

# Guida dettagliata allo switch terapeutico tra Warfarin e DOAC

## Introduzione

Lo **switch** tra warfarin (antagonista della vitamina K, AVK) e i **DOAC** (Direct Oral Anticoagulants, detti anche NAO: nuovi anticoagulanti orali) va eseguito con attenzione per garantire una copertura anticoagulante continua e minimizzare sia il rischio trombotico sia quello emorragico. Warfarin ha una lunga emivita (~36-42 ore) e richiede monitoraggio tramite INR (International Normalized Ratio), mentre i DOAC (dabigatran, rivaroxaban, apixaban, edoxaban) hanno emivite più brevi (12-24 ore) e dose fissa con onset/offset più rapido (non richiedono monitoraggio routinario dell'attività anticoagulante). Di seguito vengono fornite istruzioni dettagliate per la conversione **da warfarin a DOAC** e **da DOAC a warfarin**, con indicazioni sulle tempistiche e dosaggi, inclusi consigli per popolazioni particolari. Tabelle riassuntive sono incluse per ciascun DOAC.

**Principi generali:** prima di effettuare lo switch, verificare che il paziente sia un candidato idoneo al nuovo farmaco. In particolare, i DOAC **sono controindicati** o non raccomandati nei pazienti con **valvole cardiache meccaniche o stenosi mitralica moderata/grave**, in caso di **sindrome da antifosfolipidi** ad alto rischio, nonché in **gravidanza o allattamento**[1]. Inoltre, nei pazienti con **clearance della creatinina (ClCr) <15 mL/min** (insufficienza renale avanzata) i DOAC non vanno utilizzati (dabigatran è controindicato già se ClCr <30 mL/min)[2]. Anche l'eccesso di peso estremo può porre dubbi: i trial hanno limitata esperienza in pazienti >120-150 kg, quindi in soggetti >150 kg è generalmente preferibile mantenere warfarin[3]. Allo stesso modo, pazienti con **indicazione specifica a warfarin** (es. portatori di protesi valvolari meccaniche, alcuni casi di trombosi in sindrome da antifosfolipidi, etc.) **non vanno convertiti a DOAC**[4]. Verificare sempre la funzionalità renale ed epatica e le **interazioni farmacologiche** prima di modificare terapia, adeguando la dose del DOAC se necessario (vedi sezioni specifiche sotto)[5][6]. Infine, *mai sovrapporre warfarin e DOAC senza adeguato controllo*: se è prevista una sovrapposizione temporanea, l'**INR va misurato immediatamente prima** della dose successiva di DOAC, poiché il DOAC può interferire con il test INR[7].

Di seguito vengono descritte separatamente:

- **Conversione da warfarin a DOAC:** quando e come interrompere il warfarin e iniziare il DOAC.
- **Conversione da DOAC a warfarin:** come avviare warfarin garantendo copertura anticoagulante fino al raggiungimento di un INR terapeutico, includendo se necessario bridging con eparina.

## Da Warfarin a DOAC

**Principio:** il warfarin deve essere sospeso e il DOAC può essere iniziato **solo quando l'INR è sceso sotto una certa soglia**. Ciò evita sovrapposizioni eccessive (rischio emorragico se INR ancora elevato) e al contempo riduce il periodo in cui il paziente non è coperto da nessun anticoagulante. In generale si attende che l'INR sia **<2,0** prima di iniziare la maggior parte dei

DOAC[8][9]. Fonti autorevoli indicano soglie specifiche leggermente diverse a seconda del DOAC: ad esempio **apixaban e dabigatran** vanno iniziati quando  $\text{INR} < 2,0$ ; **edoxaban** quando  $\text{INR} \leq 2,5$ ; **rivaroxaban** può essere iniziato quando  $\text{INR} \leq 3,0$ [8]. In pratica, molte linee guida italiane suggeriscono semplicemente di attendere  $\text{INR} < 2$  per qualsiasi DOAC, per semplicità e sicurezza[9]. Dato che dopo sospensione di warfarin l'INR cala di circa 0,5–1 punto in 2–3 giorni[10] (variabile a seconda del metabolismo individuale, dose e INR di partenza), si consiglia di controllare l'INR dopo 2–3 giorni dalla sospensione e poi a intervalli ravvicinati finché non scende sotto la soglia desiderata. **Non è necessario alcun bridging con eparina** in questo passaggio, perché il warfarin mantiene effetto anticoagulante residuo finché l'INR è nell'intervallo terapeutico; il DOAC viene iniziato immediatamente quando l'INR è abbastanza basso, in modo da assicurare continuità della terapia.

Di seguito i protocolli specifici *warfarin* → *DOAC* per ciascun farmaco, con relative dosi standard:

### Apixaban e Warfarin

**Warfarin → Apixaban:** interrompere il warfarin e controllare l'INR giornalmente. Appena l'INR scende  $< 2,0$  si può iniziare apixaban[8]. L'apixaban va somministrato alla dose adeguata all'indicazione del paziente: ad esempio, nella fibrillazione atriale non valvolare (FA) la dose standard è **5 mg BID (due volte al giorno)**. È raccomandata la dose ridotta **2,5 mg BID** se il paziente presenta almeno 2 dei seguenti criteri: età  $\geq 80$  anni, peso  $\leq 60$  kg, creatinina sierica  $\geq 1,5$  mg/dL ( $\approx 133 \mu\text{mol/L}$ )[5]. Anche nei pazienti in trattamento per tromboembolismo venoso (TEV) già stabilizzati su warfarin, si può passare direttamente ad apixaban senza necessità del periodo di carico, utilizzando la dose di mantenimento appropriata (per prevenzione secondaria di TEV dopo  $\geq 6$  mesi: 2,5 mg BID)[11]. *Nota:* apixaban è principalmente eliminato per via epatica e può essere utilizzato, con cautela, anche in pazienti con insufficienza renale moderata ( $\text{ClCr}$  15–29 mL/min)[11].

