

ANTIBIOTERAPIA ÎN ÎNGRIJIREA PALIATIVĂ: BENEFICIU SAU RISC?

**Conf. Univ. Dr. Olivian Stovicek
Medic specialist farmacologie clinica
Universitatea Titu Maiorescu București**

22 oct 2022

- Infecțiile nosocomiale au fost observate în 74,3% din cazuri și 92,0% dintre pacienți au utilizat antibiotice. Durata medie de utilizare a antibioticelor a fost de $23,13 \pm 18,06$ zile;
- Utilizarea antibioticelor pentru tratamentul agresiv al infecțiilor în îngrijirea paliativă este contraindicată, deoarece se opune adevăratei filozofii a îngrijirilor paliative.

Dagli O, Tasdemir E, Ulutasdemir N. Palliative care infections and antibiotic cost: a vicious circle. Aging Male. 2020 Jun;23(2):98-105. doi: 10.1080/13685538.2019.1575353.

- Pacientii care necesită îngrijiri paliative sunt deosebit de vulnerabili la infecție din cauza disfuncției imune, în special după regimurile de chimioterapie la cei cu cancer, sau ca urmare a afecțiunilor multiple și a bolilor complexe
- 1/3 din acești pacienți dezvoltă infecții în timpul fazei finale de îngrijire, din care 36% - 84% primesc antibiotice

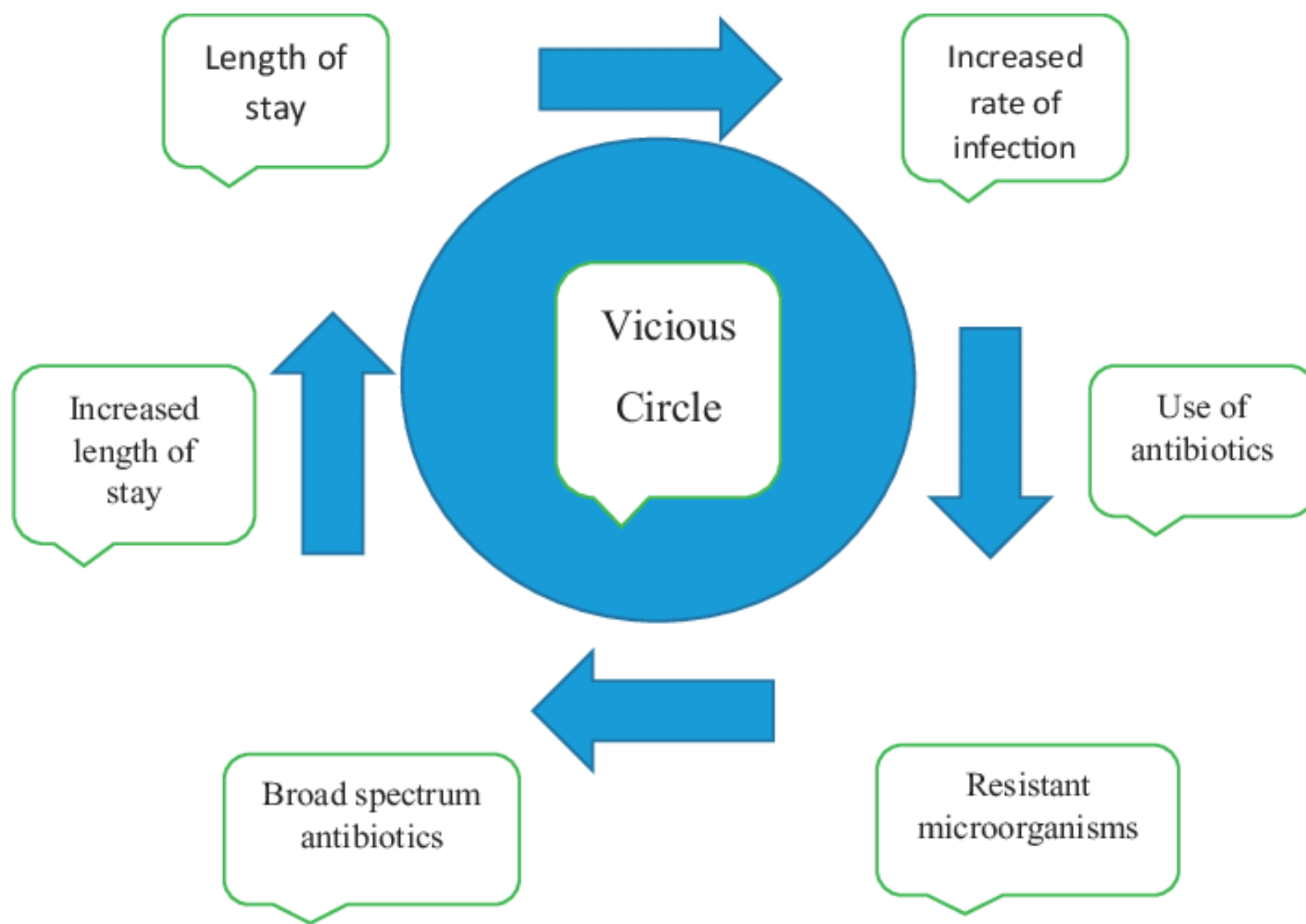
Gallardo R, Gamboa F, Feasibility of subcutaneous antibiotics for palliative care patients, 2017, DOI:10.15761/GDT.1000121 Corpus ID: 30003590

- Utilizarea antimicrobienulelor poate fi o dilemă etică, fiind dificil să decizi dacă să tratezi, să renunți sau să retragi tratamentul antimicrobian pentru o infecție.
- Administrarea antimicrobiene poate duce la rezultate adverse, dar cele două beneficii principale, supraviețuirea mai lungă și ameliorarea simptomelor, sunt principalele motive pentru care medicii prescriu antimicrobiene atunci când tratează pacienții cu boli terminale.

Macedo, F., Nunes, C., Ladeira, K. et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. Support Care Cancer 26, 1361–1367 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00520-018-4090-8>

END-OF-LIFE USE OF ANTIBIOTICS: A SURVEY ON HOW DOCTORS DECIDE

Clinical status PPS: Palliative Performance Scale GOLD D: score associated with more symptoms and poor lung function	Decision on introduction in cases of infection			Decision on withdrawal, maintenance of antibiotic spectrum in cases of non-response after 72 hours of introduction		
	N	Start antibiotics: N (%)	Do not start antibiotics: N (%)	N	Maintain or widen spectrum N (%)	Discontinue antibiotic N (%)
Bronchopneumonia in patients with cancer 50% PPS*	223	222 (99)	1 (0)	223	215 (96)	8 (3)
Urinary tract infection in patients with cancer 50% PPS	223	222 (99)	1 (0)	221	214 (96)	7 (3)
Bronchopneumonia in patients with cancer 30% PPS	223	196 (88)	27 (12)	224	153 (68)	71 (32)
Urinary tract infection in patients with cancer 30% PPS	222	198 (89)	24 (11)	220	140 (64)	80 (36)
Bronchopneumonia in patients with advanced Alzheimer ' s disease	221	122 (55)	99 (45)	220	98 (45)	122 (55)
Multiple organ and systemic failure in intensive care unit	NA	NA	NA	221	99 (45)	122 (55)
Bronchopneumonia in patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease GOLD D	220	206 (94)	14 (6)	220	158 (72)	62 (28)
Bronchopneumonia in patients with malignant cerebrovascular accident with severe sequelae	220	190 (86)	30 (14)	218	148 (68)	70 (32)
Urinary tract infection in malignant cerebrovascular event with severe sequelae	218	199 (91)	19 (9)	217	152 (70)	65 (30)

