
Forschung · Wissenschaft Recherche · Science

Editor-in-chief
Chefredaktor
Rédacteur en chef

Jürg Meyer, Basel

Editors
Redaktoren
Rédacteurs

Urs Belser, Genève
Rudolf Gmür, Zürich
Peter Hotz, Bern

Assistant Editor
Redaktions-Assistent
Rédacteur assistant

Tuomas Waltimo, Basel

Advisory board / Gutachtergremium / Comité de lecture

T. Attin, Zürich
P. Baehni, Genève
J.-P. Bernard, Genève
C.E. Besimo, Basel
M. Bornstein, Bern
D. Bosshardt, Bern
S. Bouillaguet, Genève
U. Brägger, Bern
D. Buser, Bern
M. Cattani, Genève
B. Ciucchi, Genève
K. Dula, Bern
D. Ettl, Zürich
G. Eyrich, Zürich
A. Filippi, Basel
J. Fischer, Zürich
L.M. Gallo, Zürich
U. Gebauer, Bern
R. Glauser, Zürich
W. Gnoinski, Zürich
T. Göhring, Zürich
K.W. Grätz, Zürich

Ch. Hämmerle, Zürich
N. Hardt, Luzern
T. Imfeld, Zürich
K.H. Jäger, Basel
J.-P. Joho, Genève
R. Jung, Zürich
S. Kiliaridis, Genève
I. Krejci, Genève
J.Th. Lambrecht, Basel
N.P. Lang, Bern
T. Lombardi, Genève
H.U. Luder, Zürich
A. Lussi, Bern
H. Lüthy, Basel
C. Marinello, Basel
G. Menghini, Zürich
R. Mericske-Stern, Bern
J.-M. Meyer, Chêne-Bougeries
A. Mombelli, Genève
W. Mörmann, Zürich
F. Müller, Genève
S. Palla, Zürich

S. Paul, Zürich
T. Peltomäki, Zürich
M. Perrier, Lausanne
B. Pjetursson, Bern
M. Ramseier, Bern
M. Richter, Genève
H.F. Sailer, Zürich
G. Salvi, Bern
J. Samson, Genève
U.P. Saxer, Zürich
J.-P. Schatz, Genève
S. Scherrer, Genève
P. Schüpbach, Horgen
H. van Waas, Zürich
P. Velvart, Zürich
T. von Arx, Bern
F. Weber, Zürich
R. Weiger, Basel
A. Wichelhaus, Basel
A. Wiskott, Genève
H.F. Zeilhofer, Basel
N.U. Zitzmann, Basel

Publisher
Herausgeber
Editeur

Schweizerische Zahnärzte-Gesellschaft SSO
Société Suisse d'Odonto-Stomatologie
CH-3000 Bern 7

Adresse der wissenschaftlichen Redaktion

Prof. Jürg Meyer
Universitätskliniken für Zahnmedizin
Institut für Präventivzahnmedizin und Orale Mikrobiologie
Hebelstr. 3
4056 Basel

Der Einsatz von COX-2 in der Zahnmedizin. Vergangenheit oder Zukunft?

Zusammenfassung

Weltweit gehören nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) zu den am häufigsten verwendeten Medikamenten bei der Behandlung von Schmerzen und Entzündungen. Obwohl NSAR bei der Behandlung von Schmerzen und Entzündungen wirkungsvoll sind, ist der routinemässige Einsatz bzw. die Langzeitgabe sowohl aufgrund der gastrointestinalen und renalen Nebenwirkungen als auch durch die Blockade der Blutplättchenaggregation limitiert. Cyclooxygenase(COX)-Isoenzyme (COX-1/COX-2) sind von medizinischem Interesse, weil sie die Hauptziele von NSAR sind. Die Entdeckung der zweiten Cyclooxygenase, COX-2, führte zu der Erkenntnis, dass die Nebenwirkungen von NSAR verringert werden können, weil die Hemmung von COX-2 mit anti-inflammatorischen Effekten zusammenhängt, während vornehmlich die COX-1-Blockade mit möglicherweise schädlichen Nebenwirkungen verbunden ist. Seit Ende der 90er-Jahre werden COX-2-Inhibitoren auch im Bereich der Zahnmedizin angewendet; primär wurden COX-2-Hemmer als Schmerzmittel nach oralchirurgischen Eingriffen verordnet. Neueste Therapieansätze verwenden COX-2-Inhibitoren bei entzündlich bedingten parodontalen Erkrankungen, welche heute zu den Hauptursachen des Zahnverlustes zählen. Dieser Artikel vermittelt einen Überblick über die Anwendung von NSAR (unter besonderer Berücksichtigung der neuen COX-2-Inhibitoren) in der Zahnmedizin im Rahmen der Therapie sowohl von akuten Schmerzzuständen als auch bei parodontologischen Erkrankungen.

