upp.
- Karbamazepin har AV-block som sällsynt biverkan och förekomst av detta anges som kontraindicerat i FASS. Pauser i rytmen kan inducera TdP vid vissa typer av LQTS, varför viss försiktighet bör iaktas och EKG följas upp.
- Fenytoin har AV-block som sällsynt biverkan, se i övrigt karbamazepin.
- Oxkarbazepin har arytmier som mycket sällsynt biverkan. Oklar signifikans vid LQTS.
- Klonazepam har hjärtsvikt och hjärtstillestånd som biverkan. Oklar signifikans vid LQTS.
- Följande har inga beskrivna risker vid LQTS eller angivna kardiella biverkningar: Fenobarbital, Valproinsyra, Vigabatrin.

## ADD/ADHD

ADD/ADHD är den vanligaste psykiatriska diagnosen hos barn och har betydande konsekvenser med ökad risk för missbruk, sämre skolresultat, trafikolyckor och skador på sig själv och andra. Inte sällan ses samsjuklighet med tillstånd som ångest och depression. Grunden för all behandling av ADD/ADHD är icke-farmakologisk även om medicinering med framför allt centralstimulantia ökar<sup>83</sup>. Även om ADD/ADHD förekommer hos uppskattningsvis 7% av alla barn så finns det väldigt lite publicerat om hur patienter med LQTS tolererar farmakologisk behandling<sup>84</sup>. I de fall där icke farmakologisk behandling inte räcker och indikationen är stark så kan läkemedelsbehandling vara önskvärd. Det är viktigt att behandlande barnpsykiater, föräldrar och barnet är väl införstådda att det finns begränsad kunskap kring säkerheten vid sådan behandling. De tre grupperna av läkemedel som oftast kommer i fråga är:

### *Atomoxetine*

Klassificeras i crediblemeds.org som "Possible risk of TdP" Blockerar samma jonkanal som är defekt vid LQTS 2. Bör undvikas vid LQTS. Är kontraindicerat vid jonkanalsjukdomar enligt FASS.

### *Guanfacin*

Vid senaste uppdateringen av Crediblemeds.org saknades tillräckligt med data för att klassificera guanfacin. Detta garanterar inte att det är riskfritt att behandla LQTS-patienter med guanfacin. Trots det, brukar detta läkemedel vara det som i första hand rekommenderas till barn med LQTS. Vilo-EKG och gärna långtids-EKG bör kontrolleras efter insättning av guanfacin. Läkemedlet är inte kontraindicerat vid jonkanalsjukdomar i FASS, men försiktighet förordas.

### *Metylfenidat, Lisdexamfetamin, Dexamfetamin*

De preparat som de flesta barn med ADD/ADHD har bäst effekt utav. Klassificeras i crediblemeds.org som "Drugs to avoid in cLQTS" baserat på att verkningsmekanismen skulle kunna öka risken för arytmier. Metylfenidat och dexamfetamin är kontraindicerat i FASS vid jonkanalsjukdom. För lisdexamfetamin är FASS texten mer oklar. Det är kontraindicerat vid symptomatisk kardiovaskulär sjukdom och under varningar och försiktighet anges att man inte skall ge stimulantia till barn med allvarliga hjärtrytmrubbningar eller andra allvarliga hjärtproblem som kan göra dem extra känsliga för de sympatomimetiska effekterna av stimulantia.

Rohtagi et al. gick retrospektivt igenom 357 barn med långt QT syndrom vid Mayo kliniken<sup>85</sup>. ADHD diagnos förekom hos 28 (7,8%). Av dessa hade 19 behandling med centralstimulantia varav man hade uppföljning på 15 barn. Under (median) 3 års uppföljning sågs inga kardiella händelser. Åtta patienter hade LQT1, tre LQT2, en LQT3, två LQT5 och en LQT12. QTc(B) var mellan 418-480ms, median 456ms. Alla utom tre behandlades också med nadolol. Utifrån University of Rochester Long QT Syndrome Risk Calculator, hade en patient (flicka med LQT3) 3,6% 5 års risk för livshotande arytm medans övriga hade en 5 års risk som varierade mellan 0,07–0,94% (median för alla 15 var 0,52%). De konkluderade att centralstimulantia är säkert till barn med LQTS med låg till måttligt hög risk.

