

GUIDA ALLA GESTIONE DEL WARFARIN PER IL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

Federazione Centri per la diagnosi della trombosi e Sorveglianza delle terapie Antitrombotiche (FCSA)

INTRODUZIONE

Il warfarin (Coumadin®) rimane l'anticoagulante orale più utilizzato in Italia, con circa il 20% dei pazienti in terapia anticoagulante che assume un antagonista della vitamina K. Nonostante l'introduzione dei NAO/DOAC, il warfarin resta indicato in condizioni specifiche ad alto rischio trombotico (protesi valvolari meccaniche, fibrillazione atriale valvolare, sindrome da anticorpi antifosfolipidi).

Principio fondamentale: La gestione ottimale del warfarin richiede un equilibrio tra efficacia antitrombotica e rischio emorragico, attraverso il monitoraggio periodico dell'INR e l'adeguamento posologico mirato.

FASE DI INDUZIONE DELLA TERAPIA

Valutazioni Pre-trattamento

Prima di iniziare il warfarin è **obbligatorio** controllare:

- Emocromo completo (emoglobina, piastrine)
- Funzionalità epatica e renale (transaminasi, creatinina)
- Tempo di protrombina (PT) e aPTT basali
- Stratificazione del rischio tromboembolico ed emorragico

Programma Educazionale del Paziente

Elementi essenziali da comunicare:

1. **Assunzione quotidiana:** Preferibilmente in tarda serata per permettere correzioni immediate in base all'INR del giorno
2. **Dieta libera:** Non sono necessarie restrizioni dietetiche rigide. Il paziente deve seguire un'alimentazione regolare e bilanciata
3. **Segnalare variazioni:** Cambi dietetici importanti (diete ipocaloriche, vegetariane), malattie intercorrenti, nuovi farmaci
4. **Monitoraggio:** Controllare urine e feci per individuare precocemente sanguinamenti
5. **Documentazione:** Fornire libretto cartaceo o elettronico con valori INR, dosaggi e date dei controlli
6. **Tessera anticoagulante:** Carta da portare sempre con sé che indichi la TAO in corso

Schemi di Induzione secondo FCSA

Tabella 1: Schemi di induzione del warfarin secondo caratteristiche del paziente

Popolazione	Dose iniziale	Primo controllo INR
Pazienti stabili	5 mg/die per 4 giorni	Giorno 5, poi ogni 4-6 giorni nelle prime 2 settimane
Anziani oltre 80 anni	5 mg/die per 3 giorni	Giorno 4, poi ogni 3-4 giorni nella prima settimana
Scompenso cardiaco, epatopatia, alto rischio emorragico, terapia con amiodarone	2,5 mg/die per 3 giorni	Giorno 4, controlli ravvicinati
Bambini	0,2 mg/kg/die per 2 giorni	Giorno 3, poi ogni 3-5 giorni

Nota importante: Non esiste una dose massima di warfarin. Il dosaggio terapeutico varia ampiamente (da 5 mg/settimana a oltre 100 mg/settimana). La dose mediana settimanale è circa 30 mg.

Uso dell'Eparina durante l'Induzione

Il warfarin necessita di **almeno 5 giorni** per ottenere un'anticoagulazione efficace. L'associazione con eparina a basso peso molecolare (EBPM) è indicata secondo il rischio tromboembolico:

Tabella 2: Strategia di copertura con EBPM durante induzione

Rischio	Strategia EBPM
ALTO (oltre 10% per anno)	EBPM a dose terapeutica piena per almeno 5 giorni e fino a INR in range per 24 ore
MODERATO (4-10% per anno)	EBPM a dose intermedia per almeno 5 giorni e fino a INR in range per 24 ore
BASSO (sotto 4% per anno)	EBPM a dose bassa-intermedia per almeno 5 giorni e fino a INR in range per 24 ore

Esempi di rischio alto: TEV acuta, FA con ictus recente (sotto 3 mesi), protesi valvolari meccaniche, sindrome antifosfolipidi.

