

Trattamento antitrombotico dopo *stenting* coronarico nei pazienti con indicazione a terapia anticoagulante orale: quali possibili strategie?

Andrea Rubboli, Giuseppe Di Pasquale

U.O. di Cardiologia, Ospedale Maggiore, Bologna

(GIC - G Ital Cardiol 2006; 7 (1): 68-73)

© 2006 CEPI Srl

Le opinioni espresse in questo articolo non riflettono necessariamente quelle dell'Editor del Giornale Italiano di Cardiologia.

I contenuti di questo articolo sono stati parzialmente presentati al XXXVI Congresso Nazionale ANMCO (Firenze, 1-4 giugno 2005), nell'ambito del Simposio "Il trattamento antitrombotico dopo *stenting* coronarico nei pazienti con indicazione a terapia anticoagulante orale".

Ricevuto il 24 agosto 2005; nuova stesura il 17 ottobre 2005; accettato il 18 ottobre 2005.

Per la corrispondenza:

Dr. Andrea Rubboli

Laboratorio di Emodinamica
U.O. di Cardiologia
Ospedale Maggiore
Largo Nigrisoli, 2
40133 Bologna
E-mail:
andrearubboli@libero.it

Introduzione

Il trattamento antitrombotico attualmente raccomandato dopo angioplastica coronarica con impianto di stent (PCI-S) è rappresentato dalla duplice antiaggregazione piastrinica con aspirina e tienopiridina (ticlopidina o clopidogrel)¹. Tale regime ha infatti dimostrato superiore efficacia (minore incidenza di trombosi dello stent e di eventi cardiaci avversi, quali morte, infarto non fatale o ripetuta rivascolarizzazione) e sicurezza (minore incidenza di complicanze emorragiche) rispetto all'associazione di terapia anticoagulante orale (TAO) e aspirina²⁻⁶, che era stata inizialmente impiegata dopo PCI-S.

Nella pratica clinica corrente, peraltro, è divenuto relativamente frequente imbattersi in pazienti da sottoporre a PCI-S, nei quali esiste indicazione a TAO per concomitante fibrillazione atriale, protesi valvolare meccanica o pregressa tromboembolia arteriosa o venosa. Il trattamento antitrombotico ottimale in tale sottogruppo non è noto, data l'assenza di consistenti dati *evidence-based*, ed una notevole variabilità nelle strategie adottate è stata recentemente riportata^{7,8}. In attesa che studi clinici e registri di ampie dimensioni producano l'evidenza necessaria alla gestione ottimale di questa problematica, le strategie antitrombotiche da impiegare attualmente dopo PCI-S nei pazienti con indicazioni a TAO vanno in parte derivate da specifiche casistiche osservazionali di limitate dimensioni⁸⁻¹⁰ ed in parte estrapolate da piccoli studi¹¹⁻¹⁴ e linee guida¹⁵⁻¹⁸ relative alla gestione dei pazienti in TAO sottoposti a procedure invasive in generale (interventi chirur-

gici, indagini e trattamenti endoscopici, estrazioni dentarie, impianto di pacemaker, cateterismo cardiaco, angiografia coronarica, ecc.).

Rischio trombo(embolico) in assenza di terapia anticoagulante orale

La scelta del regime antitrombotico è essenzialmente condizionata dal rischio trombo(embolico) associato alla sospensione della TAO, mentre un'importanza relativamente minore appare rivestita dal rischio emorragico associato ai diversi trattamenti. A differenza infatti di quanto accade in ambito chirurgico, il rischio di emorragie associate ad una procedura invasiva coronarica ben condotta è sostanzialmente basso e costante. Al contrario, il rischio trombo(embolico) dopo sospensione della TAO è variabile nelle diverse condizioni cliniche e risulta compreso tra 1 e 7%/anno per la fibrillazione atriale, tra 10 e 23%/anno per le protesi valvolari meccaniche, con un picco del 91%/anno in presenza di protesi multiple, e tra 2 e 27%/anno per la tromboembolia venosa (Tabella 1)¹⁵⁻¹⁷. Sulla base di queste stime annuali, è possibile risalire al rischio trombo(embolico) associato alla sospensione della TAO per 1 mese, cioè per il periodo in cui è raccomandata la duplice antiaggregazione piastrinica dopo impianto di stent (*bare metal*)¹. Pur riconoscendo che la divisione per 12 del rischio/anno non fornisce una stima del tutto attendibile del rischio/mese, dato l'andamento temporale non necessariamente lineare degli eventi trombo(embolici), tale operazione permet-

Tabella 1. Rischio di eventi trombo(embolici)/anno in assenza di terapia anticoagulante orale (%)¹⁵⁻¹⁷.