**Apixaban → Warfarin:** l'apixaban ha emivita breve ( $\sim 12$  ore), quindi per mantenere la copertura anticoagulante durante l'introduzione di warfarin è indicato un **bridging con eparina**. Il metodo consigliato è: **sospendere apixaban e iniziare contestualmente warfarin associando un'eparina a basso peso molecolare (EBPM) a dose terapeutica** al momento in cui sarebbe prevista la dose successiva di apixaban[12]. Si prosegue con warfarin + EBPM in sovrapposizione finché l'INR misurato prima della dose successiva di apixaban (in fase di sovrapposizione) non risulta raggiungere almeno 2,0[7]. A quel punto si può interrompere l'EBPM e proseguire con il solo warfarin, continuando a monitorare l'INR fino a stabilizzazione nel range terapeutico 2–3. In alternativa, in pazienti a basso rischio trombotico ed elevata compliance, si può valutare di **sovrapporre direttamente apixaban e warfarin** senza EBPM: in questo approccio, si continua apixaban mentre si avvia warfarin, controllando l'INR quotidianamente subito prima della dose di apixaban; quando l'INR misurato in *trough* (nadir prima della dose successiva di apixaban) raggiunge  $\geq 2,0$ , si sospende l'apixaban[13]. Questo metodo sfrutta l'effetto anticoagulante residuo di apixaban per evitare sotto-copertura, ma richiede attento monitoraggio INR e presenta un piccolo rischio di sovrapposizione eccessiva (il metodo con EBPM è preferibile nei pazienti ad alto rischio o quando la gestione domiciliare dell'INR è difficoltosa). In ogni caso, **non misurare l'INR subito dopo una dose di apixaban**, poiché i DOAC anti-Xa possono falsare il valore di INR durante le prime ore post-dose[7].

**Dosaggio warfarin:** quando si inizia warfarin (sia con EBPM che in overlap con DOAC), si utilizza la dose abituale iniziale (es. 5 mg/die, o 2–3 mg in anziani/fraili) e si titola in base all'INR. Ricordare che servono in media ~**5 giorni** di terapia con warfarin per ottenere un effetto anticoagulante pieno (INR stabilmente  $\geq 2$ )<sup>[14][15]</sup>; durante questo periodo l'EBPM garantisce l'anticoagulazione. Warfarin richiede sovrapposizione con EBPM per **almeno 5 giorni e fino a 24-48 ore dopo aver raggiunto INR terapeutico** per due controlli consecutivi, come da pratica standard di bridging iniziale<sup>[14]</sup>.

### Tabella – Switch Warfarin ↔ Apixaban

Scenario di switch	Procedura raccomandata
<b>Da Warfarin ad Apixaban</b>	Sospendere warfarin e monitorare INR quotidianamente. Iniziare apixaban (dose standard 5 mg BID, o 2,5 mg BID se criteri di riduzione) non appena l'INR scende $< 2,0$ <sup>[8]</sup> . <i>Nota:</i> assicurarsi che l'indicazione sia appropriata (es. FA non valvolare, TEV) e che non vi siano controindicazioni (es. insuff. renale grave, protesi valvolari).
<b>Da Apixaban a Warfarin</b>	Sospendere apixaban e <b>iniziare warfarin con bridging:</b> somministrare EBPM a dose terapeutica al momento in cui sarebbe dovuta la prossima dose di apixaban <sup>[12]</sup> . Proseguire warfarin + EBPM sovrapposti per $\geq 5$ giorni, controllando l'INR <i>prima</i> delle dosi di apixaban. Quando l'INR pre-dose raggiunge $\geq 2,0$ , interrompere sia apixaban (già sospeso) che l'EBPM e continuare con il solo warfarin <sup>[7]</sup> . Alternativamente (basso rischio), sovrapporre apixaban e warfarin per ~2 giorni, misurare INR prima della dose di apixaban; sospendere apixaban quando INR $\geq 2,0$ <sup>[16]</sup> .

## Rivaroxaban e Warfarin

**Warfarin → Rivaroxaban:** sospendere warfarin e attendere calo dell'INR. Rivaroxaban (inibitore del fattore Xa, somministrazione **once daily**) può essere avviato **quando l'INR scende  $\leq 2,5-3,0$** , secondo le varie fonti<sup>[8]</sup>. Per maggior cautela molti clinici attendono INR  $< 2,5$  prima di iniziare. Appena l'INR è  $\leq 2,5$ , somministrare rivaroxaban alla dose indicata: nella FA non valvolare la dose è **20 mg una volta al giorno** (con il pasto principale)<sup>[17][18]</sup>, ridotta a **15 mg die** se ClCr 15–49 mL/min (in FA)<sup>[17]</sup>. Nel TEV la dose è 20 mg die dopo la fase iniziale; se il paziente sta passando da warfarin dopo  $\geq 3$  settimane dal tromboembolismo acuto, non è necessario il dosaggio di attacco perché era già anticoagulato, quindi 20 mg die direttamente (o 15 mg se indicato per funzione renale)<sup>[19]</sup>. **Nota:** rivaroxaban va assunto *con cibo* (alimenti) per ottimizzarne l'assorbimento alle dosi di 15 e 20 mg<sup>[20]</sup>. Evitare l'avvio di rivaroxaban se l'INR è ancora sopra soglia, dato che la co-somministrazione con warfarin potrebbe portare a eccesso di anticoagulazione.