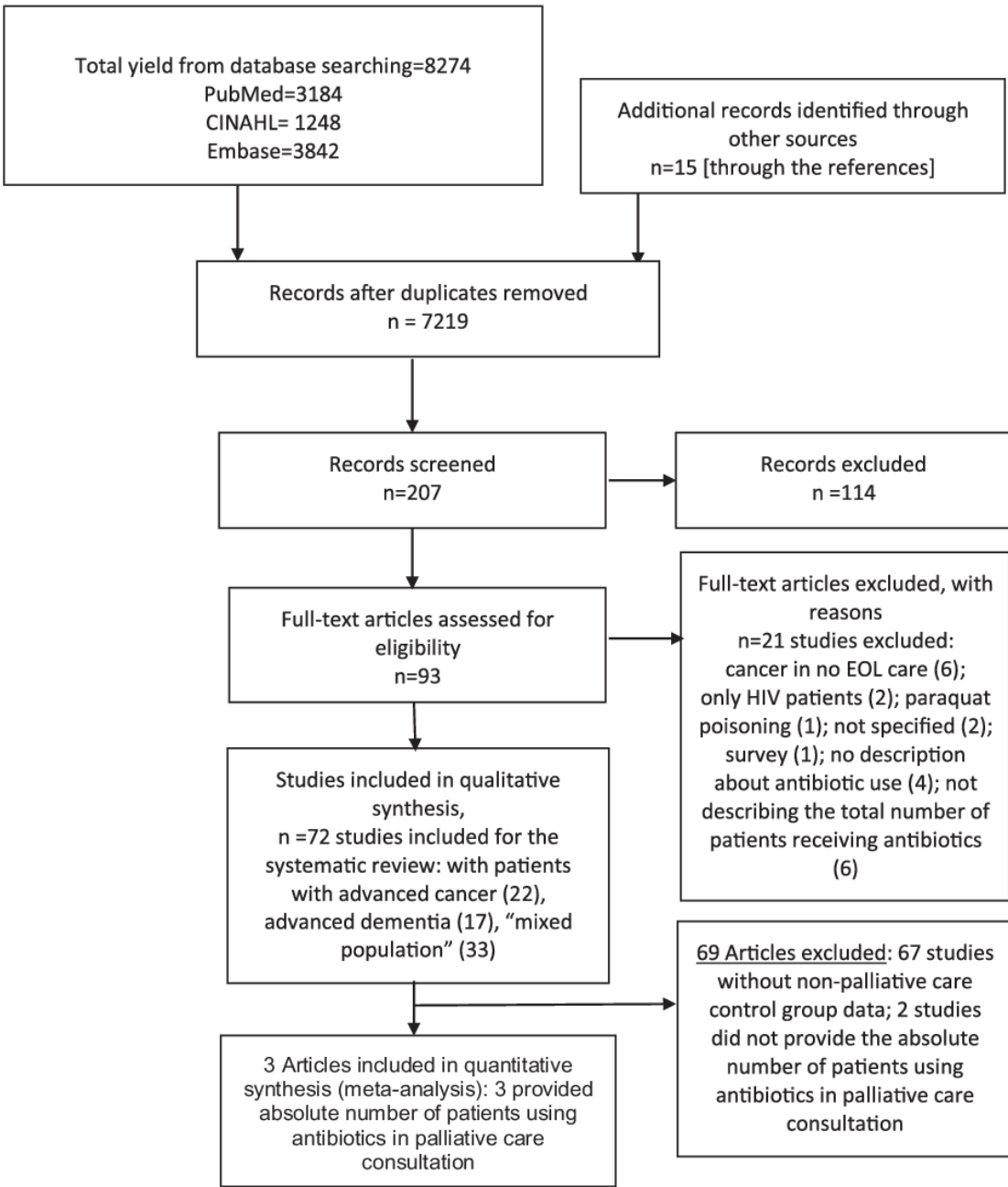


Identification

Screening

Eligibility

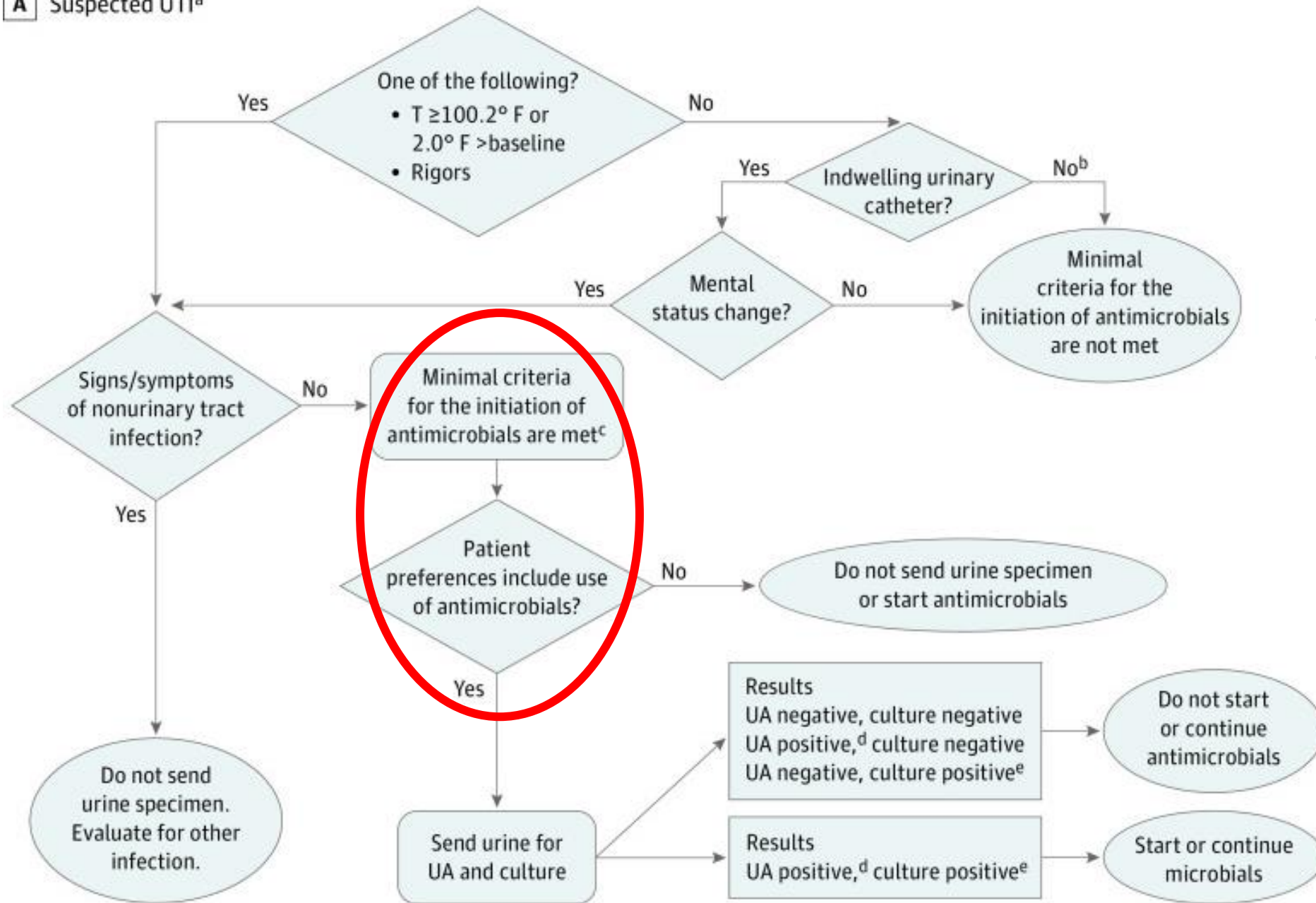
Included



- Metaanaliza (72 studii): 22 - cancer; 17 - demență avansată; 33 - „populații mixte” (insuficiență de organ, fragilitate sau multi-comorbiditati).
- 66,7% din studii au raportat utilizarea antibioticelor la >50% din toți pacienții.
- In cele 3 studii care au evaluat utilizarea antibioticelor în palliative care consultation (PCC), pacienții cu PCC au avut mai multe șanse să primească antibiotice în comparație cu pacienții care nu erau sub PCC (odds ratio 1,73; IC 95%, 1,02–2,93).
- Concluzie: Sunt necesare studii viitoare pentru a evalua beneficiile și riscurile utilizării antibioticelor în timpul îngrijirii EOL în diverse populații de pacienți.