Fibrillazione atriale isolata	1
Fibrillazione atriale a rischio intermedio*	3-7
Fibrillazione atriale ad alto rischio**	12-15
Protesi meccanica aortica bileaflet (St. Jude, Carbomedics)	10-12
Protesi meccanica aortica tilting disk (Bjork-Shiley, Medtronic-Hall, Omnicarbon)	23
Protesi meccanica mitralica bileaflet (St. Jude, Carbomedics)	22
Protesi meccaniche multiple bileaflet (St. Jude, Carbomedics)	91
Tromboembolia venosa a basso rischio [§]	2-5
Tromboembolia venosa ad alto rischio ^{§§}	10-27

* età > 65-75 anni, coronaropatia, diabete mellito; ** età > 75 anni, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio, disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione arteriosa, valvulopatia mitralica; [§] > 1 mese, fattori di rischio reversibili; ^{§§} ≤ 1 mese, fattori di rischio persistenti quali neoplasia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pneumopatia cronica.

te comunque di individuare due gruppi fondamentali: a rischio basso (0.08-1%) ed a rischio medio-elevato (0.06-7.5%)¹⁵⁻¹⁷ (Tabella 2).

Sulla base di questa suddivisione, è pertanto possibile proporre e schematizzare le varie strategie antitrombotiche da impiegare periprocedura (terapia *bridge*), a medio termine ed a lungo termine nei pazienti con indicazione a TAO sottoposti a PCI-S.

Trattamento antitrombotico periprocedurale (terapia *bridge*)

Nelle condizioni cliniche a rischio trombo(embolico) basso, non appare indicata l'instaurazione di alcuna terapia antitrombotica *bridge*, risultando invece adeguata la semplice sospensione preprocedurale della TAO e la

sua sostituzione con la duplice antiaggregazione piastrinica¹⁵⁻¹⁷. Appare peraltro ragionevole evitare per quanto possibile l'impianto di stent medicati per i quali viene attualmente raccomandato un periodo di duplice antiaggregazione piastrinica protratto fino a 6-12 mesi¹⁹.

Nelle condizioni cliniche a rischio trombo(embolico) medio-elevato, la prosecuzione dell'anticoagulazione è essenziale e l'instaurazione di terapia antitrombotica *bridge* è di conseguenza raccomandata. Quest'ultima viene classicamente condotta mediante embricazione con eparina non frazionata endovenosa, da iniziare 3-4 giorni prima della PCI-S, dopo sospensione della TAO per almeno 48 h, necessarie (e usualmente sufficienti) al raggiungimento di un *international normalized ratio* (INR) < 2.0¹⁵⁻¹⁷ (Tabella 3). Questa modalità di terapia antitrombotica *bridge*, ampiamente utilizzata in ambito

Tabella 2. Classi di rischio trombo(embolico) a 30 giorni in assenza di terapia anticoagulante orale.

Basso (0.08-1%)	Medio-elevato (0.06-7.5%)
Fibrillazione atriale isolata	Fibrillazione atriale con recente (< 1 mese) ictus/attacco ischemico transitorio e/o valvulopatia mitralica associata
Protesi meccanica aortica bileaflet in assenza di fattori di rischio*	Fibrillazione atriale associata a ≥ 2 fattori di rischio*
Tromboembolia venosa > 1 mese in assenza di fattori di rischio persistenti**	Protesi meccanica mitralica di qualunque tipo
	Protesi meccanica aortica non bileaflet o bileaflet associata a ≥ 2 fattori di rischio*
	Protesi meccaniche multiple
	Tromboembolia venosa recente (≤ 1 mese) o con fattori di rischio persistenti**

* età > 75 anni, pregresso ictus/attacco ischemico transitorio, disfunzione ventricolare sinistra, ipertensione, diabete mellito; ** neoplasia, sindrome da anticorpi antifosfolipidi, pneumopatia cronica.

Tabella 3. Schema di terapia antitrombotica *bridge* con eparina non frazionata endovenosa.