**Rivaroxaban → Warfarin:** il rivaroxaban ha emivita ~5–13 ore (dipendente dall'età e funzione renale). Anche in questo caso, per garantire copertura nel passaggio a warfarin è raccomandato **bridging con EBPM**. Schema: **sospendere rivaroxaban e iniziare warfarin + EBPM** (dose terapeutica) **dal momento della successiva dose prevista di rivaroxaban**<sup>[12]</sup>. Continuare la sovrapposizione di warfarin con EBPM per almeno 5 giorni, controllando l'INR quotidianamente:

l'INR va misurato immediatamente prima della dose successiva di rivaroxaban (che non viene più data) per evitare interferenze del farmaco residuo[7]. Quando l'INR raggiunge  $\geq 2,0$ , sospendere l'EBPM e proseguire solo warfarin[12]. Durante la fase di sovrapposizione, *non somministrare rivaroxaban* (ci si affida all'EBPM per la copertura anticoagulante fino a efficacia di warfarin). Anche per rivaroxaban, in pazienti selezionati a basso rischio, è teorizzabile la sovrapposizione diretta rivaroxaban + warfarin senza eparina, misurando INR a valle, ma ciò è meno validato e complicato dal fatto che rivaroxaban può elevare l'INR in modo non lineare. Dunque il bridging con eparina rimane l'approccio più sicuro e consigliato nella pratica clinica[21].

### Tabella – Switch Warfarin ↔ Rivaroxaban

Scenario di switch	Procedura raccomandata
<b>Da Warfarin a Rivaroxaban</b>	Sospendere warfarin e misurare INR dopo ~2 giorni. Iniziare rivaroxaban (dose standard <b>20 mg die con cibo</b> , o 15 mg die se ClCr <50 mL/min) <b>quando INR <math>\leq 2,5</math></b> (idealmente <2,5)[8]. <i>Nota:</i> se INR è compreso tra 2,5 e 3,0, alcune linee guida consentono di iniziare comunque rivaroxaban, ma è prudente attendere che scenda <2,5 salvo urgenze. Nessun bridging necessario.*
<b>Da Rivaroxaban a Warfarin</b>	Sospendere rivaroxaban e iniziare <b>warfarin + EBPM</b> a dose piena alla successiva schedula di rivaroxaban[12]. Continuare la somministrazione concomitante di warfarin ed EBPM per $\geq 5$ giorni, controllando l'INR quotidianamente immediatamente prima dell'ora della dose di rivaroxaban[7]. Quando l'INR raggiunge almeno 2,0, sospendere l'EBPM e proseguire solo con warfarin (target INR 2–3).

## Dabigatran e Warfarin

**Warfarin → Dabigatran:** sospendere warfarin e attendere INR <2,0 prima di iniziare dabigatran[8]. Dabigatran (inibitore diretto della trombina) viene somministrato **2 volte al giorno**; nella FA la dose standard è **150 mg BID**, ridotta a **110 mg BID** nei pazienti  $\geq 80$  anni **oppure** con alto rischio emorragico (ad es. età  $\geq 75$  con fragilità o comorbidità)[22]. *Importante:* dabigatran è escluso per ClCr <30 mL/min (viene eliminato per ~80% via reni)[2]. Quindi in pazienti con moderata insufficienza renale (ClCr 30–50) valutare l'uso della dose ridotta 110 mg BID; se ClCr <30, **non utilizzare dabigatran**. Quando si interrompe warfarin, l'INR potrebbe restare falsamente elevato se misurato con dabigatran già iniziato, perché dabigatran può allungare leggermente l'aPTT/INR, ma questo non riflette un effetto anti-vitamina K. Per tale ragione, è sufficiente verificare che l'INR sia <2 prima di iniziare dabigatran, dopodiché non è necessario monitorare INR (il dabigatran non richiede monitoraggio di routine).

**Dabigatran → Warfarin:** a differenza dei DOAC anti-Xa, nel passaggio da dabigatran a warfarin è possibile **sovrapporre dabigatran e warfarin direttamente**, senza usare EBPM, modulando la durata della sovrapposizione in base alla funzione renale. Questo perché il dabigatran, avendo emivita relativamente breve ma variabile con la ClCr, può essere mantenuto in terapia mentre l'effetto di warfarin si instaura. Le linee guida del produttore suggeriscono il seguente schema[23]:

- **ClCr  $\geq 50$  mL/min:** iniziare warfarin **3 giorni prima** di interrompere dabigatran. Somministrare dabigatran e warfarin in parallelo per 3 giorni, poi sospendere dabigatran (nel giorno 4) continuando con warfarin.
- **ClCr 30–50 mL/min:** iniziare warfarin **2 giorni prima** di interrompere dabigatran (sovrapposizione di 2 giorni)[23].
- **ClCr 15–30 mL/min:** iniziare warfarin **1 giorno prima** di interrompere dabigatran (sovrapposizione 1 giorno)[24].

