

DOCUMENTO INTERSOCIETARIO

**Società Italiana Cure Palliative (SICP) - Società Italiana Malattia Infettive e Tropicali (SIMIT) -
Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) - Società Italiana di
Medicina Generale (SIMG)**

USO DEGLI ANTIBIOTICI NEL FINE VITA

*Matteo Moroni, Massimo Melo, Raffaella Antonione (SICP)
Massimo Fantoni, Roberto Luzzati, Massimiliano Lanzafame, Rita Murri (SIMIT)
Fabio Gilioli (FADOI)
Biancamaria Fraccaro (SIMG)
Luigi Patil*

Indice

Introduzione

Gli antibiotici vanno usati bene

“Medical Futility” e terapia antibiotica nel fine vita

La diagnosi di morte imminente come fattore discriminante della rimodulazione terapeutica

Survey intersocietaria SICP-SIMIT-FADOI-SIMG

La febbre in un contesto clinico di fine vita

Peculiarita' dei principali setting di cura

Principali quadri sindromici nei pazienti a fine vita e indicazioni terapeutiche

Polmoniti

Infezioni delle vie urinarie

Infezioni cutanee e dei tessuti molli

Infezioni addominali

Infezioni associate a cateteri vascolari centrali (CVC) nei pazienti in EoL

Antibiotici in infusione continua endovena o per via sottocutanea

Bibliografia

INTRODUZIONE

Gli antibiotici vanno usati bene

Gli antibiotici sono farmaci utilizzati per trattare le infezioni batteriche e, dalla loro scoperta, sono stati fondamentali per salvare milioni di vite trattando efficacemente infezioni un tempo mortali. Tuttavia, il loro uso eccessivo e scorretto ha portato allo sviluppo di batteri resistenti, che sono molto più difficili da trattare, possono causare gravi malattie e morte e rappresentano una minaccia significativa per la salute pubblica. L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha identificato la resistenza agli antibiotici come una delle maggiori minacce alla salute globale. Gli antibiotici costituiscono la categoria di farmaci più utilizzata nel nostro Paese, con un consumo complessivo che nel 2019 è stato pari a 21,4 Dosi Definite Die/1000 ab/die: circa 4 cittadini su 10 hanno ricevuto nel corso dell'anno almeno una prescrizione di antibiotici, l'80% delle quali erogate dal Servizio Sanitario. Tra i paesi europei, l'Italia è quello che paga il tributo più alto in termini di morbilità e mortalità per infezioni causate da germi multiresistenti. Oltre al buon uso degli antibiotici, la lotta alla diffusione di germi multiresistenti si attua con rigorose misure di prevenzione, la più importante delle quali è l'osservanza di una scrupolosa igiene delle mani nell'assistenza a qualunque paziente: in tal modo si può ridurre drasticamente la diffusione di germi (non solo dei multiresistenti) veicolati dalle mani degli operatori, di familiari e visitatori.

Utilizzando gli antibiotici in modo ragionato e oculato, possiamo migliorare le condizioni dei nostri pazienti anche in un contesto di fine vita, e contemporaneamente, possiamo contribuire a rallentare lo sviluppo della resistenza, a preservare l'efficacia degli antibiotici esistenti e a garantire che continuino a essere efficaci nel trattamento delle infezioni batteriche, sia per la collettività che per il singolo paziente.

E' indispensabile prescrivere un antibiotico solo quando il quadro clinico è causato da un'infezione batterica accertata o fortemente sospetta. A titolo di esempio, la febbre può essere presente in innumerevoli condizioni cliniche acute o croniche non infettive, e, anche quando causata da un'infezione, l'etiologia molto spesso è virale (es. infezioni delle prime vie aeree, COVID-19).

E' necessario attenersi il più possibile a linee guida esistenti o a raccomandazioni basate su evidenza redatte da Società Scientifiche o da gruppi di lavoro specialistici.

Quando possibile, è importante effettuare una terapia mirata, ossia dopo avere individuato con certezza l'agente etiologico; quando non è possibile, si può fare una terapia empirica, sulla base degli agenti etiologici più probabili per quella determinata infezione e in quello specifico contesto assistenziale.

E' importante che la terapia empirica sia comunque a spettro più ristretto possibile rispetto alla probabilità etiologica.

E' necessario infine revisionare quotidianamente la prescrizione di antibiotico per sospenderlo il più precocemente possibile, sia per evitare effetti collaterali, sia per prevenire lo sviluppo di resistenze (fig 1).

uso responsabile degli antibiotici in cure palliative

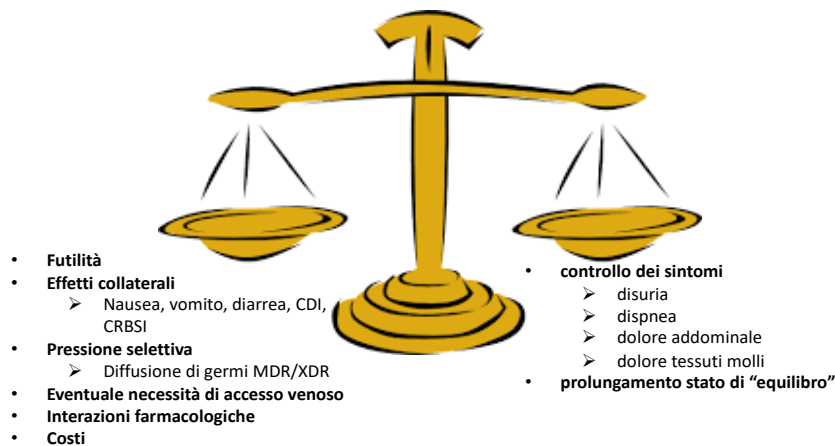


Fig . 1 Uso responsabile degli antibiotici a fine vita

"Medical Futility" e terapia antibiotica nel fine vita

La prescrizione/non prescrizione o la sospensione della terapia antibiotica nel fine vita concerne in modo stringente l'ambito della *"medical futility"*, che contempla, dal punto di vista etico-deontologico e medico-legale, i processi decisionali sui trattamenti che non dovrebbero essere prescritti o somministrati poiché non soddisferebbero né *gli esiti* clinico-terapeutici o prognostici (aspetto quantitativo della futilità) né quelli correlati ai valori e ai desideri del paziente (aspetto qualitativo) ^{1,2}.

È necessario specificare che esistono una dimensione quantitativa e una qualitativa perché la futilità riguarda sempre un contesto clinico e un malato peculiare e non una situazione di appropriatezza o di distribuzione delle risorse in un ambito di erogazione di servizi a più pazienti ^{3,4}.

