



# DOCUMENTO DI CONSENSO INTERSOCIETARIO SICP-FADOI

**Le cure palliative  
nel malato internistico:  
focus sulle malattie croniche  
in fase avanzata**

**2022**

## INDICE E AUTORI

IL RUOLO DEL PALLIATIVISTA IN MEDICINA INTERNA - Gino Gobber	2
IL RUOLO DEL MEDICO INTERNISTA NELLE CURE PALLIATIVE - Dario Manfellotto	3
LE CURE PALLIATIVE NEL MALATO NON-ONCOLOGICO - Italo Penco	4
LA CURA DEL MALATO FRAGILE ALLA FINE DELLA VITA - Andrea Fontanella	5
LA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA E CURE PALLIATIVE Gino Gobber, Dario Manfellotto	7
INTRODUZIONE - Fabio Gilioli	8
STRUMENTI PER IDENTIFICARE LA COMPLESSITÀ DEI BISOGNI CLINICI-ASSISTENZIALI DEI MALATI E DELLE LORO FAMIGLIE - Filippo Canzani, Claudio Santini	11
GESTIONE DEI SINTOMI IN FASE AVANZATA: DISPNEA, DELIRIUM, RANTOLO, NAUSEA E VOMITO, OCCLUSIONE INTESTINALE - Matteo Moroni	18
GESTIONE DEI SINTOMI IN FASE AVANZATA: DOLORE - Giuseppe Civardi	27
APPROCCIO ASSISTENZIALE AI SINTOMI - Gabriella Bordin, Michela Guarda	33
DE-PRESCRIZIONE, RIMODULAZIONE E SOSPENSIONE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA - Carlo Lorenzo Muzzolini, Michele Berardi, Alessandro Valle	38
ANTIBIOTICOTERAPIA NELLE CURE PALLIATIVE - Matteo Moroni, Filippo Costanzo	45
EMOTRASFUSIONI IN CURE PALLIATIVE - Filomena Panzone, Raffaella Antonione	50
TERAPIA ANTICOAGULANTE IN CURE PALLIATIVE - Mauro Silingardi, Raffaella Antonione	55
VENTILAZIONE NON INVASIVA IN CURE PALLIATIVE - Federico Lari, Raffaella Antonione	60
SCELTE TERAPEUTICHE IN MEDICINA INTERNA: COME NON PERDERSI NELLA COMPLESSITÀ DEL FINE VITA - Miriam Cappelli, Mauro Carbone	64
RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE	71

## PREFAZIONE

### IL RUOLO DEL PALLIATIVISTA IN MEDICINA INTERNA

Gino Gobber - Presidente SICP

L'articolazione della Rete locale di cure palliative prevista dai documenti collegati alla Legge 38/2010 (1) riconosce l'ospedale come nodo irrinunciabile: l'Intesa Stato Regioni del 25 luglio 2012 prevede che *"l'approccio palliativo sia garantito per tutti i malati durante l'intero percorso di cura in funzione dei bisogni ed in integrazione con le specifiche fasi terapeutiche delle malattie croniche evolutive. In particolare la consulenza palliativa multi-professionale...fornisce un supporto specialistico ai malati nei diversi regimi di assistenza ospedaliera al fine di un ottimale controllo dei sintomi, all'ottimizzazione dei percorsi diagnostico-terapeutici, all'individuazione del percorso e del setting di cura più appropriato e di una corretta comunicazione con il malato e con la famiglia"* (2). Il comma 2 dell'art. 38 del DPCM del 12 gennaio 2017 *"Definizione ed aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza"* esplicita per la prima volta che le cure palliative devono essere garantite durante il ricovero ordinario (3). *L'Istruttoria sullo stato*

*di attuazione della Legge 38/2010 in materia di rete delle cure palliative* condotta da AGENAS sulle Reti di cure palliative nell'autunno 2021 per effetto della Legge 106/2021 ha reso evidente come una percentuale significativa dei decessi delle persone con malattia oncologica avvenga ancora negli ospedali o nelle aree del Pronto Soccorso e dell'emergenza nonostante le cure palliative siano storicamente nate nell'ambito oncologico. La presa in carico dei pazienti con bisogni di cure palliative e con malattia non oncologica rimane ancora più contenuta determinando una mortalità ospedaliera maggiore (4). La collaborazione tra le UUOO di Medicina Interna e le Reti Locali di Cure Palliative diventa pertanto irrinunciabile e su questo si sono spese molte iniziative promosse da FADOI. È dall'aprile 2017 il numero monografico di *Quaderni dell'Italian Journal of Medicine sulle "Problematiche di fine vita: il ruolo della medicina interna ospedaliera"*. È una storia di collaborazione tra discipline mediche che si sostengono reciprocamente e che trova la sua definizione proprio in virtù dei numeri importanti del bisogno di cure palliative. All'internista spetta l'individuazione tempestiva delle persone con necessità di cure palliative e la cura e l'assistenza secondo i paradigmi delle cure palliative delle persone identificate nelle UUOO di Medicina Interna; all'équipe di cure palliative ed al palliativista

<sup>1</sup> Legge 15 marzo 2010, n. 38 "Disposizioni per garantire l'accesso alle cure palliative e alla terapia del dolore" *Gazzetta Ufficiale* n. 65 del 19 marzo 2010.

<sup>2</sup> CONFERENZA STATO-REGIONI DEL 25.07.2012: Intesa di definizione dei requisiti minimi e delle modalità organizzative necessari per l'accreditamento delle strutture di assistenza ai malati in fase terminale e delle unità di cure palliative e della terapia del dolore.

<sup>3</sup> DPCM del 12 gennaio 2017 "Definizione ed aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza" G.U. Serie Generale, n. 65 del 18 marzo 2017.

<sup>4</sup> *L'Istruttoria sullo stato di attuazione della Legge 38/2010 in materia di rete delle cure palliative* AGENAS 2021.

in particolare la garanzia della copertura delle necessità specialistiche nelle UO di degenza per situazioni di particolare complessità e della continuità tra ospedale e territorio sia in ingresso che in dimissione (5). Infine, sarà compito del palliativista garantire le competenze palliative nel percorso

formativo delle Scuole di Specializzazione in Medicina Interna che, giova ricordarlo, hanno contribuito, come specialità equipollente, a rifornire di professionisti le Reti di Cure Palliative in assenza della Scuola di Specializzazione specifica, attiva dall'anno accademico 2022/2023 (6).

<sup>5</sup> F. Zulian et al. "Problematiche di fine vita: il ruolo della medicina interna ospedaliera" *Quaderni Italian Journal of Medicine*. 2017 Volume 5, Issue 4; 1-146.

<sup>6</sup> Decreto Direttoriale n. 909 del 27/5/2022. Scuole di Specializzazione area sanitaria.

## IL RUOLO DEL MEDICO INTERNISTA NELLE CURE PALLIATIVE

*Dario Manfellotto - Presidente FADOI*

La recente storia dell'uomo è caratterizzata da sofferenze correlabili a malattie croniche e multimorbidità, scenari clinici e bisogni assistenziali complessi (1) con interazioni imprevedibili e non lineari (2) che hanno richiesto trattamenti e interventi rivolti non solo al sollievo dai sintomi, ma anche cure fisiche, emotive, sociali e spirituali (3). Sul medico internista è ricaduta, in ambito ospedaliero, la

gestione della maggior parte di questi malati affrontata con peculiarità professionali basate su un approccio olistico e metodo clinico. Lo stesso ambito delle cure palliative è cambiato, esteso dai malati oncologici ad assistiti con patologie croniche il cui trattamento è auspicabile venga iniziato in una fase precoce della malattia (4). Il recente report della Lancet Commission fotografa però un approccio alle patologie croniche avanzate e terminali non ancora ottimale, specialmente nell'ultimo anno di vita, con ricoveri in setting di cura di tipo intensivo, spese elevate e trattamenti sintomatologici con esiti incerti sulla qualità di vita dei malati e delle loro famiglie (5). La complessità del malato internistico, su cui FADOI si è interrogata da tempo (6), appare

<sup>1</sup> Aldridge MD et al. Epidemiology and patterns of care at the end of life: rising complexity, shifts in care patterns and sites of death. *Health Aff* 2017; 36:1175 – 1183.

<sup>2</sup> Munday DF et al. Complexity theory and palliative care. *Palliat Med* 2003; 17:308 – 309.

<sup>3</sup> Higginson IJ et al. Evaluating complex interventions in End of Life Care: The MORE Care Statement on good practice generated by a synthesis of transparent expert consultations and systematic reviews. *BMC Med* 2013; 11:111.

<sup>4</sup> Gaertner J et al. Resource allocation issues concerning early palliative care. *Ann Palliat Med* 2015; 4:156–161.

<sup>5</sup> Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life. Published Online January 31, 2022 [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(21\)02314-X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(21)02314-X/fulltext).

<sup>6</sup> Campanini M et al. La medicina interna ospedaliera: tra complessità ed intensità assistenziale verso una medicina sostenibile. *Quaderni - Italian Journal of Medicine* 2014; volume 2.

tra i principali fattori favorevoli tale criticità (7). Il ruolo del medico internista è affrontare questo scenario attraverso le proprie qualità professionali e con una crescita culturale e formativa che comprenda anche temi quali comunicazione, slow medicine e problematiche di fine vita. L'obiettivo è ridefinire l'approccio alla complessità da elemento di criticità a opportunità gestionale centrata sull'identificazione sempre più personalizzata dei bisogni del malato cronico, utile per definire più idonei percorsi di cura e migliore allocazione delle risorse (8). In questa logica clinico-assistenziale le priorità del paziente si traducono in obiettivi diagnostico-terapeutici e in un approccio palliativo, parte integrante

della cultura di ogni singolo professionista, meno vincolati dalla difficile e incerta definizione della prognosi. L'affinità professionale con i colleghi palliativisti offre una fondamentale opportunità di collaborazione e di progettualità organizzativa, soprattutto nelle fasi più avanzate di malattia, consentendo un più facile accesso ai servizi specialistici (9). Scopo di questo documento FADOI e SICP è di favorire una crescita delle competenze nelle cure palliative, fornendo un linguaggio comune, una comprensione condivisa e informazioni pratiche per il trattamento delle patologie croniche non oncologiche affrontate solo parzialmente dalle linee guida delle diverse sindromi o di malattie d'organo.

<sup>7</sup> Plsek P et al. Complexity science: the challenge of complexity in healthcare. *BMJ* 2001; 323:625 – 628.

<sup>8</sup> Strupp J et al. Analysing the impact of a case management model on the specialised palliative care multiprofessional team. *Support Care Cancer* 2018; 26:673 – 679.

<sup>9</sup> Morrison RS et al. It's all a matter of perspective. *J Palliat Med* 2016; 19: 900 – 901

## LE CURE PALLIATIVE NEL MALATO NON-ONCOLOGICO

*Italo Penco - past President SICP*

Forse arriverà il giorno in cui si parlerà semplicemente di cure palliative senza doverle differenziare per il malato oncologico o non oncologico. L'approccio alla persona che si trova ad affrontare una malattia inguaribile, infatti, deve soddisfare bisogni sovrapponibili multidimensionali indipendentemente dal tipo di malattia.

Negli ultimi anni nella comunità scientifica si è maturata la necessità di valutare attentamente i bisogni del malato per misurare soprattutto la complessità del caso (1), piuttosto che i giorni di prognosi al fine vita, parametro questo più difficile da stabilire in coloro che sono affetti da malattie croniche in fase avanzata. A differenza del cancro, infatti, la traiettoria delle malattie cardiologiche, neurologiche, internistiche, croniche avanzate, è molto più incerta e caratterizzata da oscillazioni dello stato generale molto variabili, che possono improvvisamente virare verso l'imminenza della fine della vita. È proprio per questo che è necessa-

<sup>1</sup> Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di Cure Palliative", 2019 ([https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Cap.-2.-Complessità-e-CP\\_finale\\_logo.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Cap.-2.-Complessità-e-CP_finale_logo.pdf)).

rio costruire precocemente un percorso che consenta alle persone affette da malattie non oncologiche di esercitare il proprio diritto a non soffrire nella completa consapevolezza di quanto potrà essere fatto in termini clinici, terapeutici e assistenziali, per poter scegliere e affrontare le cure più appropriate per una buona qualità di vita residua, secondo i propri desideri. Ad oggi, però, purtroppo, i malati non oncologici che terminano la loro vita in ospedale o che non riescono a finirla al proprio domicilio sono troppi e di conseguenza rappresentano una percentuale eccessivamente bassa coloro che riescono ad entrare in un percorso di cure palliative, dove invece dovrebbero rappresentare almeno il 60 % dell'intera popolazione assistita (2). Indubbiamente

una delle cause che impedisce lo sviluppo di una rete di cure palliative funzionante e l'individuazione precoce dei malati è rappresentato da un problema culturale, conseguenza anche della carenza formativa universitaria dei professionisti, spesso orientati esclusivamente al prolungamento della vita e non alla sua qualità. Da qui la necessità di condividere un documento tecnico tra le due società scientifiche, SICP e FADOI, con l'intento di stabilire criteri e modi per garantire una continuità di cura tra setting assistenziali diversi (3), con uniformità di comportamenti a beneficio dei malati e, in quest'ottica, l'identificazione precoce rappresenta un obiettivo fondamentale per avere il tempo necessario a creare una pianificazione corretta delle cure

<sup>2</sup> Global Atlas of Palliative Care Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, World Health Organization; 2020, Connor S, editor (<https://www.thewhpc.org/resources/global-atlas-on-end-of-life-care>).

<sup>2</sup> Gomez-Batiste X. e Connors S. "Building Integrated palliative care programs and services", First Edition May 2017 Printed by Liberduplex.

## LA CURA DEL MALATO FRAGILE ALLA FINE DELLA VITA

Andrea Fontanella - past President FADOI

La desolante mancanza di certezze e la povertà di evidenze scientifiche riguardo al modello di cura della fragilità estrema, il cui caso paradigmatico è rappresentato dalla demenza avanzata (1), lanciano una sfida all'internista,

che nelle transizioni di cura più di ogni altro medico ospedaliero intercetta questa condizione nella fase avanzata e terminale (2). Mai come in questi casi l'approccio specialistico mostra la propria limitatezza e debolezza.

Al capezzale di una persona con demenza avanzata e terminale ci troviamo di fronte alla vita umana nella sua indifesa forma primigenia e siamo chiamati a passare dall'approccio *high-tech* a quello *high-touch*, tenendoci lontani dall'ageismo e dal riduzionismo (3). La cura del malato fragile nelle fasi avanzate della vita non

<sup>1</sup> Wals S et al. Palliative care interventions in advanced dementia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2021.

<sup>2</sup> Wang S et al. End-of-Life care transition patterns of medicare beneficiaries. JAGS. 2017; 65 (7): 1406-13.

<sup>3</sup> Miccinesi G et al. The path of Cicely Saunders: the "Peculiar Beauty" of palliative care. J Palliat Care. 2020; 35 (1): 3-7.

è un farmaco, non è una tecnologia, non è un protocollo, non è neppure una scienza. È una gestione tutta umana. È gestione anche usurante, che non deve essere caricata sulle spalle di un solo curante. Questa cura è anzitutto una presenza, una relazione, una vicinanza significativa, una donazione. Solo un'affiatata équipe dispone delle risorse materiali, intellettuali e affettive da impiegare nella risposta ai nuovi bisogni del morente. Quando la vecchiaia (*"senectus ipsa morbus"* Terenzio. *Phormio. 160 a.c.*) e le comorbilità tolgono energia vitale, la fragilità diventa il più determinante indicatore di mortalità. Nessun indicatore prognostico è ancora stato specificamente dedicato alla identificazione precoce della fase end-stage della fragilità nell'anziano (4). Nel tentativo di identificare la fase avanzata della fragilità, si è assistito ad un proliferare di complicati indicatori di fragilità (CGA, CSF, GSI, PRISMA-7, Fried, SUHB, SHARED-FI, ISA, SHERPA, FRAIL score). Modelli prognostici predittivi sono stati sviluppati in ambito oncologico (KPS, PPS, PaP score, PPI) e intensivistico (APACHE, SAPS, MEWS, REMS, SEWS, SCS, ViEWS) (5). In ambito internistico FADOI ha sperimentato due indicatori che implementano la fragilità nel setting di variabili prognostiche per i pazienti ricoverati nelle corsie di medi-

cina interna: COMPLIMED (6) e BECLAP (7). Nei paesi più evoluti il modello CriSTAL si è affermato come un valido ausilio per consentire un'oggettiva valutazione multidimensionale dei malati che hanno una ridotta aspettativa di vita. Viene proposto come strumento di triage negli ospedali per acuti e come leva per attivare percorsi di cura alternativi alla terapia intensiva e per stimolare la pianificazione condivisa delle cure nell'ambito delle fasi avanzate di malattia e delle cure di fine vita (8). "Frustra fit per plura quod potest fieri per pauciora" (*Guglielmo di Occam. 1323. Summa totius logicae*). È futile fare con più mezzi ciò che si può fare con meno. La cura di un malato complesso non necessariamente è una cosa complicata.

Anche in Medicina Interna di fronte a questa irriducibile complessità il rasoio della cura sembra essere la semplicità. La semplicità aiuta a ridurre il rischio di errore.

L'essenzialità della *domanda sorprendente* va in questo senso (9). E va in questo senso il richiamo alla deprescrizione terapeutica (10). E ancora vanno in questo senso la sobrietà e l'umiltà della medicina praticata dai vecchi clinici. Tra gli antichi maestri un santo medico partenopeo diceva "la prima Medicina: l'infinito Amore" (*Giuseppe Moscati*).

<sup>4</sup> Hall A et al. Identifying older adults with frailty approaching end-of-life: a systematic review. *Palliat Med.* 2021; 35 (10): 1832-1843.

<sup>5</sup> Cardona-Morell M et al. Recognizing older frail patients near the end of life: what next? *Eur J Intern Med.* 2017; 45: 84-90.

<sup>6</sup> Nardi R et al. Prognostic value for mortality of the new FADOI-COMPLIMED score(s) in patients hospitalised in medical wards. *PLoS One.* 2019; 14 (7): e0219767.

<sup>7</sup> Brucato A et al. Three-month mortality in permanently bedridden medical non-oncologic patients. *Eur J Intern Med.* 2020; 72: 60-66.

<sup>8</sup> Cardona-Morell M et al. Development of a tool for defining and identifying the dying patient in hospital: Criteria for Screening and Triaging to Appropriate Alternative care (CriSTAL). *BMJ Support Palliat Care.* 2015; 5 (1): 78-90.

<sup>9</sup> Downar J et al. The "surprise question" for predicting death in seriously ill patients: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* 2017; 189: 484-493.

<sup>10</sup> Shrestha S et al. Impact of de-prescribing dual-purpose medications on patient-related outcomes for older adults near end-of-life: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Drug Saf.* 2021; 12: e20420986211052343.

## LA SCUOLA DI SPECIALIZZAZIONE IN MEDICINA E CURE PALLIATIVE

*Gino Gobber* Presidente SICP e  
*Dario Manfellotto* Presidente FADOI

La recente attivazione della Scuola di Specializzazione in Medicina e Cure Palliative (1) è il punto di approdo di un percorso lungo e complesso per l'affermazione di una disciplina che è entrata nelle Università in ritardo rispetto al suo consolidamento nel Sistema Sanitario e all'evoluzione della normativa di riferimento e deve necessariamente procedere di pari passo con la formazione in cure palliative nei Corsi di Laurea di tutte le professioni sanitarie.

Accanto alla legittima soddisfazione per il raggiungimento di questo obiettivo, resta la necessità di presidiare ogni aspetto utile al completamento dell'articolazione delle Reti nelle more della normativa più recente e della riforma di settore legata al PNRR: la diffusione capillare delle competenze in cure palliative tra i professionisti e gli operatori

impegnati in altri settori e ambiti di attività del Sistema Sanitario Nazionale (in primis medici internisti, geriatri, oncologi, medici di medicina generale) ed il concorso di medici provenienti dalle specialità equipollenti che per libera e legittima scelta si impegnano, previa adeguata formazione, nel livello specialistico delle Reti. In altre parole, la Scuola di Specializzazione non potrà esaurire il bisogno formativo legato alla necessità di diffondere e implementare in tutti i settori specialistici le competenze trasversali in cure palliative, per garantire al paziente, quale che sia la sua collocazione, in ospedale o in un'altra sede, un eccellente standard di cure.

Rimane quindi, accanto all'auspicato e atteso arrivo dei primi specialisti in cure palliative, il tradizionale apporto dei percorsi formativi già attivi che hanno consentito la crescita delle cure palliative italiane attraverso una alleanza consolidata tra mondo accademico e la comunità dei professionisti. La necessità di garantire le cure palliative a domicilio e negli hospice ma anche negli ospedali e nelle residenzialità non dedicate per tutte le persone che ne hanno bisogno, trova conforto e soluzione nella capacità di accoglienza che solo un sistema di rete può assicurare.

<sup>1</sup> Decreto Direttoriale n. 909 del 27/5/2022. Scuole di Specializzazione area sanitaria.



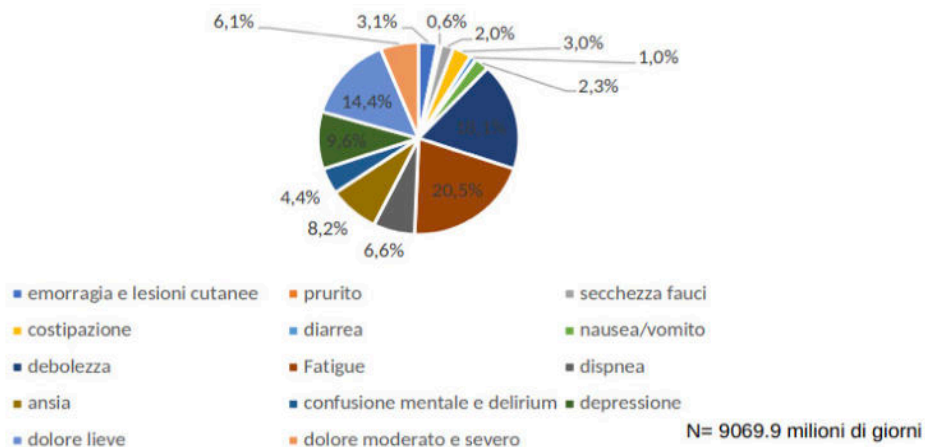
## INTRODUZIONE

Fabio Gilioli - FADOI - Direttore Dipartimento Medicina Interna e Riabilitazione AUSL di Modena

L'aspettativa di vita nel mondo è costantemente aumentata, passando da 67,2 anni nel 2000 a 73,5 anni nel 2019, principalmente nei paesi a basso e medio reddito dove le principali cause dei decessi sono da attribuire a malattie trasmissibili, materno infantili, neonatali e malnutrizione. In molti paesi ad alto reddito, dove invece le cause di morte sono dovute nella maggior parte dei casi a patologie non trasmissibili, l'aspettativa di vita nell'ultimo decennio in alcuni casi si è ridotta soprattutto nelle fasce di popolazione indigenti. A questo andamento generale si è associato un incremento degli anni di vita trascorsi non in buona salute cresciuti da 8,6 nel 2000 a 10 anni nel 2019 (1). Questo scenario epidemiologico è stato certamente favorito dal noto aumento delle patologie croniche non oncologiche che è avvenuto negli ultimi anni (2,3,5,6). Nella regione europea dell'OMS (6), malattie come lo scompenso cardiaco, l'insufficienza respiratoria, il diabete, l'obesità, la depressione, la demenza, l'ipertensione, interessano l'80% delle persone oltre i 65 anni, spesso presenti nello stesso individuo, con una prevalenza della multi-morbidità nella popolazione generale pari al 20-30%. Il dato però cresce decisamente dal 55% al 98% se vengono considerate solo la popolazione anziana o le classi sociali disagiate con ricadute

evidenti sulle degenze ospedaliere. I reparti di Medicina Interna, in particolare in Italia, sono diventati uno dei principali luoghi di cura di malati con comorbidità, ricoverati più volte nel corso dell'anno (5,6) e frequentemente fino alle fasi finali della loro vita (1,6,7,10). In tali contesti le cure palliative (CP) sono un ineludibile percorso terapeutico la cui utilità ed efficacia, con vantaggi anche economici (4) sono ben descritti nella definizione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) "... un approccio che migliora la qualità della vita dei malati e delle loro famiglie che si trovano ad affrontare problematiche associate a malattie inguaribili, attraverso la prevenzione e il sollievo della sofferenza per mezzo di un'identificazione precoce e di un ottimale trattamento del dolore e di altre problematiche di natura fisica, psicologica, sociale e spirituale" (8). Il recente report del Global Atlas of Palliative Care stima che nel mondo vi siano oltre 56,8 milioni di persone che necessitano di CP all'anno, di cui 25,7 milioni verso la fine della vita. Circa il 40% dei pazienti ha un'età pari o superiore a 70 anni, il 27% tra i 50 e i 69 anni e quasi il 26% tra i 20 e i 49 anni. La grande maggioranza degli adulti che necessitano di CP è deceduta per malattie cardiovascolari (38,5%) e cancro (34%), seguite da malattie respiratorie croniche (10,3%), HIV/AIDS (5,7%) e diabete (4,5%). I sintomi descritti nel documento (5) suscettibili di trattamenti palliativi sono almeno 16, tra cui il dolore lieve, moderato e grave, ansia, sanguinamento, confusione mentale/delirio, stipsi, depressione, diarrea, costipazione, secchezza delle fauci, astenia, fatigue, prurito, nausea/vomito, dispnea. Il grado di sofferenza della popolazione mondiale appare inoltre evidente

**Figura n. 1.** Percentuale di giorni in cui negli adulti non deceduti in tutto il mondo si presentano sintomi legati a 20 patologie in fase avanzata.



dalla percentuale di giorni in cui adulti non deceduti presentano sintomi indotti da 20 patologie epidemiologicamente rilevanti, (Fig 1). Nonostante questo, l'accesso nel mondo ai servizi di CP secondo le stime dell'OMS è disponibile solo per il 14% delle persone bisognose. Nei paesi ad alto reddito la spesa sanitaria aumenta nell'ultimo anno di vita e negli ultimi 30 giorni prima della morte con costi sproporzionatamente elevati rispetto a quelli nei 6 mesi prima del decesso. Nell'ultimo anno di vita, in paesi come l'Inghilterra, vi è ad esempio un costante aumento nel corso dell'anno dei ricoveri ospedalieri e delle visite al pronto soccorso con accessi numerosi in terapia intensiva nell'ultimo mese di vita. Il *paradosso* è che nonostante gli elevati livelli di spesa questo tipo di approccio alle patologie avanzate e di fine vita non è chiaro quanto sia focalizzato al trattamento sintomatologico

e quindi se fornisca reali benefici ai malati e alle loro famiglie (1). La reale applicazione delle CP, nel nostro paese, è stata analizzata dopo 10 anni dall'approvazione della legge n. 38/2010 che ha introdotto profonde innovazioni prima fra tutte la differenziazione tra la rete assistenziale di cure palliative e di terapia del dolore. Agenas ha svolto una ricognizione delle attività svolte dalle regioni da cui è emerso "che il livello di attuazione delle cure palliative è complessivamente buono ma permangono ritardi e aree di debolezza in alcune aree geografiche e in alcuni setting, principalmente quello ospedaliero a cui, peraltro, continuano ad essere indirizzate inappropriatamente le domande e i bisogni di cure insoddisfatti" (9). Possiamo concludere che la strada è stata tracciata ma il cammino è ancora lungo prima che gli aspetti legislativi, gli approcci clinici e organizzativi abbiano piena applicazione. I

medici hanno bisogno di sviluppare ulteriore competenza ed esperienza nella valutazione del carico sintomatologico del malato, dello stato funzionale, della qualità della vita e nello sviluppo di un piano di trattamento palliativo che sia coerente con le esigenze e le pre-

ferenze del paziente e della famiglia. Scopo di questo documento è fornire indicazioni al *medico internista* e *palliativista* per un approccio interprofessionale e interdisciplinare al *trattamento personalizzato* dei malati affetti da patologie croniche in fase avanzata.