(Dabigatran non è in genere utilizzato se ClCr  $< 15$  mL/min, dunque nessuna raccomandazione in tal caso)[24]. In tutti i casi sopra, il dabigatran va continuato alla dose abituale durante la sovrapposizione e l'INR deve essere misurato immediatamente prima della dose di dabigatran nei giorni di co-terapia, per evitare interferenze[7]. Warfarin intanto va titolato secondo INR (ricordando che il dabigatran può contribuire un po' all'INR misurato; l'effetto di warfarin sull'INR si manifesterà pienamente dopo che dabigatran è sospeso)[8]. Dopo la sospensione di dabigatran, continuare warfarin da solo, con monitoraggio frequente finché l'INR si stabilizza nel range 2–3. In alternativa a questo schema, alcuni centri possono preferire **interrompere dabigatran e “bridgiare” con EBPM** finché warfarin raggiunge INR terapeutico, soprattutto se vi è preoccupazione emorragica; tuttavia, tale pratica può esporre a scopertura se non sincronizzata bene, dato che il dabigatran ha breve emivita. Lo schema di sovrapposizione graduata descritto sopra è concepito per evitare periodi senza anticoagulazione (overlap prolungato)[21].

#### Tabella – Switch Warfarin ↔ Dabigatran

Scenario di switch	Procedura raccomandata
<b>Da Warfarin a Dabigatran</b>	Sospendere warfarin e attendere INR $< 2,0$ prima di iniziare dabigatran[8]. Avviare dabigatran alla dose appropriata (150 mg BID; oppure 110 mg BID se età $\geq 80$ anni o alto rischio sanguinamento)[22]. <i>Nota:</i> verificare la funzione renale (controindicato se ClCr $< 30$ mL/min). Non è necessario alcun bridging: mantenere la copertura con warfarin finché INR $\geq 2$ , poi iniziare dabigatran quando INR scende sotto 2.
<b>Da Dabigatran a Warfarin</b>	Proseguire dabigatran sovrapponendo <b>warfarin</b> per un periodo variabile in base alla ClCr, poi sospendere dabigatran[23]. <b>ClCr <math>\geq 50</math>:</b> iniziare warfarin 3 giorni prima di stop dabigatran; <b>ClCr 30–50:</b> iniziare warfarin 2 giorni prima; <b>ClCr 15–30:</b> iniziare warfarin 1 giorno prima[23]. Misurare l'INR quotidianamente prima della dose di dabigatran durante la sovrapposizione[7]. Sospeso dabigatran, continuare solo warfarin con monitoraggio INR frequente fino a stabilizzazione (target 2–3).

## Edoxaban e Warfarin

**Warfarin → Edoxaban:** sospendere warfarin e attendere che l'INR scenda  $\leq 2,5$  prima di iniziare edoxaban[8]. Edoxaban (inibitore Xa, una somministrazione die) si dosa **60 mg una volta al giorno**; occorre però utilizzare la **dose ridotta 30 mg die** se il paziente presenta almeno una

delle seguenti condizioni: **ClCr 30–50 mL/min**, oppure **peso ≤60 kg**, oppure uso concomitante di inibitori potenti della P-gp (es. dronedarone, eritromicina, ciclosporina, ketoconazolo)[6]. È importante notare che *edoxaban non andrebbe utilizzato nei pazienti con ClCr >95 mL/min* in prevenzione dell'ictus nella FA, a causa di un'efficacia ridotta osservata in questo sottogruppo[20]. In tali casi, meglio scegliere un altro DOAC o warfarin. Dato che edoxaban non richiede fase di induzione (eccetto nella TEV acuta dove i primi 5-7 giorni si impiega eparina), se il paziente proveniva da warfarin non serve bridging: basta iniziare edoxaban al momento giusto. Assicurarsi che l'INR sia sotto 2,5 prima della prima dose di edoxaban.

**Edoxaban → Warfarin:** il produttore di edoxaban **prevede uno schema specifico di sovrapposizione** senza ricorrere a eparina. In pazienti che assumono edoxaban **60 mg die**, si **riduce la dose a 30 mg die e contemporaneamente si inizia warfarin**[25]. In chi assumeva **30 mg die**, si riduce a 15 mg die al momento di aggiungere warfarin[25]. In altre parole, si continua edoxaban a metà dose mentre si introduce warfarin. Durante questa **sovrapposizione edoxaban-warfarin**, si controlla l'INR almeno una volta alla settimana (o anche ogni 2-3 giorni inizialmente). **Quando l'INR raggiunge ≥2,0**, misurato immediatamente prima della dose successiva di edoxaban, **si interrompe edoxaban** e si prosegue solo warfarin[25]. Questo metodo consente una transizione graduale mantenendo l'effetto anticoagulante: edoxaban in dose ridotta evita di sovra-elevare l'INR ma garantisce copertura mentre warfarin fa effetto. In alternativa, anche per edoxaban è possibile *non* fare overlap e usare bridging eparinico come per rivaroxaban/apixaban (cioè sospendere edoxaban e iniziare EBPM + warfarin fino a INR stabile). Tuttavia, lo schema di **riduzione a metà dose + warfarin** è stato studiato (ad esempio nello studio ENGAGE AF) ed è raccomandato per semplificare il passaggio[26]. È comunque fondamentale misurare l'INR a valle (prima della dose di edoxaban) durante la co-somministrazione, poiché edoxaban può falsare l'INR se misurato a breve distanza dall'assunzione.

