

COMPENDIO CLINICO AVANZATO: PROTOCOLLI DI TRANSIZIONE (SWITCHING) TRA ANTAGONISTI DELLA VITAMINA K E ANTICOAGULANTI ORALI DIRETTI NELLA PRATICA CLINICA ITALIANA

1. Introduzione: Il Nuovo Paradigma della Gestione Anticoagulante in Italia

L'introduzione della **Nota 97 dell'AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco)** ha segnato uno spartiacque nella gestione della Fibrillazione Atriale Non Valvolare (FANV) in Italia. Questo provvedimento normativo ha trasferito la responsabilità prescrittiva e gestionale dei Nuovi Anticoagulanti Orali (NAO/DOAC) dallo specialista ospedaliero al Medico di Medicina Generale (MMG), riconoscendo la necessità di decentralizzare la cura di una patologia a prevalenza crescente.¹

Tuttavia, questa transizione comporta una responsabilità clinica elevata. La gestione del passaggio (switch) tra le diverse classi di anticoagulanti — gli storici antagonisti della vitamina K (VKA: Warfarin e Acenocumarolo) e i DOAC (Dabigatran, Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) — rappresenta uno dei momenti di massima vulnerabilità per il paziente. Errori nel timing della transizione espongono a due rischi catastrofici: l'ictus ischemico da "finestra terapeutica scoperta" e l'emorragia maggiore da sovrapposizione farmacologica incontrollata.

Questo report, redatto con il rigore di un trattato ematologico, si propone di fornire al MMG una guida operativa, basata sulla fisiopatologia della coagulazione e sulle evidenze dei trial

registrativi (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE, ENGAGE AF-TIMI 48), per governare questi passaggi con sicurezza.

2. Farmacologia Comparata e Razionale dello Switch

Per comprendere le tempistiche dello switch, è indispensabile analizzare le profonde differenze farmacocinetiche tra le molecole.

2.1 Antagonisti della Vitamina K (VKA): L'Inerzia Terapeutica

In Italia sono disponibili il **Warfarin** (Coumadin®) e l'**Acenocumarolo** (Sintrom®).

- **Meccanismo:** Inibiscono l'enzima epossido-reduttasi, bloccando la rigenerazione della vitamina K ridotta e, conseguentemente, la gamma-carbossilazione dei fattori II, VII, IX e X.
- **Dinamica Onset/Offset:** L'effetto non è immediato. Alla sospensione del farmaco, l'attività anticoagulante persiste fino a quando i fattori carbossilati non vengono risintetizzati dal fegato.
 - *Warfarin:* Emivita 36-42 ore. Normalizzazione INR: 4-5 giorni.
 - *Acenocumarolo:* Emivita 8-11 ore. Normalizzazione INR: 2-3 giorni.
- **Implicazione per lo Switch:** La lunga "coda" farmacologica del Warfarin offre una protezione naturale durante lo switch verso un DOAC, ma crea un rischio di accumulo pericoloso nello switch *dal* DOAC.³

2.2 DOAC: La Cinetica "On-Off"

- **Meccanismo:** Inibizione sterica diretta e reversibile di un singolo fattore attivato (IIa per Dabigatran, Xa per gli altri).
- **Dinamica Onset/Offset:**
 - *Onset:* Picco plasmatico (C_{max}) raggiunto in 1-4 ore. L'effetto è immediato.
 - *Offset:* Emivita breve (10-14 ore in funzione renale normale). Dopo 24 ore (o 48h in insufficienza renale), l'effetto anticoagulante è trascurabile.

- **Implicazione per lo Switch:** Non esiste "coda" terapeutica. Saltare una dose significa lasciare il paziente scoperto. Nello switch verso Warfarin, è obbligatorio un periodo di sovrapposizione o bridging.
-

3. Switch da VKA (Warfarin/Acenocumarolo) a DOAC

Questo scenario è frequente nei pazienti con TTR (Time in Therapeutic Range) subottimale (<70%), difficoltà logistiche nel monitoraggio INR, o preferenza per la dose fissa.