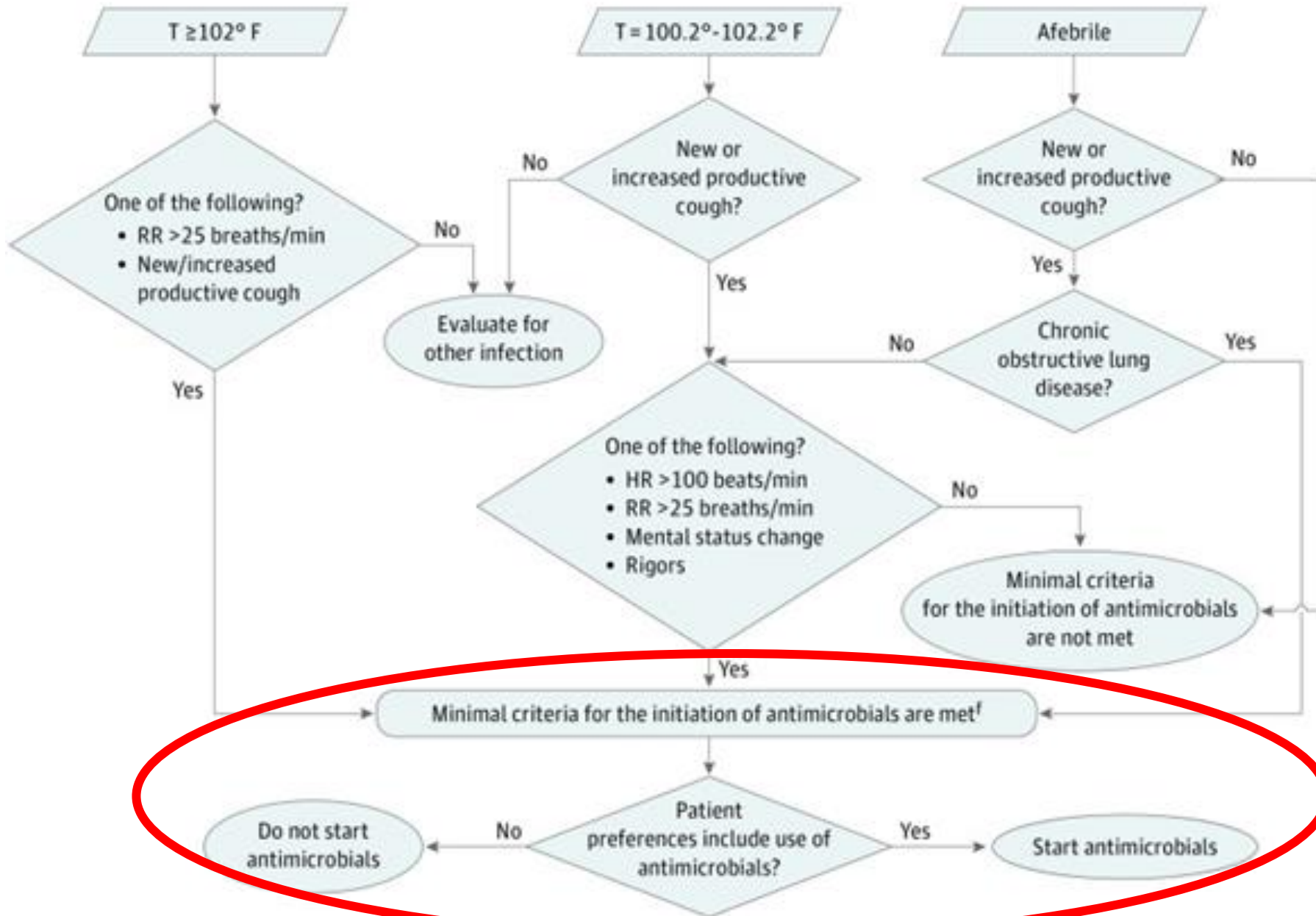
- Pacienții cu cancer avansat sunt foarte sensibili la infecții.
- Decizia de a trata o infecție activă sau suspectată sau de a întrerupe sau retrage un tratament cu antibiotice în îngrijirea la sfârșitul vieții poate fi dificilă. Pentru a cuantifica practicile de prescriere de antimicrobiene și procesele de luare a deciziilor în unitățile de îngrijire paliativă din Germania, a fost realizat un sondaj în unitatile de paliatie (448 pacienți)
- 63,8% din pacienti au primit o terapie cu antibiotic, iar in 19,6% din cazuri a fost documentată întreruperea unui tratament în curs.
- **Cele mai frecvente motive de intrerupere au fost: deteriorarea stării generale (41,4%), ineficiența terapiei (25,7%) și dorința explicită a pacientului (14,3%).**
- Inițierea terapiei a fost adesea decisă exclusiv de medici (decizie aparent mai usoara), în timp ce oprirea sau intreruperea antibioterapiei au necesitat mai des implicarea în procesul de luare a deciziilor a altor membri ai echipei.
- In practica clinică trebuie definite clar obiectivele tratamentului și criteriile de rezultat pentru a evalua mai bine necesitatea și succesul tratamentului antimicrobian.

A Suspected UTI^a



Management Algorithms for Suspected Urinary Tract Infections (UTIs) in Nursing Home Residents With Advanced Dementia

