

ANTIMICROBICO-RESISTENZA: CURE E AMBIENTE

Edizione 2020

Antibiotico-resistenza: temi speciali

9 giugno 2020
ore 14:30 - 18:00

Infezioni invasive alla fine della vita



Azienda Ospedaliera
Universitaria Senese
Ospedale Santa Maria alle Scotte
Complesso Ospedaliero di Rilievo
Nazionale e di Alta Specializzazione



L.Cubattoli
UOC Anestesia Rianimazione DEA e dei Trapianti

- Un numero elevato di pazienti terminali ricoverati negli ospedali per acuti è trattati con ABT nelle ultime settimane di vita nonostante la limitata efficacia di questa terapia (Albrecht et al. Pain Symptom Manage 2013;46:483–490)
- I pazienti malati terminali sono molto suscettibili alle infezioni, spesso dovute a fattori legati alla malattia e/o indotti dalla terapia
- Storia di terapia antibiotica complessa e selezione di una flora batterica MDR.
- Nonostante le direttive anticipate di trattamento, quasi la metà dei pazienti hanno ricevuto ABT nei loro ultimi giorni (Thompson AJ et al. Am J Hosp Palliat Care 2012;29:599–603)

Qual è l'impatto di una infezione in questa fase della vita sulla traiettoria della malattia ?

Banca dati di ARS

Materiali e Metodi

- Studio osservazionale retrospettivo
- Pazienti residenti in Toscana estratti dal sistema di dati amministrativi sanitari.
- Età > 18 aa deceduti nel periodo 01-01-2018 e 31-12-2018
- Storia clinica di **tumore, malattia cronica** (scompenso o BPCO) o **entrambe**
- Pazienti con almeno 1 ricovero per acuti nei **36 mesi precedenti il decesso**

Criteri esclusione

- Decessi per traumatismi o patologia cardiaca acuta

- Nei pazienti deceduti sono state ricercate **batteriemie** o ricoveri con diagnosi di **sepsi** nel seguenti tre periodi:
 1. Entro 14 giorni dal decesso.
 2. Da 15 giorni a 3 mesi dal decesso
 3. Da 3 mesi a un anno dal decesso

- Per ogni gruppo di pazienti sono state fatte analisi descrittive:
 1. Sesso
 2. Età media
 3. Indice di Charlson.

Risultati

- Totale 18.776 pazienti suddivisi in: 9.099 (49%) **pazienti oncologici** e 9.667 (51%) **cronici**
- N= 4.331 (23%) pazienti **hanno avuto** una **batteriemia e/o sepsi** nell'ultimo anno di vita: 1.819 (20%) pazienti **oncologici** e 2.512 (25%) **cronici**
- N=14.435 (77%) pazienti **oncologici** e **cronici** **non** hanno avuto batteriemia e/o sepsi nell'ultimo anno di vita: 7.280 (80%) **oncologici** e 7.155 (75%) **cronici**

Totale pazienti oncologici e cronici deceduti nel 2018

Pazienti oncologici e cronici con almeno una batteriemia e/o una diagnosi di sepsi. Percentuale e intervallo di confidenza (IC), anno 2018

| <i>Anno 2018</i> | <i>14 gg dal decesso</i> | | <i>15 gg-3 mesi dal decesso</i> | | <i>3 mesi-1 anno dal decesso</i> | | <i>Nessuna batteriemia e/o sepsi nell'anno precedente il decesso</i> | | <i>P-value</i> |
|----------------------------|--------------------------|-------------|---------------------------------|-------------|----------------------------------|-------------|--|-------------|----------------|
| <i>Pazienti oncologici</i> | 695 (7,6%) | | 726 (8,0%) | | 398 (4,4%) | | 7280 (80,0%) | | |
| <i>età (media)</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | |
| <i>età (media)</i> | 77,7 | [77,0-78,4] | 77,0 | [76,4-77,6] | 76,3 | [75,3-77,2] | 78,6 | [78,4-78,8] | 0,065 |
| <i> sesso (%M)</i> | 60,9 | [57,2-64,5] | 64,3 | [60,8-67,8] | 61,3 | [56,5-66,1] | 56,0 | [54,9-57,2] | 0,36 |
| <i>Pazienti cronici</i> | 1139 (11,8%) | | 867 (9,0%) | | 506 (5,2%) | | 7155 (74,0%) | | |
| <i>età (media)</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | |
| <i>età (media)</i> | 83,1 | [82,6-83,6] | 82,6 | [82,1-83,2] | 82,4 | [81,6-83,1] | 86,1 | [85,9-86,3] | 0,65 |
| <i> sesso (%M)</i> | 51,0 | [48,1-53,9] | 54,6 | [51,2-57,9] | 50,8 | [46,4-55,2] | 45,2 | [44,1-46,4] | 0,226 |