Schweiz Monatsschr Zahnmed 116: 880–886 (2006)

Schlüsselwörter: nicht-steroidale Antirheumatika, COX-2, Entzündungen, Schmerzen, Parodontologie

Zur Veröffentlichung angenommen: 27. Juni 2006

Korrespondenzadresse:

Dr. Peter Tschoppe
Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie,
Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin
Berlin, Assmannshäuserstr. 4–6, 14197 Berlin, Deutschland
Tel. +49 30 84456207 oder 6303, Fax +49 30 84456204
E-Mail: peter.tschoppe@charite.de

PETER TSCHOPPE* und ANDREJ M. KIELBASSA

* Poliklinik für Zahnerhaltungskunde und Parodontologie,
Klinik und Polikliniken für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde,
Campus Benjamin Franklin, Charité – Universitätsmedizin
Berlin

Einleitung

In kaum einer anderen medizinischen Fachdisziplin hat Schmerz einen ähnlich ambivalenten Charakter wie in der Zahnheilkunde und den ihr zugehörigen Fachdisziplinen. So sind Zahnschmerzen und Entzündungen einerseits häufiger und nicht selten drängender Anlass für eine zahnärztliche Behandlung, andererseits jedoch auch Folge derartiger Eingriffe.

Zur Schmerzreduktion werden heute vorwiegend lokalanästhesiologische Verfahren angewendet, welche die Bildung von Aktionspotenzialen an der Nervenzellmembran verhindern und damit die Fortleitung von Empfindungen wie Temperatur oder Schmerz und die Überleitung motorischer Impulse an dieser

Stelle abschwächen oder sogar ganz unterbrechen. Systemische Analgesieverfahren wie z.B. der Einsatz von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR) können als zusätzliche Option in der Schmerz- und Entzündungskontrolle nach chirurgischen Eingriffen eingesetzt werden (MEHLISCH 2002).

Neuere Erkenntnisse zur Pathophysiologie der Schmerzentstehung zeigen zunehmend die Grenzen der ausschliesslichen Verwendung regional wirksamer Anästhesieverfahren auf. Für die Entstehung post-operativer Schmerzen sind nicht nur die Signalleitungen über Hirn- und Spinalnerven (neuronale Signaltransduktion), sondern auch die Signalleitung über blutständige Botenstoffe (humorale Signaltransduktion z.B. über Prostaglandine) verantwortlich (GORDON et al. 2002, LEE et al. 2005), weshalb die isolierte Nutzung regionalanästhesiologischer Verfahren weder die Entstehung post-operativer Schmerzen noch die Ausbildung von Entzündungen oder von mitunter ausgeprägten Schwellungen verhindern kann.

Um insbesondere post-operative Schmerzen, Schwellungen und Entzündungen bereits im Rahmen ihrer Entstehung zu hemmen (PAVLIN et al. 2005), sollten im Bereich der Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde zunehmend multimodal orientierte Therapiestrategien, das heisst z.B. Kombinationen lokalanästhesiologischer Verfahren mit einer systemischen Schmerz- bzw. Entzündungstherapie, genutzt werden.

Auch im Bereich der Parodontologie wurden NSAR zur Entzündungskontrolle zunächst in tierexperimentellen Studien und später in kontrollierten klinischen Studien eingesetzt. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt liegen jedoch keine Ergebnisse von prospektiven, klinischen Langzeitstudien vor. Die gastrointestinales Nebenwirkungen von NSAR schränken die Langzeitgabe beträchtlich ein. Ein neuer Ansatzpunkt wären daher lokal zu applizierende NSAR oder COX-2-Inhibitoren, welche die parodontale Destruktion positiv beeinflussen könnten.

Pharmakologische Aspekte der NSAR und COX-2-Hemmer

Bei der Entstehung von Entzündungen und infolgedessen auch von Schmerzen spielen die Prostaglandine eine wichtige modulatorische Rolle. Sowohl die Entzündung als auch der damit verbundene Schmerz lassen sich durch die Hemmung der Prostaglandinsynthese entweder auf der Stufe der Phospholipase A2 durch Glukokortikoide oder auf der Stufe der Cyclooxygenase (COX) durch NSAR hemmen (Abb. 1). Wusste man zunächst nur von einer Cyclooxygenase, die Prostaglandine bei Schmerz, Entzündung, Fieber und zum gastrointestinales Schutz erzeugte, hat man 1989 zwei Isoenzyme, die COX-1 und die COX-2, entdeckt. Eine jüngere Hypothese postuliert, dass die Cyclooxygenase-1 konstitutiv und für den Schutz der Magenmukosa sowie für die Hämostase und die Nierendurchblutung verantwortlich sei (NEEDLEMAN & ISAKSON 1997). Die COX-2 sei demgegenüber induzierbar und vermittele Schmerz, Entzündung und Fieber. Mittlerweile wurde auch eine konstitutive COX-2 in einigen Organen sowie bei der Wundheilung beschrieben (FITZGERALD & PATRONO 2001, MORTON & DONGARI-BAGTZOGLU 2001, ZHANG et al. 2003).