#### Tabella – Switch Warfarin ↔ Edoxaban

Scenario di switch	Procedura raccomandata
<b>Da Warfarin a Edoxaban</b>	Sospendere warfarin e monitorare INR. Iniziare edoxaban (dose standard <b>60 mg die</b> , ridotta a 30 mg die se peso ≤60 kg, ClCr 30–50 mL/min o uso di potenti inibitori P-gp) appena l'INR scende <b>≤2,5</b> [8]. <i>Nota:</i> evitare edoxaban se ClCr >95 mL/min (FA) per efficacia ridotta[20].
<b>Da Edoxaban a Warfarin</b>	<b>Ridurre la dose di edoxaban alla metà</b> e iniziare contestualmente warfarin[25]. Mantenere la co-terapia con edoxaban a metà dose + warfarin per il tempo necessario affinché l'INR (misurato prima della dose successiva di edoxaban) raggiunga <b>≥2,0</b> [25]. A quel punto, sospendere edoxaban e continuare solo warfarin con monitoraggio INR frequente fino a stabilizzazione. Esempio: edoxaban 60 mg → 30 mg + warfarin finché INR≥2; edoxaban 30 mg → 15 mg + warfarin finché INR≥2[25]. Se preferito, in alternativa è possibile usare bridging con EBPM invece di sovrapporre (sospendere edoxaban e avviare EBPM + warfarin), ma il metodo della mezza dose è efficace e evita periodi di scopertura.[16]



## Raccomandazioni per popolazioni particolari

Alcune categorie di pazienti richiedono ulteriori considerazioni durante lo switch tra warfarin e DOAC:

### Insufficienza renale

La funzione renale influenza fortemente la scelta e il dosaggio dei DOAC, e condiziona anche la strategia di switch. In **insufficienza renale moderata-grave**, warfarin potrebbe essere preferibile per sicurezza, poiché i DOAC (specialmente dabigatran ed edoxaban) sono parzialmente eliminati per via renale. **Dabigatran** è controindicato se  $\text{ClCr} < 30 \text{ mL/min}$  e va usato con cautela (110 mg BID) se  $\text{ClCr} 30\text{--}50 \text{ mL/min}$ [2]. **Edoxaban, rivaroxaban e apixaban** sono controindicati sotto i  $15 \text{ mL/min}$ [2]; apixaban tuttavia è stato utilizzato a dose ridotta (2.5 mg BID) in pazienti in dialisi, sotto stretta supervisione, ma ciò è off-label. In pazienti con  $\text{ClCr} < 15 \text{ mL/min}$  o in dialisi, l'opzione più sicura rimane warfarin (o eparina a basso peso molecolare). Durante la conversione *da DOAC a warfarin* in pazienti con ridotta  $\text{ClCr}$ , come visto, occorre prolungare la sovrapposizione (dabigatran) o utilizzare bridging con EBPM per compensare l'eliminazione più lenta del DOAC. Viceversa, nello *switch da warfarin a DOAC* in un paziente con insufficienza renale, assicurarsi di **scegliere un DOAC appropriato alla  $\text{ClCr}$**  e dose corretta (ad es. ridurre dose di DOAC se  $\text{ClCr}$  al limite del range).

### Pazienti anziani e fragili

Nei pazienti molto anziani, di basso peso o ad alto rischio emorragico, può essere preferibile mantenere o passare a un regime che garantisca stretto monitoraggio (warfarin) *oppure* utilizzare dosaggi ridotti di DOAC quando appropriato. Ad esempio, **apixaban 2,5 mg BID** è indicato se  $\geq 80$  anni e peso  $\leq 60 \text{ kg}$  (con un altro criterio aggiuntivo soddisfatto)[5]; **dabigatran 110 mg BID** è raccomandato  $\geq 80$  anni[22] (ed è un'opzione 75–80 anni se alto rischio di sanguinamento). **Rivaroxaban** non ha un aggiustamento specifico per età, ma gli anziani tendono ad avere  $\text{ClCr}$  più bassa quindi potrebbero rientrare nell'indicazione di dose 15 mg die se  $\text{ClCr} < 50$ . **Warfarin** negli anziani può essere difficile da gestire per l'interazione con diete e polifarmacia, tuttavia consente di aggiustare il livello anticoagulante misurando l'INR. In caso di switch, è bene rivalutare l'idoneità del paziente al DOAC: ad esempio, un paziente molto anziano con frequenti cadute potrebbe beneficiare di mantenere warfarin (che ha antidoto consolidato) piuttosto che passare a DOAC, oppure se già su DOAC potrebbe essere lasciato su quello se ben tollerato. In sintesi, **personalizzare la decisione di switch** considerando fragilità, aderenza (i DOAC richiedono assunzione regolare, data la breve emivita) e possibilità di monitoraggio.