Popolazione

Batteriemia e/o sepsi nei tre mesi precedenti il decesso

| | <i>Pazienti oncologici</i> | | | <i>Pazienti cronici</i> | | |
|--------------------|----------------------------|------------------|----------------|-------------------------|------------------|----------------|
| | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>P value</i> | <i>SI</i> | <i>NO</i> | <i>P value</i> |
| <i>N</i> | 1421 (16%) | 7678 (84%) | | 2006 (21%) | 7661 (79%) | |
| <i>età (media)</i> | 77,3 [76,9-77,8] | 78,5 [78,3-78,7] | 0.078 | 82,9 [82,5-85,3] | 85,9 [85,7-86,0] | <0.001 |
| <i> sesso (%M)</i> | 62,6 [60,1-65,1] | 56,3 [55,2-57,4] | <0.001 | 52,5 [50,4-54,7] | 45,6 [44,5-46,7] | <0.001 |

(% - IC)

- Pazienti deceduti con storia oncologica che hanno una sepsi o batteriemia **negli ultimi tre mesi** di vita sono più giovani e in prevalenza maschi.

Indice di Charlson: valutazione complessità

Batteriemia e/o sepsi nei tre mesi precedenti il decesso

| | <i>Pazienti oncologici</i> | | | | <i>Pazienti cronici</i> | | | |
|-------------------------------|----------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|
| | <i>SI</i> | | <i>NO</i> | | <i>SI</i> | | <i>NO</i> | |
| N | 1421 (16%) | | 7678 (84%) | | 2006 (21%) | | 7661 (79%) | |
| età (media) | 77,3 | [76,9-77,8] | 78,5 | [78,3-78,7] | 82,9 | [82,5-85,3] | 85,9 | [85,7-86,0] |
| sesto (%M) | 62,6 | [60,1-65,1] | 56,3 | [55,2-57,4] | 52,5 | [50,4-54,7] | 45,6 | [44,5-46,7] |
| Indice di Charlson (%) | | | | | | | | |
| 0-1 | 0,0 | | 0,0 | | 24,1 | [22,3-26,0] | 26,5 | [25,6-27,5] |
| 2 | 58,7 | [56,0-61,2] | 61,0 | [59,9-62,1] | 29,4 | [27,6-31,5] | 30,5 | [29,5-31,5] |
| 3 | 22,4 | [20,4-24,7] | 23,0 | [22,2-24,1] | 25,0 | [23,0-26,8] | 23,4 | [22,5-24,4] |
| 4+ | 18,9 | [17,0-21,1] | 16,0 | [15,1-16,7] | 21,5 | [19,8-23,4] | 19,6 | [18,7-20,5] |
| | (P 0.004) | | | | (P <0.001) | | | |

- Ambedue i gruppi di pazienti con batteriemia e/o sepsi nei tre mesi precedenti il decesso hanno un indice di Charlson più alto rispetto a chi non ha infezione