L'esatta definizione di *"medical futility"* è di formulazione complessa, per il rischio di una deriva *"disease-oriented"* (ovvero un intervento futile inteso esclusivamente come quello che non modifica l'omeostasi del paziente, una funzione organica e/o un parametro) o sbilanciata sull'autonomia decisionale del paziente, indipendentemente dalle valutazioni e decisioni del medico.

Le conversazioni e/o decisioni sui trattamenti futili possono quindi essere oggetto di contendere medico-legale (con rischio di pratiche di medicina difensiva) o prolungamento di trattamenti che, di fatto, non possono modificare né la prognosi *quoad vitam* né *quoad valetudinem* del paziente. Il momento del fine-vita rappresenta uno scenario dove frequentemente si pongono questioni di possibile futilità dei trattamenti e di conversazioni attinenti ⁵.

L'approccio consigliato è pertanto quello di un processo a più passaggi:

1. Definizione e condivisione chiara all'interno dell'équipe curante che ci sono trattamenti in questo o quel preciso momento della malattia (o del fine-vita) che non apporterebbero alcun vantaggio al paziente (anche riguardo al sistema valoriale e culturale del malato considerato).
2. Restituzione della valutazione professionale al paziente e alla famiglia (o alle persone delegate o per pazienti *"non competent"*).

3. Ascolto attivo e legittimazione dei dubbi e necessità di approfondimento da parte del malato o dei caregivers (in questo passaggio è cruciale che i curanti verifichino quanto è stato compreso).
4. Pianificazione condivisa dei futuri interventi da implementare (prescrizione/non prescrizione oppure sospensione) e rassicurazione rispetto al fatto che sarà garantita la miglior “*comfort care*” possibile.
5. Garantire momenti successivi di follow up o aggiornamento, sia all’interno del team di cura, sia per malati e famiglie.

Quest’approccio complesso di “*shared-decision making*” alla finalità cerca di garantire una effettiva cura centrata sul paziente⁶; è necessario ribadire quindi che, anche qualora il curante ritenga futile un trattamento, è suo precipuo dovere condividere la decisione e i futuri atti derivanti con il paziente, per definire obiettivi realmente condivisi e personalizzati.

La diagnosi di morte imminente come fattore discriminante della rimodulazione terapeutica

Una corretta diagnosi di morte imminente, ovvero un periodo compreso tra i quindici e gli ultimi tre giorni di vita, è essenziale per la definizione di importanti *outcomes* quali la promozione di un processo decisionale condiviso e la sospensione o non inizio di trattamenti attivi orientati alla guarigione di un evento clinico nuovo, nell’ottica di garantire la miglior qualità possibile di vita e un buon processo del morire⁷.

L’inquadramento corretto di una prognosi di fine vita permette inoltre di ottimizzare la comunicazione a pazienti e famiglie, ponendo al centro i valori delle persone in carico, affiancandoli nelle Cure di Fine Vita e promuovendo un ottimale controllo dei sintomi.

L’incertezza prognostica in questa fase rimane comunque una importante criticità, nonostante siano stati condotti numerosi studi internazionali per indagare quali siano i segni e sintomi di morte imminente sia nei pazienti oncologici (OPs) che in quelli non oncologici (NOs), per definire quindi modelli predittivi⁸.

I segni di morte imminente più frequentemente individuati dagli studi sono:

- rapido declino delle condizioni cliniche generali del paziente e del suo stato di performance,
- alterazione del sensorio (sia per i OPs che per i NOs)
- flebilità del polso radiale fino all’assenza (più frequente nei NOs)
- contrazione della diuresi (soprattutto nei OPs)
- comparsa o peggioramento di secrezioni respiratorie rumorose (soprattutto nei pazienti oncologici)
- atti respiratori superficiali con movimenti mandibolari (presente sia nei OPs che nei NOs)
- perdita della piega nasolabiale (sia OPs che NOs)
- incapacità di chiudere gli occhi (soprattutto OPs)
- comparsa di apnee o di respiro periodico di Cheyne-Stokes (prevalentemente nei OPs) (tabella 1).

In merito ai segni vitali quali la frequenza cardiaca e la saturazione dell’ossigeno, questi sono più frequentemente normali nel fine vita sia negli OPs che nei NOs, per cui non possono essere considerati fattori indipendenti per la diagnosi di morte imminente^{9,10}.

I sintomi che sono considerati più suggestivi di morte nell’intervallo 72 ore-quindici giorni (sia per gli OPs che per i NOs) sono la dispnea, il delirium e la riduzione di apporto di cibo e liquidi per os.

SEGNI DI MORTE IMMINENTE	PAZIENTI ONCOLOGICI	PAZIENTI NON ONCOLOGICI
Rapido declino delle condizioni cliniche generali	X	X
Alterazione del sensorio	X	X
Polso radiale flebile, fino a sua assenza		X
Contrazione della diuresi	X	
Comparsa/peggioramento del rantolo	X	
Atti respiratori superficiali con movimenti mandibolari	X	X
Perdita piega naso-labiale	X	X
Incapacità di chiudere gli occhi	X	
Apnee / Respiro periodico Cheyne-Stokes	X	

Tabella 4: Frequenza in pazienti oncologici e non oncologici dei segni e sintomi suggestivi per morte imminente. (Masanori M et al, *Cancer Res. Treat.* 2022; Takahiro H et al, *Pall Med Rep* 2021; Hui D et al, *Cancer* 2015)

Tabella 1. Segni di morte imminente

L'incertezza della valutazione prognostica nel fine vita deve essere affrontata con un approccio necessariamente multi-professionale e multi-dimensionale, poiché segni e sintomi devono essere considerati in modo fortemente integrato e come parti di un quadro generale più complesso che delinea un decesso a breve.

La comunicazione onesta e veritiera, compassionevole e proattiva con pazienti e famiglia rappresenta un elemento fondamentale in questo processo delle Cure di Fine Vita per individuare insieme migliori *outcomes* di cura, supportare le scelte centrate sui valori e desideri delle persone in carico, erogare migliori terapie e ottimizzare il processo di elaborazione del lutto.

SURVEY INTERSOCIETARIA SICP-SIMIT-SIMG-FADOI

Alla fine del 2022 è stato costituito il gruppo intersocietario delle Società Italiana di Cure Palliative (SICP), Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali (SIMIT), Società Italiana di Medicina Generale (SIMG) e Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI) per l'elaborazione di un documento di consenso sulla prescrizione/non prescrizione o sospensione della terapia antibiotica dei pazienti (oncologici e non oncologici) con caratteristiche cliniche di fine vita. Allo scopo di indagare la postura degli specialisti rispetto a quest'ambito è stata quindi preparata e lanciato on-line sui siti istituzionali delle Società Scientifiche, nel periodo dal 27 settembre 2022 al 31 ottobre 2022, una survey dedicata, individuando come popolazione target i pazienti oncologici in fase metastatica avanzata o i pazienti non oncologici "end-stage".

