

Aus der Klinik und Poliklinik für Mund- Kiefer- und Gesichtschirurgie, Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Thrombozytenreiches Fibrin (PRF) stellt die Hämostase nach der Zahnextraktion bei
Patienten unter Einfluss von Faktor-Xa-Inhibitoren sicher – eine klinische, prospektive,
randomisierte Split-Mouth-Studie**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Ali Jari
aus Damaskus, Syrien

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. U. Förstermann

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. Dr. P. W. Kämmerer

2. Gutachter: Prof. Dr. Karl Martin Lehmann

Tag der Promotion: 16.Oktober.2024

Widmung

Für meinen geliebten Vater: Auch wenn du nicht mehr physisch an unserer Seite bist, so hoffe ich von Herzen, dass du aus den höheren Sphären stolz auf mich und meinen gegenwärtigen Erfolg in meiner Dissertation blickst. Deine Liebe und Unterstützung begleiten mich immer.

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	6
2. Literaturdiskussion	8
2.1. Orale Antikoagulantien in Deutschland	8
2.2. Indirekte Antikoagulantien	8
2.3. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)	9
2.3.1. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK) mit Hemmung des Faktors Xa	10
2.4. Blutungsrisiko bei zahnärztlichen Interventionen	10
2.5. Abwägung der Vorgehensweise bei direkten oralen Antikoagulantien (DOAK): Fortführung oder Unterbrechung?	11
2.6. Abwägung der Vorgehensweise bei direkten Faktor-Xa-Inhibitoren: Fortführung oder Unterbrechung?	12
2.7. Hämostyptische Maßnahmen bei zahnärztlichen Eingriffen unter oralen Antikoagulantien	15
2.8. Thrombozytenreiches Fibrin (Platelet Rich Fibrin; PRF)	15
2.9. PRF zur Anwendung als zahnärztliches Hämostyptikum	16
2.10. Zielsetzung der Studie	16
3. Materialien und Methoden	17
3.1. Studiendesign	17
3.2. Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien	17
3.3. Chirurgisches Protokoll	18
3.4. Statistische Analyse	19
4. Ergebnisse	21
4.1. Patientencharakteristika	21
4.2. Blutungsereignisse	22
5. Diskussion	26
5.1. Schlussfolgerung	31
6. Zusammenfassung	32
7. Literaturverzeichnis	33
8. Danksagung	40
9. Tabellarischer Lebenslauf	41

1. Einleitung

Eine Therapie mit oralen Antikoagulationen wird in verschiedenen pathologischen Zuständen und für unterschiedliche Indikationen eingesetzt, darunter Lungenembolie, Vorhofflimmern, venöse Thrombose, kardiale und rheumatische Klappenprobleme, Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacken und Schlaganfälle. Seit mehr als fünfzig Jahren galten Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon (zum Beispiel Marcumar®, Falithrom®) und Warfarin (zum Beispiel Coumadin®) als bevorzugte Behandlungsoption zur Vorbeugung und Behandlung thromboembolischer Erkrankungen. Allerdings bringen diese Medikamente aufgrund ihres schmalen therapeutischen Index verschiedene Herausforderungen mit sich, darunter die Notwendigkeit, die Dosis häufig anzupassen, die kontinuierliche Überwachung des Gerinnungsstatus bei den Patienten sowie Wechselwirkungen mit verschiedenen Medikamenten und Lebensmitteln [1, 2].

Patienten, die Vitamin-K-Antagonisten einnehmen, sind daher gezwungen, sich regelmäßigen Laborkontrollen zu unterziehen, diätetische Einschränkungen einzuhalten und Risiken zu akzeptieren, wenn sie sich anderen medikamentösen Behandlungen unterziehen. In jüngerer Zeit wurden in Nordamerika und Europa vier neue orale, direkte Antikoagulantien (DOAK) zugelassen: Dabigatranetexilat (ein direkter Thrombininhibitor) sowie Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban (direkte Xa-Faktor-Inhibitoren). In Europa werden diese DOAK unter anderem für die primäre und kurzfristige Prävention venöser thromboembolischer Ereignisse bei erwachsenen Patienten eingesetzt, die sich einer elektiven Hüft- oder Knieoperation unterziehen. Darüber hinaus dienen sie unter anderem der Prävention von Schlaganfällen und systemischen Embolien bei erwachsenen Patienten mit nicht-klappenbedingtem Vorhofflimmern, die einen oder mehrere zusätzliche Risikofaktoren aufweisen [3].

Die steigende Anzahl von Patienten, die DOAK einnehmen, erfordert von Zahnärzten eine eingehende Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften dieser Medikamente. Insbesondere sollten Zahnärzte mit den Wirkmechanismen vertraut sein, um mögliche Wechselwirkungen mit zahnärztlichen Verfahren besser einschätzen zu können. Darüber hinaus ist ein Verständnis der Umkehrstrategien wichtig, um im Falle von Blutungen oder dringenden zahnärztlichen Eingriffen angemessen reagieren zu können [1, 4]. Folglich sind lokale Maßnahmen zur Blutstillung und die Beachtung postoperativer Anweisungen bei Patienten, die eine Antikoagulantientherapie erhalten, von entscheidender Bedeutung.

Über Jahrzehnte hinweg hat thrombozytenreiches Fibrin (Platelet Rich Fibrin; PRF) signifikante regenerative Eigenschaften in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie gezeigt. Darüber hinaus bietet PRF den Vorteil, ein vollständig autologes Produkt ohne Zusatzstoffe zu sein. Zusätzlich wurde ein spezifischer hämostatischer Effekt nach zahnärztlich-alveolärer Chirurgie nachgewiesen [5-7].

Ziel dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten Split-Mouth-Studie war es daher, die lokale hämostatische Wirkung von thrombozytenreichem Fibrin (PRF) in Extraktionskavitäten von Patienten, die FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) einnahmen, zu untersuchen. Dabei erfolgte der Vergleich mit einem hämostatischen Gelatineschwamm, der als „therapeutischer Goldstandard“ diente. Die Studie wurde bereits in der internationalen Zeitschrift „Clinical Oral Investigations“ veröffentlicht [8] und basiert unter anderem auf der deutschen S3-Leitlinie „Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation / Thrombozytenaggregationshemmung“ [9], weshalb Redundanzen mit der hier vorgelegten Schrift nicht zu vermeiden waren.

2. Literaturdiskussion

2.1. Orale Antikoagulantien in Deutschland

In Deutschland nehmen gegenwärtig etwa eine Million Menschen, was mehr als 1 % der Bevölkerung entspricht, Medikamente zur oralen Antikoagulation oder Thrombozytenaggregationshemmung ein [10]. Diese Einnahme kann entweder kurzfristig im Rahmen perioperativer Prophylaxe oder langfristig als Teil einer Therapie erfolgen. Eine prophylaktische Antikoagulation kann notwendig sein, um thrombembolische Ereignisse während interventioneller Eingriffe zu verhindern, wie beispielsweise bei Herzoperationen (Herzkatheterverfahren, Herz-Lungen-Maschinen), Stammzellapherese, oder Dialyse. Eine therapeutische Antikoagulation ist indiziert bei Vorhofflimmern und -flattern, nach Implantation von mechanischen Herzklappen, fortgeschrittener Arteriosklerose, peripheren arteriellen Verschlusskrankheiten, koronarer Herzkrankheit, bereits aufgetretener tiefer Beinvenenthrombose, Aneurysmen sowie bei abweichender Hämostase oder angeborenen Gerinnungsstörungen wie der APC-Resistenz.

2.2. Indirekte Antikoagulantien

Antikoagulantien umfassen sowohl indirekte als auch direkte Hemmstoffe der plasmatischen Gerinnung. Zu den typischen Vertretern der indirekten Antikoagulantien gehören solche, die entweder einen Kofaktor zur Entfaltung ihrer antikoagulatorischen Wirkung benötigen oder die die Synthese von Gerinnungsfaktoren hemmen. Ein Beispiel für nicht oral verabreichbare indirekte Antikoagulantien sind die unfraktionierten Heparine, während oral einzunehmende Vertreter die Vitamin-K-Antagonisten wie Phenprocoumon sind.

Unfraktionierte Heparine sind Antithrombin-III-abhängige Thrombininhibitoren, die intravenös oder subkutan verabreicht werden, während die fraktionierten, niedermolekularen Heparine den Faktor Xa bei subkutaner Verabreichung hemmen. Heparine werden hauptsächlich im stationären Bereich angewendet, weisen einen schnellen Wirkungseintritt auf und haben eine Halbwertszeit von 5-7 Stunden. Die Überprüfung ihrer Wirkung kann über verschiedene Laborparameter erfolgen (unfraktioniert: partielle Thromboplastinzeit (PTT), niedermolekular: Anti-Xa-Aktivität). Bei den Heparinen steht mit Protamin ein Antidot zur Verfügung [9].

Vitamin-K-Antagonisten sind Cumarinderivate, die durch die Hemmung der Gerinnungsfaktoren II, VII, IX, X sowie der Proteine C, S und Z wirken. Die Wirkung

von oral verabreichten Vitamin-K-Antagonisten im therapeutischen Bereich setzt erst ein, nachdem die vorhandenen Gerinnungsfaktoren verbraucht wurden, was etwa 48-72 Stunden dauern kann. Ihre Wirkdauer reicht abhängig von der jeweiligen Präparathalbwertszeit von 10 Stunden bis 6 Tagen. Aufgrund der erheblichen inter- und intraindividuellen Variabilität wird der individuelle Zustand des Patienten bei Cumarinen durch den International Normalized Ratio (INR) überwacht, einer internationalen Normierung des Quickwertes. Ein INR von 1 (entspricht einem Quickwert von 100 %) steht für eine normale Blutgerinnung. Bei einem INR von 2 verdoppelt sich die Gerinnungszeit bezogen auf das Standardreagenz der WHO, und bei einem INR von 3 verdreifacht sie sich. Therapeutische INR-Werte liegen normalerweise zwischen 2 und maximal 4,5. Im Notfall stehen Prothrombinkonzentrate (PPSB) bevorzugt für die Gegenwirkung zur Verfügung, alternativ auch gefrorenes Frischplasma (FFP). Eine Gegenwirkung mit Vitamin K ist für den Notfall ungeeignet.

2.3. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK)

Die direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) interagieren direkt mit einzelnen Gerinnungsfaktoren und wurden als Alternative zu den Vitamin-K-Antagonisten entwickelt. Zu ihren Hauptvorteilen gehören ein sofortiger Wirkungseintritt, geringere Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und Nahrungsmitteln, eine kurze Halbwertszeit und die Möglichkeit einer Antikoagulation mit fester Dosis, ohne dass eine regelmäßige Überwachung erforderlich ist. Patienten, die DOAK erhalten, benötigen in der Regel kein routinemäßiges Labormonitoring, es sei denn, es liegen besondere Umstände wie Nierenversagen, Fettleibigkeit oder starkes Untergewicht vor [11].

Die derzeit verfügbaren direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) umfassen Dabigatran, das den Faktor IIa hemmt, sowie Rivaroxaban, Edoxaban und Apixaban, die jeweils den Faktor Xa hemmen.

Gestützt auf die kumulierte Evidenz aus umfangreichen randomisierten multizentrischen Studien konnte nachgewiesen werden, dass die DOAK den Vitamin-K-Antagonisten, insbesondere Warfarin, in Bezug auf die Prävention thrombembolischer Ereignisse nicht unterlegen sind. Es wurde sogar festgestellt, dass das Risiko schwerwiegender Blutungsereignisse, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern, möglicherweise geringer ist [12, 13]. In älteren Studien wurde festgestellt, dass die Todesrate bei Patienten, die unter DOAK starke Blutungen

aufwiesen, trotz der damaligen Nichtverfügbarkeit von Antidots ähnlich oder sogar geringer war als die von Patienten unter Vitamin-K-Antagonisten [14].

2.3.1. Direkte Orale Antikoagulantien (DOAK) mit Hemmung des Faktors Xa

Rivaroxaban erreicht seine maximale Konzentration nach 2-4 Stunden und hat eine Halbwertszeit von 5-13 Stunden. Bei Apixaban beträgt die Halbwertszeit etwa 12 Stunden, wobei der Spitzenwert nach 3-4 Stunden erreicht wird. Edoxaban hat eine Halbwertszeit von 10-14 Stunden, und die maximale Plasmakonzentration wird nach 1-2 Stunden erreicht. Zur Umkehrung wurde ein Antidot zugelassen: Andexanet alfa für die Umkehrung von Rivaroxaban/Apixaban. Andexanet alfa ist ein synthetisches humanes Analogon des Faktors Xa. Es bindet an Faktor-Xa-Inhibitoren und bildet einen Komplex, was dazu führt, dass die antikoagulatorische Wirkung in der Regel innerhalb von Minuten aufgehoben werden kann [15, 16]. Es ist jedoch zu beachten, dass neben den hohen Kosten des Antidots auch die Inzidenz thrombembolischer Ereignisse nach Verabreichung der zugelassenen Gegenmittel einen dramatischen Anstieg auf bis zu 18 % zeigte [17]. Alles in allem ist anzunehmen, dass das genannte Antidot für direkte orale Antikoagulantien (DOAK) keine Relevanz im zahnärztlich-chirurgischen Bereich haben [9].