### Obesità e peso elevato

Nei pazienti con peso molto elevato (ad es.  $>120\text{--}150 \text{ kg}$ ), i dati sull'efficacia dei DOAC sono limitati. Le linee guida ISTH suggeriscono cautela se peso  $>120 \text{ kg}$  o  $\text{BMI} > 40$ , poiché i livelli plasmatici di DOAC potrebbero essere inferiori; in questi casi alcuni preferiscono warfarin che è monitorabile[27]. Se si decide il switch da warfarin a DOAC in un paziente obeso, è opportuno informarlo riguardo la minore evidenza disponibile e monitorare eventuali recidive tromboemboliche. **Edoxaban** in particolare non va usato in FA se peso molto alto con  $\text{ClCr} > 95 \text{ mL/min}$  (vedi sopra). In caso di *peso molto basso* ( $< 50 \text{ kg}$ ), invece, i DOAC possono portare a

concentrazioni più elevate: dabigatran 110 mg è raccomandato in soggetti <50 kg con altri fattori di rischio emorragico[28], edoxaban richiede la riduzione a 30 mg se ≤60 kg[6]. Warfarin, essendo dosato su INR, tiene conto automaticamente delle differenze farmacocinetiche nei pazienti molto magri o obesi (poiché la dose viene titolata all'effetto).

## Valvulopatie e protesi valvolari

Come accennato, i **DOAC sono controindicati nei portatori di protesi valvolari meccaniche** e nella **stenosi mitralica reumatica moderata-severa**, condizioni in cui la fibrillazione atriale è definita “valvolare”. In questi pazienti **non bisogna effettuare switch da warfarin a DOAC** perché warfarin rimane l'unica terapia orale efficace[1]. Anzi, l'unico caso di switch può essere al contrario: paziente erroneamente messo su DOAC con protesi meccanica *deve passare a warfarin*. In tal caso, interrompere subito il DOAC e iniziare eparina (es. eparina non frazionata EV in ospedale) fino a raggiungere un INR terapeutico con warfarin. Nei pazienti con *bioprotesi valvolari* invece i DOAC possono essere usati (ad esempio dopo >3 mesi dall'impianto di bioprotesi in posizione mitralica o aortica, se c'è FA). Comunque, ogni situazione di valvulopatia significativa va valutata individualmente. **Non switchare** a DOAC se il target INR del warfarin era >3 (es. alcune protesi meccaniche mitraliche richiedono INR 2,5–3,5)[29].

## Sindrome da antifosfolipidi (APS)

Nei pazienti con trombosi pregressa associata a **sindrome da antifosfolipidi** ad alto rischio (tripla positività anticorpi), i DOAC hanno mostrato risultati inferiori al warfarin in alcuni studi. È dunque sconsigliato passare a DOAC in questi pazienti, e anzi in molti casi un paziente APS in trattamento con DOAC dovrebbe essere ricondotto a warfarin[30]. Se per qualche motivo si effettua lo switch da DOAC a warfarin in APS, assicurarsi di fare un bridging adeguato (alto rischio trombotico!). Viceversa, un paziente APS stabile in TAO con warfarin non andrebbe portato a DOAC perché il rischio di eventi trombotici potrebbe aumentare. In generale, **warfarin è il trattamento di scelta nell'APS**, specialmente se Lupus anticoagulant, anticardiolipina e anti-β2GPI sono positivi (tripla positività)[30].

## Gravidanza e allattamento

**Warfarin è teratogeno** (particolarmente nel 1° trimestre) e i DOAC **attraversano la placenta** e possono causare complicanze fetali; inoltre non vi sono antidoti ben studiati nei neonati. Pertanto, *nessuno* di questi farmaci è adatto in gravidanza. Una donna in età fertile su anticoagulanti orali deve essere informata e, se pianifica gravidanza o resta incinta, occorre **switchare a eparina** (tipicamente EBPM a dose terapeutica) il più presto possibile[3]. Questo non è uno switch bidirezionale come gli altri, ma è importante ricordare che né DOAC né warfarin dovrebbero essere usati in gravidanza (fanno eccezione rarissimi casi di warfarin in donne con meccaniche ad altissimo rischio, gestite da centri specialistici). Durante l'allattamento i DOAC sono sconsigliati (passano nel latte), mentre warfarin può essere utilizzato (non passa significativamente nel latte); tuttavia spesso si preferisce EBPM durante l'allattamento nelle donne che erano in terapia anticoagulante. In sintesi, **gravidanza**: switch da warfarin/DOAC → EBPM; **post-partum**: valutare ritorno a warfarin (sicuro in allattamento) o DOAC (se non allatta).



## Interazioni farmacologiche

Prima di ogni switch, valutare la terapia farmacologica concomitante. Warfarin ha numerose interazioni (alimentari e farmacologiche) ma anche i DOAC interagiscono con vari farmaci tramite CYP3A4 e P-gp. Ad esempio, **apixaban e rivaroxaban** non vanno usati con potenti inibitori del CYP3A4/P-gp (ketoconazolo, itraconazolo, ritonavir, etc.) per rischio di sovra-anticoagulazione[31][32]. **Edoxaban** richiede dimezzamento dose con dronedarone, eritromicina, ecc. come già notato[6]. Se un paziente in warfarin veniva mantenuto in range terapeutico solo con dosi molto alte o molto basse a causa di interazioni, attenzione nel passarlo a DOAC (potrebbe avere variazioni di livello). D'altro canto, se un paziente ha difficoltà col warfarin per interazioni (es. terapia con amiodarone, che aumenta sensibilità al warfarin), il passaggio a DOAC può essere vantaggioso. In sintesi: controllare sempre interazioni su repertori aggiornati prima del cambio e dopo, aggiustando la scelta del farmaco o la dose. In caso di dubbi, consultare uno specialista ematologo o un centro trombotici.

