

A pitvarfibrilláció, a QT-szakasz-megnyúlás és a kamrai ritmuszavarok jelentősége daganatos megbetegedésekben

Nagy András Csaba

Zuglói Egészségügyi Szolgálat, Budapest

Levelezési cím:

Dr. Nagy András Csaba, e-mail: nagyandrascsaba@gmail.com



A szerző
video-összefoglalója

A daganatellenes kezelések szív- és érrendszeri hatása sokféle lehet. Az utóbbi évtizedben jelentős fejlődésen ment keresztül a kardiotoxikus mellékhatások kimutatása, megelőzése és kezelése. Ezzel az interdiszciplináris területtel egy új tudományág, az onko-kardiológia foglalkozik. Jelen közleményben szerző áttekinti a daganatkezelések pitvarfibrillációval, QT-szakasz-megnyúlással és kamrai ritmuszavarokkal kapcsolatos összefüggéseit. Betekintést nyújt a kardiotoxikus aritmiák előfordulásába, patomechanizmusába a legfrissebb irodalmi adatok ismeretében, valamint ismerteti a legújabb diagnosztikai és terápiás elveket az új kardio-onkológiai ajánlások tükrében. A daganatos betegek korszerű ellátásával kapcsolatban kiemelkedően fontos az onkológus és kardiológus szoros együttműködése a kezelés tervezésekor, illetve a kezelés alatt és a követési időszakban is. Ezzel javítható jelentősen a daganatos betegek hosszú távú túlélése és jó életminősége.

Kulcsszavak: kardiotoxicitás, daganatellenes kezelés, pitvarfibrilláció, QT-megnyúlás, kamrai aritmia

The significance of atrial fibrillation, QT segment prolongation and ventricular arrhythmias in cancer

The cardiovascular effects of cancer treatments can be varied. Over the last decade, significant developments were observed in the detection, prevention, and treatment of cardiotoxic side effects. This integrative field is being addressed by a new discipline, cardio-oncology. In this publication, the author reviews the association of tumour treatments with atrial fibrillation, QT segment prolongation and ventricular arrhythmias. He provides insights into the occurrence and pathomechanism of cardiotoxic arrhythmias considering the latest literature and describes the most recent diagnostic and therapeutic principles in light of new cardio-oncology recommendations. Close collaboration between oncologists and cardiologists is of paramount importance in the advanced care of cancer patients, both during: treatment planning, the treatment, and the follow-up period. This can significantly improve the long-term survival and quality of life of cancer patients.

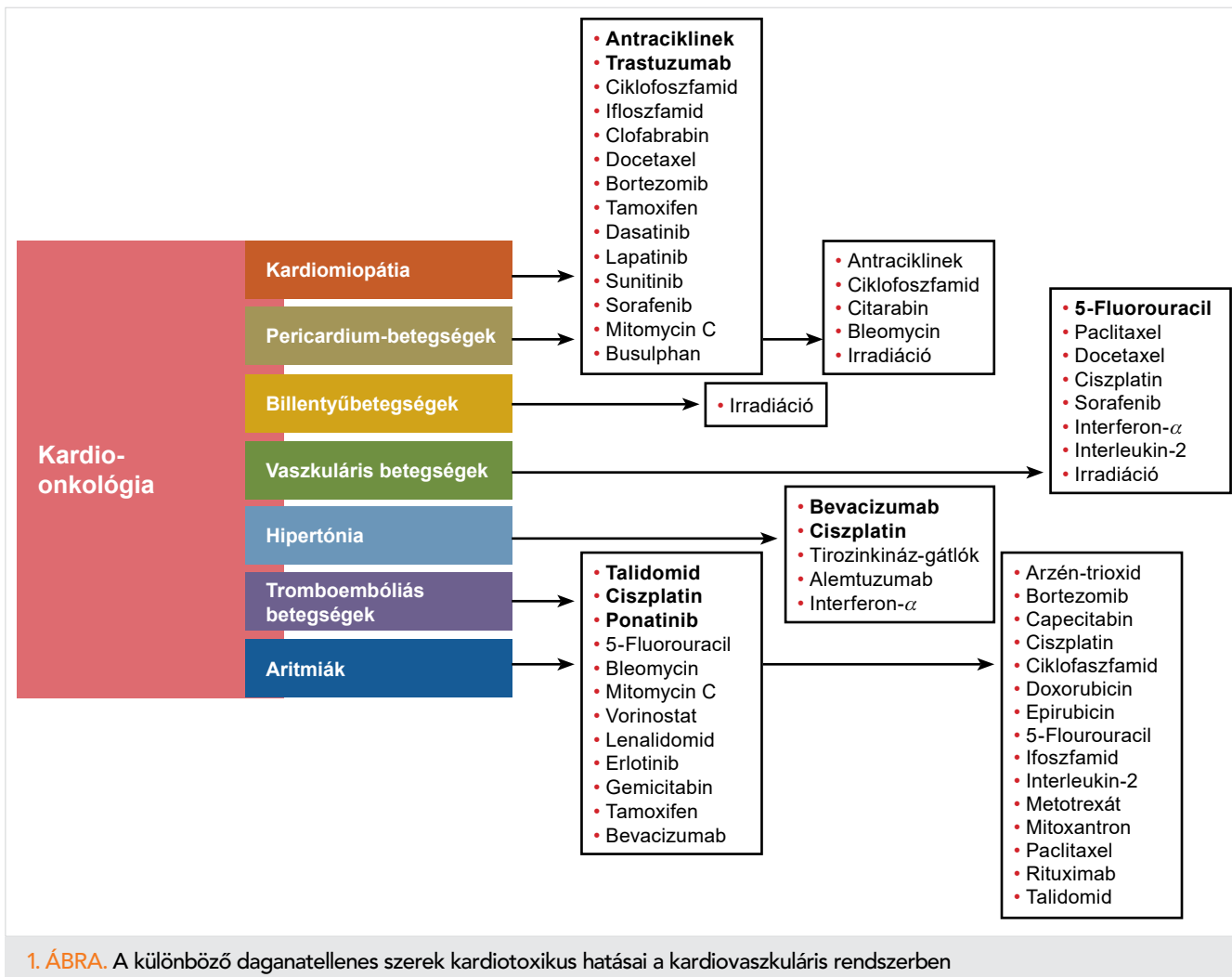
Keywords: cardiotoxicity, anticancer therapy, atrial fibrillation, QT prolongation, ventricular arrhythmia

Bevezetés

A daganatellenes kezelések szív- és érrendszeri hatásainak ismerete nem új keletű. Már az 1960-as években leírtak kardiotoxikus mellékhatásokat. Mindez a figyelem középpontjába ismételtén akkor került, amikor az egyre fejlődő kardiológiai diagnosztikai módszerek

(EKG, echokardiográfia, szívizom-biomarkerek, multi-imaging) és a rizikófaktorok szélesebb körű azonosítása a korai kardiotoxicitás kimutatását, a nagyobb vizsgálatok pedig az érintett populáció célzott, hosszú távú elemzését lehetővé tették. Az egyre újabb és korszerűbb rákellenes kezeléseknél is észlelték a kardiovaszkuláris rendszer különböző célszervkárosító hatásait

A kézirat 2022.12. 02-án érkezett a szerkesztőségbe, 2023. 02. 20-án került elfogadásra.



1. ÁBRA. A különböző daganatellenes szerek kardiotoxikus hatásai a kardiovaszkuláris rendszerben

(1. ábra). Az egyik fontos károsító hatás a különböző aritmiák előfordulása, amely sokszor enyhe formában jelentkezik, de akár súlyosabb állapotot, korai mortalitást is okozhat. Az elmúlt 15 évben több szakértői konszenzus nyilatkozat, szakmai álláspont, ajánlás jelent meg az onko-kardiológiai diszciplínán belül, különböző társaságok gondozásában (ASCO, HFA, ESMO, EAC-VI/ASE, CCS, ESC). 2022 augusztusában hosszú várakozás után végre publikálta az Európai Kardiológiai Társaság (ESC) az első onko-kardiológiai közös (ESC/EHA/ESTRO/IC-OS) ajánlását (1). Ebben az áttekintésben a rákterápia során kialakult aritmiákat, illetve a daganatos betegekben előforduló QT-szakasz megnyúlását okozó tényezőket mutatjuk be az ESC guideline irányvonalát követve.

