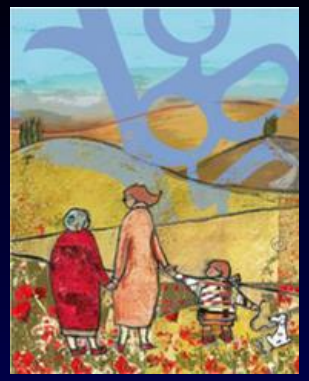


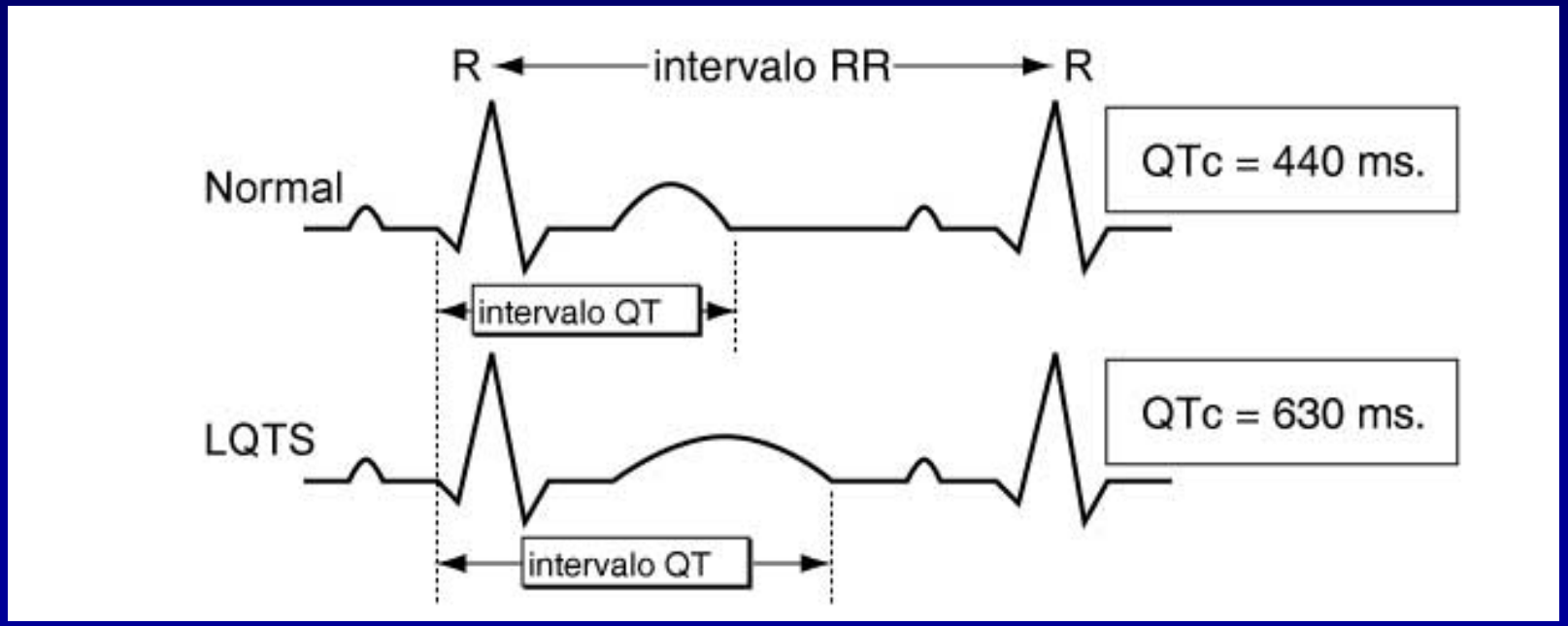
64° Congresso Nazionale SIGG
Roma, 29 novembre 2019

Prevalenza ed influenza del QT lungo sulle caratteristiche cliniche in pazienti anziani ospedalizzati affetti da demenza

Giuseppe Orsitto
Dipartimento di Area Medica ASL BA
S.C. di Medicina Interna - Ospedale Bari Sud *"Di Venere"*

Introduzione

La sindrome del QT lungo (SQTL) è un disordine della ripolarizzazione miocardica caratterizzata da un allungamento dell'intervallo QT all'ECG ed associata ad un maggiore rischio di aritmie fatali come la fibrillazione ventricolare e le torsioni di punta e di morte improvvisa.



