

# Praktyczne i etyczne aspekty antybiotykoterapii w opiece paliatywnej – przegląd piśmiennictwa

## *Practical and ethical aspects of antibiotic treatment in palliative care – literature review*

Joanna Pełka-Zakielarz, Iwona Filipczak-Bryniarska

Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska

### Streszczenie

Antybiotyki są często przepisywanymi lekami zarówno w opiece paliatywnej, jak i w chorobach z innych dziedzin medycyny. Decyzja o włączeniu lub nie antybiotykoterapii powinna być podjęta rozważnie, po rozpatrzeniu korzyści dla pacjenta, a dla populacji ogólnej ryzyka generowania szczepów lekoopornych i kosztów leczenia. Powszechne jest obecnie tzw. błędne koło – długość pobytu, wzrost ryzyka infekcji, zastosowanie antybiotyku, zakażenie szczepem lekoopornym, zastosowanie antybiotyku o szerokim spektrum, przedłużenie hospitalizacji, wzrost kosztów leczenia. Potrzebne jest przeprowadzenie dalszych badań w celu ustalenia, którzy pacjenci odniosą korzyści z antybiotykoterapii u schyłku życia.

**Słowa kluczowe:** antybiotykoterapia, opieka paliatywna, błędne koło.

### Abstract

Antibiotics are commonly prescribed medications, both in palliative care and in all other health-care settings. The decision on whether to initiate antibiotic therapy requires careful consideration of benefit to the patient and its effect on the wider population, such as the development of antibiotic resistant pathogens and the cost of treatment. A vicious circle has been observed: length of stay, increased rate of infection, use of antibiotics, infection with resistant microorganisms, use of broad-spectrum antibiotics, increased length of stay, and increased cost of treatment. Further research is necessary to help determine which patients will benefit most from antibiotic therapy during end-of-life care.

**Key words:** antibiotic treatment, palliative care, vicious circle.

Adres do korespondencji:

lek. Joanna Maria Pełka-Zakielarz, Klinika Leczenia Bólu i Opieki Paliatywnej, Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska,  
e-mail: [apelka@poczta.onet.pl](mailto:apelka@poczta.onet.pl)

### WSTĘP

Odkrycie w 1928 r. przez Alexandra Fleminga penicyliny bezspornie zmieniło oblicze medycyny. Od tamtej pory powszechne stało się stosowanie antybiotykoterapii zarówno w lecznictwie otwartym, jak i zamkniętym [1]. Obecnie szacuje się, że produkcja antybiotyków stanowi około 5% rynku farmaceutycznego [2].

W opiece paliatywnej zastosowanie antybiotyków waha się pomiędzy 4–84% [3].

W XXI w. antybiotykoterapia jest jednak postrzegana nie tylko jako błogosławieństwo, ale również olbrzymie obciążenie dla medycyny.

Szacuje się, iż każdego roku w Stanach Zjednoczonych około 2,8 mln pacjentów jest zakażonych lekoopornymi szczepami bakterii, a 35 tys. spośród nich umiera na skutek rozwiniętej infekcji [4].

Jedynym sposobem zapobiegania tego typu powikłaniom jest ograniczenie nieuzasadnionego stosowania antybiotykoterapii. Nadużywanie antybiotyków grozi wieloma konsekwencjami. Najpo-

ważniejszą jest obserwowane na całym świecie narastanie antybiotykooporności [5, 6], które prowadzi do następstw klinicznych. Ryzyko zgonu na skutek zakażenia jest blisko 2-krotnie wyższe, jeśli jest spowodowane przez szczep antybiotykooporny [6].

Racjonalna antybiotykoterapia oraz przestrzeganie wytycznych i rekomendacji pozwoli na precyzyjny nadzór i stosowanie tej grupy leków w każdym obszarze opieki zdrowotnej [7], szczególnie w opiece paliatywnej. Wobec braku perspektywy pojawienia się nowych, skutecznych terapii w leczeniu zakażeń szczególną rolę odgrywa prewencja i przestrzeganie zasad reżimu sanitarnego oraz higiena rąk.

## MATERIAŁ I METODY

Zakażenia stanowią bardzo częsty problem w przypadku pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową lub inną przewlekłą i nieuleczalną chorobą. Średni wskaźnik odsetka zakażeń u chorych objętych opieką paliatywną waha się pomiędzy 5–55% [8].

Wśród pacjentów z przewlekłą nieuleczalną chorobą czynnikiem zwiększającym podatność na infekcje jest zarówno proces chorobowy, jak i działania niepożądane stosowanego leczenia.