Daganatellenes kezelés és pitvarfibrilláció

Az AF epidemiológiája rákos betegeknél

A pitvarfibrilláció (AF) világszerte több tízmillió embert érint. A fejlett nyugati országokban a prevalencia 1-4%, de a 80 évesnél idősebbek körében már a 13%-ot is meg-

haladhatja (2). Egyes előrejelzések az elkövetkező évtizedekben további jelentős prevalenciaemelkedést, akár a jelenlegi előfordulás kétszeresét is valószínűsítik (3). Bár az embóliás stroke a legrettegettebb szövődménye a ritmuszavarnak, más betegségek fokozott kockázatával is összefüggésbe hozható (miokardiális infarktus, szívelégtelenség, demencia, krónikus vesebetegség, vénás tromboembólia, halálozás). Ez az összefüggés megfordítva is valószínűsíthető, azaz a szívinfarktus, szívelégtelenség, krónikus vesebetegség és a vénás tromboembólia az AF fokozott kockázatával jár együtt (4, 5).

Az AF és daganat kapcsolata

Az AF és a rosszindulatú daganatos megbetegedések közötti összefüggés régóta ismert, de a pontos mechanizmusát nem tudjuk. A korábbi leírások a szívizom direkt érintettségét jelölték meg a ritmuszavar kiváltójaként (szívtumor, metasztázis, lokális tumor által okozott mechanikai hatás) (6). Ezt követően több tanulmány is beszámolt az AF fokozott kockázatáról a rákos betegek műtéti (különösen mellkasi) és kemoterápiás kezelését követően. Tüdőreszekció kapcsán 5,6-28% közötti AF-prevalenciát találtak (7).

Az AF előfordulása azonban a diagnózis felállításakor, még a terápia előtt is magasabbnak tűnt a rákos betegek körében (8). Úgy tűnik, a daganatos betegek fokozott kockázatnak vannak kitéve az AF kialakulásának rizikója szempontjából, különösen a diagnózist követő első 90 napban, ami valamilyen patofiziológiai átfedésre utal.

Egy 2016-ban publikált nagy tanulmányban is ezt a kétirányú kapcsolatot vizsgálták a daganat és az AF között. Az Egyesült Államokban 1993-ban indult Women's Health Study, alacsony dóziszú aspirin és E-vitamin randomizált vizsgálatként tervezték a szív- és érrendszeri betegségek és a rák elsődleges megelőzésére, eredetileg egészséges nők körében. A vizsgálatban 39 876, 45 évesnél idősebb egészségügyi dolgozó nő vett részt. A mostanáig közölt több mint 600 kutatás közül egy nagy kohorszban 1467 nőnél alakult ki AF, a rák kockázata 3-szor nagyobb volt az AF diagnózist követő 3 hónapban belül, de még 1 éven túl is emelkedett volt (kockázati arány 1,42). Vizsgálták az AF kockázatát a daganat diagnózisa után is, és csak az első 3 hónapban 20%-kal megnövekedett kockázatot találtak (9). A vizsgálat nagy előnye a hosszú távú megfigyelés, hiszen mind az AF, mind pedig a daganat kialakulását rövid távon nem lehet pontosan megítélni. A tanulmány alapján jogosan merült fel a kérdés, hogy az AF lehet a daganat kockázati tényezője is, amely valamilyen ok-okozati kapcsolatot feltételez az expozíció és a kimenetel között. Még az is felmerült, hogy az AF a rák jövőbeli diagnózisának kockázati markereként szolgálhat. Az összefüggések hátterében álló mechanizmusok valószínűleg több tényezők. Természetesen felmerült az a kérdés is, hogy a felismert AF-ben el kell-e indítani az okkult daganat keresését. Ugyanez a kérdés felmerült már trombembóliás (VTE/PE) betegek esetében is, ahol ismert, hogy a későbbiekben, nagy százalékban (20%) alakul ki daganatos megbetegedés (10).

A SEER-Medicare-analízis egy tavaly publikált tanulmány, emlőrákos betegek körében vizsgálta az AF előfordulását, kockázati tényezőit, mortalitását (11). A Surveillance, Epidemiology, and End Results-Medicare-linked adatbázis segítségével 2007–2014 között a 66 évnél idősebb emlőrákos nőbetegeket vizsgálták, ösz-

sze hasonlítva hasonló kormegoszlású, de nem daganatos kohorsszal. A vizsgálatba került 85 423 emlőrákos beteg közül 9425 (11,0%) esetében az emlőrák diagnózisát megelőzően diagnosztizálták az AF-et. Újonnan jelentkező AF-et 2993 (3,9%) betegnél diagnosztizáltak az emlőrák diagnózisát követő 1 éves időszakban, és ez magas incidenciát jelent. Összehasonlításképpen, az újonnan jelentkező AF incidenciája a megfelelő, nem daganatos kontrollcsoportokban 1,8% volt. A hagyományos demográfiai és kardiovaszkuláris kockázati tényezők mellett az emlőrák stádiuma erősen összefüggött az AF kialakulásával. Szerzők megállapították, hogy az AF előfordulása szignifikánsan magasabb a nőknél emlőrák diagnózisa után. Továbbá a súlyosabb emlőrákstádiumok szignifikánsan nagyobb kockázatot jelentettek, és az újonnan jelentkező AF a frissen felfedezett mellrák esetén növelte az egyéves kardiovaszkuláris mortalitást. Az AF diagnózisa és a rák későbbi diagnózisa közötti időbeli összefüggést próbálta tisztázni egy dán lakossági kohorsz vizsgálat (12). A dán „Diet, Cancer and Health” vizsgálat alapján populációs alapú kohorsz vizsgálatot végeztek 26 222 férfi és 28 879 nő körében, akiknél a kiinduláskor nem volt AF és ismert daganat. A résztvevőket 2013-ig követték az AF kialakulása (dán nemzeti betegregiszter) és az azt követő rák (dán rákregiszter) szempontjaiból. Az AF összefüggésbe hozható volt a rák bármely típusának magasabb kockázatával, és a férfiak esetében a tüdőrák és a vastagbélrák emelkedett rizikójával. Az AF diagnózist követő első 90 napon belül a tüdőrák és a vastagbélrák rizikója magasabb volt mindkét nemben (HR férfi: 7,7 és 3,35, HR nő: 7,98 és 5,91).

Az AF és a tumor összefüggésének háttere

Az előzőekben említett összefüggések a daganatos betegség és a különböző aritmiák között egyre intenzívebben kutatott terület. A daganatos betegekben fellépő ritmuszavarok mechanizmusa sokrétű, sokszor több tényező együttes fennállását is feltételezhetjük a háttérben. A 2022-es ESC-ajánlás a korábbi megfigyelések és tapasztalatok alapján megemlíti, hogy a daganatos megbetegedéssel összefüggő AF patomechanizmusa összetett, sokszor multikauzális (1). Szerepet játszhat benne az idősebb életkor, a szív-,

1. TÁBLÁZAT. Azon tényezők, amik szerepet játszhatnak ebben a betegpopulációban a ritmuszavarok kiváltásában

Nem kemoterápiás faktork	Közvetlen szívérintettség	Elektroliteltérések	Szív myocyták érintettsége
Daganatműtét utáni ritmuszavar	Primer szívtumor	Hányás	Kóros kalcium-homeosztázis (pl. taxánok, antraciklinek)
Irradiáció kiváltotta pericarditis/ateroszklerózis	Metasztázis a szívben	Hasmenés	Mitochondriális károsodás (pl. szunitinib)
Adjuváns gyógyszeres kezelés – pl. hányinger-csillapítók	Szívamyloidosis	Gyógyszer okozta ioneltérés (pl. ciszplatin)	Szívapoptózis (pl. szorafenib)
Különböző aritmiasubsztrátumok			hERG-blokád (pl. arzén trioxid)
			PI3-kináz-gátlás (protein-kináz-gátlók)

érrendszeri és anyagcsere-társbetegségek jelenléte, tumorinvázió, daganatos műtét következménye, daganatellenes szerek hatása (ld. később), és egyéb tényezők (gyulladások, hipoxia, paraneopláziás megjelenés, autonóm idegrendszer szabályozási zavara). Az alábbiakban röviden, a teljesség igénye nélkül összefoglaljuk azokat a tényezőket, amik szerepet játszhatnak ebben a betegpopulációban a ritmuszavarok kiváltásában (13) (1. táblázat).