Zhang et al gjorde en retrospektiv genomgång av patienter inkluderade i Rochester LQTS registret<sup>86</sup>. Man fann 48 patienter med centralstimulantia och jämförde dem med 96 slumpmässigt utvalda patienter med LQTS utan ADHD, matchade för kön, ålder och QTc innan behandlingsstart. Uppföljningstiden för ADHD-behandlade var i genomsnitt 6,9 år. När synkope inkluderades som kardiell händelse var detta vanligare i den ADHD-behandlade gruppen (35% mot 16% p=0,007). Det var dock ingen skillnad i dödsfall/avbrutet hjärtstillestånd (10% mot 2% p=0.2). Jämfört med Rohtagi et al, hade deras patienter längre QTc och färre behandlades med betablockad. De konkluderade att det var 3 gånger ökad risk för kardiella händelser hos barn med LQTS som behandlades med samtidig centralstimulantia och att risken var nästan 7 gånger ökad hos pojkar.

Båda studierna har sina uppenbara svagheter men är i skrivande stund, den information som finns tillgänglig. En försiktig slutsats skulle kunna vara att barn med LQTS som har låg risk för livshotande arytmier och adekvat betablockadbehandling med god följsamhet, skulle kunna vara aktuella för centralstimulantia vid otillräcklig effekt av icke farmakologiska insatser och guanfacin. Uppföljning bör ske med vilo-EKG, långtids EKG och om möjligt, arbetsprov.

## Depression och ångest

Även här bör den icke farmakologiska behandlingen vara grunden och behandling med läkemedel bör ges endast på stark indikation. Även om det finns mycket information kring QT-förlängning hos friska personer så är det dåligt studerat vid kongenitalt LQTS<sup>87</sup>. Wang et al analyserade patienter med LQTS och antidepressiva från det Rochester-baserade LQTS registret<sup>88</sup>. Femtio patienter hade LQT1 och 72 st LQT2. Risken för patienter med LQT2 var inte ökad medan den ökade 3,7 gånger i LQT1-gruppen. Risken drevs av läkemedel klassificerade med ”Known risk of TdP” (HR 4,8). Läkemedel klassade som ”Avoid in cLQTS” hade ingen ökad risk.

### SSRI

- Citalopram och Escitalopram klassificeras som ”Known risk of TdP”, är kontraindicerat vid LQTS och är i SSRI-gruppen mest associerat med QT-förlängning och TdP<sup>87</sup>.
- Fluoxetin klassificeras som ”Avoid in cLQTS”, interagerar med metoprolol, i FASS anges QT-förlängning som vanlig biverkan och TdP som sällsynt.
- Fluvoxamin klassificeras som ”Avoid in cLQTS” och anges i FASS orsaka TdP i kombination med terfenadin, astemizol och cisaprid.
- Paroxetin klassificeras som ”Avoid in cLQTS” men är inte associerat med QT-förlängning och TdP<sup>87</sup>.
- Sertralin klassificeras som ”Avoid in cLQTS”. I FASS anges att man skall iaktta försiktighet hos patienter med LQTS. Som biverkningar anges hjärklappning som vanligt. QT-förlängning, TdP och bradykardi som sällsynta biverkningar.

### H1-antagonister

- Hydroxizin klassificeras som ”Possible risk of TdP”. I FASS anges att försiktighet skall iaktas vid långt QT syndrom då QT-förlängning, TdP och ventrikelflimmer är sällsynta biverkningar.
- Prometazin klassificeras som ”Avoid in cLQTS” och är kontraindicerat i FASS.

### Melatonin

- Melatonin har inga kända risker vid LQTS. Hjärklappning anges som sällsynt biverkan.