Giorno -5	Sospensione TAO
Giorno -3	Introduzione eparina non frazionata e.v.; inizio antiaggreganti piastrinici
Giorno 0	Sospensione eparina non frazionata e.v. 1 h prima di PCI-S e ripresa 3-4 h dopo; prosecuzione antiaggreganti piastrinici; reintroduzione TAO
Giorni 1-5	Prosecuzione eparina non frazionata e.v., TAO e antiaggreganti piastrinici
Giorno 5	Sospensione eparina non frazionata e.v. (previo raggiungimento di stabile INR terapeutico); prosecuzione TAO e antiaggreganti piastrinici

INR = international normalized ratio; PCI-S = angioplastica coronarica con impianto di stent; TAO = terapia anticoagulante orale.

di chirurgia non cardiaca²⁰ e raccomandata nei pazienti ad alto rischio trombo(embolico) sottoposti a procedure di endoscopia digestiva²¹, risulta peraltro condizionata dalla necessità di ospedalizzazione del paziente e, conseguentemente, dai costi elevati. Analogamente a quanto avvenuto in altri contesti clinici cardiologici, pertanto, anche per la terapia antitrombotica *bridge* periprocedura di PCI-S è stato esplorato l'impiego delle eparine a basso peso molecolare^{11,12}. Pur riconoscendo la scadente qualità dei dati disponibili, che provengono da casistiche di dimensioni relativamente piccole, esaminate prospetticamente ma senza gruppo di controllo, e nelle quali il sottogruppo di pazienti sottoposti a procedure di cardiologia invasiva era limitato al 20-30% della popolazione globale, va tuttavia segnalato come l'efficacia e la sicurezza dell'impiego delle eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea nel trattamento antitrombotico *bridge* di pazienti in TAO sottoposti a procedure invasive risulti assai soddisfacente, data l'assai limitata incidenza intraospedaliera di eventi trombo(embolici) ed emorragici maggiori (0.3-0.9 e 1-7%, rispettivamente)^{11,12}. A ciò va aggiunto il significativo risparmio osservato con il regime sottocutaneo con eparina a basso peso molecolare rispetto a quello con eparina non frazionata endovenosa, derivante essenzialmente dalla possibilità di effettuare il trattamento in via extraospedaliera fino al giorno di PCI-S^{13,15,17}.

L'impiego dell'eparina a basso peso molecolare nella terapia *bridge* dei pazienti in TAO sottoposti a procedure invasive viene pertanto attualmente raccomandato in alternativa alla somministrazione di eparina non frazionata per via endovenosa^{15-17,22,23}. Le modalità di impiego delle eparine a basso peso molecolare sono analoghe a quelle dell'eparina non frazionata (Tabella 4), eccezion fatta per la necessità di somministrare l'ultima dose almeno 12 h prima di PCI-S e di evitarne l'uso nei pazienti con significativa insufficienza renale, nei quali può verificarsi un accumulo del farmaco, senza che i comuni metodi di monitoraggio dell'anticoagulazione con eparina (tempo di tromboplastina parziale attivata e tempo di coagulazione attivata) siano in grado di rivelarlo¹⁵⁻¹⁷.

In realtà, l'evidenza a supporto dell'impiego delle eparine a basso peso molecolare (come pure, peraltro, dell'eparina non frazionata) nella terapia *bridge* dei pa-