Ugyanakkor ismert egyes daganatellenes szerek direkt szívizomkárosító hatása is, amely ezen a mechanizmuson keresztül vezethet ritmuszavar kialakulásához (2. táblázat).

Az idén megjelent ESC-ajánlás Szupplementumában részletesen felsorolásra került a potenciálisan AF-et okozó daganatellenes szerek hatástani csoportok szerinti listája (14).

AF kezelése daganatos betegeknél

A pitvarfibrilláló betegek integrált menedzsmentjének lényege a betegközpontú megközelítés, amelyet a 2020-ban megjelent ESC-ajánlás részletesen szabályoz (15, 16). Ennek számos fontos eleme van: optimalizált stroke-prevenció (antikoaguláns kezelés), frekvencia- vagy ritmuskontroll a tünetek csökkentésére, kardiovaszkuláris rizikómenedzsment. Fontos megemlíteni még a betegdukáció, életmódváltás, pszichoszociális támogatás, gyógyszeradherencia-javítás elemeit is. Jelenleg a teljes kezelési javaslatok részletes ismertetésétől eltekintek, csak a fontosabb kérdéseket emelném ki. Az egyszerű pitvarfibrillációval kapcsolatos jobb ellátás (Atrial fibrillation Better Care – ABC) lényege az „A”: Antikoaguláció/a stroke elkerülése. „B”: Jobb tünetkezelés; „C”: Kardiovaszkuláris és komorbiditások optimalizálása.

A: Stroke és szisztémás embólia megelőzése

Az általános populációhoz hasonlóan a daganatos betegek esetében is szükséges a tromboembóliás és vérzéses kockázat becslése az antikoaguláció szükségességének meghatározása. Az aktív daganatos betegség a tromboembóliás és vérzéses események fokozott kockázatával jár, amely a daganat jellemzőitől (elhelyezkedés, szövettan, stádium) és a daganatellenes kezelés – vérzést fokozó (pl. antraciklinek, herceptin, anti-ösztrógenek stb.), artériás trombozist (pl. VEGF-gátlók, monoklonális antitestek stb.), vagy vénás trombozist (5FU, immunmodulátorok, proteoszóma-gátlók stb.) okozó mellékhatásaitól függ. Az artériás és vénás tromboembóliás szövődmények kockázatát növeli a prokoaguláns és fibrinolitikus szerek és proinflammatorikus citokinek felszabadulása, míg a vérzés kockázatát a daganat, a műtéti beavatkozás szükségessége és a rákkezelés által kiváltott mielotoxikus hatások emelik (17).

Fontos tudni azonban, hogy ebben a betegpopulációban a speciális rizikóstratifikációs skálák (CHAD₂S₂-VASc és HAS-BLED) csak korlátozottan használhatók

2. TÁBLÁZAT. Ismert egyes daganatellenes szerek direkt szívizomkárosító hatása

Daganatellenes készítmény	Direkt hatás
Paklitaxel	Hisztaminfelszabadulás okozta sinus bradycardia
5FU/Kapecitabin, Ciszplatin, Bevacizumab	Miokardiális iszkémia
Ciszplatin, Checkpoint-inhibitor	Myopericarditis
Antraciklinek, Her2-gátló, Proteoszóma-gátló	Szisztolés diszfunkció

a lehetséges stroke és antikoaguláns okozta esetleges vérzés becslésére. Mivel kevés az evidencia a pontos besorolásra, a tromboembóliás és vérzéses kockázat rendszeres időközönként újra kell értékelni (18, 19, 20).

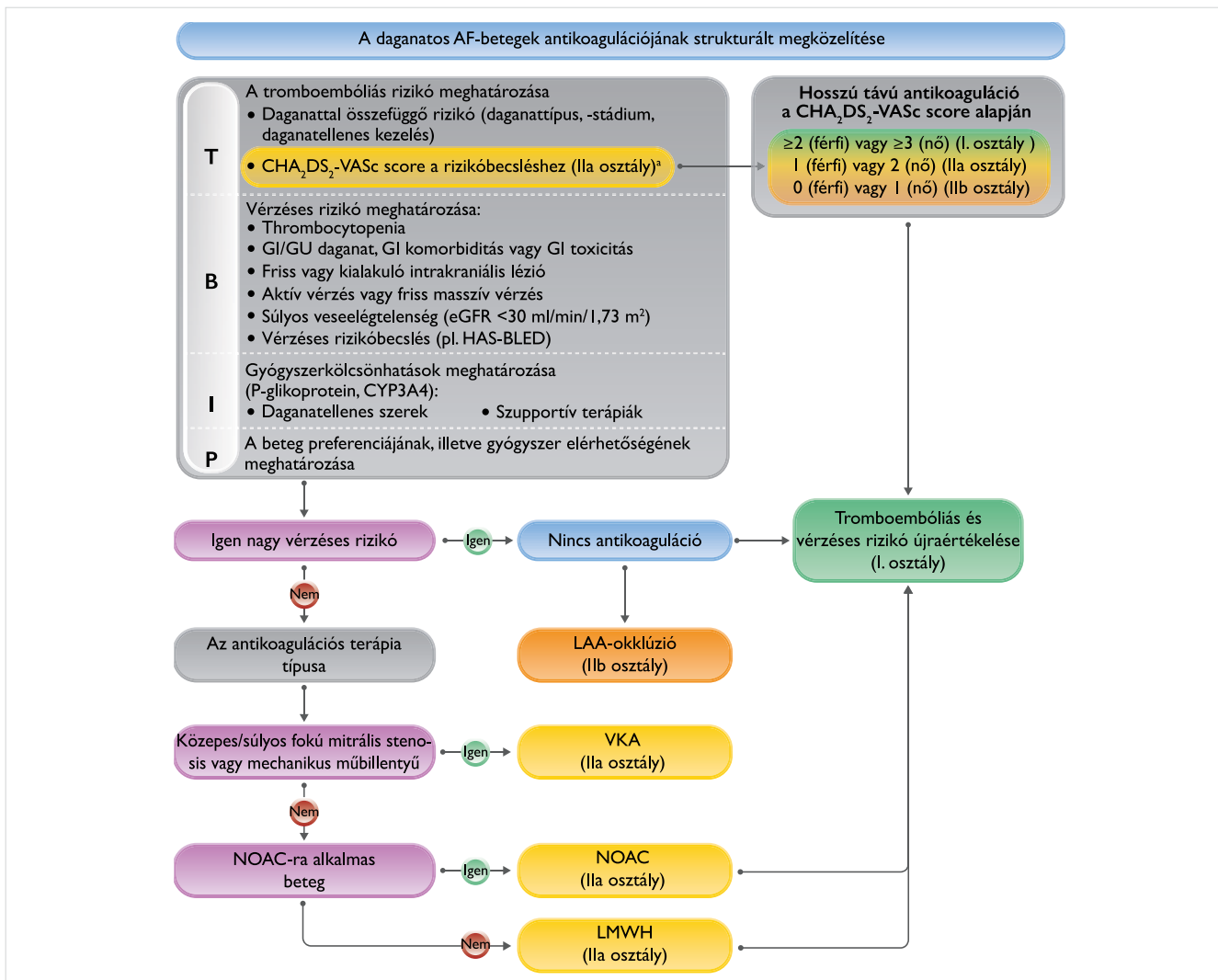
Antikoaguláns kezelés daganatos betegeknél

A fentiek ismeretében nyugodtan kijelenthető, hogy a daganatos, AF-ben szenvedő betegek fokozott veszélynek vannak kitéve a tromboembóliás szövődmények tekintetében, és sok adat utal ezen betegek szuboptimális kezelésére (21). A mai napig viszonylag kevés adatunk van a különböző antikoaguláns kezelési csoportokkal daganatos betegeknél. Összességében elmondható, hogy a betegeknél szinte minden esetben egyénileg kell megtervezni a legideálisabb antikoaguláns kezelést, mérlegelve a megváltozott vérzési kockázatot, a kísérő tüneteket, eltérések (gastrointesztinális szövődmények, alultápláltság, thrombocytopenia, gyakori műtétek, állandó katéterek, port stb.) jelenlétét, a várható kezelési időtartamot.

