



DEPRESCRIZIONE FARMACI ANTI TROMBOTICI IN CURE PALLIATIVE

Gruppo di Studio Cure Palliative Anno 2025

Coordinatori: Matteo Cometto, Ferdinando Garetto, Paolo Rappa Verona, Maria Marcella Rivolta

A cura di:

Giovanni Bersano – Oncologo - Struttura Semplice di Cure Palliative ASLTO4

Alessandra Marina Bertola – Ematologa- Struttura Semplice di Cure Palliative ASLTO4

Valentina Cotugno – Farmacista Ospedaliera- AUO Città della Salute e della Scienza di Torino

Carlotta Degani - Farmacista Ospedaliera – ASLTO4

Rita Gasparini – Anestesista e Rianimatore – Hospice Bra ASLCN2

Sara Marchionatti – Oncologa – Medicina Interna Susa ASLTO3

Maria Letizia Antonietta Rilat – Specializzanda in Patologia e Biochimica Clinica- Servizio di Immunoematologia e Trasfusionale ASL AT

Michela Stivanello – Oncologa– Struttura Semplice di Cure Palliative ASLTO3

Diana Iarina Toma – Farmacista Ospedaliera – AO Ordine Mauriziano (TO)

Documento approvato dal Gruppo di Studio

Introduzione

La deprescrizione farmacologica è un processo clinico sistematico volto alla revisione e all'eventuale sospensione dei farmaci quando i rischi potenziali superano i benefici attesi [1].

Questo approccio è particolarmente rilevante nel contesto delle cure palliative oncologiche, dove l'obiettivo prioritario è il miglioramento della qualità della vita del paziente, più che l'estensione della sopravvivenza a ogni costo. In tale ambito, la gestione farmacologica richiede un'attenta valutazione individuale, che tenga conto della fragilità del paziente, della complessità clinica e delle sue priorità. Numerose evidenze scientifiche indicano come la deprescrizione, per essere efficace e sicura, debba avvenire attraverso un approccio multidisciplinare. L'analisi della letteratura degli ultimi anni conferma infatti che solo una collaborazione strutturata tra diverse figure professionali consente decisioni cliniche appropriate, centrate sulla persona e coerenti con i suoi bisogni [2,3].

La deprescrizione si articola in cinque fasi principali: revisione della terapia in atto, identificazione dei farmaci potenzialmente inappropriati, valutazione della possibilità di sospensione o riduzione del dosaggio, pianificazione e implementazione dell'intervento, monitoraggio e follow-up [4]. In ognuna di queste fasi, le competenze del team multidisciplinare risultano fondamentali: il medico palliativista e l'oncologo definiscono gli obiettivi di cura, il farmacista clinico valuta interazioni e rischi, l'infermiere monitora i sintomi e supporta l'aderenza al percorso, lo psicologo assiste pazienti e familiari nel prendere decisioni informate e condivise.

Nelle fasi avanzate della malattia oncologica, l'intervento precoce delle cure palliative simultanee consente di affrontare in modo integrato i bisogni fisici, psicologici, spirituali e sociali del paziente e della sua famiglia. Questo approccio non solo migliora la qualità della vita, ma in alcuni casi ha dimostrato anche un impatto positivo sugli esiti clinici [3]. In questo contesto, la deprescrizione assume un ruolo chiave. I pazienti oncologici in fase avanzata sono spesso soggetti a polifarmacoterapia, con la contemporanea assunzione di oltre 10 farmaci tra antitumorali, sintomatici e trattamenti per comorbidità. I dati dell'Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) in collaborazione con AIFA (2023) evidenziano un rischio crescente di interazioni farmacologiche e reazioni avverse in questa popolazione, rendendo la deprescrizione un'azione clinica non solo utile ma necessaria [5].

