

volume 12

ISSUE 3

2024 maggio



SOCIETÀ  
SCIENTIFICA  
DI MEDICINA  
INTERNA

FADOI

FEDERAZIONE  
DELLE ASSOCIAZIONI  
DEI DIRIGENTI  
OSPEDALIERI  
INTERNISTI

# QUADERNI

## dell'Italian Journal of Medicine

*A Journal of Hospital  
and Internal Medicine*

Editor in Chief  
Michele Meschi

The official journal of the Federation of Associations  
of Hospital Doctors on Internal Medicine (FADOI)

## Usò degli antibiotici nel fine vita

Guest Editors: M. Moroni, M. Melo, R. Antonione, M. Fantoni, R. Luzzati, M. Lanzafame, R. Murri,  
F. Gilioli, F. Dentali, D. Manfellotto, B. Fraccaro, L. Patil



### EDITOR-IN-CHIEF

**Michele Meschi, Internal Medicine Unit, Parma Local Health Authority, Fidenza (PR), Italy**

### PRESIDENTE NAZIONALE FADOI

Francesco Dentali, *Varese, Italy*

### PRESIDENTE FONDAZIONE FADOI

Dario Manfellotto, *Roma, Italy*

### EDITOR-IN-CHIEF

#### ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE E ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI

Michele Meschi, *Fidenza (PR), Italy*

### ASSOCIATE EDITORS

Laurent Bertoletti, *Saint-Étienne, France*  
Benhood Bikdeli, *New Haven, USA*  
Alessandra Bura Riviere, *Toulouse, France*  
Francesco Dentali, *Varese, Italy*  
Antonio Gasbarrini, *Roma, Italy*  
David Jiménez Castro, *Madrid, Spain*  
Egidio Imbalzano, *Messina, Italy*  
Vittorio Maio, *Philadelphia, USA*  
Giuseppe Mancia, *Milano, Italy*  
Dario Manfellotto, *Roma, Italy*  
Lucia Mazzolai, *Lausanne, Switzerland*

### EDITORIAL BOARD

Mario Angelico, *Roma, Italy*  
Giuseppe Camporese, *Padova, Italy*  
Edoardo Carretto, *Reggio Emilia, Italy*  
Pierpaolo Di Micco, *Napoli, Italy*  
Luigi Gennari, *Siena, Italy*  
Paola Gnerre, *Acqui Terme (AL), Italy*  
Luca Miele, *Roma, Italy*  
Andrea Montagnani, *Grosseto, Italy*  
Alberto Palazzuoli, *Siena, Italy*  
Antonello Pani, *Cagliari, Italy*  
Ombretta Para, *Firenze, Italy*  
Paola Piccolo, *Roma, Italy*  
Fulvio Pomeroy, *Verduno (CN), Italy*  
Giuseppe Regolisti, *Parma, Italy*  
Giovanni Maria Rossi, *Parma, Italy*  
Massimo Siciliano, *Roma, Italy*  
Antonio Spanevello, *Tradate (VA), Italy*  
Bruno Sposato, *Grosseto, Italy*  
Flavio Tangianu, *Varese, Italy*

### ADVISORY BOARD

Dimitriy Arioli, *Modena, Italy*  
Valentina Bambara, *Catanzaro, Italy*  
Vanessa Bianconi, *Perugia, Italy*  
Pietro Bocchi, *Fidenza (PR), Italy*  
Aldo Bonaventura, *Varese, Italy*  
Roberta Buso, *Treviso, Italy*  
Maurizio Cavalieri, *Chiavari (GE), Italy*  
Paolo Fraticelli, *Ancona, Italy*  
Fernando Gallucci, *Napoli, Italy*  
Angelo Cosimo Gioia, *Giulianova (TE), Italy*  
Riccardo Mancini, *Gorizia, Italy*  
Alberto Maino, *Trento, Italy*  
Simone Meini, *Pontedera (PI), Italy*  
Roberto Nersita, *IS, Italy*  
Matteo Nicoletto, *Verduno (CN), Italy*  
Nicola Parenti, *Bologna, Italy*  
Eleonora Pistella, *Roma, Italy*  
Maurizio Renda, *Cefalù (PA), Italy*  
Paola Giustina Maria Simeone, *Chieti, Italy*  
Carmine Siniscalchi, *Parma, Italy*