zienti con indicazione a TAO sottoposti a procedure invasive è assai debole (grado 2C)¹⁵, data la scadente qualità dei dati da cui essa deriva. Strategie alternative, quali l'effettuazione della procedura invasiva in corso di TAO a ridotta¹⁴ o piena¹⁰ intensità, sono state pertanto oggetto di recente valutazione. La *two-step warfarin therapy* è stata applicata in 100 pazienti sottoposti a procedure chirurgiche, nei quali il dosaggio di warfarin è stato progressivamente ridotto fino a raggiungere un valore di INR tra 1.5 e 2.0 il giorno dell'intervento e nuovamente aumentato nel periodo postoperatorio per raggiungere rapidamente l'intensità terapeutica¹⁴. Al follow-up di 2-3 settimane, l'INR *target* è stato raggiunto nel 99% dei casi (valore di INR medio il giorno dell'intervento: 1.8), e l'incidenza di complicanze sia trombo(emboliche) che emorragiche maggiori è risultata del 2%¹⁴. Va sottolineato, peraltro, che uno dei due eventi trombo(embolici), consistente in un ictus risultato fatale, si è verificato a seguito della prolungata (~2 settimane) permanenza dei valori di INR a livello subterapeutico¹⁴. L'esecuzione di procedure coronariche diagnostiche e/o interventistiche (24% dei casi) in corso di TAO ad intensità terapeutica è stata invece esaminata in una piccola popolazione di 23 pazienti elettivi¹⁰. In tutti i casi la procedura è stata eseguita con approccio femorale (e con posizionamento di introduttore venoso nel 40% di essi), associato all'uso sistematico di dispositivi emostatici (AngioSeal e Perclose)¹⁰. Il valore medio di INR il giorno della procedura è risultato 2.4 ± 0.5 ed in nessun paziente si sono verificati eventi trombo(embolici) e/o emorragici al follow-up intraospedaliero¹⁰. L'apparente sicurezza di quest'ultimo approccio va in realtà soppesata sulla base dell'estrema esiguità della casistica, come pure l'apparente efficacia dei dispositivi emostatici per i quali è stata invece evidenziata in casistiche più ampie un'incidenza di complicanze vascolari non significativamente differente dai mezzi di compressione meccanica^{24,25}. Al contrario, è stata dimostrata la superiore sicurezza dell'approccio transradiale che appare quindi da raccomandare nei pazienti in TAO sottoposti a PCI-S, indipendentemente dalla terapia antitrombotica *bridge* adottata, data l'incidenza pressoché nulla di complicanze all'accesso vascolare²⁶, osservata anche in condizioni di intensa anticoagulazione^{27,28}.

Tabella 4. Schema di terapia antitrombotica *bridge* con eparine a basso peso molecolare per via sottocutanea.

Giorno -5	Sospensione TAO
Giorno -3	Introduzione eparina a basso peso molecolare s.c. a dose terapeutica (ad esempio enoxaparina 100 U/kg ogni 12 h); inizio antiaggreganti piastrinici
Giorno -1	Ultima somministrazione di eparina a basso peso molecolare s.c. con dose serale
Giorno 0	Ripresa di eparina a basso peso molecolare s.c. con dose serale; prosecuzione antiaggreganti piastrinici; reintroduzione TAO
Giorni 1-5	Prosecuzione eparina a basso peso molecolare s.c., TAO e antiaggreganti piastrinici
Giorno 5	Sospensione eparina a basso peso molecolare s.c. (previo raggiungimento di stabile INR terapeutico); prosecuzione TAO e antiaggreganti piastrinici

INR = international normalized ratio; TAO = terapia anticoagulante orale.

Terapia antitrombotica a medio termine

Nelle condizioni cliniche a rischio trombo(embolico) basso, la terapia antitrombotica indicata nel mese successivo a PCI-S (*bare metal*) è rappresentata dalla semplice prosecuzione della duplice antiaggregazione piastrinica iniziata periprocedura in concomitanza con la sospensione della TAO. Come precedentemente accennato, è auspicabile in questi pazienti evitare l'impianto di stent medicati per i quali la duplice antiaggregazione piastrinica, e conseguentemente la sospensione della TAO, va protratta per 6-12 mesi¹⁹.

Nelle condizioni cliniche a rischio trombo(embolico) medio-elevato, il trattamento antitrombotico a medio termine dopo PCI-S deve prevedere sia la TAO che la somministrazione di antiaggreganti piastrinici. La triplice terapia con TAO e duplice antiaggregazione piastrinica rappresenta senza dubbio il regime terapeutico ideale relativamente all'efficacia su trombosi dello stent ed eventi cardiaci avversi, mentre dubbi possono essere sollevati sulla sicurezza relativa all'incidenza di complicanze emorragiche; al contrario la combinazione di TAO e singola antiaggregazione piastrinica con aspirina è probabilmente più sicura, a fronte tuttavia di un'efficacia già dimostratasi subottimale²⁻⁶. I dati attualmente disponibili sull'impiego della triplice terapia sono scarsi, provenendo da due sole casistiche retrospettive e di piccole dimensioni^{8,9}. In entrambe le popolazioni, peraltro, l'incidenza di complicanze emorragiche è in effetti risultata rilevante (18.8 e 9.2% rispettivamente), con necessità di ricorrere ad emotrasfusioni nel 12.5 e 3.1% dei casi^{8,9}. Va tuttavia sottolineato come le emorragie maggiori si siano verificate essenzialmente in pazienti di età > 75 anni e/o in concomitanza con valori sovratrapeutici di INR e/o in associazione a lesioni organiche del tubo digerente o manovre terapeutiche traumatiche^{8,9}. Qualora il monitoraggio di INR venga eseguito frequentemente ed accuratamente, la presenza di lesioni organiche emorragipare venga attentamente ricercata ed i grandi anziani vengano esclusi, la triplice terapia con TAO e duplice antiaggregazione piastrinica sembra in realtà possedere un soddisfacente profilo di sicurezza. Quando infine l'incidenza globale di emorragie con triplice terapia venga esaminata non in termini assoluti, ma più correttamente confrontata con quella della duplice antiaggregazione piastrinica (attuale *gold standard* antitrombotico dopo PCI-S), la sicurezza di tale regime terapeutico, pur nella limitatezza dei dati attualmente disponibili, appare ulteriormente evidente (18.8 vs 16.7%; rischio relativo 1.12; intervallo di confidenza 95% 0.09-7.26)⁸.