I pazienti oncologici presentano un aumento del rischio trombo-embolico (da 4 a 7 volte maggiore rispetto ai pazienti non oncologici), che aumenta ulteriormente negli stadi avanzati di malattia, nella prolungata immobilizzazione o per una preesistente storia di trombosi venosa. La profilassi antitrombotica in fine vita rimane tuttavia ad oggi ancora controversa: la maggior parte delle raccomandazioni a tale proposito sono basate su trials clinici che escludono i pazienti in cure palliative o ricoverati in Hospice. Ciò si traduce pertanto in una scarsità di letteratura e di linee

guida dedicate a questo gruppo di pazienti. Inoltre, è ancora in dubbio se la profilassi antitrombotica possa modificare l'aspettativa di vita di questi pazienti [6].

Nel setting di cure palliative specialistiche, il trombo-embolismo venoso è considerato di rilevanza clinica solo se causa sintomi al paziente o se contribuisce al distress in fine vita; circa il 30% dei pazienti ammessi in unità di cure palliative, secondo uno studio osservazionale britannico del 2019, hanno evidenza di TVP e il 50% hanno evidenza di TVP nel post-mortem. Tuttavia non sono state evidenziate differenze nei sintomi tra pazienti con o senza TVP, tranne la presenza di edema all'arto inferiore; in presenza di TVP non sono stati evidenziati sintomi ad essa correlabili e non si è dimostrato un effetto della tromboprofilassi sul rischio di tromboembolia; inoltre non è stata riscontrata differenza nella sopravvivenza tra i pazienti con o senza TVP [7]. I pazienti in cure palliative hanno spesso controindicazioni alla tromboprofilassi dovute a sanguinamento o trombocitopenia; inoltre si è visto come insufficienza renale, sanguinamento massivo recente ed immobilità per più di 4 giorni siano associati ad aumentato rischio, sia di embolia polmonare che di emorragia fatali, nei pazienti oncologici. Dato che i pazienti in cure palliative presentano spesso una combinazione di questi fattori, il rischio di sanguinamento in questa sottopopolazione può essere ancora maggiore e ciò può influenzare la decisione sulla trombo profilassi.

Il Gruppo di Studio di Cure Palliative della Rete Oncologica ha analizzato l'indicazione alla deprescrizione dei principali farmaci anti trombotici nel contesto delle cure palliative e ha tradottouna Flow Chart riassuntiva (allegato 1).

Farmaci Antitrombotici

Tra i farmaci utilizzati in profilassi trombo-embolica, l'eparina a basso peso molecolare (EBPM) è raccomandata come trattamento di prima scelta per via della superiorità rispetto al warfarin nella prevenzione della tromboembolia ricorrente, senza un aumento delle complicanze da emorragia maggiore [8]; inoltre l'EBPM non necessita di frequente monitoraggio ematico e presenta minori interazioni con altri farmaci. D'altro lato, la necessità di frequenti iniezioni non è sempre ben accetta dai pazienti e può non essere in linea con la "filosofia" delle cure palliative. Le Linee Guida NICE 2018 indicano che la tromboprofilassi dovrebbe essere presa in considerazione per i pazienti in cure palliative, tenendo però conto di fattori quali l'incremento del rischio tromboembolico, il rischio di sanguinamento, l'aspettativa di vita ma anche dell'opinione dei pazienti e dei familiari. La profilassi non dovrebbe essere proposta negli ultimi giorni di vita e dovrebbe essere comunque rivalutata giornalmente. NICE raccomanda l'EBPM come farmaco di prima linea e fondaparina in caso di controindicazioni alla precedente [9].