QT INTERVAL AND DRUG THERAPY
Drug and Therapeutics Bulletin
BMJ 2016; 353:i2732

Farmaci che possono causare ↑ QT

Farmaci anti-aritmici	Amiodarone, disopiramide, dronedarone, flecainide, sotalolo
Altri farmaci cardiaci	Ranolazine, macrolidi (es. eritromicina, claritromicina, azitromicina), chinoloni (es. levofloxacina, moxifloxacina)
Antifungini	Fluconazolo, ketoconazolo
Agenti antimotilità e antiemetici	Domperidone, granisetron, ondansetron
Antimalarici	Chinino, clorochina
Antistaminici	Idrossizina
Antipsicotici	Clorpromazina, clozapina droperidolo, flufenazina, aloperidolo, olanzapina, pimozide, paliperidone, quetiapina, risperidone
Antidepressivi	Amitriptilina, citalopram, escitalopram, dosulepina doxepina, fluoxetina, imipramina, lofepramina
Altri	Metadone, antiretrovirali (es. foscarnet), inibitori della protein-chinasi (es. sorafenib, sunitinib).

Fattori di rischio per TdP con ↑ QT

Demografia	Sesso femminile, età avanzata
Biochimica	Disturbi elettrolitici (es. ipopotassemia)
Genetica	Predisposizione genetica, anomalie dei canali ionici
Condizioni sistemiche	Danno epatico, danno renale
Problemi cardiaci	Sindrome del QT lungo occulta, bradicardia, prolungamento dell'intervallo QT al basale, cardioversione recente con farmaco che prolunga l'intervallo QT, malattie cardiache primarie (insufficienza cardiaca, ipertrofia ventricolare sinistra, infarto del miocardio).
Terapia farmacologica	Uso concomitante di più farmaci che prolungano l'intervallo QT, terapia diuretica concomitante, digossina, infusione endovenosa rapida di farmaco che prolunga il QT, alta concentrazione di farmaco che prolunga l'intervallo QT.