Un minore rischio di emorragie maggiori, stimato pari a 6.4%²⁹, risulta associato al trattamento con TAO e aspirina. Tale regime, che va considerato la possibile alternativa alla triplice terapia poiché l'associazione di TAO e tienopiridina, seppur utilizzata in vari Centri⁷, non è supportata da dati *evidence-based*, appare tuttavia gravato da un'incidenza di infarto e ripetuta riva-

scolarizzazione di circa 4%^{8,29}, che si confronta sfavorevolmente con la completa assenza di eventi cardiaci avversi osservata con la triplice terapia^{8,9}. Quest'ultima, pertanto, in virtù anche dell'adeguata copertura antitrombotica offerta durante le oscillazioni subterapeutiche di INR che si osservano comunemente all'induzione della TAO e che sono risultate associate ad eventi trombo(embolici)⁸, è da raccomandare nel trattamento a medio termine dei pazienti con indicazione a TAO sottoposti a PCI-S, nonostante l'innegabile rischio emorragico. È d'altro canto esperienza comune che le conseguenze permanenti di un evento trombo(embolico) sono generalmente più gravi di quelle di una complicanza emorragica.

L'impiego dell'associazione di TAO e aspirina non appare più giustificabile, eccezion fatta probabilmente per quelle condizioni ritenute a rischio emorragico estremamente elevato (ad esempio pregressa emorragia intracranica e/o età > 75 anni e/o ipertensione non controllata), nelle quali è però ragionevole ricorrere all'impianto di stent più "biocompatibili" (ad esempio rivestiti di carbonio, eparina o fosforilcolina), che in casistiche di piccole dimensioni, ancorché valutate prospetticamente, sono risultati associati ad un'incidenza di trombosi dello stent ed eventi cardiaci avversi compresa tra 0 e 2.5% durante trattamento con sola aspirina^{30,31}.

Terapia antitrombotica a lungo termine

Al termine del periodo di trattamento antitrombotico multiplo (con duplice antiaggregazione oppure TAO e duplice antiaggregazione oppure TAO e aspirina) dopo PCI-S, è indicata la ripresa e/o prosecuzione a lungo termine della TAO, dato il carattere generalmente permanente delle indicazioni ad essa. In assenza di dati *evidence-based*, invece, non è noto se l'associazione con aspirina, raccomandata a lungo termine dopo PCI-S¹, sia necessaria. Dati provenienti da studi di prevenzione secondaria della cardiopatia ischemica evidenziano un'incidenza di morte, infarto miocardico e ictus significativamente minore con la TAO ad elevata intensità (INR *target* 2.8-4.2) in monoterapia rispetto alla sola aspirina, al prezzo tuttavia di un'incidenza significativamente superiore di complicanze emorragiche^{32,33}. L'associazione di TAO a moderata intensità (INR *target* 2.0-3.0) e aspirina, invece, è risultata anch'essa più efficace della sola aspirina sull'incidenza di morte, infarto miocardico e ictus, in assenza però di significative differenze relative all'incidenza di complicanze emorragiche^{32,33}. Pertanto, il trattamento antitrombotico da raccomandare a lungo termine nei pazienti con indicazione a TAO sottoposti a PCI-S è rappresentato dall'associazione di TAO a moderata intensità (INR *target* 2.0-3.0) e aspirina 75-100 mg, indipendentemente dal rischio trombo(embolico) basso o medio-elevato della condizione clinica per la quale è indicata la TAO.

Tabella 5. Strategie antitrombotiche dopo angioplastica coronarica con impianto di stent (bare metal) nei pazienti con indicazione a terapia anticoagulante orale (TAO).