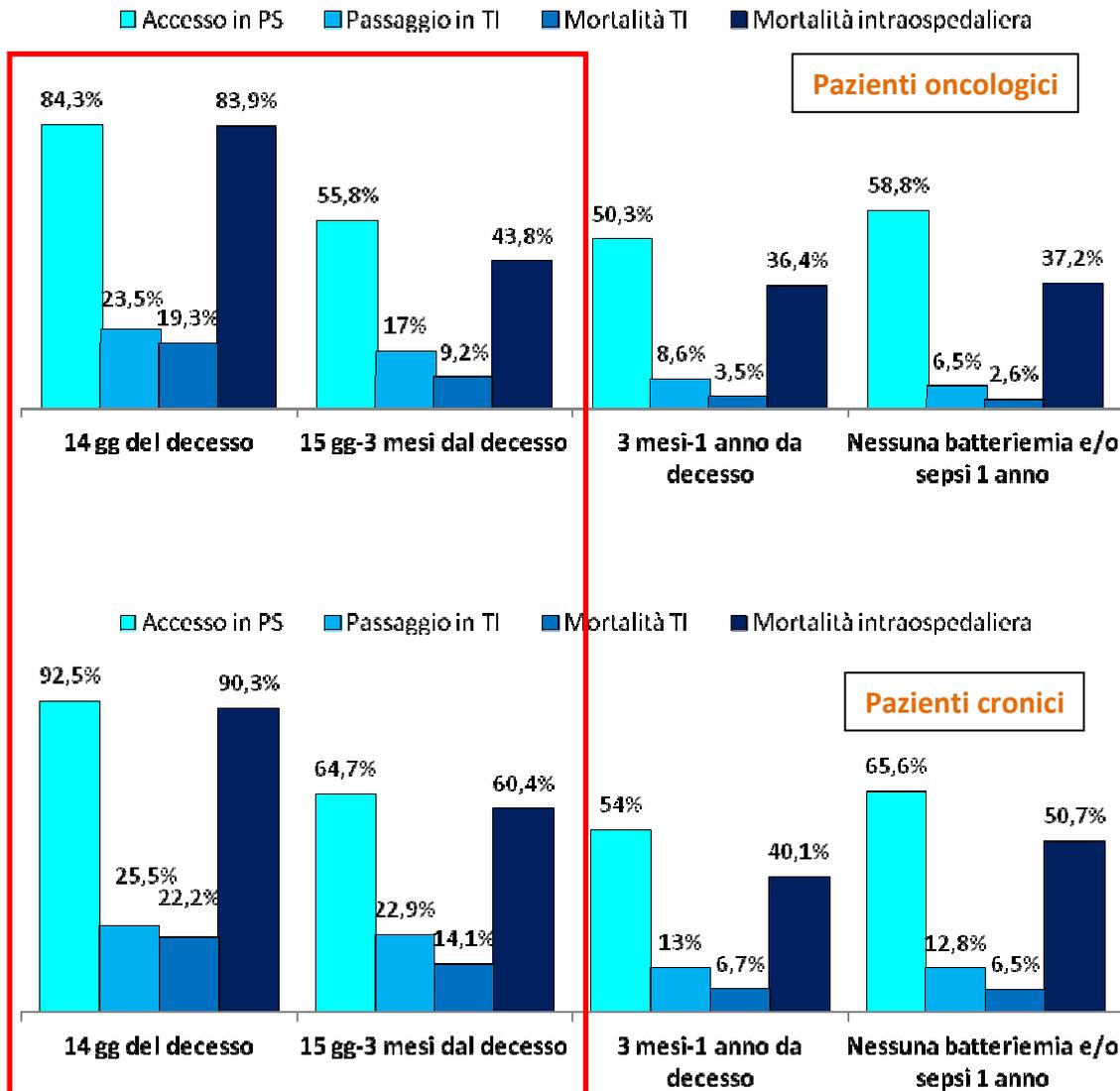
Mortalità intraospedaliera

Batteriemia e/o sepsi nei tre mesi precedenti il decesso

| | <i>Pazienti oncologici</i> | | | | <i>Pazienti cronici</i> | | | |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------|------------|-------------|-------------------------|-------------|------------|-------------|
| | <i>SI</i> | | <i>NO</i> | | <i>SI</i> | | <i>NO</i> | |
| <i>N</i> | 1421 (16%) | | 7678 (84%) | | 2006 (21%) | | 7661 (79%) | |
| <i>età (media)</i> | 77,3 | [76,9-77,8] | 78,5 | [78,3-78,7] | 82,9 | [82,5-85,3] | 85,9 | [85,7-86,0] |
| <i>sexo (%M)</i> | 62,6 | [60,1-65,1] | 56,3 | [55,2-57,4] | 52,5 | [50,4-54,7] | 45,6 | [44,5-46,7] |
| <i>Indice di Charlson (%)</i> | | | | | | | | |
| 0-1 | 0,0 | | 0,0 | | 24,1 | [22,3-26,0] | 26,5 | [25,6-27,5] |