Farmaci controindicati in caso di QT lungo

Anestetici	Alofantrina	Metoclopramide	Risperidone	Crizotinib
Desflurano	Meflochina	Noradrenalina	Sertralina	Dabrafenib
Isoflurano	Pentamidina	Octreotide	Sulpiride	Daclatasvir
Sevoflurano	Piperachina	Ondansetron	Tetrabenazina	Dasatinib
Propofol	Chinina	Pantoprazolo	Venlafaxina	Dexmedetomidina
Antibiotici	Chinidina	**Neuropsichiatrici**	**Pneumologia/ORL**	Dexmetilfenidato
Azitromicina	**Antivirali**	Amantadina	Ebastina	Diidroartemisinina/ piperachina
Ciprofloxacina	Amantadina	Amisulpride	Efedrina	Dopamina
Claritromicina	Foscarnet	Amitriptilina	Formoterolo	Dronedarone
Eritromicina	Sofosbuvir	Amoxapina	Fenilefrina	Eribulina
Metronidazolo	Daclatasvir	Apomorfina	Prometazina	Fingolimod
Moxifloxacina	**Cardiovascolari**	Clorpromazina	Pseudoefedrina	Foscarnet
Antidiuretici/ Diuretici	Amiodarone	Citalopram	Salbutamolo (Albuterolo)	Lapatinib
Furosemide	Cibenzolina	Clomipramina	Salmeterolo	Metadone
Vasopressina	Disopiramide	Clozapina	Terbutalina	Mexiletina
Antimicotici	Dobutamina	Donepezil	**Vari**	Nilotinib
Amfotericina B	Efedrina	Doxepina	Alfuzosina	Olanzapina
Fluconazolo	Epinefrina (Adrenalina)	Droperidolo	Cocaina	Paliperidone
Itraconazolo	Flecainide	Escitalopram	Doxorubicina	Pasireotide
Miconazolo	Idroclorotiazide	Felbamato	Mifepristone	Pazopanib
Ketoconazolo	Idrochinidina	Fluoxetina	Ossitocina	Pentamidina
Terapia antireumatica	Indapamide	Flupentixolo	Fenilefrina	Posaconazolo
Idrossiclorochina	Isoproterenolo (Isoprenalina)	Flufenazina	Sildenafil	Propofol
Antistaminici	Isradipina	Galantamina	Solifenacina	Rilpivirina
Alimemazina	Ivabradina	Aloperidolo	Sumatriptan	Ritonavir
Bromfneniramina	Nicardipina	Idroxizina	Tacrolimus	Saquinavir
Cetirizina	Midodrina	Imipramina	Tamoxifene	Sorafenib
Ciproeptadina	Moexipril	Levomepromazina	Tolterodina	Sunitinib
Desclorfeniramina	Noradrenalina (Norepinefrina)	Litio	Toremifene	Telaprevir
Doxilamina	Propafenone	Maprotilina	Vardenafil	Telavancina
Isotipendile	Sotalolo	Metadone	Vasopressina	Vandetanib
Loratadina	Vardenafil	Metilfenidato	**Prescrizione ospedaliera**	Vemurafenib
Mequitazina	Vincamina	Mirtazapina	Anagrelide	Voriconazolo
Antiemicranici	**Gastroenterologia/ Antiemetici**	Paroxetina	Triossido di arsenico	
Naratriptan	Domperidone	Pimozide	Atazanavir	
Antiparassitari	Famotidina	Pipamperone	Bortezomib	
Clorochina	Granisetron	Quetiapina	Bosutinib	

Nonostante siano stati identificati vari fattori di rischio per la SQTL acquisita nell’anziano come l’età avanzata, la demenza e la polifarmacoterapia, tuttavia ad oggi i dati sono ancora limitati riguardo alla prevalenza ed all’influenza della SQTL sulla prognosi e su diverse variabili cliniche in particolare in pazienti anziani ospedalizzati affetti da demenza.

Obiettivi

Valutare la prevalenza della SQTL e la sua influenza sulla prognosi e su diverse variabili cliniche in pazienti anziani ospedalizzati affetti da demenza.

Criteri di inclusione

- età ≥ 65 anni
- AD, VaD, MD
- misura valida QTc
- Consenso informato

Criteri di esclusione

- età < 65 anni
- demenze reversibili
- pazienti con pace-maker
- Assenza misura valida del QTc

PAZIENTI E METODI (1)

N°=472 pz, U.O. Medicina Interna, ASL BA
gennaio 2015- dicembre 2018

VMG

- VALUTAZIONE COGNITIVA (MMSE, CDR, GDS-15)
- VALUTAZIONE FUNZIONALE (ADL, IADL)
- COMORBIDITA' (CIRS severity, CIRS comorbidity)
- VALUTAZIONE STRUMENTALE (CT-scan/RMN)
- VALUTAZIONE NUTRIZIONALE (MNA)
- RISCHIO DI MORTALITA' AD 1 ANNO (MPI)

PAZIENTI E METODI (2)