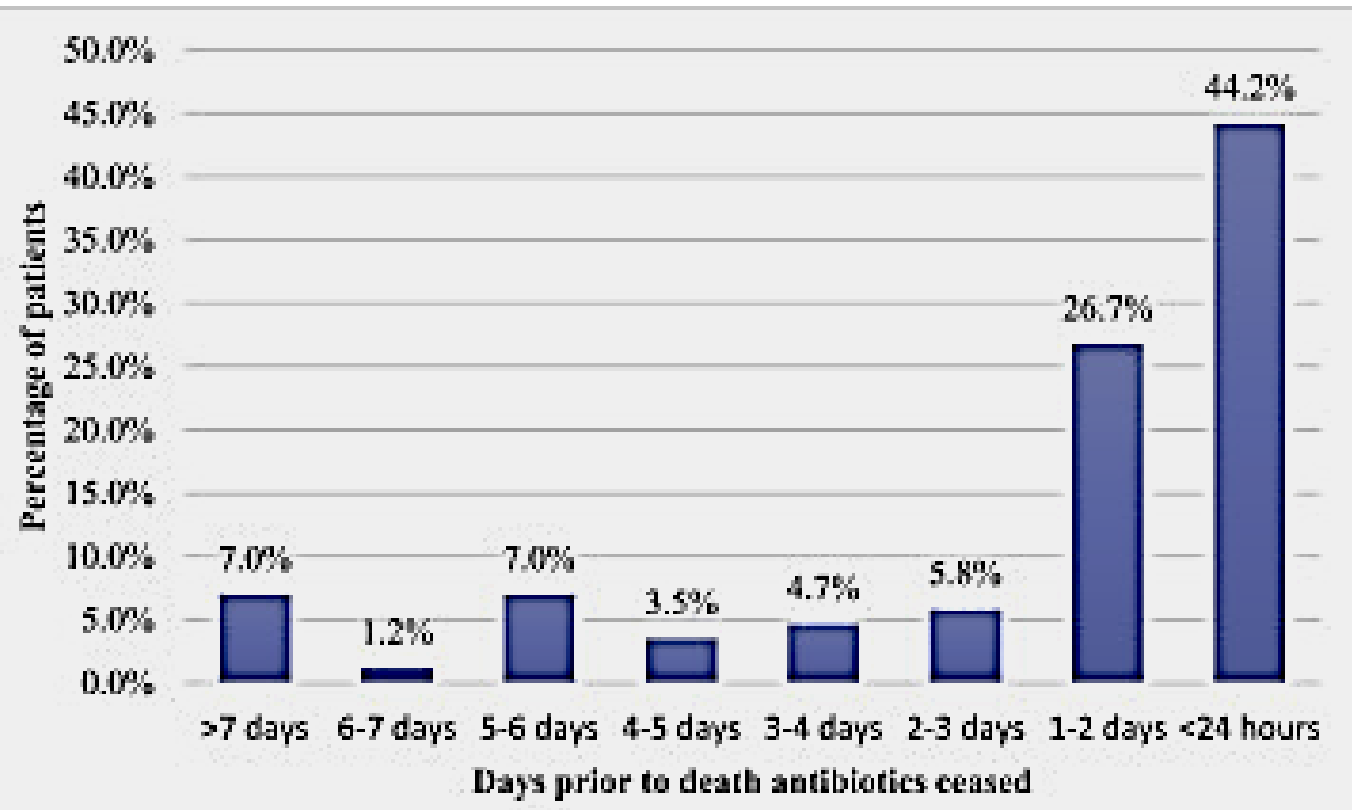
B Suspected LRI^a



Management Algorithms for Lower Respiratory Infections (LRIs) in Nursing Home Residents With Advanced Dementia

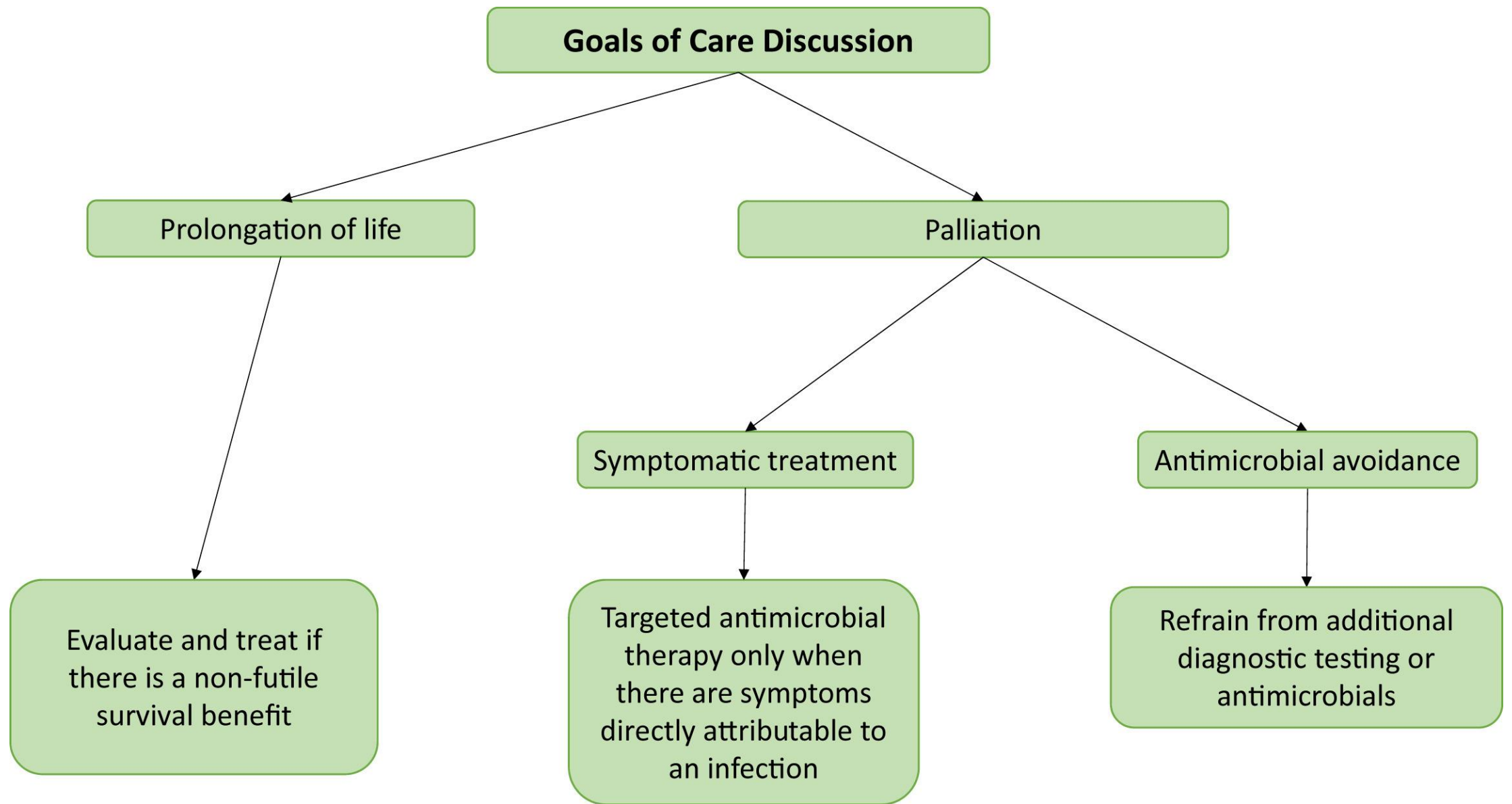
ALGORITMI DE MANAGEMENT PENTRU INFECȚII ALE TRACTULUI URINAR (ITU) ȘI INFECȚII ALE CĂILOR RESPIRATORII INFERIOARE (LRI) SUSPECTATE LA BĂTRÂNII CU DEMENTĂ AVANSATĂ

- CFU, colony-forming units; HR, heart rate; RR, respiratory rate; T, temperature; UA, urine analysis.
- A. Algoritmul se aplică pacienților cu demență care nu sunt în măsură să comunice în mod semnificativ informații despre simptomele tipice unei ITU (de exemplu, disurie, durere suprapubică). Numai prezența sau absența urinei tulburi și/sau mirositoare nu trebuie utilizată ca indicație pentru a trimite o probă de urină pentru evaluare sau pentru a începe un antimicrobian.
- B. Fără un cateter urinar permanent, schimbarea stării mentale în sine nu este un simptom adecvat pentru a susține un diagnostic de ITU.
- C. Antimicrobienele pot fi inițiate empiric în timp ce rezultatele probelor de urină sunt în așteptare.
- D. Analiza pozitivă a urinei $\geq 10\,000$ de globule albe/l sau dipstick-ul este pozitiv pentru globule albe, esterază leucocitară sau nitriți.
- E. Urocultură pozitivă: fără cateter urinar permanent $\geq 10^5$ CFU/mL pentru ≥ 1 organism bacterian; cu cateter urinar permanent $\geq 10^3$ CFU/mL.
- F. Un număr complet de celule sanguine cu radiografie diferențială și toracică poate să nu fie necesară pentru tratamentul antimicrobian empiric.