| 2 | 58,7 | [56,0-61,2] | 61,0 | [59,9-62,1] | 29,4 | [27,6-31,5] | 30,5 | [29,5-31,5] |
| 3 | 22,4 | [20,4-24,7] | 23,0 | [22,2-24,1] | 25,0 | [23,0-26,8] | 23,4 | [22,5-24,4] |
| 4+ | 18,9 | [17,0-21,1] | 16,0 | [15,1-16,7] | 21,5 | [19,8-23,4] | 19,6 | [18,7-20,5] |
| <i>Mortalità intraospedaliera</i> | 63,4 | [60,9-65,9] | 37,2 | [36,1-38,3] | 77,4 | [75,6-79,2] | 50,0 | [48,9-51,1] |
| <i>Decesso in TI</i> | 14,1 | [12,3-16,0] | 3,0 | [2,6-3,4] | 18,7 | [17,0-20,4] | 7,3 | [6,7-7,8] |

(P<0.001) (P<0.001)

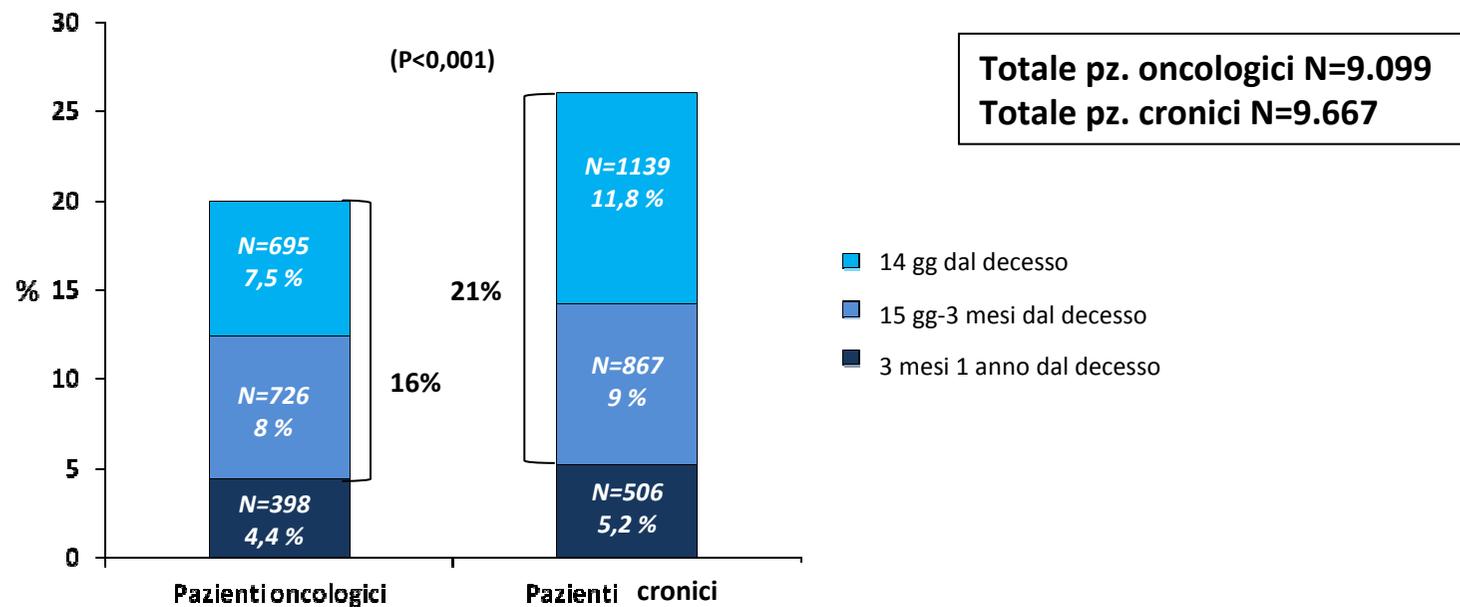
- Mortalità ospedaliera maggiore tra chi contrae un'infezione negli ultimi tre mesi di vita : 901 pz. con **patologie oncologiche** e 1.553 con **patologie croniche**.
- Decesso in TI maggiore nei pazienti con infezione rispetto al gruppo senza: 375 con **patologie croniche** e 200 **patologie oncologiche**.