L'iniziativa ha raccolto un grande numero di partecipanti: hanno risposto 885 specialisti italiani (le cui caratteristiche socio-demografiche e professionali sono riassunte nelle tabelle 2, 3 e 4), mostrando con chiarezza alcune maggiori criticità rispetto a come e quando decidere se prescrivere o sospendere una terapia antibiotica.

La survey era composta da dieci domande che esploravano diverse dimensioni del processo decisionale della prescrizione antibiotica nel fine vita. I risultati emersi (e di conseguenza le criticità e gli spunti emersi) sono descritti per aree tematiche.

Caratteristiche socio-demografiche	
Professionisti che hanno risposto: 885	
Genere (882)	
Femmina	522 (59,2%)
Maschio	353 (40%)
Preferisco non rispondere	7 (0,8%)
Età (882)	
Meno di 30 anni	30 (3,4%)
Tra 30 e 45 anni	385 (43,7%)
Tra 45 e 60 anni	300 (34%)
Più di 60 anni	167 (18,9%)
Regione in cui lavoro (876)	
Abruzzo	14
Basilicata	4
Calabria	15
Campania	31
Emilia Romagna	142
Friuli Venezia Giulia	54
Lazio	69
Liguria	19
Lombardia	138
Marche	12
Molise	5
Piemonte	82
Puglia	30
Sardegna	40
Sicilia	28
Toscana	58
Trentino Alto Adige	26
Umbria	9
Val d'Aosta	2
Veneto	100

Tabella 2. Caratteristiche demografiche e provenienza regionale

Caratteristiche professionali	
Setting specialistico in cui lavoro (880)	
Reparto di Medicina Interna o simile	351 (39,9%)
Cure Palliative	218 (24,8%)
Medicina Generale	177 (20,1%)
Malattie Infettive	134 (15,2%)
Anni di esperienza nel campo specialistico indicato	
< 10	360 (40,8%)
10-20	254 (28,8%)
20-30	135 (15,3%)
> 30	133 (15,1%)

Tabella 3. Caratteristiche professionali ed esperienza clinica

Setting in cui lavoro prevalentemente (875)	
Degenza ospedaliera/ Ambulatorio specialistico/Day Service	496 (56,7%)
Assistenza Domiciliare	199 (22,7%)
Hospice	83 (9,5%)
Ass. Domiciliare Cure Palliative/Ambulatorio Cure Palliative	65 (7,43%)
CRA	32 (3,66%)

Tabella 4. Setting prevalente di attività lavorativa

Febbre

Rispetto al “macro-concetto” della febbre, si evidenziava un atteggiamento sostanzialmente comune rispetto ai comportamenti degli specialisti delle varie discipline (fig.2). Alla comparsa del rialzo termico la maggioranza dei professionisti concordava che una valutazione prognostica correlata alla diagnosi di partenza rappresentasse lo step iniziale per il processo decisionale, seguito dalla condivisione del percorso terapeutico con il paziente.

Come ti comporti in presenza di febbre nella popolazione considerata?
Risposte di tutti gli specialisti

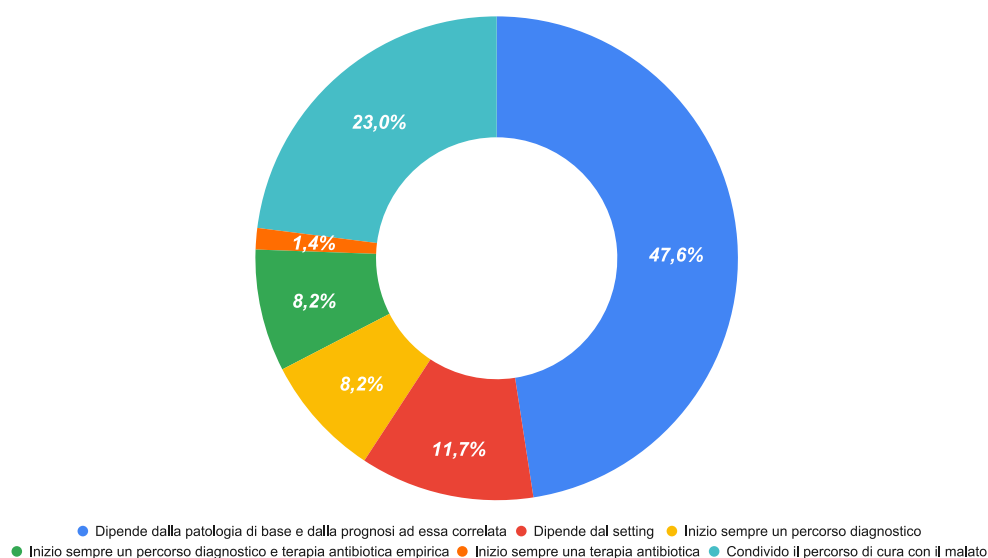


Figura 2. Orientamento rispetto al sintomo “febbre”

Analisi del gruppo di esperti: Si confermava la necessità di un focus specifico sul segno “febbre”, identificandone le caratteristiche principali ed il significato clinico-diagnostico.

Diagnosi e prognosi

Un item della survey chiedeva ai professionisti se l’approccio alla gestione di un sospetto episodio infettivo cambiasse se la diagnosi del paziente considerato fosse oncologica o non oncologica: si evidenziava una sostanziale uniformità di risposta rispetto a dichiarare che la postura non cambiava ed era indipendente dalla diagnosi (somma delle risposte “completamente d’accordo” e “d’accordo”).

La priorità della valutazione prognostica (nello specifico attesa di vita maggiore di 48 ore) veniva confermata, infatti, anche dalla visione comune (oltre 40% per tutte le discipline) rispetto ad iniziare una terapia antibiotica se il segno febbre persisteva oltre le 72 ore nonostante l’assenza di chiari segni di sepsi oppure di infezione d’organo o apparato.

Analisi del gruppo di esperti: come già ampiamente condiviso anche in letteratura scientifica l’identificazione di fattori prognostici inquadrati nella popolazione di pazienti considerata rappresentava una criticità rispetto al processo decisionale di prescrizione di una terapia antibiotica. Il gruppo intersocietario, alla luce di questi risultati, decideva anche di definire con maggior precisione il fine vita individuato, come la valutazione degli ultimi 15 gg di vita.

Inizio, durata e sospensione del trattamento

I professionisti di tutte le discipline concordavano (con una netta maggioranza della risposta “parzialmente concorde”) sulla prescrizione di terapia antibiotica in caso di sospetta o accertata infezione batterica nella popolazione considerata.