A legtöbb problémát jelentő csoport a K-vitamin-antagonisták (warfarin, acenokumarol), mivel igen szűk a terápiás ablak és sok beteg van alul- vagy túlkezelve, emiatt jelentősen romolhat a hatékonyság vagy biztonságosság. A gyógyszer-interakciók széles tárháza is sok nehézséget okoz, ezért sokáig az alacsony molekulásúlyú heparinok (LMWH) jelentették a terápiás alternatívát, bár az AF-fel rendelkező daganatos betegeknél viszonylag kevés evidencia áll rendelkezésre. Hosszú távú alkalmazásukat ugyanakkor magasabb árú, kényelmetlen adagolásuk (sc.), az ebből adódó rossz betegadherencia korlátozza.

Direkt orális antikoagulánsok (DOAC)

A daganatos betegek vénás tromboembóliájának kezelésében a DOAC-okat a dalteparinnal összehasonlító 3 közelmúltbeli randomizált klinikai vizsgálat eredményei azt mutatták, hogy az edoxaban (HOKUSAI-VTE), a rivaroxaban (SELECT-D) és az apixaban (ADAM-VTE) biztonságosabb és hatékonyabb volt a dalteparinnál a visszatérő vénás tromboembólia megelőzésében. A DOAC-ok AF-ben történő alkalmazását rákos betegeknél nem értékelték külön, randomizált nagy klinikai vizsgálatokban. A közvetlen Xa-faktor gátlót alkalmazó DOAC-vizs-



2. ÁBRA. Pitvarfibrilláló daganatos beteg antikoaguláns kezelésének döntési folyamata [forrás: (1)]

AF: pitvarfibrilláció; CHA₂DS₂-VASc: pangásos szívelégtelenség, magas vérnyomás, ≥75 éves kor (2 pont), cukorbetegség, stroke (2 pont) – érrendszeri betegség, 65–74 éves kor, női nem; CrCl: kreatininclearance; eGFR: becsült glomeruláris filtrációs ráta; GI: gastrointesztinális; GU: urogenitális; HAS-BLED: magas vérnyomás, kóros vese- és májfunkció, stroke, vérzés, labilis INR (nemzetközi normalizált arány), idős életkor, gyógyszerek vagy alkohol; LA: bal pitvari; LAA: bal pitvari fülcske; LMWH: alacsony molekulásúlyú heparinok; NOAC: nem K-vitamin-antagonista orális antikoaguláns; VKA: K-vitamin-antagonista.
^aVálogatott esetekben figyelembe kell venni a fokozott tromboembóliás kockázatra utaló kardiális képalkotó paramétereket (LAA-thrombus, súlyosan tágult bal pitvar, súlyosan károsodott LA strain).

gálatokban a rivaroxaban (ROCKET AF), apixaban (ARISTOTLE) és az edoxaban (ENGAGE AF-TIMI 48) K-vitamin-antagonistával összehasonlítva hasonló hatékonyságot és nagyobb biztonságot igazolt AF-ben szenvedő betegeknél. A DOAC rákos betegeknél történő alkalmazását korlátozzák a gyógyszer-gyógyszer közötti kölcsönhatások, súlyos veseműködési zavarok, súlyos felszívódási zavarok, a nagyobb vérzésveszélyt jelentő reziduális gasztrointesztinális és urogenitális betegségek. Az antikoagulációs döntési folyamatot az ESC új irányelvében nagyon jól szemléltetik (2. ábra).

B: Tüneti kezelés: ritmus- versus frekvenciakontroll

Az általános populációhoz hasonlóan a daganatos betegeknél az AF akut kezelése során hemodinamikai instabilitás esetén előtérbe kerül az elektromos kardioverzió lehetősége, a betegeknél a potenciálisan rever-

zibilis kiváltó okokat a megfelelő szívritmus fenntartása érdekében korrigálni kell. Kardiálisan stabil betegeknél a szívfrekvencia vagy a szívritmus szabályozására vonatkozó döntést egyénre szabottan kell meghozni. Bármelyik stratégiát is válasszuk, a cél a tünetek javítása, a kardiovaszkuláris szövődmények kockázatának minimalizálása, a daganatellenes kezelés folytathatósága, és a gyógyszer-interakciók csökkentése. Az AF megszüntetésére szolgáló gyógyszerek QT-intervallum hosszabbodásához vezethetnek, de gyakran tapasztalhatunk gyógyszer-gyógyszer interakciót is, amely a hatékonyság csökkenéséhez vezethet. Emiatt sokszor részesítik előnyben daganatos betegeknél a frekvenciakontrollt. Elsősorban a béta-blokkolók használhatóak, különösen akkor, ha a rákterápiák potenciális kardiotoxikus kockázatot hordoznak, míg negatív inotróp hatásuk miatt, a diltiazemet és a verapamilt lehetőség

szerint kerülni kell. Ez a stratégia ajánlott időseknel, kardiovaszkuláris betegségben, vagy súlyosan tágult bal pitvar esetén, jó tünetkontrollal rendelkező betegeknél, valamint rossz rákprognózisú vagy palliatív ellátásban részesülő betegeknél is. Egy újabb tanulmány az EAST-AFNET 4-vizsgálat adatait elemezve a korai ritmuskontroll hatékonyságát emelte ki az átlagpopulációban, a sinusritmus gyors és tartós helyreállítását javasolva a nemrégiben sinusritmusban lévő betegek körében diagnosztizált AF és kardiovaszkuláris társbetegségek esetén (22).

Az AF-abláció lehetősége is felmerülhet olyan betegcsoportban, ha más szívfrekvencia, vagy ritmuskontroll stratégiák kudarcot vallottak, vagy ha nagy a valószínűsége a rákgyógyszerekkel való kölcsönhatásnak, feltéve természetesen, hogy az ablációt nem ellenjavallja a rák prognózisa. Ugyanakkor, a daganatos betegek körében végzett AF ablációs kezelés hatékonyságáról még kevés adat áll rendelkezésre.

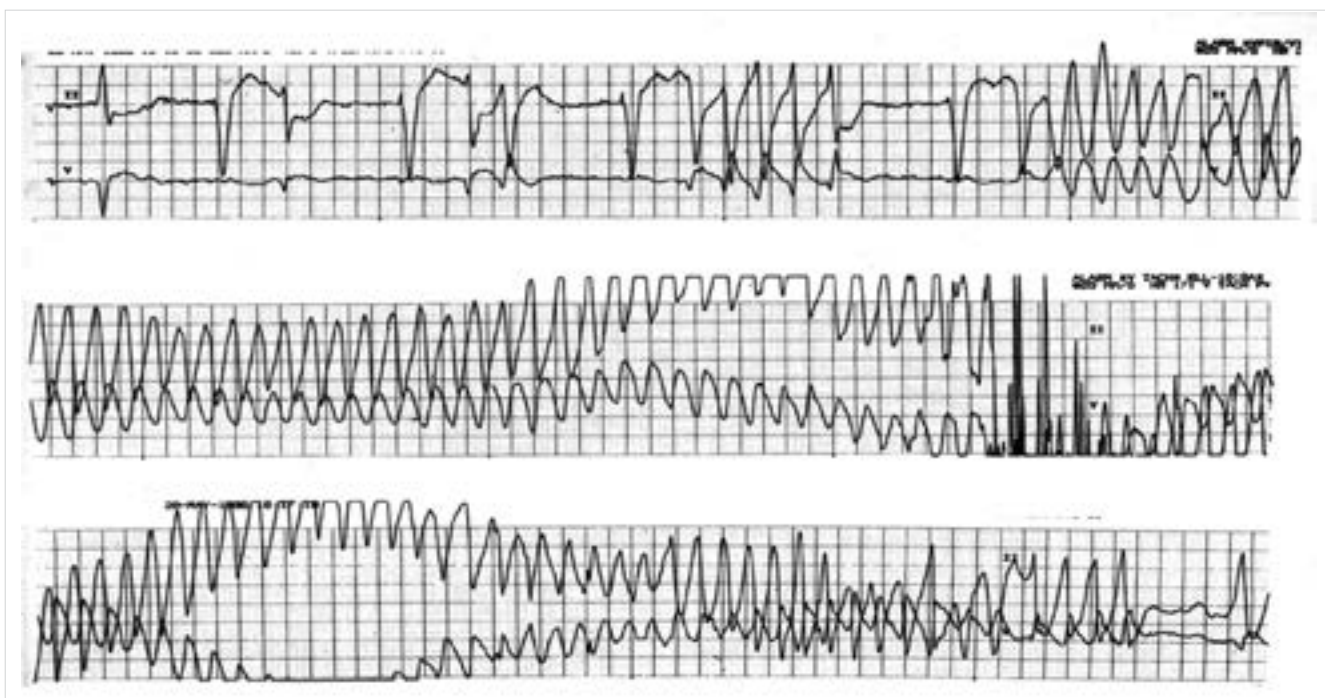
C: Kardiovaszkuláris és egyéb komorbiditások kezelése