Die Hemmstoffe der Cyclooxygenase lassen sich in vier Gruppen einteilen: in Cyclooxygenase-unselektive (Diclofenac, Ibuprofen, etc.), Cyclooxygenase-1-selektive (SC-560), Cyclooxygenase-2-präferentielle (Meloxicam) und Cyclooxygenase-2-selektive Präparate (Celecoxib, Rofecoxib, Valdecoxib, Etoricoxib). Selektive COX-2-Inhibitoren, wie Rofecoxib und Etoricoxib, zeigen in therapeutischen Dosen im Gegensatz zu den klassischen nicht-

steroidalen Antirheumatika beim Menschen keine Beeinflussung der Blutungszeit (FITZGERALD & PATRONO 2001, KAROW & LANG-ROTH 2004).

Die neuen NSAR, d.h. die COX-2-Inhibitoren, weisen in therapeutischer Dosierung deutliche Vorteile gegenüber konventionellen nicht-steroidalen Antirheumatika auf. Die Häufigkeit gastroduodener Ulzerationen ist bei diesen Präparaten reduziert, und Therapieabbrüche aufgrund gastrointestinales Unverträglichkeiten sind seltener notwendig. Dennoch ist bei Risikopatienten nach wie vor ein Magenschutz notwendig. Bei Patienten mit niedrig dosierter Acetylsalicylsäure-Prophylaxe haben selektive COX-2-Inhibitoren keinen Vorteil gegenüber anderen nicht-steroidalen Antirheumatika (CLASS-Studie) (SILVERSTEIN et al. 2000).

Die Verminderung gastrointestinales Nebenwirkungen ist darüber hinaus nicht extrapolierbar auf die Gesamtsicherheit einzelner Substanzen. So ist das relative Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse bei Rofecoxib signifikant höher als bei Naproxen, da letzteres die Thrombozytenaggregation hemmt (VIGOR-Studie) (BOMBARDIER et al. 2000). Wechselwirkungen der COX-2-Inhibitoren mit Antikoagulantien und Arzneimitteln, die über das Cytochrom-450-System abgebaut werden, sind zu beachten (FITZGERALD & PATRONO 2001).

In der Vergangenheit wurden NSAR routinemässig in der Zahnmedizin eingesetzt, da diese modulatorisch in Entzündungsreaktionen eingreifen können (MARTEL-PELLETIER et al. 2004). Die Wirkstoffe dieser Medikamentenklasse blockieren die Produktion von zahlreichen Entzündungsmediatoren (z.B. Prostaglandine) und auch von Prostacyclinen und Thromboxanen (Abb. 1). Nach einer Verletzung der Zellmembran werden deren Phospholipide durch die Phospholipase A2 in ihre Fettsäuren gespalten. Eine dieser Fettsäuren ist die Arachidonsäure. Diese wird durch die Enzyme COX-1 und COX-2 in Prostaglandine, Prostacycline und Thromboxane umgewandelt.

COX-1-Enzyme sind ständig konstitutionell in Geweben vorhanden und wirken cytoprotektiv; dies bedeutet, dass diese Enzyme verantwortlich sind für die Regulation physiologischer Zellaktivität im Magen, in der Niere und in den Blutplättchen. Demgegenüber sind COX-2-Enzyme nicht ständig präsent, sondern treten vorwiegend bei einer Verletzung oder bei Entzündungsvorgängen der Zellmembran in Erscheinung. Freigesetzt werden sie durch Makrophagen und Monocyten, die bei Entzün-

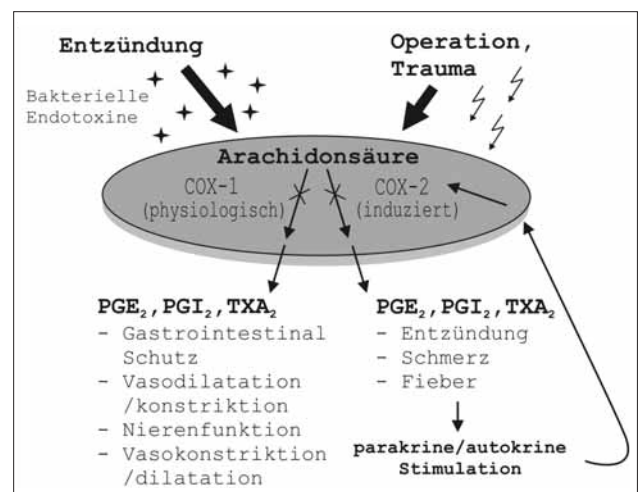


Abb. 1 Operationen und Entzündungen führen zu einer Aktivierung des Arachidonsäure-Stoffwechsels. COX-1- und COX-2-Enzyme haben hierbei unterschiedliche Aufgaben [Prostaglandin E_2 (PGE_2), Prostacyclin I_2 (PGI_2), Thromboxan A_2 (TXA_2)].

dungsreaktionen nach mehreren Stunden an den Ort der Entzündung migrieren. Daher treten diese Enzyme erst später auf.