Il fattore invece che veniva più frequentemente indicato dai partecipanti come dirimente per non iniziare o sospendere una terapia antibiotica era la presenza o meno di chiari segni di morte imminente, seguito dalla comparsa di severi effetti collaterali e dalla possibilità di richiesta di sospensione/non inizio da parte di paziente o famiglia (fig.3).

Quali sono i fattori, se ci sono, che ti portano a non iniziare/sospendere una terapia antibiotica?
Risposte di tutti gli specialisti

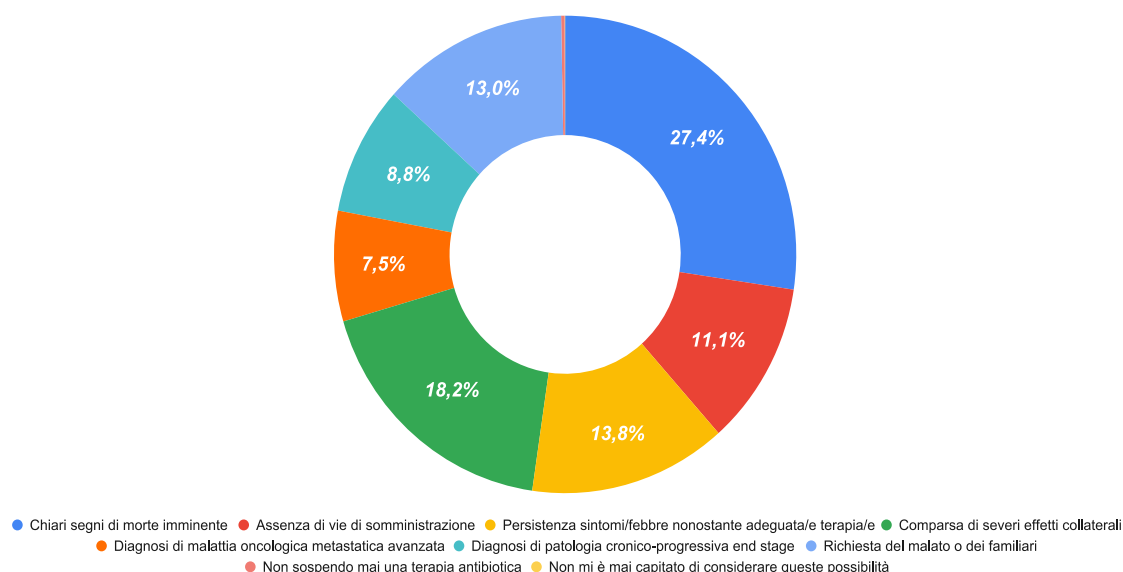


Figura 3. Fattori associati al non inizio o sospensione di terapia antibiotica

Le domande che esploravano per quanto tempo alcune terapie antibiotiche andassero intraprese (o dopo quanto sospese) evidenziavano una sostanziale difformità di risposte.

Rispetto invece all’indicazione alla terapia antibiotica empirica in caso di sospetta polmonite per la riduzione della dispnea e delle secrezioni respiratorie (e quindi per il controllo dei sintomi) è interessante notare che tutti gli specialisti esprimevano accordo, tranne gli specialisti in Malattie Infettive.

Analisi del gruppo di esperti: si confermava l’importanza di fornire indicazioni di buona pratica sulla durata della terapia antibiotica in specifici scenari clinici, quali le infezioni delle vie urinarie e le polmoniti.

Pianificazione Condivisa delle Cure e Servizi Territoriali

Tutti i professionisti partecipanti concordavano ampiamente, in caso di paziente *non competent*, sulla condivisione della pianificazione di cura con il rappresentante legale (fiduciario, amministratore di sostegno, tutore, curatore), quando presente.

Si confermava purtroppo, nella grande maggioranza delle risposte, che ad oggi mancano nei Servizi Ospedalieri e Territoriali criteri validati e condivisi per il trattamento di condizioni infettive nella popolazione di pazienti considerata.

Analisi del gruppo di esperti: si confermava la necessità di evidenziare l'importanza della promozione di una cultura medico-sanitaria promuovente la pianificazione condivisa delle cure e la tutela delle persone *non competent*.

La conferma della carenza di criteri nei Servizi Sanitari utili alla gestione della tematica in oggetto confermava infine una difformità di approccio dei diversi territori e setting di cura.

La febbre in un contesto clinico di fine vita

Come è noto, la febbre è espressione di un'alterata termoregolazione che porta a un'elevazione della temperatura corporea, con un andamento del tutto variabile e in risposta a vari stimoli esogeni ed endogeni. Le citochine pirogene, che sono i mediatori molecolari dell'innalzamento della temperatura corporea, sono infatti prodotte da infezioni, infiammazioni a patogenesi non-infettiva (come molte malattie autoimmuni), traumi, necrosi dei tessuti e neoplasie. Ad esempio, in tutte le situazioni in cui vi sia una necrosi tumorale accelerata, è molto comune la presenza di febbre per l'elevata produzione di citochine. Per contro, in molte situazioni di anergia, la febbre è un segno poco sensibile di infezione per la scarsa risposta dell'organismo allo stimolo esogeno. Anche i farmaci, seppur raramente, possono provocare febbre.

Una delle più comuni cause di febbre sono le infezioni batteriche. Un errore che frequentemente si riscontra nella pratica clinica è quello di attribuire tuttavia sempre al segno clinico febbre il significato di sospetta infezione batterica con conseguenti decisioni terapeutiche inappropriate.

In un contesto di cure palliative, la scarsa sensibilità e specificità della febbre come segno di infezione batterica è ancora più accentuato ed è importante tenerne conto sia per l'eccesso che per il difetto di prescrizione di terapia antibiotica che ne può conseguire. Vi sono poche evidenze di letteratura sulla valutazione della febbre e il trattamento con terapia antibiotica empirica in un contesto di fine vita. In uno dei pochi lavori che hanno esplorato il tema in hospice, oltre l'80% degli episodi febbrili sono stati trattati con terapia antibiotica empirica, risultata inadeguata nel 45% degli episodi¹¹.