Az új ajánlás az AF komplex kezelésében a megelőzésre (primer és szekunder) helyezi a hangsúlyt, természetesen a morbiditás és mortalitás csökkentése mellett. Fontosnak tekinti a különböző módosítható rizikófaktorok (hipertónia, diabétesz, túlsúly, alkoholfogyasztás, alvásiapnoe-szindróma, dyslipidaemia, dohányzás, fizikai inaktivitás) folyamatos ellenőrzését és kezelését. A nem módosítható rizikófaktorok (életkor, genetika, nem stb.) is befolyásolják a kimenetelt. Az egyéb alapbetegségek (szívelégtelenség, koszorúér-betegség, COPD, vitiumok) ajánlások szerinti kezelése nélkülözhetetlen.

Hosszú QT és kamrai ritmuszavarok daganatos betegekben

A kamrai ritmuszavarok nem gyakori, de egyre növekvő számban fordulnak elő daganatos betegekben. A ritmuszavar patomechizmusa részben a daganatellenes szer direkt hatása az ioncsatornák aktivitására/expressziójára, részben pedig a tumor, az általa és más kardiovaszkuláris társbetegségek által okozott szisztémás gyulladás miatt létrejött permanens aritmogén tényező lehet (1). A legrettegettebb szövődménye a Torsades de Pointes (TdP) ritmuszavar, amely potenciálisan életveszélyes, bár nem gyakran előforduló esemény. Előfordulása a kockázati tényezők ismerete mellett is nehezen becsülhető. Klinikai megjelenésében a QRS-komplexus folyamatos „forgása” látható az izoelektromos vonal körül, 160-240/min frekvenciával. Maga a ritmuszavar könnyen felismerhető, sokszor már az előjelekből is: „R on T” jelenség, bigemin kamrai extraszisztólia, majd jelentős kompenzációs pauza. Az indulása „short–long–short” szekvencia formájában látható, kezdetben gyakran rövid epizódok ismétlődnek (3. ábra). A kialakult TdP kamrafibrillációba degenerálódhat, amely gyakori oka a hirtelen szívhalálnak. Miután a fenti ritmuszavarnak magas a mortalitása, és a daganatos betegek körében több hajlamosító tényezőt is megfigyelhetünk, ezért vált különösen fontossá ebben a betegcsoportban a fokozott óvatosság és a megelőzés kérdése.

A VigiBase nemzetközi farmakovigilanciái adatbázisról szóló közleményben egy hosszú távú adatgyűjtés eredményeit publikálták nemrégben (23). A tumorellenes gyógyszerekkel összefüggő, gyógyszer okozta hosszú



3. ÁBRA. Torsades de Pointes kamrai ritmuszavar

QT, kamrai aritmiák (VA) és Torsade de Pointes jelentéseit gyűjtötték a 1967–2019 közötti időszakban. A több mint 18 millió bejelentésből (n=18 441 659) a gyógyszer okozta hosszú QT (diLQT) 18 123, a VA 29 193, amelyből TdP 8163 volt.

40 olyan rákellenes gyógyszerrel érkezett jelentés, amely szignifikánsan összefüggésbe hozható a diLQT-vel, és 9 olyan gyógyszerrel, amely diLQT nélkül társult kamrai aritmiával. A legtöbb kinázinhibitor volt (41%), 8% hormonterápia, 6% immunterápia, 24% citotoxikus és 20% egyéb szerek voltak. Bár egy ilyen hatalmas adatbázis gyűjtése, elemzése számos nehézséget, problémát is felvet, azért két következtetés mindenképpen levonható. Egyrészt az így gyűjtött adatok nagyon fontos részét képezik a hosszú távú gyógyszerbiztonsági elemzéseknek, másrészt az is jól látható az eredményekből, hogy ugyan a halálos szövődmények száma szerencsére nem túl gyakori, de a gyógyszer-mellékhatásokkal egyre inkább számolnunk kell a daganatos betegekben. A gyógyszerhatóságok nemcsak a forgalomba kerülés előtt, hanem azt követően is folyamatosan ellenőrzik a különböző gyógyszerkészítmények esetleges QT-szakaszt megnyújtó hatását. Egy szer QT-megnyúlást okozó, vagy azt prolongáló hatása arra kényszerítheti a gyógyszerügyi hatóságot, hogy kivonjon egy gyógyszert a forgalomból, vagy leállítsa annak klinikai fejlesztését (pl. ciszaprid). Ugyanakkor a hatóságok egy gyógyszer jóváhagyását a kockázat/haszon arány szigorú értékeléséhez kötik, amivel a klinikailag nagyon hatásos szereket még ismert mellékhatásaik ellenére is engedélyezhetik (24). Ebben az esetben azonban nagyon szigorú felügyeletet, hosszú távú követést írnak elő, amely nagyfokú figyelmet igényel az összes érintettől (gyógyszerfejlesztők, orvosok és betegek).

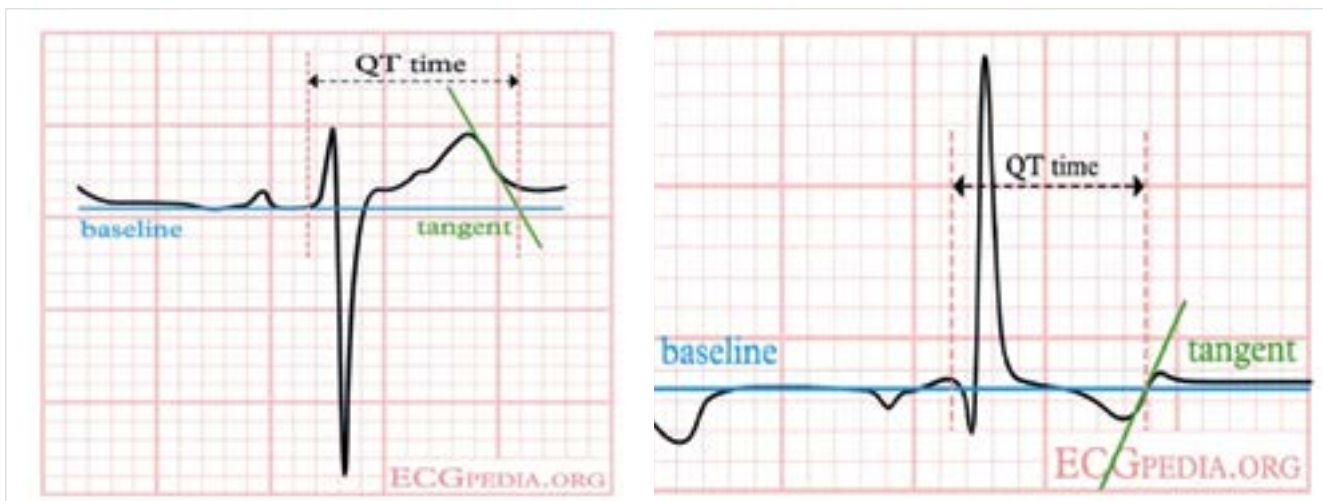
A QT-idő és mérése, korrigált QT jelentősége