2.4. Blutungsrisiko bei zahnärztlichen Interventionen

Im Allgemeinen werden zahnärztlich-chirurgische Eingriffe als mit nur geringem Blutungsrisiko bewertet [9, 18, 19]. Dabei ist jedoch von Bedeutung, ob eine ausreichende Versorgung der Wunde durch Maßnahmen wie Nahtversorgung oder Komprimierbarkeit gewährleistet werden kann. Im Falle von infizierten Wunden oder Abszessen wird kein primärer Wundverschluss angestrebt. Daher könnte in solchen Fällen das Blutungsrisiko möglicherweise erhöht sein. Eine entscheidende Frage ist die Komprimierbarkeit der Wunde, die, mit Ausnahme des Mundbodens, des Sinus maxillaris und des retromaxillären Raums, in den meisten Fällen gegeben ist [9].

Vor invasiven Prozeduren stehen Patienten und Ärzten in der Regel vier Möglichkeiten zur Verfügung:

1. Absetzen der Therapie für einige Zeit vor und nach dem Eingriff
 - a. Diese Option beinhaltet das temporäre Unterbrechen der antikoagulativen Behandlung vor dem Eingriff und deren Wiederaufnahme nach dem Eingriff.

2. Fortsetzen der Therapie
 - a. Hierbei wird die antikoagulative Therapie ohne Unterbrechung beibehalten, auch während des Eingriffs.
3. Reduktion der antikoagulativen Therapie
 - a. Die Dosierung der antikoagulativen Medikation wird reduziert, um das Blutungsrisiko zu minimieren, während gleichzeitig eine gewisse antikoagulative Wirkung aufrechterhalten wird.
4. Vorübergehendes Absetzen der Therapie mit oralen Antikoagulantien bei gleichzeitiger Bereitstellung eines vergleichsweise kurz wirkenden Antikoagulans (wie unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin) zur Überbrückung („Bridging“) der perioperativen Periode
 - a. Bei dieser Option wird die orale Antikoagulation vorübergehend umgestellt und stattdessen ein kurz wirksames Antikoagulans wie unfractioniertes oder niedermolekulares Heparin verwendet, um die Zeit um den Eingriff herum zu überbrücken [9].

2.5. Abwägung der Vorgehensweise bei direkten oralen Antikoagulantien (DOAK): Fortführung oder Unterbrechung?

Das Auftreten schwerwiegender Blutungskomplikationen unter DOAK ist eine ernsthafte Herausforderung und erfordert fundierte Expertise im Bereich der Hämostaseologie. In solchen Fällen kann, unter sorgfältiger Überwachung, bei allen DOAK die Verabreichung von Prothrombinkonzentraten (PPSB) oder rekombinantem Faktor VIIa als therapeutische Maßnahme in Betracht gezogen werden [20-23]. Manor et al. führten eine retrospektive Analyse von 72 Patienten unter antithrombotischer Medikation (einschließlich Vitamin K-Antagonisten, DOAK und Thrombozytenaggregationshemmer, wobei Aspirin am häufigsten vertreten war, n=39) im Vergleich zu 121 Patienten ohne antithrombotische Medikation durch. Die Untersuchung bezog sich auf das Auftreten von Blutungen nach verschiedenen zahnärztlichen Eingriffen, darunter Implantationen mit Augmentationen und Zahnextraktionen. Lokal angewendete Maßnahmen umfassten Nähte, Gelatinschwämme, Tranexamsäure-Kompressen und Kühlung. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich des Auftretens von Blutungen (5,6 % versus 5,7 %) [24]. Es ist anzumerken, dass in der Studie nicht spezifiziert wird, welche Antikoagulantien genau verwendet wurden.

Daher ist davon auszugehen, dass nur etwa 5-10 Patienten mit direkten oralen Antikoagulantien (DOAK) während der vierjährigen Einschlusszeit der Studie eingeschlossen wurden. Gleichzeitig fehlen Angaben zu Labordaten, und es wird nicht klargelegt, ob die Patienten tatsächlich die Antikoagulantien unverändert zum Zeitpunkt des chirurgischen Eingriffs eingenommen haben. Die Beschreibungen der durchgeführten Eingriffe bieten keine ausreichenden Informationen, um Rückschlüsse auf die konkreten Maßnahmen zu ziehen. Die äußerst niedrige Patientenzahl, sowohl bei DOAK als auch bei Vitamin-K-Antagonisten, an einer Universität in einer Großstadt mit etwa 450.000 Einwohnern und die ungewöhnliche Verteilung von männlichen zu weiblichen Patienten in der Studiengruppe (2,6:1) deuten darauf hin, dass die Auswahl der Patienten höchstwahrscheinlich stark selektiv war [9].

Manfredi et al. führten in einer aktuellen Literaturrecherche eine Analyse von sechs inkludierten Studien durch und konnten dabei keine signifikanten Unterschiede bezüglich Blutungen und Thrombembolien zwischen Patienten, bei denen die Einnahme von DOAK entweder fortgesetzt oder (kurzzeitig) unterbrochen wurde, feststellen [25]. Es ist jedoch zu beachten, dass auch diese Analyse methodisch fragwürdig ist. Die Studie gibt vor, eine Meta-Analyse zur Häufigkeit von Blutungen bei chirurgischen Eingriffen unter fortgesetzter versus unterbrochener Antikoagulation mit DOAK durchgeführt zu haben. Bei genauerer Betrachtung der einzigen „größeren“ Studie dieser Meta-Analyse, die mit einer Fallzahl von 120 insgesamt 57,6 % aller Patienten beisteuerte, handelt es sich um eine Untersuchung, bei der bei 41 von 50 Patienten unter fortgesetzter DOAK-Gabe lediglich kleinere parodontalchirurgische Eingriffe durchgeführt wurden. Daher ist eine allgemeine Übertragung auf dentoalveolär-chirurgische Eingriffe problematisch [9].

Es sollte beachtet werden, dass bei allen DOAK nach einem Eingriff bei vollständiger Hämostase die Einnahme wieder aufgenommen werden sollte, da der maximale antikoagulative Effekt etwa 2 Stunden nach der Einnahme auftritt [9, 26].

2.6. Abwägung der Vorgehensweise bei direkten Faktor-Xa-Inhibitoren: Fortführung oder Unterbrechung?

In einer einfach verblindeten, prospektiven Fall-Kontroll-Studie wurden Blutungsereignisse bei Patienten unter Rivaroxaban-Medikation nach der Insertion von dentalen Implantaten mit einer Gruppe ohne hämatologische Auffälligkeiten verglichen, die ebenfalls Implantate erhalten hatten [27]. Die Unterschiede zwischen

den Gruppen waren nicht signifikant. Obwohl es sich um eine gut durchgeführte klinische Studie handelt, weist sie eine geringe Patientenzahl und eine fehlende Standardisierung des implantologischen Eingriffs auf [9].

Generell wird empfohlen, das Medikament 1-2 Tage vor invasiven Eingriffen zu pausieren, obwohl dies umstritten ist [20, 26, 28]. Bei gleichzeitiger Einnahme von Rivaroxaban und Thrombozytenaggregationshemmern ist besondere Vorsicht geboten, da dies das Blutungsrisiko erheblich erhöhen kann. Es gibt Evidenz, die darauf hinweist, dass Apixaban ≥ 2 Tage und Edoxaban 1-2 Tage vor operativen Eingriffen abgesetzt werden sollten. Wie bei anderen DOAK ist immer das Blutungsrisiko gegen die Dringlichkeit und Notwendigkeit des Eingriffs abzuwägen. Die kombinierte Anwendung von Edoxaban und anderen Antikoagulantien ist kontraindiziert, und eine Kombination mit bestimmten anderen Medikamenten kann zu vermehrten Blutungen und einer Verlängerung der Blutungszeit führen.

In einer retrospektiven Beobachtungsstudie verglichen Hanken et al. 52 zahnärztlich-chirurgische Eingriffe unter Rivaroxaban (20 mg/d) mit 285 Eingriffen ohne Blutgerinnungshemmung. Die Eingriffe umfassten Osteotomien und Implantationen, wobei stets lokale hämostatische Maßnahmen angewendet wurden. Der Nachbeobachtungszeitraum betrug 14 Tage. Die Ergebnisse zeigten eine signifikant höhere Blutungsrate bei den Patienten unter direkten DOAK im Vergleich zu denen ohne (11,5 vs. 0,7 %) [29]. In einem separaten Ansatz inserierten Galletti et al. ohne Kontrollgruppe bei 12 Patienten unter Rivaroxaban (24 Stunden vor dem Eingriff abgesetzt) 57 Implantate, ohne dass es zu Nachblutungsereignissen kam [30]. Gomez-Moreno et al. führten bei 18 Patienten unter Rivaroxaban-Therapie im Vergleich zu 39 gematchten nicht-antikoagulierten Patienten Implantatinsertionen durch. Dabei wurden Nähte, lokale Applikation von Tranexamsäure und lokale Kühlung über einen Zeitraum von 8 Tagen angewendet, und es wurden keine Unterschiede in Bezug auf die Blutungsneigung festgestellt [11]. Es ist jedoch anzumerken, dass diese Studie, ähnlich wie die Dabigatran-Studie der gleichen Forschungsgruppe, gewisse Unregelmäßigkeiten aufweist. Trotz eines verblindeten Designs wurden beispielsweise in beiden Studien alle Sinusbodenelevationen zufällig der Kontrollgruppe zugeordnet, und in beiden Studien waren (ebenfalls zufällig) exakt die gleichen maximalen Implantatmengen im Front- und Seitenzahnbereich erforderlich [9]. Interessanterweise zeigte die Untersuchung von Inokoshi et al., die Blutungsereignisse unter fortgesetzter DOAK-Therapie und Warfarin bei Patienten

über 64 Jahren verglichen, signifikant mehr Blutungen nach Zahnextraktionen (unter Verwendung von oxidierte Zellulose, Kompression und Nähten) unter Rivaroxaban im Vergleich zu Edoxaban oder Dabigatran [31]. Dieser Trend zu erhöhten Blutungen unter Rivaroxaban wurde auch in einer Meta-Analyse von Bensi et al. beobachtet [32]. Mauprivez et al. verglichen 31 Patienten unter fortgesetzter DOAK-Medikation mit 20 Patienten unter fortgeführter Vitamin-K-Antagonisten-Medikation (INR 2-3) bei Zahnextraktionen unter Anwendung lokaler hämostatischer Maßnahmen (Gelatineschwämme, Nähte, Kompression, Kühlung, Tranexamsäure-Mundspülung). Über eine Nachsorgedauer von sieben Tagen zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Blutungsereignisse. Interessanterweise traten jedoch alle Blutungen in der Gruppe mit Faktor Xa-Inhibitoren bei Patienten auf, bei denen die Intervention weniger als 4 Stunden nach der letzten Einnahme des DOAK erfolgte [33]. Korrekterweise muss allerdings auch festgehalten werden, dass in dieser Studie 17,8 % aller Patienten unter fortgesetzter DOAK-Gabe und 20 % aller Patienten unter fortgesetzter Vitamin-K Antagonisten-Therapie nachbluteten. Aufgrund mehrfacher Nachblutungen lag der Anteil der Nachblutungsereignisse bei 23 % in der DOAK-Gruppe und bei 25 % in die Vitamin-K Antagonisten-Gruppe [9].

Cocero et al. berichteten von einer minimalen Blutungsrate ohne thrombembolische Komplikationen bei Zahnextraktionen unter DOAK in einer Gruppe von 100 Patienten, wobei die letzte Einnahme des Medikaments 4 Stunden vor dem Eingriff erfolgte [34]. Für dringende Interventionen, die innerhalb weniger Stunden durchgeführt werden müssen, wird empfohlen, die Operation für DOAK-Patienten um mindestens 4 Stunden (idealerweise 12-24 Stunden pharmakologisch sinnvoll) nach der letzten DOAK-Gabe zu verzögern. Dies ermöglicht die Elimination einer beträchtlichen Menge des Medikaments in diesem Zeitraum [35]. Eine Unterbrechung der DOAK-Gabe zwei Tage vor einer Operation mit hohem Blutungsrisiko würde zu einer vernachlässigbaren Restarzneimittelkonzentration führen (weniger als 10 % entsprechend einem Absetzen für 3-4 Halbwertszeiten). Hingegen könnte ein Absetzen für einen Tag für Interventionen mit geringerem Blutungsrisiko ausreichen [9, 36].

Es ist zu beachten, dass die Elimination von DOAK in unterschiedlichem Maße von der Nierenfunktion abhängt, die vor der Intervention beurteilt und berücksichtigt werden muss. 8 [9].

2.7. Hämostyptische Maßnahmen bei zahnärztlichen Eingriffen unter oralen Antikoagulantien

Zusätzlich zur Naht ist die Anwendung von Hämostyptika bei der zahnärztlichen Behandlung von Patienten unter oraler Antikoagulation von großer Bedeutung. Bei den meisten Patienten, die eine Therapie mit oralen Antikoagulantien erhalten, reicht die Anwendung lokaler Kompression aus, um eine Hämostase zu erreichen [9]. Sollten zusätzliche Maßnahmen erforderlich sein, haben sich verschiedene Methoden bewährt, darunter die Anwendung von Nähten, Kollagen, oxidiertes Zellulose, resorbierbaren Schwämmen, Chitosan, Knochenwachs und Fibrinkleber. Mit Hilfe dieser Mittel kann auch bei INR-Werten außerhalb des therapeutischen Bereichs eine erfolgreiche Blutstillung erreicht werden. Es bleibt jedoch festzustellen, dass aus der vorhandenen Literatur keine eindeutige Evidenz dafür hervorgeht, welches hämostatische Regime bevorzugt werden sollte [9, 37-40].