Come in tutte le condizioni, anche in un contesto di fine vita, è necessario valutare le caratteristiche della febbre, i sintomi di accompagnamento, i tempi di comparsa e l'eventuale risposta a terapie sintomatiche o specifiche. Anche gli esami di laboratorio e strumentali, se appropriati in ordine alla prognosi e al setting assistenziale, sono utili a orientare la diagnosi. In ogni caso, è necessario evitare l'automatismo terapeutico che talvolta induce a prescrivere un antibiotico in qualunque condizione febbrile che duri più di qualche giorno. La tentazione di una prescrizione "generosa" è anche incoraggiata dalla buona tollerabilità generale degli antibiotici, che nasconde tuttavia una minaccia di tipo epidemiologico e di tipo microbiologico sia per il singolo paziente che per la collettività. Per contro, se il sospetto di infezione batterica è forte, anche in un contesto di fine vita è opportuna la prescrizione di una terapia antibiotica, se il controllo dell'infezione può contribuire al benessere del

paziente, riducendo i disturbi e le sofferenze che accompagnano gli ultimi giorni di vita. Oltre a un'attenta valutazione delle indicazioni ad una terapia antibiotica, va naturalmente considerata l'opportunità di un trattamento sintomatico della febbre, per ridurre il disagio legato al sintomo stesso.

Peculiarità dei principali setting di cura

Reparti Internistici

In Italia, i reparti di Medicina Interna, sono diventati uno dei principali luoghi di cura di malati complessi, ricoverati più volte nel corso dell'anno e frequentemente fino alle fasi finali della loro vita¹².

La mortalità ospedaliera in Medicina Interna è ancora elevata, la qualità di vita e di morte in questi setting a volte sono sub-ottimali, e la sproporzione e inappropriata delle indagini e terapie su malati a fine vita porta ad un aumento esponenziale dei costi^{13,14}, essendo malati spesso "sovradagnosticati" e "sovratrattati" con incremento delle sofferenze nel fine vita.

I pazienti che muoiono nei reparti internistici sono ancora principalmente non oncologici e sono soprattutto queste persone che accedono tardivamente ad un percorso di cure palliative, a una pianificazione condivisa delle cure, a una rimodulazione terapeutica che inevitabilmente comprende anche una riflessione sul corretto utilizzo di terapie antibiotiche.

L'uso di terapie antibiotiche in ambito internistico si conferma frequente in letteratura e l'impiego appropriato assume quindi particolare rilevanza. Se ciò è vero per tutti i pazienti, a maggior ragione si applica al malato a fine vita.

Setting domiciliare e setting hospice

La somministrazione di terapia antibiotica parenterale in pazienti in condizione di fine vita assistiti in regime di cure domiciliari registra difficoltà ascrivibili a diverse cause.

La difformità dei modelli assistenziali domiciliari (sia come Assistenza Domiciliare in senso lato che Assistenza Domiciliare di Cure Palliative) sul territorio italiano fa sì che possano esservi diversi fattori discriminanti rispetto all'approvvigionamento dal servizio farmaceutico aziendale al territorio.

Ciò rappresenta un fattore discriminante la possibilità di iniziare con appropriatezza una terapia antibiotica. Generalmente tale scelta si considera inappropriata se l'aspettativa di vita è brevissima (<72 ore), tranne nei casi in cui il beneficio clinico atteso è il controllo di sintomi, ad esempio il dolore o la dispnea¹⁵⁻¹⁷. Rispetto al setting hospice ad oggi non esistono invece criticità di tipo logistico o di approvvigionamento del farmaco.

La raccomandazione principale è la seguente: sia in ambito di setting domiciliare che in quello dell'hospice rimangono imprescindibili (indipendentemente dalle difficoltà organizzative correlate ai modelli assistenziali territoriali definiti) nella decisione se iniziare una terapia antibiotica nel fine vita:

- un'accurata valutazione prognostica, allo scopo di evitare come già più volte esplicitato, atti di futilità medica e per garantire esiti realmente efficaci in termini di prognosi *quoad vitam* e *quoad valetudinem*.
- la tutela dell'autonomia relazionale della diade paziente/caregiver e l'autonomia professionale del team di assistenza nel contesto di una relazione di Cura che sia di fatto un processo centrato sul malato e basato su un processo decisionale realmente condiviso.

Principali quadri sindromici nei pazienti a fine vita e indicazioni terapeutiche

Polmoniti

La polmonite è un'infezione acuta delle basse vie respiratorie. Considerando la possibilità piuttosto frequente di disfagia nel paziente a fine vita, un'evenienza che può manifestarsi è la polmonite *ab ingestis*. Essa si definisce come inalazione di materiale (alimentare o salivare) nell'albero respiratorio con produzione immediata di sintomi intensi (accesso di tosse e aumento di espettorazione). Considerando però che solo il 25% dei casi di *ab ingestis* evolve in polmonite batterica dopo 3-5 giorni, non è raccomandato l'inizio immediato di terapia antibiotica. Quest'ultima viene riservata ai casi in cui, dopo la comparsa dell'evento di aspirazione, compaiano o peggiorino dei sintomi respiratori, eventualmente associati a segni sistemici di infezione.

Nelle fasi terminali della vita, la comparsa di polmonite è un'evenienza frequente. Si può dire che un'infezione polmonare è la causa determinante finale di morte nella maggioranza dei pazienti e i dati autoptici confermano che oltre la metà dei pazienti trattati in un contesto di cure palliative presenta un quadro di polmonite terminale. E' importante riconoscere e condividere che la polmonite può far parte del naturale processo del morire¹⁸.

E' pertanto prioritario, nel caso di comparsa di polmonite nel paziente a fine vita, il controllo dei sintomi. A tal fine, un breve trattamento antibiotico, esclusivamente nel caso si sospetti una eziologia batterica, può contribuire alla riduzione di febbre, tosse e dispnea e al miglioramento generale del benessere del paziente¹⁹. Come per le altre infezioni batteriche, anche nella gestione della polmonite è prioritario privilegiare una terapia orale (anche in forma di soluzione o spezzando le compresse per migliorarne l'ingestione), quando possibile, o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Box 1). In un contesto di fine-vita è spesso difficile ottenere una diagnosi etiologica di polmonite, che consentirebbe una terapia mirata. In tabella sono indicati gli schemi di possibile terapia antibiotica empirica.

La durata ottimale è di 5 giorni.

	Orale	Impossibilità a deglutire
Sospetta riacutizzazione di BPCO	Generalmente solo aerosol ed eventuale terapia steroidea; qualora dispnea e aumento delle secrezioni bronchiali: Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 8 ore	Levofloxacina 750 mg ogni 24 ore ev Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr o 2 gr ogni 8 ore
Sospetta polmonite batterica	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 8 ore + Azitromicina 500 mg al giorno	Ceftriaxone 2 gr ev + Azitromicina 500 mg ogni 24 ore ev oppure Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ev ogni 6-8 ore
Sospetta polmonite ab ingestis	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 8 ore	Amoxicillina/ac clavulanico 1gr o 2 gr ogni 8 ore oppure Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ev ogni 6-8 ore
Sospetta polmonite batterica con precedenti isolamenti di <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ciprofloxacina 750 mg ogni 12 ore al giorno	Ciprofloxacina 400 mg ev ogni 8 ore

Tabella 5. Schemi di terapia antibiotica empirica per polmoniti a fine vita

Infezioni delle vie urinarie

Le infezioni delle vie urinarie sono le più frequenti assieme a quelle polmonari nel paziente a fine vita, soprattutto nel paziente portatore di catetere vescicale. Sono inoltre spesso causa diretta di dolore o malessere e in questo caso una terapia antibiotica diventa un modo per dare al paziente un rapido sollievo.