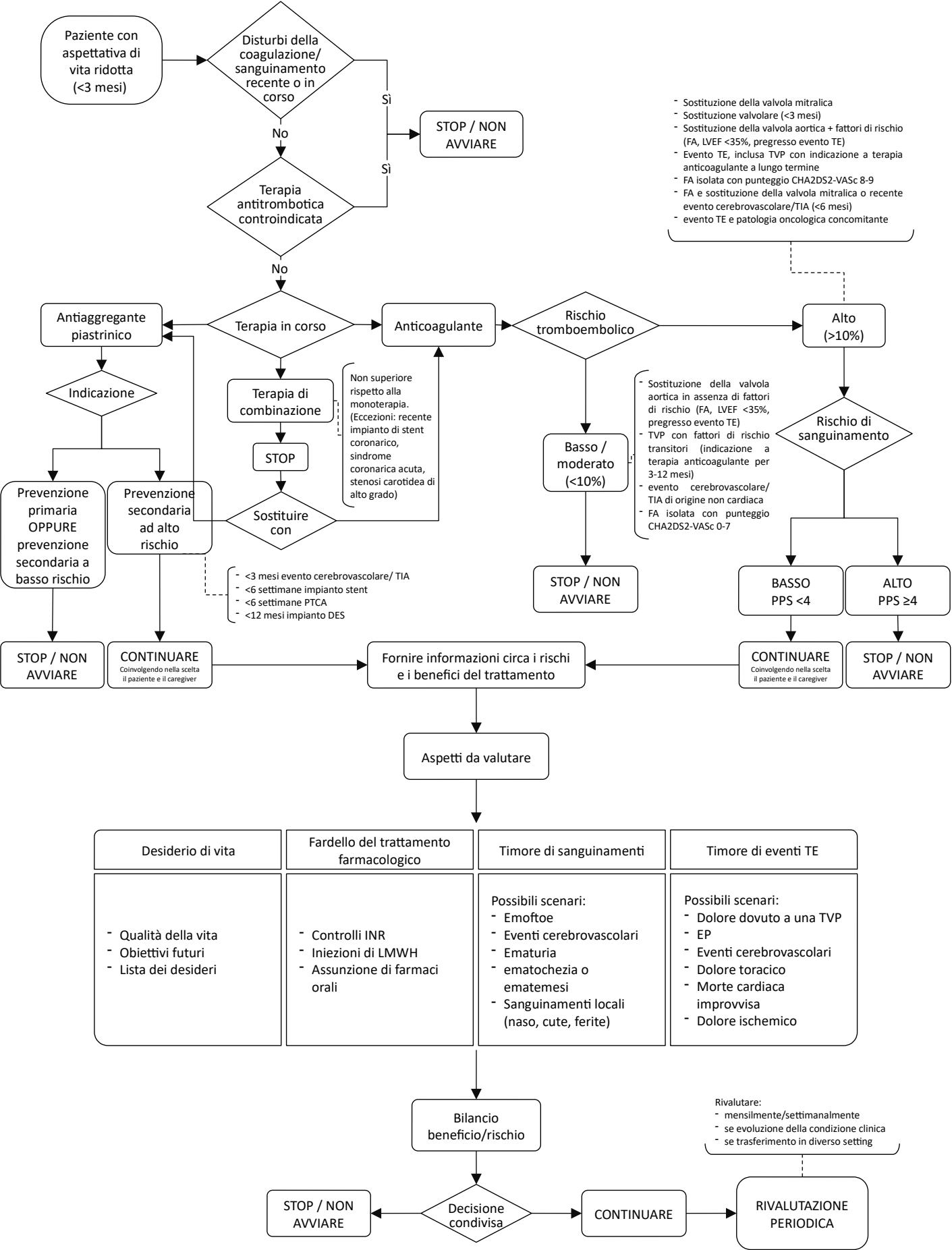
Il trattamento dei pazienti in cure palliative dovrebbe essere comunque rivalutato laddove i benefici non fossero più superiori ai rischi, e ciò in particolare per quelle terapie quali possono essere gli anticoagulanti se utilizzati in prevenzione primaria. In sostanza, dall'analisi della recente letteratura sull'argomento emerge come gli anticoagulanti andrebbero sospesi nei pazienti in cui la prognosi è limitata a giorni, riducendo così il rischio di sanguinamento, ritenuto da molti autori maggiore rispetto al beneficio della profilassi tromboembolica in fine vita; se i pazienti sviluppassero un tromboembolismo venoso in fase agonica, la gestione dei sintomi può essere effettuata utilizzando i farmaci normalmente impiegati nelle fasi terminali in cure palliative [10-15]. Scopo delle cure palliative è quello di mantenere il livello della più alta qualità di vita possibile per il paziente. Si raccomanda una valutazione delle terapie in corso e il beneficio di ciascun farmaco deve essere bilanciato rispetto alle possibili comorbidità. I NAO, visto le diverse interazioni farmacologiche, non sono raccomandati nei pazienti che presentano insufficienza renale ed epatica. In un recente studio è stato mostrato un eccesso di prescrizione con doppia combinazione di ASA e NAO. Questa doppia combinazione di due anticoagulanti è associata ad un aumento del tasso di emorragie gravi e di ricoveri ospedalieri. Tuttavia non è stata osservata alcuna differenza nel tasso di trombosi rispetto ai pazienti con un solo anticoagulante in terapia. E' stata inoltre sviluppata una survey a cui hanno aderito gli specialisti di cure palliative insieme ai cardiologi sui rischi derivanti