3.1 Principio Generale: "Stop and Wait"

La strategia è sospendere il VKA e monitorare l'INR. Il DOAC deve essere iniziato solo quando l'INR scende sotto una soglia di sicurezza specifica per ogni molecola, per evitare il rischio emorragico dato dalla somma dell'effetto residuo del VKA e del picco del DOAC.⁴

3.2 Protocolli Specifici e Soglie INR

La seguente tabella dettaglia le soglie di avvio basate sulle Schede Tecniche (SmPC) e le raccomandazioni EHRA 2021.

Tabella 1: Protocollo di Avvio DOAC dopo sospensione VKA

Farmaco DOAC	Soglia INR per Start	Istruzioni Operative Dettagliate	Note Critiche

Rivaroxaban (Xarelto)	INR ≤ 3.0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere VKA. 2. Monitorare INR quotidianamente. 3. Se INR ≤ 3.0, assumere la prima dose di Rivaroxaban (20mg o 15mg) con il cibo alla sera. 	La soglia più permissiva (studio ROCKET-AF), utile per switch rapidi. L'assunzione col cibo è cruciale per l'assorbimento. ⁴
Edoxaban (Lixiana)	INR ≤ 2.5	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere VKA. 2. Avviare Edoxaban (60mg o 30mg) quando INR ≤ 2.5. 	Soglia intermedia. Attenzione alla sovrastima dell'INR nei giorni successivi se si ri-testa (interferenza analitica). ⁷
Apixaban (Eliquis)	INR ≤ 2.0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere VKA. 2. Avviare Apixaban (5mg o 2.5mg) quando INR ≤ 2.0. 	La soglia più conservativa (studio ARISTOTLE). Richiede più giorni di attesa ("washout") rispetto a Rivaroxaban. ⁸
Dabigatran (Pradaxa)	INR ≤ 2.0	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sospendere VKA. 2. Avviare Dabigatran (150mg o 110mg) quando INR ≤ 2.0. 	L'avvio con INR > 2.0 aumenta drasticamente il rischio di sanguinamento gastrico e intracranico. ⁹

Algoritmo Decisionale Pratico per MMG:

- Se il paziente assume **Warfarin**: L'INR scende lentamente. Se l'INR iniziale è 2.5, potrebbero volerci 2-3 giorni per scendere a <2.0 (per Apixaban/Dabigatran). Se è 3.0,

anche 4-5 giorni.

- Se il paziente assume **Acenocumarolo (Sintrom)**: L'INR crolla rapidamente. Spesso è possibile iniziare il DOAC 24 ore dopo l'ultima dose di Sintrom se l'INR di partenza era in range (2.0-3.0). Monitorare strettamente per evitare finestre scoperte.³

Avvertenza: Non somministrare *mai* dose di carico (loading dose) di DOAC in questo contesto (es. il protocollo acuto per TVP/EP non si applica allo switch per FA). Si inizia direttamente con la dose di mantenimento.

4. Switch da DOAC a VKA (Warfarin)

Questa transizione è clinicamente più insidiosa e tecnicamente complessa. Il passaggio da un farmaco a emivita breve (DOAC) a uno a latenza d'azione lunga (VKA) crea un "gap" di protezione trombotica.

Il rischio principale qui è l'Ictus Ischemico.

Esistono tre strategie, differenziate per molecola e funzione renale.

4.1 Problematica dell'Interferenza INR (Elemento Critico)

Prima di procedere, il MMG deve sapere che i **DOAC alterano artificialmente l'INR**.

