

Léčba infekcí u pacientů v paliativní symptomatické a terminální fázi onkologického onemocnění

Management of Infections in Palliative and Terminal Cancer Care

Sochor M.

Komplexní onkologické centrum, KN Liberec a. s.

Souhrn

Východiska: Pacienti s pokročilými malignitami mají vysokou incidenci infekcí. V literatuře neexistují na evidenci založené standardy nebo protokoly k jejich léčbě u pacientů v paliativní symptomatické a terminální péči. **Cíl:** Definovat optimální přístup k diagnostice a terapii infekcí u onkologických pacientů v paliativní a terminální péči. Infekční komplikace jsou spolu s tromboembolickou chorobou a progresí základního onkologického onemocnění nejčastějšími příčinami úmrtí u onkologických pacientů. Vedle vlivu na mortalitu jsou provázány celou řadou symptomů, které zhoršují kvalitu života. Jejich zvýšená incidence je dána vlastním onemocněním, protinádorovou léčbou a patientskými faktory. Při studiu infekčních komplikací u pacientů v paliativní a terminální fázi onkologického onemocnění je v literatuře zmiňován zásadní nedostatek jasných standardů a protokolů, které by se opíraly o prokazatelné klinické podklady a studie. Většina studií je retrospektivní, s různou metodikou a zaměřením. Frekvence infekcí v této skupině pacientů kolísá mezi 16 a 55 % na paliativních jednotkách a roste až na 83 % v případě hospitalizace na akutních lůžkách. Z hlediska epidemiologie jsou nejčastější infekce močových cest (39–42 %), respirační infekce (22–36 %), kožní infekce a infekce měkkých tkání (6–12 %) a bakteriemie (5–14 %). Vliv ATB terapie na přežití pacientů nebyl v této fázi onkologického onemocnění prokázán. Z hlediska kontroly symptomů je terapie infekčních komplikací v paliativní a terminální péči rozporuplná, protože ve většině studií dochází k jejich zlepšení pouze u části pacientů. Nejvíce u infekcí močových cest (60–79 %), méně potom u ostatních infekcí (30–43 %), v posledním týdnu života je kontrola symptomů kolem 10 %. Pro rozhodování o neoptimálnějších přístupu k diagnostice a léčbě infekčních komplikací je důležitá prognóza a aktuální stav pacienta a jeho preference. V případě pacientů s prognózou týdnů a měsíců by se přístup k diagnostice a terapii infekčních komplikací neměl lišit od ostatních onkologických pacientů. U nemocných v terminální fázi onkologického onemocnění bychom měli postupovat přísně symptomatologicky a indikovat antibiotika pouze k jejich kontrole s jasným paliativním plánem. Přehledový článek shrnuje současné znalosti diagnostiky a terapie infekcí v paliativní symptomatické péči se základním algoritmem jejich řešení.

Klíčová slova

paliativní péče – podpůrná péče – terminální onkologické onemocnění – infekce – diagnostika a terapie – hemokultura – antibiotika – horečka

Autor deklaruje, že v souvislosti s předmětem studie nemá žádné komerční zájmy.

The author declare he has no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.



MUDr. Marek Sochor

Komplexní onkologické centrum
KN Liberec a. s.

Husova 10

460 63 Liberec 1

e-mail: sochor.marek73@gmail.com

Obdrženo/Submitted: 28. 4. 2013

Přijato/Accepted: 26. 5. 2013

Summary

Background: Patients with cancer are highly susceptible to infections. There is a lack of evidence-based guidelines or protocols for their management in palliative and end-of-life care. **Purpose:** To define an optimal diagnostic approach and therapeutic management of infections in patients with palliative and terminal cancer care. Along with thromboembolic disease and cancer progression, infections are the most frequent causes of death in oncology. Besides the impact on mortality, they are accompanied with a myriad of symptoms decreasing the quality of life. High incidence of infections is due to a malignancy itself, the oncological therapy and host factors. There is a lack of evidence-based guidelines and protocols for the therapy of infections in palliative and terminal cancer care. Most of available studies are retrospective in nature, with diverse methods and cohorts. Incidence of infections in these patient oscillates between 16–55% in specialized palliative units, and rises up to 83% in acute care hospitals. From the epidemiologic viewpoint, urinary (39–42%) and respiratory infections (22–36%) are the most frequent cases, followed by soft tissue and skin infections (6–12%) and bacteremias (5–14%). At present, the antibiotic treatment does not seem to have a positive impact on the survival rate. Symptom control antibiotic therapy as a means of symptom control still remains controversial, since it meets this purpose only in a few percents of studies. The most successful is the symptom control in urinary tract infections (60–79%), in contrast to other sites of infection (30–43%). In the last week of life there the symptom control is achieved only in 10% of patient. One should always consider the prognosis, actual performance status and patient's preferences when it comes to the management of diagnostics and therapy of infections. If the prognosis counts in weeks or months the diagnostics and therapy should not differ from the approach to any other oncological patient. In terminal cancer care the antibiotics should be spared strictly for the purpose of symptom control and with a palliative intent. This article reviews current knowledge of diagnostics and therapy of infections in palliative cancer care and includes an algorithm for their management.

Key words

palliative care – supportive care – terminally ill cancer – infection – diagnosis and therapy – blood cultures – antibiotics – fever

Úvod

Infekce představují jednu z nejčastějších komplikací onkologického onemocnění, výrazně zhoršují kvalitu života, zvyšují morbiditu a mortalitu [1]. Jsou, pokud vyloučíme progresi onkologického onemocnění, spolu s tromboembolickou chorobou nejčastějšími příčinami úmrtí u pacientů s malignitami. Mortalita na infekční komplikace kolísá mezi 47 a 63 % dle základního onkologického onemocnění [2]. Zvýšená incidence infekcí je u onkologických pacientů dána onkologickým onemocněním (rozsah a pokročilost), jeho terapií a faktory patientskými (stav výživy a vědomí, imobilita, přítomnost invazivních vstupů, porušení přirozených bariér, komorbidity a celkový výkonnostní stav). Z těchto znalostí vyplývá, že pacienti s pokročilými nádorovými onemocněními a zvláště pak pacienti v paliativní symptomatické a terminální fázi jsou významně ohroženi infekčními komplikacemi [2,3]. U pacientů v aktivní protinádorové léčbě jsou propracované klinické postupy diagnostiky a terapie infekčních komplikací, které významně snížily jejich mortalitu [1]. Jiná situace je u pacientů v paliativní symptomatické a terminální péči, zde je patrný zásadní nedostatek na evidenci založených standardů a léčebných protokolů [4]. Tento fakt je dán nedostatkem klinických studií, které by