Società Scientifica FADOI - Organigramma

**PRESIDENTE NAZIONALE**

*Francesco Dentali*

**PRESIDENTE ELETTO**

Andrea Montagnani

**PAST PRESIDENT**

Dario Manfellotto

**SEGRETARIO**

Flavio Tangianu

**STAFF DI SEGRETERIA**

Maria Gabriella Coppola  
Nicola Mumoli  
Ombretta Para

**TESORIERE**

Roberto Risicato

**COORDINATORE COMMISSIONE GIOVANI**

Davide Carrara

**RESPONSABILI RAPPORTI CON LE REGIONI**

Franco Mastroianni  
Salvatore Lenti (*Vice*)

**RESPONSABILE RAPPORTI FADOI/ANÍMO**

Tiziana Marcella Attardo

**EDITOR-IN-CHIEF**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Michele Meschi

**COMITATO EDITORIALE**

“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE” e  
“ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE - QUADERNI DI  
MEDICINA INTERNA”

Giorgio Vescovo  
Roberto Nardi

**RESPONSABILI EDIZIONI ON LINE E INIZIATIVE SPECIALI**

Michele Meschi  
Pierpaolo Di Micco  
Andrea Fontanella (*MEDICINA33*)  
Giuliano Pinna (*AGGIORN@FADOI*)

**RESPONSABILI SITO WEB E COMUNICAZIONE SOCIAL**

Matteo Giorgi Pierfranceschi  
Claudia Tieri  
Giuseppe Oteri

**RESPONSABILE SISTEMA GESTIONE QUALITÀ**

Franco Berti

**DATA PROTECTION OFFICER (DPO)**

Domenico Panuccio

**CONSULTA DEI PRESIDENTI**

Sandro Fontana  
Salvatore Di Rosa  
Ido Iori  
Antonino Mazzone  
Carlo Nozzoli  
Mauro Campanini  
Andrea Fontanella  
Dario Manfellotto

---

**PRESIDENTE FONDAZIONE**

---

*Dario Manfellotto*

---

**COORDINATORE**

Filippo Pieralli

---

**SEGRETARIO**

David Terracina

---

**COORDINATORE SCIENTIFICO CENTRO STUDI  
FONDAZIONE FADOI**

Stefano Alvergnà

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO FORMAZIONE E  
AGGIORNAMENTO**

Paola Gnerre

Maurizio Ongari (*Segretario e Responsabile Scientifico del provider  
ECM*)

---

**DIREZIONE DIPARTIMENTO RICERCA CLINICA**

Fulvio Pomero

Paola Piccolo (*Segretaria*)

---

**DELEGATI EFIM**

*(European Federation of Internal Medicine)*

Antonio Brucato

Lorenza Lenzi

Gabriele Vassallo (*Giovani*)

Filomena Pietrantonio (*Tesoriere*)

---

**PRESIDENTE ANÍMO**

Letizia Tesei

Non-commercial use only

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

## **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**

*Guest Editors: M. Moroni, M. Melo, R. Antonione, M. Fantoni, R. Luzzati,  
M. Lanzafame, R. Murri, F. Gilioli, F. Dentali, D. Manfredotto,  
B. Fraccaro, L. Patil*

Non-commercial use only

# QUADERNI - Italian Journal of Medicine

**RASSEGNE**

---

|   |    |
|---|----|
| <b>Introduzione</b> .....   | 1  |
| <b>Survey intersocietaria SICP-SIMIT-FADOI-SIMG</b> .....                                     | 3  |
| <b>La febbre in un contesto clinico di fine vita</b> .....                                    | 5  |
| <b>Peculiarità dei principali setting di cura</b> .....                                       | 6  |
| <b>Principali quadri sindromici nei pazienti a fine vita e indicazioni terapeutiche</b> ..... | 6  |
| <b>Antibiotici in infusione continua endovena o per via sottocutanea</b> .....                | 9  |
| <b>Bibliografia</b> .....   | 10 |

Non-commercial use only

## 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,<sup>1</sup> Massimo Melo,<sup>1</sup> Raffaella Antonione,<sup>1</sup> Massimo Fantoni,<sup>2</sup> Roberto Luzzati,<sup>2</sup> Massimiliano Lanzafame,<sup>2</sup> Rita Murri,<sup>2</sup> Fabio Gilioli,<sup>3</sup> Francesco Dentali,<sup>3</sup> Dario Manfellotto,<sup>3</sup> Biancamaria Fraccaro,<sup>4</sup> Luigi Patil<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Società Italiana Cure Palliative (SICP); <sup>2</sup>Società Italiana Malattia Infettive e Tropicali (SIMIT); <sup>3</sup>Federazione delle Associazioni dei Dirigenti Ospedalieri Internisti (FADOI); <sup>4</sup>Società Italiana di Medicina Generale (SIMG); <sup>5</sup>Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari (APSS), Trento, Italia

### 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 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.

È 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).

