



Diş Hekimliği Pratiğinde Oral Antikoagülan Ajan Kullanan Hastalara Yaklaşım

Management of Patients Using Oral Anticoagulant Agent in Dental Practice

Özge DOĞANAY, Türker YÜCESOY, Alper ALKAN

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Ülkemizde giderek artan sayıda hasta tromboemboli profilaksisi ve tedavisi amacıyla oral antikoagülan ajanlar kullanmaktadır. Bu grup ajanların temel taşı vitamin K antagonisti olan varfarin olup uzun yıllar tromboembolik olaylarda oral yoldan kullanılan tek seçenek olmuştur. Ancak, uzun ve geç başlayan etkisi gıda ve ilaçlarla olan yoğun etkileşimi nedeniyle son yıllarda piyasaya farklı oral antikoagülanlar çıkmıştır. Dabigatran, rivaroksaban ve apixaban ülkemizde kullanılan yeni nesil oral antikoagülan ajanlardır.

Oral antikoagülan kullanan hastaların tedavi protokolünün dental girişimler öncesinde belirlenmesi gerekmektedir. Ajanların kesilmesi tromboembolik olayların ölümcül olabilecek sonuçlarını, devam edilmesi ise kanama riskini gündeme getirmektedir. Bu derleme, oral antikoagülan ajanların çeşitli özelliklerini ve bu ilaçları kullanan hastalara dental girişimlerdeki tedavi yaklaşımını en güncel öneri ve kılavuzlar eşliğinde ele almaktadır.

Anahtar Sözcükler: Varfarin, dental girişim, yeni nesil oral antikoagülan, kanama riski, tromboemboli, dabigatran, rivaroksaban, apixaban

ABSTRACT

An increasing number of patients in our country use oral anticoagulants for the prophylaxis and treatment of thromboembolic events. The cornerstone of these groups of agents is warfarin, a vitamin K antagonist, which has been the single alternative used by oral route for several years. However, due to warfarin's late onset and long lasting action and the intense interactions with food and drugs, newer oral anticoagulants have emerged in the market in recent years. Dabigatran, rivaroxaban and apixaban are the novel agents used in our country.

Those drugs should be regulated in the perioperative period when patients receiving oral anticoagulants are referred for dental interventions. The interruption of agents may result in lethal consequences of thromboembolic events, while continuing raises the risk of bleeding. This review outlines the various properties of the oral anticoagulants and the most recent recommendations and guidelines regarding the management of dental patients taking these medications.

Keywords: Warfarin, dental approach, novel, bleeding risk, thromboembolism, dabigatran, rivaroxaban, apixaban

Giriş

Oral antikoagülan ajanlar arteriyel ve venöz tromboemboli (VTE) tedavisi ya da profilaksisi amacıyla kullanılmaktadır. Bu ajanları kullanan hastalar sık olarak dental girişimler için kliniklere başvurmaktadır. Perioperatif süreçte oral antikoagülanların

kesilmesi tromboemboli riskini artırırken, idamesi de kanama riskini beraberinde getirmektedir. Diş hekimleri, kardiyolog görüşleri eşliğinde tromboemboli ve kanama riskini değerlendirip ilaçların kesilmesi, devam edilmesi veya köprülenmesi gibi seçenekler arasından en uygun olanı tercih etmelidir.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Özge DOĞANAY, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
Tel.: +90 530 179 39 71 E-posta: ozgedoganay87@gmail.com ORCID ID: orcid.org/0000-0001-5695-4944

Geliş Tarihi/Received: 10.10.2017
Kabul Tarihi/Accepted: 03.11.2018

Atıf: Doganay Ö, Yücesoy T, Alkan A. Diş Hekimliği Pratiğinde Oral Antikoagülan Ajan Kullanan Hastalara Yaklaşım. Bezmialem Science 2019;7(3):240-4.

©Telif Hakkı 2019 Bezmialem Vakıf Üniversitesi
Bezmialem Science, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

Kalp kapakçık protezleri, atriyal fibrilasyon (AF) ve VTE/ pulmoner emboli hikayesi tromboemboli açısından en önemli risk faktörlerindendir. Trombofili eğilimi ve bazı sistemik hastalıklar da tromboemboli riskini arttırmaktadır (Tablo 1).