Nebenwirkungen von NSAR und COX-2

Für alle COX-2-Inhibitoren werden als häufige Nebenwirkungen (>1%) periphere Ödeme und Flüssigkeitsretention, gastrointestinale Beschwerden wie Bauchschmerzen und Diarrhöe, Dyspepsie, Schwindel und Hautausschlag genannt. Qualitativ betrachtet treten diese Nebenwirkungen auch bei den klassischen NSAR auf. Der Unterschied zu diesen ist wohl in der besseren Magenverträglichkeit der COX-2-Inhibitoren zu suchen (MATHIEU et al. 2005). Die Inzidenz ernster Komplikationen (das heisst: die Rate pro 100 Patientenjahre für Perforation, Obstruktion und Blutung) beträgt für Celecoxib 400 mg 0,73, für Rofecoxib 50 mg 0,59 und für Meloxicam 15 mg 0,62; zum Vergleich beträgt sie für Diclofenac 100 mg 1,72, für Naproxen 750 mg 1,29 und für Ibuprofen 800 mg 0,98 (ROMSING & MOINICHE 2004).

Für alle Coxibe gilt, dass bei gleichzeitiger Einnahme von Cumarinen die Blutungszeit engmaschig überwacht werden muss. Wie für alle NSAR gilt auch für COX-2-Inhibitoren, dass sie die Wirkung von Diuretika und Antihypertensiva reduzieren können und in Kombination mit ACE-Hemmern das Risiko für eine akute Niereninsuffizienz erhöhen (MATHIEU et al. 2005).

Bisherige, kontrollierte Phase-III-Studien zeigten eine Überlegenheit der selektiven COX-2-Inhibitoren gegenüber den herkömmlichen NSAR in Bezug auf gastrointestinale Toxizität (eine Ausnahme stellen Risikopatienten und Patienten unter Aspirintherapie dar); jedoch ist das relative Risiko kardiovaskulärer thrombotischer Ereignisse bei COX-2-Inhibitoren signifikant höher als bei NSAR, da letztere die Thrombozytenaggregation hemmen (VIGOR-Studie) (BOMBARDIER et al. 2000).

Bei einer kurzzeitigen Gabe von NSAR oder COX-2-Inhibitoren, wie es in der Zahnmedizin Routine ist, wurden bis zum jetzigen Zeitpunkt keine kardiovaskulären Ereignisse festgestellt. Gastrointestinale Komplikationen wurden unter NSAR-Therapie häufiger beobachtet als mit COX-2-Inhibitoren (SILVERSTEIN et al. 2000, FITZGERALD 2003, ROMSING & MOINICHE 2004).

Einsatz von NSAR und COX-2 zur Schmerztherapie nach oralchirurgischen Eingriffen

Für eine verbesserte perioperative Lebensqualität nach chirurgischen Eingriffen ist die medikamentöse Reduktion von Schmerz- und Schwellungszuständen von grosser Bedeutung (ROMSING & MOINICHE 2004). Nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen (zum Beispiel der Osteotomie retinierter Weisheitszähne) kommt es zu einer Gewebetraumatisierung, die eine Entzündungsreaktion hervorruft (Abb. 1) (PATTEN et al. 1992).

In den vergangenen Jahren wurden sowohl für die Behandlung von akuten als auch von post-operativen Zahnschmerzen zunehmend entzündungshemmende NSAR (z.B. Diclofenac oder Ibuprofen) verwendet (DIONNE et al. 2004, ESTELLER-MARTINEZ et al. 2004), da diese modulatorisch in die Entzündungsreaktion eingreifen können (MARTEL-PELLETIER et al. 2004). Der Vorteil der NSAR liegt in der spezifischen Hemmung dieser Entzündungsreaktion, so dass durch ihre Anwendung nicht nur lokale Schmerzen effektiv behandelt, sondern darüber hinaus auch die begleitenden Symptome der Weichteilschwellung und Entzündung gelindert werden (ROMSING & MOINICHE 2004).

Die spezifische Wirkung der NSAR beruht auf der Prostaglandinhemmung durch die Cyclooxygenase (MARTEL-PELLETIER et al. 2004), wobei die klassischen NSAR (wie z.B. Ibuprofen)

Tab. 1 Selektivität von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren und nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR)

COX-2-Inhibitoren	Arzneimittel	Halbwertszeit (h)	Selektivität
Etoricoxib	Arcoxia®	20	106
Rofecoxib	Vioxx®	16	35
Valdecoxib	Bextra®	15	30
Parecoxib	Dynastat®		
Celecoxib	Celebrex®	11	7,6
Konventionelle NSAR			
Diclofenac	Voltaren®	3 bis 6	3,0
Ibuprofen	Brufen®	3 bis 6	0,2

eine niedrigere Selektivität aufweisen als die neu entwickelten COX-2-Inhibitoren (Tab. I). Durch die spezifische Hemmung von COX-2, also ohne Hemmung der COX-1, wird die Thrombozytenaggregation nicht beeinflusst. Da bei oralchirurgischen Eingriffen gerade das Blutungsrisiko ein wichtiger Aspekt ist, wird dies durch die Schmerzmedikation mit COX-2-Inhibitoren nicht unnötig erhöht.