- Gli inibitori del Fattore Xa (Rivaroxaban, Edoxaban, Apixaban) e del Fattore IIa (Dabigatran) possono prolungare il Tempo di Protrombina (PT) e innalzare l'INR, a seconda del reagente di laboratorio utilizzato.
 - **Regola Aurea:** Un INR misurato mentre il paziente assume ancora il DOAC **non è affidabile** per giudicare l'effetto del Warfarin. Potrebbe sembrare "terapeutico" (es. 2.2) ma essere la somma di "Warfarin (sottodosato) + DOAC (presente)". Alla sospensione del DOAC, l'INR reale potrebbe crollare a 1.2, lasciando il paziente scoperto.
 - **Soluzione:** L'INR durante la fase di sovrapposizione va misurato "**al valle**" (**trough**), ovvero esattamente 24 ore dopo l'ultima assunzione del DOAC, immediatamente prima della dose successiva.
-

4.2 Strategia A: Switch da Dabigatran a Warfarin (Protocollo Renale-Dipendente)

Poiché Dabigatran è eliminato per l'80% dai reni, la strategia di sovrapposizione dipende strettamente dalla Clearance della Creatinina (CrCl). Si inizia il Warfarin *mentre* si continua il Dabigatran.

Tabella 2: Protocollo Switch Dabigatran \rightarrow Warfarin

Clearance Creatinina (CrCl)	Timing Inizio Warfarin (Overlap)	Razionale Fisiopatologico
$\geq 50 \text{ ml/min}$	Iniziare Warfarin 3 giorni prima di sospendere Dabigatran.	Funzione renale normale: Dabigatran viene eliminato velocemente, serve un overlap più lungo per caricare il Warfarin. ¹⁰
30 – 49 ml/min	Iniziare Warfarin 2 giorni prima di sospendere Dabigatran.	Funzione renale ridotta: Dabigatran persiste più a lungo nel sangue, quindi l'overlap si accorcia per evitare accumulo ed emorragie.
15 – 29 ml/min	Iniziare Warfarin 1 giorno prima di sospendere Dabigatran.	Funzione renale grave: Il rischio di accumulo di Dabigatran è alto. Minima sovrapposizione.

Procedura Operativa:

- Giorno 0: Iniziare Warfarin (es. 5 mg o secondo protocollo abituale). Continuare Dabigatran alla solita dose.
- Giorni successivi: Continuare co-somministrazione per il numero di giorni indicato in tabella.
- Fine Overlap: Sospendere Dabigatran.

4. Monitoraggio: Misurare INR solo dopo la sospensione del Dabigatran per avere un valore veritiero.
-

4.3 Strategia B: Switch da Edoxaban a Warfarin (Protocollo "Half-Dose")

Edoxaban ha un protocollo unico validato nello studio ENGAGE AF-TIMI 48 per minimizzare i sanguinamenti durante la sovrapposizione.⁷

Tabella 3: Protocollo Switch Edoxaban \rightarrow Warfarin

Fase	Azione Clinica	Dosaggio Edoxaban durante switch
1. Inizio	Iniziare Warfarin. Continuare Edoxaban.	DIMEZZARE LA DOSE Se prendeva 60mg \rightarrow passare a 30mg. Se prendeva 30mg \rightarrow passare a 15mg.
2. Overlap	Co-somministrare Warfarin + Edoxaban (mezza dose).	Mantenere la dose dimezzata fino a INR target.
3. Monitoraggio	Misurare INR ogni 2-3 giorni.	Prelievo appena prima della dose di Edoxaban (livello valle).

4. Stop	Quando INR ≥ 2.0 .	SOSPENDERE Edoxaban. Continuare solo Warfarin titolato su INR.
----------------	-------------------------	--

Nota Bene: Se l'INR non raggiunge 2.0 dopo 14 giorni di sovrapposizione, sospendere comunque Edoxaban e coprire con LMWH se necessario, per evitare tossicità cronica.