specificky studovaly tuto problematiku. Většina přehledů a studií je retrospektivní, s různou metodikou, místem hodnocení, zaměřením a studovanými kohortami. Další faktor, který komplikuje sběr dat o infekcích v paliativní symptomatické péči, je neexistence klinicky validní definice infekce. Jedná se o nízkou diagnostickou sílu horečky, hodnocení C-reaktivního proteinu (CRP) a prokalcitoninu (PCT) v onkologii, zvláště u generalizovaných malignit. V neposlední řadě nelze zapomínat ani na to, že symptomatologie infekcí je často podobná jako obecná symptomatologie pokročilých nádorů (slabost, únava, dušnost, zhoršení bolestí, změny vědomí a další). I přes nepřítomnost prospektivních klinických studií, jejichž etická realizovatelnost je výrazně sporná, lze v literatuře vysledovat základní parametry přístupu k řešení infekcí u těchto pacientů. Základem léčby v paliativní a terminální fázi onkologického onemocnění je kontrola symptomů a zlepšení kvality života [5]. Tato jednoduchá formulace však neumí definovat neoptimálnější cestu, která je u každého pacienta individuální, a vždy musíme mít na paměti hledání rovnováhy mezi benefitem, zátěží, toxicitou a distresem. Vlastní kvantifikace adekvátní péče paliativních a terminálních pacientů je velice obtížná. Obecně platí, že čím je léčba jednodušší, tím hůře se

nenasazuje nebo ukončuje, a to i v beznadějném stavu. Dalším komplikujícím faktorem paliativní a terminální onkologické péče je to, že většina pacientů není hospitalizována na paliativních jednotkách nebo v hospicích, ale na akutních lůžkách, kde podstupují invazivní, nekomfortní a nepaliativní postupy. Léčba je realizována podle zažitých algoritmů s podáváním širokospektrých antibiotik empiricky, bez potvrzení infekce. Terapie je nedefinovaná a nespecifická, bez paliativního plánu péče. Následující článek má za cíl shrnout literární údaje o epidemiologii, diagnostice a terapii infekcí u pacientů s nádorovými onemocněními v paliativní symptomatické a terminální péči a pokusit se definovat, zda jsou antibiotika v této fázi prospěšná, u koho, kdy a za jakých podmínek.

Přehled literatury

Epidemiologie infekcí u pacientů v paliativní a hospicové péči není jednotná a vždy záleží na studované populaci, místu péče a definici toho, co bylo zařazeno mezi infekční komplikace. Níže v diskuzi budou zmíněny limity horečky v onkologii v diagnostice infekce a význam hodnocení laboratorních a zobrazovacích vyšetření. Ve studii Nagy-Agrena et al, kteří analyzovali osm studií u celkem 957 pacientů v terminální fázi onkologického

onemocnění, zjistili, že infekce byly diagnostikovány u 42 % pacientů s rozmezím 29–83 % [6]. V jejich incidenci byla patrná závislost na definici infekce, klinické známky pouze nebo v kombinaci s mikrobiologickým potvrzením, biochemickými parametry a zobrazovacími metodami. Nejmenší incidenci infekcí vykazovaly ty studie, které kombinovaly klinické známky, laboratorní a mikrobiologické potvrzení. Z hlediska patogenů se nejčastěji jednalo o *Enterobacteriaceae* a *S. aureus*. Lokalizace byly nejčastěji v oblasti močových cest a respiračního traktu, léčeno antibiotiky bylo mezi 60 a 72 % a mortalita byla mezi 19 a 39 %. Vitetta et al retrospektivně analyzovali prevalenci infekcí a jejich management u 102 pacientů přijatých a zemřelých na jednotce paliativní péče; infekce byla diagnostikována u 36,3 % pacientů. Nejčastější byly močové (42,5 %) a respirační infekce (22,9 %), sepse (12,5 %), oční a kožní infekce (10–12,5 %) patogenem *E. coli* [3]. V této studii byla infekce diagnostikována při přijetí u 31,4 % pacientů, do 48 hodin byla zahájena terapie antibiotiky u 60 % pacientů s prokázanou infekcí. White et al prospektivně analyzovali užívání antibiotik u 255 pacientů zařazených do paliativních a hospicových komunitních programů. Po přijetí do programu byla infekce diagnostikována u 117 pacientů (45,8 %), nejčastěji byly zjištěny močové infekce, infekce respiračního traktu, úst a faryngu, kožní a podkožní infekce [7]. Asi nejrozsáhlejší soubor popsali Reinbolt et al, kteří během 24 měsíců prospektivně sledovali 1 731 pacientů v ambulantní paliativní symptomatické péči. Infekce byly identifikovány u 38,9 % pacientů, léčba antibiotiky probíhala u 92 % infekcí [8]. Pereira et al retrospektivně analyzovali 100 pacientů přijatých na akutní paliativní jednotku. Infekce byla detekována u 55 % pacientů, nejčastějšími místy byly močový (39,2 %) a respirační trakt (36,5 %), kožní infekce (12,2 %) a sepse (5,4 %) a patogeny *E. coli* (22,9 %), *S. aureus* (20 %) a enterokoky (11,4 %). Léčba antibiotiky probíhala u 71,6 % prokázaných infekcí [9]. Další zajímavou prací byla retrospektivní analýza hospitalizovaných pacientů v terminálním stadiu. Hodnoceno bylo 141 pa-