### Selektiva MAO-hämmare

- Moklobemid är inte klassificerat i crediblemeds.com och det finns inga uppgifter om QT-förlängning i FASS. Anges dock som kontraindicerat hos barn i FASS.

# Referenser

1. Schwartz PJ, Ackerman MJ, George AL, Jr., et al. Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 169-180. 2013/05/21. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.04.044.
2. Wilde AAM, Amin AS and Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2022; 108: 332-338. 2021/05/28. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259.
3. Beckmann BM, Scheiper-Welling S, Wilde AAM, et al. Clinical utility gene card for: Long-QT syndrome. *Eur J Hum Genet* 2021; 29: 1825-1832. 2021/05/26. DOI: 10.1038/s41431-021-00904-y.
4. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, 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: 1308-1339. 2011/07/27. DOI: 10.1016/j.hrthm.2011.05.020.
5. Dahlberg P, Diamant UB, Gilljam T, et al. QT correction using Bazett's formula remains preferable in long QT syndrome type 1 and 2. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2021; 26: e12804. 2020/10/19. DOI: 10.1111/anec.12804.
6. Vink AS, Neumann B, Lieve KVV, et al. Determination and Interpretation of the QT Interval. *Circulation* 2018; 138: 2345-2358. 2018/12/21. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.033943.
7. Panicker GK, Karnad DR, Natekar M, et al. Intra- and interreader variability in QT interval measurement by tangent and threshold methods in a central electrocardiogram laboratory. *J Electrocardiol* 2009; 42: 348-352. DOI: 10.1016/j.jelectrocard.2009.01.003.
8. Aziz PF, Wieand TS, Ganley J, et al. Genotype- and mutation site-specific QT adaptation during exercise, recovery, and postural changes in children with long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2011; 4: 867-873. 2011/10/01. DOI: 10.1161/circep.111.963330.
9. Dabrowski W, Siwicka-Gieroba D, Robba C, et al. Decompressive Craniectomy Improves QTc Interval in Traumatic Brain Injury Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17 2020/11/26. DOI: 10.3390/ijerph17228653.
10. Katsanos AH, Korantzopoulos P, Tsivgoulis G, et al. Electrocardiographic abnormalities and cardiac arrhythmias in structural brain lesions. *Int J Cardiol* 2013; 167: 328-334. 2012/07/20. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.06.107.
11. Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J* 2022 2022/08/27. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac262.
12. Schwartz PJ, Crotti L and Insolia R. Long-QT syndrome: from genetics to management. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2012; 5: 868-877. DOI: 10.1161/CIRCEP.111.962019.
13. Schwartz PJ and Crotti L. QTc behavior during exercise and genetic testing for the long-QT syndrome. *Circulation* 2011; 124: 2181-2184. 2011/11/16. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.062182.
14. Wedekind H, Burde D, Zumhagen S, et al. QT interval prolongation and risk for cardiac events in genotyped LQTS-index children. *European journal of pediatrics* 2009; 168: 1107-1115. 2008/12/23. DOI: 10.1007/s00431-008-0896-6.
15. Winbo A, Diamant UB, Stattin EL, et al. Low incidence of sudden cardiac death in a Swedish Y111C type 1 long-QT syndrome population. *Circ Cardiovasc Genet* 2009; 2: 558-564. 2009/12/25. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.108.825547.
16. Winbo A, Stattin EL, Nordin C, et al. Phenotype, origin and estimated prevalence of a common long QT syndrome mutation: a clinical, genealogical and molecular genetics study including