Beim Einsatz von NSAR zur Schmerzprophylaxe nach oralchirurgischen Eingriffen wiesen verschiedene Autoren die Überlegenheit von 400 mg Ibuprofen gegenüber 1000 mg Paracetamol (FORBES et al. 1992) und 400 mg Celecoxib nach (MALMSTROM et al. 1999). Die Verwendung von Rofecoxib mit einer Dosis von 50 mg zeigte eine mit Ibuprofen vergleichbare analgetische Wirkung (MORRISON et al. 1999). In einer weiteren Studie führte Etoricoxib (60 mg) zu einer geringeren Schmerzreduktion; jedoch zeigte eine Dosis von 120 mg im Vergleich zu Ibuprofen 400 mg eine ähnlich starke, aber länger anhaltende Analgesie nach Weisheitszahnoperation (MALMSTROM et al. 2004). Eigene Studien (RÖSSLER et al. 2006), welche die Wirkung einer höheren Ibuprofendosis (600 mg) mit COX-2-Inhibitoren, wie z.B. Etoricoxib 120 mg verglichen, konnten hinsichtlich der Stärke und Dauer der Analgesie des COX-2-Inhibitors deutlich bessere Ergebnisse aufzeigen. In dieser verblindeten klinischen Vergleichsstudie mit 36 Probanden wurden darüber hinaus innerhalb der ersten 48 Stunden *post operationem* unter COX-2-Medikation signifikant weniger supplementäre Medikamenteneinnahmen benötigt als unter Ibuprofen-Medikation. Bereits in vorangegangenen Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass COX-2-Inhibitoren eine annähernd gleich starke, aber teilweise länger anhaltende Analgesie bei Patienten nach Weisheitszahnosteotomie im Vergleich zu Ibuprofen (400 mg) bewirken (KATZ 2002, CHEN et al. 2004). In einigen dieser Studien konnte aufgrund der längeren Wirkdauer der COX-2-Inhibitoren eine Abnahme zusätzlich benötigter Medikamente festgestellt werden (LEE et al. 2005).

Interessante Untersuchungen liegen mittlerweile auch zur Frage nach dem optimalen Einsatzzeitpunkt vor. Studien zur Expression und Aktivierung der COX-2 bestätigten, dass die präoperative Gabe des selektiven COX-2-Inhibitors ein bis zwei Stunden vor der Behandlung (dosisabhängig) eine bessere Schmerzlinderung bewirkt als die alleinige post-operative Gabe (LEE et al. 2005). Diese Erkenntnisse konnten in zahlreichen klinischen Studien aus dem gesamten Bereich der Medizin bestätigt werden. Sowohl die analgetische Stärke und Dauer als auch die Anzahl zusätzlich benötigter Medikamente konnten durch die prä-operative Gabe von COX-2-Inhibitoren verlängert bzw. verringert werden (STRAUBE et al. 2005). Keine Unterschiede konnten hierbei für die klassischen NSAR aufgezeigt werden (MOINICHE et al. 2002).

In der Zahnmedizin gibt es nur wenige Studien, die die analgetische Wirksamkeit der prä-operativen Gabe von COX-2-Inhibitoren mit klassischen NSAR verglichen (STRAUBE et al. 2005). Vor kurzem veröffentlichte Untersuchungen konnten zeigen, dass die prä-operative Gabe von Rofecoxib eine signifikant längere Analgesie und Reduktion der Schmerzen im Vergleich zur post-operativen Gabe aufweist (CHIU & CHEUNG 2005, ONG et al. 2005).

Aus den Ergebnissen der hier erwähnten Studien zeigt sich, dass die prä-operative orale Einnahme von neuen COX-2-Inhibitoren die Schmerzen in der frühen post-operativen Phase deutlich verringert und innerhalb von 48 Stunden nach der Operation weniger supplementäre Medikamente benötigt werden. Durch die kurze Einnahmezeit von zwei bis vier Tagen besteht bei COX-2-Inhibitoren kein höheres Risiko für gastrointestinale Nebenwirkungen (wie Ulzera oder Perforationen) als bei klassischen NSAR (LANGMAN et al. 1999, SILVERSTEIN et al. 2000, MCKENNA et al. 2002, WHITE 2005, HERDEGEN & FAULER 2006); auch wird die Blutungszeit nicht verlängert (SILVERSTEIN et al. 2000). Deshalb sind die neuen COX-2-Inhibitoren im Vergleich zu den klassischen NSAR wie Ibuprofen in Bezug auf die gastrointestinale Verträglichkeit und Sicherheit als besser und hinsichtlich ihrer analgetischen Eigenschaften als gleichwertig einzustufen (LANGMAN et al. 1999, WHITE 2005).