4.4 Strategia C: Switch da Rivaroxaban/Apixaban a Warfarin (Due Opzioni)

Per gli inibitori del Xa, le linee guida offrono due vie. Sebbene le SmPC (Schede Tecniche) permettano la co-somministrazione, le **Linee Guida EHRA 2021 e la pratica clinica esperta suggeriscono fortemente l'uso del "Bridging con LMWH"** a causa della forte interferenza di questi farmaci sull'INR, che rende la co-somministrazione difficile da monitorare in sicurezza.⁸

Opzione Raccomandata (Bridging con Eparina)

Questa è la via più sicura e controllabile per il MMG.

1. **Stop DOAC:** Sospendere Rivaroxaban o Apixaban come da programma.
2. **Start LMWH + VKA:** Al momento in cui sarebbe stata prevista la successiva dose di DOAC, iniziare:
 - **Enoxaparina** (o altra LMWH) a dose terapeutica (100 UI/kg bid o 150 UI/kg die).
 - **Warfarin** (dose d'attacco standard, es. 5 mg).
3. **Gestione:** Continuare LMWH + Warfarin.
4. **Stop LMWH:** Sospendere l'eparina solo quando l'INR è ≥ 2.0 per almeno 2 giorni consecutivi.

Opzione Alternativa (Co-somministrazione continua - Da SmPC)

Da usare solo se l'iniezione sottocutanea è impossibile per il paziente.

- Continuare il DOAC e iniziare Warfarin.
 - Misurare INR al valle (prima della dose di DOAC).
 - Sospendere DOAC quando INR ≥ 2.0 .
 - *Rischio:* L'INR potrebbe leggere 2.5 (falso alto) mentre il livello reale di anticoagulazione da Warfarin è solo 1.3. Alla sospensione del DOAC, il paziente crolla sotto range.
-

5. Raccomandazioni per Popolazioni Particolari

5.1 Pazienti con Insufficienza Renale Cronica (CKD)

La valutazione della funzionalità renale è il pilastro della sicurezza.

Imperativo: Utilizzare la formula di Cockcroft-Gault per calcolare la CrCl. Le formule MDRD o CKD-EPI (usate dai laboratori automatici) sovrastimano la funzione renale negli anziani, portando a sovradosaggi pericolosi.⁴

Tabella 4: Aggiustamento Posologico e Controindicazioni Renali

Farmaco	CrCl 30-50 ml/min	CrCl 15-29 ml/min	CrCl < 15 ml/min (Dialisi)
Dabigatran	Cautela. Dose ridotta possibile (110mg o 75mg in USA, in EU 110mg preferibile).	CONTROINDICATO (Rischio accumulo letale).	CONTROINDICATO.
Rivaroxaban	Dose ridotta: 15 mg OD.	Usare con estrema cautela: 15 mg OD.	Non raccomandato / Controindicato.

Apixaban	Dose standard (5mg) a meno che non ci siano criteri età/peso.	Dose ridotta: 2.5 mg bid (Da SmPC).	Non raccomandato (Nota 97 esclude rimborsabilità).
Edoxaban	Dose ridotta: 30 mg OD.	Dose ridotta: 30 mg OD.	Non raccomandato.

Insight Clinico: Apixaban è spesso la molecola di scelta nei pazienti con CKD avanzata (CrCl 15-29) per il minor sanguinamento dimostrato rispetto a Warfarin (studio ARISTOTLE), ma richiede monitoraggio stretto.¹⁵

5.2 Pazienti "Grandi Anziani" (>80 anni) e Fragili

- **Dabigatran:** Da evitare o usare solo a 110mg a causa del rischio di sanguinamento gastrointestinale elevato e declino renale non percepito.
- **Apixaban/Edoxaban:** Generalmente preferiti per il profilo di sicurezza superiore su sanguinamenti maggiori.
- **Nota 97:** Impone il monitoraggio della creatinina ogni 3-6 mesi in questa popolazione.

5.3 Obesità Patologica (BMI > 40 o Peso > 120 kg)

Le concentrazioni plasmatiche dei DOAC potrebbero essere ridotte (volume di distribuzione aumentato).