cientů se střední dobou přežití 31,2 dne, z nichž 80,1 % mělo potvrzenou infekci. Všichni, kteří měli potvrzenou infekci, dostávali antibiotika, z nich 75,6 % do dne úmrtí [10]. Na pacienty v posledním týdnu života se zaměřili Abduh Al-Shaqi et al, kteří retrospektivně hodnotili záznamy 138 pacientů zemřelých na specializované paliativní jednotce [11]. Z nich bylo 63 % léčeno jedním nebo více antimikrobiálními léky, 31,3 % mělo více než jedno antibiotikum, nejčastěji na infekce dutiny ústní (25,4 %), léčbu ran (20,4 %) a empiricky (20,4 %) a patogeny *Pseudomonas aeruginosa* (24,5 %), *E. coli* (16 %) a *Staphylococcus species* (16 %). Zajímavým prospektivním projektem byl HOPE – HOspice and Palliative Evaluation, který byl realizován v roce 2006 v Německu a jehož část se na infekce a jejich management zaměřila. Bylo hodnoceno 446 pacientů s aktivní nebo suspektní infekcí, z nich 286 (63,8 %) obdrželo antibiotika. Nejčastěji se jednalo o močové (29,6 %) a respirační (29,4 %) infekce. Parenterálně byla antibiotika aplikována u 50,7 % a perorálně u 43 % infekcí. Následně byla ATB u 88 pacientů (30,8 %) ukončena, nejvíce pro deterioraci celkového stavu (41,4 %), neefektivitu terapie (25,7 %) a explicitní přání pacienta (14,3 %). Přesto bylo u přibližně 44,3 % pokračováno s antibiotickou terapií až do smrti. Výsledky terapie antibiotiky byly hodnoceny jako špatné nebo velice špatné u 19,9 % a dobré nebo velice dobré u 45,5 % [12]. Byla patrná větší efektivita terapie u pacientů následně propuštěných a těch, kteří měli infekci prokázanou mikrobiologicky. Z této studie vyplynulo, že nasazení antibiotik je snazší než jejich nasazení nebo ukončení již probíhající léčby. Je to dáno tím, že o nasazení většinou rozhoduje lékař samostatně, ale nasazení nebo ukončení ATB terapie je spíše kolektivním rozhodnutím ošetřujícího týmu, kde hraje roli celá řada proměnných. Poslední zaznamenaná studie ze Sydney hodnotila konsekutivně přijímané pacienty na paliativní jednotku. Z celkového počtu 913 pacientů obdrželo 41 z nich (4,4 %) antibiotika. Nejčastějšími místy byly infekce močových cest (37 %), respirační infekce (26 %), infekce měkkých tkání a kůže (16 %) [13].

Vliv terapie infekcí antibiotiky u pacientů v paliativní symptomatické a terminální péči na kontrolu symptomů a přežití byl v předchozích studiích zmiňován velice často a představoval jeden ze základních faktorů jejich efektivity a smysluplnosti u těchto skupin pacientů. Jak bude uvedeno níže, je symptomatologie u paliativních a terminálních pacientů atypická, nebo může zcela chybět. Dále se často jedná o symptomatologii totožnou s obecnou symptomatologií pacientů v pokročilé fázi onkologického onemocnění, jako je zhoršení mobility, pokles skóre dle Karnofského (Karnofsky performance score – KPS), snížení chuti k jídlu, progresse slabosti a bolesti. Jako vstupní příznaky ve své prospektivní studii Mirhosseini et al identifikovali kašel ve 35,5 %, dušnost ve 22,6 %, dysurie a zmatenost v 19,4 %, bolesti a častější močení v 6,5 % [14]. Ve své studii zjistili úlevu od symptomatologie u 48,4 % pacientů léčených antibiotiky, ale 50 % pacientů zemřelo do týdne po ukončení ATB terapie. Ve studii Vitetty et al u pacientů v hospicové péči byla u pacientů léčených antibiotiky symptomatologie zlepšena u přibližně 40 % [3]. Pacienti ve skupině s infekcí měli častější psychický distres, bolesti, imobilitu a slabost. Příznaky, které indikují špatné přežití (bolest, dušnost, zmatenost), nebyly signifikantně spojeny s infekcí. Medián přežití celé kohorty pacientů byl 12 dnů, pacientů s infekcí 22 dnů ($p = 0,07$). Tato studie navíc prokázala, že infekce se podílely na *de novo* symptomatologii asi ve 20 % případů. White et al neprokázali ve své studii vliv infekce na celkové přežití, jakož i vliv užití nebo neužití antibiotik na mortalitu ve svém souboru, kontrola symptomů byla dobrá u infekcí močových cest, ale v jiných lokalizacích nedla ATB terapie k podstatnému zlepšení symptomatologie [7]. V souboru Reinbolta et al byla kontrola příznaků, kompletní nebo částečná, pozorována u 79 % pacientů s močovými, 43 % s respiračními, 41 % s kožními infekcemi, u 46 % s infekcemi dutiny ústní a u žádného s detekovanou sepsí [8]. Přežití nebylo ve studii Reinbolta et al ovlivněno přítomností infekce a/nebo užitím antibiotik. V přehledu korejských autorů u terminálních pacientů vedlo užívání

antibiotik ve 48 % ke kontrole horečky a 31 % potvrzených infekcí se vyléčilo. Symptomatická úleva byla popsána u 15,1 % pacientů po ATB terapii oproti 55,4 % bez zlepšení [10]. Japonští autoři zjistili všeobecnou symptomatickou úlevu u 33,1 %, ale pokud hodnotili febrilní epizody, kterých bylo 22,6 % v posledním týdnu života, tak zde byla symptomatická úleva po aplikaci antibiotik pouze u 9,2 % pacientů [15]. Ve studii Clayтона et al ze Sydney bylo použití antibiotik na jednotce paliativní péče hodnoceno jako pomocné u 62 % pacientů, u 19 % benefit ATB terapie nebyl shledán [13]. Nejlepší efekt byl již tradičně u infekcí močových cest (88 %) v porovnání s dalšími místy (48 %). Tito autoři navíc hodnotili vliv mikrobiologických kultivací a cílené ATB terapie. U pacientů, kteří měli terapii dle mikrobiologických výsledků, byla jejich terapie pomocná u 88 % a u těch, kde nebyly mikrobiologické výsledky, ve 46 %. Poněkud odlišné zkušenosti měli autoři Chen et al, kteří hodnotili retrospektivně 535 hospitalizovaných pacientů v hospici a na paliativní jednotce [16]. Mezi těmito pacienty zachytili 16,7 % febrilních epizod, z nichž 84,9 % léčili antibiotiky, většinu intravenózními. U pacientů sledovali skóre dle Karnofského (KPS), verbální komunikační schopnost (VCA) a Glasgow coma scale (GCS). V době přijetí byly hodnoty srovnatelné, během epizod horečky se zhoršili signifikantně více ti, kteří neměli léčbu antibiotiky [16]. Navíc dle jejich statistiky došlo ke zkrácení střední doby přežití u pacientů bez ATB terapie (8,7 vs 14,6 dne, $p = 0,03$), jakož i ke zvýšení 3denní mortality (50 % vs 15,2 %, $p = 0,015$). Nutno podotknout, že medián KPS byl v době přijetí a v době febrilní epizody kolem 30, což jsou pacienti ležící v celkově špatném stavu. Existují studie, které KPS pod 40 hodnotí jako nezávislý faktor zvýšené mortality [17].