- Decessi ospedalieri >80% tra chi contrae un'infezione negli ultimi 14 gg.
- Accessi in TI più numerosi tra chi ha infezione rispetto a chi non ha infezione nello stesso periodo di tempo (P<0.001)
- Decessi in TI dei pazienti con infezione di ambedue i gruppi è maggiore rispetto a chi non ha infezioni (P<0.001)

Batteriemia e/o sepsi: incidenza di infezione

- **Ultimo anno di vita:** il 20% (N=1.819) degli **oncologici** e il 26% (N=2.512) dei **pazienti cronici** sviluppano almeno una batteriemia e/o sepsi (P <0,001).
- **Ultimi tre mesi di vita** l'infezione è presente nel 16% (N=1.421) dei pazienti **oncologici** e nel 21% (N=2.006) dei pazienti **cronici** (P <0,001)



Totale isolati identificati a tre mesi e 14 gg dal decesso

| <i>Isolati</i> | <i>14 giorni dal decesso</i> | | <i>15gg-3mesi dal decesso</i> | |
|------------------------------------|------------------------------|----------|-------------------------------|----------|
| | N | % | N | % |
| <i>Totale</i> | 1402 | | 1605 | |
| <i>Escherichia coli</i> | 339 | 24,2 | 364 | 22,7 |
| <i>Staphylococcus epidermidis</i> | 208 | 14,8 | 266 | 16,6 |
| <i>Klebsiella pneumoniae</i> | 108 | 7,7 | 116 | 7,2 |
| <i>Candida spp.</i> | 93 | 6,6 | 73 | 4,5 |
| <i>Staphylococcus hominis</i> | 92 | 6,6 | 94 | 5,9 |
| <i>Enterococcus faecium</i> | 76 | 5,4 | 57 | 3,6 |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | 75 | 5,3 | 59 | 3,7 |
| <i>Enterococcus faecalis</i> | 70 | 5,0 | 112 | 7,0 |
| <i>Staphylococcus haemolyticus</i> | 57 | 4,1 | 79 | 4,9 |
| <i>Staphylococcus capitis</i> | 44 | 3,1 | 69 | 4,3 |
| <i>Acinetobacter spp</i> | 39 | 2,8 | 26 | 1,6 |
| <i>Proteus mirabilis</i> | 29 | 2,1 | 32 | 2,0 |
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 12 | 0,9 | 12 | 0,7 |
| <i>Morganella morganii</i> | 9 | 0,6 | 2 | 0,1 |
| <i>Bacteroides fragilis</i> | 8 | 0,6 | 12 | 0,7 |
| <i>Klebsiella oxytoca</i> | 8 | 0,6 | 15 | 0,9 |
| <i>Serratia marcescens</i> | 7 | 0,5 | 14 | 0,9 |
| <i>Altro</i> | 128 | 9,1 | 203 | 12,6 |

Isolati resistenti

Un anno dal decesso

| Patogeni resistenti | Totale | | | Pazienti Oncologici | | | Pazienti Cronici | | | p-value |
|---|--------|------|-------------|---------------------|------|-------------|------------------|------|-------------|---------|
| | N | % | IC | N | % | IC | N | % | IC | |
| 3rd generation ceph-R <i>Klebsiella</i> | 285 | 72,1 | [66,8-77,3] | 154 | 66,7 | [59,1-74,2] | 131 | 78,5 | [71,3-85,3] | 0.028 |
| Carbapenem-R <i>Klebsiella</i> | 285 | 41,0 | [35,2-46,8] | 154 | 36,6 | [28,9-44,3] | 131 | 46,2 | [37,5-54,8] | 0.103 |
| 3rd generation ceph-R <i>E.coli</i> | 703 | 49,3 | [45,1-53,4] | 339 | 43,3 | [37,9-48,8] | 364 | 56,9 | [50,7-63,1] | 0.001 |
| FQ R <i>E.coli</i> | 703 | 63,7 | [59,7-67,7] | 339 | 60,1 | [54,7-65,5] | 364 | 68,3 | [62,5-74,1] | 0.046 |
| Carbapenem-R <i>Pseudomonas</i> | 173 | 23,3 | [16,9-29,6] | 86 | 20,0 | [11,4-28,6] | 87 | 26,4 | [17,0-35,8] | 0.318 |
| Carbapenem-R <i>Acinetobacter</i> | 74 | 78,4 | [68,8-88,0] | 29 | 58,6 | [40,1-77,1] | 45 | 91,1 | [82,6-99,7] | 0.001 |
| MRSA | 354 | 38,5 | [33,4-43,6] | 125 | 36,0 | [27,5-44,5] | 232 | 39,9 | [33,5-46,3] | 0.470 |
| Vanco-R <i>Enterococcus faecium</i> | 152 | 22,8 | [16,0-29,6] | 80 | 25,3 | [15,6-35,0] | 72 | 20,0 | [10,5-29,5] | 0.440 |