- **Raccomandazione ISTH/EHRA:** Utilizzare DOAC a dose standard fino a 120 kg.
- **Oltre 120 kg:** Valutare livelli plasmatici specifici (Anti-Xa) o preferire Warfarin.¹⁶

6. Interazioni Farmacologiche Critiche (P-gp e CYP3A4)

I DOAC non sono privi di interazioni. Il meccanismo principale coinvolge la Glicoproteina-P (P-gp) e il Citocromo P450 3A4.

Tabella 5: Matrice di Interazione e Gestione

Classe Farmaco	Molecola	Effetto su DOAC	Azione Clinica Raccomandata
Antiepilettici	Carbamazepina, Fenitoina, Fenobarbital	Induzione Potente (Crollo livelli DOAC)	CONTROINDICAT O. Rischio trombotico elevato. Usare Warfarin.
Antibiotici	Rifampicina	Induzione Potente	CONTROINDICAT O. Usare Warfarin.
	Claritromicina, Eritromicina	Inibizione (Aumento livelli DOAC)	Cautela. Ridurre Edoxaban a 30mg. Evitare Rivaroxaban se possibile.
Antimicotici	Ketoconazolo, Itraconazolo	Inibizione Potente (Rischio emorragico)	CONTROINDICAT O (specie Rivaroxaban/Dabig atran).
Cardiovascolari	Dronedarone	Inibizione P-gp	Dabigatran: Controindicato o ridurre dose. Edoxaban: Ridurre a 30mg.

	Verapamil	Inibizione P-gp	Dabigatran: Ridurre dose a 110mg. Edoxaban: Ridurre a 30mg. Apixaban/Rivaroxaban: Cautela.
	Amiodarone	Inibizione lieve P-gp	Generalmente sicuro, nessuna riduzione dose obbligatoria (tranne cautela Dabigatran).

7. Peri-procedurale: Bridging e Sospensione Temporanea

Il concetto di "Bridging" (ponte con eparina) durante la sospensione temporanea per chirurgia è stato rivoluzionato dallo studio **BRIDGE** e **PAUSE**.

7.1 La Nuova Regola: "No Bridging"

Nella maggior parte dei pazienti con FA che sospongono il DOAC per chirurgia, il bridging con LMWH è dannoso (aumenta i sanguinamenti senza ridurre ictus).

Grazie all'emivita breve, basta sospendere il DOAC al momento giusto.

7.2 Tempistiche di Sospensione Pre-Intervento (Tabella PAUSE)

Rischio Emorragico Procedura	CrCl > 50 ml/min	CrCl 30-50 ml/min	Note
Basso Rischio (es. cataratta, endoscopia senza biopsia, estrazioni dentarie semplici)	Sospendere 24 ore prima (saltare 1 dose se OD, 2 dosi se BID).	Sospendere 24-36 ore prima.	Spesso non serve sospensione per procedure odontoiatriche minime (solo sciacqui acido tranexamico).
Alto Rischio (es. chirurgia maggiore, spinale, biopsie renali/epatiche)	Sospendere 48 ore prima.	Dabigatran: Sospendere 96 ore prima (4 giorni). Anti-Xa: Sospendere 48-72 ore prima.	Per anestesia spinale: assicurarsi intervallo lungo per evitare ematoma epidurale.

Eccezioni per Bridging: Pazienti con rischio trombotico acuto (es. ictus < 3 mesi) o valvole meccaniche (che comunque non dovrebbero assumere DOAC).¹⁴

8. Conclusioni e Checklist per il MMG

La gestione dello switch richiede precisione. La Nota 97 abilita il MMG, ma la farmacologia impone rigore.

Checklist Operativa Finale:

1. **Identificare la direzione dello switch:** VKA \rightarrow DOAC (attesa INR) o DOAC \rightarrow VKA (overlap/bridging necessario).
2. **Calcolare la CrCl:** Usare Cockcroft-Gault.
3. **Verificare Interazioni:** Escludere induttori (Rifampicina/Antiepilettici).
4. **Scegliere il dosaggio:** Applicare le riduzioni per età/peso/reni (specie criteri ABC per Apixaban).