- Rezistența antimicrobiană este în creștere și există un imperativ internațional urgent de optimizare a utilizării în spitale.
- 137 pacienți, 53,3% bărbați, vârsta medie 81 de ani. 62,7% au primit antibiotice la sfârșitul vieții. Cel mai frecvent antibiotic prescris a fost piperacilină/tazobactam (41,9%). Cel mai frecvent loc de infecție a fost pulmonar (32,8%). 83 de pacienți (96,5%) au primit antibiotice intravenos.
- **33,7% pacienți au primit antibiotice după ce a fost documentată inutilitatea.**
- Utilizarea antibioticelor la sfârșitul vieții este frecventă, dar datele sunt limitate, iar optimizarea este complicată de considerente clinice/diagnostice, etice și umaniste.

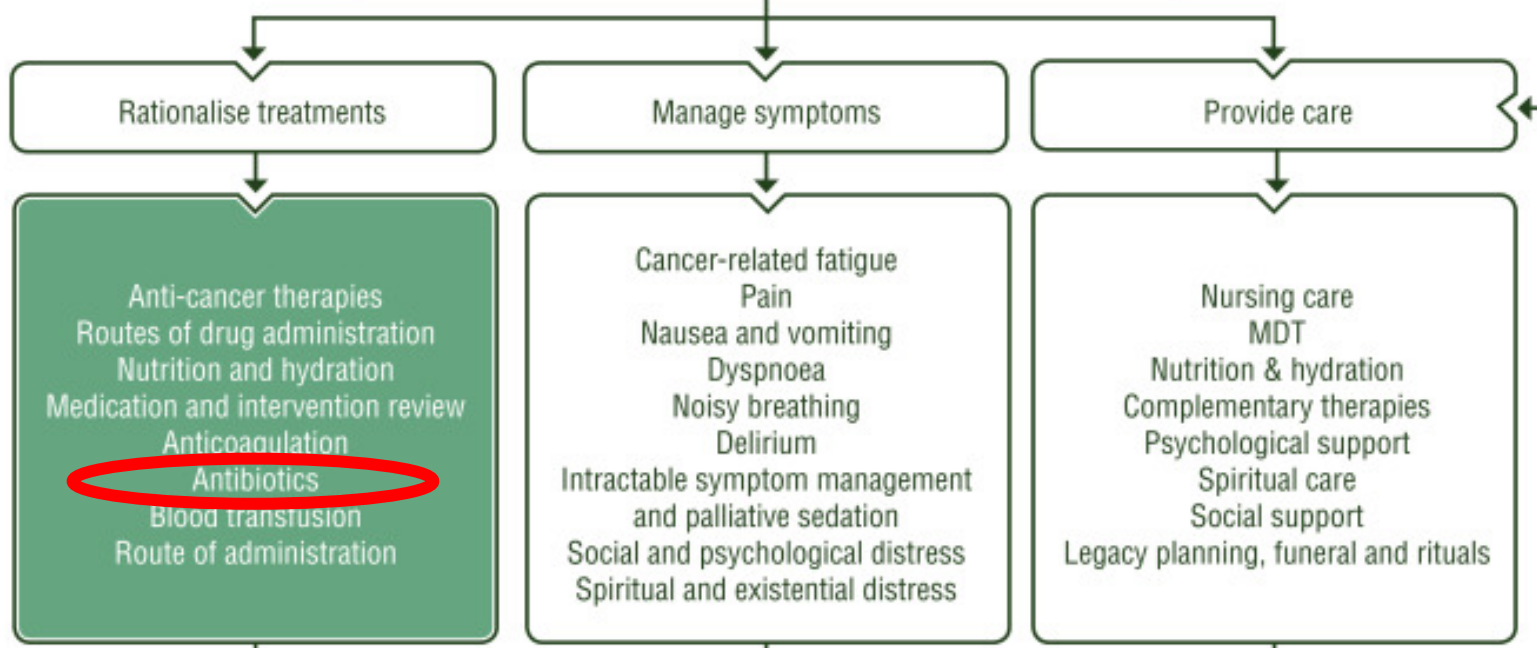
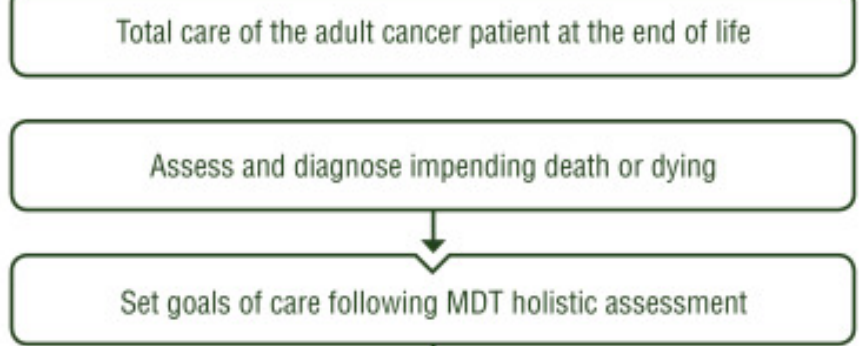
- Infecțiile la pacienții cu limite privind măsurile de susținere a vieții internați într-un centru terțiar de îngrijire sunt foarte răspândite, asociate cu utilizarea extinsă de antimicrobiene și internare îndelungată.
- 347 pacienți, vârsta medie de 68,5 ani, bărbați (59,94%), legați la pat (69,74%), alimentați cu tub (66,86%) și au necesitat catetere urinare permanente (61,96%). Numărul total de internări în primul an a fost de 498, durata medie de spitalizare fiind de 30 de zile.
- Cea mai frecventă infecție identificată a fost pneumonia (41,66%), urmată de infecțiile tractului urinar (27,16%). Cei mai frecvent identificați agenți patogeni au fost bacteriile Gram-negative (61,03%), cu o rată ridicată de organisme multirezistente (MDRO) (48,53%).
- **Mortalitatea la un an a fost de 86,4%.**
- Utilizarea antibioticului carbapenem și pneumonia au fost predictorii independenți utilizați pentru MDRO.
- Este necesară elaborarea de recomandări/îndrumări privind antibioterapia, revizuirea obiceiurilor de prescriere (în special) la pacienții vulnerabili, evaluarea și evitarea tratamentelor inutile.
- Scurtarea duratei terapiei poate fi făcută în siguranță pentru a reduce amenințarea în creștere rapidă pentru sănătatea publică a apariției MDRO.



Algoritm / linii directoare pentru managementul pacienților la EOL cu infecții suspectate

- Utilizarea agenților antimicrobieni ar trebui inclusă într-o discuție cuprinzătoare privind obiectivele îngrijirii, în mod ideal în timpul îngrijirii de rutină.
- Această conversație ar trebui să includă educația pacienților și a echipei interdisciplinare de îngrijire cu privire la riscurile și beneficiile testelor de diagnostic și ale terapiei antimicrobiene.
- Trebuie abordate toate opțiunile, inclusiv limitarea / oprirea antimicrobienei la utilizarea paliativă.
- Deciziile viitoare cu privire la utilizarea antimicrobiene ar trebui să țină cont de dorințele (în cunoștința de cauză) ale pacientului.
- Decizia antibioterapiei pentru o infecție suspectată, trebuie să ia în considerare speranța de viață a pacientului, simptomele dar și posibilitatea febrei neinfecțioase.
- Antimicrobienele nu sunt capabile să modifice progresia demenței avansate sau a cancerului, pot afecta sau nu timpul de supraviețuire la unele populații de pacienți și, dimpotrivă, pot prelungi suferința. În cazul simptomelor specifice unei infecții (disurie, odinofagie), este rezonabil să se ia în considerare tratamentul.
- Infecțiile tractului urinar, cel mai probabil, au ca rezultat ameliorarea simptomatică.
- Ar trebui utilizate căi de administrare non-parenterale, cu excepția cazului în care accesul intravenos este necesar pentru alte terapii (durere) sau există odinofagie severă.