Kanama riski (kanama riski yok, düşük ya da yüksek) ise uygulanacak işlemin yanı sıra hipertansiyon, karaciğer, böbrek yetmezliği, ileri yaş, kanama yatkınlığı, kanamayı arttıran başka ilaç ve alkol kullanımı gibi faktörlerden etkilenmektedir.

Varfarin ve Köprüleme

Oral antikoagülan ajanların prototipi vitamin K bağımlı faktörlerin (FII, FVII, FIX, FX) antagonistisi olan varfarindir. Varfarinin terapötik etkisi protrombin zamanı ve uluslararası normalleştirilmiş oran (INR) (terapötik düzey INR: 2,5-3,5±0,5) ile takip edilmektedir. Ancak, gıda ve ilaç etkileşimleri, hastaların ilaca cevabındaki farklılık ve ilacın dar terapötik aralığa sahip olması sebepleriyle ajanın etkinliği sıklıkla kontrol edilmelidir (1,2).

Perioperatif süreçte varfarinin kesilmesi tromboemboli riski açısından tercih edilmemekte, ya ajanlara devam edilmekte ya da kesilip başka bir antikoagülan ilaç başlanmaktadır. "Köprüleme" bir ajanın benzer etkiye sahip bir diğer ilaçla değiştirilmesi anlamına gelmektedir. Varfarinin yarı ömrü uzun olduğundan kanamayı azaltmak için preoperatif dönemde 5 gün önceden ilaca ara verilmesi gerekmektedir. Postoperatif dönemde ilaca tekrar başlandığında terapötik düzeye yavaş ulaşılması sonucunda hastalar geniş bir pencerede tromboemboli riskine maruz bırakılmaktadır. Varfarine ara verilirken kısa ve hızlı etkili bir başka ajan (heparin türevleri) ile köprülemenin hem tromboemboli açısından koruyucu olduğu hem de kanama riskini azalttığı düşünülmektedir. Ameliyat sabahı heparin dozunun atlanması ile etkinin ortadan kalkması ve postoperatif dönemde hemostaz sağlandıktan sonra tekrar başlanması ile tromboemboli profilaksisinin sürdürülmesi hedeflenmektedir. Köprüleme işlemi özellikle yüksek tromboemboli riski olan hastalarda majör kanama riski olan girişimler için önerilmektedir. Tromboemboli riski orta olan hastalarda ise kanama riski de göz

önünde bulundurularak hasta bazlı kararlar verilmektedir (3).

Varfarin günümüzde en sık düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH) ile köprülenmektedir. Bu yöntem, genellikle yüksek tromboemboli riski olan hastalarda tercih edildiğinden heparinin terapötik dozda uygulanması önerilir (enoxaparin 2x1mg/kg, terapötik doz: 80 kg hastada 2x80mg, clexane 2x0,8mL). Köprüleme protokolünde varfarinin preoperatif 5 gün önce kesilmesini takiben 3. günde DMAH'ye başlanmaktadır. INR takibi yapılarak ameliyat öncesindeki değerin 1,4 ya da daha düşük olması istenir. Postoperatif dönemde varfarin başlandıktan sonra terapötik INR düzeyine ulaşılması için gerekli olan 5-7 gün süresince hastalar DMAH'ye devam etmek zorundadır. Kanama riskinin bulunmadığına karar verildikten sonra majör ameliyatlara için 48-72, minör girişimler için ise 24 saat sonra DMAH'ye başlanır. Varfarin de DMAH ile beraber preoperatif dönemde kullanılan dozda başlanmakta, INR terapötik düzeye (2-3) ulaşınca DMAH kesilmektedir (3).

Son yıllarda yapılan çalışmalar, DMAH ile köprülemenin tromboemboli sıklığını çok fazla etkilemediğini ancak kanamayı ciddi oranda arttırdığını ortaya koymaktadır (3-5). Çalışmaların ortalaması alındığında perioperatif kanama/ tromboz oranı köprüleme ile 13/1, köprüleme olmaksızın 5/1 olarak bulunmuştur (6). Tromboembolik olayların kanamaya göre daha hayati olabileceği bilinmekte ise de kanama riskinin bu derece artması da önemli bir sakınca oluşturmaktadır.