2.8. Thrombozytenreiches Fibrin (Platelet Rich Fibrin; PRF)

Um die Regeneration von Gewebe zu fördern, wurden autologe Thrombozytenkonzentrate entwickelt und erfolgreich in der klinischen Anwendung eingesetzt [41, 42]. Zusätzlich wurde beobachtet, dass Thrombozyten in Fällen mit gestörter Heilung den Knochenheilungsprozess unterstützen, indem sie eine frühe zelluläre Proliferation fördern, was zu einer qualitativ und quantitativ verbesserten Knochenbildung führt [43, 44]. Hierbei wird thrombozytenreiches Plasma (PRP) mithilfe eines spezifischen Zentrifugationsprotokolls zusammen mit Antikoagulantien hergestellt. Allerdings wurde berichtet, dass die regenerative Kapazität von PRP begrenzt ist und die für die PRP-Herstellung verwendeten Antikoagulantien die Wundheilungsprozesse hemmen können [45-47]. Thrombozytenreiches Fibrin (PRF) stellt eine Weiterentwicklung von PRP dar und ist eine leukozyten- und thrombozytenreiche Fibrinmatrix, die als zweite Generation von Thrombozytenkonzentraten vorgeschlagen wurde [48]. Ein spezifisches Zentrifugationsmuster nach der Blutentnahme aus einer 10-ml-Blutprobe ermöglicht es PRF, eine dreidimensionale Matrix aus Thrombozyten und Leukozyten zu bilden [49]. Aufgrund des Fibrinanteils fungiert PRF als Gerüst, das Zell-Zell-Kontakte und Proliferation auslöst. Ein weiterer Vorteil von PRF ist seine langsame Auflösung nach der Anwendung, was eine schrittweise Freisetzung von Wachstumsfaktoren über mindestens sieben Tage begünstigt [50-52]. Des Weiteren wurde nachgewiesen, dass

PRF die Angiogenese fördert [53]. Zu den weiteren Vorteilen gehören die einfache Zubereitung ohne artifizielle Veränderung des Blutkonzentrats, die unkomplizierte Handhabung und die geringen Kosten [54]. Das Blut der Patienten wird durch Venenpunktion gesammelt und ohne Zugabe von Antikoagulanzen, Träger oder Aktivator sofort zentrifugiert, was zur Aktivierung der physiologischen Gerinnungskaskade führt [37, 38].

2.9. PRF zur Anwendung als zahnärztliches Hämostyptikum

In einer Pilotstudie mit 25 Patienten unter Rivaroxaban oder Apixaban zeigten De Almeida Barros Mourao et al., dass die Kombination von Nähten und thrombozytenreichem Fibrin (PRF) erfolgreich als Hämostyptikum nach Zahnextraktionen eingesetzt werden kann. Es ist anzumerken, dass in dieser Studie keine Kontrollgruppe einbezogen wurde, beispielsweise Patienten ohne Antikoagulation oder ohne Nähte [55]. Frühere Berichte über die erfolgreiche Anwendung von PRF bei antikoagulierten Patienten unterstützen diese Erkenntnisse [56], wobei bisher bis auf die genannten Studien keine Evidenz existiert [9].

2.10. Zielsetzung der Studie

In dieser klinischen, prospektiven, randomisierten und doppelblinden Split-Mouth-Studie beabsichtigten wir, den lokalen hämostatischen Effekt von autologem PRF in den Extraktionsalveolen von Patienten, die direkte Faktor-Xa-Inhibitoren einnehmen, mit dem Einsatz von hämostatischen Gelatineschwämmen zu vergleichen. Dabei wurde die orale Antikoagulantientherapie nicht abgesetzt, um die Ergebnisse unter praxisnahen Bedingungen zu untersuchen. Das Hauptziel dieser Studie bestand darin, die effektivste Methode zur Blutstillung nach Zahnextraktionen zu identifizieren, ohne dass dabei die Einnahme von Faktor-Xa-Inhibitoren unterbrochen wird. Als sekundäres Ziel wurde untersucht, ob PRF in den frühen postoperativen Phasen Blutungen besser kontrolliert als Gelatineschwämme bei den gleichen Patienten.

3. Materialien und Methoden

3.1. Studiendesign

In dieser klinischen prospektiven randomisierten, doppelblinden Studie wurden Einzelzahnextraktionen an zwei kontralateralen Stellen desselben Kiefers unter Verwendung eines Split-Mouth-Designs bei Patienten durchgeführt, die Faktor Xa (FXa)-Inhibitoren einnahmen. Der doppelblinde Ansatz wurde mittels versiegelter Umschläge durchgeführt, wie weiter unten im Detail beschrieben. Die Extraktionsalveole der Testgruppe auf einer Seite des Kiefers wurde mit PRF gefüllt, und die der Kontrollgruppe auf der anderen Seite des Kiefers mit einem hämostatischen Gelatineschwamm (Hygitec, Aegis Lifesciences, Gujarat, Indien). Eine positive Genehmigung wurde von der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz eingeholt (Protokoll Nr. 2021-16116 vom 3. Mai 2022) [8].

3.2. Studienpopulation, Ein- und Ausschlusskriterien

In dieser Studie wurden Patienten aus der Abteilung für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz, Deutschland, zwischen Mai 2022 und Dezember 2022 in die Untersuchung einbezogen. Die allgemeinen Einschlusskriterien umfassten Personen jeden Alters und Geschlechts, die sich in Monotherapie mit einem FXa-Inhibitor befanden und keine zusätzlichen antithrombotischen oder antikoagulatorischen Medikamente einnahmen. Zudem mussten die Patienten normale Blutgerinnungsparameter aufweisen und Bedarf an der Extraktion von jeweils zwei Zähnen an kontralateralen Seiten desselben Kiefers haben.

Die Ausschlusskriterien waren vielfältig und schlossen Patienten mit Leberfunktionsstörungen, hämatologischen Erkrankungen, Thrombopenie, Immunerkrankungen, Strahlen- oder Chemotherapie, Bisphosphonat- und antiresorptiver Therapie, schwangere oder stillende Patienten, unbehandelten Diabetes, Überempfindlichkeit oder allergische Reaktionen auf das Lokalanästhetikum, beeinträchtigte Patienten, Zähne mit akuten entzündlichen Prozessen, Zysten oder Tumoren, Zähne, die Osteotomie benötigten (Ankylose oder Hyperzementose), subperiostale Präparation erforderten, Kontakt der Extraktionsalveole mit dem Mandibularnervenkanal und Verbindung zur Kieferhöhle nach der Extraktion ein.

Alle Patienten wurden über die Studie informiert und gaben ihre schriftliche Einwilligung. Zusätzlich zu den Einschlusskriterien und Ausschlusskriterien unterzogen sich alle Patienten vor der Operation einer präoperativen Orthopantomographie. Nach der Operation erfolgten klinische Kontrollen unmittelbar nach dem Eingriff sowie nach 30 Minuten, einer Stunde, 1,5 Stunden. Darüber hinaus fanden Nachuntersuchungen nach 24 Stunden und am 7. Tag nach der Zahnextraktion statt [8].

3.3. Chirurgisches Protokoll

Die Patienten erhielten ausführliche Anweisungen, ihre Medikamente, einschließlich der FXa-Inhibitoren, wie gewohnt einzunehmen. Nach der Verabreichung einer lokalen Infiltrationsanästhesie mit 4 % Articain + Epinephrin 1:200.000 (Ultracain D-S, Septodont GmbH, Niederkassel, Deutschland) führte ein Chirurg (Untersucher 1) die Zahnextraktion an beiden Seiten eines Kiefers durch und führte die Kürettage der Extraktionsalveolen durch. Die nachfolgenden Schritte wurden von einem anderen Chirurgen (Untersucher 2) durchgeführt, der nicht an der Zahnextraktion beteiligt war und die postoperative Kontrolle nicht durchführte. Untersucher 2 öffnete die versiegelten Umschläge mit den Anweisungen zur Randomisierung und platzierte eine PRF-Matrix in eine Alveole (Testgruppe) und einen hämostatischen Gelatineschwamm (Hygitec, Aegis Lifesciences) in die andere Alveole (Abbildung 1a & b).

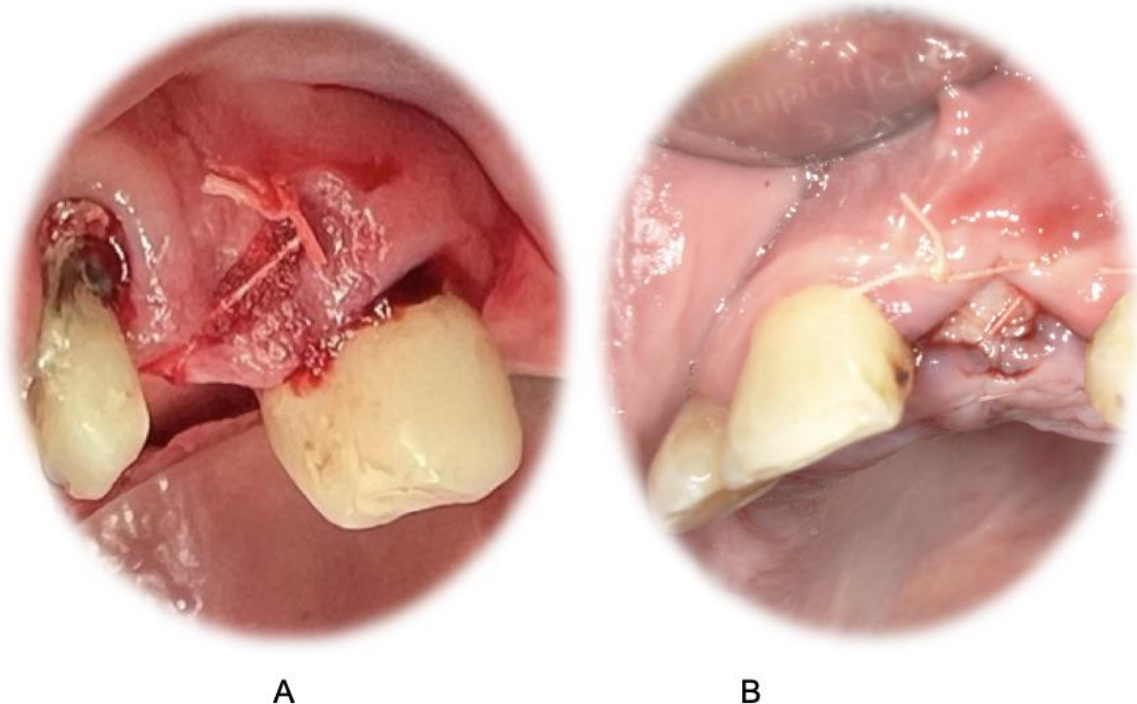


Abbildung 1: Die nach der Zahnextraktion entstandene Extraktionsalveole wurde mit einem Gelatineschwamm (A) und PRF (B) gefüllt, und es wurden adaptive Kreuznähte mit resorbierbaren Fäden angebracht.

Für die Herstellung von PRF wurde aus einer Armvene des Patienten unter aseptischen Bedingungen 10 ml peripheres venöses Blut pro PRF-Matrix entnommen. Hierfür wurde das Vacutainer-System und spezifische sterile Vakuümröhrchen (A-PRF, Mectron, Carasco, Italien) verwendet. Die Zentrifugation erfolgte unter Verwendung einer dafür zugelassenen Zentrifuge mit einem Radius von 110 mm, 1200 U/min und einer relativen Zentrifugalkraft von 177 g für 8 Minuten (Duo-Zentrifuge, Mectron, Carasco, Italien), gemäß den Herstelleranweisungen. Zehn Minuten nach der Zentrifugation wurden Fibrinpfropfen unter Verwendung des Kolben-Zylinder-Systems für 5 Minuten vorbereitet (Xpression™ Box, IntraSpin, Intra-Lock, Florida, USA) [57]. Untersucher 2 schloss beide Seiten mit adaptiven Kreuzmattennähten (Vicryl 3/0, Ethicon, Edinburgh, UK; Abbildung 1). Die postoperativen Anweisungen beinhalteten lokale Kühlung und die Einnahme von Analgetika (Paracetamol 500 mg 1-1-1 für 24 Stunden).

Die Blutung wurde sofort nach der Operation, nach 30 Minuten, einer Stunde, 1,5 Stunden sowie bei den Nachuntersuchungen nach 24 Stunden und am 7. Tag nach der Zahnextraktion von Untersucher 1 beurteilt, der gegenüber dem verwendeten hämostatischen Material verblindet war. Die Ergebnisse am Tag der Extraktion wurden wie folgt interpretiert: keine Blutung, Blutung, die nach 30 Minuten Kompression mit einer Gaze-Tamponade gestoppt wurde, Blutung, die nach 1-stündiger Gaze-Tamponade gestoppt wurde, und Blutung, die nach 1,5 Stunden Gaze-Tamponade gestoppt wurde. Den Patienten wurde empfohlen, bei häuslichen Blutungsereignissen Gaze-Tamponaden mit Druck zu verwenden. Bei nicht stoppbaren Blutungen wurden die Patienten gebeten, sich in der Abteilung vorzustellen. Die Blutungsereignisse wurden in leichte Blutungen, die durch lokalen Druck gestoppt wurden, mäßige Blutungen, die Interventionen erforderten, und schwere Blutungen, die dringende Interventionen erforderten, klassifiziert [8].