W ocenie ogólnego ryzyka wystąpienia zakażeń u pacjentów z rozpoznaniem choroby nowotworowej należy uwzględnić rodzaj i stopień zaawansowania nowotworu, rodzaj zastosowanego leczenia przeciwnowotworowego, w tym chemioterapię prowadzącą do neutropenii, stan podstawowej choroby (faza remisji, choroba aktywna, progresja), wcześniej przebytą chemioterapię lub radioterapię, stosowanie leczenia immunosupresyjnego.

## WYNIKI

W badaniach kanadyjskich stwierdzono, iż neutropenia dotyczyła jednego na 100 chorych [9]. Bardzo istotnym czynnikiem sprzyjającym zakażeniu jest supresja odpowiedzi układu odpornościowego w aktywacji rozpoznania antygenów oraz indukcji limfocytów T regulatorowych, hamujących odpowiedź przeciwważną, oraz upośledzenie odporności nieswoistej wskutek uszkodzenia naturalnych barier układu odpornościowego. Do zwiększonej podatności na rozwój zakażenia prowadzi zabieg chirurgiczny z towarzyszącym naruszeniem ciągłości skóry i głębszych warstw tkanek, a także drenaż fizjologicznych jam ciała, stosowanie linii tętniczych, permanentnego dojścia żylnego. Czas utrzymywania wkłucia centralnego oraz jego pielęgnacja w istotny sposób wpływają na ryzyko i częstość występowania bakteriemii, sepsy i fungemii cewnikowej.

Farmakoterapia, szczególnie glikokortykosteroidy oraz w mniejszym stopniu opioidy, działają immunosupresyjnie i stanowią potencjalne źródło zakażenia.

W grupie pacjentów objętych opieką paliatywną na szczególną uwagę zasługują chorzy z zakażeniem HIV/AIDS, u których upośledzenie odpowiedzi immunologicznej wynika *per se* z samej choroby podstawowej, oraz pacjenci z rozpoznaniem stwardnienia bocznego zanikowego przebiegającego z niewydolnością oddechową i zwiększonym ryzykiem nawrotowego zapalenia płuc oraz z zaburzeniami połykania.

Niedożywienie i postępująca hipalbuminemia zwiększają ryzyko zakażenia układu moczowego, oddechowego oraz pokarmowego.

Istotą opieki paliatywnej jest indywidualizacja terapii prowadzonej w celu uzyskania optymalnej kontroli objawów i poprawy jakości życia. Podobną zasadę należy stosować przy podejmowaniu decyzji o włączaniu lub nie terapii zakażeń, a także zaprzestaniu kontynuowania już rozpoczętej antybiotykoterapii.

## DYSKUSJA

Teoretycznie istnieje konsensus, iż w terminalnej fazie przewlekłej nieuleczalnej choroby, zwłaszcza w okresie umierania, nie należy rozpoczynać antybiotykoterapii [10].

Co więcej, kontynuacja antybiotykoterapii u pacjentów w okresie umierania może być postrzegana jako terapia daremna (*overtreatment*) [10]. Nie ma natomiast jasnych wytycznych odnośnie do włączania antybiotyków do leczenia na wcześniejszych etapach przewlekłej nieuleczalnej choroby.

W opiece paliatywnej podstawą postępowania terapeutycznego jest ocena potrzeb pacjenta i ustalenie wspólnie z chorym celów leczenia. Stąd decyzja dotycząca włączenia, kontynuowania lub zaprzestania antybiotykoterapii powinna być dokonana po uzyskaniu świadomej zgody pacjenta. Ahronheim i wsp. [10] oraz Goodlin i wsp. [11] wykazali na grupie pacjentów z nieuleczalną przewlekłą chorobą, deklarujących jako cel leczenia kontrolę objawów, iż chorzy często otrzymywali antybiotykoterapię włączoną przy istniejących wskazaniach, ustalonych na podstawie prawidłowo przeprowadzonego procesu diagnostycznego. We wskazanej grupie badanych White i wsp. ustalili, że gdyby pacjenci byli zaangażowani w proces podejmowania decyzji terapeutycznych i otrzymali możliwość dokonania wyboru, nie wyraziliby zgody na antybiotykoterapię [12].

Wyniki badań pokazują, iż większość zleczanych antybiotykoterapii nie przynosi klinicznej korzyści [13].