Diagnosi

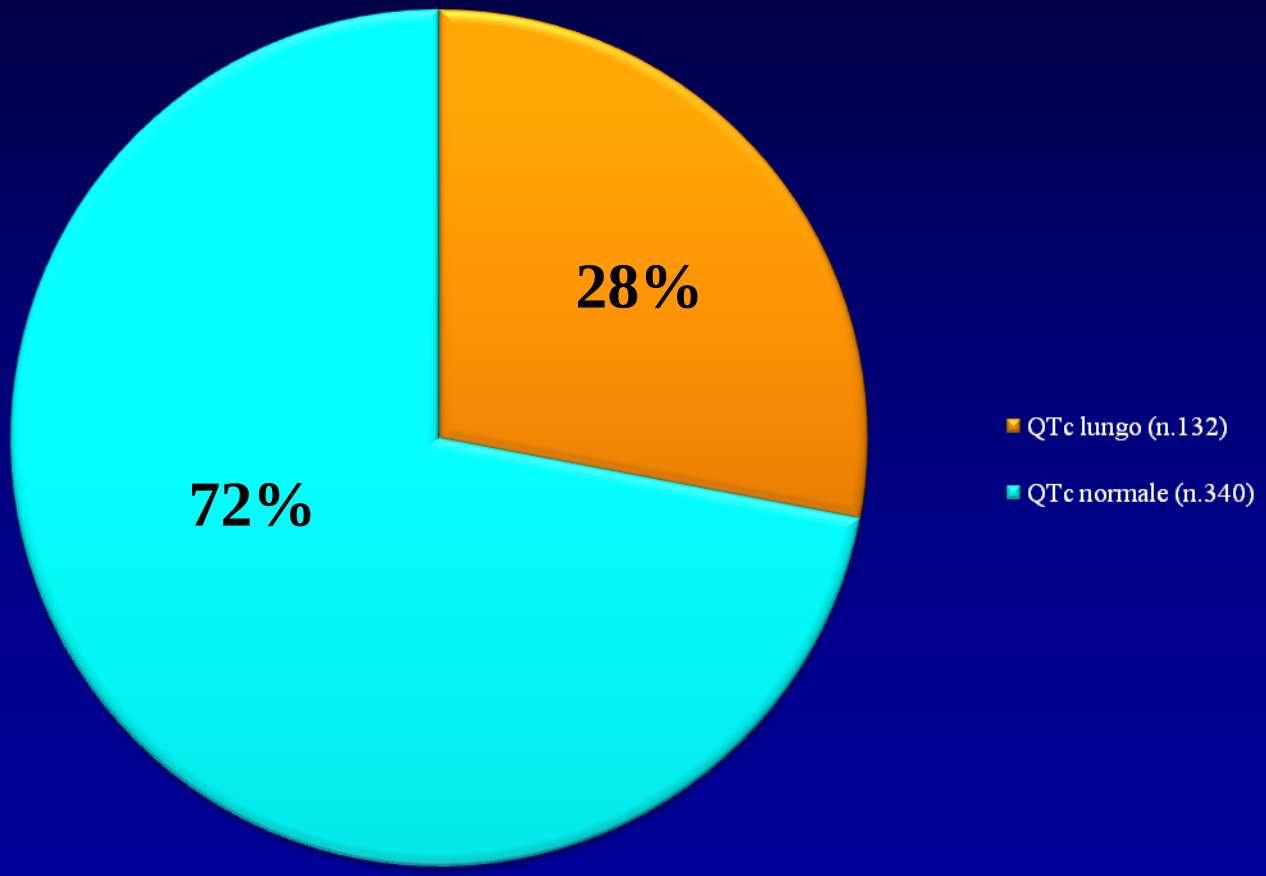
Demenza (AD, VaD, MD) → DSM-IV, NINCDS-ADRDA, NINDS- AIREN

QTc lungo (>450 ms) → ECG-12 canali, specialista cardiologo, corretta FC

Diagnosi principale, Durata degenza, Destinazione → SDO, Edotto Puglia

RISULTATI

N°=472 pazienti, età 81.2±6.9 (range 66-107), F=55%, QTc 433.4±31.2ms
AD=132, VaD=149, DM=191