## Monitoraggio dell'INR e bridging

**Monitoraggio INR:** il warfarin richiede monitoraggio regolare dell'INR, tipicamente con target 2,0–3,0 nella maggior parte delle indicazioni (FA, TEV non complicato). Durante le fasi di conversione, il ruolo dell'INR è centrale quando si introduce o si rimuove warfarin. Alcune indicazioni pratiche:

- **Switch da warfarin a DOAC:** misurare l'INR poco prima di iniziare il DOAC, per assicurarsi che sia sotto la soglia richiesta (es.  $<2$ )[8]. Se l'INR è ancora lievemente sopra 2 (es. 2,2), si può decidere di ricontrollarlo il giorno successivo prima di iniziare il DOAC, oppure – in base alle linee guida EHRA – iniziare comunque il DOAC il giorno stesso se INR non eccessivamente alto (2–2,5)[33]. In generale, però, è preferibile non affrettare l'inizio del DOAC finché  $INR \geq 2,5$  per ridurre il rischio di sovrapposizione anticoagulante. Una volta iniziato il DOAC, **non serve più controllare l'INR** (INR e aPTT non sono affidabili per monitorare l'effetto dei DOAC e non vanno usati a questo scopo[34]). Un'eccezione: se si sospetta non aderenza al DOAC o recidiva di trombotici, si potrebbero valutare test specifici (es. dosaggio anti-Xa per rivaroxaban/apixaban, o ECA test per dabigatran) ma non l'INR.
- **Switch da DOAC a warfarin:** richiede monitoraggio INR più complesso. Se si è scelto di usare **sovrapposizione DOAC-warfarin**, come per dabigatran ed edoxaban, è fondamentale misurare l'INR **appena prima** della dose successiva di DOAC (nel periodo di overlap)[7]. Questo perché il DOAC in circolo può falsare verso l'alto l'INR se misurato a poche ore dalla sua assunzione, dando un'impressione di anticoagulazione maggiore di quella dovuta al warfarin. Ad esempio, in overlap con dabigatran, finché il dabigatran non è sospeso, l'INR target da raggiungere (pre-dose) potrebbe essere leggermente inferiore al 2 per garantire che, una volta smaltito il dabigatran, l'INR per effetto del solo warfarin sia nel range desiderato[7]. In pratica, alcuni suggeriscono di ottenere un INR pre-dose  $\sim 2,0$ – $2,5$  prima di interrompere il DOAC. Se invece si esegue **bridging con EBPM e warfarin** (come per rivaroxaban/apixaban), l'INR va controllato quotidianamente (o ogni 2 giorni) durante la sovrapposizione warfarin+EBPM, fino a due valori consecutivi in range

terapeutico ( $\geq 2$ ) che permettano di sospendere l'eparina[35]. Dopo la transizione completa a warfarin, seguiranno controlli frequenti dell'INR (es. 2 volte a settimana inizialmente) finché stabile, quindi si può tornare al monitoraggio routinario (mensile o ogni 2-4 settimane a seconda della stabilità).

**Bridging con eparina:** per *bridging* si intende l'uso temporaneo di un anticoagulante parenterale (es. eparina) per coprire un paziente quando la terapia orale è insufficiente o sospesa. Nel contesto dello switch terapeutico:

- Come visto, **bridging è raccomandato nel passaggio da un DOAC anti-Xa (rivaroxaban, apixaban) a warfarin**[12]. Si usa usualmente **EBPM a dosaggio terapeutico** (es. enoxaparina 1 mg/kg ogni 12 ore, oppure 1,5 mg/kg die) iniziata al momento in cui sarebbe dovuta la dose del DOAC e continuata finché warfarin non è efficace (INR terapeutico)[12]. In alternativa, in contesti ospedalieri o ad alto rischio si può usare **eparina non frazionata EV** per un controllo più fine, soprattutto se c'è rischio di dover sospendere rapidamente per procedura invasiva.
- **Bridging non è in genere necessario** quando si passa **da warfarin a DOAC**, perché basta far partire il DOAC non appena l'effetto di warfarin cala (INR sotto soglia). Tuttavia, se per qualche ragione l'INR tarda a scendere e il paziente è ad altissimo rischio trombotico (es. recente TEV <1 mese, valvola meccanica), si *potrebbe* considerare di coprire con EBPM in quella finestra di latenza. Ad esempio, paziente con trombosi recente su warfarin che deve passare a DOAC: se l'INR rimane >2 per diversi giorni dopo stop warfarin, probabilmente il paziente è comunque protetto; se invece l'INR scende rapidamente ma per qualche motivo non si può ancora iniziare il DOAC, l'uso di EBPM temporanea garantisce copertura. In pratica, situazioni del genere sono rare: nella maggior parte dei casi si sincronizza lo start del DOAC con il decadimento dell'INR di warfarin.
- **Bridging peri-procedurale:** Sebbene esuli dallo specifico dello switch cronico, giova ricordare che se un paziente deve sospendere **warfarin** per un intervento chirurgico, la necessità di bridging con eparina dipende dal suo rischio tromboembolico (es. in FA alto rischio, valvola meccanica mitralica – sì bridging; FA a basso rischio – no bridging, etc.). Nel caso dei **DOAC**, data la loro breve emivita, di solito *non* si fa bridging pre-operatorio (basta sospenderli 24-48 ore prima, a seconda del rischio e funzione renale)[36]. Dopo l'intervento, se il DOAC non può essere ripreso subito per rischio emostatico, si può considerare bridging con EBPM finché non è sicuro riprendere il DOAC. Queste decisioni vanno prese caso per caso considerando rischio trombotico vs emorragico.