<sup>1</sup> Report of the Lancet Commission on the Value of Death: bringing death back into life Published Online January 31, 2022 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02314-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02314-X).

<sup>2</sup> National Coalition for Hospice and Palliative Care Clinical Practice Guidelines for Quality Palliative Care, 4th edition.

<sup>3</sup> Quality health services and palliative care: practical approaches and resources to support policy, strategy and practice © World Health Organization 2021.

<sup>4</sup> Peter May, PhD; Charles Normand, DPhil; J. Brian Cassel, PhD; Egidio Del Fabbro, MD; Robert L. Fine, MD; Reagan Menz; Corey A. Morrison; Joan D. Penrod, PhD; Chessie Robinson, MA; R. Sean Morrison, MD - JAMA Internal Medicine June 2018 Volume 178, Number 6.

<sup>5</sup> Global atlas of palliative care, 2nd edition. London:Worldwide Hospice Palliative Care Alliance, World Health Organization; 2020, Connor S, editor.

<sup>6</sup> Piano Nazionale della Cronicità Accordo tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 settembre 2016.

<sup>7</sup> Nardi R, Gardellini A, Iori I. Internal Medicine wards overcrowding and clinical risk management: structural or systemic interventions needed? Ital J Med 2009; 3:3-8.

<sup>8</sup> World Health Organization. WHO Definition of Palliative Care. <http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en>.

<sup>9</sup> Istruttoria sullo stato di attuazione della legge 38/2010 in materia di rete delle cure palliative.

<sup>10</sup> Art. 35, commi 2 bis e 2-ter del d.l., n. 73/2021, convertito con modificazioni dalla L. n. 106/2021.

<sup>11</sup> Teno JM, Gozalo PL, Bynum JP, et al. Change in the end-of-life care for Medicare beneficiaries: site of death, place of cares and health care transition in 2000, 2005 and 2009. JAMA 2013;309:470-7.

## STRUMENTI PER IDENTIFICARE LA COMPLESSITÀ DEI BISOGNI CLINICI-ASSISTENZIALI DEI MALATI E DELLE LORO FAMIGLIE

Filippo Canzani - SICP - Azienda USL Toscana Centro (UFC Coordinamento Cure Palliative)

Claudio Santini - FADOI - Dipartimento di Medicina Translazionale e di Precisione -

Università La Sapienza - Roma

### Punti chiave

È opportuno avviare percorsi di cure palliative precocemente nel contesto della cronicità e inguaribilità, in integrazione alle terapie specifiche, per migliorare il controllo dei sintomi e pianificare gli interventi per tempo e in modo condiviso

Per l'individuazione dei pazienti con bisogni di cure palliative si suggerisce l'utilizzo di strumenti come:

- Supportive and Palliative Care Indicator Tool (SPICT)
- Necesidades Paliativas (NecPal)

Successivamente è necessario definire la complessità dei bisogni attraverso la valutazione multidimensionale per capire il livello assistenziale più adeguato a uno specifico malato e la sua rete familiare e per il tempestivo inserimento nella rete di cure palliative in modo da attivare cure palliative di base o specialistiche. A tal fine si suggerisce l'utilizzo dello strumento:

- Instrumento Diagnóstico de la Complejidad en Cuidados Paliativos (IDC-Pal)

La popolazione anziana nei paesi ad elevato sviluppo economico è in progressivo e rapido aumento: nei prossimi 30 anni il numero degli ultrasessantacinquenni triplicherà e gli ultracentenari, che oggi sono meno di mezzo milione, arriveranno a tre milioni e mezzo (1). In grandissima parte questa popolazione è affetta da una o più patologie croniche ad andamento

ingravescente e richiede assistenza sanitaria in grado di adeguarsi alle progressive esigenze dei pazienti e dei loro familiari. Con l'avanzare delle patologie cresce soprattutto il bisogno di cure palliative. Nate per l'assistenza al paziente oncologico, le cure palliative sono oggi indicate per tutte le patologie progressivamente invalidanti (per oltre il 60% non oncologiche) (2). In Italia

<sup>1</sup> Pin S. Meeting the needs of the growing very old population: policy implications for a global challenge. J Aging Soc Policy 2016; 28 (3): 218-31.

<sup>2</sup> WHO Global Atlas of Palliative care at the end of life 2014.

si calcola che oltre il 70% dei pazienti deceduti (circa mezzo milione di persone all'anno) dovrebbe poter usufruire di terapie palliative nell'ultima fase della vita (3). È evidente che il calcolo del bisogno di cure palliative risulta fondamentale per poter pianificare l'organizzazione del sistema sanitario (4). Tale calcolo (così come l'approccio valutativo al paziente con bisogni di cure palliative) si basa su due distinti momenti:

- l'identificazione dei pazienti con bisogni di cure palliative;
- la valutazione del grado di complessità dei bisogni, che guidi verso il livello assistenziale più appropriato.

### Strumenti per individuare i pazienti con bisogni di cure palliative

È ormai diffusamente riconosciuto che le cure palliative dovrebbero essere iniziate precocemente, in integrazione alle terapie specifiche, per migliorare il controllo dei sintomi e pianificare per tempo ed in modo condiviso gli interventi che si renderanno necessari col progredire della patologia.

Vari strumenti possono essere utilizzati per il riconoscimento precoce dei pazienti che necessitano di cure palliative:

- Supportive and Palliative Care Indicator Tool (SPICITM)
- Necesidades Palliatives (NECPAL CCOMS-ICO® tool)

Lo **SPICITM** è stato prodotto nel 2010 dall'U-

niversità di Edimburgo (5) e serve ad individuare pazienti con patologie gravi in fase avanzata, a rischio di peggioramento o morte. Non ha fini prognostici e non prevede l'utilizzo della domanda sorprendente. Utilizza sei indicatori clinici generali (ricovero non programmato, *performance status* basso o in peggioramento, dipendenza da altri, perdita di peso o massa muscolare, sintomi refrattari al trattamento, richiesta di cure palliative da parte del paziente o dei familiari) e altri indicatori specifici per singole patologie (figura 1: Supportive and Palliative Care Indicator Tool (SPICITM): <https://www.spict.org.uk/>). Non è necessario effettuare indagini diagnostiche, non viene assegnato un punteggio né c'è un *cut-off* stabilito, risultando quindi di facile e rapida esecuzione. È disponibile nella versione italiana validata (SPICITM-IT) (6).

Il **NECPAL CCOMS-ICO® tool** è stato elaborato nel 2013 dall'Istituto Catalano di Oncologia (7). Permette una valutazione multidimensionale, qualitativa e quantitativa. L'individuazione dei pazienti che necessitano di cure palliative si basa sulla domanda sorprendente e sulla positività di vari criteri clinici. Sono stati stabiliti dei *cut-off* di positività. La versione spagnola è protetta da copyright. La versione italiana non è ancora validata.

### Strumenti per valutare la complessità dei bisogni

Individuati i pazienti che necessitano di cure

<sup>3</sup> ISTAT Rapporto annuale 2018 – La situazione del paese.

<sup>4</sup> Canzani F. Dall'individuazione precoce dei bisogni di cure palliative nel paziente adulto al piano di cura personalizzato – Proposta di criteri condivisi per la Rete Regionale Toscana di Cure Palliative dell'adulto 2021.

<sup>5</sup> Hight G. Development and evaluation of the Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICIT): a mixed-methods study. *BMJ Support Palliat Care*. 2014; 4 (3): 285-90.

<sup>6</sup> <https://www.spict.org.uk/the-spict/spict-it/>.

<sup>7</sup> Gómez-Batiste X. Identifying patients with chronic conditions in need of palliative care in general population: development of the NECPAL tool and preliminary prevalence rates in Catalonia. *BMJ Support Palliat Care*. 2013; 3 (3): 300-8.

Figura n. 1.



## Supportive and Palliative Care Indicators Tool (SPICT™)

Lo SPICT™ è utilizzato per aiutare a identificare pazienti le cui condizioni di salute sono in fase di peggioramento. Valutate i loro bisogni di cure palliative e di supporto. Pianificate il percorso di assistenza e cura.

**Ricercate la presenza di indicatori generali di grave compromissione o di peggioramento delle condizioni di salute.**

- Ricovero (i) ospedaliero (i) non programmato (i)
- Performance Status basso oppure in peggioramento, con limitata reversibilità (es. la persona rimane a letto o in poltrona per più di metà giornata).
- Dipendenza dall'assistenza degli altri a causa di problemi fisici e/o cognitivi in progressivo peggioramento.
- La persona che assiste il paziente necessita di maggiore aiuto e supporto.
- Progressiva perdita di peso; persistente sottopeso; massa muscolare ridotta.
- Sintomi persistenti nonostante il trattamento ottimale della/e patologia/e di base.
- La persona (o la sua famiglia) chiede di ricevere cure palliative; sceglie di ridurre, sospendere o non iniziare nuovi trattamenti; oppure desidera concentrarsi sulla qualità di vita.

**Ricercate la presenza di indicatori clinici di una o più patologie a prognosi infausta.**

### Cancro

Deterioramento delle capacità funzionali dovuto alla progressione del cancro.

Le condizioni generali non consentono di iniziare o continuare trattamenti oncologici specifici oppure la terapia in atto è finalizzata unicamente al controllo dei sintomi.

### Demenza/Fragilità

Incapacità di vestirsi, camminare o mangiare senza aiuto.

La persona mangia e beve meno; ha difficoltà nella deglutizione.

Incontinenza urinaria e fecale.

Non in grado di comunicare verbalmente; interazione sociale scarsa.

Cadute frequenti; frattura del femore.

Episodi febbrili ricorrenti o infezioni; polmonite da aspirazione.

### Patologia neurologica

Progressivo deterioramento delle funzioni fisiche e/o cognitive, nonostante la terapia ottimale.

Disturbi della parola con deterioramento progressivo della comunicazione e/o della deglutizione.

Polmonite da aspirazione ricorrente; affanno o insufficienza respiratoria.

Paralisi persistente a seguito di accidente cerebrovascolare, con significativa perdita funzionale e disabilità permanente.

### Patologia cardiaca/vascolare

Scompenso cardiaco o malattia coronarica estesa, non trattabile, con affanno o dolore toracico a riposo o per sforzi lievi.

Malattia vascolare periferica severa ed inoperabile.

### Patologia respiratoria

Patologia polmonare cronica severa con affanno a riposo o per sforzi lievi tra gli episodi di riacutizzazione.

Ipossia persistente, con necessità di ossigenoterapia a lungo termine.

Pregressa ventilazione meccanica (invasiva o non) per insufficienza respiratoria, oppure ventilazione controindicata.

### Altre patologie

Peggioramento e rischio di morte a causa di altre patologie o complicanze irreversibili; qualsiasi trattamento avrà scarso beneficio.

**Rivalutate l'assistenza e le cure in atto. Pianificate il percorso di assistenza e cura.**

- Rivalutate i trattamenti in atto (farmacologici e non) affinché il paziente riceva cure ottimali; minimizzate la polifarmacoterapia.
- Considerate la possibilità di richiedere una valutazione specialistica se i sintomi o gli altri problemi sono complessi e difficili da gestire.
- Condividete con il paziente e la sua famiglia il percorso di assistenza e cura, attuale e futuro. Supportate i familiari che assistono il paziente.
- Pianificate precocemente il percorso di assistenza e cura, se prevedete la perdita della capacità decisionale.
- Registrate in cartella clinica, comunicate e coordinate il percorso di assistenza e cura.

### Patologia renale

Insufficienza renale cronica stadio 4 o 5 (eGFR <30ml/min) con deterioramento delle condizioni cliniche.

Insufficienza renale che complica altre patologie a prognosi infausta oppure complica la somministrazione di altri trattamenti.

La dialisi viene sospesa oppure non viene iniziata.

### Patologia epatica

Cirrosi con una o più delle seguenti complicanze nell'ultimo anno:

- ascite resistente ai diuretici
- encefalopatia epatica
- sindrome epatorenale
- peritonite batterica
- sanguinamento ricorrente da varici.

Il trapianto di fegato non è possibile.

Please register on the SPICT website ([www.spict.org.uk](http://www.spict.org.uk)) for information and updates.

SPICT™, Maggio 2019

palliative, è necessario valutare la complessità dei loro bisogni multidimensionali, al fine di determinare la miglior strategia terapeutica, il nodo della rete più opportuno ai fini assistenziali e le figure professionali da coinvolgere in funzione del livello assistenziale. La tipologia di assistenza può ovviamente modificarsi nel tempo, con il progredire della malattia ed il mutare dei bisogni. Per stabilire il livello di complessità è necessaria un'attenta valutazione multidimensionale (8).

Vengono contemplati tre livelli di complessità:

- **bassa complessità:** malati in fase precoce di malattia, o in condizioni discretamente stabili. Non c'è necessità di un intervento diretto dell'équipe specialistica di cure palliative e l'assistenza può essere fornita da personale non specialistico, con competenze di base in cure palliative.
- **media complessità:** malati con complessità moderata, che necessitano delle competenze ed esperienze di una équipe specialistica di cure palliative. Non è necessaria la presa in carico del malato da parte di questa équipe, che si affianca agli operatori che seguono il malato per un percorso di cure condivise (*shared care*).
- **alta complessità:** malati con bisogni complessi che richiedono una presa in carico globale ed intensiva da parte di una équipe specialistica dedicata di cure palliative. È comunque possibile il coinvolgimento del medico di Medicina Generale o di specialisti di riferimento per le patologie presenti.

Generalmente la complessità aumenta col progredire della malattia e ciò comporta periodiche rivalutazioni ed adeguamenti del livello di intensità di cure. In alcuni casi, tuttavia, il percorso della malattia può richiedere una bassa complessità anche per periodi di tempo molto lunghi e fino al decesso, mentre in altri casi il decorso è fluttuante, con fasi di scompenso nel corso della quali è richiesta, temporaneamente, una intensità assistenziale più elevata. Per un utilizzo ottimale delle risorse disponibili, è pertanto necessario che le cure meno complesse vengano fornite dal personale sanitario che ha in carico il paziente e che deve avere competenze di base in cure palliative, eventualmente supportato dagli specialisti palliativisti attraverso consulenze.

A seconda del livello di complessità assistenziale, è pertanto possibile realizzare tre tipi di interventi:

- **Approccio palliativo:** le cure dirette verso la malattia vengono affiancate e progressivamente sostituite dalle cure indirizzate ai sintomi del malato (in particolare il dolore) e al sostegno della famiglia, con l'obiettivo primario di migliorare la qualità della vita. Attraverso un'informazione chiara e proporzionata all'evoluzione prognostica, si deve arrivare ad una pianificazione condivisa delle cure (PCC). L'approccio palliativo prevede la presa in carico dei pazienti da parte di personale sanitario con competenze di base di cure palliative (MMG, medici ospedalieri o di strutture socio-

<sup>8</sup> Gruppo di lavoro SICP-FCP "Complessità e Reti di cure palliative". Complessità e cure palliative. 2019; cap. 2 ([https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Capitolo-2.-Complessità-e-cure-palliative\\_-conlogo.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2019/07/Capitolo-2.-Complessità-e-cure-palliative_-conlogo.pdf)).

sanitarie per anziani o disabili). Le équipe di esperti di cure palliative intervengono solo con consulenze occasionali su richiesta dei medici curanti. Ciò consente un inizio precoce delle cure palliative, sia in pazienti domiciliari o ambulatoriali, sia in pazienti ospedalizzati, assistiti in RSA o comunque istituzionalizzati. Può proseguire per tutto il decorso della malattia, fino al decesso, oppure può essere sostituito, col progredire della malattia, da una forma di assistenza che preveda la presa in carico diretta da parte degli specialisti di cure palliative.

- **Cure palliative di base o simultanee (Shared Care):** rispondono alle esigenze assistenziali di pazienti con un livello intermedio di complessità di bisogni. Il MMG (o il medico ospedaliero o dell'istituzione che lo ospita) e l'équipe delle cure palliative condividono la presa in carico del paziente. A seconda dell'evoluzione della malattia, il malato può rimanere a questo livello di complessità di cure, oppure passare al livello inferiore (approccio palliativo) o superiore (delle cure palliative specialistiche). Le cure palliative sono destinate a pazienti con aspettativa di vita limitata e moderato livello di complessità di bisogni. Possono essere domiciliari (lo specialista palliativista supporta il MMG attraverso consulenze) oppure ambulatoriali (negli ambulatori specialistici di cure palliative, ma con la partecipazione attiva del MMG a fianco del palliativista), o anche esse-

re fornite nei reparti e negli ambulatori ospedalieri, o nelle RSA (in supporto ai medici ivi strutturati, che mantengono comunque un ruolo assistenziale attivo).

- **Cure palliative specialistiche:** riservate a situazioni di elevata complessità dei bisogni assistenziali del malato e dei caregiver. Sono sotto la diretta responsabilità dell'équipe specialistica di cure palliative. Il MMG e gli altri specialisti possono comunque continuare a svolgere un ruolo finalizzato a favorire la continuità assistenziale e gli aspetti relazionali. Le cure palliative Specialistiche possono essere fornite in hospice, a domicilio (attraverso le UCP, unità di cure palliative domiciliari) o negli ambulatori specialistici di cure palliative.

Secondo stime dell'OMS, in paesi ad elevato reddito, il 55-70% dei pazienti con bisogni di cure palliative dovrebbe essere gestito attraverso l'approccio palliativo non specialistico, mentre il restante 30-45% ha necessità di cure palliative specialistiche (9).

Per determinare il livello di complessità assistenziale è necessario effettuare una valutazione multidimensionale e multiprofessionale, considerando in particolare le condizioni del paziente e della sua famiglia e la tipologia di assistenza richiesta.

Uno strumento utile a valutare la complessità assistenziale è l'IDC-Pal (**Instrumento Diagnòstico de la Complejidad en Cuidados Paliativos**), elaborato dall'Università di Malaga (10). Vengono considerati tre gruppi di fattori: quelli relativi al paziente (le sue ca-

<sup>9</sup> Global Atlas of Palliative Care at the end of life. 2nd edition WHO. 2020.

<sup>10</sup> Martin-Rossello ML. Instruments to evaluate complexity in end-of-life care. Curr Opin Support Palliat Care. 2018; 12:480-8.



ratteristiche generali, le sue condizioni cliniche e psico-emotive), quelli relativi al contesto familiare e ambientale e quelli dipendenti dalle necessità dell'organizzazione sanitaria richiesta. È stata recentemente validata anche la versione italiana di questo strumento (**IDC-Pal ITA, figura 2**).

Complessivamente, consta di 36 items, 22 indicativi di complessità e 14 di elevata complessità. La situazione è definita:

- **non complessa** se non è presente alcuno dei 36 items; in questo caso non sono raccomandate cure palliative specialistiche.
- **complessa** se è presente almeno un item di complessità. Il medico di medici-

na generale, che ha in carico il paziente, può decidere di chiedere il supporto del palliativista.

- **altamente complessa** se è presente almeno un item di elevata complessità. In questo caso è raccomandato l'intervento diretto del servizio specialistico di cure palliative.

Lo strumento è utilizzabile su pazienti con malattia in fase avanzata o terminale e non va considerato idoneo né per la determinazione dei bisogni assistenziali, né per valutazioni prognostiche. Viene utilizzato dai componenti del team assistenziale, senza la partecipazione diretta del paziente o dei familiari.

**Figura n. 2. IDC-PAL ITA: Strumento diagnostico della complessità in cure palliative**

Traduzione da: *Ma Luisa Martín-Rosselló et al. "IDC-Pal. Instrumento diagnóstico de la complejidad en cuidados paliativos". Consejería de Igualdad, Salud y Políticas Sociales. Junta de Andalucía. 2014. Validazione italiana in corso, a cura del dr Filippo Canzani, UFC Coordinamento Cure Palliative, AUSL Toscana Centro, Firenze.*

		Elementi	LC*	√
1. Dipendenti dal paziente	1.1. Contesto	1.1a Il paziente è un bambino o un adolescente	AC	
		1.1b Il paziente è un professionista sanitario	C	
		1.1c Ruolo socio-familiare svolto dal paziente	C	
		1.1d Il paziente ha una disabilità fisica, mentale o sensoriale precedente	C	
		1.1e Il paziente ha problemi di dipendenza, recenti e/o in atto	C	
		1.1f Disturbi mentali preesistenti	C	
	1.2. Condizione clinica	1.2a Sintomi di difficile controllo	AC	
		1.2b Sintomi refrattari	AC	
		1.2c Condizioni di urgenza in paziente oncologico in fase terminale	AC	
		1.2d Condizione di fine vita (ultimi giorni) di difficile controllo	AC	
		1.2e Condizioni cliniche secondarie a progressione neoplastica di difficile gestione	AC	
		1.2f Scompenso acuto in insufficienza d'organo in paziente non oncologico in fase terminale	C	
		1.2g Grave disturbo cognitivo	C	
		1.2h Improvviso cambiamento del livello di autonomia funzionale	C	
		1.2i Esistenza di comorbidità di difficile controllo	C	
		1.2j Sindrome cachessia-anoressia grave	C	
	1.2k Gestione clinica difficile per scarsa/assente aderenza terapeutica	C		
	1.3. Condizione psico-emotiva	1.3a Il paziente presenta un rischio di suicidio	AC	
1.3b Il paziente richiede di accelerare/anticipare il processo di morte		AC		
1.3c Il paziente presenta angoscia esistenziale e/o sofferenza spirituale		AC		
1.3d Contrasti nella comunicazione tra paziente e famiglia		C		
1.3e Contrasti nella comunicazione tra paziente e équipe terapeutica		C		
1.3f Il paziente presenta gravi e persistenti difficoltà nell'adattamento emotivo		C		
2. Dipendenti dalla famiglia e dall'ambiente	2. Dipendenti dalla famiglia e dall'ambiente	2a Assenza o insufficienza del supporto familiare e/o del caregiver	AC	
		2b Famiglia e/o caregiver non competenti per l'assistenza	AC	
		2c Famiglia disfunzionale	AC	
		2d Famiglia non più in grado di rispondere ai bisogni del paziente	AC	
		2e Problemi relativi al lutto	C	
		2f Limitazioni strutturali dell'ambiente	AC	
3. Dipendenti dalla organizzazione sanitaria	3.1. Sanitari	3.1a Sedazione palliativa di difficile gestione	AC	
		3.1b Difficile gestione farmacologica	C	
		3.1c Difficile gestione degli interventi	C	
		3.1d Limite nella competenza professionale per affrontare la situazione	C	
	3.2. Risorse	3.2a Difficoltà nella gestione di tecniche strumentali e/o materiale specifico a domicilio	C	
		3.2b Difficoltà nel coordinamento o nella logistica dell'assistenza	C	

\*LC → Livello di complessità C: Elemento di complessità AC: Elemento di Alta Complessità

Situazione: ○ Non complessa ○ Complessa ○ Altamente Complessa

Intervento di risorse avanzate/specialistiche: ○ Sì ○ No

## GESTIONE DEI SINTOMI IN FASE AVANZATA: DISPNEA, DELIRIUM, RANTOLO, NAUSEA E VOMITO, OCCLUSIONE INTESTINALE

Matteo Moroni - SICP - Struttura Semplice Dipartimentale Cure Palliative - Ravenna

	1°	2°	3°
SINTOMO IN FASE AVANZATA	ADEGUATA DIAGNOSI	a. ESCLUDI FATTORI REVERSIBILI b. SE PRESENTI: TERAPIA SPECIFICA	FATTORE REVERSIBILE TRATTATO O ASSENTE: 1. TRATTAMENTO, 2. FOLLOW UP 3. COUNSELLING A PAZIENTE E FAMIGLIA
SOSPETTO SINTOMO INCOERCIBILE	ESCLUDI SINTOMO DIFFICILE	<u>SINTOMO DIFFICILE:</u> RIMODULAZIONE TERAPEUTICA E COUNSELLING A PAZIENTE E FAMIGLIA <u>SINTOMO REFRATTARIO:</u> SEDAZIONE PALLIATIVA: INTERVENTO TERAPEUTICO + CONDIVISIONE PROCESSI DECISIONALE E PROCEDURALE + COUNSELLING A PAZIENTE E/O FAMIGLIA	1. RIMODULAZIONE TERAPEUTICA SE NECESSARIA 2. FOLLOW UP CLINICO 3. FOLLOW UP RELAZIONALE A ÉQUIPE E CAREGIVERS

### Dispnea

#### Definizioni, epidemiologia e diagnosi

La dispnea viene definita come “la soggettiva esperienza di respiro difficoltoso, caratterizzata da sensazioni qualitativamente diverse, che possono variare in intensità” (1). Rappresenta un sintomo ad alta prevalenza sia nei pazienti con cancro avanzato (dal 10 al 70%), è pres-

soché ubiquitaria nelle malattie respiratorie cronica end stage (oltre ad essere presente a vario grado in tutte le insufficienze d'organo e nelle malattie croniche progressive), con diverse caratteristiche ed andamenti clinici (cronico-refrattaria, acuta), che si associano a grave compromissione della qualità di vita, prognosi infausta ed alta spesa sanitaria (2, 3). La dispnea cronica (o refrattaria) in particola-

<sup>1</sup> Parshall MB et al: An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 185:435-452, 2012.