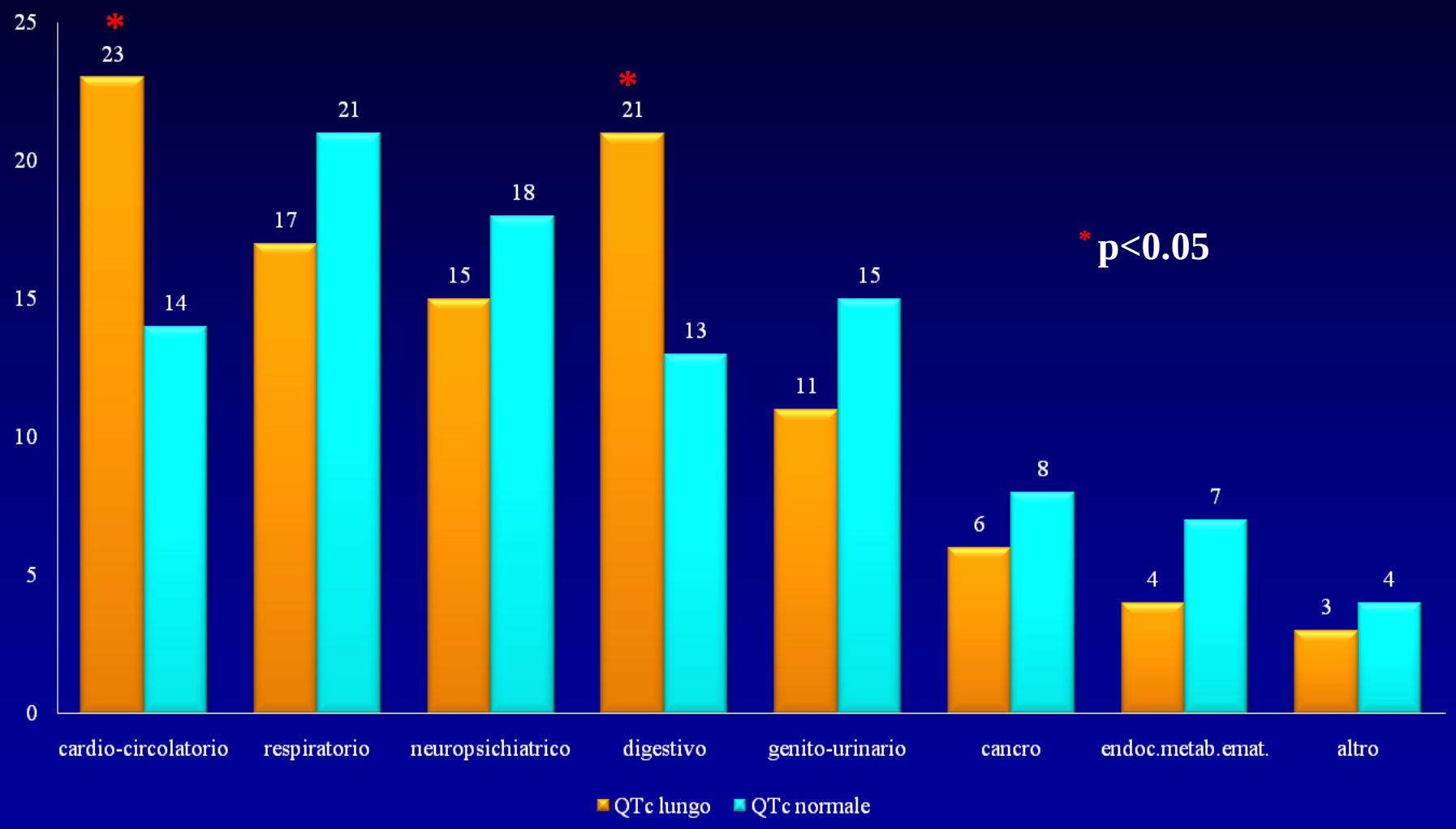
Caratteristiche dei pazienti

	QTc lungo (n.132)	*QTc normale (n.340)*
Age, years	81.9±2.9[§†]	80.5±3.1
Female, %(n)	57.5 (76)	53.5 (182)
Instruction, mean±SD	7.9±3.9	8.6±4.5
MMSE, mean±SD	18.8±6.1	19.4±6.8
CDR, mean±SD	2.8±3.1	2.3±2.5
GDS, mean±SD	4.8±3.1	4.5±2.6
ADL, mean±SD	2.2±1.8	2.5±2.1
IADL, mean±SD	2.5±2.1[*]	3.1±3.0
CIRS-sev, mean±SD	1.9±0.4[§]	1.4±0.5
CIRS-com, mean±SD	3.2±2.0	3.1±2.5
MNA, mean±SD	18.2±3.0[§†]	20.5±4.1