3.4. Statistische Analyse

Nach Durchführung einer Stichprobengrößenberechnung unter Verwendung des Parameters "postoperative Blutung" mittels eines Split-Mouth-Designs [58] und in

Übereinstimmung mit einer vergleichbaren Studie [59] wurden insgesamt 42 Extraktionsstellen eingeschlossen, aufgeteilt in 21 Testgruppen und 21 Kontrollgruppen, wobei 21 Patienten teilnahmen (jeweils zwei Gruppen pro Patient). Die Auswahl der Patienten erfolgte sorgfältig, um sicherzustellen, dass sie die Kriterien erfüllten, darunter das Fehlen zusätzlicher antithrombotischer oder antikoagulatorischer Medikationen, normale Blutgerinnungsparameter sowie die Notwendigkeit der Extraktion von jeweils zwei Zähnen an kontralateralen Seiten desselben Kiefers.

In der Datenanalyse wurden potenzielle Einflussfaktoren wie das Vorhandensein von Begleiterkrankungen, das Alter der Patienten, deren Geschlecht, die Art eventueller Begleiterkrankungen, Clearance-Indizes, Rauchgewohnheiten, die Indikation für die FXa-Inhibitor-Therapie, der spezifische FXa-Inhibitor-Wirkstoff sowie das Zeitintervall zwischen der Zahnextraktion und der letzten Einnahme des FXa-Inhibitors berücksichtigt. Die erhobenen Daten wiesen eine normale Verteilung auf, weshalb ein zweiseitiger Student's t-Test für gepaarte Stichproben (t-Test) verwendet wurde. Zusätzlich wurde ein Kruskal-Wallis-Rangsummentest (KWT) angewendet, um alle Gruppen zu vergleichen, und dabei wurden auch etwaige Korrelationen berücksichtigt. Ein festgelegter Signifikanzniveau von $p \leq 0,05$ wurde als statistisch signifikant betrachtet.

Aufgrund der begrenzten Gruppengrößen wurde von Untergruppenanalysen zu verschiedenen FXa-Inhibitoren abgesehen, und es wurden nur deskriptive Betrachtungen durchgeführt. Diese umfassende Methodik gewährleistete eine sorgfältige Untersuchung der postoperativen Blutungsereignisse und ihrer potenziellen Zusammenhänge mit den genannten Einflussfaktoren in der vorliegenden klinischen Studie [8].

4. Ergebnisse

4.1. Patientencharakteristika

Das durchschnittliche Alter der untersuchten Patienten betrug $71 \pm 2,8$ Jahre, wobei die Altersspanne von 45 bis 89 Jahren reichte. Die Geschlechterverteilung war annähernd gleich, mit jeweils 11 weiblichen und 10 männlichen Patienten. Eine ausgeglichene Verteilung zeigte sich sowohl hinsichtlich des Kieferortes (Mandibula und Maxilla) als auch der Lage der extrahierten Zähne, sowohl im Seitenzahnbereich (Molaren und Prämolaren) als auch im Frontzahnbereich (Inzisiven und Eckzähne). Unter den Patienten befanden sich drei Raucher.

In Bezug auf die angewandten FXa-Inhibitoren nahmen neun Personen Rivaroxaban ein, sieben Apixaban und fünf Edoxaban. Bezüglich der zugrunde liegenden Erkrankungen wiesen neun Patienten Arrhythmien oder Vorhofflimmern auf, zehn Patienten hatten mit tiefen Venenthrombosen zu kämpfen, und zwei hatten bereits eine Lungenembolie erlebt (siehe Tabelle 1 & Tabelle 2).

	Anzahl	%
Alter (Jahre)		
Mittelwert \pm SA	71,04 \pm 2,82	-
Range	45 – 89 Jahre	-
Geschlecht		
Männlich	10	52
Weiblich	11	47
Medikamente		
Apixaban 2.5 mg**	5	33
Apixaban 5.0 mg**	2	
Rivaroxaban 10 mg*	4	43
Rivaroxaban 20 mg*	3	
Rivaroxaban 15 mg*	2	
Edoxaban 60 mg*	5	23
Indikation		
Arrhythmie	9	42
Tiefe Venenthrombose	10	47
Lungenembolie	2	4

Tabelle 1: Zusammenfassung der inkludierten Patienten. (SA = Standardabweichung;

* = Einnahme einmal am Tag, ** = Einnahme zwei Mal am Tag)

N	FXa-Inhibitor, Dosierung (mg)	Präoperative Einnahmezeit	Zeit der Extraktion	Postoperative Einnahmezeit	Extrahierte Zähne	Postoperative Blutungsereignisse
1	Rivaroxaban 10	8:00	10:00	-	11/22	nein
2	Apixaban 2,5	7:00	09:15	07:00	37/47	gestoppt nach 1,5 h
3	Rivaroxaban 10	8:00	09:00	-	23/13	nein
4	Apixaban 2,5	7:00	13:00	7:00	35/44	gestoppt nach 1 h
5	Apixaban 5	8:00	10:00	08:00	44/34	gestoppt nach 30 min
6	Edoxaban 60	9:00	13:00	-	23/11	nein
7	Rivaroxaban 20	8:00	09:15	-	13/23	gestoppt nach 30 min
8	Rivaroxaban 10	07:00	14:00	-	32/41	gestoppt nach 30 min
9	Edoxaban 60	07:00	11:00	-	44/34	gestoppt nach 30 min
10	Rivaroxaban 15	09:00	13:00	-	27/17	nein
11	Rivaroxaban 20	07:00	08:15	-	23/12	gestoppt nach 30 min
12	Apixaban 2,5	08:00	15:00	08:00	22/12	nein
13	Apixaban 2,5	07:00	14:30	07:00	16/26	nein
14	Apixaban 2,5	07:00	13:00	07:00	32/41	gestoppt nach 30 min
15	Rivaroxaban 20	08:00	14:00	-	14/24	gestoppt nach 30 min
16	Rivaroxaban 15	09:00	10:00	-	47/36	gestoppt nach 30 min
17	Edoxaban 60	07:00	08:15	-	42/31	gestoppt nach 30 min
18	Edoxaban 60	07:00	09:30	-	22/12	gestoppt nach 30 min
19	Edoxaban 60	10:00	11:00	-	25/44	gestoppt nach 30 min
20	Apixaban 5	08:00	15:00	08:00	44/33	gestoppt nach 30 min
21	Rivaroxaban 10	09:00	13:00	-	35/45	nein

Tabelle 2: Zusammenfassung der Fallserie zur Korrelation von Einnahmezeitpunkt und Extraktionszeitpunkt, wie zuvor veröffentlicht [8, 60]

4.2. Blutungsereignisse

Insgesamt wurde nur leichte postoperative Blutungsereignisse (von 30 bis 90 Minuten nach der Operation) beobachtet, die in den meisten Fällen nach 30 Minuten gestoppt werden konnte, mit einem Maximum von 1,5 Stunden nach der Zahnextraktion, und es wurden keine ausgeprägteren Blutungen verzeichnet. Zusammengefasst traten geringfügige Blutungsereignisse in 28 Fällen auf. Diese stoppten in 24 Fällen nach 30 Minuten durch Kompression auf die Wunde; in zwei Fällen stoppte die Blutung nach einer Stunde lokal ausgeübtem Druck, und in zwei Fällen nach 1,5 Stunden (Tabelle 3). Es gab keinen Unterschied zwischen den Test- und Kontrollgruppen (alle $p > 0,05$). Insgesamt wurden keine

späten postoperativen Blutungen nach 1,5 Stunden nach der Operation beobachtet (Tabelle 3). Nach der Entfernung der Naht am 7. Tag wurde kein Blutungsereignis festgestellt.

Gruppe	Keine Blutung	Blutung gestoppt nach 30 min	Blutung gestoppt nach 1 h	Blutung gestoppt nach 1.5 h	Postoperative Blutung nach mehr als 1.5 h
PRF	7	12	1	1	0
Schwamm	7	12	1	1	0

Tabelle 3: Zusammenfassung der Blutungsereignisse für alle Fälle und speziell für jede Gruppe (Gesamtanzahl n=42).

Speziell wurden Blutungsereignisse bei Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban in jeweils 18, 14 bzw. 10 Fällen beobachtet; jedoch ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,15$ t-Test; $p=0,45$ KWT). Blutungen bei Patienten, die Rivaroxaban und Edoxaban einnahmen, konnten in allen Fällen nach 30 Minuten Gaze-Druck gestoppt werden. Bei zwei Patienten unter Apixaban waren 1,5 Stunden für eine vollständige Hämostase erforderlich (Abbildung 2-6).

Es existierte eine signifikante Korrelation zwischen Blutungsereignissen und der Lage der extrahierten Zähne. Im Detail wurden signifikant mehr Blutungsereignisse in den Seitenzähnen im Vergleich zu Frontzähnen beobachtet (jeweils 16 und 12 Fälle; $p=0,03$ t-Test; $p=0,23$ KWT) und im Unterkiefer im Vergleich zum Oberkiefer (jeweils 18 und 10 Fälle; $p=0,0008$ t-Test; $p=0,02$ KWT; Abbildungen 3-6). Geringe Blutungen, die erst nach 1,5 Stunden gestoppt werden konnten, wurde ausschließlich bei seitlichen Unterkieferzähnen bei Patienten unter Apixaban beobachtet.

Patienten, die höhere Dosen von Rivaroxaban (20 mg) und Apixaban (5 mg) einnahmen, zeigten mehr postoperative Blutungsereignisse (Tabelle 2). In der Korrelation zwischen Blutungs- und keinen Blutungsereignissen zeigte Edoxaban ein Verhältnis von 4:1, und somit das höchste aller vorliegenden Studiengruppen. Der maximale Kreatininwert der eingeschlossenen Personen betrug 1,28 mg/dl. Die Korrelation zwischen Blutungsereignissen und dem Kreatininwert wurde nicht beobachtet; jedoch konnte aufgrund der geringen Patientenzahl in den Untergruppen keine statistische Signifikanz berechnet werden.

Bestimmte Risikofaktoren korrelierten mit verlängerten postoperativen Blutungsereignissen. In zwei Fällen mit verlängerten Blutungsereignissen waren die Patienten älter als 85 Jahre. In einem Fall zeigte der Patient leicht erhöhte Nierenwerte

(Kreatinin: 1,13 mg/dl). In einem anderen Fall war der Patient ein starker Zigarettenraucher und wies einen Kreatininwert von 1,28 mg/dl auf. Zusätzlich wurde keine Korrelation zwischen der Einnahmezeit von FXa-Inhibitoren und Blutungsereignissen gefunden ($R^2=0,1875$) [8].

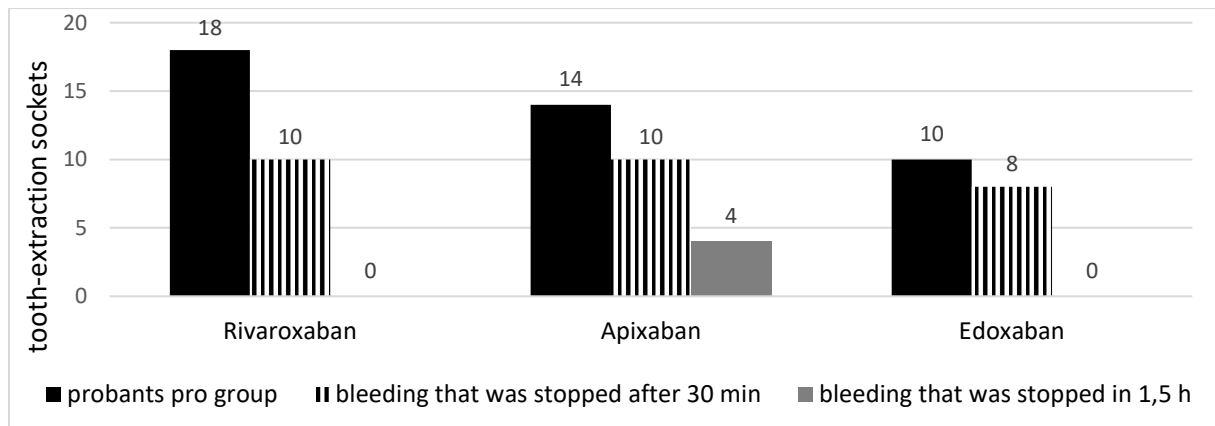


Abbildung 2: Gruppeneinteilung entsprechend der Art der Medikation mit ihrer Blutungshäufigkeit (Gesamtzahl n=42)

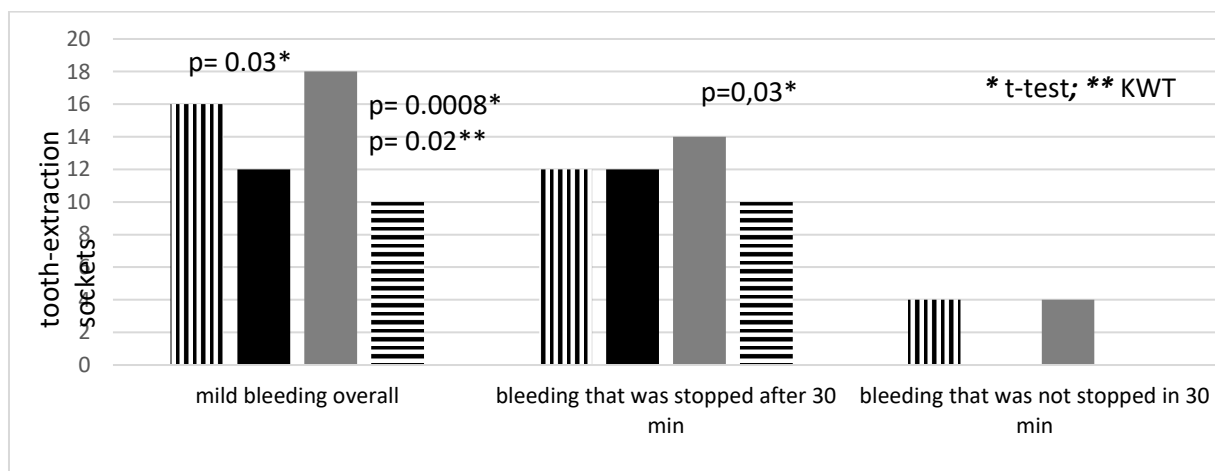


Abbildung 3: Verteilung von Blutungsvorfällen in Verbindung mit Extraktionsstellen (Gesamtzahl n=42)