<sup>2</sup> Smallwood N et al. Differing Approaches to Managing the Chronic Breathlessness Syndrome in Advanced COPD: A Multi-National Survey of Specialist. *COPD*. 2018 Jun; 15(3):294-302. doi: 10.1080/15412555.2018.1502264.

<sup>3</sup> Chin C et al. Managing breathlessness: a palliative care approach. *Postgrad Med J* 2016; 92:393-400. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133578.

re è definita come disabilitante e persistente nonostante una gestione ottimale della stessa e può essere episodica o persistente; peggiora con la progressione di malattia (oncologica e non oncologica) e alla fine della vita (4). Per una adeguata gestione della dispnea è necessario prima di tutto individuare se sono presenti cause reversibili (che possono essere più frequenti nelle fasi di malattia antecedenti al fine vita): le più frequenti sono la sepsi, l'anemia ad insorgenza acuta/subacuta (considerando quindi anche episodi emorragici), tromboembolia polmonare, broncospasmo. Nel fine vita la dispnea può essere ad esordio acuto o riacutizzazione di una dispnea cronica refrattaria.

#### *Trattamento*

Il trattamento ad oggi più indicato e con le maggiori evidenze (esclusi ovviamente quelli mirati al controllo e risoluzione delle cause reversibili) è la somministrazione di oppiacei, ed in particolare della morfina, sia in ambito oncologico che non oncologico (5, 6). In merito ai protocolli terapeutici e ai dosaggi sono necessari ulteriori studi, ma è ampiamente condiviso e dimostrato l'utilizzo bassi dosaggi (non oltre i 30 mg di morfina a rilascio modificato come dose equivalente di morfina per os al giorno), prevedendo una adeguata titolazione ad orari con morfina a rilascio immediato per i pazienti naive da oppiacei. Anche la

somministrazione iniettiva (prevalentemente per via sottocutanea) è efficace per il controllo della dispnea: è importante ricordare che nel passaggio da via orale a via iniettiva (sottocutanea o endovenosa indifferentemente) è necessario ridurre il dosaggio totale ad un terzo di quello di partenza (esempio: se il paziente assumeva 30 mg di morfina solfato per os/die, nella rotazione a via iniettiva il dosaggio delle 24 ore dovrà essere 10 mg).

In merito al trattamento con ossigenoterapia le evidenze più forti sono a favore delle dispnee francamente ipossiemiche. In tal caso comunque è sempre indicata l'associazione con morfina solfato o morfina cloridrato (4, 5). Non vi sono evidenze sufficienti a sostegno del ruolo terapeutico delle benzodiazepine, da considerare comunque solo in associazione con gli oppiacei, come trattamento di seconda/terza linea (4, 5, 6).

#### **Delirium**

##### *Definizione, epidemiologia e diagnosi*

Il delirium viene definito come uno stato confusionale acuto e fluttuante, caratterizzato da disturbi dell'attenzione, della percezione e della coscienza; disturbi cognitivi e alterazioni psicomotorie (7, 8). Colpisce circa l'85% dei pazienti ospedalizzati nelle ultime settimane o negli

<sup>4</sup> Krajnik M et al. Do guidelines influence breathlessness management in advanced lung diseases? A multinational survey of respiratory medicine and palliative care physicians. *BMC Pulm Med.* 2022 Jan 19;22(1):41. doi: 10.1186/s12890-022-01835-0.

<sup>5</sup> Henson LA et al. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. *J Clin Oncol.* 2020 Mar 20;38(9):905-914. doi: 10.1200/JCO.19.00470.

<sup>6</sup> David Hui et al. Management of Dyspnea in Advanced Cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2021 Apr 20;39(12):1389-1411. doi: 10.1200/JCO.20.03465

<sup>7</sup> Lawlor PG et al. Occurrence, causes, and outcome of delirium in patients with advanced cancer: a prospective study. *Arch Intern Med* 2000;160(6):786-94.

<sup>8</sup> Agar MR et al. Predictors of mortality for delirium in palliative care. *J Palliat Med* 2016;19(11):1205-9.

ultimi giorni di vita, con prevalenze diverse a seconda dei setting di cura, dove è frequentemente sotto-diagnosticato e inadeguatamente trattato. Età avanzata e demenza sono riconosciuti come fattori di rischio per l'insorgenza del delirium. È associato ad aumentata mortalità, rapido declino dello stato di performance, perdita di autonomia, ricovero in ambiente ospedaliero, distress per pazienti e caregivers (7, 8, 9). In base alle manifestazioni cliniche e sintomatologiche si distinguono due forme principali: delirium ipoattivo (paziente letargico, soporoso, apparentemente depresso, e la diagnosi più difficile) e delirium iperattivo (agitazione psico-motoria, molti disturbi percettivi). Può essere reversibile a seconda della accuratezza diagnostica delle cause sottostanti e del conseguente trattamento appropriato; nelle fasi end stage delle malattie non oncologiche e negli stadi più avanzati di quelle oncologiche può esordire come sindrome pre-morte (10). Una adeguata diagnosi e follow up del delirium riconosce alcuni passaggi fondamentali quali l'adeguato monitoraggio clinico per una precoce (o tardiva) diagnosi, la valutazione e diagnosi di eventuali cause reversibili grazie anche un accurato monitoraggio multiprofessionale di tutti i componenti della équipe sanitaria.

### Trattamento

Il trattamento del delirium è fondato su tre elementi indispensabili e fortemente integrati fra loro:

- trattamento farmacologico: prima della scelta del farmaco (o dei farmaci in associazione) dovrebbe essere fatta adeguata diagnosi fisiopatologica del delirium, individuando cause trattabili ed interferenze iatrogene. Ad oggi, in considerazioni del grande numero di studi in merito al trattamento farmacologico, a cui purtroppo ancora non corrispondono evidenze scientifiche forti o linee guida condivise è raccomandato trattare il delirium con neurolettici di prima generazione (primo fra tutti aloperidolo) nei pazienti a basso rischio di tossicità extra-piramidale; in alternativa, quindi, possono essere somministrati neurolettici di seconda generazione (olanzapina e quetiapina sono attualmente tra quelli più studiati) (10, 11, 12). In entrambi i casi è consigliata una adeguata titolazione, sia per un adeguato follow up che per intercettare eventuali effetti indesiderati. Rimane in parte controverso l'uso delle benzodiazepine come trattamento di prima scelta, mentre sono indicate per il trattamento per i deliri iperattivi con sintomatologia particolarmente produttiva o come "rescue medication" in fase di titolazione con neurolettici (10, 11, 12).
- trattamento non-farmacologico: garantire un'alternanza giorno/notte con la luce naturale ed artificiale, favorendo in generale un ambiente che possa orientare adegua-

<sup>9</sup> Hosie A et al. Delirium prevalence, incidence, and implications for screening in specialist palliative care inpatient settings: a systematic review. *Palliat Med* 2013;27(6):486-98.

<sup>10</sup> Agar M et al. Delirium at the end of life. *Med Clin North Am*. 2020 May;104(3):491-501. doi: 10.1016/j.mcna.2020.01.006.

<sup>11</sup> David Hui et al. Neuroleptic Rotation for Terminal Agitation in Patients with Cancer and Delirium at an Acute Palliative Care Unit: A Single-Centre, Parallel-Group, Double-Blind, Randomised Clinical Trial. *Lancet Oncol*. 2020 July; 21(7): 989-998. doi:10.1016/S1470-2045(20)30307-7.

<sup>12</sup> Gaertner J et al. Benzodiazepines and/or neuroleptics for the treatment of delirium in palliative care? a critical appraisal of recent randomized controlled trials. *Ann Palliat Med*. 2019 Sep;8(4):504-515. doi: 10.21037/apm.2019.03.06

tamente il paziente (orologio al muro o al letto, elementi che favoriscano il riconoscimento degli operatori, etc). Ridurre il rischio di eventi avversi come le cadute e la rimozione di presidi come catetere vescicale o accessi venosi.

- educazione dei famigliari/caregivers: adeguato counselling per riconoscere e contenere le manifestazioni del delirium, allo scopo sia di ridurre il distress del caregiver, sia di agire in concorso con l'équipe curante nell'approccio non farmacologico.

## Rantolo terminale

### *Definizioni, epidemiologia e diagnosi*

Il rantolo terminale è il rumore prodotto dalle secrezioni bronchiali prevalentemente presenti nelle vie aeree superiori, associato agli atti respiratori, che si presenta nei pazienti in fine vita con una prevalenza ad ampio range (dal 23% al 92%) a seconda dei setting (13). Alla fisiopatologia concorre inoltre il fatto che nella grande maggioranza dei casi i pazienti colpiti da rantolo presentano alterazioni dello stato di coscienza, con conseguente compromissione della deglutizione e della tosse.

### *Trattamento*

È ampiamente condiviso e supportato da numerose evidenze che il trattamento elettivo è

rappresentato dai farmaci anticolinergici, che riducono la produzione di secrezioni a livello salivare, bronchiale ed intestinale (14). Il farmaco di elezione è l'N-Butilbromuro di Joscina, con dosaggi di partenza di 20 mg ogni 6 o ogni 8 ore, per via sottocutanea o endovenosa, secondo l'intensità del rantolo, prevedendo poi il passaggio alla infusione continua una volta ottenuto il dosaggio efficace. Vi è evidenza che tale trattamento possa essere anche somministrato come profilassi del rantolo terminale nei pazienti in fine vita (13, 15, 16). Parte integrante dell'intervento deve poi essere il supporto comunicativo e relazionale a famigliari ed operatori per le possibili fonti di stress che derivano dalla rumorosità delle secrezioni, insieme alla rassicurazione che verrà effettuato anche un adeguato monitoraggio sulla eventuale sofferenza per il paziente derivante da tali secrezioni.

## Nausea/vomito

### *Definizioni, epidemiologia e diagnosi*

La nausea è una sgradevole sensazione di imminente necessità di vomitare, che spesso precede l'atto del vomito. Il vomito invece è l'atto forzato di espulsione del contenuto gastrico dalla bocca, che può essere accompagnato da conati (atti inefficaci di espulsione). Nausea, vomito e conati (presenti sia singolarmente che

<sup>13</sup> Mercadante S et al. F. Hyoscine Butylbromide for the Management of Death Rattle: Sooner Rather Than Later. J Pain Symptom Manage. 2018 Dec;56(6):902-907. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2018.08.018

<sup>14</sup> Mercadante S et al. Death rattle: critical review and research agenda. Support Care Cancer. 2014 Feb;22(2):571-5. doi: 10.1007/s00520-013-2047-5.

<sup>15</sup> Van Esch HJ et al. Effect of Prophylactic Subcutaneous Scopolamine Butylbromide on Death Rattle in Patients at the End of Life: The SILENCE Randomized Clinical Trial. JAMA. 2021 Oct 5;326(13):1268-1276. doi: 10.1001/jama.2021.14785.

<sup>16</sup> Abe A et al. Prophylactic Scopolamine Butylbromide and Death Rattle in Patients at the End of Life. JAMA. 2022 Jan 18;327(3):285. doi: 10.1001/jama.2021.21860.

associati fra loro) rappresentano sintomi molto frequenti nei pazienti con bisogni di cure palliative, in particolari in quelli affetti da patologia oncologica avanzata con una prevalenza fino al 60% (17). L'eziopatogenesi di questi sintomi è multifattoriale (18):

- Cause chimiche: fattori iatrogeni (oppiacei, antibiotici, chemioterapia, immunoterapia), metabolici (insufficienze epatica e renale, disturbi elettrolitici), tossine da quadri settici.
- Da alterato svuotamento gastrico (fattori iatrogeni, ascite, epatomegalia)
- Cause viscerali (occlusione/subocclusione, distensione capsula epatica, difficoltà ad espettorare)
- Cause encefaliche e vestibolari (ipertensione endocranica, fattori iatrogeni, cinetosi, patologie base cranica)
- Cause psico-esistenziali

### Trattamento

Come per altre categorie sintomatologiche è essenziale individuare e trattare adeguatamente eventuali cause reversibili, allo scopo di individuare il trattamento più adeguato al controllo e successivo follow up del sintomo. Il trattamento da considerare è secondo l'eziologia individuata e le dinamiche fisiopatologiche ad essa connessa, anche se i quadri clinici e sintomatologici possono essere in realtà molto più complessi. Nei quadri di nausea/vomito correlati ad alterazioni dello svuotamento gastrico (in

assenza di occlusione/subocclusione) sono indicati farmaci procinetici (metoclopramide, domperidone) con eventuale supporto adiuvante di terapia steroidea (desametasone come prima linea, in mono-somministrazione quotidiana mattutina), da valutare caso per caso, stante un livello di evidenza ancora debole e soprattutto valutandone la reale efficacia rispetto al rischio di un possibile apporto iatrogeno a quadri di delirium nel fine vita. Per tutti gli altri quadri eziopatogenetici il trattamento di prima linea è l'aloiperidolo (19), in somministrazione sottocutanea, prevedendo una titolazione con 1 mg ogni 6/8 ore, con eventuale passaggio alla infusione continua una volta raggiunto il dosaggio utile efficace (considerare dosaggi nelle 24 ore non superiore ai 10/12 mg).

### Occlusione intestinale maligna in fase avanzata e nel fine vita

#### Definizioni, epidemiologia e diagnosi

L'occlusione intestinale maligna (OIM) rappresenta una frequente complicanza nei pazienti con patologia oncologica avanzata, prevalentemente nelle neoplasie del colon e quelle ginecologiche. Il range della prevalenza della OIM varia dal 3% al 15% dei tumori gastrointestinali, dal 20 al 50% nelle patologie ovariche e dal 10 al 29% dei tumori del colon (20). Il corteo sintomatologico è caratterizzato da sintomi cluster

<sup>17</sup> Leach C et al. Nausea and vomiting in palliative care. Clin Med (Lond). 2019 Jul;19(4): 299-301. doi: 10.7861/clinmedicine.19-4-29.

<sup>18</sup> Canzani F et al. Problematiche gastrointestinali. Libro Italiano di medicina e cure palliative, terza edizione; 2019 Poletto Editore, pagg. 180-201

<sup>19</sup> Hardy J et al. The Management of Nausea and Vomiting Not Related to Anticancer Therapy in Patients with Cancer. Curr. Treat. Options in Oncol. (2021) 22: 17 DOI 10.1007/s11864-020-00813-0.

<sup>20</sup> Davis M et al. Medical management of malignant bowel obstruction in patients with advanced cancer: 2021 MASCC guideline update. Support Care Cancer. 2021 Dec;29(12):8089-8096. doi: 10.1007/s00520-021-06438-9.

dove si associano dolore addominale (prevalentemente colico), nausea e vomito; tali sintomi si presentano con una prevalenza fino al 100% per la nausea, tra l'85 e 100% per il vomito, dolore addominale colico fino all'80% ed alvo chiuso nelle precedenti 72 ore nell'85-93% dei casi (18).

#### Trattamento

Una volta escluse cause reversibili o eventuali indicazioni chirurgiche al trattamento della OIM

il farmaco di scelta e raccomandato per il trattamento è l'octreotide (21); il dosaggio iniziale consigliato è di 0.1 mg per via sottocutanea ogni 8 ore. Il desametasone e la metoclopramide possono essere utilizzati in associazione all'octreotide, a supporto nel controllo dei sintomi correlati. La metoclopramide dovrebbe essere evitata, se è presente addominalgia.

Nella tabella 1, alcuni schemi terapeutici suggeriti, da adattare alle singole situazioni cliniche.

**Tabella n. 1.** Schema riassuntivo di alcuni regimi terapeutici proposti

DISPNEA			
Morfina	Via orale	5-10 mg + 5 mg al bisogno	Ogni 4 ore, dose fissa; al bisogno, ripetibile anche ogni 10-15 min
	Via Parenterale (anche sc)	2.5-5 mg + 2.5 mg al bisogno	Ogni 4 ore, dose fissa; al bisogno, ripetibile anche ogni 10-15 min
	Infusione continua	10-20 mg	Nelle 24 ore
Se il paziente assume già morfina, incrementare la dose del 25%, adattando anche le dosi al bisogno Nel passaggio da via orale a via iniettiva (sottocutanea o endovenosa) è necessario ridurre il dosaggio totale ad un terzo di quello di partenza.			
DELIRIUM			
Aloperidolo	Via orale	0.5-1 mg	Ogni 2-12 ore. Nei casi lievi può essere sufficiente una monodose di 1-2 mg
	Via Parenterale (anche sc)	0.5 -2 mg	Ogni 30 min-12 ore Dose massima giornaliera di 20 mg
Quetiapina	Via orale	25 mg	Ogni 12 ore
Olanzapina	Via orale	2.5-10/20 mg	Ogni 24 ore
Risperidone	Via orale	0.5 mg	Ogni 12 o 24 ore
Trazodone	Via orale	25-100 mg	Alla sera
RANTOLO			
Butilbromuro di ioscina	Via Parenterale (anche sc)	20 mg 20-80 mg	In bolo, ogni 6-8 ore In infusione continua nelle 24 ore
NAUSEA, VOMITO E OCCLUSIONE INTESTINALE MALIGNA			
Morfina (dose dipendente da precedente terapia) + Buscopan 60 mg/die + aloperidolo 5 mg/die			
Metoclopramide 60 mg/die + octreotide 0.3 mg/die + desametasone 12 mg die in infusione continua			
Desametasone 4-16 mg/die + Ondansetron 24 mg/die + morfina (in base a precedente terapia) in infusione continua + octreotide 0.3-0.5 mg/8 ore			

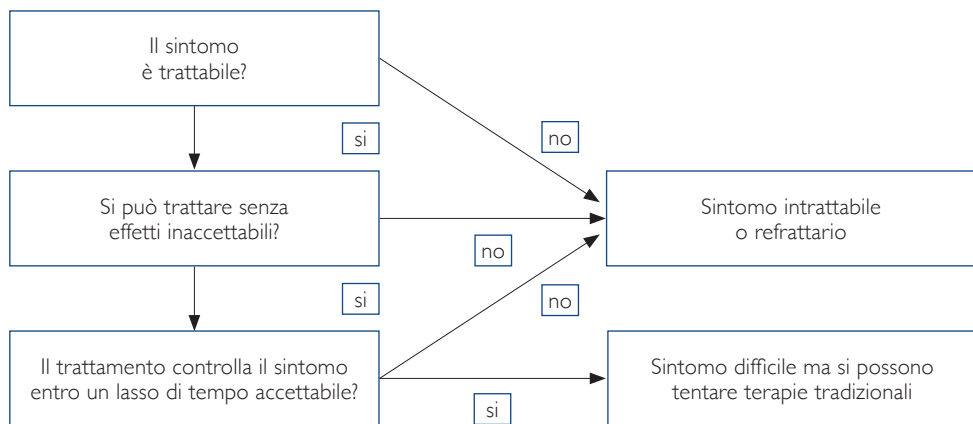


## Sedazione palliativa

La sedazione palliativa (SP) è la riduzione intenzionale della vigilanza con mezzi farmacologici, fino alla perdita di coscienza, allo scopo di ridurre o abolire la percezione di un sintomo altrimenti intollerabile per il paziente, nonostante siano stati messi in opera i mezzi più adeguati al controllo del sintomo che risulta, quindi refrattario (22, 23). Per sintomo refrattario, secondo quanto suggerito dal condiviso algoritmo di Cherny (24) (figura 1) si intende un sintomo per il quale le terapie mirate non hanno più efficacia, oppure le stesse posso-

no o sviluppare effetti indesiderati, oppure impiegare un tempo eccessivamente lungo per ottenere il controllo del sintomo. Appare quindi cruciale nel processo diagnostico e decisionale delle indicazioni alla sedazione palliativa una accurata diagnosi di sintomo incoercibile in quanto segno di evoluzione prognostica infausta a breve con alto rischio di sofferenza del paziente che ne soffre. Ad oggi i sintomi più frequenti per i quali si ricorre a sedazione palliativa sono il delirium, il dolore e la dispnea (25); la prevalenza dei pazienti che vengono trattati con SP presenta ampia

**Figura n. 1.** Algoritmo diagnostico per il sintomo refrattario (modificato da Cherny & Portenoy 1994 e da Raccomandazioni della SICP sulla sedazione terminale/ palliativa. Gruppo di lavoro SICP, 2007)



<sup>21</sup> Wey W et al. Palliative Medical Management of Inoperable Malignant Bowel Obstruction With "Triple Therapy": Dexamethasone, Octreotide and Metoclopramide. *Am J Hosp Palliat Care*. 2021 Apr;38(4):340-345. doi: 10.1177/1049909120968249.

<sup>22</sup> Raccomandazioni della SICP sulla sedazione terminale/ palliativa. Gruppo di lavoro SICP, 2007 ([https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2018/12/7\\_Sedazione.pdf](https://www.sicp.it/wp-content/uploads/2018/12/7_Sedazione.pdf)).

<sup>23</sup> Garetto F et al. Palliative Sedation for the Terminally Ill Patient. *CNS Drugs*. 2018 Oct;32(10):951-961. doi: 10.1007/s40263-018-0576-7.

<sup>24</sup> Cherny NI et al. (1994). Sedation in the Management of Refractory Symptoms: Guidelines for Evaluation and Treatment. *Journal of Palliative Care*, 10(2), 31-38. doi:10.1177/082585979401000207.

<sup>25</sup> Arantzamendi M et al. Clinical Aspects of Palliative Sedation in Prospective Studies. A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2021 Apr;61(4):831-844.e10. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.09.022.

**Tabella n. 2.** Differenze tra sedazione palliativa ed eutanasia (modificata da Garetto et al, 2018 e Raccomandazioni della SICP sulla sedazione terminale/ palliativa. Gruppo di lavoro SICP, 2007)

	<b>Sedazione Palliativa</b>	<b>Eutanasia</b>
<b>Intenzione</b>	Sollievo dal sintomo refrattario attraverso una riduzione proporzionale dello stato di coscienza del paziente	Decesso del paziente
<b>Terapia farmacologiche</b>	Per il trattamento del sintomo refrattario	Richiesta dal paziente
<b>Procedura</b>	Procedura personalizzata e monitorata con farmaci titolati alla minima dose efficace	Protocollo terapeutico standard
<b>Timing della procedura</b>	Modifiche ed aggiustamenti secondo quanto osservato in continuo	La procedura termina nel momento stesso in cui viene applicata
<b>Esito</b>	Ottenere il più rapidamente possibile il sollievo dalla sofferenza correlata ai sintomi refrattari	Decesso del paziente

variabilità a seconda dei setting. La SP è una pratica ampiamente legittimata dal punto di vista etico, la cui procedura ed il suo timing, l'intenzione con cui si applica e gli esiti stessi differiscono profondamente dalla eutanasia e dal suicidio medicalmente assistito (23) (vedi tabella 2). È stato inoltre ampiamente dimostrato che non ha effetto detrimentalmente sulla quantità di vita residua dei pazienti (26, 27, 28). Le evidenze scientifiche e i numerosi studi condotti indicano come farmaco di prima linea il midazolam, la cui titolazione, definizione del dosaggio efficace attraverso un accurato incremento proporzionale al controllo del sintomo rappresentano i cardini per un appropriato approccio prescrittivo e terapeutico. Le numerose linee guida e il frequente ricorso ad opinioni di esperti non permettono ad oggi di avere dosaggi terapeutici definiti e

condivisi a livello internazionale. Le dosi riportate in letteratura di midazolam utili si situano in un ampio range (5 a 1.200 mg/die), ma mediamente tra 30 e 70 mg/die. Le dosi più alte sono associate a pazienti giovani, assenza di ittero, pregresso uso di midazolam, prolungata sedazione (22). La letteratura infine ribadisce l'importanza di una titolazione accurata e di un follow up con strumenti validati volti a raggiungere e monitorare l'effettivo controllo del sintomo incoercibile (26, 28). La grande complessità correlata alla procedura e alla conduzione della sedazione palliativa è caratterizzata da numerosi elementi:

- adeguato processo di diagnosi di sintomo incoercibile e definizione degli step procedurali intra-équipe
- modi e tempi di ottenimento dei consensi (consenso informato progressivo, pianifi-

<sup>26</sup> Maltoni M et al. Palliative sedation therapy does not hasten death: results from a prospective multicenter study. *Ann Oncol.* 2009 Jul;20(7):1163-9 doi: 10.1093/annonc/mdp048.

<sup>27</sup> Beller MB et al. Palliative pharmacological sedation for terminally ill adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jan 2;1(1):CD010206. doi: 10.1002/14651858.CD010206.pub2.

<sup>28</sup> Yokomichi N et al. Effect of continuous deep sedation on survival in the last days of life of cancer patients: A multicenter prospective cohort study. *Palliat Med.* 2022 Jan;36(1):189-199. doi: 10.1177/02692163211057754.

- cazione condivisa ed anticipata delle cure)
- chiarificazione delle responsabilità intra-équipe e dall'équipe verso il paziente e la famiglia (indicazione alla SP, finalità, trattamenti farmacologici concomitanti, attuazione e follow up)
  - processi di decision-making e shared-decision making.
  - modi e tempi del monitoraggio clinico
  - modi e tempi del "follow up relazionale"

(il prendersi della cura della famiglia e del paziente durante la SP)

- la cura dell'équipe

In ragione di questi elementi è necessario ricordare che la SP è un trattamento terapeutico la cui natura è profondamente multiprofessionale e multidisciplinare, in cui l'apporto di team specialistici di Cure Palliative è da ritenersi necessario, sin dal momento della diagnosi del sintomo refrattario.

## GESTIONE DEI SINTOMI IN FASE AVANZATA: DOLORE

Giuseppe Civardi - FADOI - Responsabile UO di Lungodegenza Riabilitativa - Casa di Cura S. Antonino - Piacenza

### Punti chiave

Alleviare il dolore è il principale obiettivo delle Cure Palliative anche nel malato affetto da malattie croniche in fase avanzata. L'impiego di farmaci analgesici deve tenere conto delle caratteristiche cliniche e biologiche di questi ammalati spesso di età avanzata, con ridotte riserve funzionali, numerose comorbidità, polifarmacoterapie, disabilità comunicativa e molte volte non-competence per l'alta prevalenza di decadimento cognitivo.

L'appropriato uso degli analgesici oppiacei rimane il caposaldo della terapia del dolore anche nel paziente non-oncologico, una particolare attenzione deve essere posta alla ricerca della minima dose efficace e la prevenzione e il trattamento degli effetti collaterali.

In caso di dolore difficile, dopo adeguata titolazione dell'oppiaceo, si raccomanda l'associazione di adiuvanti o lo switch degli oppiacei. In caso di dolore refrattario va considerata la sedazione palliativa, da condurre nei casi complessi con la consulenza di un Palliativista.