Opublikowane w 2013 r. badanie *2007 National Home and Hospice Care Survey* na grupie 3884 pacjentów wykazało, iż około 27% chorych otrzymywało

antybiotykoterapię bez udokumentowanej infekcji [14]. Dostępne są też badania wskazujące na nadużywanie antybiotykoterapii w opiece paliatywnej. Podobnie w badaniach uwzględniających kliniczne motywacje zastosowania antybiotykoterapii u pacjentów objętych opieką hospicjów wykazano, iż niepodważalne wskazania do włączenia leczenia przeciwdrobnoustrojowego były udokumentowane u mniej niż połowy pacjentów – 45,3% [15].

W kolejnym badaniu w analizowanej grupie 230 pacjentów paliatywnych leczonych antybiotykami tylko w 42% przypadków antybiotykoterapia była zlecana właściwie i spełniała kryteria Loeba. W opisywanej grupie pacjentów otrzymujących antybiotykoterapię tylko 60% chorych odniosło korzyść wyrażoną jako ulgę w dokuczliwych objawach [16].

Nie ulega wątpliwości, iż cele włączenia antybiotykoterapii u pacjentów objętych opieką paliatywną różnią się w istotny sposób od pozostałej grupy pacjentów i mogą być zdefiniowane jako utrzymanie odpowiedniej jakości życia u jego schyłku oraz prawa pacjentów do godnej śmierci [17].

Wielu autorów jest zgodnych, iż uzasadnieniem włączenia antybiotyku do terapii u pacjenta objętego opieką paliatywną powinno być wyłącznie przyniesienie ulgi w dokuczliwych objawach i zapewnienie komfortu choremu [18].

Powszechne wśród personelu lekarskiego zaangażowanego w opiekę paliatywną wątpliwości stanowiły podstawę do przygotowania listy wniosków – zastrzeżeń etycznych i merytorycznych będących punktem wyjścia do pogłębienia badań w tym obszarze. Po pierwsze, czy antybiotykoterapia wydłuża proces umierania, skraca życie, generuje szczepy lekooporne i stanowi obciążenie finansowe dla systemu opieki zdrowotnej. Po drugie, obowiązujące powszechnie wytyczne dotyczące włączenia do leczenia antybiotyków wydają się nieprzydatne w opiece paliatywnej ze względu na inne cele leczenia. Co więcej, dostępne raporty oceniające, czy zastosowanie antybiotyków obniża śmiertelność wśród pacjentów u kresu życia, są sprzeczne.

Uwzględniając fakt, iż celem terapii jest optymalizacja objawów oceniana subiektywnie, niezwykle trudno jest dobrać obiektywnie powtarzalną grupę pacjentów poddawanych badaniu. Stanowi to delikatny i trudny problem.

Powyższe wątpliwości dotyczyły sytuacji, czy i kiedy należy rozpocząć antybiotykoterapię u chorego objętego opieką paliatywną. Analogicznie dylematy pojawiają się w sytuacji konieczności podjęcia decyzji odnośnie do momentu jej zakończenia u pacjenta w okresie umierania.

Stiel i wsp. [19] przeanalizowali 88 przypadków chorych, wśród których zaprzestano leczenia antybiotykami. Według autorów najczęstszą przyczyną

zakończenia antybiotykoterapii było pogorszenie stanu zdrowia chorego (41,4%), nieskuteczność terapii (25,7%) oraz życzenie pacjenta (14,7%).

Podobnie ocena motywacji włączenia antybiotykoterapii doprowadziła do wniosku, iż częstym powodem jej rozpoczęcia jest wychodzenie na przeciw oczekiwaniom rodzin pacjentów, często nieświadomych negatywnych konsekwencji związanych z leczeniem antybiotykami [20].

Wydaję się, iż decyzja o zaprzestaniu stosowania antybiotykoterapii winna być podejmowana wyłącznie w aspekcie potencjalnych korzyści dla pacjenta, rozumianych jako ulga w dolegliwościach lub ograniczenie skutków ubocznych leczenia.

Nie podlega dyskusji, iż brakuje badań pozwalających jednoznacznie wskazać grupy chorych, którzy mogą odnieść korzyść z włączenia antybiotykoterapii.

Dostępne badania pozwoliły jedynie wskazać słabe punkty preskrypcji antybiotyków w opiece paliatywnej, wśród nich najistotniejsze to uleganie presji, niewystarczające udokumentowanie wskazań do antybiotykoterapii, nawet jeśli są niepodważalne, nieuwzględnianie problemu generowania szczepów lekoopornych.