- Swedish R518X/KCNQ1 families. *BMC Cardiovasc Disord* 2014; 14: 22. 2014/02/21. DOI: 10.1186/1471-2261-14-22.
17. Mazzanti A, Maragna R, Vacanti G, et al. Interplay Between Genetic Substrate, QTc Duration, and Arrhythmia Risk in Patients With Long QT Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 1663-1671. 2018/04/14. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.01.078.
  18. Giudicessi JR and Ackerman MJ. Genotype- and phenotype-guided management of congenital long QT syndrome. *Curr Probl Cardiol* 2013; 38: 417-455. 2013/10/08. DOI: 10.1016/j.cpcardiol.2013.08.001.
  19. Vincent GM, Schwartz PJ, Denjoy I, et al. High efficacy of beta-blockers in long-QT syndrome type 1: contribution of noncompliance and QT-prolonging drugs to the occurrence of beta-blocker treatment "failures". *Circulation* 2009; 119: 215-221. 2009/01/02. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.772533.
  20. Went TR, Sultan W, Sapkota A, et al. A Systematic Review on the Role of Beta-Blockers in Reducing Cardiac Arrhythmias in Long QT Syndrome Subtypes 1-3. *Cureus* 2021; 13: e17632. 2021/10/15. DOI: 10.7759/cureus.17632.
  21. Wang M, Peterson DR, Pagan E, et al. Assessment of absolute risk of life-threatening cardiac events in long QT syndrome patients. *Front Cardiovasc Med* 2022; 9: 988951. DOI: 10.3389/fcvm.2022.988951.
  22. Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2018; 15: e73-e189. 2017/11/04. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.036.
  23. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, 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: 2793-2867. 2015/09/01. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
  24. Priori SG, Wilde AA, Horie M, et al. HRS/EHRA/APHRS expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes: document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2013; 10: 1932-1963. 2013/09/10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.05.014.
  25. Wilde AAM, Amin AS and Postema PG. Diagnosis, management and therapeutic strategies for congenital long QT syndrome. *Heart* 2021 2021/05/28. DOI: 10.1136/heartjnl-2020-318259.
  26. Gray B, Ingles J, Medi C, et al. Cardiovascular Effects of Energy Drinks in Familial Long QT Syndrome: A Randomized Cross-Over Study. *Int J Cardiol* 2017; 231: 150-154. 2017/02/13. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.12.019.
  27. Fabrizio C, Desiderio M and Coyne RF. Electrocardiogram Abnormalities of Caffeine Overdose. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9 2016/07/14. DOI: 10.1161/circep.115.003088.
  28. Ramphul K and Joynauth J. Cardiac Arrhythmias Among Teenagers Using Cannabis in the United States. *Am J Cardiol* 2019; 124: 1966. 2019/10/28. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.09.002.
  29. Ackerman MJ, Zipes DP, Kovacs RJ, et al. Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 10: The Cardiac Channelopathies: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Circulation* 2015; 132: e326-329. 2015/11/04. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000246.
  30. Tobert KE, Bos JM, Garmany R, et al. Return-to-Play for Athletes With Long QT Syndrome or Genetic Heart Diseases Predisposing to Sudden Death. *J Am Coll Cardiol* 2021; 78: 594-604. 2021/08/01. DOI: 10.1016/j.jacc.2021.04.026.