Ve všech výše zmíněných studiích byl pozorovatelný významný vliv místa realizace péče, zda se jednalo o lůžka akutní, paliativní jednotky a/nebo hospice. Obecně shrnuto, na akutních lůžkách byly u pacientů častěji definovány jejich příznaky a laboratorní nálezy jako známka infekce. Pacienti na akutních

lůžkách byli častěji léčeni antibiotiky, a to i v posledních dnech života, a paušálně jim byla prováděna kompletní mikrobiologická a zobrazovací diagnostika. Dále byli ve větším procentu léčeni empiricky nitrožilními širokospektrými antibiotiky (karbapenemy, cefalosporiny 4. generace, piperacilin a další) bez potvrzené infekce. Zároveň s tímto byla kontrola symptomatologie na akutních lůžkách obecně nižší v porovnání s paliativními jednotkami a hospici. Tato fakta svědčí o výrazném vlivu místa realizace péče pacientů v paliativní a terminální fázi onkologického onemocnění na diagnostiku a terapii infekcí.

Diskuze

Obecná fakta o ATB terapii v paliativní medicíně

Z výše uvedených dat je patrná vysoká incidence infekcí u pacientů v paliativní symptomatické péči pokročilých nádorů a časté užití antibiotik v jejich léčbě. Antibiotikum je definováno jako pomocný nástroj imunity v boji s patogenním agens a cílem je návrat k plnému zdraví, což není zcela splnitelné u pacientů s vyčerpanou onkologickou léčbou [18]. Mimo problematickou klinickou definici a potvrzení infekce je přístup k jejich řešení komplikován neexistencí prediktivních faktorů efektivity, kontroly symptomů, toxicity, zátěže a distresu. Nemáme k dispozici reprodukovatelná kritéria úspěšnosti ATB terapie v paliativní medicíně, zda to je zlepšení celkového stavu, kontrola symptomů, vyléčení infekce nebo prodloužení života. Vede se diskuze nad racionálním užíváním antibiotik a tento proces může sloužit jako určitý model rozhodovacího procesu (decision making) v paliativní medicíně.

Názory na ATB terapii v paliativní medicíně

Názory na antibiotickou terapii u pacientů s pokročilými/generalizovanými malignitami v paliativní a terminální fázi nejsou jednotné. Obecně jsou antibiotika vnímána jako obvyklá, neagresivní a pomocná terapie, naproti tomu nejsou ovšem terapeuticky neutrální [19]. Přibližně před 20 lety Americká lékařská asociace (AMA) zařadila

antibiotika v paliativní symptomatické a terminální péči do skupiny život udržujících (life-sustaining) postupů, jako např. umělou plicní ventilaci, výživu, dialýzu a další [20]. Velkým dotazníkovým souborem zjistili White et al, že 79,2 % ambulantních hospicových pacientů by antibiotika ve své terapii nechťelo vůbec, nebo pouze přísně ke kontrole příznaků [7]. Dotazníky HOPE (HOspice and Palliative Evaluation) v Německu nezařadily ATB mezi 10 nejčastěji používaných léků v paliativní medicíně [21]. Ve Velké Británii by kolem 16 % lékařů indikovalo ATB u febrilní epizody v terminálním stavu [22]. Na druhé straně podobné dotazníky z Asie přinášejí data úplně odlišná. Ve velkém souboru z Koreje by volilo 91,2 % lékařů a 89,7 % rodinných příslušníků ATB u terminálních pacientů, což je z hlediska četnosti na druhém místě hned za opioidy [23]. Antibiotika jsou v této části světa vnímána jako nepodkročitelné minimum terapie. Vysvětlení obhájců je takové, že infekce není přímo nádorový proces, nepřidávají výrazné utrpení a ATB jsou vnímána jako pomocná i při neprodloužení života. Literaturu je proto nutné analyzovat i z tohoto geografického rozdílu a práce z Asie vykazují výrazně vyšší procento ATB terapie u paliativních a terminálních pacientů [10,16,24]. Dalším pohledem, kterým je nutné nahlížet na tuto problematiku, je postoj jednotlivých specializací. Lékaři, kteří nejsou paliativní specialisté, vnímají riziko nenasazení nebo ukončení ATB terapie jako možné zkrácení délky života, a tudíž neetické. Naproti tomu paliativní specialisté upozorňují na riziko nepřiměřeného prodloužení umírání při jejich použití v terminálním stavu. Z většiny studií vyplynulo, že přežití nebylo odlišné v závislosti na přítomnosti nebo nepřítomnosti infekce a na tom, zda byla nebo nebyla v léčbě použita ATB, odlišná byla pouze práce Chena et al [3,4,8,16]. V terminálním stavu by diskuze nad jejich mortalitami neměla být již vedena a spíše bychom měli hodnotit a léčit komplexně symptomatologii směrem k maximálnímu komfortu. V širokém časovém rozmezí paliativní medicíny je rozhodování složité a komplexní a bude diskutováno dále.

Incidence infekcí

Incidence infekcí a jejich lokalizace u pacientů v paliativní symptomatice a terminální péči dle jednotlivých přehledů významně kolísá. Rozdíly jsou dané zaměřením studií, zda se jedná o pacienty v domácí péči nebo hospitalizované, dále podle typu zařízení (komunitní, specializované jednotky nemocnic, hospice atd.). Rozsah frekvence je od 16,7 do 55 %, nejčastěji mezi 30 a 55 % [2,3,7,9,25,26]. V nemocnicích akutní péče je to kolem 58 %, na specializovaných paliativních jednotkách 52 % a v hospicích 22 % [25]. Výrazně vyšší procento infekčních komplikací bylo z regionální nemocnice akutního typu, kde zaznamenali infekci u 80,5 % pacientů [24]. Dále studie korejských autorů z univerzitní nemocnice v Soulu uváděla 80,1 % infekčních komplikací u pacientů v posledním měsíci života [10]. Ve výše uvedených studiích byl patrný vliv místa hodnocení a použité definice infekce. Rozdílné údaje měly společný trend, a to byl nižší výskyt infekcí u pacientů v domácí péči a hospicích v porovnání s akutními lůžky. Z toho vyplývá, že paliativní péče by měla být oddělena od péče akutní, protože podmínky pro její správnou realizaci nejsou na akutních lůžkách dostatečné. Jedná se o celkovou filozofii přístupu, personální a prostorové vybavení.