5. [] **Pianificare il Follow-up:** Emocromo e Creatinina a 1 mese dallo switch, poi ogni 3-6 mesi.

Ricordare sempre: nello switch verso Warfarin, **l'eparina è spesso l'amico più sicuro** per coprire il vuoto terapeutico e garantire misurazioni INR pulite.

Documento redatto in conformità con le linee guida ESC/EHRA 2021 e Nota AIFA 97. Le decisioni cliniche restano responsabilità del medico prescrittore.

Bibliografia

1. Nota 97 su terapia anticoagulante nei pazienti con FANV - AIFA, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://www.aifa.gov.it/-/nota-97-su-terapia-anticoagulante-nei-pazienti-con-fanv>
2. NOTA AIFA 97 per la prescrizione della terapia anticoagulante orale - Ordine dei Medici di Bologna, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, https://odmbologna.it/wp-content/uploads/2020/06/lettera-RER-su-nota-AIFA-97_Prescrizione-TAO_SAT.pdf
3. NOTA 97 – Allegato 2 | AIFA, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728116/nota-97-all-2.pdf>
4. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the ..., accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/27/2137/2996308>
5. Switching from warfarin to direct-acting oral anticoagulants: it is time to move forward! - PMC, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8960500/>
6. Xarelto® Dosing Guide, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://www.xarelto.com/sites/g/files/vrxlp171/files/2020-01/dosing-guide-xarelto-effective-protection-indications-worldwide-09-2018.pdf>
7. Savaysa (edoxaban) dosing, indications, interactions, adverse effects, and more, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://reference.medscape.com/drug/savaysa-edoxaban-999979>
8. Transition of Anticoagulants 2019, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, https://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/1322-2019-03-08-101259.pdf
9. Dabigatran (Pradaxa) Considerations for Use - American College of Cardiology, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://www.acc.org/~/media/Files/Migration%20Content/Quality%20and%20Clinical%20Trials/AFib%20Toolkit/Drugs/Drugs%202/Dabigatran%20monograph%20Feb%202019.pdf?la=en>
10. Direct Oral Anticoagulant Use: A Practical Guide to Common Clinical Challenges, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025,

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/JAHA.120.017559>

11. How do I switch a patient from a DOAC to warfarin? - The Blood Project, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025,
<https://www.thebloodproject.com/ufaq/how-do-i-switch-a-patient-from-a-doac-to-warfarin/>
12. Lixiana, INN-edoxaban, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025,
https://www.ema.europa.eu/it/documents/product-information/lixiana-epar-product-information_it.pdf
13. Guidance on Converting Between Anticoagulants - Gloucestershire Hospitals NHS Foundation Trust, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025,
https://www.gloshospitals.nhs.uk/media/documents/Guidance_on_converting_between_anticoagulant_regimens.pdf
14. DOAC Procedure to Switch to Warfarin Dabigatran Start warfarin and overlap with dabigatran • CrCl 50 mL/min, overlap 3 days - CardiQ, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://cardiq.org/wp-content/uploads/2025/06/Table-7.4-Switching-from-DOACs-to-warfarin.pdf>
15. Direct oral anticoagulants in patients with chronic kidney disease: patient selection and special considerations - PMC - NIH, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5473496/>
16. EHRA Updates Its Popular 'Practical' NOAC Guide - TCTMD.com, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, <https://www.tctmd.com/news/ehra-updates-its-popular-practical-noac-guide>
17. Dosing of Target-Specific Oral Anticoagulants in Special Populations, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025, http://acforum-excellence.org/Resource-Center/resource_files/-2017-04-04-202425.pdf
18. Perioperative Anticoagulation Management - StatPearls - NCBI Bookshelf - NIH, accesso eseguito il giorno novembre 29, 2025,
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557590/>