A QT-intervallum a Q-hullám kezdetétől a T-hullám végéig eltelt idő az EKG-n, és a kamrai depolarizáció és re-

polarizáció teljes időtartamát jelenti. A depolarizáció és a repolarizáció közötti egyensúly a szívizomsejtekben a depolarizáló Na^+ és Ca^{2+} -áramok, valamint a repolarizáló K^+ -áramok relatív nagyságától függ. A gyógyszerek, patofiziológiai állapotok, genetikai mutációk megváltoztatják a QT-intervallumot a depolarizáció és a repolarizáció közötti egyensúly megváltoztatásával (ld. később). A QT-mérés az esetek nagy részében egyszerű, de előfordulhat olyan helyzet, amely megnehezítheti a QT-szakasz mérését (szárblokk, pacemakerütés, junctionális ütés, bifázisos T-, U-hullám, iszkémia, egyéb ST/T-eltérés, változó pulzus). A mérési problémák megoldására javasolt az eredeti EKG-görbe megtekintése, a QT-szakasz újramérése. Ennek során több módszert is alkalmazhatunk: vizuális módszer – a T-hullám alaponalra történő visszatérését tekintjük a T-hullám végének; differenciálküszöb-módszer – ott határozzuk meg a T-hullám végét, ahol a T-hullám összefüggő hullámformája visszatér a háttérzaj szintjéhez, egyébként ez áll a legközelebb a vizuális módszerhez; tangens módszer – a T-hullám végét a T-hullám lefelé mutató meredekebb része és az alaponalnak, vagy az izoelektromos vonalnak a metszéspontjában definiáljuk (4. ábra).

A QT-intervallum egyik legfontosabb befolyásoló tényezője a szívfrekvencia. A normál kardiális repolarizáció a szívveréshez igazodik. Ez a funkció biztosítja, hogy a pulzusszám növelésével a szívizom folyamatosan ingerelhetővé, azaz teljesen repolarizálttá váljon, még mielőtt a következő depolarizációs hullám kialakulna. A frekvencia így bizonyos határig változtatja a QT-intervallum hosszát. A torzító hatás kiküszöbölésére találták ki a QT-idő frekvenciához történő korrekcióját. A lehetséges korrekciós formulákat, illetve azok előnyeit, hátrányait a következő táblázatban szemlélítjük (3. táblázat).

Az onkológiai szerekkel kapcsolatban többféle protokoll használatos, a leggyakrabban használt korrekciós formulák a Bazett és a Fridericia. A gyógyszervizsgálatok kapcsán nemzetközileg elfogadott standard a



4. ÁBRA. QT-szakasz-mérés tangens módszerrel

3. TÁBLÁZAT. Korrekciós képletek a QT-mérés javítására

Formula	Képlet	Előnyök	Hátrányok
Log-Linearis			
Bazett	$QT/(RR)^{0.5}$	Leggyakrabban használt	Alulkorrigált hosszú QT esetén, tachycardiában pontatlan
Fridericia	$QT/(RR)^{0.33}$	100/min alatti pulzus esetén jobb	Alulkorrigált rövid QT esetén
Baseline correction	$QT/(RR)^{0.37}$		
Linearis formula			
Framingham	$QT + 0,154(1-RR)$	Nőkben és férfiakban is használható	Alulkorrigált rövid QT esetén
Hodges	$QT + 1,75(1-60)$	Széles körben használható	Alulkorrigált 60/min alatt

QT-nomogram, amelyet a szívritmus-korrekcióval és a QT_c határértékével kapcsolatos problémák elkerülésére fejlesztettek ki (25). A QT-nomogram a *Fossa és munkatársai* által készített „felhő” diagramon alapul, amely egy populáció QT- és RR-intervallumának görbéje. Az egyedekben lévő QT-RR-grafikonok mindegyike egyedi felhőt alkot, amely a QT-szívfrekvencia összefüggés variabilitását mutatja. Ennek a kétdimenziós ábrázolásnak az az előnye, hogy nem igényel korrekciós képleteket, és egyedi esetekben is használható.

Számos határértéket javasoltak a kóros QT definíciójaként. Egy tanulmány kimutatta, hogy a $QT_c >450$ ms férfiaknál és $QT_c >470$ ms nőknél a hirtelen halál fokozott kockázatával járt (26). Az 500 ms-nál hosszabb abszolút QT vagy QT_c gyakran a TdP jelentős kockázatának tekinthető (27).

QT-intervallumot befolyásoló tényezők

A QT-megnyúlással járó állapotok viszonylag ritka, de mostanra már elég jól feltérképezett területe a veleszületett hosszú QT-szindróma. Genetikai vizsgálatok segítségével az öröklött betegség számos altípusát definiálták. Bár ezeket a veleszületett rendellenességeket egyre jobban megértjük, továbbra is sok fehér folt maradt a különböző genetikai és fenotípus mechanizmusokkal, az ioncsatorna-alegységekben (kálium- és nátriumcsatornák) kimutatott számos mutációval és a szabályozó fehérje kódoló génmutációkkal kapcsolatban. A veleszületett hosszú QT-szindróma mellett egyre több bizonyíték van arra, hogy a normális QT-intervallum egészséges egyének olyan örökölhető tulajdonsága, amely különböző genetikai háttér mellett is biztosított maradhat (28).

A genetikai tényezők mellett a QT-szakasz megnyúlásnak számos egyéb tényezője lehet. A következőben a legfontosabb nem gyógyszeres kockázatokat sorolom fel:

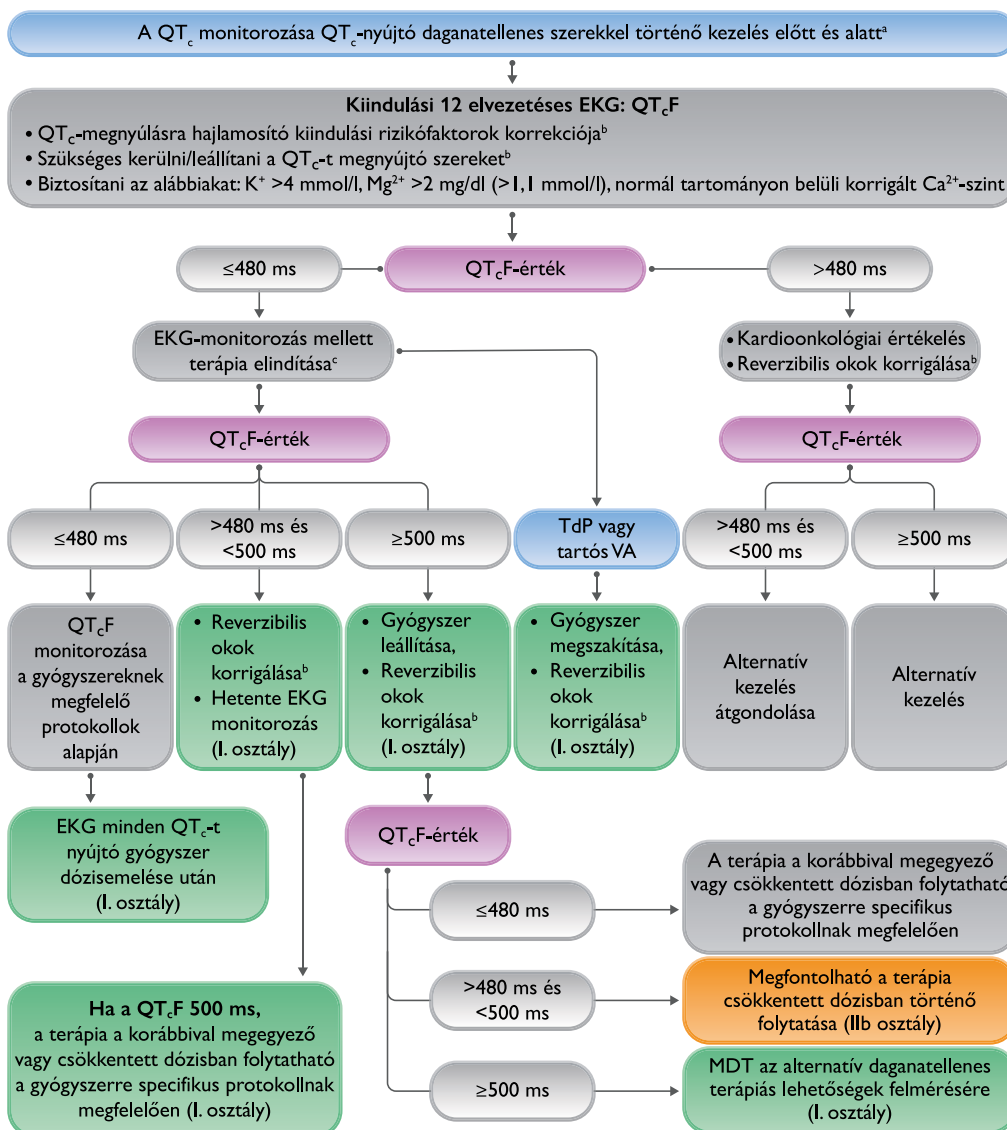
4. TÁBLÁZAT. QT-szakasz-megnyúlást okozó gyógyszerek