31. Panhuyzen-Goedkoop NM and Wilde AAM. Athletes with channelopathy may be eligible to play. *Neth Heart J* 2018; 26: 146-153. 2018/02/08. DOI: 10.1007/s12471-018-1077-5.
32. Schnell F, Behar N and Carre F. Long-QT Syndrome and Competitive Sports. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 187-192. 2018/11/13. DOI: 10.15420/aer.2018.39.3.
33. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016; 69: 176. 2016/02/04. DOI: 10.1016/j.rec.2016.01.001.
34. Schwartz PJ and Ackerman MJ. The long QT syndrome: a transatlantic clinical approach to diagnosis and therapy. *Eur Heart J* 2013; 34: 3109-3116. 2013/03/20. DOI: 10.1093/eurheartj/eht089.
35. Kaufman ES, Eckhardt LL, Ackerman MJ, et al. Management of Congenital Long-QT Syndrome: Commentary From the Experts. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2021; 14: e009726. 2021/07/10. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.009726.
36. Schwartz PJ, Ackerman MJ, Antzelevitch C, et al. Inherited cardiac arrhythmias. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6: 58. 2020/07/18. DOI: 10.1038/s41572-020-0188-7.
37. Anys S, Arnaud M, Minois D, et al. Dose response to nadolol in congenital long QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2021; 18: 1377-1383. Article. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.04.021.
38. Ackerman MJ, Priori SG, Dubin AM, et al. Beta-blocker therapy for long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: Are all beta-blockers equivalent? *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2017; 14: e41-e44. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.09.012.
39. Ahn J, Kim HJ, Choi JI, et al. Effectiveness of beta-blockers depending on the genotype of congenital long-QT syndrome: A meta-analysis. *PLoS One* 2017; 12: e0185680. 2017/10/24. DOI: 10.1371/journal.pone.0185680.
40. Chockalingam P, Crotti L, Girardengo G, et al. Not all beta-blockers are equal in the management of long QT syndrome types 1 and 2: higher recurrence of events under metoprolol. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2092-2099. 2012/10/23. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.07.046.
41. Bankston JR and Kass RS. Molecular determinants of local anesthetic action of beta-blocking drugs: Implications for therapeutic management of long QT syndrome variant 3. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48: 246-253. 2009/06/02. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2009.05.012.
42. Yang Y, Lv TT, Li SY, et al. Sodium channel blockers in the management of long QT syndrome types 3 and 2: A system review and meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2021; 32: 3057-3067. 2021/08/25. DOI: 10.1111/jce.15223.
43. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1053-1058. 2016/03/05. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.
44. Okuwaki H, Kato Y, Lin LS, et al. Mexiletine infusion challenge test for neonatal long QT syndrome with 2:1 atrioventricular block. *Journal of Arrhythmia* 2019; 35: 685-688. Article. DOI: 10.1002/joa3.12209.
45. Bos JM, Crotti L, Rohatgi RK, et al. Mexiletine Shortens the QT Interval in Patients With Potassium Channel-Mediated Type 2 Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2019; 12: e007280. 2019/04/23. DOI: 10.1161/circep.118.007280.
46. 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: 1777-1782. 2003/12/04. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.07.006.
47. Marstrand P, Almatlouh K, Kanters JK, et al. Effect of moderate potassium-elevating treatment in long QT syndrome: the TriQarr Potassium Study. *Open Heart* 2021; 8 2021/09/18. DOI: 10.1136/openhrt-2021-001670.
48. Anderson S and Farrington E. Magnesium Treatment in Pediatric Patients. *J Pediatr Health Care* 2021; 35: 564-571. 2021/09/05. DOI: 10.1016/j.pedhc.2021.03.003.