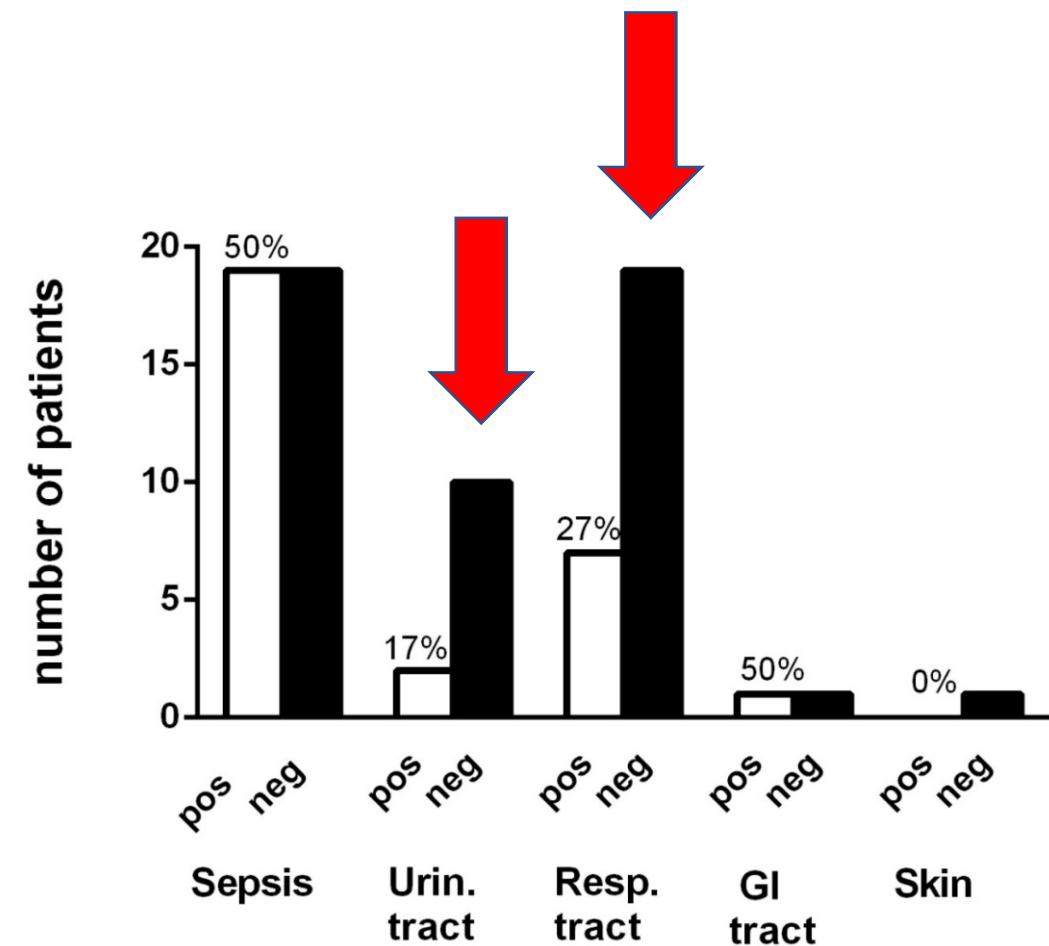
- 535 internări într-o unitate de îngrijiri paliative și hospice. 16,7% episoade cu febra din care 84,9% au fost tratate cu antibiotice. Starea de performanță Karnofsky (KPS), capacitatea de comunicare verbală (VCA) și Scala de Comă Glasgow (GCS) au fost toate compromise semnificativ la acești pacienți febrili.
- Deși KPS, VCA și GCS au fost similari între toți pacienții la data internării, acești parametri s-au agravat semnificativ în episoadele de febră care au fost lăsate netratate decât la cei tratați cu antibiotice. Pacienții fără tratament cu antibiotice au prezentat o supraviețuire medie mai scurtă (8,7 +/- 9,9 zile vs 14,6 +/- 13,1 zile; P = 0,03) și o rată a mortalității la 3 zile mai mare decât acei pacienți cu tratament cu antibiotice (50% vs 15,2%; P = 0,015).
- Utilizarea adecvată a antibioticelor poate determina scăderea febrei cu ameliorarea disconfortului asociat febrei. Medicii pot avea tendința de a întrerupe tratamentul cu antibiotice din cauza KPS, VCA și GCS mai proaste și a prognosticului estimat negativ al pacienților în momentul febrei.
- Creșterea supraviețuirii la pacienții cu cancer terminal cu episoade febrile ar putea tocmai prelungi suferința lor.
- **Acest studiu nu poate răspunde la întrebarea dacă ameliorarea febrei la bolnavii de cancer se poate realiza cu alte antipiretice decât antibioticele singure.**



Antibiotics may provide symptomatic benefit, especially for urinary tract infection, less so for respiratory tract infection or resolution of fever and minimal benefit for bacteraemia. **Symptomatic benefit versus possible adverse effects should be considered.**