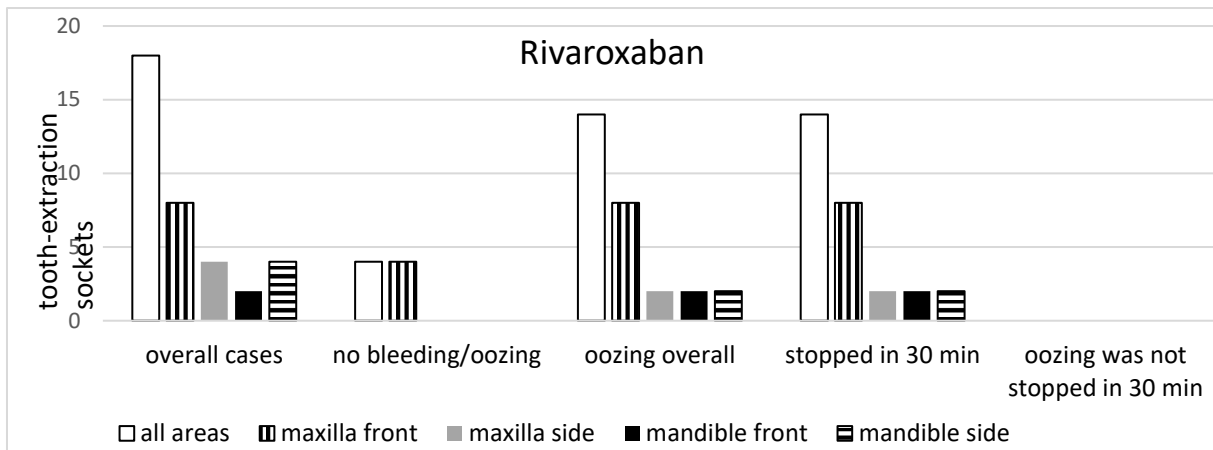


Abbildung 4: Gruppenvergleiche der verschiedenen Medikamente und der verschiedenen Extraktionsorte (Rivaroxaban, n=18)

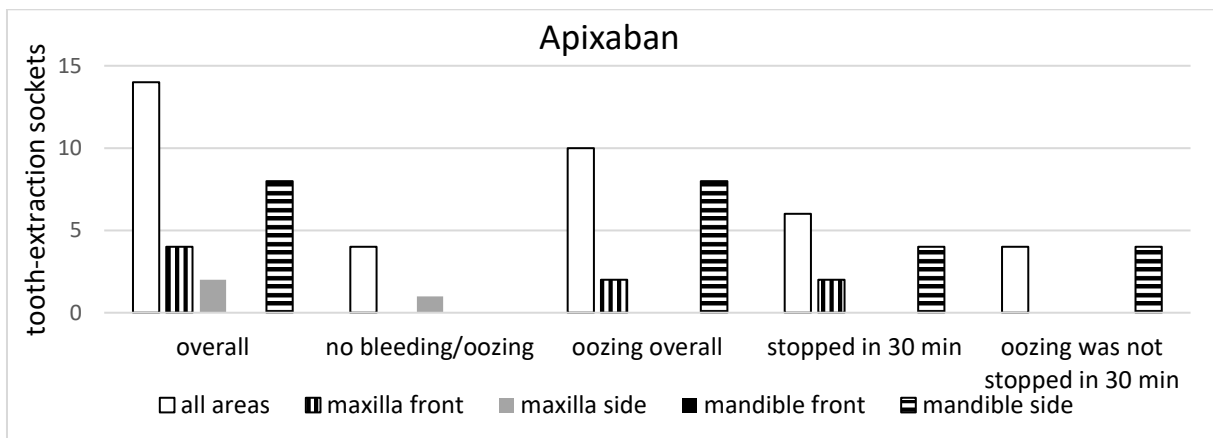


Abbildung 5: Gruppenvergleiche der verschiedenen Medikamente und der verschiedenen Extraktionsorte (Apixaban, n=14)

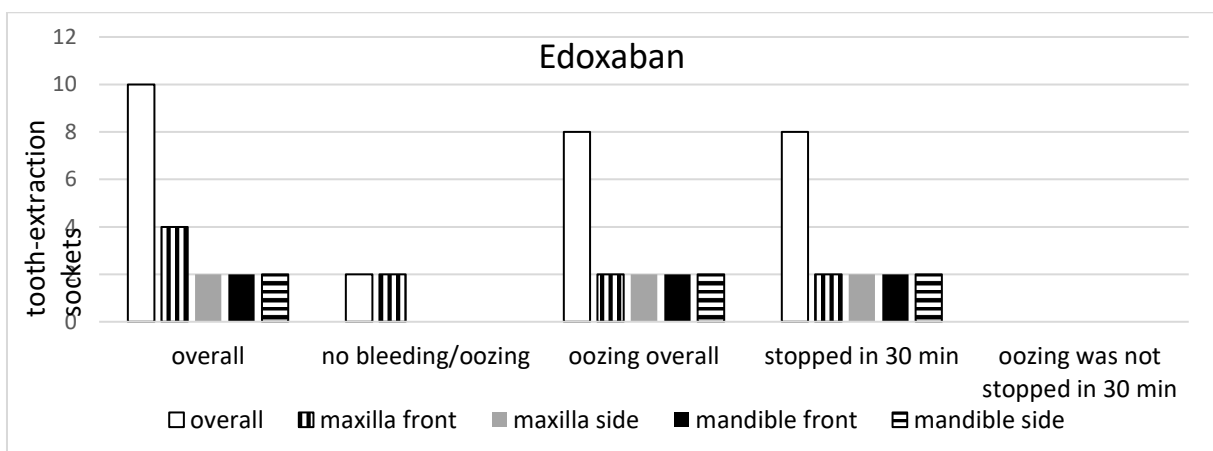


Abbildung 6: Gruppenvergleiche der verschiedenen Medikamente und der verschiedenen Extraktionsorte (Edoxaban, n=10)

5. Diskussion

Patienten mit medikamenteninduzierten Blutungsstörungen benötigen besondere Aufmerksamkeit in der Mund- und Kieferchirurgie [61]. Selbst nach Zahnextraktion können bei Patienten, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen einnehmen, lebensbedrohliche Blutungen auftreten [62]. Zur Vorbeugung werden vorgeschlagene Maßnahmen wie lokales Wundmanagement einschließlich hämostatischer Mittel und/oder Unterbrechung oder Reduzierung der Thrombozytenaggregationshemmer-/Antikoagulanzen-Therapie, Ersatz dieser Behandlung durch Bridging oder Fortsetzung der Medikamenteneinnahme empfohlen [19, 63, 64]. Folglich erhöht das Fortsetzen von Antikoagulanzen das Blutungsrisiko, und ein Absetzen erhöht das Risiko der Thrombusbildung [8, 19, 65].

Aufgrund der Einschränkungen bei der Anwendung der meisten Antikoagulanzen, die auf parenteraler Verabreichung, häufiger Überwachung und Dosiseinstellungen beruhen, wurden neuartige, oral einzunehmende, direkt wirkende Faktor-Xa-Inhibitoren (FXa-Inhibitoren) entwickelt. Diese neuen Medikamente richten sich gegen den Faktor Xa, der eine entscheidende Rolle in der Gerinnungskaskade spielt und außerhalb der Blutgerinnung nur begrenzte Funktionen hat. Daher stellt FXa ein attraktives Ziel für innovative Antikoagulanzen dar [66]. Die neuartigen direkten Antikoagulanzen zeichnen sich durch ihre Wirksamkeit und Sicherheit aus und zeigen minimale Beeinträchtigungen durch Nahrung oder andere Medikamente. Ein bedeutender Vorteil besteht darin, dass sie ohne die Notwendigkeit einer routinemäßigen Überwachung der Blutgerinnung in festen Dosierungen verabreicht werden können. Dies macht sie zu einer praktischen Option für Patienten und Ärzte, da sie eine einfachere Handhabung im Vergleich zu traditionellen Antikoagulanzen ermöglichen.

In der heutigen Zeit werden FXa-Inhibitoren wie Rivaroxaban, Apixaban und Edoxaban zur Therapie und Prävention von venösen Thromboembolien, zur Schlaganfallprävention bei Patienten mit Vorhofflimmern [67, 68] sowie zur sekundären Prävention des akuten Koronarsyndroms eingesetzt [3]. Die Mehrheit dieser Patienten ist über 65 Jahre alt, weist eine eingeschränkte Nierenfunktion und andere Begleiterkrankungen auf [69, 70]. Interessanterweise deuten aktuelle Studien darauf hin, dass Alter, Geschlecht und Adipositas keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von FXa-Inhibitoren haben [71, 72]. Darüber hinaus ist der Einfluss der Nierenfunktion auf die Clearance von FXa-

Inhibitoren moderat [73, 74], selbst bei schwerer Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance <30 mL/min) [75]. Im Laufe der Jahre hat die Anzahl der Patienten, die FXa-Inhibitoren einnehmen, stark zugenommen [76, 77] mit einer geschätzten jährlichen Wachstumsrate von 10% [78, 79].

Die Behandlung dieser Patienten in der Mund- und Kieferchirurgie ist jedoch umstritten. Einerseits provozieren FXa-Inhibitoren erhebliche peri- und postoperative Blutungen. Andererseits muss das Blutungsrisiko gegen das Risiko eines Schlaganfalls oder eines möglichen thromboembolischen Ereignisses abgewogen werden [80], wobei das Absetzen der Medikamente in den meisten Fällen vermieden werden sollte [19, 81]. Obwohl für Apixaban und Rivaroxaban ein Antidot (Andexanet alfa) verfügbar ist, ist es nicht für chirurgische Patienten zugelassen und weist eine kurze Wirkdauer sowie hohe Kosten auf [82]. Daher sind lokale hämostatische Maßnahmen und detaillierte postoperative Anweisungen für Patienten unter Antikoagulationstherapie von entscheidender Bedeutung [19, 64, 83]. Zu den lokalen Maßnahmen gehören akribische Kürrettage und Débridement, Vernähen, lokale Kompression durch Druck [84], Anwendung zusätzlicher lokaler hämostatischer Substanzen wie Histoacryl-Kleber [85], Tranexamsäure [65], hämostatische Schwämme, Fibrinkleber, oxidierte Zellulose [59, 86], chirurgisches Diathermie beziehungsweise Kauterisierung [87] und eine verlängerte postinterventionelle Beobachtungszeit [19, 87].

Obwohl hämostatische Schwämme als bewährter Standard zur Blutstillung nach Zahnextraktionen gelten, gibt es keinen klaren Nachweis für ihre Effektivität nach chirurgischen Eingriffen im Bereich der Mund- und Kieferchirurgie bei Patienten unter FXa-Inhibitoren [88]. Über viele Jahre hinweg hat sich das thrombozytenreiche Fibrin (PRF) in der Mund- und Kieferchirurgie als regenerativ erwiesen [33-36]. PRF bietet darüber hinaus den Vorteil, ein vollständig autologes Produkt ohne Zusatzstoffe zu sein. Es wurde sogar ein spezifischer hämostatischer Effekt nach zahnärztlich-alveolärer Chirurgie nachgewiesen [5-7]. Dies liegt daran, dass PRF-Konzentrate Fibrin und Blutplättchen enthalten, die aus zentrifugiertem Patientenblut gewonnen werden. Daher wurde ein in der vorliegenden Studie ein einfaches Zahnextraktionsmodell, das ein geringes Blutungsrisiko aufweist [89], gewählt, um das Potenzial von PRF im Vergleich zu einem hämostatischen Schwamm als in die Extraktionsalveole eingebrachtes hämostatisches Mittel bei Patienten unter FXa-Inhibitor-Therapie ohne Absetzen des Medikaments zu untersuchen [8].

Die einfache Zahnextraktion wird im Allgemeinen als ein Eingriff betrachtet, der mit einem geringen Risiko für postoperative Blutungen verbunden ist [63, 80]. Daher wird in solchen Fällen dringend davon abgeraten, orale Antikoagulanzen, einschließlich dualer Antiaggreganzientherapien, bei routinemäßigen zahnärztlichen Eingriffen abzusetzen [89]. Gemäß den deutschen Richtlinien sollte die Fortführung von Apixaban, Rivaroxaban oder Edoxaban bei unkomplizierten zahnärztlichen Eingriffen erfolgen. Dennoch ist eine gründliche Anamnese des Patienten von entscheidender Bedeutung, um individuelle Risikofaktoren zu berücksichtigen und die bestmögliche Vorgehensweise zu gewährleisten [8, 63, 90].