Gyógyszercsoport	Gyógyszer
Antiaritmiás szerek	
Ia osztály	kinidin, dizopiramid, prokainamid
III. osztály	szotalol, amiodaron, ibutilid, dofetilid
Antidepresszáns	Szelektív szerotonin re-uptake inhibitors: citalopram, eszscitalopram, fluoxetin, Moklobemid, triciklikus antidepresszáns, lítium
Antipszichotikum	amisulprid, clórpromazin, haloperidol, ziprazidon, tioridazin
Antihisztaminok	loratadin, asztemizol, difenhidramin
Antimikrobás szerek	ciprofloxacín, moxifloxacín, sparfloxacín, klaritromicin, erithromicin, flukonazol, vorikonazol, pentamidin
Diuretikum	indapamid
Egyéb szerek	klorokin, ciszaprid, doleszatron, methadon, arzén

5. TÁBLÁZAT. QT-szakasz-megnyúlást okozó daganatellenes szerek

Anticiklinek	Tirozin-kináz-gátlók
Doxorubicin	Dasatinib
Daunorubicin	Nilotinib
Epirubicin	Lapatinib
Idarubicin	Pazopanib
Alkiláló ágensek	Szunitinib
Ciklofoszfamid	Szorafenib
Ifoszamid	Vandetanib
Antimetabolitok	Bosutinib
5-Fluorouracil	Ceritinib
Metotrexát	Crizotinib
Immuno-szuppresszorok	FLT3-gátlók
Takrolimusz	Quizartinib
Microtubularis inhibitorok	BRAF-gátlók
Eribulin mezilát	Dabrafenib
Platinaalapú anyagok	Vemurafenib
Oxaliplatin	Proteozóma-gátlók
Ciszplatin	Bortezomib
Interkaláló szerek	Hisztin-deacetiláz-gátlók
Amszakrin	CDK4/6-gátlók
GnRH-agonisták/antagonisták	Ribociclib

- magasabb életkor független rizikófaktor (65 év feletti populációban emelkedett a megnyúlt QT és TdP rizikója);
- nőknél szintén magasabb az esély, körülbelül 20 ms-mal hosszabb a QT-idő;



5. ÁBRA. Korrigált QT-intervallum-monitorozás a QT-megnyújtó szerekkel történő kezelés előtt és alatt [forrás: (1)]

Ca²⁺: kalcium; EKG: elektrokardiogram; K⁺: kálium; MDT: multidiszciplináris team; Mg²⁺: magnézium; QT_c: korrigált QT-szakasz; QT_{cF}: Fridericia-korrekciónal korrigált QT-szakasz; VA: kamrai aritmia

Daganatos betegeknél a QT-szakasz Fridericia-korrekcója [QT_{cF} = QT/3√RR] ajánlott. Az általános populációban a QT_c értékének 99%-os felső normál határértéke férfiaknál 450 ms, nőknél 460 ms.

^aAz irányelv 9. táblázata.

^bAz irányelv 8. táblázata és a <https://www.crediblemeds.org>.

^cEKG-monitorozás a kiindulási időpontban, a stabil daganatellenes gyógyszer szint elérése után, minden dózismódosítás vagy a kezelés 2 hétnél hosszabb megszakítása után; havonta az első 3 hónapban, majd a kezelés során rendszeresen a betegspecifikus kockázati tényezőktől és a daganatellenes kezeléstől függően.

- elektrolitzavarok (hypokalaemia, hypocalcaemia, hypomagnesiaemia) – leggyakoribb ok!
- hypoglykaemia;
- számos szívbetegség (szívelégtelenség, balkamra-hipertrofia, miokardiális iszkémia, miokardiális infarktus, myocarditis, különböző bradyarrhythmia, komplett AV-blokk);
- egyes endokrin kórképek (hyperaldosteronismus, hyperparathyreosis, hypothyreosis és a pheochromocytoma);
- intracranialis folyamatok (cerebrovaszkuláris sérülés, encephalitis, bármilyen fejsérülés,

subarachnoidalis vérzés, thalamicus haematoma);

- bizonyos táplálkozási problémák (anorexia nervosa, folyékony fehérjedietta, éhezés, cöliakia, gyomor plasztikai műtét és ileojejunális bypass);
- autoimmun betegségekben (SLE, Sjögren-szindróma, polymyositis/dermatomyositis, szisztémás szklerózis, rheumatoid arthritis);
- immunhiányos állapot (pl. AIDS).

Emellett sokféle gyógyszernek a QT megnyújtó hatása, amelyek szinte mindegyike a késleltetett egyenirányító káliumcsatornát (IKR) blokkolja (4. táblázat).

Számos daganatellenes készítményről is ismert a QT-szakaszt megnyújtó hatása (5. táblázat). A fenti két táblázatban természetesen nem tüntettem fel az összes készítményt. A mindennapi klinikai gyakorlatban nagy segítséget jelent az ingyenes regisztrációhoz kötött CredibleMeds® weboldal, amely jól áttekinthető adatbázisba gyűjti naprakészen mindazon tényezőket, amelyek QT-megnyúláshoz, vagy akár kamrai ritmuszavarhoz, TdP-hoz vezethetnek (<https://crediblemeds.org/healthcare-providers>).

A daganatos betegek multidiszciplináris kezelése kapcsán minden résztvevőnek tudnia kell, hogy a hirtelen szívhalál hátterében gyakran álló TdP kamrai ritmuszavar oka sokszor a rizikófaktorok halmozott jelenléte, amelyet „több csapás” hipotézisnek is nevezünk. Ebben a gyakran multimorbid csoportban sokszor előfordul egy vagy több nem gyógyszeres tényező mellett QT-megnyúlást elősegítő daganatellenes készítmény adása, de olykor még tüneti szerek használata is. Ezért nagy körültekintéssel kell indítani minden gyógyszeres kezelést, és figyelembe kell venni az egyéb rizikófaktorok jelenlétét is.

Ezt a protokollt írják le az irányelvek is, amelyek a 12 elvezetéses EKG időszakos értékelése mellett az egyéb rizikófaktorok és a potenciálisan QT-megnyújtó gyógyszerek folyamatos elemzését javasolják az aktív kezelés alatt (29).

Az ESC 2022-es ajánlása bemutatja azt az algoritmust, amelyet a QT-szakaszt megnyújtani képes daganatellenes szerek alkalmazása előtt és alatt kell általában követni (5. ábra). Természetesen a különböző gyógyszerkészítmények alkalmazási előirata ettől a szabálytól eltérhet, akár előírhat szigorúbb követést is.