È 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

Corrispondente: Matteo Moroni, Cure Palliative, Ravenna, Italia.  
Tel.: +39.3397731579.  
E-mail: matteo.moroni@auslromagna.it

Parole chiave: antibiotici; terapia antibiotica; fine vita.

Conflitto di interessi: gli autori dichiarano di non avere potenziali conflitti di interesse.

Nota dell'editore: le affermazioni espresse in questo articolo sono esclusivamente quelle degli autori e non rappresentano necessariamente quelle delle loro organizzazioni affiliate, né quelle dell'editore, dei redattori e dei revisori. Tutti i prodotti valutati in questo articolo o le affermazioni fatte dal loro produttore non sono garantiti o approvati dall'editore.

©Copyright: the Author(s), 2024  
Licensee PAGEPress, Italy  
QUADERNI - Italian Journal of Medicine 2024; 12(3):e1

Articolo pubblicato secondo la Creative Commons Attribution NonCommercial 4.0 License (CC BY-NC 4.0).

quella determinata infezione e in quello specifico contesto assistenziale.

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

È 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 (Figura 1).

### 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).<sup>1,2</sup>

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.<sup>3,4</sup>

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.<sup>5</sup>

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

- definizione e condivisione chiara all'interno dell'equipe 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);

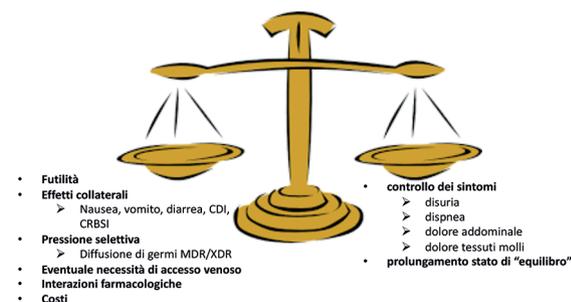


Figura 1. Uso responsabile degli antibiotici a fine vita.

- restituzione della valutazione professionale al paziente e alla famiglia (o alle persone delegate o per pazienti *non competent*);
- 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);
- 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;
- 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 futilità cerca di garantire una effettiva cura centrata sul paziente;<sup>6</sup> 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 morire.<sup>7</sup>

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 predittivi.<sup>8</sup>

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.<sup>9,10</sup>

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*.

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 lanciata online 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 pre-

scrizione antibiotica nel fine vita. I risultati emersi (e di conseguenza le criticità e gli spunti emersi) sono descritti per aree tematiche.

### Febbre

Rispetto al "macro-concetto" della febbre, si evidenziava un atteggiamento sostanzialmente comune rispetto ai comportamenti degli specialisti delle varie discipline (Figura 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.

### 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 giorni di vita.

**Tabella 1.** Segni di morte imminente (Masanori *et al.*, 2022; Takahiro *et al.*, 2021; Hui *et al.*, 2015).

| 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                   |                         |

## 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 (Figura 3).

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

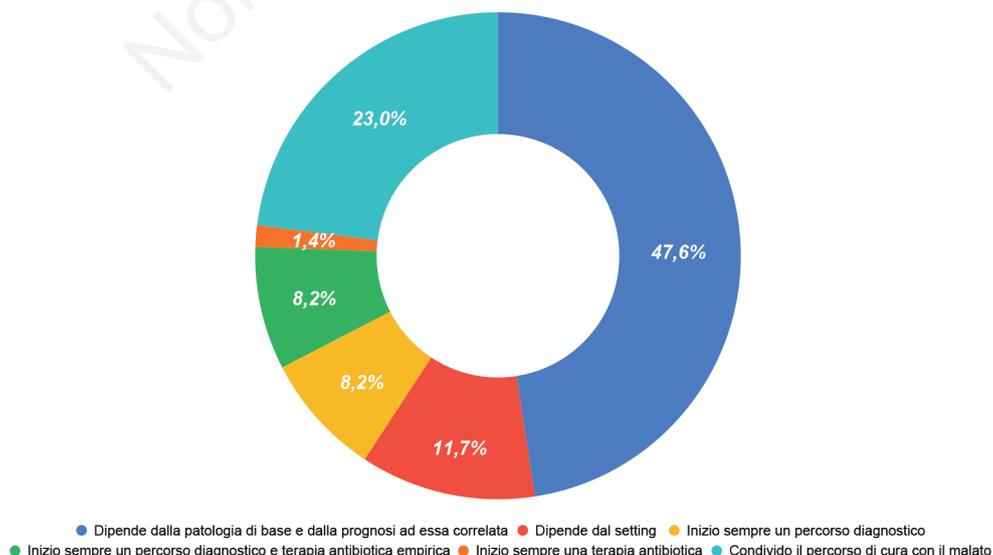
Tutti i professionisti partecipanti concordavano ampiamente, in caso di paziente *non competent*, sulla condivisione della pianificazione di cura con il rappresentante legale (fiduciario, amministratore di sostegno, tutore, curatore), quando presente.