Jedoch liegen keine belastbare Evidenz für die am Besten geeignete Patientenbehandlung unter Einnahme direkter FXa-Inhibitoren und paralleler oralchirurgischer Behandlung vor [91]. Die verfügbare Literatur bietet in erster Linie Expertenmeinungen und Extrapolationen anstelle von soliden wissenschaftlichen Belegen [80]. Obwohl zahlreiche klinische Studien zu Blutungsereignissen unter Dabigatran existieren [77, 92, 93], weist dieses Medikament im Vergleich zu Apixaban, Edoxaban und Rivaroxaban markante Unterschiede in der Pharmakokinetik und Pharmakodynamik auf [6, 8].

Rivaroxaban ist der am häufigsten verwendete FXa-Inhibitor. Im Allgemeinen wird von einem geringen postoperativen Blutungsrisiko von 4-7 % bei Patienten, die Rivaroxaban einnehmen, berichtet. Signifikante Blutungsereignisse mit nachfolgendem Hämoglobinabfall oder dem Bedarf an Transfusion treten nur in 1-2 % der Fälle auf [94]. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass diese statistischen Aussagen nicht mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmen, die sich auf kleinere oralchirurgische Eingriffe konzentriert. Hier wurden weder verlängerte Blutungen noch vermehrte Blutungen nach Zahnextraktion festgestellt. Es wird angenommen, dass bei einer Kreatinin-Clearance von weniger als 29 mL/min die direkten oralen FXa-Inhibitoren eine maximale Konzentration im Plasma erreichen und eine längere Halbwertszeit aufweisen, was auf die Notwendigkeit eines längeren „drug holidays“ vor der Operation hinweisen könnte [8, 95]. Auf der anderen Seite wird vermutet, dass die Pharmakokinetik der FXa-Inhibitoren das Risiko einer Medikamentenakkumulation bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen verringert [96]. Dies ist auf die duale Ausscheidung der FXa-Inhibitoren über den renalen und fäkalen Weg zurückzuführen [75, 97]. Es ist jedoch zu beachten, dass in der vorliegenden Studie keine Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz eingeschlossen

wurden, und der maximale Kreatininwert der eingeschlossenen Personen bei 1,28 mg/dl lag. Zudem zeigte sich keine Korrelation zwischen Blutungsereignissen und niedrigen Kreatininwerten. Es stand lediglich eine begrenzte Anzahl von Patienten in den Untergruppen zur Verfügung [8].

In einer Literaturübersicht von Wahl et al. wurde vorgeschlagen, dass nahezu 98 % aller Blutungsereignisse bei zahnchirurgischen Eingriffen durch lokale hämostatische Maßnahmen kontrolliert werden könnten [98]. In der vorliegenden Studie wurden die postoperativen Extraktionsalveolen gemäß den deutschen Richtlinien mit hämostatischem Schwamm und adaptiven Nähten behandelt [9]. Infolgedessen wurde lediglich leichte postoperative Blutungsereignisse beobachtet, die immer durch Kompression gestoppt werden konnten. Kämmerer et al. zufolge sind hämostatische Maßnahmen wie die Verwendung eines hämostatischen Schwamms und postoperative Anweisungen für die Antikoagulantientherapie unerlässlich [63].

Eine prospektive Studie zur Bewertung des Blutungsrisikos bei Patienten unter Antiaggreganzientherapie deutet darauf hin, dass postoperative Blutungen nach kleineren chirurgischen Eingriffen ähnlich wie bei gesunden Patienten bewältigt werden können. Hierbei wird die Anwendung eines Druckverbandes für die ersten 30 Minuten empfohlen [87]. Im Falle von anhaltenden Blutungsereignissen schlagen Girotra et al. verschiedene hämostatische Maßnahmen vor, darunter das Anlegen eines Druckverbandes, Vernähen, die Verwendung lokaler hämostatischer Mittel und die Anwendung chirurgischer Diathermie. Basierend auf ihrer Studie werden auch zusätzliche Maßnahmen zur Verringerung des Blutungsrisikos empfohlen. Dazu gehört beispielsweise die detaillierte Kürrettage und Débridement im Falle von Granulationsgewebe. Nach dem chirurgischen Eingriff wird eine Beobachtungszeit von 30 Minuten empfohlen, und es wird empfohlen, dass der Chirurg persönlich Rücksprache mit den behandelnden Ärzten des Patienten hält [87]. Einige prospektive Studien konnten keinen klaren Vorteil beim Vernähen im Kontext von Blutungskontrolle nachweisen [59, 99]. Es existieren jedoch Hinweise darauf, dass das Vernähen in Kombination mit lokalen hämostatischen Medikamenten von Bedeutung sein könnte [100]. Andere Autoren betonen, dass weder klare Vor- noch Nachteile im Vergleich der verschiedenen Einzelmaßnahmen gefunden werden konnten [81-83].

Mourao et al. haben in ihrer Studie einen positiven Einfluss von PRF auf Extraktionsalveolen bei Patienten unter Antikoagulantientherapie festgestellt. Allerdings lieferte die Studie keine Informationen über frühe postoperative Blutungen,

und PRF wurde bei allen Patienten ohne eine Kontrollgruppe angewendet [101]. Die vorliegende Analyse hingegen verglich die lokale Hämostase mit PRF auf einer Seite und dem hämostatischen Schwamm auf der anderen Seite. Daher zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich (geringen) Blutungsereignissen. Es ist jedoch wichtig zu betonen, dass die Entnahme von PRF zusätzliche geringfügige Beeinträchtigungen für die Patienten verursacht und zusätzliche präoperative Zeit erfordert.

Es wurde interessanterweise eine prolongierte Blutungs-Phase bei Patienten über 85 Jahren beobachtet. Dies könnte auf die klinische Relevanz des Alters der Patienten hindeuten, wahrscheinlich aufgrund einer leichten Nierenfunktion oder anderer altersbedingter Faktoren. Es ist jedoch anzumerken, dass für zuverlässige Ergebnisse eine größere Anzahl älterer Patienten in die Untersuchung einbezogen werden sollte. Darüber hinaus ergab die vorliegende Studie eine potenzielle Korrelation zwischen Rauchgewohnheiten und postoperativen Blutungsereignissen. Keine Blutung wurde bei jüngeren Rauchern (<60 Jahre) festgestellt, während bei einem älteren Patienten (89 Jahre alt) mit Rauchgewohnheit eine anhaltende geringe Blutung von $\geq 1,5$ Stunden beobachtet wurde. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Patienten mit Rauchgewohnheiten sind die Daten jedoch nicht verlässlich, und es sind weitere Studien erforderlich [9].

Zusätzlich wurde keine zweite Kontrollgruppe ohne jegliches hämostatisches Mittel einbezogen. Historische Daten zeigen jedoch, dass die Blutung ohne hämostatische Maßnahmen bei antikoagulierten Patienten signifikant höher ist [63]. Daher wurden in den meisten Studien zumindest oxidierte Cellulose oder hämostatische Schwämme verwendet [102, 103]. Frühere Studien legen nahe, dass das Blutungsrisiko bei FXa-Inhibitoren im Vergleich zu anderen Antikoagulanzen ähnlich verringert ist; zudem weisen Pharmakokinetik und Pharmakodynamik der genannten Medikamente Gemeinsamkeiten auf [104-106]. Daher erscheint es sinnvoll, alle drei FXa-Inhibitoren sowohl in die Haupt- als auch in die Kontrollgruppen aufzunehmen, um statistisch zuverlässige Ergebnisse zu erzielen. Trotz der begrenzten Patientenzahl wurden auch Daten von Subgruppen verglichen, um die Relevanz für weitere Studien zu beleuchten [9].

5.1. Schlussfolgerung

Für die Extraktion von Zähnen, die nicht benachbart sind, bei Patienten, die ausschließlich mit FXa-Inhibitoren behandelt werden und keine anderen Blutungsstörungen aufweisen, ist es nicht notwendig, die Gabe der FXa-Inhibitoren zu unterbrechen. In solchen Fällen kann es erforderlich sein, eine angemessene lokale Blutstillung im Extraktionsbereich zu gewährleisten. Hierbei kommen PRF (thrombozytenreiches Fibrin) oder ein hämostatischer Schwamm sowie anpassungsfähige Nahttechniken zur Hämostase der Extraktionsalveolae in Betracht. Es ist zu erwarten, dass es nach der Operation maximal 1,5 Stunden lang zu postoperativem Austritt von Blut kommen kann, der durch lokale Kompression auf die Wunde kontrolliert werden kann [9].

Die oben genannte Behandlung kann sicher auf ambulanter Basis durchgeführt werden. Es könnte möglicherweise darauf verzichtet werden, frühzeitige postoperative Kontrolltermine anzusetzen. Zusätzlich könnte es unter Umständen nicht notwendig sein, Informationen über die zuletzt eingenommene Dosis der FXa-Inhibitoren vor der Zahnextraktion zu erfragen.

6. Zusammenfassung

Forschungsziel: In dieser prospektiven, doppelblinden, randomisierten Split-Mouth-Studie wurden die lokale hämostatische Wirkung von thrombozytenreichem Fibrin (PRF), das in die Extraktionsalveolen von Patienten eingebracht wurde, die FXa-Inhibitoren (Apixaban, Rivaroxaban, Edoxaban) einnahmen und einem hämostatischen Gelatineschwamm als „therapeutischem Goldstandard“ verglichen. Dabei wurde darauf geachtet, dass die orale Antikoagulanzen-therapie nicht abgesetzt wurde.

Materialien und Methoden: Die Einzelzahnextraktion erfolgte unter lokaler Anästhesie bei 21 Patienten unter Anwendung eines Split-Mouth-Designs, bei dem insgesamt 42 Zähne extrahiert wurden. Durch eine doppelblinde Vorgehensweise wurden die Extraktionsalveolen auf einer Seite des Kiefers mit PRF und auf der anderen Seite mit einem Gelatineschwamm gefüllt. Die Blutung wurde unmittelbar nach dem Eingriff sowie nach 30 Minuten, einer Stunde, 1,5 Stunden, und bei den Nachuntersuchungen nach 24 Stunden und am 7. Tag beurteilt.

Ergebnisse: In 67 % der Fälle konnte eine leichte postoperative Blutung durch lokale Kompression 30–90 Minuten nach der Zahnextraktion gestoppt werden, ohne dass es zu verzögerten Blutungsereignissen kam. Hinsichtlich der Blutungsereignisse zeigte sich kein Unterschied zwischen den PRF- und Gelatineschwamm-Gruppen, und es gab auch keinen signifikanten Unterschied zwischen den verschiedenen FXa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) (alle $p > 0,15$).

Schlussfolgerung: Sowohl PRF als auch Gelatineschwämme sind zuverlässige hämostatische Methoden in postextraktiven Zahnalveolen von Patienten, die FXa-Inhibitoren einnehmen.

Klinische Relevanz: Daher besteht keine Notwendigkeit, die FXa-Inhibitoren aufgrund einer Einzelzahnentfernung abzusetzen. Dies kann das potentielle Risiko von Thrombusformationen aufgrund der Grunderkrankungen der betroffenen Patienten erheblich reduzieren.

7. Literaturverzeichnis

1. Miranda, M., L.S. Martinez, R. Franco, V. Forte, A. Barlattani, Jr., and P. Bollero, Differences between warfarin and new oral anticoagulants in dental clinical practice. *Oral Implantol (Rome)*, 2016. 9(3): p. 151-156.
2. Gjermeni, D., N.P. Saglam, C.B. Olivier, and V. Kuhlkamp, Comparison of phenprocoumon with direct oral anticoagulants in catheter ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J Open*, 2023. 3(4): p. oead065.
3. Fredman, D., R. McNeil, O. Eldar, A. Leader, A. Gafter-Gvili, and T. Avni, Efficacy and safety of rivaroxaban versus apixaban for venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Thromb Thrombolysis*, 2023.
4. Ueda, K., M. Inokoshi, K. Kubota, E. Yamaga, and S. Minakuchi, Factors influencing postoperative bleeding after dental extraction in older adult patients receiving anticoagulation therapy. *Clin Oral Investig*, 2023. 28(1): p. 22.
5. Brancaccio, Y., A. Antonelli, S. Barone, F. Bennardo, L. Fortunato, and A. Giudice, Evaluation of local hemostatic efficacy after dental extractions in patients taking antiplatelet drugs: A randomized clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, 2021. 25: p. 1159-1167.
6. Berton, F., F. Costantinides, C. Stacchi, A. Corradini, A. Di Lenarda, and R. Di Lenarda, Is L-PRF an effective hemostatic agent in single tooth extractions? A cohort study on VKA and DOAC patients. *Clinical Oral Investigations*, 2023: p. 1-10.
7. Meza-Mauricio, J., C.P. Furquim, A. Geldres, G. Mendoza-Azpur, B. Retamal-Valdes, V. Moraschini, and M. Faveri, Is the use of platelet-rich fibrin effective in the healing, control of pain, and postoperative bleeding in the palatal area after free gingival graft harvesting? A systematic review of randomized clinical studies. *Clinical Oral Investigations*, 2021. 25: p. 4239-4249.
8. Kyyak, S., A. Jari, D. Heimes, J. Heider, and P.W. Kämmerer, Platelet-rich fibrin ensures hemostasis after single-tooth removal under factor Xa inhibitors - a clinical prospective randomized split-mouth study. *Clin Oral Investig*, 2023. 27(12): p. 7275-7283.
9. Kämmerer, P.W. and Leitliniengruppe, Zahnärztliche Chirurgie unter oraler Antikoagulation/Thrombozytenaggregationshemmung. AWMF online, 2018.
10. Kuramatsu, J.B., et al., Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*, 2015. 313(8): p. 824-36.
11. Gomez-Moreno, G., A. Aguilar-Salvatierra, E. Fernandez-Cejas, R.A. Delgado-Ruiz, A. Markovic, and J.L. Calvo-Guirado, Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*, 2016. 27(6): p. 730-3.
12. Giugliano, R.P., et al., Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2013. 369(22): p. 2093-104.
13. Sagawa, Y., Y. Nagata, T. Yamaguchi, T. Iwai, J. Yamaguchi, S. Hijikata, K. Watanabe, R. Masuda, R. Miyazaki, N. Miwa, M. Sekigawa, N. Hara, T. Nozato, and K. Hirao, Comparison of direct oral anticoagulants and warfarin regarding midterm adverse events in patients with atrial fibrillation undergoing catheter ablation. *J Arrhythm*, 2018. 34(4): p. 428-434.
14. Ruff, C.T., R.P. Giugliano, E. Braunwald, E.B. Hoffman, N. Deenadayalu, M.D. Ezekowitz, A.J. Camm, J.I. Weitz, B.S. Lewis, A. Parkhomenko, T. Yamashita, and E.M. Antman, Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2014. 383(9921): p. 955-62.
15. Costin, J., J. Ansell, B. Laulicht, S. Bakhru, and S. Steiner, Reversal agents in development for the new oral anticoagulants. *Postgrad Med*, 2014. 126(7): p. 19-24.
16. Das, A. and D. Liu, Novel antidotes for target specific oral anticoagulants. *Exp Hematol Oncol*, 2015. 4: p. 25.
17. Connolly, S.J., et al., Andexanet Alfa for Acute Major Bleeding Associated with Factor Xa Inhibitors. *N Engl J Med*, 2016. 375(12): p. 1131-41.