Frekvence ATB terapie v paliativní medicíně

Z hlediska frekvence užívání antibiotik je opět viditelná závislost na typu zařízení, ve kterém je studie vedena. Akutní nemocnice vykazují častější užití ATB ve srovnání s hospicem. Ve studii Oneschuka et al byla frekvence užití ATB u 58 % pacientů v akutních nemocnicích, 52 % ve specializovaných paliativních centrech a 22 % pacientů v hospicích [25]. Retrospektivní studie korejských autorů z univerzitní nemocnice zjistila užívání antibiotik u 84,4 % pacientů v posledním měsíci života, z nich 63,8 % užívalo ATB do smrti, přičemž 72,3 % pacientů s ATB terapií bylo v režimu DNR [10]. Pro porovnání předchozích výsledků lze jmenovat další studie. Ve studii Chena et al bylo léčeno 84,9 % infekcí antibiotiky [16]. Ve studii Pereiry et al

71,6 % a ve studii z Japonska 64 % pacientů [9,15]. Vysoké procento pacientů bylo zároveň léčeno až do úmrtí. Ve studii Nakagawy et al 19,7 %, Stiela et al 44 % a v posledním týdnu života bylo léčeno 63 % pacientů ve studii Al-Shaqiho et al [11,12,15]. Aplikační cesty antibiotik se opět liší dle místa studie. Parenterálně se antibiotika podávají v akutních nemocnicích v 65 % případů, na paliativních jednotkách u 44 % a v hospicích v 17 % případů [25]. Samozřejmě záleží i na zvyklostech a protokolech empirické terapie, protože studie japonských autorů z univerzitní nemocnice používala parenterální antibiotika u 82 % infekcí [15]. Bylo to dáno vysokou frekvencí užití ATB, která existují pouze v parenterální formě, 3. generace cefalosporinů, karbapenemy a 3. a 4. generace chinolonů. Zde je potřeba zmínit, že tyto léky užíváme běžně u vysoce rizikových pacientů s febrilní neutropenií při aktivní protinádorové terapii. Jejich aplikace jako první volba u pacientů v paliativní symptomatice nebo terminální péči není indikovaná, je to významné přeléčení přinášející rizika toxicity, zátěže organismu a nutnost hospitalizace. V dalších zmíněných studiích se vyskytovala nejčastější antibiotika, která jsou ve většině případů dostatečná z hlediska svého účinku, existují i v perorální formě a jejich toxicita je obecně nízká (cotrimoxazol, cefuroxim, amoxicilin, chinolony). Zahájení léčby z hlediska pacientova života bylo hodnoceno jako nasazení antibiotik před a v posledním týdnu života. Antibiotika byla indikována ve většině případů v době delší než týden před smrtí (72,7–77,4 %) a v posledním týdnu života 22,6–27,3 % [15,25]. Výjimkou byla studie autorů Asaie et al, kde 76,7 % pacientů na ATB terapii zemřelo do týdne [4].

Lokalizace infekcí

Rozsah frekvence je pro infekce močových cest 6,1–43,4 %, respirační 14,4–55 %, sepse 5,5–37 %, kůže/měkkých tkání/ran 9,7–21,7 % a gastrointestinálního traktu 6,5–25 % [3,7,8,9,13,14,24]. Zajímavý vývoj lze sledovat z hlediska poměru mezi lokalizacemi infekcí. Studie před rokem 2005 uváděly nejčastěji infekce močových cest [3,7,9,13]

a studie po roce 2005 infekce respirační [4,10,14,15,24,27].

Frekvence bakteriologických odběrů, jejich výtěžnost a patogeny

Z hlediska četnosti patogenů je přibližně polovina patogenů grampozitivní a polovina gramnegativní. Dle jednotlivých druhů jsou zastoupeny *P. aeruginosa* (7–24,5 %), *K. pneumoniae* (8–11 %), *Enterobacter faecalis* (15,8 %), enterokok (14,5 %), *E. coli* (8–36,8 %), *S. aureus* (9–17,6 %) a streptokoky (10,2–13,1 %) [2,3,4,7–10]. Infekce močových cest a respirační infekce jsou vyvolané častěji gramnegativy a infekce kožní, dekubitů a sepse potom grampozitivy. Ve studiích byla výrazně odlišná frekvence bakteriologických odběrů: mezi 3 a 68,8 %, nejčastěji kolem 20–30 %, hemokultury byly pozitivní mezi 14,3 a 35,2 %. Podstatné pro rozhodování o terapii bylo to, že pozitivní bakteriologický nález vedl ke změně nasazené ATB terapie mezi 6,2 a 11 % [4,13–16]. Význam bakteriologických odběrů a hemokultur u pacientů v paliativní a hospicové péči není zcela jasný. Vzhledem k limitovanému dopadu na změnu léčby je zpochybňován i u pacientů bez onkologického onemocnění s komunitními nebo nozokomiálními pneumoniemi [23,28]. Ve studii Claytona et al byla terapie pomocná ve větším procentu u pacientů s pozitivním než negativním mikrobiologickým nálezem (88 % vs 46 %), ale vysvětlení bylo takové, že pozitivní mikrobiologie odlišila pacienty se skutečnou infekcí od paraneoplastických horeček [13].

Definice infekce, paraneoplastická horečka a indikátory ATB terapie

Vlastní definice infekce je ve studiích rozdílná, nejčastěji kombinuje klinické příznaky (horečka), laboratoř (leukocyty, CRP, PCT), mikrobiologické kultivace a zobrazovací metody. Samotná horečka není u onkologických pacientů validní známkou infekce, většinou kolem 1/5–1/3 febrilních epizod je definováno jako paraneoplastické [10,29]. Typická je pro rozpadající se nádory, lymfomy, metastázy jater a CNS. Jinými příčinami horečky v onkologii mohou být embolie, trombóza, léky, transfuze, delirium. Hod-

noty leukocytů bývají ovlivněny souběžnou terapií (kortikoidy) a hodnoty CRP a PCT mají nízkou validitu v odlišení infekčního a neinfekčního stavu u pacientů s generalizovanými malignitami [29]. Ve většině studií byly jako hlavní indikátor nasazení ATB podezření ošetřujícího lékaře na infekci, klinický náález a přítomnost horečky. Hodnoty leukocytů, CRP a PCT byly vyšetřeny, která diagnostiku doplňovala, ale ve většině prací nebyly rozhodujícími indikátory nasazení ATB terapie. Zobrazovací metody a mikrobiologie byly využívány spíše dle místa péče, více na akutních a méně na paliativních lůžkách.