Beyer-Westendorf ve ark. (7) yeni nesil oral antikoagülanlar ile ilgili yaptıkları Dresden çalışmasında (ilaçlar devam edilmiş, kesilmiş veya DMAH ile köprülenmiş) perioperatif süreçte kanama riskini arttıran faktörleri majör operasyonlar ve DMAH ile köprüleme olarak bildirmiştir. Douketis ve ark.'nın (8) yaptığı BRIDGE çalışmasında ise tromboemboli riski düşük olan AF hastalarında varfarin preoperatif dönemde kesilmiş, bir gruba plasebo verilmiş, diğer gruba ise 100 uluslararası birim/kg dalteparin ile köprüleme yapılmıştır. Çalışmada tromboemboli insidansı %0,3 ve %0,4 ile birbirine yakın bulunurken, dalteparin ile köprüleme yapılan grupta gerek minör gerekse majör kanama

Tablo 1. Tromboembolik risk sınıflaması

Risk	Mekanik kapak	Atriyal fibrilasyon	Venöz tromboembolizm
Yüksek	Mitral kapak protezleri Toplu kafesli, tilting-disk aort kapak protezleri SVA/TIA <6 ay	CHADS ₂ skoru 5-6 SVA/TIA <3ay Romatizmal kapak hastalığı	VTE <3ay Ciddi trombofili (+)
Orta	Aort kapak bioprotezleri ve diğer risk faktörleri (*)	CHADS ₂ skoru 3-4	VTE 3-12 ay Reküran VTE Aktif kanser Hafif trombofili (&)
Düşük	Aort kapak bioprotezleri	CHADS ₂ skoru 1-2 SVA/TIA öyküsü yok	Diğer risk faktörleri olmadan VTE >12 ay

SVA: Serebrovasküler olay, TIA: Geçici iskemik atak, CHADS₂ skoru: Atriyal fibrilasyonda tromboemboli riskini belirlemek için kullanılan skorlama (C: Konjestif kalp yetmezliği, H: Hipertansiyon, A: Yaş>75, D: Diyabet, S: İnme-2puan)

(*) Diğer risk faktörleri: Konjestif kalp yetmezliği, hipertansiyon, yaş >75, diyabet, AF, SVA/TIA öyküsü

(+) Ciddi Trombofili: Protein C ve protein S eksikliği, antitrombin, anti-fosfolipit antikolları, (&) Hafif trombofili: Heterozigot faktör V Leiden, protrombin gen mutasyonu, VTE: Venöz tromboembolizm

sıklığı istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (8). Köprüleme ile kanamada artışın en sık nedeni postoperatif dönemde DMAH'ye erken başlanması ve terapötik dozlarda (2x1) preoperatif dönemde akşam dozunun atlanmaması olarak belirtilmiştir (3).

Yeni Nesil Oral Antikoagülan Ajanlar

Son yıllarda, hızlı etkili, kısa yarı ömre sahip, daha az ilaç ve gıda etkileşimi olan, etkileri daha tahmin edilebilir ve terapötik etkinin laboratuvar testleri ile takip edilmesine gerek olmayan yeni nesil oral antikoagülan ajanlar piyasaya çıkmıştır. Bunlar direkt trombin inhibitörü olan dabigatran (Pradaxa, Boehringer Ingelheim İlaç Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) ile faktör Xa inhibitörleri olan rivaroksaban (Xarelto, Bayer İlaç, İstanbul, Türkiye) ve apixabandır (Eliquis, Bristol Myers Squibb İlaç İstanbul, Türkiye). Yeni nesil oral antikoagülan ajanların özellikleri Tablo 2'de özetlenmiştir (9-12).

Dabigatran (Pradaxa): Trombin inhibitörü olup, sıklıkla 2x150 mg dozda kullanılır. Trombin zamanı ve ecarin pıhtılaşma zamanı dabigatranın esas etkinliğini ölçen testler olup aktive parsiyel tromboplastin zamanında minimal uzama gözlenir. Böbrekten atıldığı için, böbrek yetmezliği durumunda etkisi uzar ve doz ayarlaması gerekebilir.

Rivaroxaban (Xarelto): Faktör Xa inhibitörüdür, 1x15-20 mg dozda kullanılır, etkinliği anti-faktör Xa düzeyi ile ölçülür.