Antybiotykoterapia jest powszechnie stosowana u pacjentów w ciągu miesięcy, tygodni, dni, a nawet godzin poprzedzających śmierć.

Decyzja odnośnie do włączenia lub zaniechania włączenia leczenia antybiotykami wymaga bardzo starannej analizy i jest niezwykle trudna. Bilans zysków i strat dotyczy przede wszystkim pacjentów narażonych na potencjalne działania niepożądane, w tym promocję zakażenia *Clostridium difficile*, a także populacji ogólnej – generowanie szczepów lekoopornych i wysokie koszty leczenia.

Wielokrotnie decyzja o zastosowaniu antybiotyku w leczeniu pacjentów z przewlekłą nieuleczalną chorobą nie zmienia przebiegu choroby, nie poprawia jakości życia pacjentów i nosi znamiona terapii daremnej.

Szkocka Grupa ds. Przepisywania Leków Antydnobnoustrojowych (*Scottish Antimicrobial Prescribing Group – SAPG*), chcąc opracować standardy postępowania mające na celu optymalizację leczenia antybiotykami pacjentów u schyłku życia, przeprowadziła analizę decyzji medycznych na podstawie wyników elektronicznej, anonimowej ankiety oceniającej czynniki, które wpływają na podejmowanie decyzji o włączeniu lub nie leczenia przeciwdrobnoustrojowego w badanej grupie pacjentów [21]. Wnioski przedstawiono w dwóch załącznikach. W pierwszym wykazano, że antybiotyki są często przepisywanymi lekami pacjentom u kresu życia, a decyzja o ich włączeniu jest niejednokrotnie podejmowana przez lekarza pod wpływem czynników niezwiązanych bezpośrednio z diagnozą. Ponadto pacjenci poddani antybiotykoterapii żyli

dłużej kosztem nasilenia objawów ubocznych. Autorzy uznali, że nadal brak jest jednoznacznych badań naukowych oceniających skutki uboczne antybiotykoterapii. W drugim załączniku potwierdzono, iż większość respondentów uznała antybiotykoterapię za uzasadnioną wyłącznie w sytuacji łagodzenia objawów, około 1/3 respondentów deklarowała gotowość włączenia antybiotykoterapii w sytuacji, gdyby infekcja była wyleczalna, w imię zasady potencjalnej odwracalności. Niewielka grupa zadeklarowała gotowość włączenia antybiotyku, by podtrzymać w rodzinie nadzieję i/lub stworzyć wrażenie posiadania wpływu na sytuację (mechanizm „coś robię”).

Jednocześnie większość respondentów przyznała, że pomimo faktu, iż dokuczliwe objawy mogą być opanowane poprzez stosowanie leków z innych grup niż antybiotyki, to przepisałyby je w celu zmniejszenia niekorzystnych objawów. Większość uczestników badania uznała, iż eskalacja leczenia pod postacią zmiany drogi podania na dożylną lub stosowanie kolejnych linii antybiotyków (poza sytuacją, gdy wynika to z antybiogramu) nie wpływa na poziom jakości opieki nad pacjentami. Podkreślano także, że w przypadku sytuacji niejasnych najlepszym rozwiązaniem jest podejmowanie zespołowo decyzji terapeutycznych. Korzyść z antybiotykoterapii w ocenie respondentów dotyczyła głównie leczenia infekcji dróg moczowych, układu oddechowego i zakażeń tkanek miękkich.

W przeciwieństwie do korzyści klinicznych wynikających z zastosowania antybiotykoterapii w grupie chorych objętych opieką paliatywną potencjalne szkody takiej terapii są rzadziej brane pod uwagę przez lekarzy. Co więcej, opisywany mechanizm błędnego koła uwzględnia długość pobytu w szpitalu, wzrost ryzyka infekcji, zastosowanie antybiotykoterapii, zakażenia szczepami lekoopornymi i konieczność stosowania kolejnych antybiotyków o szerokim spektrum, co wprost prowadzi do przedłużenia czasu hospitalizacji i wzrostu jej kosztów, a co najważniejsze – w sposób istotny wpływa na proces umierania [4].

## PODSUMOWANIE

Większość autorów prezentowanych artykułów jest zgodna, iż aktualnie zastosowanie antybiotykoterapii w opiece paliatywnej wymyka się spod kontroli i będzie bardzo trudno opracować wytyczne dla tej grupy pacjentów. W celu opracowania rekomendacji istnieje potrzeba nowych, zakrojonych na szerszą skalę badań [22].