Il dolore rimane ancor oggi, nonostante i tanti progressi compiuti, il principale problema che affligge i pazienti in fase avanzata di malattie croniche, oncologiche e non-oncologiche. A tal proposito, lo studio DOMINO, condotto su una vasta popolazione di pazienti ricoverati in reparti di Medicina Interna, di età avanzata e con importanti comorbidità, presenta una prevalenza del sintomo dolore superiore al 35%. Il sintomo dolore si accompagna e si interseca con tutta una serie di altri sintomi legati al distress emotivo, come depressione,

ansia, senso di abbandono, rabbia la cui gestione richiede importanti competenze relazionali e percorsi di comunicazione/condivisione delle scelte terapeutiche con il paziente medesimo, la sua famiglia e i caregivers eventuali ("dolore totale") (1).

Nell'impostare un trattamento farmacologico antalgico, è bene attenersi ad alcune regole generali:

- in fasi avanzate di malattia, la terapia deve iniziare ad essere rimodulata e si deve ten-

<sup>1</sup> Civardi G, Zucco F, Valerio A et al.: Pain management in Internal Medicine and effects of a standardised educational intervention: the FADOI-DOMINO Study. *Int J Clin Pract*, 2015, 69, 1, 33 – 40.

dere a privilegiare anche il controllo adeguato dei sintomi. Pertanto, ogni terapia che esplica i suoi effetti nel medio e lungo termine dovrebbe essere ragionevolmente rivista criticamente, soprattutto per non appesantire il carico farmacologico di malati che necessitano anche di terapia antalgica, alla luce del rischio di accumulo, effetti avversi e interazioni. A questo proposito, si rimanda al capitolo dedicato.

- effettuare un'accurata diagnosi algologica, ovvero non considerare soltanto il modello OMS per intensità, ma anche i diversi meccanismi patogenetici e le conseguenti peculiari strategie farmacologiche.
  - dolore somatico (è sensibile soprattutto ai FANS e al paracetamolo; gli oppiacei sono di comune impiego per il dolore di intensità moderata/severa)
  - dolore neuropatico (è sensibile soprattutto agli adiuvanti: triciclici, antiepilettici, corticosteroidi, benzodiazepine)
  - dolore misto (in questo caso è utile la terapia combinata oppure l'impiego di farmaci con doppio meccanismo di azione, come il tapentadolo) (2)
- per una buona copertura di tutta la sintomatologia dolorosa, è fondamentale predisporre una terapia di fondo che copra il dolore di base nell'arco di tutte le 24 ore. A questa va poi associato o previsto un trattamento al bisogno che permetta di intervenire su quello che viene definito "Dolore Episodico Intenso" (concetto nato in ambito oncologico con il termine

di "Breakthrough cancer pain"), che deve essere correttamente diagnosticato mediante la valutazione di una serie precisa di caratteristiche cliniche. Nei reparti di medicina, il trattamento del dolore episodico intenso può giovare di morfina parenterale (endovena o sottocute). La letteratura indica che anche i Rapid Onset Opioids (ROOs) possono essere efficaci, anche se il loro utilizzo nel malato non oncologico è ancora "off label".

- è indispensabile riconoscere e trattare correttamente il dolore procedurale, causato da manovre assistenziali e di cura (mobilizzazione, igiene personale, medicazioni di ferite o lesioni da pressione, etc), sintomo che viene spesso trascurato o non riconosciuto. In questi casi, il paziente andrebbe pre-medicato con farmaci adatti in previsione dell'effettuazione dell'intervento assistenziale (2, 3, 4).
- durante fasi di riacutizzazione di insufficienze d'organo o di acuzie intercorrenti, per la frequente presenza di nausea, vomito, occlusione intestinale, anoressia, disfagia, la somministrazione orale di analgesici, in particolare oppiacei, dovrebbe essere riconvertita ad altra via di somministrazione (sottocutanea, endovenosa anche continua in pompa elastomera, etc), anche per poter modulare meglio le quantità di farmaco somministrato.
- in presenza di dolore scarsamente controllato:
  - impiego di oppioidi forti anche in pri-

<sup>2</sup> Mercadante S. Il dolore. Valutazione, diagnosi e trattamento. Elsevier Masson (2008)

<sup>3</sup> Graziottin A. Opioids: how to improve compliance and adherence. Pain pract. 2011 Nov; 11(6):574-81

<sup>4</sup> Corli O. Gli analgesici oppioidi. Pacini editore (2014)

**Tabella n. 1.** *Terapie farmacologiche di comuni sindromi di dolore neuropatico o misto*

SINDROME DOLOROSA	TERAPIA ADIUVANTE
Dolore con importante componente infiammatoria	<u>FANS</u> , se necessario endovena per brevi periodi (3-5 gg)
Compressione di tronchi nervosi, distensione viscerale, ipertensione endocranica, infiltrazione tessuti molli	<u>Steroidi</u> parenterali a dosi medio alte
Compressione midollare acuta	<u>Steroidi</u> parenterali ad alte dosi
Dolore neuropatico o con componente neuropatica	<u>Antidepressivi</u> : <ul style="list-style-type: none"> <li>• NSRI: duloxetina, venlafaxina</li> <li>• Triciclici</li> <li>• SSRI non indicati</li> </ul> <u>Anticonvulsivanti</u> : Gabapentin, pregabalin, carbamazepina, clonazepam
Dolore osseo	<u>Difosfonati ev</u> : pamidronato 90 mg ev in flebo/mese zoledronato 15 mg ev/mese

ma battuta, se dolore di grado intenso

- titolazione del dosaggio (secondo algoritmi validati in letteratura)
- associazione di adiuvante (vedi tabella 1)
- effettuare lo switch ad altro oppiaceo, rispettando scrupolosamente le tabelle di equianalgesia ed eventualmente ridurre il dosaggio del 25% (secondo algoritmi validati in letteratura). È importante ricordare come l'utilizzo, specialmente in rotazione, di particolari oppiacei, come il metadone, a causa della loro difficile maneggevolezza, andrebbe riservato a personale particolarmente esperto e con competenze specifiche (2, 3, 4).
- valutazione per consulenza del Palliativista e/o del Terapista del Dolore.

- in presenza di dolore refrattario valutare sedazione palliativa (vedi paragrafo dedicato).

- attenzione particolare deve essere posta alla prevenzione e gestione tempestiva della stipsi, che attualmente può giovare anche degli antagonisti del recettore periferico  $\mu$  degli oppioidi (PAMORA = Peripherally Acting  $\mu$ -Opioid Receptor Antagonists) (5).

Nei reparti di Medicina Interna, particolarmente rilevante e complesso è il trattamento del dolore nei pazienti cirrotici, con insufficienza renale e scompenso cardiaco avanzato. Pur con i limiti legati alle necessità di sintesi, di seguito alcuni suggerimenti pratici per una gestione del dolore in queste categorie di pazienti.

### **Malattie croniche di fegato in fase avanzata/cirrosi**

Nel malato affetto da cirrosi epatica il dolore è frequente (30-79%) e troppo spesso sottovalutato (circa il 77% dei malati ha dolore

<sup>5</sup> Viscusi ER. Clinical overview and considerations for the management of opioid-induced constipation in patients with chronic non cancer pain. Clin J Pain 2019; 35: 174-88.

moderato, 40% severo). Il dolore può avere varie origini (distensione capsulare, splenomegalia, ascite, crampi muscolari, osteoarticolare, etc) e può essere peggiorato dallo stato di depressione. Di seguito alcuni suggerimenti e precauzioni.

- FANS: da evitare (piastrinopenia; gastrolesività; peggioramento di possibile, concomitante insufficienza renale)
- Paracetamolo: non superare i 2-3 gr die.
- Codeina: possibilmente da evitare (pro-farmaco, metabolizzato a livello epatico e quindi poco efficace)
- Tramadolo.
  - o Attenzione al potenziale effetto pro-epilettogeno e al suo utilizzo in associazione ad inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina o ad antidepressivi triciclici (crisi serotoninergiche).
  - o Spesso aumenta nausea e vomito.
- Opioidi maggiori.
  - o Prediligere gli oppiacei glicuronidati (buprenorfina, idromorfone, morfina), che risultano più sicuri di quelli catabolizzati per la via dei citocromi, poiché il primo sistema viene preservato fino a gravi deficit enzimatici
  - o Per i farmaci contenenti naloxone, non di prima scelta, ricordare che la ridotta metabolizzazione epatica aumenta la sua concentrazione a livello centrale, inficiando l'effetto antalgico dell'ossicodone.
  - o Attenzione alla contemporanea pre-

senza di insufficienza renale (che controindica l'uso di morfina)

- Farmaci adiuvanti.
  - o Gabapentin, pregabalin: non metabolizzati dal fegato e pertanto valido strumento. Cautela se concomita insufficienza renale (dosaggi ridotti).
  - o Antidepressivi triciclici: preferire nortriptilina e desipramina.
  - o Inibitori della ricaptazione della serotonina-noradrenalina e inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina: cautela in quanto possibile epatotossicità e aumentato rischio di sanguinamento gastroenterico (varici). (6-9)

### **Insufficienza renale avanzata e in fase dialitica**

La prevalenza del dolore cronico nelle insufficienze renali avanzate e in dialisi è molto frequente (dal 33 all'82%; fino al 55% dolore di intensità severa) ma anche molto sotto trattato (fino al 75% dei pazienti con dolore cronico moderato e severo non ricevono alcun trattamento analgesico). Alcuni fattori si associano a dolore di intensità maggiore (ipertensione, diabete mellito, cachessia, sesso femminile, età avanzata, depressione). Il dolore nel malato nefropatico può essere neuropatico, muscolo-scheletrico, osteoarticolare, ischemico e causato da numerosi fattori (osteodistrofia, neuropatia uremica e diabetica, fattori auto-immunitari; dal trattamento dialitico, etc). Di seguito alcuni sugge-

<sup>6</sup> Rogal SS et al. Pain and opioid use in chronic liver disease. *Dig Dis Sci.* 2013; 58 (10): 2976- 2985.

<sup>7</sup> Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85 (5): 451-458.

<sup>8</sup> Brecher DB, West TL. Pain management in a patient with renal and hepatic dysfunction. *J Palliat Med.* 2014; 17 (2): 249-252.

<sup>9</sup> Rakoski M et al. Pain management in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis (Hoboken).* 2018; 26; 11 (6): 135-140.

rimenti e precauzioni.

- L'uso di paracetamolo, che non richiede un adeguamento del dosaggio, è sicuro. Se il malato è in dialisi, ricordare che fino al 60-65% del farmaco viene rimosso dal trattamento
- Farmaci oppioidi.
  - o La codeina e i suoi metaboliti vengono escreti a livello renale, ed è necessario il dimezzamento del dosaggio normalmente prescritto. Non è dializzabile; precauzione, pertanto, con i farmaci che la contengono.
  - o Tramadolo. Viene escretto per il 90% a livello renale e la sua emivita nei pazienti con  $GFR < 10-30$  mL/min può anche raddoppiare. È quindi necessaria una riduzione del dosaggio. Viene inoltre rimosso significativamente durante la dialisi e dovrebbe quindi essere somministrato dopo l'eventuale seduta. Attenzione alla sindrome serotoninergica.
  - o Oppioidi maggiori.
    - prediligere oppioidi ad eliminazione bilio-fecale (fentanyl e buprenorfina) e prestare attenzione all'accumulo di cataboliti attivi
    - in dialisi preferire i farmaci meno idrosolubili ad alto peso molecolare, quindi poco filtrabili (fentanyl > buprenorfina > ossicodone > morfina > idromorfone)
- Se si utilizzano i PAMORA ("Peripheally-

Acting mu opioid receptor antagonists") ricordare che il naloxegol richiede riduzione della dose, così come il metilnaltrexone. La naldemedina non richiede invece modifiche del dosaggio.

- Gabapentin e pregabalin. Necessitano di riduzione del dosaggio e/o prolungamento dell'intervallo tra le somministrazioni. Spesso necessaria una dose supplementare post-dialisi.
- Amitriptilina. Non è necessario aggiustare la dose nei pazienti con IRC (10-12).

### Cardiopatie e scompensi cardiaci in fase avanzata

Il dolore nei pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato è molto frequente, interessando la quasi totalità dei malati (fino al 90%) e può essere di intensità severa anche nel 40% dei casi, tanto più quanto aumenta la classe NYHA (fino all'89% dei pazienti in classe IV). Oltre all'angina, il dolore può avere origine muscoloscheletrica, osteoarticolare, addominale, collegato a co-patologie (diabete). Di seguito alcuni suggerimenti e precauzioni.

- FANS e steroidi andrebbero evitati (ritenzione idrica, nefrotossicità, gastrolesività).
- Paracetamolo: farmaco sicuro.
- Tramadolo: da usare con cautela (attività serotoninergica)
- Morfina e codeina: non sempre di prima scelta, a causa di metaboliti che possono accumularsi in presenza di insufficienza renale,

<sup>10</sup> Li, H., Xie, L., Yang, J. & Pang, X. Symptom burden amongst patients suffering from end-stage renal disease and receiving dialysis: A literature review. *Int. J. Nurs. Sci.* 5, 427–431 (2018).

<sup>11</sup> Davison, S. N., Koncicki, H. & Brennan, F. Pain in chronic kidney disease: A scoping review. *Semin Dial* 2014; 27:188–204.

<sup>12</sup> Raina, R., Krishnappa, V. & Gupta, M. Management of pain in end-stage renal disease patients: Short review. *Hemodial. Int.* 2018; 22, 290–296 (2018).



- molto frequente nei pazienti cardiopatici.
- Il metadone è da usare con estrema cautela, possibilmente con la consulenza di un palliativista/terapista del dolore, in quanto tende ad accumularsi, interagisce con numerosi farmaci e prolunga l'intervallo QT, aumentando il rischio di aritmie
  - Gabapentin e pregabalin vanno utilizzati con cautela e alle posologie minime necessarie, in particolare nei pazienti con insufficienza renale (ritenzione idrica; interazioni con numerosi farmaci).
  - Gli antidepressivi triciclici sono farmaci da evitare, in quanto prolungano l'intervallo QT ed hanno un effetto inotropo negativo (13-15).

<sup>13</sup> Alpert CM, Smith MA, Hummel SL, Hummel EK. Symptom burden in heart failure: assessment, impact on outcomes, and management. *Heart Fail Rev* 2017;22:25-39.

<sup>14</sup> Adler ED, Goldfinger JZ, Kalman J, Park ME, Meier DE. Palliative care in the treatment of advanced heart failure. *Circulation* 2009;120:2597-606.

<sup>15</sup> Light-McGroary K, Goodlin SJ. The challenges of understanding and managing pain in the heart failure patient. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013;7:14-20.

## APPROCCIO ASSISTENZIALE AI SINTOMI

*Gabriella Bordin - Presidente Nazionale ANIMO - Dirigente infermieristico UO Medicina Interna di Castelfranco Veneto - Azienda ULSS 8 di Asolo - Padova*

*Michela Guarda - SICP - Dirigente Infermieristico Unità di Cure Palliative - Hospice S. Marco - Latina*

*Astieniti nelle ultime fasi di vita della persona assistita da procedure invasive, seleziona gli interventi da attuare a garanzia della sua dignità, della sua qualità di vita e della gestione di sintomi, in modo particolare del controllo del dolore. dal "Decalogo" ANIMO per un'assistenza sobria, rispettosa e giusta*

### Punti chiave

**Comfort care e controllo dei sintomi.** L'obiettivo primario in fase avanzata è il comfort della persona, che si raggiunge tramite un accurato controllo dei principali sintomi che creano disagio e sofferenza.

**Rimodulazione interventi assistenziali.** Alla luce nei modificati obiettivi di cura tutti gli interventi devono essere riconsiderati prevedendo la sospensione di trattamenti futili e non appropriati e la pianificazione di interventi orientati al comfort e alla qualità di vita.

**Interdisciplinarietà e comunicazione.** Per garantire cure appropriate sono necessari un approccio interdisciplinare, un costante lavoro d'équipe per condividere gli obiettivi e la comunicazione come tempo di cura.

Gli obiettivi di cura devono essere condivisi e ridefiniti all'interno dell'équipe interprofessionale per un'appropriata rimodulazione e pianificazione degli interventi terapeutici ed assistenziali (1-4). La comunicazione in équipe, con il paziente e familiari, il loro coinvolgimen-

to nelle decisioni, il supporto informativo ed emozionale continuo, rappresentano altri elementi importanti e presupposti imprescindibili per garantire un'adeguata gestione dei sintomi. L'approccio empatico risulta funzionale al raggiungimento di questi obiettivi: saper ascol-

<sup>1</sup> Craig D et al. Care for Patients Dying in the Hospital N Engl J Med 2015;373:2549-61.

<sup>2</sup> National Institute for Health and Care Excellence. Managing symptoms for an adult in the last days of life. 2021.

<sup>3</sup> Peruselli C. La rimodulazione degli interventi e della terapia in "Migliorare la qualità delle cure di fine vita". Trento. Erikson; 2008; 37-48

<sup>4</sup> Cartabellotta A. et al. Linee guida per l'assistenza agli adulti nel fine vita. Evidence; 2016.

tare, accompagnare e sentire il mondo della sofferenza dell'altro (5). L'efficace controllo dei sintomi in fase avanzata è un indicatore della qualità delle cure erogate e consente di ridurre lo stato di sofferenza complessiva del malato (6). I farmaci sono spesso la prima linea di trattamento, ma a volte la loro azione

può essere potenziata da tecniche assistenziali e ambientali (7).

L'attenta valutazione dei sintomi è un intervento essenziale per il controllo degli stessi per questo si riportano in *tabella 1* le principali scale di valutazione utili in questo ambito assistenziale.

**Tabella n. 1.** Scale validate per la valutazione dei sintomi

SINTOMO	SCALA	RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI
Dolore	Numerical Rating Scale (NRS) Visual analogic scale (VAS) Verbal rating scale (VRS)	Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. <i>J Clin Nurs.</i> 2005 Aug;14(7):798-804. Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and Management of Pain. 2013 Third Edition. disponibile su: <a href="https://rmao.ca/sites/rmao-ca/files/AssessAndManagementOfPain_15_WEB_FINAL_DEC_2.pdf">https://rmao.ca/sites/rmao-ca/files/AssessAndManagementOfPain_15_WEB_FINAL_DEC_2.pdf</a>
Dolore in malati non verbalizzanti	DOLOPLUS2 Pain Assessment In Advanced Dementia (PAINAD) Non-communicative Patient's Pain Assessment Instrument (NOPPAIN)	Registered Nurses' Association of Ontario. Assessment and Management of Pain 2013 Third Edition disponibile su <a href="http://https://rmao.ca/sites/rmao-ca/files/AssessAndManagementOfPain_15_WEB_FINAL_DEC_2.pdf">http https://rmao.ca/sites/rmao-ca/files/AssessAndManagementOfPain_15_WEB_FINAL_DEC_2.pdf</a> Renata Ferrari R et al. Pain assessment in non-communicative patients: the Italian version of the Non-Communicative Patient's Pain Assessment Instrument (NOPPAIN) <i>Aging Clin Exp Res</i> 2009; 21(4-5):298-306.
Delirium	Confusion Assessment Method (CAM) NEECHAM Confusion Scale Nursing Delirium Screening Scale	Inouye SK, vanDyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RJ. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method. A new method for detection of delirium. <i>Ann Intern Med.</i> 1990; 113:941-948. Champagne MT, Neelon VJ, McConnel ES, Funk S. The NEECHAM confusion scale: assessing acute confusion in hospitalized and nursing home elderly. <i>Gerontologist.</i> 1987;27. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the Nursing Delirium Screening Scale. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2005;29(4):368-375.
Sintomi	Edmonton Symptom Assessment System (ESAS)	Bruera E, Kuehn N, Miller MJ, Selmsler P, Macmillan K. The Edmonton Symptom Assessment System (ESAS): a simple method for the assessment of palliative care patients. <i>J Palliat Care</i> 1991;7:6-9

<sup>5</sup> Stein E. Il problema dell'empatia. Roma: Ed. Studium; 2009; 71; 84 e ss.

<sup>6</sup> Bordin G et al. Applicazione di un percorso per le cure di fine vita per pazienti oncologici terminali in una unità di medicina. *L'infermiere*, 2011; 48: 4:e27-e34

<sup>7</sup> Rocchetti L, Saiani L. Cure di fine vita: accompagnamento e della persona e della famiglia. in Saiani L., Brugnolli A. Trattato di cure infermieristiche. Napoli: Idelsen Gnocchi, 2011; 846-880

### Il dolore

L'infermiere ha un ruolo importante nella gestione del dolore non solo per la corretta somministrazione dei farmaci prescritti, ma soprattutto nella valutazione dell'efficacia e nella sorveglianza di eventuali effetti collaterali specie degli oppiacei, come la stipsi ostinata e la nausea. L'accertamento del dolore può essere più difficile nei pazienti dementi, in fase avanzata e non comunicanti, nei quali diventa fondamentale l'osservazione del comportamento paraverbale (sospiri, lamenti) e non verbale (espressione del viso, postura).

Interventi non farmacologici riguardano il rispetto della posizione antalgica nella mobilizzazione del paziente, l'applicazione del caldo o del freddo nelle zone dolorose, il tocco, il massaggio (2-7) e l'attenzione ad evitare manovre invasive inutili e concordare le attività da svolgere con la persona.

Particolare attenzione infatti deve essere posta nel prevenire e trattare il dolore procedurale (DP), causato da manovre assistenziali quali la mobilizzazione, l'igiene personale, le medicazioni, le broncoaspirazioni, l'inserzione di cateteri e sonde, la terapia parenterale, la rilevazione di parametri vitali prelievi, stick glicemici (8).

### La dispnea

I trattamenti non farmacologici dovrebbero considerare, in particolare la riduzione degli sforzi, l'uso di ausili per la mobilità, la posizione ortopnoica, un ambiente tranquillo, la finestra aperta, un ventilatore con un debole flusso d'aria verso il viso. Possono essere utili tecniche di rilassamento e di controllo della respirazione (1-7-12-13). Importante affrontare le preoccupazioni del paziente e dei familiari spiegando i futuri piani di trattamento atti a prevenire l'esacerbazione della dispnea indotta dall'ansia (12).

### Il delirium

Nei pazienti coscienti e vigili si può manifestare una grave irrequietezza e ansia cui può subentrare confusione, delirio e aggressività (7). Prima di fare ricorso alla terapia farmacologica è importante ricercare e trattare eventuali cause perché l'agitazione può essere associata a necessità non valutate, come la difficoltà a muoversi o a comunicare, il dolore, la ritenzione urinaria (4). I trattamenti non farmacologici per il delirium comprendono il frequente riorientamento spazio-temporale, la modifica dei fattori che possono precipitare il delirio (come deprivazione sensoriale, dolore, contenzione), la riduzione del rumore e di

<sup>8</sup> Magnani C. et al. Procedural Pain in Palliative Care Is It Breakthrough Pain? A Multicenter National Prospective Study to Assess Prevalence, Intensity, and Treatment of Procedure-related Pain in Patients With Advanced Disease Clin J Pain 2017;33 (8):707-714

<sup>9</sup> Lusiani L. Le cure di fine vita e la medicina ospedaliera. Una esperienza sul campo. Recenti Prog Med 2020; 111: 1-5

<sup>10</sup> WoundSource Editors. Pressure Injury/Ulcer Risk Management in Palliative Care and Hospice, 2018: <https://www.woundsource.com/blog/kennedy-terminal-ulcerpalliative-care-and-hospice-care>

<sup>11</sup> Grubich S. Franceschini C. Ambrosi S. La rimodulazione degli interventi infermieristici alla fine della vita in Costantini M, Borreani C., Grubich S. Migliorare la qualità delle cure di fine vita. Trento. Erikson; 2008; 49-70

<sup>12</sup> Jinyoung S. et al. Clinical Practice Guideline for Care in the Last Days of Life. Korean J Hosp Palliat Care 2020; 23 (3):103-113

<sup>13</sup> Lesley A. et al. Palliative Care and the Management of Common Distressing Symptoms in Advanced Cancer: Pain, Breathlessness, Nausea and Vomiting, and Fatigue. J Clin Oncol. 2020; 38: 905-914

altri fattori ambientali che possono risultare fastidiosi o stimolanti (1-12).

### I problemi gastro intestinali

Sintomi gastrointestinali come anoressia, nausea, vomito e stipsi, sono molto frequenti. Insieme agli appropriati trattamenti farmacologici, è particolarmente importante la cura della scelta e della presentazione del cibo, sia per quanto riguarda i sapori sia dell'aspetto visivo. La cura del cavo orale e lo stato di idratazione, in alcune situazioni diventano decisive.

### Il rantolo

Il rantolo non disturba il paziente, ormai incosciente, ma può essere angosciante per i familiari. Per questo motivo è importante spiegare che il malato non soffre, utilizzare un linguaggio rassicurante, evitando termini quali "rantolo", "annegamento", "soffocamento"; le parole "congestione" o "russare" possono essere più adatti nelle conversazioni con la famiglia (15). I farmaci anticolinergici si sono mostrati efficaci soprattutto nella prevenzione, associati alla riduzione dell'idratazione e al controllo della posizione (2-9-13-14). L'aspirazione, invece, è una manovra invasiva che aumenta la sofferenza del paziente risultando comunque inefficace (7-12).

Quando ci si avvicina al fine vita, diventa indispensabile la rimodulazione degli interventi. L'approccio assistenziale deve essere orientato alla comfort-care ovvero a fornire l'immediato sollievo dai sintomi (8). Sono ra-

gionevoli tutti gli interventi che rispettano la volontà del paziente, contribuiscono al controllo dei sintomi e non apportano ulteriore sofferenza. Alcune attività comuni nella pratica clinica perdono invece progressivamente di significato e devono essere riconsiderate. Tra queste:

- *la rilevazione dei parametri vitali*: la loro rilevazione routinaria quasi sempre perde utilità e talvolta causa inutile disagio, oltre a creare false aspettative nei familiari.

È opportuno ridurre gradualmente la misurazione dei parametri vitali spiegando, soprattutto ai familiari, le motivazioni del cambiamento di approccio, rassicurandoli con la presenza costante ed informazioni puntuali sulla situazione clinica.

- *la gestione delle lesioni da pressione*: la valutazione del rischio, l'utilizzo di superfici antidecubito, l'accurata ispezione e la cura dell'igiene restano elementi fondamentali, mentre la mobilitazione del paziente ad intervalli predefiniti deve essere riconsiderata.

Sono indicati piani di mobilitazione personalizzati nel rispetto del bisogno di riposo e delle posizioni antalgiche assunte, l'uso di teli ad alto scorrimento per facilitare gli spostamenti sul piano del letto e di archetti per sollevare il peso della biancheria dagli arti inferiori.