Symptomatologie a její kontrola

Hodnocení symptomatologie ve vztahu k infekčním komplikacím je v paliativní medicíně velice obtížné. Často je symptomatologie neurčitá, atypická a/nebo zcela chybějící. Infekce se může projevovat zvýšenou únavou, anorexií, slabostí, mentálními změnami nebo poklesem na váze. Navíc dochází k překrývání a podobnosti s obecnou symptomatologií v paliativní medicíně. Podstatné je proto důsledné hodnocení každé nové symptomatologie s potenciálním vztahem k infekci. Mezi nejčastěji uváděné příznaky patřila horečka (35–52,2 %), kašel a dušnost (22,6–35,5 %), průjem (35 %), dysurie a polakisurie (6,5–19,4 %), zmatenost (7,2–19,4 %), únava (14,3 %) a bolesti až v 75 %. Dále slabost, deprese, nauzea, ztráta chuti k jídlu, zhoršení mobility. Pokud byla specificky studována symptomatologie ve vztahu k infekci, často nebyl rozdíl mezi pacienty s infekcí a bez infekce. Dle Vitetty et al byla infekce přibližně ve 20 % původcem *de novo* vzniklé symptomatologie [3]. Naproti tomu Chen et al sledovali hodnoty KPS, GCS a VCA v závislosti na infekci. Vstupně se žádný z těchto parametrů nelišil, ale signifikantně se zhoršily, pokud ATB terapie nebyla nasazena [16]. Kontrola příznaků byl údaj, který studovala většina výše uvedených prací. Problém jejich porovnávání je v tom, že neexistovala jednotná metodika jejich hodnocení, někde byl efektem pokles horečky, leukocytózy a CRP, jinde negativní kultivace. V dalších studiích byly hodnoceny jako pomocné nebo nepomocné, jinde

jako dobré nebo špatné [12,13]. V retrospektivních studiích se vycházelo z lékařských a sesterských záznamů, výjimečně specializovaných dotazníků. Vitetta et al považovali ATB za efektivní u 40 % infekcí močových cest a 50 % pneumonií, Mirhosseini et al uváděli kontrolu symptomů 48,4 % [3,14]. Clayton et al vnímali ATB jako pomocná u 88 % infekcí močových cest, 55 % pneumonií, 72 % infekcí kůže/měkkých tkání/ran (celkem pomocná u 62 %). U pacientů následně propuštěných byla pomocná v 88 % (vs 52 % u zemřelých) [13]. Stiel et al ve svém souboru stanovili ATB terapii jako dobrou/velice dobrou u 45,5 %, špatnou/velice špatnou u 19,9 %. Toto procento rostlo na 47,7 % u těch, kteří ATB terapii ukončili předčasně (13 %). Tyto údaje dokumentují, že efektivita antibiotik je pozitivní u pacientů, kteří absolvují terapii dle plánu, jsou propuštěni do domácího prostředí, nikoliv u zhoršených a umírajících pacientů. Na akutních lůžkách byla kontrola symptomů uváděna kolem 15–30 %, ale v posledním týdnu života toto číslo kleslo pod 10 % [10,15].

Souhrn a praktický návod managementu infekcí v paliativní medicíně

Vstupní rozvaha

Základní rozvaha před stanovením léčby vychází ze základní onkologické diagnózy. Zde se musíme zaměřit na rozsah onemocnění, jeho stav a předpokládanou prognózu pacienta. Tento krok je zcela zásadní, protože při prognóze v řádu několika dnů nelze efekt antibiotické terapie očekávat, protože nemožnou reálně, i při dostatečné citlivosti, reagovat na infekci a situaci zlepšit.

Dalším krokem, který následuje, je zhodnocení aktuálního stavu pacienta. V případě, že se jedná o pacienta do posledních dnů ambulantního, chodícího, s kontrolovanou symptomatologií, lze zahájit diagnostiku a následnou terapii infekční komplikace. V literatuře byla zmiňována přibližná hodnota KPS jako hraniční 30–40, tyto a nižší hodnoty byly nezávislým prediktorem zvýšené mortality. Pacient v terminálním stavu v celkovém zhoršení nebude těžit z ATB terapie a je potřeba léčbu vést s důrazem na kvalitní kontrolu symptomatologie.

Třetím krokem je zhodnocení orgánových funkcí a rezerv, protože antibiotická terapie může zhoršit jaterní a ledvinové funkce, vstupně poškozené onkologickým onemocněním a/nebo jeho léčbou a vlivem komorbidit (diabetes mellitus, hypertenze, ateroskleróza a další).

Následující krok by měl vycházet z toho, že u pacientů v těchto fázích onemocnění je primární kontrola symptomatologie, která pokud je vedena dobře, má pozitivní vliv i na prodloužení přežití. Symptomatologie infekční komplikace se často překrývá s obecnou symptomatologií pozdního onkologického onemocnění (dušnost, bolesti, zmatenost, slabost, nechutenství a další). ATB jsou na svém místě jako správná paliativní léčba u nově vzniklé, výrazné a obtěžující symptomatologie. Je proto dobře vedeným vyšetřením potřeba zjistit, jaká nová symptomatologie se u pacienta vyskytla, a zvážit, jaké možnosti ovlivnění máme k dispozici. Dále je nutné mít na paměti, že antibiotiky jsou dobře kontrolované projevy při infekcích močových cest, méně respiračních infekcích a sepsích.

Posledním krokem vstupní rozvahy je vlastní vytvoření paliativního plánu péče, pohovor s pacientem a rodinou, co nejpodrobnější vysvětlení aktuální situace. Je potřeba vždy zmínit základní výhody, nevýhody a rizika obou postupů, možnosti ovlivnění příznaků a obtíží, omezení týkající se možné hospitalizace, nutnosti dalšího došetření a případných invazivních vstupů. Přání poučeného pacienta by mělo být respektováno a následováno. Ve vstupní rozvaze bychom si vždy měli stanovit léčebný plán s cílem naší terapie, nelze ji indikovat nahodile a paušálně. Měli bychom definovat, zda cílem je léčba příznaků, zlepšení výkonnosti pacienta, vyléčení infekce, případně jiné. Jako protiváhu je třeba vždy zvažovat rizika, toxicitu a distres pro pacienta.

Antibiotika nejsou ve většině případů indikována u pacientů bez nové, infekcí vyvolané, omezující a kvalitu života zhoršující symptomatologie. Dále u multisystémové deteriorace, snížené funkce a rezervě základních orgánů a v terminálním stavu. Zde chápeme infekční komplikaci jako svého druhu „dobrého přítele“.