dall'interruzione della terapia anticoagulante nei pazienti nel fine vita portatori di valvole cardiache meccaniche. Il risultato di questo studio suggerisce che gli specialisti tendono a sovrastimare il rischio tromboembolico per i pazienti portatori di valvole cardiache meccaniche nel fine vita e preferiscono la continuazione della terapia anticoagulante finché è disponibile la possibilità di somministrazione orale, poi suggeriscono lo switch a EBPM [16, 17]. L'ASA ha indicazioni nella prevenzione primaria e secondaria della coronaropatia, nella fibrillazione atriale, nell'arteriopatia periferica e per la prevenzione secondaria dopo l'ictus. L'ASA è generalmente meglio tollerata e con meno effetti avversi rispetto ad altri anticoagulanti. Inoltre, è una compressa piccola e facile da deglutire. In caso di cardiopatia stabile, l'ASA può essere sospesa nell'ultimo mese di vita e, per la prevenzione primaria, anche prima. L'ASA è un inibitore irreversibile della cicloossigenasi nelle piastrine e ne impedisce l'aggregazione. Poiché l'effetto sulle piastrine è permanente, l'effetto rimane per tutto il ciclo vitale delle piastrine, che dura da 7 a 10 giorni. Pertanto, anche dopo la sospensione la terapia ha ancora effetto per almeno una settimana. Il rapporto tra effetti benefici e possibili danni, ad esempio emorragie, deve essere valutato in ogni singolo individuo. [18]. Il futuro della deprescrizione dei farmaci antitrombotici in cure palliative richiede lo sviluppo e l'adozione di approcci individualizzati alla gestione dei farmaci, inclusa una revisione del modo in cui si comunica la deprescrizione. Mancano evidenze derivanti da studi clinici di alta qualità e l'argomento necessita di un maggior approfondimento.