Összefoglalóan tehát elmondható, hogy a klinikusok egyre gyakrabban szembesülnek régi és új rákellenes szerekkel, amelyek megnyújthatják a QT-intervallumot, ezért fontos azonosítani és menedzselni a kardiális kockázatot. Ennek eleme lehet a nagyon magas kockázatot jelentő betegek kizárása, az összes potenciálisan toxikus gyógyszer értékelése, a nem befolyásolható kockázati tényezők (életkor, nem, CHF, hirtelen halál a családban) ismerete és javítása. A protokoll által javasolt meghatározott időpontokban EKG készítése és pontos értékelése, a beteg részletes tájékoztatása, edukációja (30).

Következtetés

A daganatellenes kezelésben részesülő betegeknél nagyobb a szív- és érrendszeri szövődmények kialakulásának kockázata, különösen, ha a kórelőzményben szívbetegség szerepel. Az egyik lehetséges kardiovaszkuláris kimenetel a kardiotoxicitás szempontjából a pitvarfibrilláció, illetve a QT-szakasz-megnyúlás és a kamrai aritmiák. Pár hete jelent meg az ESC kardio-onkológiai ajánlása, amely

a kardiotoxicitás összes lehetséges kimenetelét, a diagnosztika és terápia útjait, és a kardio-onkológia fontosságát írja le.

Az AF-hez kapcsolódó kockázati tényezőket és társbetegségeket azonosítani és kezelni kell, hogy csökkenjen a ritmuszavar előfordulását a rákos betegeknél. Mind a vizsgálat, mind a kezelés szoros együttműködést feltételez az onkológus és kardiológus között. Nagyon fontos szempont, hogy a daganatos betegnek a lehető legjobb rákellenes és szupportív kezelést kell kapnia. A tromboembóliás kockázat felmérésére szolgáló specifikus skálák hiányában az antitrombotikus kezelés indikációját a CHA₂DS₂-VASc score alapján kell megválasztani. A kezelést személyre szabottan kell meghatározni, figyelembe véve a vérzés kockázatát. Az eddigi vizsgálatok alapján előnyben kell részesíteni a DOAC-kezelést, ismerve annak korlátait is. Ebben a betegcsoportban a frekvenciakontroll előnyösebb a ritmuskontrollnál.

A kamrai ritmuszavarok előfordulása daganatos betegekben növekvő tendenciát mutat, de a halálos kimenetel szerencsére ritka. Sokszor a QT-szakasz megnyúlása áll a ritmuszavar hátterében, amelynek súlyos, de ritka szövődménye a TdP ritmuszavar. Számos tényező – öröklött hosszú QT-szindróma, betegséggel, állapottal összefüggő rizikófaktorok, a kezelés során használt gyógyszerek – vezethet a QT-szakasz megnyúlásához, amelyek akár többszörösen is előfordulhatnak tumoros betegekben. A QT-megnyúlás optimális kezeléséhez szükségesnek tartjuk a megelőzés maximalizálását, a QT-intervallum mérésének optimalizálását és a terápia módosítását és/vagy megszakítását a QT-megnyúlás mértékének megfelelően.

Nyilatkozat

A szerző kijelenti, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn vele szemben pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal* 2022; 00: 1–133. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
2. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nat Rev Cardiol* 2014; 11(11): 639–654.
3. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, et al. Projections on the number of individuals with atrial fibrillation in the European Union. *Eur Heart J* 2013 Sep; 34(35): 2746–51. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehs280>
4. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(2): e000102.
5. Hald EM, Enga KF, Løchen ML, et al. Venous thromboembolism increases the risk of atrial fibrillation: the Tromso study. *J Am Heart Assoc* 2014; 3(1): e000483.
6. Rawls WB, Ancona VC. An unusual case of paroxysmal auricu-

- lar fibrillation due to mediastinal malignant lymphoma. *Am Heart J* 1951; 41(2): 311–315.
7. Farmakis D, Parissis J, Filippatos G. Insights into onco-cardiology: atrial fibrillation in cancer. *J Am Coll Cardiol* 2014 Mar 18; 63(10): 945–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.026>. Epub
8. O'Neal WT, Lakoski SG, Qureshi W, et al. Relation between cancer and atrial fibrillation (from the REasons for Geographic And Racial Differences in Stroke Study). *Am J Cardiol* 2015; 115(8): 1090–1094.
9. Conen D, Wong JA, Sandhu RK, et al. Risk of malignant cancer among women with new-onset atrial fibrillation [published online May 25, 2016]. *JAMA Cardiol* <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.0280>
10. Laporte S, Mismetti P, Décousus H, et al. Clinical predictors for fatal pulmonary embolism in 15,520 patients with venous thromboembolism: findings from the Registro Informatizado de la Enfermedad TromboEmbolica venosa (RIETE) Registry. *Circulation* 2008 Apr 1; 117(13): 1711–6. Epub 2008 Mar 17. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726232>
11. Guha A, Fradley MG, Dent ST, et al. Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2022 Jan 31; 43(4): 300–312. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab745>
12. Vinter N, Christesen AM, Fenger-Grøn M, et al. Atrial Fibrillation and Risk of Cancer: A Danish Population-Based Cohort Study. *J Am Heart Assoc* 2018 Sep 4; 7(17): e009543. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009543>
13. Búza V, Rajagopalan B, Curtis AB. Cancer Treatment-Induced Arrhythmias. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* 2017; 10: e005443
14. Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. Supplementary data. *European Heart Journal* 2022; 00: 1–45. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
15. Hindricks H, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): Supplementary Data. *European Heart Journal* 2020; 00: 1–38. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
16. Hindricks H, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *European Heart Journal* 2020; 42: 373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>
17. Fitzpatrick T, Carrier M, Le Gal G. Cancer, atrial fibrillation, and stroke. *Thromb Res* 2017 Jul; 155: 101–105. Epub 2017 May 9. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2017.05.006>
18. Zamorano JL, Lancellotti P, Muñoz DR, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37: 2768–2801. <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
19. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS, et al. *Europace* 2016; 18: 1609–1678. <http://dx.doi.org/10.1093/europace/euw295>
20. Chao TF, Lip GYH, Liu CJ, et al. Relationship of aging and incident comorbidities to stroke risk in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018; 71: 122–132. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.085>
21. Malavasi VL, Fantecchi E, Gianolio L, et al. Atrial fibrillation in patients with active malignancy and use of anticoagulants: Under-prescription but no adverse impact on all-cause mortality. *Eur J Intern Med* 2019 Jan; 59: 27–33. Epub 2018 Oct 29. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.10.012>
22. Eckardt L, Sehner S, Suling A, et al. Attaining sinus rhythm mediates improved outcome with early rhythm control therapy of atrial fibrillation: the EAST-AFNET 4 trial. *Eur Heart J*. 2022 Oct 21; 43(40): 4127–4144. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac471>
23. Salem JE, Nguyen LS, Moslehi JJ, et al. Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *Eur Heart J*. 2021 Oct 7; 42(38): 3915–3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
24. Menna P, Salvatorelli E, Minotti G. Cancer drugs and QT prolongation: weighing risk against benefit. *Expert Opin Drug Saf* 2017 Oct; 16(10): 1099–1102. Epub 2017 Jul 20. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1354987>
25. Fossa AA, Wisialowski T, Magnano A, et al. Dynamic beat-to-beat modeling of the QT-RR interval relationship: analysis of QT prolongation during alterations of autonomic state versus human ether a-go-go-related gene inhibition. *J Pharmacol Exp Ther* 2005 Jan; 312(1): 1–11. Epub 2004 Aug 11. <https://doi.org/10.1124/jpet.104.073288>
26. Straus SM, Kors JA, De Bruin ML, et al. Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *J Am Coll Cardiol* 2006 Jan 17; 47(2): 362–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.08.067>
27. Fermini B, Fossa AA. The impact of drug-induced QT interval prolongation on drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2: 439–47.
28. Ackerman MJ. The long QT syndrome: ion channel diseases of the heart. *Mayo Clin Proc* 1998; 73: 250–269. [PubMed: 9511785]
29. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2012 Oct; 23(Suppl 7): vii155–66. <https://doi.org/10.1093/annonc/mds293>.
30. Rock EP, Finkle J, Fingert HJ, et al. Assessing proarrhythmic potential of drugs when optimal studies are infeasible. *Am Heart J* 2009 May; 157(5): 827–36. 836.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2009.02.020>.