Apixaban (Eliquis): Faktör Xa inhibitörü olup, 2x5 mg dozda kullanılır. Etkinliği anti-faktör Xa düzeyi ile ölçülür.

Yeni nesil oral antikoagülanların en önemli dezavantajı etkilerinin geri döndürülmesinde karşılaşılan sorunlardır. Varfarinin etkisi uygun dozlarda K vitamini ve taze donmuş plazma infüzyonu ile ortadan kaldırılabilirken, yeni nesil oral antikoagülan ajanlardan dabigatranın antidotu olan idarucizumab ülkemizde bulunmamaktadır. Bu ajanlara bağlı gelişen kanamalarda protrombin kompleks konsantrelerinin kullanılması önerilir (10).

Oral Antikoagülan İlaç Kullanan Hastalara Dental Yaklaşım

Diş hekimleri oral antikoagülan kullanan hastalarda dental girişimlerdeki kanama riskini perioperatif olarak değerlendirerek tedavi yaklaşımını belirlemelidir. Dental işlemlerde kanama riski farklı kaynaklarda farklı şekillerde sınıflandırılmıştır (1,2,13,14). İskoç Diş Hekimliği Klinik Etkinlik Programı (SDCEP) rehberliğine göre hazırlanan kanama riski sınıflaması Tablo 3'te gösterilmiştir (1).

Tablo 2. Yeni nesil oral antikoagülan ajanların özellikleri

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Uygulama	PO, 2x1	PO, 1x1	PO, 2x1
Peak etki	1-3 st	2-4 st	1-3 st
Yarı-ömür	12-14 st	5-13 st	8-15 st
Eliminasyon	%80 renal, %20 feçes	%65 renal, %35 hepatik	%25 renal, %70 hepatik
PT	+/-	+/-	+/-
aPTT	+/-	+/-	+/-
TT	+++	-	-
Anti-Xa düzeyi	-	+++	+++
Antagonizasyon	Idarucizumab	4 adet PCC (Cofact)	4 adet PCC (Cofact)

PT: Protrombin zamanı, aPTT: Aktif parsiyel tromboplastin zamanı, TT: Trombin zamanı, PCC: Protrombin kompleks konsantresi, PO: Per oral (Oral yol ile ilaç uygulama)

Tablo 3. Dental girişimlerde postoperatif kanama riskinin değerlendirilmesi

Kanama olması öngörülme-yen dental işlemler	Kanamaya sebep olabilecek dental girişimler	
	Düşük riskli kanama komplikasyonu	Yüksek riskli kanama komplikasyonu
Lokal anestezi (infiltrasyon, intraligamenter, mental sinir bloğu, inferior dental blok ya da diğer rejyonel sinir bloğu)		Komplike çekimler (geniş yara yüzeyi ya da 3 ten fazla diş çekimi)
Temel periodontal muayene		Flep kaldırılan işlemler:
Supragingival plak, taş ve renklemelerin giderilmesi	Basit çekimler (1-3 diş)	-Elektif cerrahi çekimler
Supragingival marjinde direkt ya da indirekt restorasyonlar	İnsizyon ve intraoral drenaj	-Periodontal cerrahi
Endodontik işlemler	Kök yüzeyi düzleştirme ve subgingival küretaj	-Preprotetik cerrahi
Protetik işlemler	Subgingival marjinde direkt ya da indirekt restorasyonlar	-Periradiküler cerrahi
Ortodontik uygulamalar		-Kron boyu uzatma
		-Dental implant cerrahisi
		Dişeti kontürleme
		Biyopsi

Literatür incelendiğinde dental girişimlerde varfarin kullanımı ile ilişkili güvenilirliği yüksek çalışmalar mevcutken, yeni nesil oral antikoagülanlara ait kanıta dayalı veriler bulunmamaktadır. Ancak, çalışmaların çoğu diş çekimi dahil ayaktan dental cerrahi girişim uygulanacak hastalarda antikoagülan tedaviye ara verilmeden işlemlere devam edilmesi düşüncesini desteklemektedir (15,16).