Diagnostika infekce

Diagnostika infekce a její rozsah by měly odpovídat stavu pacienta a předpokládané prognóze. Pokud je pacient s KPS nad 50 a prognózou v řádech týdnů až měsíců, řešíme situaci maximálně aktivně směrem k potvrzení/vyloučení infekce a její následné specifické terapii. V případě, že odhadujeme prognózu ve dnech a/nebo několika málo týdnech, je nutné diagnostiku infekce modifikovat tak, aby zisk a benefit pro pacienta převažoval nad omezeními a riziky. Základem je pečlivé klinické vyšetření s definováním rozsahu, lokalizace a symptomatologie infekce. Poté provedeme cílená zobrazovací vyšetření k potvrzení nebo vyloučení našeho nálezu. Rozsah laboratorního zhodnocení odpovídá aktuální situaci, je třeba mít na paměti výše uvedené skutečnosti týkající se nízké validity leukocytů, CRP a PCT u pacientů s pokročilými a generalizovanými malignitami. Pro rozsah bakteriologického vyšetření a odběrů platí podobná pravidla jako pro zobrazovací vyšetření. Jejich ordinace by měla být cílená na místa, která jsou z infekčního fokusu podezřelá. Nejsou indikované paušální kultivace naslepo z více lokalit, včetně hemokultur. Je potřeba vnímat to, že ve studiích, které sledovaly význam bakteriologických odběrů, byla změna ATB terapie na jejich podkladě kolem 6–10 %. Po vlastní diagnostice, komplexní a individuální rozvaze můžeme zahájit specifickou antibiotickou terapii. Pokud není nad diagnózou infekce jistota nebo alespoň vysoká pravděpodobnost, měli bychom pokračovat ve vyšetřování a zahájit odpovídající symptomatickou péči.

Volba antibiotické terapie

V současnosti jsou nejčastěji používanými skupinami v terapii infekčních komplikací pacientů v paliativní symptomatické péči aminopeniciliny s inhibitory beta laktamázy, chinolony, cefalosporiny a cotrimoxazol. Pokud to stav dovoluje, preferuje se perorální podávání, ambulantně v domácím prostředí. Hospitalizaci volíme v případech, kdy je pacient neschopen léčbu absolvovat ambulantně. V této situaci, kdy má pacient zavedenu kanylu pro nitrožilní hydrataci, lze vstupně aplikovat i paren-

terální formy. V onkologické praxi byla již podávána parenterální antibiotika ve formě roztoku do sondy a/nebo subkutánně. V paliativní medicíně má častější indikace i antibiotikum, které se jinak používá méně často, a to metronidazol. Dobré uplatnění nachází v terapii putridních nekrot, nitrobřišních abscesů a na hnisavé bakteriální stomatitidy.

Management terapie a další vývoj

Po vstupní diagnostice a rozvaze zahájíme antibiotickou terapii u každého vhodného pacienta při potvrzené infekci, která vyvolává obtěžující a kvalitu života zhoršující symptomatologii – terapeutický pokus. Spolu s ATB terapií dbáme na kontrolu symptomatologie všemi zvyklými a účinnými metodami (analgetika, dušnost – opioidy), protože samotná ATB terapie vede ke kontrole příznaků pouze u části pacientů [30]. Pro správné využití potenciálu antibiotik a naplnění cílů paliativní péče je nutná pravidelná kontrola klinického stavu pacienta, vývoj symptomatologie a celkového stavu.

Pokud dochází k dalšímu zhoršování stavu, je třeba určit, jaký podíl na tom má infekce, případně pokud se jedná o situaci vyvolanou progresí onkologického onemocnění, nakolik jsme schopni toto ovlivnit. Když je zhoršení pacienta způsobené přechodem do terminálního stavu, léčbu antibiotiky ukončíme a pokračujeme ve správné terminální léčbě. V případě, že se jedná o stav vyvolaný infekcí a pacient má předpokládanou prognózu v měsících, je nutné léčbu zrevidovat a upravit. Když máme k dispozici mikrobiologické kultivace, upravíme terapii dle citlivosti. Ve specifických případech (abscesy, cholangitida a jiné) můžeme využít i chirurgické nebo jiné metody (ERCP, bronchoskopie). Je však třeba mít na paměti plán a cíle léčby, nerozšiřovat terapii mimo indikace a vždy vnímat pacientovu prognózu.

U pacientů v terminálním stavu může být infekce jednou z posledních a ke smrti vedoucích komplikací jejich nezvratného onemocnění. U těchto pacientů mohou průvodní symptomy těžké infekce, jakými jsou sedace a kóma, vést ke klidné smrti. V terminálním stavu antibiotická léčba infekce prokazatelně

nemá své místo, protože ve většině případů nevede ke zlepšení symptomatologie, ale prodlužuje umírání a paradoxně tak zhoršuje konec života. Léčbu terminálních pacientů vedeme pečlivě s důrazem na komfort a kontrolu symptomů s co nejmenším distresem.

Terapie infekcí u pacientů v paliativní symptomatické péči není tak jednoznačná a definovaná jako u pacientů s nádory časnými, léčenými s kurativním záměrem. Je vždy potřeba určit cíle léčby u konkrétního pacienta, jeho prognózu, aktuální stav, jeho přání a potřeby. Mít na mysli principy paliativní medicíny, rozhodovat v celém komplexu klinické situace a přistupovat ke každému pacientovi individuálně a s maximální mírou empatie při nepodkročení základních medicínských pravidel.

Budoucnost terapie infekcí v paliativní medicíně

Do budoucnosti se jako základní směry výzkumu infekčních komplikací v paliativní medicíně jeví definování, zobecnění a kvantifikace prediktivních faktorů efektivity, toxicity, indikací a ukončení antibiotické terapie, definování použitelných a smysluplných cílů a klinické výstupy ATB terapie. Dále specifikace determinant rozlišení infekční a neinfekční příčiny febrilních epizod. V neposlední řadě jsou potřebné prospektivní studie ke zjištění reálné kontroly symptomatologie infekcí dle jejich lokalizace, klinického stavu a prognózy pacienta. Ve výuce nejenom specialistů, ale všech lékařů zdůrazňovat specifika paliativní medicíny a její správnou praxi, které dominuje individualizace a komplexní rozhodování s maximálním důrazem na komfort a kvalitu života, bez paušalizace, zobecňování a zažitých postupů.