GESTIONE DELL'INR SOTTOTERAPEUTICO (Paziente asintomatico)

Principi Generali

Prima di modificare il dosaggio, verificare e correggere cause potenziali:

- **Compliance:** Il paziente assume correttamente la terapia?
- **Orario:** L'assunzione avviene regolarmente?
- **Comprensione:** Il paziente/caregiver ha compreso lo schema posologico?
- **Interferenze:** Nuovi farmaci, cambi dietetici, alcol

INR Target 2.0-3.0 (es. FA, TEV)

Tabella 3: Gestione INR sottoterapeutico per target 2.0-3.0

Valore INR	Dose carico (giorno 1)	Aumento dose settimanale	Prossimo controllo	EBPM
1.8-1.9	Aumentare del 25% della dose abituale	NO	2 settimane	NO
1.5-1.7	Aumentare del 50% della dose abituale	Aumentare del 5-10%	1 settimana	Valutare dose intermedia se alto rischio
Sotto 1.5	Dose abituale x 2	Aumentare del 5-10%	5-7 giorni	Dose terapeutica se alto rischio

Note pratiche:

- Se dose settimanale 6,25 mg o meno, considerare redistribuzione della dose settimanale invece di aumentarla
- In caso di insufficienza renale grave (CrCl sotto 30 ml/min), preferire eparina non frazionata

INR Target 2.5-3.5 (es. protesi meccaniche)

Tabella 4: Gestione INR sottoterapeutico per target 2.5-3.5

Valore INR	Dose carico (giorno 1)	Aumento dose settimanale	Prossimo controllo	EBPM
2.3-2.4	Aumentare del 25% della dose abituale	NO	2 settimane	NO
1.8-2.2	Aumentare del 50% della dose abituale	Aumentare del 5-10%	1 settimana	NO
1.5-1.7	Aumentare del 50% della dose abituale	Aumentare del 5-10%	1 settimana	Dose intermedia
Sotto 1.5	Dose abituale x 2	Aumentare del 5-10%	5-7 giorni	Dose terapeutica

GESTIONE DELL'INR SOVRATERAPEUTICO (Paziente asintomatico, senza emorragia)

Principi Generali

Valutare sempre:

1. **Valore assoluto e relativo** dell'INR rispetto al limite superiore
2. **Rischio emorragico individuale**: età, comorbidità, storia di sanguinamenti, altri antiaggreganti
3. **Rischio tromboembolico**: della patologia di base

Cause da verificare e correggere:

- Errori di dosaggio
- Scarsa aderenza
- Malattie intercorrenti (gastroenterite, scompenso cardiaco acuto, epatopatia, tireotossicosi)
- Farmaci interferenti
- Consumo eccessivo di alcol

Strategia di Gestione

Tabella 5: Gestione INR sovraterapeutico senza sanguinamento

Valore INR	Intervento
INR sotto 5 (sopra range)	Giorno 1: Ridurre dose del 50% o sospendere in base al rischio emorragico. Dal giorno 2: Riprendere con dose ridotta del 5-10%. Controllo: Entro 1 settimana
INR 5-6	Giorno 1: Sospendere warfarin. Dal giorno 2: Riprendere con dose ridotta del 5-10%. Controllo: 3-5 giorni
INR oltre 6	Giorno 1: Sospendere warfarin + Vitamina K 1-2 mg per os. Giorno 2: Controllare INR. Se sotto 5 riprendere con dose ridotta 5-10%. Controllo: Entro 1 settimana. Nota: Se dose terapeutica sotto 12,5 mg/sett considerare sospensione anche al giorno 2

Vitamina K orale:

- Fiale pediatriche Konakion® 2 mg per os
- Normalizza INR in 18-24 ore
- **Sempre verificare INR 24 ore dopo** prima di riprendere il warfarin
- Non aumenta la resistenza successiva al warfarin se usata a basse dosi

Gestione delle Emorragie

Tabella 6: Gestione delle complicanze emorragiche

Tipo emorragia	Gestione
Emorragia minore	INR in range: Ricerca cause locali. INR 5-8: Sospendere TAO, controllo INR 24h, ripresa a dosi ridotte. Alternativa: Vit K 2 mg os. INR oltre 8: Sospendere 2 giorni, Vit K 3-5 mg os, controllo INR 48h
Emorragia maggiore	RICOVERO URGENTE. Sospendere warfarin. Complesso protrombinico (CCP): 20-40 UI/kg secondo INR. Vitamina K 10 mg ev lenta in 100 ml fisiologica. Obiettivo: INR sotto 1.5

STRATEGIE PRATICHE PER IL DOSAGGIO

Principi per Evitare Frazioni di Compresa

Obiettivo: Usare **compresse intere** o al massimo **mezze compresse** (Coumadin® 5 mg).