Si confermava purtroppo, nella grande maggioranza delle risposte, che ad oggi mancano nei Servizi Ospedalieri e Ter-

**Tabella 2.** Caratteristiche demografiche e provenienza regionale.

| 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         |

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



**Figura 2.** Orientamento rispetto al sintomo “febbre”.

ritoriali 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.

Tabella 3. Caratteristiche professionali ed esperienza clinica.

| 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   | 134 (15,2%) |

Tabella 4. Setting prevalente di attività lavorativa.

| Setting in cui lavoro prevalentemente (875)                        |             |
|--|-------------|
| Degenza ospedaliera/ambulatorio specialistico/Day service          | 496 (56,7%) |
| Assistenza domiciliare   | 199 (22,7%) |
| Hospice  | 83 (9,5%)   |
| Assistenza domiciliare cure palliative/ambulatorio cure palliative | 65 (7,43%)  |
| CRA  | 32 (3,66%)  |

CRA, Centro residenziale anziani.

Quali sono i fattori, se ci sono, che ti portano a non iniziare/sospendere una terapia antibiotica?

Risposte di tutti gli specialisti

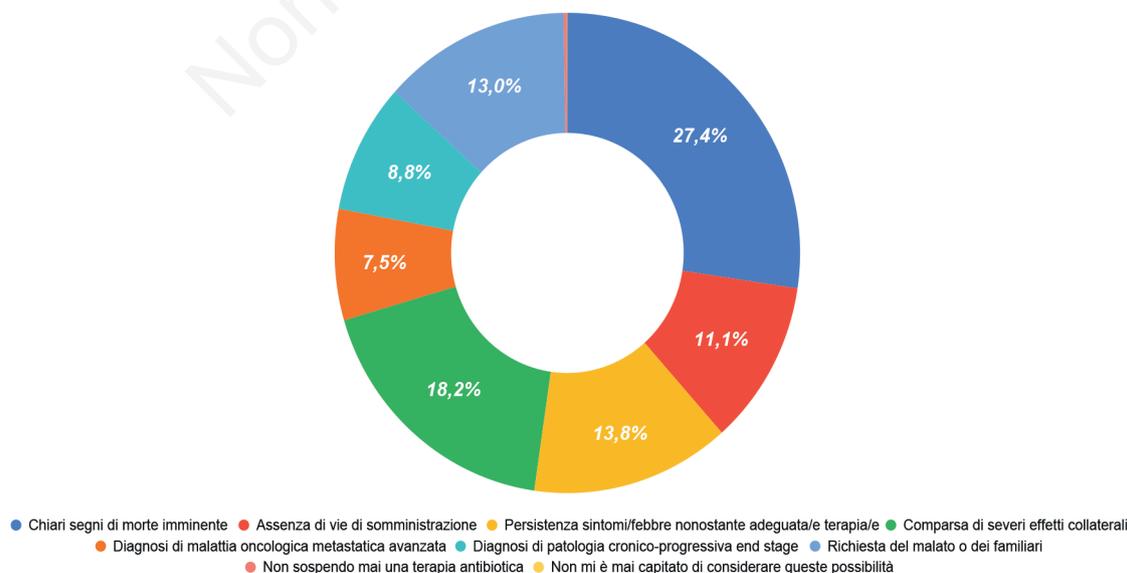


Figura 3. Fattori associati al non inizio o sospensione di terapia antibiotica.

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 episodi.<sup>11</sup>

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 vita.<sup>12</sup>

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 inappropriatezza delle indagini e terapie su malati a fine vita porta ad un aumento esponenziale dei costi,<sup>13,14</sup> 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 dispnea.<sup>15-17</sup> 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, compaiono 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. È importante ricono-

scere e condividere che la polmonite può far parte del naturale processo del morire.<sup>18</sup>

È 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 paziente.<sup>19</sup> 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 (Tabella 5). In un contesto di fine vita, è spesso difficile ottenere una diagnosi etiologica di polmonite che consentirebbe una terapia mirata. Nella Tabella 6 sono indicati gli schemi di possibile terapia antibiotica empirica.

La durata ottimale è di 5 giorni.

### 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 monosomministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Tabella 5). 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 7. 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.

**Tabella 5.** 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  |

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

**Tabella 6.** Schemi di terapia antibiotica empirica per polmoniti a fine vita.

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

BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; ev, endovena.