Rischio TE basso	Rischio TE medio-elevato
	<i>Periprocedura</i>
Sì sospensione TAO No terapia bridge	No sospensione anticoagulazione Sì terapia bridge (con eparina a basso peso molecolare full-dose extraospedaliera) Sì? prosecuzione TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0)
No stent medicato (Sì approccio transradiale)	No stent medicato Sì approccio transradiale
	<i>Medio termine (1 mese)</i>
Sì duplice antiaggregazione	Sì prosecuzione TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0) e duplice antiaggregazione Sì stent più "biocompatibili" (Sì? TAO e ASA)
	<i>Lungo termine</i>
Sì prosecuzione TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0) e ASA 75-100 mg	Sì prosecuzione TAO a moderata intensità (INR 2.0-3.0) e ASA 75-100 mg

ASA = aspirina; INR = international normalized ratio; TE = trombo(embolico).

Conclusioni

Il trattamento antitrombotico ottimale dopo PCI-S in pazienti con indicazione a TAO non è noto, data l'assenza di consistenti dati *evidence-based*. Poiché questo sottogruppo di pazienti, attualmente corrispondente a circa il 2-3% della popolazione afferente al laboratorio di emodinamica³⁴, è destinato con tutta probabilità ad aumentare dato l'invecchiamento progressivo della popolazione e l'uso estensivo degli stent (anche al di fuori del distretto coronarico), la formulazione di suggerimenti pratici per la gestione di questa problematica risulta di grande utilità (Tabella 5). Studi clinici e registri di ampie dimensioni sono tuttavia necessari sia per validare le proposte avanzate nel presente lavoro, che per verificare l'efficacia e la sicurezza di ulteriori possibili strategie (quali ad esempio, l'associazione di TAO e tienopiridina, l'associazione di TAO ad intensità subterapeutica e duplice antiaggregazione o la somministrazione a medio termine di eparina a basso peso molecolare e duplice antiaggregazione), applicate in maniera differenziata alle varie condizioni cliniche per le quali vi è indicazione a TAO a lungo termine.

Bibliografia

1. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, Harrington RA, Grines C, Weitz JI. Antithrombotic therapy during percutaneous coronary intervention: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 576S-599S.
2. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A, et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084-9.
3. Leon MB, Baim DS, Popma JJ, et al. A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
4. Urban P, Macaya C, Rupprecht HJ, et al. Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high-risk patients. The Multicenter Aspirin and Ticlopidine Trial after Intracoronary Stenting (MATTIS). *Circulation* 1998; 98: 2126-32.
5. Bertrand ME, Legrand V, Boland J, et al. Randomized multicenter comparison of conventional anticoagulation versus antiplatelet therapy in unplanned and elective coronary stenting. The Full Anticoagulation Versus Aspirin and Ticlopidine (FANTASTIC) Study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
6. Cosmi B, Rubboli A, Castelvetti C, Milandri M. Ticlopidine versus oral anticoagulation after coronary stenting. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4): CD002133.
7. Rubboli A, Colletta M, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Antithrombotic treatment after coronary artery stenting in patients on chronic oral anticoagulation: an international survey of current clinical practice. *Ital Heart J* 2004; 5: 851-6.
8. Rubboli A, Colletta M, Sangiorgio P, Di Pasquale G. Antithrombotic strategies in patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary artery stenting: safety and efficacy data from a single center. *Ital Heart J* 2004; 5: 919-25.
9. Orford JL, Fasseas P, Melby S, et al. Safety and efficacy of aspirin, clopidogrel, and warfarin after coronary stent placement in patients with an indication for anticoagulation. *Am Heart J* 2004; 147: 463-7.
10. Jessup DB, Coletti AT, Muhlestein JB, Barry WH, Shean FC, Whisenant BK. Elective coronary angiography and percutaneous coronary intervention during uninterrupted warfarin therapy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 60: 180-4.
11. Douketis JD, Johnson JA, Turpie AG. Low-molecular-weight heparin as bridging anticoagulation during interruption of warfarin: assessment of a standardized periprocedural anticoagulation regimen. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1319-26.
12. Kovacs MJ, Kearon C, Rodger M, et al. Single-arm study of bridging therapy with low-molecular-weight heparin for patients at risk of arterial embolism who require temporary interruption of warfarin. *Circulation* 2004; 110: 1658-63.
13. Spyropoulos AC, Frost FJ, Hurley JS, Roberts M. Costs and clinical outcomes associated with low-molecular-weight heparin vs unfractionated heparin for perioperative bridging in patients receiving long-term oral anticoagulant therapy. *Chest* 2004; 125: 1642-50.