Według danych literaturowych obserwowany jest zdecydowanie zbyt duży wpływ aspektów pozamedycznych (poczucie „że coś robię dla pacjenta”, „nieodbieranie nadziei rodzinie”) na decyzje terapeutyczne dotyczące rozpoczęcia antybiotykoterapii.

Antybiotykoterapia stosowana aż do śmierci wydłuża czas umierania w sposób niezamierzony. Stąd wskazania włączenia antybiotykoterapii powinny być poddane dyskusji.

Wydaje się więc, iż w opiece paliatywnej leczenie antybiotykami należy stosować w sytuacji, gdy niesie ono ulgę w cierpieniu poprzez zniesienie uciążliwych objawów, a nie wyłącznie ze wskazań terapeutycznych.

Zastosowanie antybiotyków w celu agresywnego leczenia zakażeń u pacjentów w opiece paliatywnej powinno być przeciwwskazane, ponieważ stoi w sprzeczności z filozofią opieki paliatywnej poprawiającej jakość życia chorych u schyłku życia [4].

*Autorki deklarują brak konfliktu interesów.*

## PIŚMIENNICTWO

1. Dosani S. Penicillin man: Alexander Fleming and their antibiotic revolution. *BMJ* 2005; 330: 50.
2. Hamad B. The antibiotics market. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 675-676.
3. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK i wsp. Antimicrobial use for symptoms management in patients receiving hospice and palliative care: a systemic review. *J Palliat Med* 2013; 16: 1568-1574.
4. CDC: Antibiotic/Antimicrobial Resistance (AR/AMR). Available from: <https://www.cdc.gov/drugresistance> [accepted: 2020 Jul 20].
5. Goossens H, Ferech M, Vander stichele R, Elseviers M. Outpatient antibiotic use in Europe and association with resistance: a cross-national database study. *Lancet* 2005; 365: 579-587.
6. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. WHO, Genewa 2014.
7. Lee GC, Reveles KR, Attridge RT i wsp. Outpatient antibiotic prescribing in the United States: 2000 to 2010. *BMC Med* 2014; 12: 96.
8. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Bearden BT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in final weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 483-490.
9. Pestinger M, Ostgathe C, Bausewein C i wsp. Antibiotics in der Palliativmedizin: Ergebnisse einer Fokusgruppe. *Z Palliativmed* 2004; 5: 68-74.
10. Ahronheim JC, Morrison RS, Baskin SA, Morris J, Meier DE. Treatment of the dying in the acute care hospital. Advanced dementia and metastatic cancer. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2094-2100.
11. Goodlin SJ, Winzelberg GS, Teno JM, Whedon M, Lynn J. Death in the hospital. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1570-1572.
12. White PH, Kuhlenschmidt HI, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 438-443.
13. Hulscher ME, Grol RP, Van Der Meer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis* 2010; 10: 167-175.
14. Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infectious and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain symptoms Manage* 1998; 16: 374-381.
15. Servid SA, Nobel BN, Home KN i wsp. Frequency of outpatient antibiotic prescription on discharge to hospice care. *Antimicrob Agents Chemother* 2018; 66: 565-569.

16. Fong K, Oravec M, Radwany S. Antibiotic use in hospice patients (S745). *J Pain Symptom Manage* 2017; 53: 434-435.
17. Albrecht JS, McGregor JC, Fromme EK, Bearden BT, Furuno JP. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in final weeks of life. *J Pain Symptom Manage* 2013; 46: 483-490.
18. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG, Navari RM. Antimicrobial use in patient with advanced receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25: 438-443.
19. Stiel S, Krumm N, Pestinger M i wsp. Antibiotics in palliative medicine-results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey, *Support Care Cancer* 2012; 20: 325-333.
20. Servis SA, Nobel BN, Fromme EK, Furuno JP. Clinical intentions of antibiotics prescribed upon discharge to hospice care. *J Am Geriatr Soc* 2018; 66: 565-569.
21. Rosenberg JH, Albrecht JS, Fromme EK, Noble BN, McGregor JC, Comer AC. Antimicrobial use for symptoms management in patients receiving hospice and palliative care: a systemic review. *J Palliat Med* 2013; 16: 1568-1574.
22. Radbruch L, Pestinger M, Muller A, Elsner F. Clinical management – antibiotics and palliative care. *Eur J Palliat Care* 2006; 13: 5-9.