Dental girişimler genellikle minör kanama riskli operasyonlar grubunda değerlendirilmekte ve INR'nin 4'ün altında olduğu hastalarda varfarine ara verilmeden işlemlere devam edilmesi önerilmektedir (1,2,11,15-20). Varfarin kullanan hastalarda INR değeri düzenli seyrediyorsa son 72 saat içinde alınmış sonuç kabul edilebilirken, INR takiplerinde değişkenlik gözlenen hastalarda son 24 saat içinde alınmış sonuçların değerlendirilmesi daha uygun olacaktır. Eğer hastanın INR'si 4 ya da üzerinde ise doktoruna danışılmalı, INR değeri 4'ün altına düşene kadar dental tedaviler ertelenmelidir. Acil tedaviler için ise hasta bir üst basamak diş tedavi merkezine yönlendirilmelidir.

Broekema ve ark. (20) varfarinize hastalarda INR'nin 3,5 ya da daha düşük olduğu değerlerde (son 24 saat içinde kontrol edilmiş olmalı) tedaviye ara vermeden dental işlemlerin yapılabilceğini bildirmiştir. Bu işlemler arasında eş zamanlı 3 diştten fazla olmayan çekimler, gömük dişlerin cerrahi olarak uzaklaştırılması, periodontal tedavi, apikal rezeksiyon, abse drenajı ya da en fazla 3 implant yerleştirilerek yapılan dentoalveolar cerrahiler yer almaktadır. Operasyonların atravmatik olarak gerçekleştirilmesi, çekim soketi ağzının dikiş ile yaklaştırılması, kanama durduktan ve bilgilendirme yapıldıktan sonra hastaların taburcu edilmesi ve postoperatif 5 gün boyunca %5'lik traneksamik asit ile ağız çalkaması önerilmektedir (20).

Yeni nesil oral antikoagülanların kullanımıyla ilgili öneriler klinik deneyime, ilaç farmakodinamiğine, otoritelerin görüşlerine dayandırılmaktadır. SDCEP (1); Yeni nesil oral antikoagülan kullanan hastalarda dental tedavilerin kanama riski düşük işlemlerde, ilaca ara verilmeden yapılmasını önermektedir. Çok sayıdaki ulusal kılavuzlar ve uzman önerilerini içeren derlemeler de diş hekimliğindeki pek çok girişimin yeni nesil oral antikoagülanların kesilmeden yapılmasıyla ilgili bilgilere yer vermektedir (2,9-11,17-19,21-23). Bu grup ilaçlarda perioperatif dönemde DMAH ile köprülemenin yerinin olmadığı da vurgulanmaktadır (18,19,24).

Yeni nesil oral antikoagülan ilaçlar genellikle daha düşük tromboemboli riski içeren hastalarda (non-valvüler AF gibi) tercih edildiği için daha majör cerrahilerde ajanlara ara verilmesi de söz konusu olmaktadır. Diş hekimliğinde kanama riski yüksek girişimlerde operasyon sabahı dozun atlanması ile dabigatran ve apiksabana 12 saat, rivaroksabana ise 24 saat ara verilmektedir. Kanama kontrol altına alındıktan sonra 4. saatte rivaroksabana başlanarak, diğer ajanlarda ise akşam dozu verilerek antikoagülan tedavinin devamı önerilir (25).

Sonuç

Sonuç olarak, günümüzde oral antikoagülan kullanan ve dental girişim yapılacak hastalarda perioperatif dönemde rutin

olarak DMAH ile köprülemeye gerek olmadığı görülmektedir. Bu bilgiler doğrultusunda, dental girişimlerin büyük bir çoğunluğunun yeni nesil oral antikoagülan ajanlara ve varfarine ara verilmeden lokal hemostatik önlemler alınarak yapılabileceği düşüncesindeyiz.

Yazarlık Katkıları

Fikir: A.A., Ö.D., Dizayn: Ö.D., T.Y., Literatür Arama: T.Y., Yazan: Ö.D.