Závěr

Pacienti s pokročilými a generalizovanými nádory v paliativní symptomatické a terminální péči mají vysokou incidenci infekčních komplikací, které jsou ve vysokém procentu léčeny antibiotiky, a to i v terminálním stavu. Tito pacienti jsou často hospitalizováni na akutních lůžkách, kde je léčba vedena empiricky, zažitými algoritmy, bez odpovídajícího paliativního plánu péče. Vzhledem k tomu,

že antibiotika neprodlužují v paliativní a terminální péči přežití a kontrola symptomatologie je všeobecně nízká, je nutné provést před každým jejich nasazením pečlivou rozvahu se stanovením cílů léčby. Terapii antibiotiky indikovat u pacientů s dostatečnou prognózou, v celkově dobrém stavu a pouze při potvrzené infekci. Jejich efekt a případnou toxicitu kontrolovat pravidelně a léčbu přizpůsobovat aktuálnímu vývoji. Léčba a péče musí být vždy přísně individuální a komplexní s respektováním všech principů medicíny.

Literatura

1. Viscoli C, EORTC International Antimicrobial Therapy Group. Management of infection in cancer patients. Studies of the EORTC International Antimicrobial Therapy Group (IATG). *Eur J Cancer* 2002; 38 (Suppl 4): S82–S87.
2. Homsí J, Walsh D, Panta R et al. Infectious complications of advanced cancer. *Support Care Cancer* 2000; 8(6): 487–492.
3. Vitetta L, Kenner D, Sali A. Bacterial infections in terminally ill hospice patients. *J Pain Symptom Manage* 2000; 20(5): 326–334.
4. Asai N, Aoshima M, Ohkuni Y et al. Should blood cultures be performed in terminally ill cancer patients? *Indian J Palliat Care* 2012; 18(1): 40–44.
5. Johnson G, Abraham C. The WHO objectives for palliative care: to what extent are we achieving them? *Palliative Med* 1995; 9(2): 123–137.
6. Nagy-Agren S, Haley H. Management of infections in palliative care patients with advanced cancer. *J Pain Symptom Manage* 2002; 24(1): 64–70.
7. White PH, Kuhlenschmidt HL, Vancura BG et al. Antimicrobial use in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2003; 25(5): 438–443.
8. Reinbolt RE, Shenk AM, White PH et al. Symptomatic treatment of infections in patients with advanced cancer receiving hospice care. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(2): 175–182.
9. Pereira J, Watanabe S, Wolch G. A retrospective review of the frequency of infections and patterns of antibiotic utilization on a palliative care unit. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(6): 374–381.
10. Oh DY, Kim JH, Kim DW et al. Antibiotic use during the last days of life in cancer patients. *Eur J Cancer Care* 2006; 15(1): 74–79.
11. Abduh Al-Shaqi M, Alami AH, Zahrani AS et al. The pattern of antimicrobial use for palliative care in-patients during the last week of life. *Am J Hosp Palliat Care* 2012; 29(1): 60–63.
12. Stiel S, Krumm N, Pestinger M et al. Antibiotics in palliative medicine – results from a prospective epidemiological investigation from the HOPE survey. *Support Care Cancer* 2012; 20(2): 325–333.
13. Clayton J, Fardell B, Hutton-Potts J et al. Parenteral antibiotics in a palliative care unit-prospective analysis of current practice. *Palliat Med* 2003; 17(1): 44–48.
14. Mirhosseini M, Oneschuk D, Hunter B et al. The role of antibiotics in the management of infection-related symptoms in advanced cancer patients. *J Palliat Care* 2006; 22(2): 69–74.
15. Nakagawa S, Toya Y, Okamoto Y et al. Can anti-infective drugs improve the infection-related symptoms of patients with cancer during the terminal stages of their lives? *J Palliat Med* 2010; 13(5): 535–540.
16. Chen LK, Chou YC, Hsu PS et al. Antibiotic prescription for fever episodes in hospice patients. *Support Care Cancer* 2002; 10(7): 538–541.
17. Girmenia C, Moleti ML, Cartoni C et al. Management of infective complications in patients with advanced haematological malignancies in home care. *Leukemia* 1997; 11(11): 1807–1812.
18. Hallenbeck J (ed.). *Palliative care perspective*. New York: Oxford University Press 2003.
19. Ford PJ, Fraser TG, Davis MP et al. Anti-infective therapy at end of life: ethical decision-making in hospice eligible patients. *Bioethics* 2005; 19(4): 379–392.
20. Council on Ethical and Judicial Affairs, American Medical Association. Decision near the end of life. *JAMA* 1992; 267(16): 2229–2233.
21. Radbruch L, Nauck F, Fuchs M et al. What is palliative care in Germany? Results from a representative survey. *J Pain Symptom Manage* 2002; 23(6): 471–483.
22. Marin PP, Bayer AJ, Tomlinson A et al. Attitudes of hospital doctors in Wales to use of intravenous fluids and antibiotics in terminally ill. *Postgrad Med J* 1989; 65(767): 650–652.
23. Oh DY, Kim JE, Lee CH et al. Discrepancies among patients, family members, and physicians in Korea in terms of value regarding the withholding of treatment from patients with terminal malignancies. *Cancer* 2004; 100(9): 1961–1966.
24. Lam PT, Chan KS, Tse CY et al. Retrospective analysis of antibiotic use and survival in advanced cancer patients with infections. *J Pain Symptom Manage* 2005; 30(6): 175–182.
25. Oneschuk D, Fainsinger R, Demoissac D et al. Antibiotic use in the last week of life in three different palliative care settings. *J Palliat Care* 2002; 18(1): 25–28.
26. Green K, Webster H, Watanabe S et al. Management of nosocomial respiratory tract infections in terminally ill cancer patients. *J Palliat Care* 1994; 10(4): 31–34.
27. Chun ED, Rodgers PE, Vitale CA et al. Antimicrobial use among patients receiving palliative care consultation. *Am J Hosp Palliat Med* 2010; 27(4): 261–265.
28. Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R et al. The contribution of blood cultures in clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: A prospective observational study. *Chest* 2003; 123(4): 1142–1150.
29. Penel N, Fournier C, Clisant S et al. Causes of fever and value of C-reactive protein and procalcitonin in differentiating infections from paraneoplastic fever. *Support Care Cancer* 2004; 12(8): 593–598.
30. Hickman S, Nelson CA, Moss AH et al. Use of the physician orders for life sustaining treatment (POLST) paradigm program in the hospice setting. *J Palliat Med* 2009; 12(2): 133–141.