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

### 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 visita 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 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 monosomministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Tabella 5).

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

### 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 9).

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 monosomministrazione o l'utilizzo, nel caso di utilizzo di antibiotici con più dosi da frazionare nell'arco della giornata, di elastomeri (Tabella 5).

### Infezioni associate a cateteri vascolari centrali nei pazienti in end-of-life

Più che in altre situazioni di infezione batterica accertata o sospetta, le infezioni dei cateteri vascolari centrali (CVC)

**Tabella 7.** Schemi di terapia antibiotica empirica delle infezioni delle vie urinarie a fine vita.

|     | Via orale   | Impossibilità a deglutire  |
|-----|---|--|
| IVU | Fosfomicina 3 gr die oppure<br>Cotrimossazolo 800/160 mg 1 cp ogni 12 ore | Ceftriaxone 2 gr ev oppure<br>Levofloxacin 750 mg ev oppure<br>Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr ev ogni 6-8 ore |

IVU, infezioni delle vie urinarie; ev, endovena; cp, compressa.

**Tabella 8.** Schemi di terapia antibiotica empirica delle infezioni di cute e tessuti molli.

| Tipo infezione                              | Antibiotico e dosaggio  |  |
|---|---|--|
|   | Via orale   | Impossibilità a deglutire  |
| Infezioni non necrotizzanti e non purulente | Amoxicillina/acido clavulanico<br>1 gr ogni 8 ore   | Amoxicillina/acido clavulanico<br>1 gr o 2 gr ogni 8 ore oppure<br>Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore  |
| Infezioni non necrotizzanti purulente       | Amoxicillina/acido clavulanico<br>1 gr ogni 8 ore oppure<br>Doxiciclina 100 mg ogni 12 ore oppure<br>Cotrimoxazolo 800/160 1 cp ogni 12 ore | Amoxicillina/acido clavulanico<br>1 gr o 2 gr ogni 8 ore ± Teicoplanina<br>6-8 mg/kg ogni 24 ore oppure<br>Vancomicina 15 mg/kg in 2 ore e poi<br>in infusione continua oppure<br>Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore<br>± Teicoplanina 6-8 mg/kg ogni 24 ore |
| Infezioni necrotizzanti                     | -   | Piperacillina/Tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore<br>+ daptomicina 8-12 mg/kg ogni 24 ore   |

cp, compressa.

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 batteriemica del CVC andrà trattata in modo attivo, prioritariamente con la rimozione dell'impianto.

### Infezioni del sito d'inserzione del catetere vascolare centrale

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).<sup>20</sup>

### Infezioni batteriemiche del catetere vascolare centrale (catheter-related bloodstream infection o central venous catheter-blood systemic infection)

Queste condizioni richiedono nella maggior parte dei casi la rimozione dell'impianto e terapia antibiotica mirata. Le *central venous catheter-blood systemic infection* (CVC-BSI) 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 vascolare.<sup>21</sup> 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 ore 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 ottenuti.<sup>22</sup>

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 endovenosa.<sup>23</sup> 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 sede.<sup>24</sup>

Nella Tabella 5 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 si-

Tabella 9. Trattamento delle Infezioni addominali a fine vita.

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

ev, endovena.

**Tabella 10.** Antibiotici che possono essere infusi sottocute.

| Farmaco      | Dose  | Velocità infusione   |
|--------------|---|--|
| Ceftriaxone  | 1-2 gr/24 ore, diluito in 50 ml di NaCl 0,9% o glucosata 5% | 30 minuti  |
| Ertapenem    | 1 gr/24 ore, diluito in 50 ml di NaCl 0,9% o glucosata 5%   | 30 minuti  |
| Teicoplanina | 6-12 mg /kg/24 ore diluito in 50-100 ml di NaCl 0,9%        | 30-60 minuti<br>(dopo dose carico EV 6-12 mg/kg/12 ore per 48 ore) |

EV, endovena.

tuazioni in cui non si dispone di un accesso endovenoso e non è realizzabile la somministrazione degli antibiotici per via orale. È 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 (fluoro-chinoloni e aminoglicosidi) che richiedono tempi rapidi di somministrazione.<sup>25,26</sup> 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 preliminari (Tabella 10).<sup>27</sup>