Dosaggi disponibili: Coumadin® 5 mg (divisibile in 2,5 mg).

Esempi di Schemi Settimanali Pratici

Tabella 7: Schemi posologici settimanali pratici

Dose settimanale target	Schema di distribuzione
17,5 mg/sett	2,5 mg x 7 giorni (1/2 compressa x 7)
22,5 mg/sett	2,5 mg x 4 giorni + 5 mg x 3 giorni
27,5 mg/sett	5 mg x 4 giorni + 2,5 mg x 3 giorni
30 mg/sett	5 mg x 6 giorni + 0 mg x 1 giorno OPPURE 5 mg x 5 giorni + 2,5 mg x 2 giorni
32,5 mg/sett	5 mg x 6 giorni + 2,5 mg x 1 giorno
35 mg/sett	5 mg x 7 giorni (1 compressa x 7)
37,5 mg/sett	5 mg x 6 giorni + 7,5 mg x 1 giorno (1 + 1/2 compressa 1 volta/sett)
40 mg/sett	5 mg x 5 giorni + 7,5 mg x 2 giorni
42,5 mg/sett	5 mg x 4 giorni + 7,5 mg x 3 giorni

Strategie di aggiustamento:

- Piccole variazioni (5-10%):** Ridistribuire la dose settimanale invece di modificarla
 - Esempio: Da 35 mg/sett (5 mg x 7) a 32,5 mg/sett (5 mg x 6 + 2,5 mg x 1)
- Se INR stabile con piccole oscillazioni:** Preferire ridistribuzione a modifiche della dose totale
- Pazienti con bassa dose (sotto 15 mg/sett):** Particolare attenzione, sono metabolizzatori lenti

Calcolo Rapido degli Aggiustamenti

Formula pratica per calcolare variazioni percentuali:

- +10% di 35 mg/sett** = $35 + 3,5 = 38,5$ mg → arrotondare a **37,5 o 40 mg/sett**
- 10% di 35 mg/sett** = $35 - 3,5 = 31,5$ mg → arrotondare a **30 o 32,5 mg/sett**

Regola: Preferire dosaggi che utilizzano compresse intere (5 mg) e mezze compresse (2,5 mg).

INTERAZIONI FARMACOLOGICHE CLINICAMENTE RILEVANTI

Farmaci che AUMENTANO l'INR (rischio di sovradosaggio)

Tabella 8: Farmaci che aumentano effetto anticoagulante

Farmaco	Gestione	Monitoraggio
Amiodarone	Riduzione dose warfarin 20-30% all'inizio. Aumento 60% alla sospensione. Effetto persiste 8 settimane dopo stop	Controllo INR ogni 2-3 settimane durante terapia. Controlli ravvicinati per 8 sett dopo sospensione
Fluconazolo	Riduzione immediata dose warfarin	Controllo INR dopo 2-3 giorni dall'inizio
Antibiotici (macrolidi, chinolonici, cotrimoxazolo)	Valutare riduzione dose	Controllo INR 3-5 giorni dopo inizio
FANS, ASA ad alte dosi	Evitare se possibile. Se necessario: monitoraggio stretto	Controllo INR 5-7 giorni dopo inizio. Attenzione al rischio emorragico gastrico

Farmaci che DIMINUISCONO l'INR (rischio di sotto-anticoagulazione)

Tabella 9: Farmaci che riducono effetto anticoagulante

Farmaco	Gestione	Monitoraggio
Rifampicina	Aumento dose warfarin fino al 100%. Alla sospensione: riduzione rapida in 5-8 giorni	Controllo INR ogni settimana fino a stabilizzazione. Controlli ravvicinati dopo stop
Carbamazepina, Fenobarbital	Aumento dose warfarin 50-100%	Controllo INR ogni 2-3 settimane
Vitamina K (integratori, alimenti fortificati)	Evitare integratori ad alto dosaggio	Controllo INR se cambio dietetico importante

Regola generale: Per ogni **nuovo farmaco** di cui non si conosca l'interazione, controllare INR dopo **5-7 giorni**.