Pathogenese der Parodontitis

Der parodontopathogene Biofilm und die Mechanismen der Wirtsabwehr mit ihren humoralen und zellulären Komponenten sind eng assoziiert mit der Pathogenese der Zahnbettterkrankungen. Bei Einwirkung eines bakteriellen Antigens kommen je nach Art und Virulenz des Erregers verschiedene immunologische Komponenten zum Tragen. Spezifische und unspezifische Abwehrmechanismen resultieren zunächst in einer akuten lokalen Entzündung (SOCRANSKY & HAFFAJEE 1994, PAGE et al. 1997). Antigen-Antikörper-Komplexe, bakterielle Antigene und Komplementfaktoren bewirken eine verstärkte Chemotaxis neutrophiler Granulozyten und Makrophagen, die daraufhin mit der Freisetzung einer Vielzahl von Entzündungsmediatoren reagieren (PAGE & KORNMAN 1997, PAGE et al. 1997).

Die protektiven Komponenten der Wirtsabwehr (Granulozyten, Produktion von Antikörpern und Freisetzung anti-inflammatorischer Zytokine) können zu einer Limitation der Erkrankung auf die Gingiva führen (OFFENBACHER 1996). Bei weiterer Persistenz des Biofilms und der Erreger kann die physiologische Homöostase nicht mehr aufrecht erhalten werden, und es kommt zur Freisetzung pro-inflammatorischer Substanzen [Interleukin 1/6 (IL-1/6), Tumornekrose Faktor α (TNF- α) und Prostaglandin E_2 (PGE $_2$)], welche die Zerstörung der extrazellulären Matrix der Gingiva einleiten und die Knochenresorption stimulieren (OFFENBACHER 1996).

Die Rolle der Arachidonsäuremetaboliten bei Parodontalerkrankungen

Bei den Mechanismen der Immunreaktion des Organismus spielen insbesondere die Metaboliten des Arachidonsäurestoffwechsels eine übergeordnete Rolle. Sowohl bakterielle Faktoren als auch Wirtsfaktoren können eine Gewebserstörung initiieren, woraufhin die Phospholipide der geschädigten Zellmembranen zugänglich werden für die Phospholipase A $_2$. Hieraus resultiert die Produktion freier Arachidonsäure, welche durch die beiden Enzyme Cyclooxygenase (COX) und Lipoxygenase (LOX) metabolisiert wird (CLARIA & ROMANO 2005). Die Endprodukte des COX-Zyklus umfassen die Prostaglandine, die Prostacycline und

die Thromboxane (Abb. 1), wohingegen der Lipoxygenase-Pfad die Leukotriene liefert (PATRONO et al. 1986).

Die Arachidonsäuremetaboliten PGE $_2$ und Leukotrien B $_4$ (LTB $_4$) sind pro-inflammatorische Mediatoren, die an der Pathogenese parodontaler Erkrankungen entscheidend beteiligt sind. Hierbei verursacht LTB $_4$ eine Akkumulation inflammatorischer Zellen im entzündlichen Bereich und führt zur Degranulation polymorphkerniger Leukozyten. PGE $_2$ ist verantwortlich für Vasodilatation und erhöhte vaskuläre Permeabilität (TSAI et al. 1998) und ist das wichtigste prostanoidale Produkt im Hinblick auf die Pathogenese destruktiver Parodontopathien (HOWELL & WILLIAMS 1993, OFFENBACHER et al. 1993). Die Zerstörung des Alveolarknochens ist Folge der PGE $_2$ -Wirkung im Zusammenspiel mit anderen pro-inflammatorischen Zytokinen (IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α) (SALVI & LANG 2005).

Erhöhte Konzentrationen von PGE $_2$ und LTB $_4$ in der Sulkusflüssigkeit und im parodontalen Gewebe konnten bei Patienten mit Gingivitis, Parodontitis und Periimplantitis festgestellt werden (PAQUETTE & WILLIAMS 2000). Insgesamt sind die PGE $_2$ -Konzentrationen bei Patienten mit progredienten Parodontopathien (verglichen mit Patienten, die stabile parodontale Verhältnisse aufweisen) signifikant erhöht (OFFENBACHER et al. 1986), während erhöhte LTB $_4$ -Konzentrationen lediglich auf das Vorliegen einer rein gingivalen Entzündung schliessen lassen. Eine Möglichkeit zur Modulation der Wirtsabwehr ist die Inhibition von Enzymen, die verantwortlich sind für die Freisetzung dieser destruktiven Mediatoren.