Risultano spesso inappropriati la rimozione del tessuto necrotico o il perseguimento della guarigione delle lesioni, l'attenzione dovrebbe essere rivolta prevalentemente al controllo del dolore e dell'odore (10)

<sup>14</sup> Peruselli C. Grubich S. Le secrezioni nelle vie respiratorie alla fine della vita in "Migliorare la qualità delle cure di fine vita". Trento, Erikson; 2008; 179-181.

<sup>15</sup> Registered Nurses' Association of Ontario. End-of-life Care During the Last Days and Hours; 2011.

**Figura n. 1.** Scala di Edmonton nella versione italiana (Moro C et al. Edmonton Symptom Assessment Scale: Italian validation in two palliative care settings. *Support Care Cancer*. 2006; 14: 30-7)

Dolore	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Il peggiore dolore possibile
Stanchezza	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore stanchezza possibile
Nausea	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore nausea possibile
Depressione	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore depressione possibile
Ansia	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore ansia possibile
Sonnolenza	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore sonnolenza possibile
Mancanza di appetito	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore inappetenza possibile
Malessere	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Il peggiore malessere possibile
Difficoltà a respirare	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	La peggiore difficoltà a respirare possibile
Altro	Per niente	0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10	Il peggiore possibile

- *la cura del cavo orale*: in caso di secchezza delle mucose, mucosite, sanguinamento e alitosi, la persona può avere difficoltà a comunicare, alimentarsi o assumere piccole quantità di liquidi. È indicata la frequente detersione del cavo orale con l'uso di spazzolini o garze morbide, colluttori a base non alcolica, prodotti idratanti la mucosa e stick per labbra.

In caso di dolore è bene evitare il cibo troppo caldo mentre possono essere usate soluzioni con lidocaina, ghiaccio tritato, ananas freddo in succo o a pezzettini, utili anche a lenire la sete.

- *la somministrazione della terapia*: è indicato che l'équipe rimoduli la terapia farmaco-

logica (2). Il ruolo dell'infermiere è fondamentale per valutare l'efficacia della terapia, la necessità di ulteriori somministrazioni, i dosaggi, i tempi e la via di somministrazione. Particolarmente indicata è la via transcutanea o sottocutanea e l'utilizzo di pompe o elastomeri, per la loro minore invasività (2-7-11).

La conoscenza approfondita in merito alle cure palliative, un impegno ad alto livello con i team interprofessionali, l'autoriflessione, il pensiero critico, le competenze cliniche e relazionali sono essenziali per garantire cure infermieristiche di alta qualità anche in questo ambito sanitario.

## DE-PRESCRIZIONE, RIMODULAZIONE E SOSPENSIONE DIAGNOSTICHE E TERAPEUTICHE IN FASE AVANZATA DI MALATTIA

*Carlo Lorenzo Muzzolini - FADOI - Direttore SC Medicina Generale - Presidio Ospedaliero di Ceva - Cuneo*

*Michele Berardi FADOI Medicina Interna Ospedale di Ceva - ASL Cuneo I*

*Alessandro Valle - SICP - Direttore Sanitario Fondazione FARO ETS - Torino*

### Punti chiave

Le persone morenti meritano attenzione ai propri bisogni e un'assistenza mirata ad alleviare le sofferenze, garantendo loro una dignitosa qualità della vita residua e della morte. In queste situazioni il clinico propone cure proporzionate, rifiutando l'accanimento terapeutico e proponendo l'approccio palliativo.

La deprescrizione farmacologica è uno strumento di semplificazione clinica che i medici sono chiamati a considerare quando si identifica una malattia cronica a prognosi infausta al fine di offrire precocemente cure appropriate e proporzionate e di ridurre le reazioni avverse ai farmaci.

La rimodulazione delle cure fino alla desistenza terapeutica può essere considerata nelle malattie terminali al fine di evitare i trattamenti diagnostici e terapeutici futili, ovvero potenzialmente inappropriati sia dal punto di vista clinico che dal punto di vista etico.

Gli internisti si trovano spesso a gestire fasi avanzate di malattia e a erogare cure di fine vita nei malati affetti da insufficienze d'organo o fragilità estrema. In questo contesto non esistono linee guida, ma cornici di comportamento clinico in cui inquadrare la propria condotta diagnostica e terapeutica per offrire ai malati cure personalizzate, proporzionate e appropriate.

L'approccio necessario a gestire correttamente il paziente in fasi avanzate e terminali

comporta una rivalutazione e una rimodulazione delle procedure diagnostiche/terapeutiche, che richiede almeno tre passaggi fondamentali: il riconoscimento della fase avanzata e terminale, la comprensione dei bisogni del malato e della famiglia, la definizione di ciò che è appropriato e proporzionato per il paziente.

La deprescrizione e la desistenza terapeutica sono strumenti che permettono di concretizzare le cure proporzionate nel malato

cronico in fase avanzata e terminale di malattia, spesso caratterizzato da poli-patologia e conseguente poli-farmacoterapia.

## Deprescrizione

La ricerca dell'appropriatezza diagnostico-terapeutica dovrebbe caratterizzare il *modus operandi* dei sanitari nei confronti dei pazienti affetti da patologie cronico-degenerative per tutta la durata della malattia, privilegiando gli interventi diagnostici e terapeutici proporzionati alla condizione ed alla prognosi e desistendo da quelli che non influenzano significativamente la sopravvivenza e non contribuiscono a migliorare la qualità della vita. Nei fatti questo non sempre avviene, alcune volte per la difficoltà a riconoscere o ad accettare l'evoluzione inesorabile della malattia, in altri casi per la resistenza di pazienti e familiari, che possono sospettare intenti "eutanasi". Il percorso di cure palliative è spesso soltanto l'ultima, minima parte di una storia di malattia pluriennale, con abitudini consolidate, rituali procedurali profondamente radicati nella "biografia" sanitaria. È comprensibile la difficoltà nell'accettare un cambiamento di rotta, anche se in questi casi ovviamente non si tratta di accelerare il processo del morire, quanto di

ammettere di non poterlo impedire.

Le barriere alla deprescrizione, però, riguardano anche gli operatori sanitari, che adducono difficoltà come la mancanza di tempo, l'imbarazzo nel sospendere farmaci prescritti da altri specialisti, il timore di conseguenze cliniche secondarie alla sospensione, così come di deprimere l'ammalato (1), anche se quest'ultima preoccupazione è spesso sovrastimata (2-4). Non ultimo il fatto che, se le linee guida forniscono utili indicazioni per la prescrizione di un farmaco, sono molto meno chiare quando si tratta di doverlo eventualmente sospendere (5,6). La consultazione della letteratura scientifica offre interessanti spunti di riflessione al riguardo. In uno studio svolto da Toscani (7) su pazienti ricoverati in reparti di medicina interna di ospedali italiani ed in cui la morte era fortemente attesa dagli operatori sanitari, nelle ultime 24 ore di vita gli interventi attivi sono stati numerosi: esami ematochimici nel 57% dei casi, idratazione artificiale nel 70%, trasfusioni nel 9%, tomografie computerizzate nell'8%, posizionamento di cateteri venosi centrali nel 7%, dialisi nell'8%, chemioterapia nel 4%. Purtroppo, altrettanta attenzione non appariva nel trattamento dei sintomi, di intensità severa e non controllati nella maggioranza

<sup>1</sup> Thompson J. Deprescribing in palliative care. *Clinical Medicine* 2019; Vol 19, No 4: 311-4

<sup>2</sup> Holmes H, Hayley D, Alexander G et al. Reconsidering medication appropriateness for patients late in life. *Arch Intern Med* 2006; 166 : 605 - 9.

<sup>3</sup> Reeve E, Wiese MD, Hendrix I, Roberts MS, Shakib S. People's attitudes, beliefs, and experiences regarding polypharmacy and willingness to Deprescribe. *J Am Geriatr Soc*. 2013. Sep; 61(9): 1508-14

<sup>4</sup> Todd A, Holmes H, Pearson S, Hughes C, Andrew I, Baker L, Husband A. 'I don't think I'd be frightened if the statins went': a phenomenological qualitative study exploring medicines use in palliative care patients, carers and healthcare professionals. *BMC Palliative Care* (2016) 15:13.

<sup>5</sup> Todd A, Holmes H. Recommendations to support deprescribing medications late in life. *Int J Clin Pharm* 2015; 37 : 678 - 81.

<sup>6</sup> McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, Ritchie CS, Abernethy AP. The Burden of polypharmacy in patients near the end of life. *J Pain Symptom Manage*. 2016;51(2):178-83.e2.

<sup>7</sup> Toscani F, Di Giulio P, Brunelli C, Miccinesi G, and Laquintana D, on behalf of the End-of-Life Observatory Group. How People Die in Hospital General Wards: A Descriptive Study. *J Pain Symptom Manage*. 2005 Jul;30(1):33-40.



dei casi. In un lavoro di ricerca analogo, effettuato a più di 15 anni dal precedente studio, i dati rilevati dimostravano che, per quanto riguarda gli interventi diagnostici e terapeutici, la situazione non era sostanzialmente cambiata (8). Nelle patologie cronico degenerative in fase avanzata ed a prognosi infausta, spesso il carico poli-farmacologico riguarda prevalentemente la prevenzione primaria e secondaria, piuttosto che il controllo dei sintomi (9). Se la prescrizione di un'indagine diagnostica, sia laboratoristica che strumentale, nell'ultima parte della vita dovrebbe scaturire dalla possibilità di rivedere sostanzialmente l'approccio assistenziale e terapeutico, analoga problematica riguarda la riconciliazione terapeutica.

Come noto, nelle persone affette da patologie croniche in fase avanzata, l'assunzione di cinque o più farmaci può associarsi ad un più elevato carico sintomatologico, a una peggiore qualità di vita, a un aumento della mortalità (10,11), anche per le reazioni avverse: ogni farmaco aggiunto ne aumenta il rischio del 7-10% (12) e ciò rappresenta l'esatto con-

trario degli obiettivi che le cure palliative si propongono. Molti farmaci (statine, farmaci antiipertensivi, vitamine, ipoglicemizzanti orali...), prescritti per la prevenzione primaria o secondaria di numerose condizioni, hanno un'importanza molto limitata (ed in non pochi casi nulla) quando la prognosi è infausta a breve termine. Inoltre, quando ai principi attivi specifici per le varie patologie si aggiungono i farmaci sintomatici di uso comune nell'ultima parte della vita, aumentano i rischi imputabili all'insufficienza d'organo (in particolare epatica e renale), alle interazioni farmacologiche, agli eventi avversi, alla non-adesione terapeutica (13,14), con conseguenze a volte erroneamente attribuite all'aggravamento delle condizioni generali (15). Nei termini della giustizia distributiva l'uso inappropriato dei farmaci determina un aumento anche dei costi indiretti come, ad esempio, quelli laboratoristici per rimodulare la posologia (anticoagulanti) oppure quelli determinati da ricoveri ospedalieri per eventi avversi. Peraltro, studi clinici controllati (16,17) hanno dimostrato che

<sup>8</sup> Giglio A. Università degli Studi di Torino. Scuola di Medicina. Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatriche. Tesi di Master In Cure Palliative. Proporzionalità degli interventi nell'ultimo giorno di vita: analisi retrospettiva dei pazienti deceduti in Medicina Interna AA 2019-2020.

<sup>9</sup> McNeil MJ, Kamal AH, Kutner JS, Ritchie CS, Abernethy AP. The Burden of polypharmacy in patients near the end of life. *J Pain Symptom Manage.* 2016;51(2):178-83.e2.

<sup>10</sup> Talebreza S, McPherson ML. Recognizing and Managing Polypharmacy in Advanced Illness. *Med Clin N Am* 104 (2020) 405-413.

<sup>11</sup> Schenker Y, Park SY, Jeong K, Pruskowski J, Kavalieratos D, Resick J, Abernethy A, Kutner JS. Associations Between Polypharmacy, Symptom Burden, and Quality of Life in Patients with Advanced, Life-Limiting Illness. *J Gen Intern Med* 34(4):559-66.

<sup>12</sup> Garber J, Brownlee S. Medication overload: America's other drug problem. *Lowm Inst.* 2019;3-13.

<sup>13</sup> Low CE, Sanchez Pellecer DE, Santivasi WL, Thompson VH, Elwood T, Davidson AJ, Tlusty JA, Feely MA, Ingram C. Deprescribing in Hospice Patients: Discontinuing Aspirin, Multivitamins, and Statins. *Mayo Clin Proc Inn Qual Out* August 2021;5(4):721-726.

<sup>14</sup> Kotlinska-Lemieszek A, Paulsen O, Kaasa S, Klepstad P. Polypharmacy in Patients With Advanced Cancer and Pain: A European Cross-sectional Study of 2282 Patients. *J Pain Symptom Manage.* 2014 Dec;48(6):1145-59.

<sup>15</sup> Stevenson J, Abernethy AP, Miller C, Currow DC. Managing comorbidities in patients at the end-of-life. *BMJ* 2004; 329:909-912

<sup>16</sup> Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med.* 2015;175:691-700.

<sup>17</sup> Luymes CH, Poortvliet RKE, van Geloven N, et al. Deprescribing preventive cardiovascular medication in patients with predicted low cardiovascular disease risk in general practice—the ECSTATIC study: a cluster randomised non-inferiority trial. *BMC Med* 2018;16:5..

nei pazienti con prognosi infausta a breve termine (ove l'ipotensione arteriosa spesso insorge spontaneamente, aumentando il rischio di episodi sincopali, cadute e fratture), la sospensione dei farmaci antiipertensivi e delle statine (non prive di effetti collaterali, come la mialgia) può avvenire in sicurezza, a maggior ragione quando l'aspettativa di vita è inferiore al tempo necessario affinché la prevenzione secondaria sia efficace.

Il problema della deprescrizione è reale anche in un contesto di cure palliative, a maggior ragione se ne consideriamo l'evoluzione recente, ove la precocità della presa in carico rappresenta un elemento favorente l'attuazione di un percorso assistenziale più efficace. In una fase più precoce è più probabile che l'ammalato assuma un numero maggiore di farmaci rispetto agli ultimi giorni di vita, ma questa teorica considerazione non rappresenta la regola. Nei fatti molto frequentemente il processo di de-prescrizione avviene quando l'ammalato diventa disfagico (1). In uno studio svolto in hospice statunitensi la

media di farmaci assunta da ogni paziente era di 15.7 (18). Analoghi risultati sono stati rilevati in altri studi (19-21). In uno studio di Morin (22) su pazienti oncologici anziani il numero di farmaci preventivi (antiipertensivi, inibitori dell'aggregazione piastrinica, anticoagulanti, statine, ipoglicemizzanti orali, vitamine) *pro-capite* addirittura aumentava da 6.9 a 10.1 nel corso dell'ultimo anno di vita, rappresentando circa il 20% dei farmaci prescritti. In due studi effettuati da Mack (23, 24) effettuati nelle residenze sanitarie assistenziali su pazienti anziani con prognosi presunta inferiore a 6 mesi, le statine erano prescritte in più del 50% dei casi, pur essendo raccomandazioni contrarie al riguardo (25). In uno studio di Bosetti (26), nell'ultimo mese di vita l'86% dei pazienti con patologie cronico-degenerative non oncologiche assumeva almeno un farmaco preventivo e in almeno il 10% di questi ammalati la prescrizione del farmaco preventivo era avvenuta proprio nel corso dell'ultimo mese di vita. Non sfuggono a questa problematica per-

<sup>18</sup> Sera I, McPherson MI, Holmes H. Commonly prescribed medications in a population of hospice patients. *Am J Hosp Palliat Care* 2014; 31: 126–31.

<sup>19</sup> Garfinkel D, Ilin N, Waller A, Torkan-Zilberstein A, Zilberstein N, Gueta I. Inappropriate medication use and polypharmacy in end-stage cancer patients: Isn't it the family doctor's role to de-prescribe much earlier? *Int J Clin Pract*. 2018;72:e13061.

<sup>20</sup> Todd A, Husband A, Andrew I, et al.: Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life limiting illness: A systematic review. *BMJ Support Palliat Care* 2017;7:113–121.

<sup>21</sup> Zueger PM, Holmes HM, Calip GS, Qato DM, Pickard AS, Lee TA. Older Medicare Beneficiaries Frequently Continue Medications with Limited Benefit Following Hospice Admission. *J Gen Intern Med* 34(10):2029–37.

<sup>22</sup> Morin L, Todd A, Barclay S, Wastesson JW, Fastbom J, Johnell K. Preventive Drugs in the Last Year of Life of Older Adults With Cancer: Is There Room for Deprescribing? *Cancer* 2019;125:2309-2317.

<sup>23</sup> Mack DS, Tjia J, Hume AL, Lapane KL. Prevalent Statin Use in Long-Stay Nursing Home Residents with Life-Limiting Illness. *J Am Geriatr Soc* 68:708-716, 2020.

<sup>24</sup> Mack DS, Baek J, Tjia J, MD, Lapane KL. Statin Discontinuation and Life-Limiting Illness in Non-Skilled Stay Nursing Homes at Admission. *J Am Geriatr Soc* 68:2787-2796, 2020.

<sup>25</sup> American Medical Directors Association. Choosing wisely: don't routinely prescribe lipid-lowering medications in individuals with a limited life expectancy. American Academy of Family Physicians. 2019; Recommendations <https://www.aafp.org/afp/recommendations/viewRecommendation.htm?recommendationId=98>. Accessed August 16, 2019.

<sup>26</sup> Bosetti C, Santucci C, Pasina L, Fortino I, Merlino L, Corli O, Nobili A. Use of preventive drugs during the last year of life in older adults with cancer or chronic progressive diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2021;30:1057–1065.

sino i pazienti negli ultimi giorni di vita (27). Compete ai medici valutare i trattamenti in atto, interrompere quelli non appropriati, introdurre quelli appropriati, riconsiderare la via di somministrazione, riconsiderare l'utilità delle procedure diagnostiche.

Il processo di deprescrizione può avvenire efficacemente se messo in atto in modo coordinato tra i vari operatori sanitari (13), meglio ancora utilizzando schemi strutturati:

- STOPP/START  
[https://mm.wirral.nhs.uk/document\\_uploads/other-topics/STOPP\\_START\\_Tool2015.pdf](https://mm.wirral.nhs.uk/document_uploads/other-topics/STOPP_START_Tool2015.pdf)
- STOPP/FRail (28)
- BEERS  
<https://dcricri.org/beers-criteria-medication-list/>
- OncPal deprescribing guideline:  
<https://www.rcpjournals.org/content/clinmedicine/19/4/311.full.pdf>

È preferibile che la sospensione coinvolga un farmaco per volta, soprattutto quando si tratta di farmaci cardiovascolari, e solo dopo una graduale rimodulazione posologica, al fine di ridurre al minimo il rischio di effetti

indesiderati da sospensione (29), molto temuti da pazienti e familiari (30,31).

Il processo deve essere quindi graduale e coinvolgere il medico di medicina generale che, quando a lungo coinvolto nella cura del paziente affetto da patologie cronico degenerative, può contribuire ad un'efficace opera di persuasione (19): la riconciliazione terapeutica deve prevedere, infatti, la messa in atto di strategie relazionali raffinate, che coinvolgono paziente e caregiver, finalizzate alla condivisione del processo, degli obiettivi di cura, evitando imposizioni e garantendo disponibilità nell'accogliere dubbi e perplessità (32, 33).

### Rimodulazione e sospensione diagnostica e terapeutica

La rimodulazione attiva, ben differente dall'abbandono terapeutico, deve riguardare non solo gli aspetti diagnostici e terapeutici, ma anche quelli assistenziali e comunicativi. Come ampiamente descritto sopra, il medico è il principale attore della deprescrizione ("drug centered"), ma la rimodulazione deve possibilmente coinvolgere l'intera équipe, soprattutto se tocca aspetti etici ("bioethical centered"), quali ad esempio la necessità di

<sup>27</sup> Williams BR, Amos Bailey F, Kvale E, et al. Continuation of non-essential medications in actively dying hospitalised patients. *BMJ Supportive & Palliative Care*. 2017;7:450-457.

<sup>28</sup> Lavan AH, Gallagher P, Parsons C, O'Mahony D. STOPP/FRail (Screening Tool of Older Persons Prescriptions in Frail adults with limited life expectancy): consensus validation. *Age and Ageing* 2017; 46: 600-607.

<sup>29</sup> Bain KT, Holmes HM, Beers MH, et al. Discontinuing medications: a novel approach for revising the prescribing stage of the medication-use process. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(10):1946-1952.

<sup>30</sup> Paque K, Vander R, Elseviers M, et al. Barriers and enablers to deprescribing in people with a life-limiting disease: a systematic review. *Palliat Med*. 2019;33(1):37-48.

<sup>31</sup> Mann D, Reynolds K, Smith D, Muntner P. Trends in statin use and low-density lipoprotein cholesterol levels among US adults: Impact of the 2001 National Cholesterol Education Program guidelines. *Ann Pharmacother* 2008;42: 1208-1215.

<sup>32</sup> Stinson MJ, Gurevitz S, Carriga A. Deprescribing at the end of life in older patients. *AAPA*. 2019 Jul;32(7):20-24.

<sup>33</sup> Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al.: Reducing inappropriate polypharmacy: The process of deprescribing. *JAMA - Intern Med* 2015;175:827-834

idratazione/nutrizione artificiale. Deve necessariamente coinvolgere il malato in termini di valutazione del significato e del valore dell'intervento proposto, di impatto sui sintomi, sulla performance psico-fisica, sui caregivers ("meaning centered") (34).

### Desistenza terapeutica

("withholding" e "withdrawal")

Con desistenza (non inizio o sospensione) terapeutica si intende l'atteggiamento terapeutico con il quale il medico desiste da terapie futili o sproporzionate. I problemi connessi sono molti, ad iniziare dal fatto che non sempre è legata all'espressa volontà del malato e spesso altre figure vengono coinvolte a vario titolo (specialisti, équipe di cura, familiari). L'asimmetria informativa, che vige in queste situazioni estreme, può condurre anche a questioni medico-legali; in questo contesto la medicina difensiva si trasforma in ostinazione terapeutica irragionevole.

L'interruzione di una terapia già intrapresa (*withdrawing* o sospensione) e la successiva morte del paziente a distanza di poche ore o addirittura minuti è un evento sicuramente più stressante della decisione di non intraprendere affatto un sostegno vitale (*withholding* o astensione) per équipe non adeguatamente formate sul piano etico-deontologico e giuridico.

Viceversa, ove esistono competenze su tali piani si comprende che il non inizio o la sospensione delle terapie hanno, dunque,

l'intento di non prolungare le sofferenze e si è in grado di distinguere nettamente la desistenza terapeutica dall'eutanasia o dal suicidio medicalmente assistito. Nella desistenza terapeutica la morte è, infatti, l'effetto diretto della malattia e non esiste quindi alcun nesso di causalità tra l'azione eseguita dal medico ed il decesso, come invece, esiste per la morte medicalmente assistita (eutanasia o suicidio medicalmente assistito). Di qui la piena ammissibilità etica di non iniziare o sospendere trattamenti futili o sproporzionati o rifiutati dal malato.

Sebbene per la quasi totalità dei bioeticisti afferma che non ci sia una differenza apprezzabile tra *withholding* e *withdrawal*, a volte la percezione psicologica è diversa in ambito clinico. La medicina basata sull'evidenza ha dimostrato con lo studio ETHICUS (35, 36) che il 99% dei pazienti in cui veniva interrotto un trattamento moriva durante la degenza ospedaliera, mentre l'11% dei pazienti in cui un trattamento non era intrapreso riusciva ad essere dimesso dall'ospedale.

La sospensione di un trattamento, di contro, è più frequentemente richiesta dal paziente o dai caregivers sulla base dell'esperienza vissuta o percepita ed è quindi una scelta attentamente ponderata e puntuale.

Differenze di credo religioso infine possono influenzare le scelte terapeutiche. Ad esempio, per gli Ebrei ultraortodossi è accettabile non intraprendere una cura, ma la sospen-

<sup>34</sup> Lindsay J et al. The development and evaluations of an oncological palliative care deprescribing guidelines. The OncPal Deprescribing Guidelines. Supportive care in cancer 23, 71-78 (2015)

<sup>35</sup> Sprung CL et al. End of life practices in European intensive care units. The Ethicus study. JAMA; 209 (6): 790-797 (2003)

<sup>36</sup> Benbennishy J et al. Nurse involvement in end of life decision making: the Ethicus study. Intensive Care Medicine: 32, 129-133 (2006)

sione di un trattamento continuo è proibita, perché percepita come un atto che ridurrebbe la durata della vita (37).

Seguendo le norme di buona pratica clinica, nel rispetto della legge 219/17, le decisioni di withholding/withdrawing, dovrebbero essere condivise con il paziente, la sua famiglia ed i colleghi coinvolti nella cura e dovrebbero essere esplicite e registrate in cartella clinica (pianificazione condivisa delle cure).

In questo contesto il comportamento del medico si uniforma ai dettami (articoli 3,

16, 17, 18, 35, 36, 38, 39) del codice deontologico:

<https://portale.fnomceo.it/wp-content/uploads/2020/04/CODICE-DEONTOLOGIA-MEDICA-2014-e-aggiornamenti.pdf>

Nel capitolo successivo abbiamo voluto descrivere quattro scenari di comune riscontro nei reparti di Medicina Interna in cui il processo decisionale della prescrizione/non prescrizione o della sospensione/continuazione della terapia sono snodi cruciali del progetto di cura di malati in fase avanzata di malattia.

<sup>37</sup> Cohen R et al. End-of-life care: law, ethical principles and Jewish medical ethics. *Annals of Longterm Care*: 26 (4), 25-31 (2018)

## ANTIBIOTICOTERAPIA NELLE CURE PALLIATIVE

Matteo Moroni - SICP - Struttura Semplice Dipartimentale Cure Palliative - Ravenna

Filippo Costanzo - FADOI - U.O.C Medicina Generale I - Fondazione IRCCS Policlinico San

Matteo - Pavia

### Punti chiave

**VALUTARE GLI OUTCOMES DI CURA E PIANIFICARE L'INTERVENTO TERAPEUTICO:** inquadrare il sospetto episodio infettivo (semeiotica ed eventualmente diagnostica) e considerare il contesto prognostico, il setting di cura e l'effettivo impatto su sintomi e qualità della vita

### COINVOLGERE:

- offrire informazioni comprensibili a paziente e familiari e renderli partecipi del processo decisionale, verificando anzitutto se presenti DAT
- redigere una pianificazione condivisa delle cure e renderla disponibile a tutti gli attori del processo decisionale

### DECIDERE - PIANIFICARE - CONDIVIDERE:

prescrizione, non prescrizione o sospensione

Le dimensioni ed i protagonisti del problema L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) nel luglio 2020 (1) ha definito l'antibiotico-resistenza come "una delle maggiori minacce alla Salute globale, alla sicurezza dei cibi e allo Sviluppo", confermando inoltre che tale fenomeno provoca prolungate degenze ospedaliere, aumentata mortalità e incremento della spesa sanitaria. A tale considerazione fondamentale si aggiunga che i pazienti affetti da patologie oncologiche o

da malattie cronico-progressive in fase avanzata che si avvicinano alla fine della vita sono più vulnerabili alle infezioni, a causa di molti fattori, legati alla malnutrizione, alle difese inferiori dell'ospite, alla ridotta mobilitazione, alla presenza di dispositivi medici (come cateteri urinari, linee venose, tubi di drenaggio) ed all'immunodepressione (2).