18. Hoffmeister, H.M., C. Bode, H. Darius, K. Huber, K. Rybak, and S. Silber, Unterbrechung antithrombotischer Behandlung (Bridging) bei kardialen Erkrankungen. *Kardiologie*, 2010. 4: p. 365-374.
19. Römer, P., D. Heimes, A. Pabst, P. Becker, D.G.E. Thiem, and P.W. Kämmerer, Bleeding disorders in implant dentistry: a narrative review and a treatment guide. *Int J Implant Dent*, 2022. 8(1): p. 20.
20. Schlitt, A., C. Jambor, M. Spannagl, W. Gogarten, T. Schilling, and B. Zwißler, Perioperativer Umgang mit Antikoagulanzen und Thrombozytenaggregationshemmern. *Deutsches Ärzteblatt*, 2013. 110(31.32): p. 525-532.
21. Eerenberg, E.S., P.W. Kamphuisen, M.K. Sijpkens, J.C. Meijers, H.R. Buller, and M. Levi, Reversal of rivaroxaban and dabigatran by prothrombin complex concentrate: a randomized, placebo-controlled, crossover study in healthy subjects. *Circulation*, 2011. 124(14): p. 1573-1579.
22. Zhou, W., S. Schwarting, S. Illanes, A. Liesz, M. Middelhoff, M. Zorn, M. Bendszus, S. Heiland, J. van Ryn, and R. Veltkamp, Hemostatic therapy in experimental intracerebral hemorrhage associated with the direct thrombin inhibitor dabigatran. *Stroke*, 2011. 42(12): p. 3594-3599.
23. Kaatz, S., P.A. Kouides, D.A. Garcia, A.C. Spyropoulos, M. Crowther, J.D. Douketis, A.K. Chan, A. James, S. Moll, T.L. Ortel, E.M. Van Cott, and J. Ansell, Guidance on the emergent reversal of oral thrombin and factor Xa inhibitors. *Am J Hematol*, 2012. 87 Suppl 1: p. S141-145.
24. Manor, Y., O. Peleg, E. Mijiritsky, A. Manor, and S. Reiter, A retrospective analysis of dental implantation under anticoagulant treatment. *Clin Oral Investig*, 2020.
25. Manfredi, M., B. Dave, D. Percudani, J. Christoforou, J. Karasneh, P. Diz Dios, M. Glick, N. Kumar, P.B. Lockhart, and L.L. Patton, World workshop on oral medicine VII: Direct anticoagulant agents management for invasive oral procedures: A systematic review and meta-analysis. *Oral Dis*, 2019. 25 Suppl 1: p. 157-173.
26. Heidbuchel, H., P. Verhamme, M. Alings, M. Antz, H.C. Diener, W. Hacke, J. Oldgren, P. Sinnaeve, A.J. Camm, P. Kirchhof, and Advisors, Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*, 2015.
27. Gomez-Moreno, G., A. Aguilar-Salvatierra, E. Fernandez-Cejas, R.A. Delgado-Ruiz, A. Markovic, and J.L. Calvo-Guirado, Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clin Oral Implants Res*, 2015.
28. Schellong, S.M. and S. Haas, Neue orale Antikoagulanzen und ihre Anwendung im perioperativen Umfeld. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2012. 47: p. 266-272.
29. Hanken, H., A. Gröbe, M. Heiland, R. Smeets, L. Kluwe, J. Wikner, R. Koehnke, A. Al-Dam, and W. Eichhorn, Postoperative bleeding risk for oral surgery under continued rivaroxaban anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig*, 2016. 20(6): p. 1279-82.
30. Galletti, G., F. Alfonsi, A. Raffaele, N.A. Valente, S. Chatelain, R. Kolerman, C. Cinquini, S. Romeggio, G. Iezzi, and A. Barone, Implant Placement in Patients under Treatment with Rivaroxaban: A Retrospective Clinical Study. *Int J Environ Res Public Health*, 2020. 17(12).
31. Inokoshi, M., K. Kubota, E. Yamaga, K. Ueda, and S. Minakuchi, Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig*, 2020.
32. Bensi, C., S. Belli, D. Paradiso, and G. Lomurno, Postoperative bleeding risk of direct oral anticoagulants after oral surgery procedures: a systematic review and meta-analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2018. 47(7): p. 923-932.
33. Mauprivez, C., R.H. Khonsari, O. Razouk, P. Goudot, P. Lesclous, and V. Descroix, Management of dental extraction in patients undergoing anticoagulant oral direct treatment: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2016. 122(5): p. e146-e155.

34. Cocero, N., M. Basso, S. Grosso, and S. Carossa, Direct Oral Anticoagulants and Medical Comorbidities in Patients Needing Dental Extractions: Management of the Risk of Bleeding. *J Oral Maxillofac Surg*, 2019. 77(3): p. 463-470.
35. Kim, K.S., J.W. Song, S. Soh, Y.L. Kwak, and J.K. Shim, Perioperative management of patients receiving non-vitamin K antagonist oral anticoagulants: up-to-date recommendations. *Anesth Pain Med (Seoul)*, 2020. 15(2): p. 133-142.
36. Verma, A., A.C.T. Ha, J.T. Rutka, and S. Verma, What Surgeons Should Know About Non-Vitamin K Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA Surg*, 2018. 153(6): p. 577-585.
37. Hamzah, N.A., H.L. Graf, M.R. Kaluderovic, A.L. Meyer, M.T. Dieterlen, and A. Hemprich, Haemostasis in oral surgical procedures involving patients with a ventricular assist device. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 2020. 49(10): p. 1355-1359.
38. Kumar, K.R., J. Kumar, J. Sarvagna, P. Gadde, and S. Chikkaboriah, Hemostasis and Post-operative Care of Oral Surgical Wounds by Hemcon Dental Dressing in Patients on Oral Anticoagulant Therapy: A Split Mouth Randomized Controlled Clinical Trial. *J Clin Diagn Res*, 2016. 10(9): p. ZC37-ZC40.
39. Felix, J., P. Chaban, and A. Ouanounou, Dental Management of Patients Undergoing Antithrombotic Therapy. *J Can Dent Assoc*, 2020. 86: p. k17.
40. Lombardi, N., E.M. Varoni, D. Sorrentino, and G. Lodi, International normalized ratio (INR) values in patients receiving oral vitamin K antagonists and undergoing oral surgery: A clinical audit. *Spec Care Dentist*, 2020. 40(4): p. 374-381.
41. Marx, R.E., E.R. Carlson, R.M. Eichstaedt, S.R. Schimmele, J.E. Strauss, and K.R. Georgeff, Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1998. 85(6): p. 638-646.
42. Whitman, D.H., R.L. Berry, and D.M. Green, Platelet gel: an autologous alternative to fibrin glue with applications in oral and maxillofacial surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1997. 55(11): p. 1294-1299.
43. Al-Zube, L., E.A. Breitbart, J.P. O'Connor, J.R. Parsons, G. Bradica, C.E. Hart, and S.S. Lin, Recombinant human platelet-derived growth factor BB (rhPDGF-BB) and beta-tricalcium phosphate/collagen matrix enhance fracture healing in a diabetic rat model. *Journal of Orthopaedic Research*, 2009. 27(8): p. 1074-1081.
44. Mariano, R., M. Messori, A. de Moraes, M. Nagata, F. Furlaneto, C. Avelino, F. Paula, S. Ferreira, M. Pinheiro, and J.P. de Sene, Bone healing in critical-size defects treated with platelet-rich plasma: a histologic and histometric study in the calvaria of diabetic rat. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2010. 109(1): p. 72-78.
45. Giannini, S., A. Cielo, L. Bonanome, C. Rastelli, C. Derla, F. Corpaci, and G. Falisi, Comparison between PRP, PRGF and PRF: lights and shadows in three similar but different protocols. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015. 19(6): p. 927-30.
46. Wang, X., Y. Zhang, J. Choukroun, S. Ghanaati, and R.J. Miron, Effects of an injectable platelet-rich fibrin on osteoblast behavior and bone tissue formation in comparison to platelet-rich plasma. *Platelets*, 2018. 29(1): p. 48-55.
47. Anitua, E., R. Prado, M. Troya, M. Zalduendo, M. de la Fuente, A. Pino, F. Muruzabal, and G. Orive, Implementation of a more physiological plasma rich in growth factor (PRGF) protocol: Anticoagulant removal and reduction in activator concentration. *Platelets*, 2016. 27(5): p. 459-466.
48. Choukroun, J., F. Adda, C. Schoeffler, and A. Vervelle, Une opportunité en parodontologie: le PRF. *Implantodontie*, 2001. 42(55): p. e62.
49. Ehrenfest, D.M.D., M. Del Corso, A. Diss, J. Mouhyi, and J.B. Charrier, Three-dimensional architecture and cell composition of a Choukroun's platelet-rich fibrin clot and membrane. *Journal of periodontology*, 2010. 81(4): p. 546-555.
50. Kang, Y.-H., S.H. Jeon, J.-Y. Park, J.-H. Chung, Y.-H. Choung, H.-W. Choung, E.-S. Kim, and P.-H. Choung, Platelet-rich fibrin is a Bioscaffold and reservoir of growth factors for tissue regeneration. *Tissue Engineering Part A*, 2010. 17(3-4): p. 349-359.

51. Su, C.Y., Y.P. Kuo, Y.H. Tseng, C.-H. Su, and T. Burnouf, In vitro release of growth factors from platelet-rich fibrin (PRF): a proposal to optimize the clinical applications of PRF. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 108(1): p. 56-61.
52. Dohan Ehrenfest, D.M., G.M. de Peppo, P. Doglioli, and G. Sammartino, Slow release of growth factors and thrombospondin-1 in Choukroun's platelet-rich fibrin (PRF): a gold standard to achieve for all surgical platelet concentrates technologies. *Growth Factors*, 2009. 27(1): p. 63-69.
53. Herrera-Vizcaíno, C., E. Dohle, S. Al-Maawi, P. Booms, R. Sader, C. Kirkpatrick, J. Choukroun, and S. Ghanaati, Platelet-rich fibrin secretome induces three dimensional angiogenic activation in vitro. *European cells & materials*, 2019. 37: p. 250-264.
54. Toffler, M., N. Toscano, D. Holtzclaw, M.D. Corso, and D.D. Ehrenfest, Introducing Choukroun's platelet rich fibrin (PRF) to the reconstructive surgery milieu. *J Implant Adv Clin Dent*, 2009. 1(6): p. 21-30.
55. de Almeida Barros Mourao, C.F., R.J. Miron, R.C. de Mello Machado, S. Ghanaati, G.G. Alves, and M.D. Calasans-Maia, Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral Maxillofac Surg*, 2019. 23(3): p. 381-386.
56. Sammartino, G., D.M. Dohan Ehrenfest, F. Carile, M. Tia, and P. Bucci, Prevention of hemorrhagic complications after dental extractions into open heart surgery patients under anticoagulant therapy: the use of leukocyte- and platelet-rich fibrin. *J Oral Implantol*, 2011. 37(6): p. 681-90.
57. Blatt, S., V. Burkhardt, P.W. Kämmerer, A.M. Pabst, K. Sagheb, M. Heller, B. Al-Nawas, and E. Schiegnitz, Biofunctionalization of porcine-derived collagen matrices with platelet rich fibrin: influence on angiogenesis in vitro and in vivo. *Clin Oral Investig*, 2020.
58. Kranke, P., F. Schuster, R. Muellenbach, E. Kranke, N. Roewer, and T. Smul, Grundlagen und Prinzipien klinischer Studien: Wie viele Patienten sollen (müssen) untersucht werden. *Kardiotechnik*, 2008. 4: p. 114-117.
59. Bajkin, B.V., S.D. Selaković, S.M. Mirković, I.N. Šarčev, A.J. Tadić, and B.R. Milekić, Comparison of efficacy of local hemostatic modalities in anticoagulated patients undergoing tooth extractions. *Vojnosanitetski pregled*, 2014. 71(12): p. 1097-1101.
60. Higashi, E.M., I.L.I. Neves, F.C. da Costa Darrieux, M.A. dos Santos Paul, G. Luiz, A. Paiva, R.S. Neves, M.I. Scanavacca, and D.T. Hachul, Direct Oral Anticoagulants in the Scenario of Oral Surgery: Safety Aspects in a Single Center Experience. 2020.
61. Handschel, J., C. Willamowski, R. Smeets, M.A. Ommerborn, C. Naujoks, N.R. Kübler, and R. Deprich, Complications after oral surgery in patients with congenital or drug-induced bleeding disorders. *in vivo*, 2011. 25(2): p. 283-286.
62. Lieberman, B.L., M.K. Kennedy, D.R. Lorenzo, L.J. Reed, A.K. Adamo, V.A. Cardo, and V.M. Badner, Control of life-threatening head and neck hemorrhage after dental extractions: a case report. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2010. 68(9): p. 2311-2319.
63. Kämmerer, P.W., B. Frerich, J. Liese, E. Schiegnitz, and B. Al-Nawas, Oral surgery during therapy with anticoagulants-a systematic review. *Clin Oral Investig*, 2015. 19(2): p. 171-80.
64. Wahl, M.J., C.S. Miller, N.L. Rhodus, P. Kämmerer, A. Dinkova, R.V. Lalla, and B.V. Bajkin, Anticoagulants are dental friendly. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*, 2018. 125(2): p. 103-106.
65. Ramström, G., S. Sindet-Pedersen, G. Hall, M. Blombäck, and U. Ålander, Prevention of postsurgical bleeding in oral surgery using tranexamic acid without dose modification of oral anticoagulants. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1993. 51(11): p. 1211-1216.
66. Turpie, A.G., Oral, direct factor Xa inhibitors in development for the prevention and treatment of thromboembolic diseases. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2007. 27(6): p. 1238-1247.