La diagnosi di infezione delle vie urinarie è una diagnosi clinica e si basa sul rilievo di segni e sintomi e non sulla ricerca di batteriuria o leucocituria. Pertanto, è utile effettuare l'urinocoltura solo in presenza di sintomi e se il setting assistenziale lo consente.

Nell'ambito del fine vita/ridotta aspettativa di vita, nel caso in cui si ritenga necessario somministrare un antibiotico per alleviare la sintomatologia e/o eradicare l'infezione, è opportuno privilegiare la terapia per via orale. Nel caso la terapia orale non sia percorribile (impossibilità a deglutire), diventa importante favorire la somministrazione endovenosa in mono-somministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Box 1). La terapia delle infezioni urinarie ordinariamente deve essere una terapia mirata. Qualora non sia praticabile effettuare un'urinocoltura (oppure nell'attesa del risultato) si possono adottare gli schemi di terapia antibiotica empirica indicati in tabella 6. Se il paziente ha un'urinocoltura recente (<60 giorni) effettuata per qualche ragione al di fuori dell'episodio in atto e non è possibile o opportuno ripetere l'urinocoltura, può essere ragionevole effettuare una terapia antibiotica sulla base dell'isolamento precedente.

La durata della terapia antibiotica delle infezioni delle vie urinarie non deve superare i 3-7 gg.

	Via orale	Impossibilità a deglutire
IVU	Fosfomicina 3 gr die oppure Cotrimossazolo 800/160 mg 1 c ogni 12 ore	Ceftriaxone 2 gr ev oppure Levofloxacina 750 mg ev oppure Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ev ogni 6-8 ore

Tabella 6. Schemi di terapia antibiotica empirica delle infezioni delle vie urinarie a fine vita

Infezioni cutanee e dei tessuti molli

La cute e i tessuti molli sono una delle sedi più frequenti di infezioni batteriche.

Da un punto di vista di diagnosi eziologica va ricordato che i tamponi eseguiti sulla superficie delle lesioni/ferite/ulcere e/o dai tramiti fistolosi non rappresentano campioni idonei. Nei pazienti con ulcere croniche su base vascolare e/o con lesioni da pressione non è indicata l'esecuzione di tamponi di routine né una terapia antibiotica, in quanto tutte le ulcere croniche sono colonizzate (così come la cute). Le infezioni di cute e tessuti molli si classificano in ordine alla gravità e alla eventuale ascessualizzazione. Le infezioni più gravi sono quelle necrotizzanti, a letalità elevatissima se non trattate chirurgicamente in tempi brevi. Anche le infezioni NON necrotizzanti purulente solitamente richiedono un approccio chirurgico. Nei pazienti in fine vita l'approccio chirurgico va contestualizzato rispetto ad obiettivi di sollievo generale e qualità di vita, in accordo con il sistema valoriale del paziente (tabella 7).

Nell'ambito del fine vita/ridotta aspettativa di vita, nel caso in cui si ritenga necessario somministrare un antibiotico per alleviare la sintomatologia e/o eradicare l'infezione, è opportuno privilegiare la terapia per via orale. Nel caso la terapia orale non sia percorribile (impossibilità a deglutire), diventa importante favorire la somministrazione endovenosa in mono-somministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Box 1).

La durata della terapia antibiotica delle infezioni di cute e tessuti molli non complicate solitamente è di 3-7 giorni.

Tipo Infezione	Antibiotico e dosaggio	
	Via orale	Impossibilità a deglutire
Infezioni NON necrotizzanti e NON purulente	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 8 ore	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr o 2 gr ogni 8 ore) oppure Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore
Infezioni NON necrotizzanti PURULENTE	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 8 ore oppure doxiciclina 100 mg ogni 12 ore oppure cotrimoxazolo 800/160 1 cp ogni 12 ore	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr o 2 gr ogni 8 ore ± teicoplanina 6-8 mg/kg ogni 24h (oppure vancomicina 15 mg/Kg in 2 ore e poi in infusione continua) oppure Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore ± teicoplanina 6-8 mg/kg ogni 24h
Infezioni NECROTIZZANTI	---	Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore + daptomicina 8-12 mg/kg ogni 24 ore)

Tabella 7. Schemi di terapia antibiotica empirica delle infezioni di cute e tessuti molli

Infezioni addominali

Le infezioni addominali sono infiammazioni acute di alcuni degli organi addominali: fra le più comuni ci sono la colecistite e la colangite, l'ascesso epatico, la diverticolite, l'appendicite. In tutte le infezioni addominali si possono presentarsi nausea e vomito e possono essere presenti febbre (> 38,0 °C), brivido e dolore addominale.

In tutti i pazienti con infezioni addominali un ruolo cruciale è deputato all'individuazione e all'eliminazione del focolaio settico. Nei pazienti a fine vita la bonifica del focolaio va contestualizzata rispetto ad obiettivi di sollievo generale e qualità di vita, in accordo con il sistema valoriale del paziente.

Nel paziente recentemente ospedalizzato e/o sottoposto a terapia antibiotica, uno degli agenti eziologici più frequenti di infezione addominale è il *Clostridioides difficile* che può provocare una colite con diversi gradi di severità e che può essere trattata con terapia antibiotica orale, spesso con rapida risoluzione dei sintomi (tabella 8).

Nell'ambito del fine vita/ridotta aspettativa di vita, nel caso in cui si ritenga necessario somministrare un antibiotico per alleviare la sintomatologia e/o eradicare l'infezione, è opportuno

privilegiare la terapia per via orale. Nel caso la terapia orale non sia percorribile (impossibilità a deglutire), diventa importante favorire la somministrazione endovenosa in mono-somministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Box 1).