Flow Chart riassuntiva (allegato 1) [19]

Bibliografia

1. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, et al. (2015). Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Internal Medicine*, 175(5), 827-834
2. European Society for Medical Oncology (ESMO). (2020). Supportive and palliative care guidelines. *Annals of Oncology*, 31(2), 131-210.
3. Neri A, Morabito F. (2023). L'importanza del team multidisciplinare in oncologia. *Annals of Research in Oncology*. Citato in: Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro (AIRC). <https://www.airc.it/news/la-cura-del-cancro-punta-sulla-multidisciplinarieta>
4. Grezzana M, Pavan C. (2023). Deprescrizione: come, quando e perché. *I Luoghi della Cura Rivista Online*. <https://www.luoghicura.it/operatori/strumenti-e-approcci/2023/03/deprescrizione-come-quando-e-perche/>
5. Osservatorio Nazionale sull'impiego dei Medicinali (OsMed) in collaborazione con l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA). (2023). Rapporto sull'uso dei farmaci in Italia.
6. 1. E. Zabrocka, E. Sierko. Thromboprophylaxis in the End-of-Life Cancer Care: The Update. *Cancers* 2020, 12, 600; doi:10.3390/cancers12030600.
7. 2. Clare White, Simon I R Noble*, Max Watson, Flavia Swan, Victoria L Allgar, Eoin Napier, Annmarie Nelson, Jayne McAuley, Jennifer Doherty, Bernadette Lee, Miriam J Johnson. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDEN): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e79–88.
8. 3. Farge, D.; Debourdeau, P.; Beckers, M.; Baglin, C.; Bauersachs, R.M.; Brenner, B.; Brilhante, D. et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. *J. Thromb. Haemost.* **2013**, 11, 56–70.
9. NICE. Venous Thromboembolism in over 16s: Reducing the Risk of Hospital-Acquired Deep Vein Thrombosis or Pulmonary Embolism; National Institute for Health and Care Excellence (NICE): London, UK, 2018
10. E.S.L. Martens a, D. Becker b, C. Abele b, D. Abbel et Al. Understanding European patterns of deprescribing antithrombotic medication during end-of-life care in patients with cancer. *Thrombosis Research* 245 (2025) 109205

11. S. Noble. Venous thromboembolism and palliative care. *Clinical Medicine* 2019 Vol 19, No 4: 315–8
12. B. Tardy, S. Picard, F. Gui, R. Imand, C. Chapelle, M. Danel Delerue, T. Celarier et Al. Bleeding risk of terminally ill patients hospitalized in palliative care units: the RHESO study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 15: 420–428
13. Nicolas Chin-Yee, Tara Gomes, Peter Tanuseputro, Robert Talarico, Andreas Laupacis. Anticoagulant use and associated outcomes in older patients receiving home palliative care: a retrospective cohort study. *CMAJ* | September 12, 2022 | Volume 194 | Issue 35
14. A. Riveras, M. Crul, J. van der Kloes, M. Steegers, B Huisman. A Tool for Deprescribing Antithrombotic Medication in Palliative Cancer Patients: A Retrospective Evaluation. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy* 2024, VOL. 38, NO. 1, 20–27
15. S.Noble. Management of the thromboembolism in the palliative care setting. *International Journal of Palliative Nursing* 2007, vol.13 n.12.
16. Tzu-Fei Wang, Jeffrey I. Zwicker, Cihan Ay, Ingrid Pabinger, Anna Falanga, Darko Antic, Simon Noble, Alok A. Khorana, Marc Carrier, Guy Meyer. The use of direct oral anticoagulants for primary thromboprophylaxis in ambulatory cancer patients: Guidance from the SSC of the ISTH. *Thromb Haemost.* 2019;17:1772–1778.
17. Minna Voigtlaender; Florian Langer. Direct oral anticoagulants for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism What do we know so far? *Hämostaseologie* 4/2017. 241-255.
18. Christel Hedman, Gabriella Frisk, Linda Björkhem-Bergman. Deprescribing in Palliative Cancer Care. *Life* 2022, 12, 613. <https://doi.org/10.3390/life12050613>
19. Riveras, A., Crul, M., van der Kloes, J., Steegers, M., & Huisman, B. (2024). A tool for deprescribing antithrombotic medication in palliative cancer patients: A retrospective evaluation. *Journal of Pain & Palliative Care Pharmacotherapy*, 38(1), 20-27



DES: drug eluting stent; EP: embolia polmonare; FA: fibrillazione atriale; LMWH: eparine a basso peso molecolare; LVEF: frazione di eiezione ventricolare sinistra; INR: International Normalized Ratio; PPS: Padua Predictive Score; PTCA: percutaneous transluminal coronary angioplasty; evento TE: evento tromboembolico; TIA: attacco ischemico transitorio; TVP: trombosi venosa profonda.