14. Larson BJ, Zumberg MS, Kitchens CS. A feasibility study of continuing dose-reduced warfarin for invasive procedures in patients with high thromboembolic risk. *Chest* 2005; 127: 922-7.
15. Ansell J, Hirsh J, Poller L, Bussey H, Jacobson A, Hylek E. The pharmacology and management of the vitamin K antagonists: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126 (Suppl): 204S-233S.
16. Douketis JD. Perioperative anticoagulation management in patients who are receiving oral anticoagulant therapy: a practical guide for clinicians. *Thromb Res* 2002; 108: 3-13.
17. Jafri SM. Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 3-15.
18. Dunn AS, Turpie AG. Perioperative management of patients receiving oral anticoagulants: a systematic review. *Arch Intern Med* 2003; 163: 901-8.
19. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, et al. Guidelines for percutaneous coronary interventions. The Task Force for Percutaneous Coronary Interventions of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 804-47.
20. Douketis JD, Crowther MA, Cherian SS, Kearon CB. Physician preferences for perioperative anticoagulation in patients with a mechanical heart valve who are undergoing elective noncardiac surgery. *Chest* 1999; 116: 1240-6.
21. Eisen GM, Baron TH, Dornitz JA, et al, on behalf of the American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002; 55: 775-9.
22. Pengo V, Prisco D, Iliceto S. Gestione attuale della terapia anticoagulante orale. *Ital Heart J Suppl* 2002; 3: 502-17.
23. Seshadri N, Goldhaber SZ, Elkayam U, et al. The clinical challenge of bridging anticoagulation with low-molecular-weight heparin in patients with mechanical prosthetic heart valves: an evidence-based comparative review focusing on anticoagulation options in pregnant and nonpregnant patients. *Am Heart J* 2005; 150: 27-34.
24. Nikolsky E, Mehran R, Halkin A, et al. Vascular complications associated with arteriotomy closure devices in patients undergoing percutaneous coronary procedures: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1200-9.
25. Koreny M, Riedmuller E, Nikfardjam M, Siostrzonek P, Mullner M. Arterial puncture closing devices compared with standard manual compression after cardiac catheterization: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2004; 291: 350-7.
26. Agostoni P, Biondi-Zoccai GGL, De Benedictis L, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures: systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 349-56.
27. Philippe F, Larrazet F, Meziane T, Dibie A. Comparison of transradial vs transfemoral approach in the treatment of acute myocardial infarction with primary angioplasty and abciximab. *Catheter Cardiovasc Interv* 2004; 61: 67-73.
28. Hildick-Smith DR, Walsh JT, Lowe MD, Petch MC. Coronary angiography in the fully anticoagulated patient: the transradial route is successful and safe. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003; 58: 8-10.
29. Rubboli A, Milandri M, Castelvetri C, Cosmi B. Meta-analysis of trials comparing oral anticoagulation and aspirin versus dual antiplatelet therapy after coronary stenting. Clues for the management of patients with an indication for long-term anticoagulation undergoing coronary stenting. *Cardiology* 2005; 104: 101-6.
30. Bartorelli AL, Trabattoni D, Montorsi P, et al. Aspirin alone antiplatelet regimen after intracoronary placement of the Carbostent: the ANTARES study. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 55: 150-6.
31. Mehran R, Aymong ED, Ashby DT, et al. Safety of an aspirin-alone regimen after intracoronary stenting with a heparin-coated stent. Final results of the HOPE (HEPACOAT and an Antithrombotic Regimen of Aspirin Alone) Study. *Circulation* 2003; 108: 1078-83.
32. Brouwer MA, Verheugt FW. Oral anticoagulation for acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 105: 1270-4.
33. Anand SS, Yusuf S. Oral anticoagulants in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (Suppl S): 62S-69S.
34. Savonitto S, Ambrosini V, Marzocchi A, et al, on behalf of the IDEA Survey Investigators and the Italian Society of Invasive Cardiology (GISE). Drug therapy during percutaneous coronary interventions in stable and unstable coronary artery disease: the Italian Drug Evaluation in Angioplasty (IDEA) study. *Ital Heart J* 2005; 6: 106-18.