## Bibliografia

- Schneiderman LJ. Defining medical futility and improving medical care. *J Bioeth Inq* 2011;8:123-31.
- Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med* 1990;112:949-54.
- Jecker NS, Schneiderman LJ. Futility and rationing. *Am J Med* 1992;92:189-96.
- McMillan J. Futility: a perennial issue for medical ethics. *J Med Ethics* 2021;47:649.
- 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;38:540-5.
- Kopar PK, Visani A, Kyler Squirrel K, Brown DE. Addressing futility: a practical approach. *crit care explor* 2022;4:e0706.
- Mori M, Morita T, Bruera E, Hui D. Prognostication of the Last Days of Life. *Cancer Res Treat* 2022;54:631-43.
- Hosoi T, Ozone S, Hamano J, et al. Prediction models for impending death using physical signs and vital signs in noncancer patients: a prospective longitudinal observational study. *Palliat Med Rep* 2021;2:287-95.
- Hui D, Hess K, dos Santos R, et al. A diagnostic model for impending death in cancer patients: Preliminary report. *Cancer* 2015;121:3914-21.
- 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;9:2678-83.
- Chen LK, Yu-Ching C, Hsu PS, et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Supp Care Cancer* 2002;10:538-41.
- Carbone M, Gilioli F, Antonione R. Le cure palliative nel malato internistico: focus sulle malattie croniche in fase avanzata. *FADOI Quaderni Ital J Med* 2022.
- Rhodes RL, Tindall K, Xuan L, et al. Communication about advance directives and end-of-life care options among internal medicine residents. *Am J Hosp Palliat Care* 2015;32:262-68.
- Oluyase AO, Higginson IJ, Yi D, et al. 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.
- Vaughan L, Duckett AA, Adler M, Cain J. Ethical and clinical considerations in treating infections at the end of life. *J Hospice Palliat Nurs* 2019;21:110-5.
- NHS. Infection management Guidelines Empirical Antibiotic Therapy in Adult. NHS 2020. Disponibile da: <https://handbook.ggcmedicines.org.uk/media/1133/2021-infection-management-poster.pdf>
- NHS. Infection Management in Adults, Primary Care. NHS/GGC, 2022. Disponibile da: <https://rightdecisions.scot.nhs.uk/media/2583/166-inf-mng-adults-fp.pdf>
- Abdel-Karim IA, Sammel RB, Prange MA. Causes of death at autopsy in an inpatient hospice program. *J Palliat Med* 2007;10:894-8.
- 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;39:1082-9.
- 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.
- 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.
- Calderwood MS. Intravascular non-hemodialysis catheter-related infection: treatment. UpToDate Jun 28, 2023. Disponibile da: <https://www.uptodate.com/contents/intravascular-non-hemodialysis-catheter-related-infection-treatment>
- Farmer ECW, Seaton RA. Recent innovations a new applications of outpatient parenteral antimicrobial therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2021;19:55-64.
- 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. Disponibile da: <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.

Non-commercial use only



## LINEE GUIDA PER GLI AUTORI

I *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine (Quaderni ITJM)*, costituiscono una collana supplementare **solo online** annessa alla rivista *Italian Journal of Medicine* contenente lavori solo in lingua italiana.

I Quaderni ITJM pubblicano:

- Monografie *ad hoc* individuate dal Presidente FADOI, dal Consiglio Direttivo, dal Board Scientifico o dall'Editor in Chief dell'*Italian Journal of Medicine*, in funzione del contesto scientifico-istituzionale attuale.
- Monografie *ad hoc* su temi di particolare rilevanza scientifica a cura della *Commissione FADOI Giovani*.
- Traduzioni in italiano di alcuni lavori pubblicati sui numeri standard dell'*Italian Journal of Medicine*, di particolare interesse per la comunità scientifica.

### STESURA DEI LAVORI

I lavori dovranno essere redatti in modo conforme alle linee guida sotto riportate:

- I manoscritti devono essere scritti *interamente* in lingua italiana, su documento di Word, con *carattere* Times New Roman/Arial, *dimensione* 12, *formato* A4, *interlinea doppia* e *margini* 2,54 cm.  
*Parole totali*: max 4000; *Sommario/Abstract*: max 250 parole; *Bibliografia*: min 40 voci; *Tabelle e Figure*: 3/5 totali (le tabelle non devono superare n. 1 pagina del documento in Word).
- La strutturazione del contenuto deve attenersi agli standard internazionali per la *Rassegna (Review)*: i) Abstract riassuntivo dell'intero lavoro; ii) Introduzione al tema trattato; iii) Criteri e strumenti di ricerca (criteri di inclusione/esclusione, banche dati consultate, ...); iv) i successivi paragrafi devono illustrare le più recenti scoperte scientifiche nel settore; v) Conclusioni; vi) Bibliografia.
- La prima pagina deve riportare: i) titolo (in stampatello minuscolo), senza acronimi; ii) nome e cognome per esteso di ciascun autore; iii) affiliazione(i) di ciascun autore, numerate con numeri arabi; iv) eventuali ringraziamenti; v) nome e indirizzo postale completi dell'autore corrispondente, corredati da telefono, fax, e-mail; vi) da 3 a 5 parole chiave, separate da virgola. La seconda pagina può riportare: i) contributi degli autori, *e.g.* informazioni relative a contributi sostanziali delle persone coinvolte nello studio (<http://www.icmje.org/#author>); ii) dichiarazione relativa a potenziali conflitti d'interesse; iii) ulteriori informazioni (*e.g.* fondi, esposizioni durante conferenze...).
- In caso di utilizzo di *tabelle*, queste devono essere tutte numerate con numeri arabi e citate nel testo in ordine consecutivo (*e.g.* NON nominare le tabelle come Tabella 1A, 1B, ... o 1.0, 1.1, ...). Le tabelle devono essere presentate in formato editabile. Ciascuna tabella deve essere corredata da una breve didascalia; in caso di abbreviazioni, riportare una nota a piè di CIASCUNA tabella che spieghi TUTTE le abbreviazioni presenti in ognuna.
- In caso di utilizzo di *figure*, queste devono essere inviate in formato .tiff o .jpg, allegate al manoscritto in singoli files, secondo le seguenti specifiche:
  - i) a colori (salvate in modalità CMYK): minimo 300 dpi di risoluzione;
  - ii) in bianco e nero: minimo 600 dpi di risoluzione;
  - iii) minimo 17,5 cm di larghezza.
 Ciascuna figura deve essere corredata da una breve didascalia.

**NB: In caso di Tabelle/Figure riprese e/o modificate da altri lavori già pubblicati, sarà cura degli autori accertarsi se tali materiali siano o meno coperti da copyright e procurarsi i permessi necessari per la riproduzione. Tali permessi dovranno essere allegati alla versione definitiva del lavoro. L'ufficio editoriale si riserva la facoltà di rimuovere Tabelle/Figure coperte da copyright, se sprovviste dei necessari permessi.**

- In caso di utilizzo di *abbreviazioni*, la prima volta che esse sono citate è necessario scrivere per esteso la definizione+abbreviazione tra parentesi tonde [*e.g.* risonanza magnetica (RMN)], a seguire si dovrà riportare solo l'abbreviazione (*unica eccezione*: nei titoli e nelle didascalie di tabelle e figure NON si utilizzano abbreviazioni).

### BIBLIOGRAFIA

Le voci bibliografiche devono essere formattate secondo lo stile *Vancouver*.

Nella sezione Bibliografia, le voci bibliografiche devono essere numerate consecutivamente nell'ordine in cui appaiono per la prima volta nel testo (NON in ordine alfabetico) e, nel testo, devono essere indicate con numeri arabi *in apice*. Voci bibliografiche riferite a comunicazioni personali o dati non pubblicati devono essere incorporate nel testo e NON inserite tra le voci numerate [*e.g.* (Wright 2011, dati non pubblicati) o (Wright 2011, comunicazione personale)].

Le voci bibliografiche nella sezione Bibliografia devono *tassativamente* essere preparate come segue:

- i) più di 3 autori, citare 3 autori, *et al.* Se il lavoro contiene solo 4 autori, citarli tutti e 4;
- ii) titolo del lavoro in stampatello minuscolo;
- iii) nome della rivista, senza punti, abbreviato secondo gli standard internazionali; in caso di dubbi sulla corretta abbreviazione, fare riferimento ai seguenti siti:
  - a. ISI Journal Abbreviations Index (<http://library.caltech.edu/reference/abbreviations/>);
  - b. Biological Journals and Abbreviations (<http://home.ncicrf.gov/research/bja/>);
  - c. Medline List of Journal Titles ([ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J\\_Medline.txt](ftp://ftp.ncbi.nih.gov/pubmed/J_Medline.txt));
- iv) inserire l'anno di pubblicazione subito dopo il nome della rivista, seguito da punto e virgola;
- v) NON inserire giorno o mese di pubblicazione;
- vi) citare solo il volume, seguito dai due punti (NON citare il fascicolo tra parentesi);
- vii) abbreviare le pagine, *e.g.* 351-8.

Per accertarsi di aver correttamente formattato le voci bibliografiche, confrontarle con le citazioni in PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>).

Esempi (prestare attenzione anche alla punteggiatura):

#### Articolo standard su Rivista

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;347:284-7.

#### Proceedings

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, eds. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming, 2002 Apr 3-5, Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. pp 182-91.