Non vi è attualmente consenso unanime sulla corretta gestione del trattamento antibio-

<sup>1</sup> WHO. Antimicrobial resistance.

<sup>2</sup> Vitetta, L., Kenner, D. & Sali, A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. J. Pain Symptom Manage. 20, 326–334 (2000).

tico nei malati in fase avanzata e terminale di malattia. Essi ricevono spesso una o più terapie antibiotiche nei loro ultimi giorni di vita e, allo stato attuale, solo pochi studi hanno indagato la reale efficacia di questo tipo di trattamento in tale contesto clinico (3,4). In contesti ospedalieri circa il 90% dei pazienti con cancro avanzato riceve antibiotici nell'ultima settimana di vita (5), mentre altri pazienti che vanno incontro ad un approccio palliativo sono trattati con terapie antimicrobiche nel 15-20% dei casi (6). Anche in setting come gli hospice e altri contesti di cure palliative, la percentuale di pazienti trattati con antimicrobici varia tra gli studi, ma può essere stimata tra il 40 e il 55%, con variazioni dal 14 all'84% (5,6).

Partendo da questa premessa appare evidente che nella gestione del paziente candidato alle cure palliative la gestione della terapia antibiotica deve seguire un percorso mirato a:

- assicurare al paziente la migliore qualità di cure.
- incentivare un uso razionale degli antibiotici mirato al contenimento delle resistenze.
- garantire una corretta allocazione delle risorse.

### **Pianificare gli interventi a partire da una adeguata diagnosi e definizione degli outcomes condivisi**

Lo scopo principale dell'antibioticoterapia è quello di debellare il microrganismo responsabile di infezione, migliorando la sopravvivenza del paziente. Gli antibiotici non sono tuttavia in grado di modificare il decorso della patologia di base in fase avanzata, né tantomeno nel fine vita; pertanto, è necessario ponderare attentamente gli outcomes passando da una logica basata sulle prestazioni sanitarie e i volumi di attività, ad una logica incentrata su concreti risultati di salute per il paziente. L'esito atteso che porta i medici a prescrivere antibiotici nelle fasi avanzate di malattia e vicino al fine vita è il controllo dei sintomi (principalmente la riduzione di tosse, febbre, secrezioni respiratorie eccessive, dolore, disuria), allo scopo di ottenere la miglior qualità di vita possibile. La letteratura, tuttavia, fornisce dati incoerenti su entrambi gli esiti, a causa della piccola numerosità nei gruppi di studio, dell'incertezza della diagnosi di infezione e delle differenze nelle misurazioni del controllo dei sintomi (7,8). È inoltre necessario considerare che risulta spesso arduo identificare uno stato infettivo in pazienti con malattie in stadio avanzato. Molti fattori come febbre, leucocitosi o ele-

<sup>3</sup> Kwon, K.T. Implementation of antimicrobial stewardship programs in end-of-life care. *Infect. Chemother.* 51, 89–97 (2019).

<sup>4</sup> Gaw, C. E., Hamilton, K.W., Gerber, J. S. & Szymczak, J. E. Physician Perceptions Regarding Antimicrobial Use in End-of-Life Care. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 39, 383–390 (2018).

<sup>5</sup> Juthani-Mehta, M. & Allore, H. G. Design and analysis of longitudinal trials of antimicrobial use at the end of life: to give or not to give? *Ther. Adv. Drug Saf.* 10, 204209861882021 (2019).

<sup>6</sup> Merel, S. E., Meier, C. A., McKinney, C. M. & Pottinger, P. S. Antimicrobial use in patients on a comfort care protocol: A retrospective cohort study. *J. Palliat. Med.* 19, 1210–1214 (2016).

<sup>7</sup> Rosenberg, J. H. et al. Antimicrobial Use for symptom management in patients receiving hospice and palliative care: A systematic review. *J. Palliat. Med.* 16, 1568–1574 (2013).

<sup>8</sup> Macedo, F. et al. Antimicrobial therapy in palliative care: an overview. *Support. Care Cancer* 26, 1361–1367 (2018).

vazione degli indici di flogosi possono non essere presenti o essere secondari alla patologia di base. L'alterazione dello stato di coscienza che caratterizza numerosi pazienti a fine vita rende inoltre difficoltoso reperire utili sintomi indicativi di un'infezione in atto. Tali elementi complicano ulteriormente la decisione sull'appropriatezza di un'eventuale introduzione di un'antibiotico terapia empirica (3).

Il ricorso agli antibiotici presenta numerosi potenziali svantaggi in pazienti *end-stage*. In primo luogo, l'assunzione di numerosi farmaci è comune in questa classe di soggetti, rendendo probabile la comparsa di reazioni avverse e interazioni farmacologiche. L'antibiotico terapia può inoltre determinare l'insorgenza di infezione da *Clostridium difficile*, vanificando il miglioramento della qualità di vita atteso. La somministrazione per via endovenosa di antibiotici espone il paziente al rischio di complicanze locali, quali flebite, infezione dei tessuti molli e batteriemia. Il largo impiego della terapia antibiotica in pazienti in fase avanzata e terminale favorisce infine lo sviluppo di farmacoresistenza con diffusione di microrganismi con *multi-drug*

*resistance* (MDR). Diventa quindi necessario che strutture di lungodegenza siano preparate per la gestione delle colonizzazioni da batteri multiresistenti, adeguando i protocolli interni alle indicazioni ministeriali, coinvolgendo il personale a tutti i livelli (9,10) e i familiari dei pazienti (11). Nelle stesse strutture sarà necessario implementare le metodiche di screening e dispositivi di protezione.

In Italia, in particolare, si sta assistendo ad un massiccio incremento dell'incidenza di infezione da Enterobacteriaceae carbapenem-resistenti (CRE), per cui la terapia con questa classe di molecole dovrebbe essere limitata quanto più possibile. (12-15) Tali microrganismi necessitano di terapie antibiotiche specifiche, costose e spesso associate a reazioni avverse di una certa gravità, prolungano nettamente i tempi di ospedalizzazione e peggiorano la prognosi del malato a causa della loro elevata morbosità e mortalità. (12-14) Al fine di contrastare la diffusione di infezioni mediate da CRE o altri patogeni MDR, in pazienti con malattia di base in stadio ormai avanzato e in cui i benefici di un'eventuale antibiotico terapia risultino poco delineati, può essere ragionevole evi-

<sup>9</sup> Crnich, C. J., Jump, R., Trautner, B., Sloane, P. D. & Mody, L. Optimizing Antibiotic Stewardship in Nursing Homes: A Narrative Review and Recommendations for Improvement. *Drugs and Aging* 32, 699–716 (2015).

<sup>10</sup> Mills, J. P. et al. The devil is in the details: Factors influencing hand hygiene adherence and contamination with antibiotic-resistant organisms among healthcare providers in nursing facilities. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 40, 1394–1399 (2019).

<sup>11</sup> Albrecht, J. S., McGregor, J. C., Fromme, E. K., Bearden, D. T. & Furuno, J. P. A nationwide analysis of antibiotic use in hospice care in the final week of life. *J. Pain Symptom Manage.* 46, 483–490 (2013).

<sup>12</sup> Ministero Della Salute, D. D. S. P. E. D. Rapid Risk Assessment dell'ECDC: Enterobatteri Resistenti ai carbapenemi (CRE) – 26 settembre 2019, (2019).

<sup>13</sup> van Duin, D. et al. Molecular and clinical epidemiology of carbapenem-resistant Enterobacteriales in the USA (CRACKLE-2): a prospective cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 20, 731–741 (2020).

<sup>14</sup> Durante-Mangoni, E., Andini, R. & Zampino, R. Management of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections. *Clin. Microbiol. Infect.* 25, 943–950 (2019).

<sup>15</sup> Karaiskos, I. & Giamarellou, H. Carbapenem-sparing strategies for ESBL producers: When and how. *Antibiotics* 9, (2020).



tare l'introduzione di una terapia antibiotica basata su farmaci per i quali il potenziale sviluppo di antibiotico-resistenza contribuisce ad aggravare questo serio problema di salute pubblica. Nella *tabella 1* sono ripor-

tate le infezioni di riscontro più comune in pazienti in fase avanzata e a fine vita con i relativi regimi di terapia antibiotica empirica ragionata finalizzata a limitare la selezione di microrganismi MDR.

**Tabella n. 1.** Infezioni di riscontro più comune in pazienti in fase avanzata con i relativi regimi di terapia antibiotica empirica ragionata

Infezioni delle vie urinarie non complicate	Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg + 800 mg ogni 12 ore per 5 giorni o Fosfomicina 3 gr in singola somministrazione (eventualmente ripetuta a 48 ore) o Nitrofurantoina 100 mg ogni 12 ore per 5 gg
Infezioni delle vie urinarie complicate	Nitrofurantoina 100 mg ogni 12 ore per 7-14 gg o Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg + 800 mg ogni 12 ore per 7-14 giorni o Aminoglicoside (ad es Amikacina 12-15 mg/kg/die) in singola somministrazione a ciclo breve (max 3 gg)
Infezione tessuti molli	Ceftriaxone 2 gr die + Clindamicina 600-900 mg ogni 6-8 ore
Polmonite acquisita in comunità	Amoxicillina/clavulanato 875/125 mg ogni 8 ore + Azitromicina 500 mg die
Polmonite acquisita in ospedale	Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 6 ore o Cefepime 2 gr ogni 12 ore +/- Trimetoprim/sulfametossazolo 160 mg + 800 mg ogni 8 ore se fattori di rischio per MRSA*
Polmonite ab ingestis	Ceftriaxone 2 gr die + Clindamicina 600 mg ogni 8 ore
Infezione addominale (colecistite, diverticolite)	Metronidazolo 1 gr ogni 12 ore + Piperacillina/tazobactam 4,5 gr ogni 8 ore o Moxifloxacina 400 mg die

\*Somministrazione di antibiotico-terapia endovena nei 90 giorni precedenti, prevalenza di MRSA > a 10% nelle unità operative di riferimento, prevalenza di MRSA nelle unità di riferimento non disponibile

<sup>16</sup> Stevens, D. L. et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the infectious diseases society of America. Clin. Infect. Dis. 59, (2014).

<sup>17</sup> Kalil, A. C. et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. Clin. Infect. Dis. 63, e61–e111 (2016).

<sup>18</sup> Tamma, P. D. et al. Infectious Diseases Society of America Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum  $\beta$ -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and Pseudomonas aeruginosa with Difficult-to-Treat Resistance (DTR- P. aeruginosa). Clin. Infect. Dis. 72, e169–e183 (2021).

### **L'integrazione con le Cure Palliative: avvicinare alla complessità**

Considerando le proiezioni future del numero di pazienti che avranno bisogno di Cure Palliative (19-20), nell'ottica di pianificare adeguate prese in carico nel setting più indicato in una difficile valutazione dell'effettivo fine vita (21-23), il processo decisionale della prescrizione/non prescrizione o sospensione della terapia antibiotica appare essere lo snodo cruciale del piano assistenziale individualizzato di questi malati.

Come con altre decisioni cliniche o etiche, questa pianificazione dovrebbe considerare le volontà e gli esiti attesi dal paziente e dalla famiglia, la considerazione del performance status e dello stato della malattia, il carico sintomatologico, un corretto equilibrio tra benefici ed effetti avversi (23), oltre al rapporto rischio/beneficio identificato dal medico e il ricorso all'*antimicrobial-stewardship* (interventi che mirano a promuovere l'uso ottimale degli antibiotici, inclusi la scelta del farmaco, il suo dosaggio, la sua via di somministrazione e la durata della somministrazione).

Sulla base delle criticità precedentemente esposte e la scarsità di studi clinici, è possibile ragionevolmente trarre le seguenti conclusioni:

- l'introduzione di una terapia antibiotica in pazienti a fine vita non è indicata nel caso in cui non ci si aspetti un significativo miglioramento sintomatologico dalla sua somministrazione.
- l'antibioticoterapia dovrebbe essere considerata inappropriata nei contesti dove i rischi connessi alla sua somministrazione superino i benefici attesi per effetti avversi, interazioni farmacologiche e condizioni cliniche del malato.
- nei casi in cui l'appropriatezza di un'antibioticoterapia risulti di difficile decisione, si raccomanda di adottare una serrata strategia di antimicrobial-stewardship, al fine di contrastare l'insorgenza di antibiotico-resistenza e lo sviluppo di patogeni MDR.

In ognuno di questi passaggi dovrebbe essere sempre considerato il coinvolgimento del paziente (e/o delle persone da lui indicate come delegate ad essere coinvolte) nel processo decisionale.

<sup>19</sup> WHO. National Cancer Control Programmes: policies and managerial guidelines. <http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/42494/9241545577.pdf?sessionid=65FF1E7261E7700CCFD18D8F6C8A774B?sequence=1> (2002).

<sup>20</sup> Etkind, S. N. et al. How many people will need palliative care in 2040? Past trends, future projections and implications for services. *BMC Med.* 15, 1-10 (2017).

<sup>21</sup> Bone, A. E. et al. What is the impact of population ageing on the future provision of end-of-life care? Population-based projections of place of death. *Palliat. Med.* 32, 329-336 (2018).

<sup>22</sup> Hui, D. et al. Concepts and definitions for 'actively dying,' 'end of life,' 'terminally ill,' 'terminal care,' and 'transition of care': A systematic review. *J. Pain Symptom Manage.* 47, 77-89 (2014).

<sup>23</sup> Stiel, S. et al. Antibiotics in palliative medicine-results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support. Care Cancer* 20, 325-333 (2012)

## EMOTRASFUSIONI IN CURE PALLIATIVE

Filomena Panzone - FADOI - Azienda Socio-Sanitaria Locale Oristano - Hospice e Cure Palliative Domiciliari - Distretto di Oristano - Oristano

Raffaella Antonione - SICP - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina - SC Medicina Interna - Ospedale San Polo - Monfalcone (GO)

### Punti chiave

Passare da piani di cura basati sulla correzione di dati di laboratorio alla pianificazione condivisa delle cure finalizzata al controllo dei sintomi e al miglioramento della qualità della vita. Identificare gli obiettivi di cura e iniziare precocemente discussioni sulla futura possibilità di sospendere le trasfusioni.

Stimare la prognosi (la dipendenza da supporto trasfusionale è indice di severità) e cercare di identificare fattori potenzialmente reversibili per definire strategie alternative alle trasfusioni (supplementazione marziale e vitaminica, antiemorragici, eritropoietina, rimodulazione terapeutica).

Porre attenzione alle reazioni da sovraccarico, alla condivisione dei percorsi tra curanti, all'attivazione di cure palliative specialistiche per casi complessi, dilemmi etici o decisioni difficili.

Si stima che ogni anno circa 500.000 persone in Italia abbiano bisogno di cure palliative. Di questi il 65% sono malati affetti da patologie croniche progressive non oncologiche. Quale sia il fabbisogno trasfusionale in questa popolazione non è noto. Le trasfusioni in fase avanzata di malattia sono pratica comune. È ancora elevata la percentuale di malati che viene trasfusa anche a pochi giorni e a poche ore dalla morte. Questo in parte può essere giustificato dalla scarsa predittività

degli indici prognostici per il paziente con patologie croniche non oncologiche e dalle scarse evidenze scientifiche sull'utilità clinica delle trasfusioni derivanti da studi su malati oncologici e su popolazioni "non palliative" (contesti intensivi o chirurgici) focalizzati più sulla mortalità che sul controllo dei sintomi (1). In fasi avanzate e terminali circa la metà delle prescrizioni di emoderivati in ambito ospedaliero avviene in condizioni di futilità. Le aspettative del malato e dei familiari

<sup>1</sup> Uceda Tornes ME. Transfusion in palliative cancer patients. J Pall Med 2014; 17 (1): 88-104

incidono pesantemente sull'atteggiamento terapeutico, analogamente alla difficoltà di affrontare discussioni sulla sospensione del trattamento, spesso connesse alle competenze etiche del curante (2).

I malati con patologie ematologiche, frequentemente ricoverati in Medicina Interna, spesso trasfusione-dipendenti, hanno una prognosi difficilmente definibile anche se grave, ma mantengono aspettative elevate di sopravvivenza. L'efficacia delle trasfusioni di piastrine è sempre più limitata quanto più ci si avvicina al fine vita e la dipendenza da trasfusioni è un fattore predittivo indipendente di mortalità nei pazienti con sindrome mielodisplastica (3).

In un terzo circa dei malati con cardiopatia in fase avanzata e terminale è presente anemia, multifattoriale e sintomatica, che contribuisce all'aumento del tasso di ricovero e di mortalità. La terapia trasfusionale, tuttavia, ha dimostrato avere benefici solo temporanei e può contribuire al rischio di sovraccarico di volume, con peggioramento del quadro emodinamico (4). In questa particolare categoria di malati il trattamento con ferro carbossimaltosio ha dimostrato benefici sulla qualità di vita, ponendosi pertanto come possibile

alternativa terapeutica agli emoderivati (5).

Nella cirrosi epatica avanzata/terminale le anomalie della coagulazione aumentano il rischio emorragico e l'anemia ha una prevalenza stimata di circa il 60%. Una recente revisione ha segnalato che più del 50% dei malati sono trasfusi con emoglobina (Hb) superiore a 7 g/dl e sottoposti a somministrazione di plasma derivati in modo profilattico senza evidenza di benefici documentabili (6).

L'anemia è uno degli aspetti caratterizzanti dell'insufficienza renale cronica avanzata. I pochi studi di qualità non hanno dimostrato una correlazione tra aumento dei valori di emoglobina e miglioramento della qualità di vita nelle nefropatie end-stage. Valida alternativa terapeutica anche in fasi avanzate è l'eritropoietina (7).

I sintomi più comunemente riportati dai malati in fase avanzata e nel fine vita sono: fatigue (fino al 88%), spesso associata a una più bassa qualità di vita (QoL), dispnea (24-33%) e astenia (15%) (8). A fine vita i medici prescrivono emoderivati principalmente per astenia/fatigue (15%), dolore (14% e dispnea (31%) per aumentare il performance status (40%) e l'autonomia (36%). Il 9% trasfonde

<sup>2</sup> Neoh K. Blood transfusion practice in the UK and Ireland: a survey of palliative care physicians. *BMJ Support Palliat Care* 2019; 9 (4): 474-477

<sup>3</sup> Litzow MR. Are Transfusions a Barrier to High-Quality End-of-Life Care in Hematology? *The Hematologist* 2018; 15 (4): 13

<sup>4</sup> Beverborg NG. Anemia in heart failure: still relevant? *J Am Coll Cardiol* 2018; 6 (3): 201-208

<sup>5</sup> Carson JL, Guyatt G, Heddle NM, et al. Clinical practice guidelines from the AABB: red blood cell transfusion thresholds and storage. *JAMA* 2016; 316: 2025-35

<sup>6</sup> Stanworth SJ. Platelet refractoriness—practical approaches and ongoing dilemmas in patient management. *Br J Haematol*. 2015; 171 (3): 297-305

<sup>7</sup> Staibano P. Patient-centred outcomes in anaemia and renal disease: a systematic review. *Kidney Dis*. 2020; 6 (2): 74-84

<sup>8</sup> Lin Y. Outpatient transfusions: time to study what matters to patients. *Transfusion* 2019; 59: 1887-1890

derebbe negli ultimi giorni o ore di vita con valori di Hb > 7-7.5 g/dl (9). Una review Cochrane sulle trasfusioni in fasi avanzate ha dimostrato benefici limitati: vi è risposta soggettiva nel 31-70% dei pazienti, ma la fatigue e la dispnea ritornano ai livelli pre-trasfusionali entro 14 gg. Solo il 18% dei malati trasfusi ha un miglioramento significativo a 30 gg, il 42% minimo o nessun beneficio e il 32% è morto a 30 gg. Circa il 23-35% dei malati è deceduto a 2 settimane dall'ultima trasfusione (10).

Tutte le principali società scientifiche internazionali spingono verso un utilizzo più restrittivo e ponderato delle trasfusioni (National

Institute for Health and Care Excellence, American Association of Blood Bank-AABB, European Society Medical Oncology), "centrato sulla persona" e con l'obiettivo di controllare i sintomi, migliorare la QoL e non meramente di correggere un valore alterato. L'emotrasfusione viene raccomandata solo se Hb è < 7 g/dl e vi sono sintomi severi (11). Il limite sale a 8 g/dl se i malati sanguinano attivamente o hanno sindrome coronarica acuta con target di 7-9 g/dl (12, 13, 14).

(Tabella 1)

In fasi avanzate e terminali di malattia vi è scarsa tendenza ad indagare l'eziologia dell'anemia e questo pregiudica la possibilità di

**Tabella n. 1.** Indicazioni e raccomandazioni delle principali società internazionali

INDICAZIONI E RACCOMANDAZIONI PRATICHE
<p>Utilizzare strategie restrittive (dati non univoci)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasfusioni di emazie: se Hb &lt; 7 g/dl con obiettivo Hb tra 7 e 8/9 g/dl (in relazione alla patologia di base)</li> <li>• Trasfusioni di piastrine: se PLT &lt; 10.000/mm<sup>3</sup> in pazienti senza sanguinamento attivo e se tra 20.000 e 50.000/mm<sup>3</sup> in pazienti con sanguinamento attivo</li> </ul>
<p>Obiettivo centrato sul paziente</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Trasfusione di emazie: miglioramento dei sintomi (fatigue, astenia e dispnea) entro poche ore, se livelli pre-trasfusione Hb &lt; 7 g/dl; considerare che i benefici sono dissipati dopo 2 settimane</li> <li>• Trasfusione di piastrine: prevenire o fermare emorragie entro poche ore; considerare che i benefici sono dissipati entro 4-8 giorni</li> </ul> <p>Valutare il Performance Status pre-trasfusione e post-trasfusione (7-14 giorni).</p>
<p>Attenzione alle tempistiche di trasfusione in caso di malato fragile (4 ore/unità) alla velocità di infusione di 20 gtt = 1 ml/min. Trasfondere 1 unità di GRC alla volta, considerando la somministrazione successiva di furosemide.</p>

<sup>9</sup> Chin-Yee N. Red blood cell transfusion in adult palliative care: a systematic review. *Transfusion* 2018; 58 (1): 233-241

<sup>10</sup> Preston NJ. Blood transfusions for anaemia in patients with advanced cancer. *Cochrane Syst Rev* 2012

<sup>11</sup> National Institute for Health and Care Excellence. 2015. NICE guidelines blood transfusion, <http://www.nice.org.uk/guidance/ng24/chapter/Recommendations#red-blood-cells-2>

<sup>12</sup> Carson JL, Stanworth SJ, Alexander JH, et al. Clinical trials evaluating red blood cell transfusion thresholds: an updated systematic review and with additional focus on patients with cardiovascular disease. *Am Heart J* 2018; 200:96-101.

<sup>13</sup> Aapro M. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO clinical practice guidelines. *Ann Oncol*. 2018; 29 (4): 96-110.

<sup>14</sup> Franchini M. Patient Blood Management: a revolutionary approach to transfusion medicine. *Blood Transfus.* 2019; 17: 191-5.

utilizzare terapie alternative: correzione di stati carenziali (integrazione di ferro, vitamina B12 e folati) e di malnutrizione proteico energetica, utilizzo di eritropoietine e/o di acido tranexanico (15, 9). Le trasfusioni profilattiche di piastrine al di sopra di 10.000/mm<sup>3</sup> ed in assenza di sanguinamento moderato-grave sono controindicate nei pazienti con trombocitopenia cronica (11, 16). La profilassi delle emorragie e la terapia delle emorragie lievi si basa sull'impiego di agenti antifibrinolitici (17) e l'eventuale utilizzo di corticosteroidi (18).

Una delle principali criticità in ambito trasfusionale in fasi avanzate ed end-stage è la carenza di strumenti specifici di monitoraggio per valutarne la reale efficacia. Nonostante l'elevata percentuale di malati che riferisce un benessere soggettivo, quando vengono utilizzati strumenti validati come l'Edmonton Assessment Symptom Scale (ESAS), un miglioramento clinico è documentabile solo nel 25% dei casi (19). Non sono ancora definiti

inoltre elementi predittivi per una risposta favorevole al trattamento con emoderivati (valori pre-trasfusione, entità dell'aumento dei globuli rossi o piastrine, valori di performance status). Una scarsa sensibilità delle scale, l'effetto placebo, la natura multifattoriale dei sintomi possono essere alcune spiegazioni in merito, sottolineando come sia assolutamente necessario effettuare studi di qualità in questo ambito (20, 21).

Un'altra criticità è il rischio elevato di reazioni avverse trasfusionali, legate al sovraccarico cardiaco e il loro riconoscimento. La Transfusion Associated Circulatory Overload (TACO) interessa l-6% dei malati sottoposti a trasfusione con mortalità di circa il 6-10% (22). Fattori di rischio sono l'ipoalbuminemia, il basso peso, l'insufficienza cardiaca e renale, l'età avanzata, la necessità di ventilazione non invasiva. Al fine di prevenire la TACO si raccomanda di infondere meno di 1 unità se il peso è sotto i 70 kg e limitarsi a non più di 1 unità ogni 24 ore (23, 11, 5) (Tabella 1).

<sup>15</sup> Ponikowski P. Beneficial effects of long-term intravenous iron therapy with ferric carboxymaltose in patients with symptomatic heart failure and iron deficiency. *Eur Heart J*. 2015; 36: 657-668

<sup>16</sup> Estcourt LJ. British Committee for Standards in Haematology Guidelines for the use of platelet transfusion. *Br J Haematol*. 2017;176 (3): 365-394

<sup>17</sup> Shakur H. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010; 376: 23-32

<sup>18</sup> Neunert C. American Society of Hematology 2019. Guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019. 3 (23): 3829-3866

<sup>19</sup> Smith LB. How do I allocate blood products at the end of life? An ethical analysis with suggested guidelines. *Transfusion*. 2013; 53 (4): 696-700.