49. Hoshino K, Ogawa K, Hishitani T, et al. Optimal administration dosage of magnesium sulfate for torsades de pointes in children with long QT syndrome. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 497s-500s. 2004/10/07. DOI: 10.1080/07315724.2004.10719388.
50. Bains S, Lador A, Neves R, et al. Role of chronic continuous intravenous lidocaine in the clinical management of patients with malignant type 3 long QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2022; 19: 81-87. 2021/09/20. DOI: 10.1016/j.hrthm.2021.09.016.
51. Choy AM, Lang CC, Chomsky DM, et al. Normalization of acquired QT prolongation in humans by intravenous potassium. *Circulation* 1997; 96: 2149-2154. 1997/10/23. DOI: 10.1161/01.cir.96.7.2149.
52. Yang T and Roden DM. Extracellular potassium modulation of drug block of IKr. Implications for torsade de pointes and reverse use-dependence. *Circulation* 1996; 93: 407-411. 1996/02/01. DOI: 10.1161/01.cir.93.3.407.
53. Shah MJ, Silka MJ, Silva JNA, et al. 2021 PACES expert consensus statement on the indications and management of cardiovascular implantable electronic devices in pediatric patients. *Cardiol Young* 2021; 31: 1738-1769. 2021/08/03. DOI: 10.1017/s1047951121003413.
54. Sundstrom E, Jensen SM, Diamant UB, et al. Implantable cardioverter defibrillator treatment in long QT syndrome patients: a national study on adherence to international guidelines. *Scand Cardiovasc J* 2017; 51: 88-94. 2016/12/13. DOI: 10.1080/14017431.2016.1270463.
55. Baruteau AE, Kyndt F, Behr ER, et al. SCN5A mutations in 442 neonates and children: genotype-phenotype correlation and identification of higher-risk subgroups. *Eur Heart J* 2018; 39: 2879-2887. 2018/07/31. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy412.
56. Früh A, Siem G, Holmström H, et al. The Jervell and Lange-Nielsen syndrome; atrial pacing combined with  $\beta$ -blocker therapy, a favorable approach in young high-risk patients with long QT syndrome? *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2016; 13: 2186-2192. 2016/10/26. DOI: 10.1016/j.hrthm.2016.07.020.
57. Aziz PF, Tanel RE, Zelster IJ, et al. Congenital long QT syndrome and 2:1 atrioventricular block: an optimistic outcome in the current era. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2010; 7: 781-785. DOI: 10.1016/j.hrthm.2010.02.035.
58. Cuneo BF, Etheridge SP, Horigome H, et al. Arrhythmia phenotype during fetal life suggests long-QT syndrome genotype: risk stratification of perinatal long-QT syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2013; 6: 946-951. 2013/09/03. DOI: 10.1161/circep.113.000618.
59. Schwartz PJ, Priori SG, Cerrone M, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of high-risk patients affected by the long-QT syndrome. *Circulation* 2004; 109: 1826-1833. 2004/03/31. DOI: 10.1161/01.Cir.0000125523.14403.1e.
60. Sgro A, Drake TM, Lopez-Ayala P, et al. Left cardiac sympathetic denervation in the management of long QT syndrome and catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia: A meta-regression. *Congenit Heart Dis* 2019; 14: 1102-1112. 2019/10/18. DOI: 10.1111/chd.12855.
61. Schwartz PJ, De Ferrari GM and Pugliese L. Cardiac sympathetic denervation 100years later: Jonnesco would have never believed it. *Int J Cardiol* 2017; 237: 25-28. 2017/03/21. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.03.020.
62. Niaz T, Bos JM, Sorensen KB, et al. Left Cardiac Sympathetic Denervation Monotherapy in Patients With Congenital Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2020; 13: e008830. 2020/11/18. DOI: 10.1161/CIRCEP.120.008830.
63. Salameh A, Gebauer RA, Grollmuss O, et al. Normal limits for heart rate as established using 24-hour ambulatory electrocardiography in children and adolescents. *Cardiol Young* 2008; 18: 467-472. 2008/07/19. DOI: 10.1017/s1047951108002539.
64. Kroll J, Butt JH, Jensen HK, et al. beta-blocker adherence among patients with congenital long QT syndrome: a nationwide study. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes* 2022; 9: 76-84. DOI: 10.1093/ehjqcco/qcac017.
65. Waddell-Smith KE, Li J, Smith W, et al. beta-Blocker Adherence in Familial Long QT Syndrome. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9. DOI: 10.1161/CIRCEP.115.003591.