Communication

Communication



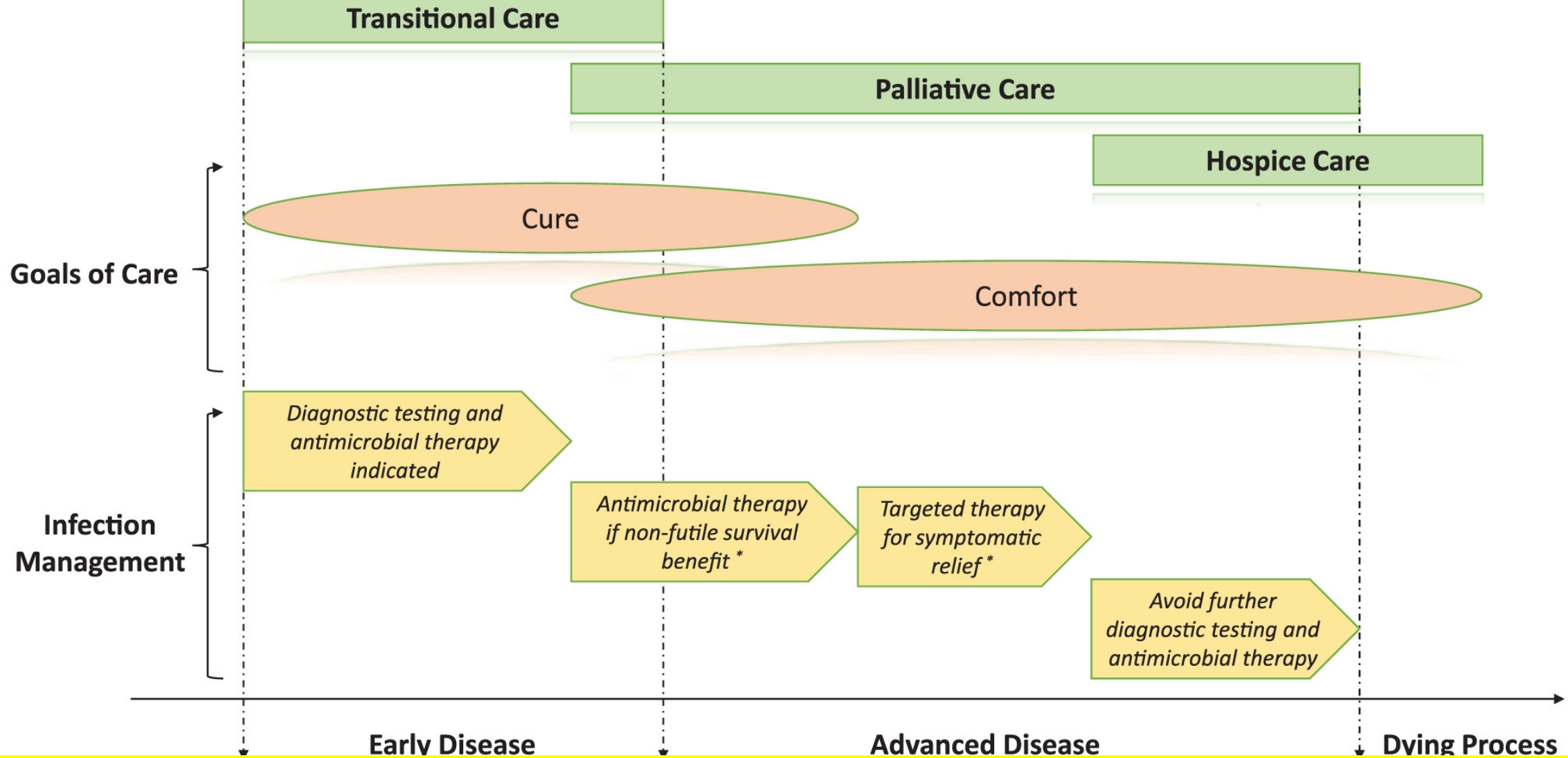
	Age Median (Range)	Men % (n)	CRP mg/L Median (Range)	Vit. D nmol/L Median (Range)	Albumin g/L Median (Range)	Adverse Event % (n)	Culture Taken % (n)	Pos Culture % (n)
All (n = 160)	71 (18–95)	43% (69)	61 (1–597)	36 (8–133)	24 (11–39)	NA	NA	NA
No Antibiotics (n = 81)	72 (32–95)	42% (34)	44 * (1–283)	39 (8–133)	25 (16–39)	NA	NA	NA
Antibiotics (n = 79)	68 (18–90)	44% (35)	124 * (1–597)	33 (8–120)	22 (11–37)	3.8% (3)	85% (67)	52% (41)
Pos effect (n = 29)	69 (36–90)	34% (10)	76 (7–319)	37 (10–112)	22 (14–31)	3.4% (1)	93% (27)	52% (15)
No effect (n = 50)	68 (18–86)	50% (25)	141 (1–597)	32 (8–120)	22 (11–37)	4% (2)	80% (40)	52% (26)

Tratarea infecțiilor cu antibiotice în ultimele săptămâni de viață poate îmbunătăți calitatea vieții pacienților cu cancer paliativ, mai ales dacă se suspectează sau se confirmă sepsisul. Conform rezultatelor studiului, efectele benefice depășesc rezultatele potențial negative.

- Rezultatele contradictorii din studiile epidemiologice reflecta dificultatea de a evalua dacă un pacient moare sau suferă de o deteriorare temporară din cauza unei infecții.
- Sistemul imunitar la pacienții cu boli terminale este afectat și eficacitatea antibioticelor ar putea fi redusă. S-a demonstrat că există o dereglare a răspunsurilor imune înnăscute în organismul îmbătrânit care duce la un răspuns inflamator mai puternic (inflammaging – inflamare).
- CRP crește la sfârșitul vieții la pacienții cu cancer și în absența infecțiilor, și poate fi un marker de prognostic bun pentru estimarea momentului decesului. Creșterea CRP este adesea interpretată greșit ca o infecție și tratamentul este inițiat - deși culturile bacteriene mai târziu se dovedesc a fi negative și pacientul moare.
- Un protocol bazat pe monitorizarea zilnică a nivelurilor CRP poate personaliza timpul de antibioterapie la pacienții critici într-un singur episod de infecție, dar fără a reduce expunerea totală a acestor pacienți la antimicrobiene.
- Reducerea subtilă a timpului observată la grupul de pacienți care urmează terapie ghidată de CRP poate avea un impact potențial în scenarii mai puțin complexe, deoarece a fost observată chiar și într-un scenariu de utilizare judicioasă a antibioticelor.
- Strategia ghidată de CRP este fezabilă, dar sunt necesare studii suplimentare pentru a evalua rezultatele privind siguranța și impactul real al acestei strategii în practica clinică.

Helde-Frankling M, Bergqvist J, Bergman P, Björkhem-Bergman L. Antibiotic Treatment in End-of-Life Cancer Patients—A Retrospective Observational Study at a Palliative Care Center in Sweden. *Cancers*. 2016; 8(9):84. <https://doi.org/10.3390/cancers8090084>

Borges I, Carneiro R, Bergo R. et al. Duration of antibiotic therapy in critically ill patients: a randomized controlled trial of a clinical and C-reactive protein-based protocol versus an evidence-based best practice strategy without biomarkers. *Crit Care* 24, 281 (2020). Doi:10.1186/s13054-020-02946-y



Managementul infecției în îngrijirile paliative trebuie să fie în concordanță cu obiectivele de îngrijire ale pacientului și familiei. Antibioterapia poate fi adecvată pentru prelungirea vieții sau inadecvată/adecvată selectiv pentru ameliorarea simptomelor când se dorește confortul și calitatea vieții. Calea de mijloc este dificilă pentru gestionarea infecțiilor. Mortalitatea ridicată asociată cu infecția bacteriană și impactul neclar al antibioterapiei asupra simptomtologiei complica și mai mult deciziile.

Datta R, Juthani-Mehta M. Burden and Management of Multidrug-Resistant Organisms in Palliative Care. Palliative Care: Research and Treatment. 2017;10. doi:10.1177/1178224217749233

Supraviețuire prelungită
potențială
Ameliorarea simptomelor
Confort psihologic pentru
pacient/îngrijitor în a ști că
evenimentul este abordat



- Evenimente adverse medicamentoase (riscul de infecție cu Clostridium difficile crește de 7-10 ori, reacții alergice, leziuni hepatice sau renale, aritmii)
- Interacțiuni medicamentoase (polipragmazie preexistentă !)
Ciprofloxacină + teofilină = toxicitate teofilina. Ciprofloxacină / macrolide + warfarină = crește nivelul INR. Trimetropin cu sulfametoxazol + inhibitor ECA sau blocant al receptorilor de angiotensină + insuficiență renală = hiperkaliemie
- Antibiotic administrat inutil pentru o infecție virală
- Terapia cu antibiotice multiple poate duce la dezvoltarea de organisme multidrog rezistente
- Evaluarea corectă a unei infecții poate fi invazivă (analize, Rx torace)
- Costuri inutile
- Calea de administrare parenterală și spitalizarea contribuie la un disconfort semnificativ
- Creșterea sarcinii cu pastile/durata terapiei care nu este propice pentru obiectivele de îngrijire ale pacientului