[*]QTc lungo vs QTc normale, $p \leq 0.05$; [§]QTc lungo vs QTc normale, $p < 0.001$; [†]Analisi multivariata, $p \leq 0.001$

[* §] **Analisi univariata (χ^2-test, Anova),** [†] **multivariata (modello di regressione logistica)**

Diagnosi principale alla dimissione (%)



χ^2-test

Caratteristiche dei pazienti

	QTc lungo (n.132)	*QTc normale (n.340)*
Rischio di mortalità ad 1 anno, %(n)		
MPI-1	24 (32)	29 (99)
MPI-2	30 (39)	36 (122)
MPI-3	46 (61) *	35 (119)
Sincope, %(n)	28 (37)	25 (85)
N. farmaci, mean±SD	6.5±3.1*	6.0±2.1
N. farmaci allunganti il QT, mean±SD	3.5±1.1§	2.0±0.9
Assunzione di psicofarmaci, %(n)	71 (186)	69 (493)
Durata della degenza, mean±SD	12.2±2.7§†	10.9±3.1
Mortalità ospedaliera, %(n)	10 (13)	9 (30)
Destinazione alla dimissione, %(n)		
Domicilio	65 (77) *†	76 (236)
RSA, RSSA, CR, riabilitazione	29 (35) §†	16 (50)
Hospice	4 (5) §	5 (15)
Altro	2 (2)	3 (9)

*QTc lungo vs QTc normale, $p \leq 0.05$; §QTc lungo vs QTc normale, $p < 0.001$; †Analisi multivariata, $p \leq 0.001$

* § **Analisi univariata (χ^2-test, Anova),** † **multivariata (modello di regressione logistica)**

CONCLUSIONI

1. **In questa coorte abbiamo documentato una alta prevalenza di QTc lungo, che è associata all'età, alla severità delle patologie, alla malnutrizione, alle diagnosi del sistema cardiocircolatorio e digestivo ed alla polifarmacia (in particolare ai farmaci che allungano il QT).**
2. **Il QTc lungo è associato ad una maggior tasso di disabilità nelle IADL, di durata della degenza, di rischio alto di mortalità ad 1 anno, di istituzionalizzazione alla dimissione.**
3. **Questi risultati possono aiutare a ridurre il rischio di prolungamento del QTc nella pratica clinica, essendo questi fattori di rischio facilmente identificabili.**

QT diagnostic score

Diagnostic Criteria for LQTS	
Criteria	**Points**
ECG Findings	
• QTc > 480	3
• QTc > 460 – 479	2
• QTc > 440 – 459 (male patients)	1
• Torsade de pointes	2
• T-wave alternans	1
• Notched T-waves in 3 leads	1
• Low heart rate for age	0.5
Clinical History	
• Syncope with stress	2
• Syncope without stress	1
• Congenital deafness	0.5
Family History	
• Family member with definite LQTS	1
• Unexplained sudden cardiac death in immediate family (age < 30 yr)	0.5

SOCIETÀ ITALIANA
DI GERONTOLOGIA
E GERIATRIA
64° CONGRESSO NAZIONALE SIGG
Continuità di affetti, continuità di cure
ROMA, 27/30 NOVEMBRE 2019 - AUDITORIUM DELLA TECNICA

PAZIENTI E METODI (2)

Diagnosi

Diagnosi principale	**SDO**
Destinazione dimissione	***EDOTTO***
Durata degenza	
QTc lungo (>450 ms)	**ECG 12-canali** ***Specialista cardiologo*** ***Corretta per FC (formula di Bazzet)***
Demenza (AD, VaD, MD)	NINCDS-ADRDA NINDS- AIREN Work Group DSM IV