66. Perez Y, Tobert KE, Saunders MJ, et al. Diagnostic accuracy of the 12-lead electrocardiogram in the first 48 hours of life for newborns of a parent with congenital long QT syndrome. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2022 2022/02/11. DOI: 10.1016/j.hrthm.2022.01.041.
67. Schwartz P. Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. *European Heart Journal* 2002; 23: 1329-1344. DOI: 10.1053/euhj.2002.3274.
68. <2.Roden.Long QT review NEJM 2008.pdf>.
69. Skinner JR. Is there a relation between SIDS and long QT syndrome? *Arch Dis Child* 2005; 90: 445-449. 2005/04/27. DOI: 10.1136/adc.2004.057935.
70. Paerregaard MM, Hvidemose SO, Pihl C, et al. Defining the normal QT interval in newborns: the natural history and reference values for the first 4 weeks of life. *Europace* 2021; 23: 278-286. 2020/09/18. DOI: 10.1093/europace/euaa143.
71. <4.Schwartz.Repolarization\_Abnormalities\_in\_the\_Newborn.JCP.2010.pdf>.
72. Lupoglazoff JM, Denjoy I, Villain E, et al. Long QT syndrome in neonates: conduction disorders associated with HERG mutations and sinus bradycardia with KCNQ1 mutations. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 826-830. 2004/03/05. DOI: 10.1016/j.jacc.2003.09.049.
73. De Smet L, Devolder N, Salaets T, et al. QTc Interval Reference Values and Their (Non)-Maturational Factors in Neonates and Infants: A Systematic Review. *Children (Basel)* 2022; 9 2022/11/25. DOI: 10.3390/children9111771.
74. Weeke PE, Kelleman JS, Jespersen CB, et al. Long-term proarrhythmic pharmacotherapy among patients with congenital long QT syndrome and risk of arrhythmia and mortality. *Eur Heart J* 2019; 40: 3110-3117. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz228.
75. Martin J, Townshend J and Brodli M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open* 2022; 6. DOI: 10.1136/bmjpo-2021-001277.
76. Thottathil P, Acharya J, Moss AJ, et al. Risk of cardiac events in patients with asthma and long-QT syndrome treated with beta(2) agonists. *Am J Cardiol* 2008; 102: 871-874. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.05.029.
77. Short PM, Williamson PA, Anderson WJ, et al. Randomized placebo-controlled trial to evaluate chronic dosing effects of propranolol in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 187: 1308-1314. DOI: 10.1164/rccm.201212-2206OC.
78. Welzel T, Ziesenitz VC, Seitz S, et al. Management of anaphylaxis and allergies in patients with long QT syndrome: A review of the current evidence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121: 545-551. 2018/07/31. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.027.
79. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes. *Heart Rhythm* 2020; 17: 1456-1462. DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.03.024.
80. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, et al. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014; 11: 53-57. DOI: 10.1016/j.hrthm.2013.10.010.
81. Mazzanti A, Maragna R, Faragli A, et al. Gene-Specific Therapy With Mexiletine Reduces Arrhythmic Events in Patients With Long QT Syndrome Type 3. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1053-1058. DOI: 10.1016/j.jacc.2015.12.033.
82. Nakashima R, Takase S, Kai K, et al. Mexiletine effectively prevented refractory Torsades de Pointes and ventricular fibrillation in a patient with congenital type 2 long QT syndrome. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2022; 33: 1592-1595. DOI: 10.1111/jce.15517.
83. Piper BJ, Ogden CL, Simoyan OM, et al. Trends in use of prescription stimulants in the United States and Territories, 2006 to 2016. *PLoS One* 2018; 13: e0206100. DOI: 10.1371/journal.pone.0206100.
84. Thomas R, Sanders S, Doust J, et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135: e994-1001. DOI: 10.1542/peds.2014-3482.

85. Rohatgi RK, Bos JM and Ackerman MJ. Stimulant therapy in children with attention-deficit/hyperactivity disorder and concomitant long QT syndrome: A safe combination? *Heart Rhythm* 2015; 12: 1807-1812. 2015/05/10. DOI: 10.1016/j.hrthm.2015.04.043.
86. Zhang C, Kutyifa V, Moss AJ, et al. Long-QT Syndrome and Therapy for Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2015; 26: 1039-1044. 2015/07/08. DOI: 10.1111/jce.12739.
87. Beach SR, Celano CM, Sugrue AM, et al. QT Prolongation, Torsades de Pointes, and Psychotropic Medications: A 5-Year Update. *Psychosomatics* 2018; 59: 105-122. DOI: 10.1016/j.psym.2017.10.009.
88. Wang M, Szepietowska B, Polonsky B, et al. Risk of Cardiac Events Associated With Antidepressant Therapy in Patients With Long QT Syndrome. *Am J Cardiol* 2018; 121: 182-187. DOI: 10.1016/j.amjcard.2017.10.010.