Der Einsatz von NSAR in der Parodontologie

Die Erkenntnis, dass NSAR die Cyclooxygenaseenzyme (COX-1 und COX-2) blockieren und dementsprechend die Prostaglandinsynthese hemmen, führte zu weiteren Untersuchungen, die den inhibierenden Effekt auf die parodontale Destruktion untersuchten (SALVI & LANG 2005). NSAR wurden erfolgreich zur Therapie der Parodontitis eingesetzt, zunächst bei tierexperimentellen Versuchen (WILLIAMS et al. 1985) und später in kontrollierten klinischen Studien (WILLIAMS et al. 1985 & 1989, JEFFCOAT et al. 1991 & 1995, REDDY et al. 1993). Klassische NSAR besitzen aber im Vergleich zu COX-2-Inhibitoren stärkere Nebenwirkungen (insbesondere auf den Gastrointestinaltrakt und die Plättchenaggregation) und werden deshalb nicht als Medikamente der ersten Wahl betrachtet (STURKENBOOM et al. 2003). Jüngere Studien (MORTON & DONGARI-BAGTZOGLU 2001, ZHANG et al. 2003) untersuchten unter anderem den COX-2-Gehalt im gingivalen Gewebe von gesunden Patienten und von Patienten mit chronischer Parodontitis. Der COX-2-Gehalt bei Patienten mit chronischer Parodontitis war im Vergleich zu Gesunden signifikant erhöht.

Dies ist der Ansatzpunkt neuer COX-2-Inhibitoren, welche selektiv auf die COX-2 wirken und bei kurzzeitiger Gabe nebenwirkungsärmer sind als NSAR (LANGMAN et al. 1999). In tierexperimentellen Studien konnten COX-2-Inhibitoren eine deutliche Reduktion experimenteller parodontaler Entzündungen bewirken (BEZERRA et al. 2000, HOLZHAUSEN et al. 2002 & 2005, GURGEL et al. 2004). Nach dem Absetzen der COX-2-Inhibitoren ist kein weiterer Effekt zu erwarten (GURGEL et al. 2004). Dies ist jedoch nicht nachteilig, da COX-2-Hemmer lediglich als Begleittherapie (und keinesfalls als Hauptkomponente) bei der konventionellen Behandlung von Parodontopathien vorgeschlagen werden (LOHINAI et al. 2001).

Die orale Einnahme von entzündungshemmenden Medikamenten wird immer mit mehr oder weniger stark ausgeprägten gastrointestinalen und kardialen Nebenwirkungen verbunden

sein; deshalb scheint die Entwicklung hin zu lokal zu applizierenden NSAR oder COX-2-Inhibitoren (z. B. Gel) von grossem medizinischem Interesse. Hierdurch könnten die Nebenwirkungen erheblich reduziert werden, und eine Langzeitgabe über mehrere Monate wäre bei Bedarf auch bei Patienten mit Parodontitis vorstellbar. Begleitend zur mechanischen Parodontaltherapie würden diese Medikamente den Entzündungsgrad senken, den Knochenverlust minimieren und somit die parodontale Regeneration positiv unterstützen.

Kostensparnis bei Verwendung von klassischen NSAR oder COX-2-Inhibitoren?

Die klassischen NSAR sind im Gegensatz zu den neuen COX-2-Hemmern kostengünstiger. Um jedoch den pharmakoökonomischen Stellenwert eines Medikamentes zu beurteilen, sind neben den direkten auch die indirekten Behandlungskosten zu berücksichtigen. Hierzu zählen beispielsweise Aufwendungen für die Therapieüberwachung, für die Begleitmedikation (Ulkusprophylaxe) oder für eine zusätzliche ambulante oder stationäre Betreuung. In dem Masse, wie das Komplikationsrisiko eines Medikaments steigt, nimmt auch der Bedarf für diese Leistungen zu (WELSING et al. 2005).

In einer britischen Studie mit 492 Patienten, die an rheumatoider Arthritis litten, wurden die Kosten für den Ressourceneinsatz (ohne Medikation) unter einer Therapie mit Valdecoxib (einmal täglich 20 mg) beziehungsweise mit Diclofenac (zweimal täglich 75 mg) bei sechsmonatiger Behandlungsdauer analysiert. Dabei ergaben sich für Valdecoxib Kosteneinsparungen in Höhe von 288 Euro pro Patient; diese Reduktion wurde hauptsächlich auf die bessere Verträglichkeit des selektiven COX-2-Hemmers zurückgeführt. So fielen in der Valdecoxib-Gruppe durchschnittlich fünf Krankenhausaufenthaltstage auf Grund schwerwiegender gastrointestinaler Nebenwirkungen an, während in der Diclofenac-Gruppe im Mittel 80 Tage zu verzeichnen waren (VON SCHEELE et al. 2003).

Diese Überlegungen gelten natürlich nicht für die dargestellten kurzfristigen Einsatzmöglichkeiten in der Zahnmedizin. Allerdings sollten wirtschaftliche Erwägungen eine nur nachrangige Rolle spielen, wenn eine Therapieüberlegenheit offenkundig ist.