67. Albers, G.W., P. Amarenco, J.D. Easton, R.L. Sacco, and P. Teal, Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2008. 133(6): p. 630S-669S.
68. Geerts, W.H., D. Bergqvist, G.F. Pineo, J.A. Heit, C.M. Samama, M.R. Lassen, and C.W. Colwell, Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2008. 133(6): p. 381S-453S.
69. Spencer, F.A., J.M. Gore, D. Lessard, C. Emery, L. Pacifico, G. Reed, J.H. Gurwitz, and R.J. Goldberg, Venous thromboembolism in the elderly. *Thrombosis and haemostasis*, 2008. 100(05): p. 780-788.
70. Engbers, M., A.V.H. Vlieg, and F. Rosendaal, Venous thrombosis in the elderly: incidence, risk factors and risk groups. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2010. 8(10): p. 2105-2112.
71. Okada, M., K. Inoue, N. Tanaka, Y. Sakata, M. Akao, T. Yamashita, S. Suzuki, K. Okumura, and J.E.A. investigators, Clinical outcomes of very elderly patients with atrial fibrillation receiving on-label doses of apixaban: J-ELD AF registry subanalysis. *Journal of the American Heart Association*, 2021. 10(15): p. e021224.
72. Jamieson, M.J., W. Byon, R.W. Dettloff, M. Crawford, P.S. Gargalovic, S.J. Merali, J. Onorato, A.J. Quintero, and C. Russ, Apixaban Use in Obese Patients: A Review of the Pharmacokinetic, Interventional, and Observational Study Data. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 2022. 22(6): p. 615-631.
73. Mueck, W., B.I. Eriksson, K.A. Bauer, L. Borris, O.E. Dahl, W.D. Fisher, M. Gent, S. Haas, M.V. Huisman, and A.K. Kakkar, Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of rivaroxaban—an oral, direct factor Xa inhibitor—in patients undergoing major orthopaedic surgery. *Clinical pharmacokinetics*, 2008. 47: p. 203-216.
74. Mueck, W., L.C. Borris, O.E. Dahl, S. Haas, M.V. Huisman, A.K. Kakkar, P. Kälebo, E. Muelhofer, F. Misselwitz, and B.I. Eriksson, Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of once and twice-daily rivaroxaban for the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing total hip replacement. *Thrombosis and haemostasis*, 2008. 100(09): p. 453-461.
75. Kubitz, D., M. Becka, W. Mueck, A. Halabi, H. Maatouk, N. Klause, V. Lufft, D.D. Wand, T. Philipp, and H. Bruck, Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor. *British journal of clinical pharmacology*, 2010. 70(5): p. 703-712.
76. Falck-Ytter, Y., C.W. Francis, N.A. Johanson, C. Curley, O.E. Dahl, S. Schulman, T.L. Ortel, S.G. Pauker, and C.W. Colwell Jr, Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*, 2012. 141(2): p. e278S-e325S.
77. Curto, A., A. Albaladejo, and A. Alvarado, Dental management of patients taking novel oral anticoagulants (NOAs): dabigatran. *Journal of clinical and experimental dentistry*, 2017. 9(2): p. e289.
78. Van Diermen, D.E., I.H. Aartman, J.A. Baart, J. Hoogstraten, and I. Van der Waal, Dental management of patients using antithrombotic drugs: critical appraisal of existing guidelines. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009. 107(5): p. 616-624.
79. Cañigral, A., F.J. Silvestre Donat, G. Cañigral Ferrando, M. Alós Almiñana, A. García Herraiz, and A. Plaza Costa, Evaluation of bleeding risk and measurement methods in dental patients. 2010.
80. Fortier, K., D. Shroff, and U.N. Reebye, An overview and analysis of novel oral anticoagulants and their dental implications. *Gerodontology*, 2018. 35(2): p. 78-86.
81. Mourão, C.F.d.A.B., M.D. Calasans-Maia, R.C. de Mello Machado, R.F. de Brito Resende, and G.G. Alves, The use of platelet-rich fibrin as a hemostatic material in oral soft tissues. *Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018. 22(3): p. 329-333.

82. Levy, J.H. and N. Mamoun, Direct oral anticoagulants and their antagonists in perioperative practice. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2023.
83. Kämmerer, P.W., B. Frerich, J. Liese, E. Schiegnitz, and B. Al-Nawas, Oral surgery during therapy with anticoagulants—a systematic review. *Clinical oral investigations*, 2015. 19(2): p. 171-180.
84. Gómez-Moreno, G., A. Aguilar-Salvatierra, E. Fernández-Cejas, R.A. Delgado-Ruiz, A. Markovic, and J.L. Calvo-Guirado, Dental implant surgery in patients in treatment with the anticoagulant oral rivaroxaban. *Clinical oral implants research*, 2016. 27(6): p. 730-733.
85. Al-Belasy, F.A. and M.Z. Amer, Hemostatic effect of n-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue in warfarin-treated patients undergoing oral surgery. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2003. 61(12): p. 1405-1409.
86. Perry, D., T. Noakes, and P. Helliwell, Guidelines for the management of patients on oral anticoagulants requiring dental surgery. *British dental journal*, 2007. 203(7): p. 389-393.
87. Girotra, C., M. Padhye, G. Mandlik, A. Dabir, M. Gite, R. Dhonnar, V. Pandhi, and M. Vandekar, Assessment of the risk of haemorrhage and its control following minor oral surgical procedures in patients on anti-platelet therapy: a prospective study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2014. 43(1): p. 99-106.
88. Firriolo, F.J. and W.S. Hupp, Beyond warfarin: the new generation of oral anticoagulants and their implications for the management of dental patients. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2012. 113(4): p. 431-441.
89. van Diermen, D.E., I. van der Waal, and J. Hoogstraten, Management recommendations for invasive dental treatment in patients using oral antithrombotic medication, including novel oral anticoagulants. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 2013. 116(6): p. 709-716.
90. Kämmerer, P.W. and B. Al-Nawas, [S3-Guideline: Oral surgery under oral anticoagulation / platelet aggregation inhibition]. *AWMF online*, 2017. Registernumber 083 - 018.
91. Cocero, N., M. Basso, S. Grosso, and S. Carossa, Direct oral anticoagulants and medical comorbidities in patients needing dental extractions: Management of the risk of bleeding. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2019. 77(3): p. 463-470.
92. Healey, J.S., J. Eikelboom, J. Douketis, L. Wallentin, J. Oldgren, S. Yang, E. Themeles, H. Heidbuchel, A. Avezum, and P. Reilly, Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*, 2012. 126(3): p. 343-348.
93. Stangier, J. and A. Clemens, Pharmacology, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of dabigatran etexilate, an oral direct thrombin inhibitor. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2009. 15(1_suppl): p. 9S-16S.
94. Mehta, R.S., Novel oral anticoagulants for prophylaxis and treatment of venous thromboembolism: part I (Factor Xa inhibitors). *Expert review of hematology*, 2010. 3(2): p. 227-241.
95. Levy, J.H., N.S. Key, and M.S. Azran, Novel oral anticoagulants: implications in the perioperative setting. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2010. 113(3): p. 726-745.
96. Weinz, C., T. Schwarz, D. Kubitza, W. Mueck, and D. Lang, Metabolism and excretion of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor, in rats, dogs, and humans. *Drug Metabolism and Disposition*, 2009. 37(5): p. 1056-1064.
97. Weinz, C., U. Buetehorn, H.-P. Daehler, C. Kohlsdorfer, U. Pleiss, S. Sandmann, K.-H. Schlemmer, T. Schwarz, and W. Steinke, Pharmacokinetics of BAY 59-7939—an oral, direct Factor Xa inhibitor—in rats and dogs. *Xenobiotica*, 2005. 35(9): p. 891-910.
98. Wahl, M.J., Dental surgery in anticoagulated patients. *Archives of internal medicine*, 1998. 158(15): p. 1610-1616.

99. Al-Mubarak, S., N. Al-Ali, M. Abou Rass, A. Al-Sohail, A. Robert, K. Al-Zoman, A. Al-Suwyyed, and S. Ciancio, Evaluation of dental extractions, suturing and INR on postoperative bleeding of patients maintained on oral anticoagulant therapy. *British dental journal*, 2007. 203(7): p. E15-E15.
100. Blinder, D., Y. Manor, U. Martinowitz, and S. Taicher, Dental extractions in patients maintained on continued oral anticoagulant: comparison of local hemostatic modalities. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 1999. 88(2): p. 137-140.
101. de Almeida Barros Mourão, C.F., R.J. Miron, R.C. de Mello Machado, S. Ghanaati, G.G. Alves, and M.D. Calasans-Maia, Usefulness of platelet-rich fibrin as a hemostatic agent after dental extractions in patients receiving anticoagulant therapy with factor Xa inhibitors: a case series. *Oral and maxillofacial surgery*, 2019. 23: p. 381-386.
102. Hiroshi, I., S.Y. Natsuko, I. Yutaka, S. Masayori, N. Hiroyuki, and I. Hirohisa, Frequency of hemorrhage after tooth extraction in patients treated with a direct oral anticoagulant: A multicenter cross-sectional study. *PLoS One*, 2022. 17(4): p. e0266011.
103. Inokoshi, M., K. Kubota, E. Yamaga, K. Ueda, and S. Minakuchi, Postoperative bleeding after dental extraction among elderly patients under anticoagulant therapy. *Clin Oral Investig*, 2021. 25(4): p. 2363-2371.
104. Castellucci, L.A., C. Cameron, G. Le Gal, M.A. Rodger, D. Coyle, P.S. Wells, T. Clifford, E. Gandara, G. Wells, and M. Carrier, Clinical and safety outcomes associated with treatment of acute venous thromboembolism: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 2014. 312(11): p. 1122-1135.
105. Lau, W.C., C.O. Torre, K.K. Man, H.M. Stewart, S. Seager, M. Van Zandt, C. Reich, J. Li, J. Brewster, and G.Y. Lip, Comparative effectiveness and safety between apixaban, dabigatran, edoxaban, and rivaroxaban among patients with atrial fibrillation: A multinational population-based cohort study. *Annals of internal medicine*, 2022. 175(11): p. 1515-1524.
106. Marston, X., R. Wang, Y.-C. Yeh, L. Zimmermann, X. Ye, X. Gao, B. Brüggjenjürgen, and M. Unverdorben, Comparison of clinical outcomes of edoxaban versus apixaban, dabigatran, rivaroxaban, and vitamin K antagonists in patients with atrial fibrillation in Germany: a real-world cohort study. *International Journal of Cardiology*, 2022. 346: p. 93-99.

8. Danksagung

9. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten:

Geburtsdatum	31.08.1982
Geburtsort	Damaskus, Syrien
Staatsangehörigkeit	Deutsch

Schulischer Werdegang:

1988-1994	Grundschule, Damaskus, Syrien
1994-2000	Gymnasium, Damaskus, Syrien
07/2000	Abitur, Damaskus, Syrien.

Studium:

2000-2005	Studium der Zahnmedizin an der Zahnmedizinischen Universität, Damaskus, Syrien
-----------	--

Berufserfahrung:

2006-2008	Zahnarzt in einer Zahnarztpraxis, Damaskus, Syrien
2007-2011	Fachzahnarzt für Parodontologie, Damaskus, Syrien
2013-2015	Studium der Medizin an der Universitätsmedizin Mainz
2016-2021	Angestellter Zahnarzt in MKG-Praxis in Bad Kreuznach
03/2023	Fachzahnarzt für Oralchirurgie
Seit 2021	Wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Mund-Kiefer- und Gesichtschirurgie der Universitätsmedizin Mainz