<sup>20</sup> Sirianni G. A Retrospective Chart Review of Transfusion Practices in the Palliative Care Unit Setting *Am J Hospice Pall Med* 2018; 36 (2): 104990911880645

<sup>21</sup> To THM. The prospective evaluation of the net effect of red blood cell transfusions in routine provision of palliative care. *J Palliat Med*. 2017; 20: 1152-1157

<sup>22</sup> Li G. Incidence and transfusion risk factors for transfusion-associated circulatory overload among medical intensive care unit patients. *Transfusion*. 2011 February; 51(2): 338-343

<sup>23</sup> Murphy EL. (TRALI Study Group). Risk Factors and Outcomes in Transfusion-associated Circulatory Overload. *Am J Med*. 2013; 126 (4): 357.e29-357.e38

Uno degli aspetti più difficili per l'internista è affrontare la decisione di sospendere le trasfusioni. La desistenza trasfusionale dovrebbe essere proposta precocemente nell'ottica della condivisione e pianificazione delle cure. È auspicabile una condivisione e un confronto con gli specialisti (ematologi, medici trasfusionali, palliativisti, medici di medicina generale). Una ospedalizzazione dovrebbe essere un'occasione per iniziare discussioni sulle aspettative legate alle trasfusioni e sul momento della

sospensione. Spesso il timore di pazienti e famiglie è quello di incorrere in sanguinamenti massivi. Una comunicazione efficace, l'esplicitazione della prognosi e l'informazione circa la scarsa responsività dei valori alle trasfusioni piastriniche, possono aiutare il malato ad acquisire consapevolezza della propria condizione. Indagare aspetti etici, culturali e/o religiosi e coinvolgere, qualora se ne ravveda la necessità, un cappellano o assistente spirituale potrebbe essere di supporto (24, 25).

<sup>24</sup> Piili RPO. Does special education in palliative medicine make a difference in end-of-life decision-making? BMC Palliative Care. 2018. 17:94

<sup>25</sup> Raval JS. Transfusion as palliative strategy. Current Oncology reports. 2019; 21 (10)

## TERAPIA ANTICOAGULANTE IN CURE PALLIATIVE

Mauro Silingardi – FADOI. Medicina Interna A. Ospedale Maggiore AUSL Bologna  
Raffaella Antonione - SICP - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina - SC Medicina Interna - Ospedale San Polo - Monfalcone (GO)

### Punti chiave

**Sempre valutare adeguato rischio/beneficio.**

**Uso razionale se allevia i sintomi (dispnea, dolore toracico, dolore da edema, etc).**

**I benefici sono limitati dalla breve aspettativa di vita, dal rischio di sanguinamento maggiore, dall'incapacità a deglutire.**

**Insufficienza epatica e renale:**

- nelle cirrosi severe (classe C Child-Pugh) l'uso dei DOAC è controindicato.
- nelle IRC i DOAC sono sconsigliati quando il GFR è <30 ml/min. Per apixaban, edoxaban e rivaroxaban è ancora possibile l'uso per GFR fino a 15 ml/min con adeguato aggiustamento di dose

**Anziano:**

- I DOAC sono i farmaci di scelta rispetto a dicumarolici
- utile prevedere protezione gastrica
- negli over 80, il dosaggio del dabigatran e dell'apixaban va ridotto. Non vi è necessità di adeguamento con il rivaroxaban.

I farmaci antitrombotici sono tra i 5 principi più frequentemente prescritti nell'ultimo anno di vita, in pazienti con aspettativa di vita limitata. Le principali indicazioni sono la prevenzione primaria o secondaria di ictus, malattie cardiovascolari e periferiche, eventi cardioembolici. Mentre molte sono le evidenze

scientifiche in ambito oncologico sull'utilizzo degli Anticoagulanti Orali Diretti (DOAC), come evidenzia anche lo Studio Caravaggio (1), vi è poca letteratura nel malato non oncologico, ma da alcuni studi emerge che fino al 60% dei pazienti viene prescritta terapia antitrombotica negli ultimi 3 mesi di vita e

<sup>1</sup> Agnelli G, Becattini C, Meyer G, et al. Apixaban for the Treatment of Venous Thromboembolism Associated with Cancer. N Engl J Med 2020; 382: 1599-607

<sup>2</sup> Morin L. Choosing Wisely? Measuring the burden of medications in older adults near the end of life: Nationwide, Longitudinal Cohort Study. Am J Med. 2017; 130 (8): 927-36



fino al 75.9% nell'ultima settimana (2). Pazienti con trombosi venose profonde (TVP), embolia polmonare (EP), fibrillazione atriale (FA), malattie cerebrovascolari, epatopatie/cirrosi o sostituzioni valvolari hanno percentualmente più probabilità di essere scoagulati, anche fino alla morte (3). La terapia anticoagulante nelle fasi più avanzate può avere un razionale se allevia i sintomi (dispnea, dolore toracico, dolore da edema), ma i benefici sulla prevenzione clinica primaria o secondaria possono essere limitati a causa dell'aspettativa limitata di vita e se il rischio di sanguinamenti maggiori è importante (4). L'incapacità a deglutire, complicanze emorragiche o una chiara fase pre-agonica sono motivi per la sospensione (2). I pochi dati a disposizione indicano che l'eparina è più frequentemente usata, rispetto ai dicumarolici e ai DOAC, nei malati che muoiono in ospedale (5).

Nella fase avanzata/terminale dei malati cardiopatici portatori di valvole meccaniche, difficile è il bilancio tra rischio embolico rispetto a quello emorragico. In fasi terminali, il malato cardiologico spesso ha anche altre insufficienze d'organo (renale, epatica) ed il rischio emorragico aumenta. Il medico inoltre sovrastima il rischio embolico e tende a favori-

re la prosecuzione della terapia anticoagulante almeno finché è possibile l'assunzione orale di dicumarolici. Le moderne protesi valvolari meccaniche, tuttavia, hanno minor potenziale trombotico e il rischio embolico è ridotto anche senza anticoagulazione, dato che potrebbe essere utile nella personalizzazione del percorso di cura e dei trattamenti (6).

Un altro ambito critico per un'adeguata gestione dei farmaci anticoagulanti, DOAC compresi, sono le insufficienze renali croniche (IRC) avanzate, spesso criterio di esclusione dai trials clinici. I malati con insufficienza renale "end-stage" (ESRD), compresi quelli in dialisi, nei quali la prevalenza di FA è circa 11 volte più elevata rispetto alla popolazione sana, hanno un rischio elevato per mortalità legata a ictus e sanguinamento. Il rischio di ictus in quest'ambito è prevalentemente legato a fattori aterosclerotici e non embolici (7). Le linee guida per il trattamento della FA in questi malati non sono uniformi: le American Heart Association/American College of Cardiology/ Heart Rhythm Society (AHA/ACC/HRS) raccomandano l'uso di warfarin nelle ESRD e FA non valvolare in chi ha un CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc pari a 2 o maggiore (8) mentre le Kidney Disease Improving Global

<sup>3</sup> Kowalewska CA. Prevalence and clinical intentions of antithrombotic therapy on discharge to hospice care. *J Pall Med* 2017; 20 (11): 1225-1230

<sup>4</sup> Budnitz DS. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2002-2012

<sup>5</sup> Huisman B. Use of antithrombotics at the end of life: an in-depth chart review study. *BMC Palliative Care*. 2021; 20: 110

<sup>6</sup> Raby J. Anticoagulation for patients with mechanical heart valves at the end of life: understanding clinician attitudes and improving decision making. *BMC Palliat Care*. 2021; 20: 113

<sup>7</sup> Tan J. Warfarin use and stroke, bleeding and mortality risk in patients with end stage renal disease and atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrology*. 2016; 17: 157

<sup>8</sup> January CT. AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2014; 130 (23): e199-267

Outcomes (KDIGO) suggerisco che l'anticoagulazione per la prevenzione primaria dell'ictus non è indicata (aumento del rischio di sanguinamento e assenza di evidenza sistematica di beneficio sulla prevenzione), mentre mantengono l'indicazione in prevenzione secondaria (9). Il rapporto rischio/beneficio del warfarin in malati con FA e ESRD resta incerto: l'uso non sembra associato ad alcuna variazione nell'incidenza di ictus ischemico o sanguinamento gastrointestinale ma sembra associato a rischio più elevato di stroke emorragico e sanguinamento maggiore (soprattutto nelle donne anziane), senza tuttavia aumentare la mortalità. Nonostante il beneficio poco chiaro, circa 1 malato su 8 lo assume; segnalati tassi elevati di sospensione terapeutica (10, 11). Trials randomizzati controllati dimostrano che i DOAC, nei malati con IRC in stadio G2 - G3b\*, hanno profili di sicurezza analoghi rispetto al warfarin, ma che nello stadio G4\* dovrebbero essere usati con cautela. Attualmente non vi sono evidenze a supporto per raccomandare i DOAC in pazienti con G4-G5\* o dialisi e pertanto il loro uso dovrebbe essere valutato con attenzio-

ne. La somministrazione è, infatti, sconsigliata quando il GFR è <30 ml/min, ancorché l'uso di alcuni a dosaggio ridotto (apixaban 2.5 mg bid, edoxaban 30 mg/die, rivaroxaban 15 mg/die) sia ancora possibile per GFR sino a 15 ml/min. Emergono tuttavia sempre più studi sull'utilizzo dei DOAC nella popolazione in dialisi nonostante poche evidenze sulla sicurezza e efficacia. L'uso di apixaban sembra associato a minor rischio di sanguinamento rispetto al warfarin, e la dose piena (5 mg due volte al giorno) sembra associarsi a riduzione del rischio tromboembolico e di mortalità (12, 13).

Nelle epatopatie croniche fase avanzata, dove il sistema della coagulazione è profondamente alterato, sono poco rappresentati nei trials clinici sugli anticoagulanti, soprattutto DOAC. Nei pochi dati a disposizione nei malati con FA e epatopatia avanzata/cirrosi, i dicumarolici e i DOAC sono associati a ugual rischio di ictus, embolia, sanguinamenti maggiori ed il profilo di sicurezza sembra sovrapponibile. Sembra emergere una riduzione della mortalità con i DOAC che

\* G1: GFR > 90 ml/min; G2: GFR 60–89 ml/min; G3: GFR 30–59 ml/min- G3a: GFR 45–49 ml/min- G3b: GFR 30–44 ml/min; G4: GFR 15–29 ml/min; G5: GFR < 15 ml/min.

<sup>9</sup> Herzog CA. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011; 80 (6):572-86

<sup>10</sup> Tan J. Warfarin use and the risk of stroke, bleeding and mortality in older adults on dialysis with incident atrial fibrillation. *Nephrology.* 2019; 24 (2): 234-244

<sup>11</sup> Randhawa MS. Association between use of warfarin for atrial fibrillation and outcomes among patients with end-stage renal disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2020; 3 (4): e202175

<sup>12</sup> Siontis KC. Outcomes associated with apixaban use in end-stage kidney disease patients with atrial fibrillation in the United States. *Circulation.* 2018; 138 (15): 1519-1529

<sup>13</sup> Grandone E. Position paper on the safety/efficacy profile of Direct Oral Anticoagulants in patients with Chronic Kidney Disease: consensus document of Società Italiana di Nefrologia (SIN), Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e la Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA) and Società Italiana per lo Studio dell'Emostasi e della Trombosi (SIS-ET). *Journal of Nephrology.* 2021; 34:31-38

rappresentano quindi una valida alternativa al warfarin, in assenza tuttavia di raccomandazioni chiare. Ragionevole dosare la funzionalità epatica prima di iniziare la terapia con DOAC, che non richiedono aggiustamenti della dose, e provvedere a cercare di ridurre al minimo i co-fattori favorenti i sanguinamenti, oltre a rivisitare la terapia, soprattutto nei malati più anziani (14). Resta tuttavia una controindicazione forte (malgrado la mancanza di evidenze) all'uso dei DOAC in caso di cirrosi epatica di grado elevato (classe C Child-Pugh) (15, 16).

La presenza di demenza è associata a una ridotta prescrizione di anticoagulanti orali. Il clinico si trova in difficoltà nella gestione della terapia anticoagulante nelle fasi più avanzate, spesso a causa dei pochi dati di letteratura e del mancato riconoscimento dello stadio avanzato o terminale di malattia. Le linee guida europee indicano che un deterioramento cognitivo lieve-moderato non rappresenta una controindicazione alla anticoagulazione, ma nei pazienti con ridotta autonomia, aspettativa di vita ed elevato rischio di morte per altre cause, il beneficio può essere limitato (17). Le difficoltà

più spesso esplicitate sono la possibilità e la tempistica di un'eventuale sospensione nei malati con (FA), il suo mantenimento nei pazienti più fragili e a rischio di caduta, la gestione in caso di rischio emorragico elevato legato a co-morbidità, la tipologia di anticoagulante di scelta in fasi avanzate e terminali (18, 19). Esistono alcuni strumenti che il clinico può utilizzare sempre nell'ottica della personalizzazione del trattamento per i quali si rimanda al capitolo dedicato. Analoghe problematiche vengono riportate nelle Sclerosi Laterali Amiotrofiche (SLA), dove la proporzione dei malati che assume anticoagulazione a 12, 6 e 1 mese dalla morte resta elevata e sovrapponibile (20).

I malati anziani, co-morbidi e fragili sono a rischio di non ricevere adeguata terapia anticoagulante, pur in presenza di chiare indicazioni (ad es FA) e di aumento del rischio di ictus, disabilità, riduzione qualità di vita e mortalità (21, 15, 16). Uno degli aspetti che più limita il clinico nella prescrizione è il rischio di caduta che, di per sé, non aumenta il rischio di sanguinamenti maggiori e che non è raccomandato nelle linee guida come screening per la prescrizione di tera-

<sup>14</sup> Wang CL. Efficacy and safety of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in atrial fibrillation patients with impaired liver function: a retrospective cohort study. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7: e009263

<sup>15</sup> Bo M. Practical use of direct oral anticoagulants (DOACs) in the older persons with atrial fibrillation. *Eur J Intern Med.* 2020; 71: 32-8

<sup>16</sup> Marchionni N. Percorso clinico decisionale nel paziente anziano fragile con fibrillazione atriale: la proposta di un gruppo di lavoro multidisciplinare. *G Ital Cardiol.* 2021; 22 (1): e3-e27

<sup>17</sup> Steffel J. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2018; 39: 1330-93

<sup>18</sup> Todd A. Inappropriate prescribing of preventative medication in patients with life-limiting illness: a systematic review. *BMJ Support Palliat Care.* 2017; 7 (2): 113-21

<sup>19</sup> Huisman BA. Physicians' opinions on anticoagulant therapy in patients with a limited life expectancy. *Seminars in thrombosis and hemostasis.* BMC Palliative Care. 2021; 20: 110

pia anticoagulante (17). La presenza di eventi emorragici maggiori, una IRC avanzata o ESRD, l'assenza di un contesto socio-familiare adeguato sono i principali motivi di astensione o sospensione terapeutica. Anche nel malato anziano, i DOAC sono i farmaci di scelta e tra questi l'apixaban e l'edoxaban sono più usati rispetto a rivaroxaban e dabigatran (16). Negli over 75 il dabigatran a dosaggio pieno e il rivaroxaban aumentano il rischio di sanguinamento gastro-intestinale

rispetto al warfarin; utile, pertanto, valutazione per eventuale protezione gastrica (22). Tutti i DOAC hanno minor rischio di emorragie intracraniche rispetto ai dicumarolici anche nell'anziano. Negli over 80, il dosaggio del dabigatran e dell'apixaban va ridotto (rispettivamente a 110 mg e a 2.5 mg bid). Più sicura una posologia ridotta di edoxaban se presenti altri criteri di rischio, mentre non vi è necessità di adeguamento con il rivaroxaban (23).

<sup>20</sup> Grande G. Drug use in older adults with amyotrophic lateral sclerosis near the end of life. *Drugs Aging*. 2017; 34: 529-533

<sup>21</sup> Wilkinson C. Management of atrial fibrillation for older people with frailty: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2019; 48: 196-203

<sup>22</sup> Abrigani MG. Gastroprotection in patients on antiplatelet and/or anticoagulant therapy: a position paper of National Association of Hospital Cardiologists (ANMCO) and the Italian Association of Hospital Gastroenterologists and Endoscopists (AIGO). *European Journal of Internal Medicine*. 2021; 85: 1-13

<sup>23</sup> Schäfer A. Anticoagulants for stroke prevention in atrial fibrillation in elderly patients cardiovascular drugs and therapy. 2020; 34: 555-568

## VENTILAZIONE NON INVASIVA IN CURE PALLIATIVE

Federico Lari - FADOI - UOC Medicina Budrio - AUSL Bologna

Raffaella Antonione - SICP - Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano-Isontina - SC Medicina Interna - Ospedale San Polo - Monfalcone (GO)

### Punti chiave

La NIV può essere utilizzata in fasi avanzate terminali di malattia, in casi selezionati, per migliorare i sintomi, la qualità della vita e della morte, per dilatare gli spazi di relazione e comunicazione, per aumentare i tempi di sopravvivenza e “guadagnare tempo” in caso di dilemmi clinici e/o etici.

Un accurato bilancio tra possibili benefici effetti ed effetti indesiderati è imprescindibile, come la conoscenza di fattori prognostici positivi e negativi. È auspicabile una precoce discussione sulle possibilità di inizio e di sospensione della NIV nella pianificazione condivisa delle cure, possibilmente coinvolgendo anche la famiglia.

Qualora vi siano difficoltà tecniche/comunicative/gestionali, si consideri la consulenza palliativa o il trasferimento nella rete di cure palliative verso contesti di cura appropriati. La NIV può essere utilizzata anche in setting specifici di cure palliative, in particolari malati, garantendo la continuità di cura in collaborazione con l'intera équipe di cure palliative.

L'utilizzo della ventilazione meccanica non invasiva (NIV) in corso di insufficienza respiratoria acuta e cronica si è progressivamente diffuso negli ultimi anni grazie all'efficacia e alla sicurezza della metodica che si è rivelata in grado di ridurre la necessità di intubazione

e la mortalità in acuto in assenza di effetti indesiderati rilevanti. È attualmente utilizzata comunemente in ospedale e, grazie alle nuove tecnologie, sempre più sono i malati fragili che possono usufruirne anche nel setting domiciliare e in ambito di cure palliative (1, 2, 3).

<sup>1</sup> Dave C. Protocol for a systematic review and economic evaluation of the clinical and cost-effectiveness of non-hospital-based non-invasive ventilation (NIV) in patients with stable end-stage COPD with hypercapnic respiratory failure. *Systematic Reviews*. 2014; 3:32

<sup>2</sup> Davidson AC. BTS/ICS guidelines for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016; 71: ii1–ii35

<sup>3</sup> Steindal SA. Non-invasive ventilation in the palliative care of patients with chronic obstructive pulmonary disease: a scoping review protocol. *BMJ Open*. 2021; 11

Dal momento che la NIV è efficace non solo nel migliorare i parametri clinici (tra i quali la frequenza respiratoria e l'ossigenazione), ridurre i tempi di ospedalizzazione e i costi di gestione, ma anche nel ridurre i sintomi (dispnea e distress respiratorio), non è infrequente il suo utilizzo in malati con bisogni e necessità palliative (discreto livello di evidenza, anche se non vi sono studi di qualità elevata, soprattutto a fine vita). (3, 4, 5). Le linee guida dell'European Respiratory Society/American Thoracic Society indicano come indicazioni "palliative" della NIV, oltre alle condizioni di ipercapnia nelle fasi avanzate delle Broncopatie Croniche Ostruttive (BPCO) e l'edema polmonare acuto delle cardiopatie in fase avanzata e terminale, anche le insufficienze respiratorie non ipercapniche in corso di fibrosi polmonare, di malattie neuromuscolari, di neoplasie e di infezioni gravi in severe immunodepressioni (6). In alcune di queste condizioni, la NIV non solo migliora i sintomi ma può potenzialmente aiutare a superare una crisi acuta e migliorare pertanto non solo la qualità di vita ma anche la sopravvivenza (5, 6). La letteratura a tal proposito indica che anche in fasi avanzate di malattia circa il 50% dei malati viene dimesso in condizioni di buon performance status (7). In ambito palliativo, i fattori che possono es-

sera a favore dell'utilizzo della NIV sono (7, 8):

- Possibile aumento della sopravvivenza, della qualità della vita e miglioramento dei sintomi
- Miglioramento della qualità del morire
- Miglioramento del processo di comunicazione e possibilità di "guadagnare" tempo (salutare i propri cari; risoluzione problematiche personali e relazionali irrisolte; individuazione di eventuali direttive anticipate; dipanamento di dilemmi etici e/o di problematiche familiari)

I possibili benefici vanno ovviamente pesati nei confronti di possibili effetti negativi quali:

- Prolungamento del processo del morire
- Aumento dello stato ansioso e della sofferenza
- Aumento dei costi di ospedalizzazione e difficoltà nell'eventuale dimissione
- Difficoltà nella decisione sulla sospensione della ventilazione stessa.

La NIV in ambito di fasi avanzate e terminali di malattia è utile soprattutto in presenza di tosse efficace e se vi è mantenimento dello stato di coscienza. Può contribuire a ridurre le dosi di oppioidi maggiori (morfina) e i relativi effetti collaterali e migliorare lo stato di coscienza, permettendo la possibilità di interazione con i propri congiunti e, in alcune ca-

<sup>4</sup> Curtis JR. Noninvasive positive pressure ventilation in critical and palliative care settings: understanding the goals of therapy. *Crit Care Med.* 2007; 35: 932–939.

<sup>5</sup> GOLD 2020 Global Strategy for Prevention, Diagnosis and Management of COPD. [www.goldcopd.org](http://www.goldcopd.org)

<sup>6</sup> Rochweg B. Official ERS/ATS clinical practice guidelines: noninvasive ventilation for acute respiratory failure. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1602426

<sup>7</sup> Mercadante S. Application of palliative ventilation: potential and clinical evidence in palliative care. *Support Care Cancer.* 2017; 25: 2035–2039

<sup>8</sup> Azoulay E. Noninvasive mechanical ventilation in patients having declined tracheal intubation. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 292–301

sistiche, si è dimostrata superiore rispetto alla terapia con ossigeno e gli stessi oppioidi (3). Grazie all'utilizzo di Patient Related Outcome Measures (PROMs), si è dimostrato che la qualità di vita è significativamente aumentata nell'arco di 4-6 mesi ( $p < 0.001$ ) ed i miglioramenti più importanti si sono registrati sulla dispnea e distress respiratorio, sui disturbi del sonno e dell'ansia e soprattutto in malati con BPCO e obesità (9, 10). Fattori predittivi negativi per una ventilazione efficace nel controllo dei sintomi sono: pH basso ( $< 7.25$ ), età molto avanzata, BMI estremi e presenza di numerose co-patologie. Particolare attenzione va posta ad iniziare la ventilazione in presenza di abbondanti secrezioni; controindicazione assoluta è il gasping. Importante infine è sottolineare che un basso performance status non deve escludere/eliminare la possibilità di un supporto ventilatorio, soprattutto se vi sono fasi di riacutizzazione (11, 12).

L'evoluzione tecnologica offre oggi interfacce confortevoli e ben tollerate, compresa l'ossigeno-terapia ad alti flussi con cannule nasali (13), dotate anche di microfoni per agevola-

re la comunicazione, che ben si adattano a malati in carico alle cure palliative, rendendo la NIV utilizzabile anche in setting dedicati (Hospice, domicilio), garantendo pertanto la possibilità di prosecuzione del trattamento anche dopo un ricovero in reparti per acuti. Questi dispositivi riescono ad evitare la scarsa tollerabilità che ha caratterizzato la NIV fino a pochi anni fa (interfacce lesionanti, claustrofobia, senso di soffocamento) (14, 15). Nonostante ciò, i malati, in corso e dopo la NIV, soprattutto se con basso performance status e con malattie in fase avanzata, lamentano spesso disturbi cognitivi (deficit mnesici, distorsione dei ricordi, allucinazioni), scarsa tollerabilità alle emogasanalisi ripetute e discomfort importante nella sincronizzazione respiratoria con BiLevel (16).

Uno degli aspetti che più destabilizza il clinico, qualora il trattamento con NIV non si dimostri utile o efficace, è la sua sospensione. La decisione, come del resto quella di iniziare un tentativo di ventilazione, andrebbe possibilmente inserita in un percorso di condivisione precoce delle cure, nel rispetto

<sup>9</sup> Valko L. Home mechanical ventilation: quality of life patterns after six months of treatment. *BMC Pulmonary Medicine*. 2020; 20:221

<sup>10</sup> Schwarz SB. Living conditions and autonomy levels ventilation: impact on health related quality of life. *BMC Pulm Med*. 2021; 21:255

<sup>11</sup> Duenk RG. Consistency of medical record reporting of a set of indicators for proactive palliative care in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a pilot study. *Chronic Respiratory Disease*. 2017; 14 (1): 63–71

<sup>12</sup> Steriade AT. Predictors of outcome of noninvasive ventilation in severe COPD exacerbation. *BMC Pulmonary Medicine*. 2019; 19:131

<sup>13</sup> Shah N. High-flow nasal cannula oxygen therapy in palliative care. *Journal of palliative medicine*. 2017; 20 (6)

<sup>14</sup> Wong AKI. Consequences and solutions for the impact of communication impairment on noninvasive ventilation therapy for acute respiratory failure: a focused review. *Crit Care Expl*. 2020; 2: e0121

<sup>15</sup> Long B. High flow nasal cannula for adult acute hypoxemic respiratory failure in the ED setting. *American Journal of Emergency Medicine*. 2021; 49: 352–359

<sup>16</sup> Beckert L. What can we learn from patients to improve their non-invasive ventilation experience? 'It was unpleasant; if I was offered it again, I would do what I was told'. *BMJ Supportive & Palliative Care* 2020; 10: e7

delle volontà del malato e nell'ottica della legge 219/17. È importante coinvolgere nella discussione anticipata anche la famiglia, fornendo una corretta e completa informazione sui reali obiettivi della terapia, possibilmente assieme al paziente. I familiari, infatti, spesso

temono che il proprio caro possa soffrire o morire soffocato. Può essere di supporto il team di cure palliative ospedaliero, non solo per impostare una sedazione ma anche per dipanare eventuali problematiche etiche dell'équipe curante (16, 17, 3).

---

<sup>17</sup> Guastella V. The opinion of French pulmonologists and palliative care physicians on non-invasive ventilation during palliative sedation at end of life: a nationwide survey. BMC Palliative Care. 2021; 20:68



## SCELTE TERAPEUTICHE IN MEDICINA INTERNA: COME NON PERDERSI NELLA COMPLESSITÀ DEL FINE VITA

Miriam Cappelli - SICP - SSVd Cure Palliative/Hospice - Ospedale Maggiore della Carità - Novara  
Mauro Carbone - FADOI - Hospice "Santa Margherita" - ASP - Pavia

### Punti chiave

Soprattutto nel paziente non-oncologico la complessità clinico-assistenziale è dimensione propria del fine vita, ambito in cui risulta elevato il rischio di proporre interventi futili o sproporzionati.