Hakem Değerlendirmesi: Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. <http://www.sdcep.org.uk/wp-content/uploads/2015/09/SDCEP-Anticoagulants-Guidance.pdf>
2. <http://www.sigwales.org/wp-content/uploads/dental-management-of-patients-taking-anticoagulant-drugs-outside-a-general-hospital-setting.pdf>
3. Siegal D, Yudin J, Kaatz S, Douketis JD, Lim W, Spyropoulos AC. Periprocedural heparin bridging in patients receiving vitamin K antagonists: systematic review and meta-analysis of bleeding and thromboembolic rates. *Circulation* 2012;126:1630-9.
4. Douketis JD, Healey JS, Brueckmann M, Eikelboom JW, Ezekowitz MD, Fraessdorf M, et al. Perioperative bridging anticoagulation during dabigatran or warfarin interruption among patients who had an elective surgery or procedure. Substudy of the RELY trial. *Thromb Haemost* 2015;113:625-32.
5. Steinberg BA, Peterson ED, Kim S, Thomas L, Gersh BJ, Fonarow GC, et al. Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation Investigators and Patients. Use and outcomes associated with bridging during anticoagulation interruptions in patients with atrial fibrillation: findings from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Circulation* 2015;131:488-94.
6. Rechenmacher SJ, Fang JC. Bridging Anticoagulation: Primum Non Nocere. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1392-403.
7. Beyer-Westendorf J, Gelbricht V, Förster K, Ebertz F, Köhler C, Werth S, et al. Peri-interventional management of novel oral anticoagulants in daily care: results from the prospective Dresden NOAC registry. *Eur Heart J* 2014;35:1888-96.
8. Douketis JD, Spyropoulos AC, Kaatz S, Becker RC, Capriani JA, Dunn AS, et al. Perioperative Bridging Anticoagulation in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2015;373:823-33.
9. Firriolo FJ, Hupp WS. Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:431-41.
10. Elad S, Marshall J, Meyerowitz C, Connolly G. Novel anticoagulants: general overview and practical considerations for dental practitioners. *Oral Dis* 2016;22:23-32.

11. Little JW. New oral anticoagulants: will they replace warfarin? *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:575-80.
12. Breuer G, Weiss DR, Ringwald J. 'New' direct oral anticoagulants in the perioperative setting. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014;27:409-19.
13. Hong CH and Intekhab I. Anti-Thrombotic Therapy: Implications for Invasive Outpatient Procedures in Dentistry. *J Blood Disorders Transf* 2013, 4:6. <http://dx.doi.org/10.4172/2155-9864.1000166>
14. Mingarro-de-León A, Chaveli-López B. Alternative to oral dicoumarin anticoagulants: Considerations in dental care. *J Clin Exp Dent* 2013;5:e273-8.
15. Perry DJ, Noakes TJ, Helliwell PS; British Dental Society. Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *Br Dent J* 2007;203:389-93.
16. Richards D. Guidelines for the management of patients who are taking oral anticoagulants and who require dental surgery. *Evid Based Dent* 2008;9:5-6.
17. O'Connell JE, Stassen LF. New oral anticoagulants and their implications for dental patients. *J Ir Dent Assoc* 2014;60:137-43.
18. Spyropoulos AC, Douketis JD, Gerotziakas G, Kaatz S, Ortel TL, Schulman S; Subcommittee on Control of Anticoagulation of the SSC of the ISTH. Periprocedural antithrombotic and bridging therapy: recommendations for standardized reporting in patients with arterial indications for chronic oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 2012;10:692-4.
19. Breik O, Tadros R, Devitt P. Thrombin inhibitors: surgical considerations and pharmacology. *ANZ J Surg* 2013;83:215-21.
20. Broekema FI, van Minnen B, Jansma J, Bos RR. Risk of bleeding after dentoalveolar surgery in patients taking anticoagulants. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014;52:e15-9.
21. Van Diermen DE, van der Waal I, Hoogstraten J. Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oralantithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;116:709-16.
22. Costantinides F, Rizzo R, Pascasio L, Maglione M. Managing patients taking novel (NOAs) in dentistry: a discussion paper on clinical implications. *BMC Oral Health* 2016;28:16:5.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin-K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: Executive summary. *Eur Heart J* 2017;38:2137-49.
24. Turpie AG, Kreutz R, Llau J, Norrving B, Haas S. Management consensus guidance for the use of rivaroxaban--an oral, direct factorXa inhibitor. *Thromb Haemost* 2012;108:876-86.
25. Johnston S. An evidence summary of the management of patients taking direct oral anticoagulants (DOACs) undergoing dental surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:618-30.