Tipo Infezione	Antibiotico e dosaggio	
	Via orale	Impossibilità a deglutire
Colecistite e/o colangite	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 6-8 ore (in alternativa Ciprofloxacina 500 mg ogni 12 ore + Metronidazolo 500 mg ogni 8 ore)	Ceftriaxone 2 gr ev + Metronidazolo 500 mg ogni 8 ore Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore
Appendicite	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 6-8 ore	Ceftriaxone 2 gr + Metronidazolo 500 mg ogni 8 ore ev Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore
Diverticolite	Amoxicillina/ac clavulanico 1 gr ogni 6-8 ore per via orale	Ceftriaxone 2 gr ev + Metronidazolo 500 mg ogni 8 ore Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore
Colite da Clostridioides difficile	Vancomicina 125 mg ogni 6 ore per via orale + reidratazione + sospensione eventuale terapia antibiotica (laddove possibile) + sospensione eventuali inibitori di pompa protonica oppure Fidaxomicina 200 mg ogni 12 ore + reidratazione + sospensione eventuale terapia antibiotica (laddove possibile) + sospensione eventuali inibitori di pompa protonica	

Tabella 8. Trattamento delle Infezioni addominali a fine vita

Infezioni associate a cateteri vascolari centrali (CVC) nei pazienti in EoL

Più che in altre situazioni di infezione batterica accertata o sospetta, le infezioni dei CVC richiedono una particolare attenzione nella valutazione prognostica sull'attesa di vita immediatamente precedente l'evento settico. Se vi è una prospettiva di vita comunque superiore ai 7 giorni, e comunque inserendo sempre le decisioni nel contesto di pianificazione delle cure e sistema valoriale del paziente, la sospetta infezione batteriemia del CVC andrà trattata in modo attivo, prioritariamente con la rimozione dell'impianto.

Infezioni del sito d'inserzione del CVC

La rimozione del CVC non è necessaria nella maggior parte dei casi di infezione del solo sito di inserzione. Se l'infiammazione locale peggiora è indicata la somministrazione di antibiotici per via sistemica (vedi capitolo infezioni tessuti molli)²⁰.

Infezioni batteriemiche del CVC (CRBSI o CVC-BSI)

Queste condizioni richiedono nella maggior parte dei casi la rimozione dell'impianto e terapia antibiotica mirata. Le CVC-BSI (Central Venous Catheter-Blood Systemic Infection) sono caratterizzate generalmente da febbre e brividi, possono provocare instabilità emodinamica e sepsi; sono più frequenti in caso di cateteri non tunnelizzati e, soprattutto, si associano alla durata protratta del cateterismo vascolare²¹. La diagnosi si basa sulla positività delle emocolture eseguite possibilmente sia da vena periferica (almeno due prelievi) che da CVC (almeno un prelievo), oppure sulla positività del differential-time-to positivity (> 2 h di differenza nella positivizzazione della emocoltura da CVC rispetto all'emocoltura da vena periferica).

Il trattamento delle CVC-BSI consiste nella rimozione del CVC e nella terapia antibiotica per via sistemica. La terapia antibiotica empirica deve essere iniziata dopo l'esecuzione delle emocolture e poi ottimizzata in base ai risultati microbiologici ottenuti²².

Se la rimozione del CVC non è praticabile (assenza di siti alternativi per stenosi vascolare o locali fenomeni fibrotici, diatesi emorragica o rifiuto del paziente) è consigliabile l'infusione dell'antibiotico attraverso il CVC infetto (se il patrimonio venoso periferico è compromesso) o la 'antibiotic lock therapy' da effettuarsi da team esperti.

Il salvataggio del CVC è in ogni caso un'opzione alternativa in caso di CVC-BSI non complicate dovute a stafilococchi coagulasi-negativi o Enterobacterales.

Antibiotici in infusione continua endovena o per via sottocutanea

Per alcuni antibiotici è possibile la somministrazione parenterale (endovenosa o sottocutanea) attraverso sistemi di pompe elastomeriche, modalità particolarmente vantaggiose in alcuni pazienti a fine vita assistiti nel proprio domicilio, o di infusione continua endovenosa²³. La somministrazione endovenosa attraverso sistemi di pompe elastomeriche è particolarmente vantaggiosa quando non è possibile garantire plurisomministrazioni quotidiane ev.

I sistemi elastomerici sono dispositivi medici monouso. La velocità d'infusione (flusso nominale) e la durata (tempo di erogazione nominale) sono quelle indicate su ogni singolo dispositivo e riportate in scheda tecnica. Sono provvisti di un serbatoio biocompatibile con relative informazioni su compatibilità e stabilità per ogni singolo principio attivo. L'equipaggiamento richiesto è semplice e consiste in aghi butterfly (21-23 gauge), cannula/raccordo di teflon e un sistema di delivery (pompa, elastomero o altro). Le sedi d'infusione indicate sono l'addome, le cosce, la parte superiore delle braccia e le aree scapolari. Importante ruotare le sedi coinvolte ogni 3-4 giorni o prima se compare flogosi. Il farmaco può essere diluito in NaCl 0,9% - 0,45% o in glucosio 5%. La velocità d'infusione deve essere pari a 1 mL/min fino ad un massimo di 1,5 l/die in una stessa sede²⁴.

Nel Box 1 sono illustrati gli antibiotici che possono essere infusi per via endovenosa continuativa.

La somministrazione degli antibiotici per via sottocutanea (cosiddetta ipodermoclisi) costituisce una alternativa nelle situazioni in cui non si dispone di un accesso endovenoso e non è realizzabile la somministrazione degli antibiotici per via orale. E' indicata nell'assistenza del paziente domiciliato

con infezioni non severe e viene utilizzata, in particolare in Francia, nel paziente geriatrico e in ambito palliativo. La somministrazione per via sottocutanea è necessariamente protratta nel tempo e quindi vanno utilizzati gli antibiotici tempo-dipendenti (betalattamici e glicopeptidi) mentre è sconsigliato l'impiego di antibiotici concentrazione dipendenti (fluorochinolonici e aminoglicosidi) che richiedono tempi rapidi di somministrazione^{25,26}. Gli antibiotici collaudati per questa via sono tre: il ceftriaxone, l'ertapenem e la teicoplanina; per altri antibiotici, ad es. ceftazidime o piperacillina/tazobactam, gli studi clinici sono preliminari²⁷ (Box 2).

Box 1. Stabilità di antimicrobici somministrabili tramite elastomero di poliisoprene per via parenterale

Antimicrobico	Diluente	Concentrazione massima	Schermatura luce	Stabilità	
				Temperatura (°C)	ore
Ampicillina	NaCl 0.9% SG 5%	20 mg/ml	No	25-31	24
Cefazolina	NaCl 0.9% SG 5%	20 mg/ml	No	25-31	24
Ceftriaxone	NaCl 0.9%	40 mg/ml	No	31	24
Ceftazidime	NaCl 0.9%	40 mg/ml	No	/	24
Cefepime	NaCl 0.9%	20 mg/ml	No	/	24
Oxacillina	NaCl 0.9% SG 5%	60 mg/ml	No	25	24
Piperacillina/ Tazobactam	NaCl 0.9% SG 5 %	10 mg/ml 80 mg/ml	Si	31	24
Vancomicina	NaCl 0.9%	15 mg/ml	No	25-33	24
Caspofungina	NaCl 0.9%	0,5 mg/ml	No	/	24
Fluconazolo	già diluito	2 mg/ml	No	/	24

NB si presti attenzione che la stabilità in elastomero di poliisoprene potrebbe non corrispondere alla stabilità del farmaco infuso mediante altri dispositivi, ad es. pompe d'infusione.