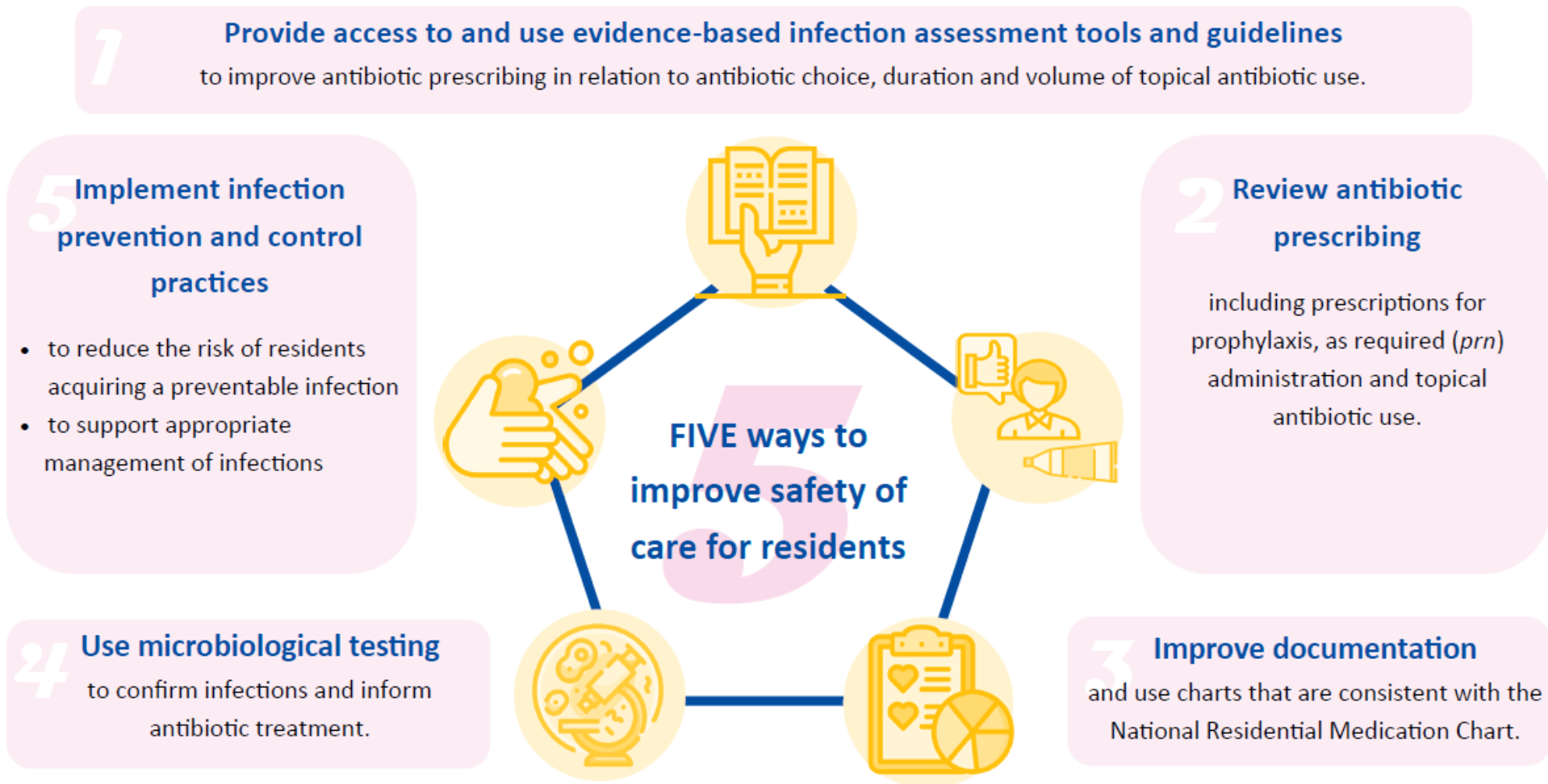
1. Palliative Management of Bacterial Infections, 2021, palliative pearls, Enclara Pharmacia, <https://enclapharmacia.com>

2. Juthani-Mehta M, Malani PN, Mitchell SL. Antimicrobials at the End of Life: An Opportunity to Improve Palliative Care and Infection Management. JAMA. 2015 Nov 17;314(19):2017-8. doi: 10.1001/jama.2015.13080.

3. Datta R, Juthani-Mehta M. Burden and Management of Multidrug-Resistant Organisms in Palliative Care. Palliative Care: Research and Treatment. 2017;10. doi:10.1177/1178224217749233

Antibiotics in Aged Care

How you can improve the safety of care provided to residents



Refer to the 2018 Aged Care National Antimicrobial Prescribing Survey Report for more detailed information

ABORDAREA LUĂRII DECIZIILOR

- Decizia de a prescrie antimicrobiene este dificil de abordat cu pacienții cu boli terminale și membrii familiei acestora. Pacienții și familiile pot percepe incorect antimicrobienele ca fiind relativ benigne, iar deciziile privind utilizarea lor sunt de competența medicilor.
- Luarea deciziilor cu privire la utilizarea antimicrobiene ar trebui făcută în comun, ca parte a planificării în avans a îngrijirii, mai degrabă decât în momentul unei crize, cu preferințele de tratament documentate. Primul pas este de a informa pacienții și familiile că infecțiile sunt așteptate aproape de sfârșitul vieții și sunt de obicei un eveniment terminal. Chiar dacă infecția ar fi vindecată, boala de bază (cancer metastatic, demență avansată) rămâne.
- Trebuie explicate investigațiile necesare evaluării unei infecții suspectate, riscurile tratamentului, utilizarea inutilă de antimicrobiene (bacteriurie asimptomatică), precum și opțiunea unei abordări pur paliative (oxigen, morfină, antipiretice).
- Scopul final al îngrijirii este de a oferi un tratament în concordanță cu obiectivele și preferințele pacientului: confortul (se recomandă ne-inițierea evaluării pentru o infecție suspectă) sau prelungirea vieții (rezonabilă ar fi evaluarea clinică pentru infecția suspectată), cu condiția să existe dovezi care să susțină o infecție bacteriană.
- Antibioterapia ar trebui administrată pe calea cea mai puțin invazivă (disconfort minim pentru pacient și mai puține cheltuieli de îngrijire).

CONSIDERAȚII ETICE

- În îngrijirile paliative trebuie stabilit dacă antibioterapia promovează confortul sau prelungeste suferința, mai ales în contextul managementului MultiDrug-Resistant Organisms (MDRO), în contextul implicațiilor asupra sănătății publice prin transmiterea MDRO în cadrul unei populații.
- Decizia de a prescrie sau nu antimicrobiene ar trebui să se bazeze pe principiile autonomiei, binefacerii, non-vatamarii și justiției.
- Autonomia în paliatie este subminată de prevalența ridicată a deficienței cognitive, fiind nevoie de planificare în avans a îngrijirii și implicarea familiei.
- Principiile de binefacere și non-vatamare invocă rolul medicilor de a oferi informații imparțiale și ușor de înțeles cu privire la riscurile și beneficiile antibioterapiei. În infecția cu MDRO riscurile sunt semnificative (potențialul de diaree asociată cu antimicrobienele, toxicitatea, inetracțiunile medicamentoase, disconfortul asociat cu terapia parenterală, improbabilitatea vindecării și impactul neclar asupra ameliorării simptomelor).
- Justiția socială și administrarea resurselor comunitare justifică o evaluare atentă a necesității terapiei antimicrobiene pentru MDRO (antibiotice costisitoare pentru MDRO, antibiotice ieftine pentru non-MDRO). Deși alternativele orale pot fi luate în considerare în locul antimicrobienelelor intravenoase, acești agenți ar putea să nu aibă eficacitate terapeutică pentru MDRO.

Concluzii

- Abordarea personalizata a cazului
- Implicarea pacientului/apartinatorilor in decizia terapeutica, chiar inainte de aparitia evenimentului infectios
- Diferentierea febrei induse bacterian, de alte cauze
- Tratamentul alternativ al episoadelor febrile
- Evaluarea beneficiilor vs. riscuri
- Oprirea antibioterapiei in lipsa unui raspuns terapeutic
- Documentarea utilitatii antibioterapiei