#### Articoli i cui autori sono Organizzazioni

Diabetes Prevention Program Research Group. Hypertension, insulin, and proinsulin in participants with impaired glucose tolerance. *Hypertension* 2002;40:679-86.

#### Libri

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaffler MA. *Medical microbiology*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby; 2002. (CITAZIONE DEL LIBRO INTERO)

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The genetic basis of human cancer*. New York, NY: McGraw-Hill; 2002. pp 93-113. (CITAZIONE DI UN CAPITOLO)

### MODALITÀ D'INVIO DEI LAVORI

#### Monografie

Gli Autori dovranno fare riferimento all'Editor-in-Chief o alle persone da lui designate nelle lettere di invito a scrivere gli articoli programmati.

Per gli articoli inviati da giovani internisti, gli Autori dovranno fare riferimento al Dr. Michele Meschi (e-mail: [mmeschi@ausl.pr.it](mailto:mmeschi@ausl.pr.it)) e agli eventuali altri referenti da lei designati, nelle prime fasi di stesura dei manoscritti, revisioni e correzioni.

Il Dr. Meschi raccoglierà poi le versioni definitive dei lavori di ciascuna monografia e provvederà all'invio di tutti i materiali all'ufficio editoriale.

I lavori solo nella loro versione definitiva e approvata dalla *Commissione FADOI Giovani* dovranno pervenire all'ufficio editoriale già pronti per l'impaginazione e immediata pubblicazione (già *corredati da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini redatti secondo le presenti linee guida*).

#### Traduzioni

Previo invito dell'Editor-in-Chief, gli Autori dovranno far pervenire all'ufficio editoriale la *versione tradotta in italiano*, al seguente indirizzo e-mail: [alice.fiorani@pagepress.org](mailto:alice.fiorani@pagepress.org)

Il file in formato Word dovrà essere formattato secondo gli standard editoriali della rivista ufficiale ed essere già pronto per impagina-

zione e immediata pubblicazione (*corredato da eventuali permessi per la riproduzione di tabelle e immagini*).

Si prega di inviare le eventuali tabelle in formato editabile e le figure in alta definizione secondo gli standard sopra riportati.

#### NOTA PER GLI AUTORI

*I lavori pubblicati sui Quaderni ITJM non verranno indicizzati, ma saranno liberamente disponibili in un'apposita sezione del sito FADOI (<http://www.fadoi.org/>) e della rivista ufficiale.*

*Gli Autori i cui lavori siano accettati per la pubblicazione sui Quaderni ITJM e che fossero interessati a vederli pubblicati anche sulla rivista ufficiale, dovranno sottomettere attraverso il sito dell'ITJM ([www.italjmed.org](http://www.italjmed.org)) la versione (già tradotta) in inglese e redatta in modo conforme alle linee guida della rivista; seguiranno poi la procedura di selezione tramite peer review e, se accettati, saranno inseriti nel piano editoriale standard.*

#### STAFF EDITORIALE

Alice Fiorani, Journal Manager  
[alice.fiorani@pagepress.org](mailto:alice.fiorani@pagepress.org)

Claudia Castellano, Production Editor

Tiziano Taccini, Technical Support

#### PUBBLICATO DA

PAGEPress Publications  
via A. Cavagna Sangiuliani 5  
27100 Pavia, Italy  
T. +39.0382.1549020



[www.pagepress.org](http://www.pagepress.org)  
[info@pagepress.org](mailto:info@pagepress.org)

#### QUADERNI - ITALIAN JOURNAL OF MEDICINE

Tutti gli articoli pubblicati sui QUADERNI - *Italian Journal of Medicine* sono redatti sotto la responsabilità degli Autori. La pubblicazione o la ristampa degli articoli della rivista deve essere autorizzata per iscritto dall'editore. Ai sensi dell'art. 13 del D.Lgs 196/03, i dati di tutti i lettori saranno trattati sia manualmente, sia con strumenti informatici e saranno utilizzati per l'invio di questa e di altre pubblicazioni e di materiale informativo e promozionale. Le modalità di trattamento saranno conformi a quanto previsto dall'art. 11 del D.Lgs 196/03. I dati potranno essere comunicati a soggetti con i quali PAGEPress intrattiene rapporti contrattuali necessari per l'invio delle copie della rivista. Il titolare del trattamento dei dati è PAGEPress Srl, via A. Cavagna Sangiuliani 5 - 27100 Pavia, al quale il lettore si potrà rivolgere per chiedere l'aggiornamento, l'integrazione, la cancellazione e ogni altra operazione di cui all'art. 7 del D.Lgs 196/03.

<https://www.italjmed.org/index.php/ijm/quad>

Pubblicato: maggio 2024.