Al fine di ridurre la futilità e la sproporzionalità, gli interventi proposti dovranno rispondere a obiettivi chiari e condivisi, misurati su prognosi e performance status del paziente, a criteri di efficacia, utilità e valore.

Una buona capacità diagnostica e prognostica, il lavoro di équipe, lo sviluppo di capacità comunicative, la definizione di percorsi di cura condivisi e la definizione/utilizzo di DAT e PCC sono strumenti fondamentali in grado di guidare il professionista sanitario nei processi decisionali sia nella fase di malattia cronica avanzata sia nella fase end-stage.

È noto come la Medicina Interna ospiti il più vario e complesso case mix dei malati ricoverati negli ospedali (1). In nessun altro contesto di cura coesistono così diversi approcci clinici (2): l'internista è costretto a passare da uno schema mentale sub-intensivo a uno palliativo nello spazio di pochi metri e nel tempo di pochi minuti. Con geriatri e pal-

liativisti, gli internisti si trovano ad affrontare l'insidioso "decision-making" nella complessità del malato affetto da malattie croniche in fase avanzata con l'ausilio dell'analisi multidimensionale dei bisogni e di strumenti di assessment validati, che hanno ancora poca diffusione nei reparti di medicina interna (3). A nessun'altra figura professionale medica

<sup>1</sup> Bonizzoni E et al. The complexity of patients randomized in internal medicine wards evaluated by FADOI-COMPLIMED score(s). A hypothetical approach. *PLoS One* 13, 1–15 (2018).

<sup>2</sup> Carduff E et al. What does 'complex' mean in palliative care? Triangulating qualitative findings from 3 settings. *BMC Palliat. Care* 17, 1–7 (2018).

<sup>3</sup> Grant M et al. A systematic review of classifications systems to determine complexity of patient care needs in palliative care. *Palliat. Med.* 35, 636–650 (2021).

<sup>4</sup> Olmsted CL et al. Use of Palliative care and hospice among surgical and medical specialties in the veterans health administration. *JAMA Surg.* 149, 1169–1175 (2014).

ospedaliera sono richieste tante flessibilità, adattabilità e apertura mentale (4).

L'alta prevalenza di dolore e fragilità nei malati affetti da patologie progressive in ambito internistico (5) impone all'internista di affinare le proprie capacità predittive e di adottare strategie decisionali in grado di adattarsi alle diverse traiettorie di malattia (6) per migliorare la qualità del fine vita e garantire ai propri pazienti una buona morte. Una recente revisione sistematica definisce 11 criteri per cui una morte si possa definire buona. Sono elencati in Tabella 1 (7).

La gestione di tale complessità appare come una sfida, caratterizzata da elevato rischio di errore, ovvero di proporre e somministrare interventi, siano essi indagini diagnostiche o

trattamenti, che risultino futili.

Fornire una chiara definizione di futilità in ambito medico risulta complicato: molteplici sono i punti di vista e, di conseguenza, le definizioni che compaiono in letteratura (8). Un intervento clinico può essere considerato oggettivamente futile in relazione alla probabilità di consentire il raggiungimento di un predeterminato obiettivo, ovvero qualora la possibilità di raggiungimento dell'effetto desiderato sia minima (<1%) (9). Secondo questo criterio quantitativo, le scelte cliniche dovrebbero essere assunte sulla base di solide evidenze empiriche, spesso carenti, sia perché di scarsa qualità, sia perché i dati presenti in letteratura non si applicano al caso specifico (10). Introducendo invece come variabile la soggettività del paziente,

**Tabella n. 1. Elementi condizionanti una buona morte (7)**

ELEMENTI CONDIZIONANTI UNA BUONA MORTE	
1.	Il sollievo dal dolore e da sintomi disturbanti o opprimenti
2.	Una comunicazione efficace e una relazione onesta con i curanti
3.	La manifestazione di rituali spirituali o religiosi o di altre espressioni culturali-sociali
4.	Il sollievo dal distress emotivo e da altre forme di pressioni psicologiche
5.	L'autonomia decisionale riguardo alle scelte di fine vita
6.	Poter morire in un luogo significativo
7.	Non prolungare il processo del morire inutilmente
8.	La consapevolezza del significato profondo di ciò che accade
9.	Il supporto emotivo di amici e familiari
10.	Non essere di peso per i propri cari e per la società
11.	Il diritto di poter finire i propri giorni con dignità

<sup>5</sup> Ardoino I et al. Pain and frailty in randomized older adults. *Pain Ther*. 9, 727–740 (2020).

<sup>6</sup> Murray SA et al. Illness trajectories and palliative care. *Br. Med. J.* 330, 1007–1011 (2005).

<sup>7</sup> Zaman M et al. What would it take to die well? A systematic review of systematic reviews on the conditions for a good death. *Lancet Heal. Longev.* 2, e593–e600 (2021).

<sup>8</sup> Aghabarary M et al. Medical futility and its challenges: A review study. *J. Med. Ethics Hist. Med.* 9, 1–13 (2016).

<sup>9</sup> Schneiderman LJ et al. Medical futility: Its meaning and ethical implications. *Annals of Internal Medicine* vol. 112 949–954 (1990).

<sup>10</sup> Gabbay E et al. The empirical basis for determinations of medical futility. *Journal of General Internal Medicine* vol. 25 1083–1089 (2010).

un intervento medico si può definire soggettivamente sproporzionato (quando gli oneri sono superiori ai benefici) qualora non possa portare ad un miglioramento della sua Qualità di Vita (14). Secondo questo criterio soggettivo, seguendo unicamente il desiderio del paziente, il rischio di assumere decisioni non obiettive è elevato. Altre definizioni si pongono in un livello intermedio tra le precedenti, integrando sia aspetti qualitativi che quantitativi (12).

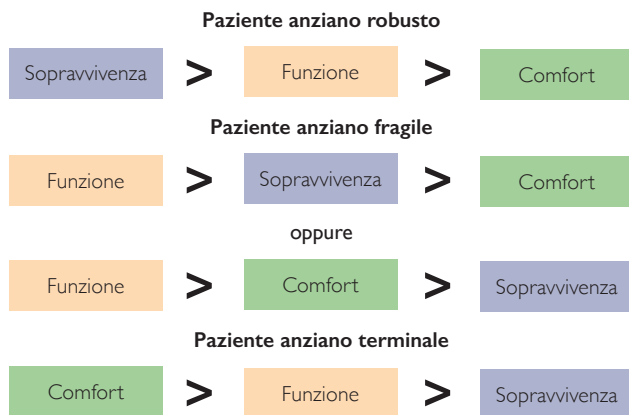
Nonostante un intervento futile o sproporzionato possa essere causa di disagio o danno per il paziente, l'evitare tali interventi non necessariamente riduce il carico di sofferenza di certuni percorsi di cura, e non è lo strumento principale, ma uno dei tanti,

per ridurre il carico sul paziente (13).

Un intervento clinico si può definire come sproporzionato sulla base dei suoi obiettivi, della sua efficacia, della sua utilità e del suo valore.

Prima di tutto occorre definire obiettivi chiari e condivisi con il paziente e comunicati al caregiver. È sulla base di tali obiettivi che potranno essere definite l'efficacia, l'utilità e il valore dell'intervento (8). In particolare, in relazione al paziente anziano, spesso ricoverato nei reparti di medicina interna e affetto da malattie non-oncologiche in fase avanzata, la definizione degli obiettivi non può che passare dalla considerazione dello stato funzionale e del grado di fragilità (14) (vedi Figura 1). Una volta chiarito l'obiettivo,

**Figura n. 1.** Obiettivi di cura in relazione allo stato funzionale del paziente



<sup>11</sup> Schneiderman LJ et al. Medical Futility: Response to Critiques. *Ann. Intern. Med.* 125, 669–674 (1996).

<sup>12</sup> Jecker NS et al. Medical Futility: Who Decides? *Arch. Intern. Med.* 152, 1140–1144 (1992).

<sup>13</sup> Müller R et al. Perceptions of medical futility in clinical practice. A qualitative systematic review. *Journal of Critical Care* vol. 48 78–84 (2018).

<sup>14</sup> Bambauer KZ et al. The Effect of Underlying Health Status on Patient or Surrogate Preferences for End-of-Life Care: A Pilot Study. *Am. J. Hosp. Palliat. Med.* 24, 185–190 (2007).

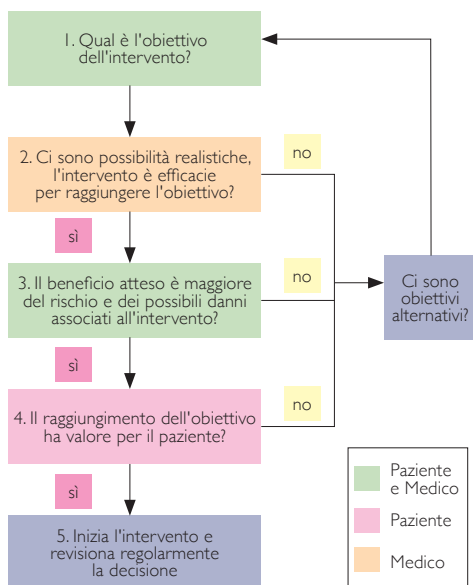
si potrà scegliere un intervento efficace per il suo raggiungimento, compito che spetta prettamente al professionista sanitario. Il raggiungimento dell'obiettivo dovrà inoltre risultare utile per il paziente e quindi garantire dei benefici a lui o a persone intorno a lui. Infine, oltre che utile, il raggiungimento dell'obiettivo dovrà essere di valore, importante per il paziente. Tale valore è un parametro soggettivo e non può che essere definito unicamente dal diretto interessato (8).

In conclusione si può quindi comprendere come la valutazione di cosa sia utile o futile e proporzionato o sproporzionato sia il risultato di un bilanciamento tra differenti punti di vista e differenti aspetti della cura (16) propri sia dei professionisti sanitari (elementi oggettivi) che dei pazienti e delle loro famiglie (elementi soggettivi), e come tale definizione risulti notevolmente dinamica e richieda necessariamente una rivalutazione lungo il percorso assistenziale, potendo le condizioni cliniche ed esistenziali cambiare nel tempo.

In Figura 2 viene proposto un algoritmo per il processo decisionale riguardante il giudizio di futilità su un intervento medico (15).

Diversi studi clinici mostrano una discrepanza tra le nozioni teoriche apprese nel corso

**Figura n. 2.** Algoritmo decisionale per giudizio di futilità e sproporzionalità di un intervento clinico (modificato da Jox et al. (15))



degli studi e le loro applicazioni nella vita di tutti i giorni (16), particolarmente nel nostro paese, dove i medici appaiono in difficoltà nel trattare con i propri pazienti le tematiche delle fasi avanzate di malattia e del fine vita e nell'assumere decisioni a tal riguardo (17-20).

<sup>15</sup> Jox RJ et al. Medical futility at the end of life: The perspectives of intensive care and palliative care clinicians. *J. Med. Ethics* 38, 540–545 (2012).

<sup>16</sup> Sacco A et al. Withdrawal of active treatments in terminally ill heart failure patients. *Int. J. Cardiol.* 336, 81–83 (2021).

<sup>17</sup> De Nooijer K et al. Primary palliative care for older people in three European countries: a mortality follow-back quality study. *BMJ Support. Palliat. Care* 10, 462–468 (2020).

<sup>18</sup> Van Der Heide A et al. End-of-life decision-making in six European countries: descriptive study. *Lancet* 362, 345–350 (2003).

<sup>19</sup> Bosshard G et al. Forgoing treatment at the end of life in 6 European countries. *Arch. Intern. Med.* 165, 401–407 (2005).

<sup>20</sup> Penders YWH et al. Continuing, withdrawing, and withholding medical treatment at the end of life and associated characteristics: a Mortality Follow-back Study. *J. Gen. Intern. Med.* 35, 126–132 (2020).

Le ragioni appaiono complesse e dense di sfaccettature (21), tra queste:

- l'incertezza della risposta terapeutica in un contesto di indeterminata prognostica che conduce alla naturale tendenza a sovrastimare i benefici delle terapie sia da parte del clinico, ma soprattutto da parte del malato (22);
- il bias della speranza sia da parte del paziente (sconta le informazioni che non sono coerenti con ciò che si desidera, creando uno scostamento tra la situazione ideale e quella reale: gap di Calman (23)) sia da parte del medico (deforma il giudizio oggettivo sulle realistiche possibilità di successo) (24);
- "l'utilità" della futilità: il clinico propone interventi consapevolmente futili per non caricarsi del peso emotivo di stroncare la speranza di guarigione; è dunque più facile proporre interventi inutili e dispendiosi che instaurare una relazione onesta e gestire la comunicazione difficile e la conseguente disperazione del paziente (25);
- la dissociazione tra utente, prescrittore e terzo pagante induce il medico a prescri-

vere accertamenti diagnostici e trattamenti con poca attenzione ai criteri di costo/efficacia: quando si è chiesto all'utente di finanziare la propria salute, le spese sanitarie si sono ridotte almeno del 30% (26). Nei paesi ad alto reddito fino al 20% della spesa sanitaria totale viene erogata a meno dell'1% della popolazione che morirà entro l'anno ed è concentrata in particolare per erogare cure specialistiche ospedaliere (27).

Sorge quindi la domanda: come possiamo cercare di ridurre il rischio di prescrivere trattamenti futili ai nostri pazienti, soprattutto nelle fasi avanzate di malattia?

Di seguito proponiamo quattro strumenti in grado di supportarci nel decision-making:

1. Una buona e accurata capacità prognostica e diagnostica, equilibrata, libera da pregiudizi: *"Le Cure Palliative non sono mai state e non dovranno mai diventare, una scure per una cattiva medicina. Il bisogno di un'attenta valutazione clinica e diagnosi di ogni problema è una premessa fondamentale per la palliazione"* (28).
2. Il lavoro di équipe. I medici dovrebbero

- 21 Willmott L et al. Reasons doctors provide futile treatment at the end of life: A qualitative study. *J. Med. Ethics* 42, 496–503 (2016).
- 22 Chen CH et al. Current status of accurate prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients: systematic review and meta-regression analysis. *Palliat. Med.* 31, 406–418 (2017).
- 23 Calman KC. Quality of life in cancer patients: an randomized. *J Med Ethics*. 10 (3): 124-7 (1984)
- 24 Finkelstein EA et al. Hope, bias and survival expectations of advanced cancer patients: a cross-sectional study. *Psychooncology*. 30, 780–788 (2021).
- 25 Cardona-Morrell M et al. Non-beneficial treatments in hospital at the end of life: a systematic review on extent of the problem. *Int. J. Qual. Heal. Care* 28, 456–469 (2016).
- 26 Manning WG et al. Health insurance and the demand for medical care: evidence from a randomized experiment. *Am. Econ. Rev.* 77, 251–277 (1987).
- 27 Yadav S et al. The health care cost of palliative care for cancer patients: a systematic review. *Support. Care Cancer* 28, 4561–4573 (2020).
- 28 Dunlop RJ et al. On withholding nutrition and hydration in the terminally ill: has palliative medicine gone too far? A reply. *J. Med. Ethics* 21, 141–143 (1995).

comprendere ed imparare ad apprezzare il fatto di non essere soli nel percorso di cura e, quindi, anche nei processi decisionali.

3. Le capacità comunicative. La capacità di comunicare e l'ascolto attivo sono essenziali nella definizione degli obiettivi di cura e nella comprensione di cosa il paziente ritenga utile e di valore: la legge 219 del 2017 definisce il tempo speso per la comunicazione "tempo di cura" (29). Più di altre figure dell'équipe di cura, il medico

detiene informazioni sanitarie ad alta complessità e ha il dovere di renderle comprensibili e di accompagnare il malato in un processo graduale di acquisizione ed informazione per superare l'asimmetria informativa che caratterizza la relazione medico-paziente (30). Sono disponibili in letteratura e online diversi modelli e linee guida per la comunicazione medico-paziente sia nelle fasi avanzate di malattia che nel fine vita (33-50). La conoscenza

- <sup>29</sup> Legge n. 219 del 22 dicembre 2017. Norme in materia di consenso informato e di disposizioni anticipate di trattamento.
- <sup>30</sup> Clayton JM et al. Clinical practice guidelines for communicating prognosis and end-of-life issues with adults in the advanced stages of a life-limiting illness, and their caregivers. *Medical Journal of Australia* vol. 187: 577-108 (2007).
- <sup>31</sup> Breaking Bad News. <https://www.breakingbadnews.org/>.
- <sup>32</sup> Di Paolo M et al. A review and analysis of new Italian law 219/2017: 'Provisions for informed consent and advance directives treatment'. *BMC Med. Ethics* 20, 1-7 (2019).
- <sup>33</sup> Austin CA et al. Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern. Med.* 175, 1213-1221 (2015).
- <sup>34</sup> Atherton KN et al. Project Five Wishes: promoting advance directives in primary care. *J. Am. Assoc. Nurse Pract.* 32, (2020).
- <sup>35</sup> Pearlman RA et al. Improvements in advance care planning in the Veterans Affairs System: results of a multifaceted intervention. *Arch. Intern. Med.* 165, 667-674 (2005).
- <sup>36</sup> Bravo G et al. Effects of advance care planning on confidence in surrogates' ability to make healthcare decisions consistent with older adults' wishes: Findings from a randomized controlled trial. *Patient Educ. Couns.* 101, 1256-1261 (2018).
- <sup>37</sup> Sudore RL et al. Engaging diverse English- and Spanish-speaking older adults in advance care planning: the PREPARE randomized clinical trial. *JAMA Intern. Med.* 178, 1616-1625 (2018).
- <sup>38</sup> Lankarani-Fard A et al. Feasibility of discussing End-of-Life care goals with inpatients using a structured, conversational approach: The Go Wish Card Game. *J. Pain Symptom Manage.* 39, 637-643 (2010).
- <sup>39</sup> Tulsy JA et al. Beyond advance directives. Importance of communication skills at the end of life. *J. Am. Med. Assoc.* 294, 359-365 (2005).
- <sup>40</sup> Nair R et al. Can a patient-directed video improve inpatient advance care planning? A prospective pre-post cohort study. *BMJ Qual. Saf.* 28, 887-893 (2019).
- <sup>41</sup> Chen EE et al. Surrogate preferences on the physician orders for life-sustaining treatment form. *Gerontologist* 59, 811-821 (2019).
- <sup>42</sup> Silvester W et al. Development and evaluation of an aged care specific Advance Care Plan. *BMJ Support. Palliat. Care* 3, 188-195 (2013).
- <sup>43</sup> Brimblecombe C et al. The goals of patient care project: Implementing a proactive approach to patient-centred decision-making. *Intern. Med. J.* 44, 961-966 (2014).
- <sup>44</sup> DePriest J et al. A more directive living will for older adult patients with end-stage medical conditions? *South. Med. J.* 112, 531-534 (2019).
- <sup>45</sup> Gaster B et al. Advance directives for dementia meeting a unique challenge. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 318, 2175-2176 (2017).
- <sup>46</sup> Almack K et al. After you: conversations between patients and healthcare professionals in planning for end of life care. *BMC Palliat. Care* 11, (2012).
- <sup>47</sup> Periyakoil VS et al. A randomized controlled trial comparing the letter project advance directive to traditional advance directive. *J. Palliat. Med.* 20, 954-965 (2017).
- <sup>48</sup> Dignam C et al. Changes in resuscitation and end-of-life documentation in older patients' clinical case notes: a comparison of 2011 and 2017 practice. *Australas. J. Ageing* 38, 28-32 (2019).
- <sup>49</sup> Hickman SE et al. Do life-sustaining treatment orders match patient and surrogate preferences? The role of POLST. *J. Gen. Intern. Med.* 36, 413-421 (2021).
- <sup>50</sup> Araw AC et al. Medical orders for life-sustaining treatment: is it time yet? *Palliat. Support. Care* 12, 101-105 (2014).

di questi strumenti aiuta il medico a canalizzare il flusso informativo e il paziente a ricevere informazioni di buona qualità, consentendo la pianificazione di cura in fase avanzata di malattia (Advanced Care Planning).

4. Gli strumenti legislativi (29,32). Con la Legge n. 219 del 22 dicembre 2017 è stata definita formalmente l'importanza dei processi comunicativi formali in ambito sanitario. Il dialogo tra medico e paziente si costruisce con il tempo e con la fiducia e viene formalizzato, oltre che nell'acquisizione di un consenso realmente informato, sia nella raccolta delle Disposizioni Anticipate di Trattamento (DAT) sia nella Pianificazione Condivisa delle Cure (PCC). Al fine di sviluppare e diffondere queste pratiche e questi strumenti formali, FADOI ha elaborato sintetici moduli, che risultano reperibili on-line:

DAT

[https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2021/04/FADOI\\_Fine-Vita-2021\\_DAT.pdf](https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2021/04/FADOI_Fine-Vita-2021_DAT.pdf)

PCC

[https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2021/04/FADOI\\_Fine-Vita-2021\\_Pianificazione-condivisa-delle-cure-in-Medicina-Interna.pdf](https://www.fadoi.org/wp-content/uploads/2021/04/FADOI_Fine-Vita-2021_Pianificazione-condivisa-delle-cure-in-Medicina-Interna.pdf)

## CONCLUSIONI

Mentre nelle fasi terminali di malattia oncologica la desistenza terapeutica è pratica proposta frequentemente e accettata sia dai familiari che dai pazienti, risulta più incerta e dibattuta nelle fasi avanzate di malattia cronica (insufficienze d'organo, malattie neurologiche e fragilità).

La fondatrice del movimento Hospice ci sintetizza in una sola parola quale deve essere l'unica finalità che dobbiamo perseguire nella cura di un malato in fase avanzata di malattia: "...perché la cura non si deve limitare alla diagnosi o alla prognosi, alla riabilitazione e neppure alla semplice palliazione, ma deve essere diretta anche al comfort del paziente" (51). L'identificazione precoce dei malati con bisogni di cure palliative nelle malattie croniche a prognosi infausta consente di ampliare l'orizzonte di cura a molti mesi prima del decesso del malato. Questo impone di semplificare e razionalizzare le cure specialistiche nei malati in fase avanzata di malattia cronica (cure proporzionate), visione che deve farsi spazio anche nei reparti di medicina interna per acuti (52).

<sup>51</sup> Saunders C. The care of the dying (1967)

<sup>52</sup> Comfort Care for Patients Dying in the Hospital – December 24, 2015 – N Engl J Med 2015; 373:2549-2561

## RACCOMANDAZIONI CONCLUSIVE

1	L'evoluzione dei modelli di cura e le trasformazioni demografiche impongono che <b>i principi delle cure palliative vengano introdotti negli ospedali (nodo della Rete di Cure Palliative; legge 38/2010)</b> e soprattutto nei reparti di Medicina Interna, che intercettano un ampio spettro di malattie croniche in fase avanzata.
2	La conoscenza e l'utilizzo di <b>strumenti di valutazione prognostica e multidimensionale dei bisogni</b> consentono di ottimizzare la presa in carico e la cura del malato in fase avanzata di malattia e della sua famiglia anche in ambito internistico e di programmare un adeguato percorso post-dimissione, anche in sinergia con le équipe di Cure Palliative.
3	Il team multidisciplinare ed il <b>lavoro in équipe medico-infermieristica</b> sono indispensabili per garantire cure appropriate ed efficaci, soprattutto nei reparti di Medicina Interna, che spesso gestiscono l'acuzie in un contesto di cronicità
4	Un efficace <b>controllo dei sintomi</b> nelle fasi avanzate di malattie progressive deve essere competenza fondamentale dell'internista e dell'équipe di cura. Nei casi più complessi può essere utile una condivisione e confronto con lo specialista palliativista.
5	La <b>sedazione palliativa</b> è una procedura medica che va attuata quando i sintomi diventano refrattari, con supervisione di un'équipe specialistica di cure palliative.
6	La <b>rimodulazione delle cure</b> , in particolare l'interruzione di una terapia già intrapresa (withdrawing o sospensione) e la <b>decisione di non iniziare una terapia o un sostegno vitale</b> (withholding o astensione) riassumibili nella desistenza terapeutica, vanno considerate nelle fasi avanzate di malattie croniche e progressive al fine di evitare trattamenti diagnostici e terapeutici futili, potenzialmente inappropriati sia dal punto di vista clinico che etico.
7	Sono disponibili diversi <b>strumenti per identificare i malati con bisogni di cure palliative</b> (SPICT; NEC-PAL), <b>per identificare il bisogno di complessità assistenziale</b> (IDC-PAL ITA), <b>per ottimizzare la rimodulazione diagnostica e terapeutica</b> (STOPPFrail, BEERS, etc) che possono diventare un valore aggiunto nella pratica del medico internista, nell'ottica dell'ottimizzazione delle cure in fasi avanzate di malattia.
8	<b>Molte terapie</b> (tra cui antibiotici, anticoagulanti, emotrasfusioni) o procedure (ventilazione non invasiva, manovre invasive quali posizionamento di drenaggi, esami endoscopici ecc) <b>vanno accuratamente valutate in fasi avanzate di malattia</b> , considerando il beneficio sulla quantità e qualità di vita, il peso di eventuali effetti collaterali o avversi, i desideri del malato, la pianificazione condivisa delle cure e la disponibilità di risorse.

segue &gt;



9	Lo sviluppo di <b>competenze comunicative</b> da parte del medico, <b>il rispetto delle disposizioni anticipate di trattamento</b> e la pianificazione condivisa delle cure (legge 219/17) sono passaggi ineludibili per una buona pratica clinica anche nei reparti di Medicina Interna.
10	La <b>pianificazione condivisa delle cure (legge 219/17)</b> è una riflessione formalizzata, che consente alle persone con capacità decisionale di identificare i propri valori, di riflettere sui significati e sulle conseguenze di scenari di malattia grave e di definire obiettivi e preferenze per futuri trattamenti e cure mediche. L'ospedalizzazione può essere occasione per iniziare o rivalutare con il malato un percorso condiviso di cura, tutelando la libertà e la dignità del malato anche secondo il codice deontologico.





**Società Italiana di Cure Palliative**

Via G. Galiei, 7 - 20124 Milano (MI)

tel. +39 02 29002975 - fax +39 02 87183824

[www.sicp.it](http://www.sicp.it) - [info@sicp.it](mailto:info@sicp.it)

C.F. 97072780154 - P.I. 07803800965

 SICP - Società Italiana di Cure Palliative