Box 2. Antibiotici che possono essere infusi sottocute

Farmaco	Dose	Velocità infusione
CEFTRIAZONE	1-2 gr/24 h, diluito in 50 ml di NaCl 0,9% o glucosata 5%	30 minuti
ERTAPENEM	1 gr/24 h, diluito in 50 ml di NaCl 0.9% o glucosata 5%	30 minuti
TEICOPLANINA	6-12 mg /kg/24 h diluito in 50-100 ml di NaCl 0,9%,	30-60 minuti (dopo dose carico <u>EV</u> 6-12 mg/kg/12 h per 48 h)

BIBLIOGRAFIA

1. Schneiderman LJ. Defining Medical Futility and Improving Medical Care. *J Bioeth Inq* . 2011 Jun;8(2):123-131. doi: 10.1007/s11673-011-9293-3
2. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med* . 1990 Jun 15;112(12):949-54. doi: 10.7326/0003-4819-112-12-949
3. Jecker NS, Schneiderman LJ. Futility and rationing *Am J Med* . 1992 Feb;92(2):189-96. doi: 10.1016/0002-9343(92)90111-n.
4. McMillan J. Futility: a perennial issue for medical ethics *J Med Ethics* . 2021 Oct;47(10):649. doi: 10.1136/medethics-2021-107866.
5. Jox RJ, Schaidler A, Marckmann G, Borasio GD. Medical futility at the end of life: the perspectives of intensive care and palliative care clinicians. *J Med Ethics* .2012 Sep;38(9):540-5. doi: 10.1136/medethics-2011-100479
6. Kopar PK, Visani A, Kyler Squirrel K, Brown DE. Addressing Futility: A Practical Approach. *Crit Care Explor*. 2022 Jul 1;4(7):e0706. doi: 10.1097/CCE.0000000000000706.
7. Mori M, Morita T, Bruera E, Hui D. Prognostication of the Last Days of Life. *Cancer Res Treat*. 2022 Jul;54(3):631-643. doi: 10.4143/crt.2021.1573.
8. Hosoi T, Ozone S, Hamano J, Maruo K, Maeno T. Prediction Models for Impending Death Using Physical Signs and Vital Signs in Noncancer Patients: A Prospective Longitudinal Observational Study. *Palliat Med Rep*. 2021 Oct 21;2(1):287-295. doi: 10.1089/pmr.2021.0029. eCollection 2021.
9. Hui D, Hess K, dos Santos R, Chisholm G, Bruera E. A diagnostic model for impending death in cancer patients: Preliminary report. *Cancer*. 2015 Nov 1;121(21):3914-21. doi: 10.1002/cncr.29602. Epub 2015 Jul 28.
10. Hosoi T, Sachiko Ozone S, Hamano J. Variations in vital signs at the end of life in non-cancer patients: a retrospective study *Ann Palliat Med*. 2020 Sep;9(5):2678-2683. doi: 10.21037/apm-20-1054. Epub 2020 Aug 19.
11. Chen LK, Yu-Ching C, et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Supp Care Cancer*. 2002; 10: 538-541
12. Carbone M, Gilioli F, Antonione R. Le cure palliative nel malato internistico: focus sulle malattie croniche in fase avanzata. *FADOI - Quaderni dell'IJM* 2022
13. Rhodes RL, Tindall K, Xuan L, Paulk ME, Halm EA. Communication about advance directives and end-of-life care options among inter- nal medicine residents. *Am J Hosp Palliat Care* 2015; 32(3):262–268. doi:10.1177/1049909113517163
14. Oluyase AO, Higginson IJ, Yi D, Gao W, Evans CJ, Grande G, Todd C, Costantini M, Murtagh FEM, Bajwah S. Hospital-based specialist palliative care compared with usual care for adults with advanced illness and their caregivers: a systematic review. *Southampton (UK): NIHR Journals Library*; 2021 May.
15. Vaughan L et al “Ethical and clinical Considerations in treating Infections at the End of life. *J Hospice and Palliative Nursing* 2019 Apr;21 (2): 110-115
16. Infection management Guidelines Empirical Antibiotic Therapy in Adult, NHS 2020
17. Infection Management in Adults, Primary Care, NHSGGC, 24/08/2022
18. Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med*. 2007 Aug;10(4):894-8.

19. Odagiri T, Maeda I, Mori M, et al. Effects of Antibiotics on Respiratory Symptoms in Terminally Ill Cancer Patients With Pneumonia: A Multicenter Cohort Study. *Am J Hosp Palliat Care* 2022 Sep;39(9):1082-1089
20. Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 up-date by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 49:1-45
21. Bouza E, Garnacho-Montero J, del Pozo JL, et al. Diagnosis and treatment of catheter-related bloodstream infection: clinical guidelines of the Spanish Society of Infectious Diseases and Clinical Microbiology (SEIMC) and the Spanish Society of Intensive and Critical Care Medicine and Coronary Units (SEMICYUC). *Med Intensiva* 2018; 42:5-36
22. Calderwood MS. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: treatment. UpToDate Jun 28, 2023
23. Farmer ECW, Seaton RA. Recent innovations a new applications of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021; 19:55-64.
24. Azienda Regionale di Coordinamento per la Salute Regione Autonoma Friuli Venezia Giulia; Rete Cure Sicure FVG - Direzione centrale salute, politiche sociali e disabilità. *Raccomandazioni per la gestione dei sistemi elastomerici di infusione*. Versione 0 del 07/12/2018.
<https://arcs.sanita.fvg.it/media/uploads/2020/05/15/Raccomandazioni%20per%20la%20gestione%20dei%20sistemi%20elastomerici%20di%20infusione.pdf>
25. Samad EL, Y, Lanoix JP, Bennis Y et al. Tolerability and plasma drug level monitoring of prolonged subcutaneous teicoplanin treatment for bone and joint infections. *Antimicrob Ag Chemother* 2016; 60:6365-8
26. Colin E, Baldolli A, Verdon R et al. Subcutaneously administered antibiotics. *Med Mal Infect* 2020; 50:231-42
27. Jumpertz M, Guilhaumou R, Million M et al. Subcutaneously administered antibiotics: a review, *J Antimicrob Chemother* 2022; 78:1-7.