- Presenza di patogeni MDR in pazienti affetti da patologie croniche siano esse oncologiche o no (Juthani-Mehta et al. JAMA. 2015)
- Maggior incidenza di patogeni resistenti nei pazienti cronici rispetto agli oncologici.

Isolati resistenti

Tre mesi - 14 giorni dal decesso

| <i>Patogeni resistenti</i> | <i>Totale</i> | | | <i>14 giorni dal decesso</i> | | | <i>15gg-3mesi dal decesso</i> | | | <i>p-value</i> |
|--|---------------|----------|-------------|------------------------------|-------------|-------------|-------------------------------|-------------|-------------|----------------|
| | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | <i>N</i> | <i>%</i> | <i>IC</i> | |
| 3rd generation ceph-R <i>Klebsiella</i> | 285 | 72,1 | [66,8-77,3] | 108 | 75,0 | [66,8-83,2] | 116 | 73,0 | [64,9-81,2] | 0.777 |
| Carbapenem-R <i>Klebsiella</i> | 285 | 41,0 | [35,2-46,8] | 108 | 40,7 | [31,4-50,1] | 116 | 42,6 | [33,5-51,7] | 0.739 |
| 3rd generation ceph-R <i>E.coli</i> | 703 | 49,3 | [45,1-53,4] | 316 | 52,5 | [45,2-59,8] | 247 | 48,5 | [41,9-55,0] | 0.419 |
| FQ R <i>E.coli</i> | 703 | 63,7 | [59,7-67,7] | 316 | 65,2 | [58,2-72,2] | 247 | 64,3 | [58,1-70,6] | 0.854 |
| Carbapenem-R <i>Pseudomonas</i> | 173 | 23,3 | [16,9-29,6] | 75 | 24,3 | [14,4-34,2] | 59 | 22,0 | [11,3-32,8] | 0.756 |
| Carbapenem-R <i>Acinetobacter</i> | 74 | 78,4 | [68,8-88,0] | 39 | 87,2 | [76,4-98,0] | 26 | 76,9 | [60,1-93,7] | 0.280 |
| MRSA | 354 | 38,5 | [33,4-43,6] | 92 | 41,3 | [33,5-49,0] | 94 | 37,0 | [28,8-45,2] | 0.459 |
| Vanco-R <i>Enterococcus faecium</i> | 152 | 22,8 | [16,0-29,6] | 57 | 28,4 | [18,0-38,8] | 79 | 17,9 | [7,7-28,1] | 0.163 |

Uguale incidenza di patogeni resistenti nei due gruppi

Conclusioni

- 1 paziente su 5 che decede per **patologie croniche** e poco più di 1 su 6 tra gli **oncologici** ha una sepsi o batteriemia negli ultimi tre mesi di vita.
- I **pazienti cronici** hanno un rischio maggiore rispetto agli **oncologici** di morire in ospedale per acuti, rischio che aumenta per ambedue in presenza di infezione.
- In caso di patologie **croniche** o **oncologiche** una elevata % di decessi in H e in TI può essere indicatore di bassa qualità di assistenza in fase terminale di vita.
- Intensità di cura non necessariamente significa adeguatezza della cura.
- Lo studio conferma che la mortalità ospedaliera è ancora elevata nei pazienti negli stadi avanzati di malattia con incidenza maggiore nei pazienti cronici.
- La presenza di un'infezione sembra avere un impatto significativo sulla mortalità nelle fasi finali della vita.
- Necessità di percorsi di assistenza e formazione adeguati