FREQUENZA DEI CONTROLLI INR

Tabella 10: Frequenza raccomandata dei controlli INR

Fase/Situazione	Frequenza controllo INR
Fase di induzione	Ogni 2-3 giorni fino a stabilizzazione nel range per 3 volte consecutive
Prime 3 settimane	Settimanale
Primi 3 mesi	Almeno settimanale (raccomandato almeno nel primo mese)
Paziente stabile	Ogni 3-4 settimane (massimo 6 settimane)
INR instabile	Settimanale fino a 2-3 determinazioni consecutive in range
Nuovo farmaco interferente	5-7 giorni dopo inizio del farmaco
Malattia intercorrente	Controllo anticipato (3-5 giorni)
Cambio dietetico importante	Controllo anticipato (1 settimana)

Nota: Non superare mai 28 giorni tra un controllo e l'altro, anche in pazienti molto stabili.

SITUAZIONI PARTICOLARI

Gravidanza

- **Warfarin è CONTROINDICATO** nel primo trimestre (teratogeno) e dalla 36^a settimana
- **Strategia raccomandata:** EBPM per tutta la gravidanza
- **Opzione:** EBPM 1° trimestre, warfarin 2° trimestre fino a 38^a settimana, poi EBPM fino a 12 ore prima del parto
- **Allattamento:** Sicuro, il warfarin non passa nel latte materno

Anziani oltre 80 anni

- **Maggior rischio emorragico** (clearance ridotta del warfarin)
- **Dose iniziale:** 5 mg x 3 giorni, poi INR al giorno 4
- **Controlli più frequenti** nella fase di stabilizzazione
- **Particolare attenzione a:** politerapia, cadute, comorbidità

Insufficienza Renale

- **CrCl 30-50 ml/min:** Preferire riduzione dose EBPM (enoxaparina 0,5 mg/kg/die dose intermedia)
- **CrCl 15-30 ml/min:** Enoxaparina 1 mg/kg/die (dose terapeutica ridotta)
- **CrCl sotto 15 ml/min:** Eparina non frazionata

Scompenso Cardiaco Acuto

- **INR sovrat terapeutici frequenti** (ridotta clearance epatica)
- Controllare INR in caso di **peggioramento di edemi o dispnea**
- Dose iniziale ridotta: 2,5 mg/die

ALGORITMO DECISIONALE RAPIDO

INR Fuori Range: Cosa Fare?

VERIFICA SEMPRE PRIMA:

- Compliance (sta assumendo correttamente?)
- Nuovi farmaci o sospensioni recenti
- Cambi dietetici significativi
- Malattie intercorrenti
- Alcol

INR BASSO - Target 2-3

- **1.8-1.9:** Aumentare del 25% giorno 1, nessun aumento settimanale, controllo 2 settimane
- **1.5-1.7:** Aumentare del 50% giorno 1, aumentare del 5-10% settimanale, controllo 1 settimana
- **Sotto 1.5:** Raddoppio giorno 1, aumentare del 5-10% settimanale, controllo 5-7 giorni, valuta EBPM (rischio)

INR ALTO - Asintomatico

- **Sotto 5:** Ridurre del 50% o stop giorno 1, ridurre del 5-10% dose settimanale, controllo 1 settimana
- **5-6:** Stop giorno 1, ridurre del 5-10% dose dal giorno 2, controllo 3-5 giorni
- **Oltre 6:** Stop + Vit K 1-2 mg os, ridurre del 5-10% dose dal giorno 2, INR controllo giorno 2, controllo 1 settimana

NOTA 97 AIFA E PRESCRIZIONE

Dal 16 ottobre 2020, i **medici di medicina generale** possono prescrivere sia AVK (warfarin, acenocumarolo) che NAO/DOAC per la fibrillazione atriale non valvolare (FANV).

Requisiti per la prescrizione MMG:

- Accesso al sistema Tessera Sanitaria
- Compilazione scheda di valutazione e prescrizione
- Possibilità di prendere in carico pazienti precedentemente seguiti da specialista
- Gestione autonoma senza necessità di re-invio allo specialista

Responsabilità del MMG nella gestione TAO:

1. Monitoraggio periodico INR (per AVK)
2. Aggiustamento posologico basato su INR
3. Gestione interazioni farmacologiche
4. Educazione del paziente
5. Gestione complicanze minori
6. Invio allo specialista/PS per complicanze maggiori

QUANDO INVIARE ALLO SPECIALISTA/CENTRO TAO

Situazioni che richiedono consulenza specialistica:

- Paziente con **INR molto instabile** nonostante compliance verificata (variazioni oltre 25% dose settimanale)
- **Warfarin-resistenza** (necessità oltre 100 mg/settimana)
- **Complicanze emorragiche ricorrenti**
- **Eventi trombotici** durante terapia con INR in range
- **Gravidanza** in paziente con indicazione a TAO
- **Chirurgia maggiore** programmata
- **Sindrome da anticorpi antifosfolipidi**
- Necessità di **doppia/tripla terapia** antitrombotica complessa

CHECKLIST PER IL MMG

Prima di iniziare warfarin

- Verificato emoglobina, piastrine, PT/INR basale, funzione epatica/renale
- Stratificato rischio tromboembolico ed emorragico
- Educato il paziente (assunzione, dieta, segnalazione eventi)
- Consegnato libretto/tessera anticoagulante
- Programmato schema di induzione appropriato
- Valutato necessità di EBPM bridge

Durante il follow-up

- Controllata compliance ad ogni visita
- Verificate nuove terapie/interazioni farmacologiche
- Indagata presenza sanguinamenti anche minori
- Adeguata frequenza controlli INR (non oltre 28 giorni se stabile)
- Registrato INR, dosaggio e data su libretto paziente

Se INR fuori range

- Verificate cause modificabili (farmaci, dieta, compliance)
- Applicato algoritmo di correzione appropriato
- Programmato controllo anticipato
- Valutata necessità di EBPM bridge (INR molto basso)
- Valutata necessità di vitamina K (INR oltre 6)

PUNTI CHIAVE DA RICORDARE

1. **Non esistono dosi standard:** Il warfarin richiede personalizzazione estrema (range 5-100+ mg/settimana)
2. **INR è il parametro guida:** Monitoraggio regolare e adeguamento tempestivo sono essenziali
3. **Educazione del paziente:** Fondamentale per compliance e sicurezza
4. **Dieta libera:** Non servono restrizioni rigide, basta regolarità
5. **Frazioni semplici:** Preferire schemi con compresse intere o mezze compresse
6. **Ridistribuzione vs modifica:** Per piccole variazioni INR, ridistribuire dose settimanale
7. **Interazioni farmacologiche:** Verificare sempre, controllare INR dopo 5-7 giorni da nuovo farmaco
8. **Vitamina K a basse dosi:** Sicura ed efficace per INR oltre 6 senza sanguinamento
9. **Anziani:** Particolare attenzione, rischio emorragico aumentato
10. **Time in Therapeutic Range (TTR):** Obiettivo oltre 65-70% del tempo in range terapeutico

RISORSE UTILI

Linee guida di riferimento:

- FCSA (Federazione Centri per la diagnosi della trombosi) - Position Paper 2024
- ACCP (American College of Chest Physicians) Guidelines
- ESC (European Society of Cardiology) Guidelines
- Nota AIFA 97 - Anticoagulanti orali

Strumenti pratici:

- Calcolatore interazioni farmacologiche: www.drugs.com/drug_interactions.html
- Algoritmo dosaggio warfarin: disponibile presso centri TAO regionali
- App per paziente: diverse disponibili per tracciamento INR

Centri di riferimento:

- Centri TAO regionali FCSA (www.fcsa.it)
- Servizi di telemedicina per consulenza rapida

BIBLIOGRAFIA

- [1] Galliazzo S, Bucciarelli P, Barcellona D, et al. Practical Suggestions for an Optimal Management of Vitamin K Antagonists: Italian Federation of Centers for the Diagnosis of Thrombotic Disorders and the Surveillance of the Antithrombotic Therapies (FCSA) Position Paper. *Thromb Haemost.* 2024;124(8):803-809.
- [2] Finazzi G, et al. Guida alla Terapia Anticoagulante Orale per Medici di Medicina Generale. Praxi Medica, Italia.
- [3] FIMMG. Terapia Anticoagulante Orale: Guida Pratica. Biblioteca Medica AUSL Reggio Emilia, 2012.
- [4] SIMEU. Le urgenze emorragiche nel paziente anticoagulato. Linee guida di gestione, 2020.
- [5] SIMG-FCSA. Documento di consensus sulle corrette modalità di gestione del paziente in terapia anticoagulante orale, 2018.

[6] AIFA. Nota 97 - Chiarimenti in merito alla prescrizione dei medicinali anticoagulanti orali mediante sistema Tessera Sanitaria, 2020.

[7] Dynamicom Education. DOAC e Nota 97: gestione integrata tra specialista e MMG della terapia anticoagulante orale, 2022.