## Conclusioni

Il **medico di medicina generale** gioca un ruolo chiave nell'implementare in sicurezza il passaggio tra terapie anticoagulanti orali. È essenziale seguire protocolli basati sull'evidenza: attendere i tempi giusti (INR sotto soglia per iniziare un DOAC, sovrapposizioni adeguate per introdurre warfarin), utilizzare dosi corrette dei farmaci e prevedere aggiustamenti nei pazienti con caratteristiche particolari. Riassumendo:

- *Switch da warfarin ai DOAC*: sospendere warfarin, iniziare il DOAC scelto quando INR <2 (o soglia specifica)[8], con dose appropriata all'indicazione e ai fattori del paziente (età, peso, ClCr). Niente bridging richiesto in generale. Monitorare clinicamente il paziente nei primi giorni per segni di sanguinamento o trombosi.
- *Switch da DOAC a warfarin*: pianificare la transizione tenendo conto dell'emivita del DOAC. Nella maggior parte dei casi, **overlap con EBPM** è la strategia più sicura (sospendi DOAC, inizi warfarin + eparina fino a INR terapeutico)[12]. Per dabigatran ed edoxaban sono disponibili strategie di sovrapposizione diretta con warfarin (come da schemi sopra) per evitare scoperture[37][25]. In ogni caso, monitorare attentamente l'INR e le condizioni del paziente durante la transizione.
- *Popolazioni speciali*: evitare DOAC in condizioni non studiate (valvole meccaniche, APS)[1], aggiustare le dosi secondo la funzionalità renale ed età[5][6], e non esitare a mantenere warfarin se il paziente era ben controllato e le circostanze lo consigliano (es. comorbidità multiple, scarsa aderenza probabile ai dosaggi DOAC).

Una gestione attenta dello switch garantisce che i pazienti beneficino dei vantaggi di ciascun farmaco (es. minori interazioni e niente INR con i DOAC, o maggior controllo con warfarin) **senza aumentare i rischi** legati alla transizione. Per ulteriori dettagli o in situazioni complesse, il MMG dovrebbe consultare un centro trombosi o lo specialista ematologo di riferimento. Con questi accorgimenti, il passaggio tra warfarin e DOAC può essere effettuato in modo sicuro ed efficace nella pratica clinica quotidiana.

**Fonti:** Linee guida internazionali e italiane sul management della terapia anticoagulante orale[8][9], dati registrativi e schede tecniche dei farmaci[5][6], e raccomandazioni di società scientifiche (es. **American Society of Hematology, FCSA**). Le procedure illustrate sono derivate da evidenze aggiornate e dal consenso degli esperti[21]. Si raccomanda di tener presente eventuali aggiornamenti futuri delle linee guida e di personalizzare la strategia di switch al contesto clinico del singolo paziente.

---

[1] [10] PowerPoint Presentation

[https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/warfarin\\_to\\_doac\\_switch.pdf](https://www2.gov.bc.ca/assets/gov/health/health-drug-coverage/pharmacare/warfarin_to_doac_switch.pdf)

[2] [5] [6] [8] [11] [17] [18] [19] [20] [22] [28] [31] [32] [33] Microsoft Word - FINAL guidance on safe switching of warfarin to DOAC COVID-19 Mar 2020

<https://www.rpharms.com/Portals/0/RPS%20document%20library/Open%20access/Coronavirus/FINAL%20Guidance%20on%20safe%20switching%20of%20warfarin%20to%20DOAC%20COVID-19%20Mar%202020.pdf?ver=2020-03-26-180945-627>

[3] [4] [27] [29] [30] GGC Medicines - Appropriate and Safe Conversion from Warfarin to a DOAC

<https://handbook.ggcmedicines.org.uk/guidelines/cardiovascular-system/appropriate-and-safe-conversion-from-warfarin-to-a-doac/>

[7] [12] [13] [16] [21] [23] [24] [25] [26] [37] [cardiq.org](https://cardiq.org)

<https://cardiq.org/wp-content/uploads/2025/06/Table-7.4-Switching-from-DOACs-to-warfarin.pdf>

[9] [36] [simg.it](https://www.simg.it)

[https://www.simg.it/Riviste/rivista\\_simg/2015/01\\_2015/3.pdf](https://www.simg.it/Riviste/rivista_simg/2015/01_2015/3.pdf)

[14] [35] Warfarin Dosing and Time Required to Reach Therapeutic ... - NIH

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5204184/>

[15] Outpatient Management of Anticoagulation Therapy - AAFP

<https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2007/0401/p1031.html>

[34] [PDF] NOTA 97 – Allegato 2 | AIFA

<https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1728116/nota-97-all-2.pdf>