Stellenwert der klassischen NSAR versus COX-2-Hemmer

COX-2-Inhibitoren wurden und werden in zahlreichen langandauernden placebo-kontrollierten Studien (APPROVe-, VIGOR-, APC-, CABG-, PreSAP-, ADAPT-, MEDAL-Studie) untersucht und gehören trotz ihrer relativ jungen Marktpräsenz zu den sehr gut untersuchten und daher sicheren Medikamenten. Hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos von NSAR gegenüber Placebo liegen demgegenüber keine vergleichbaren Studien vor; die grösste placebo-kontrollierte Studie umfasste 400 Patienten und lief über 10 Wochen (HERDEGEN & FAULER 2006). HERDEGEN & FAULER (2006) formulierten den Stellenwert der COX-2-Hemmer dahingehend, dass für viele Patienten NSAR in ihrer Wirkungsstärke, ihrer symptomatischen Wirkung oder ihrer Verträglichkeit unbefriedigend sind und oft einen Wechsel zu anderen Analgetika erfordern. Die im Vergleich zu den NSAR oftmals bessere Verträglichkeit der COX-2-Hemmer im gesamten Gastrointestinaltrakt, ihre fehlende Hemmung der Plättchenaggregation und ihre lange Bioverfügbarkeit im ZNS stellen Vorteile dar. Angesichts des eindeutigen gastrointestinalen Risikos kann in Frage gestellt werden, ob bei jungen und herzgesunden Patienten mit

chronischen Schmerzen NSAR verordnet werden sollen, die zudem bei Risikopatienten mit einem Protonenpumpenhemmer als zweitem Arzneistoff abgesichert werden müssen, wenn Arzneistoffe mit geringeren gastrointestinalen Risiken verfügbar sind.

Schlussfolgerung

Der kurzzeitige Einsatz von COX-2-Inhibitoren zur Schmerz- und Entzündungskontrolle erscheint nach oralchirurgischen Eingriffen sinn- und wirkungsvoll. Auf dem Gebiet der Parodontologie sind weitere Studien notwendig, um die Effektivität und klinische Relevanz dieser Medikamentengruppe zu evaluieren. Die Parodontitis stellt eine chronische Entzündung des Zahnhalteapparates dar. Sie wird durch Bakterien ausgelöst und führt ohne mechanische Therapie zu Attachment- und Knochenverlust. Insbesondere im Rahmen der klassischen mechanischen Parodontaltherapie (Scaling and Root Planing) könnte diese neue Medikamentengruppe als zeitlich begrenzte Begleittherapie zum Einsatz kommen.

Die Autoren weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass in Zukunft bei COX-2-Inhibitoren weiterhin Warnungen und Vorsichtsmassnahmen auch bei kurzzeitigem Gebrauch angebracht sind und dass vor einer Verschreibung dieser Medikamentengruppe immer die Alternative der klassischen NSAR bedacht werden sollte. Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) empfiehlt, diese Medikamente bei Patienten mit bekanntem Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall nicht zu verwenden. Besondere Vorsicht gilt bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Bluthochdruck, hohen Cholesterinwerten, Diabetes, bei Patienten mit Gefässerkrankung an Armen und Beinen (z. B. Venenprobleme, Thromboseneigung) oder bei Patienten mit Nikotinabusus. Solange keine weiteren Langzeitergebnisse aus prospektiven klinischen Studien vorliegen, sollten COX-2-Inhibitoren nur unter sehr strenger Indikationsstellung verschrieben werden, auch wenn COX-2-Hemmer eine für zahnmedizinische Indikationen viel versprechende Wirkungsgruppe darstellen.

Summary

TSCHOPPE P, KIELBASSA A M: **The role of COX-2 in dentistry. Past or future?** (in German). Schweiz Monatsschr Zahnmed 116: 880–886 (2006)

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are widely used to inhibit cyclooxygenase (COX) activity within the scope of pain and inflammation therapy. Although these pharmaceuticals are effective in the treatment of pain and inflammation, their routine and long-term administration is limited due to their side effects (e. g., gastrointestinal and renal complications, inhibition of platelet aggregation). COX isoenzymes are of great scientific interest, since these drugs are the main targets of NSAIDs. While the inhibition of COX-2 is related to anti-inflammatory effects, the use of COX-1 might be associated with adverse reactions. Therefore, new generation selective COX-2 inhibitors have been developed to reduce possible side effects. Recently, these new anti-inflammatory drugs have been used for the treatment of various inflammatory diseases. At the same time, COX-2 inhibitors appear promising for control of dental pain and for supportive treatment of inflammatory periodontal diseases. The superior analgesic and sustained efficacy, along with the reduced side effects of COX-2 inhibitors (compared to NSAIDs) have been revealed in numerous clinical studies, in particular after oral surgery. Moreover, NSAIDs have been used for periodontal therapy, and evidence from animal experiments and clinical trials

has documented that NSAIDs seem to stabilize periodontal conditions by reducing the rate of alveolar bone resorption. This article reviews the use of NSAIDs and COX-2 inhibitors in dental medicine for pain control and periodontal therapy.

Résumé

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) comptent parmi les médicaments les plus utilisés dans le monde dans le traitement de la douleur et des inflammations. Bien que les AINS soient efficaces dans le traitement de la douleur et des inflammations, leur emploi généralisé ou à long terme reste limité à cause des effets secondaires gastro-intestinaux et rénaux et du blocage de l'agrégation des thrombocytes.

Dans la cyclooxygénase (COX), les isoenzymes (COX-1/COX-2) sont d'un grand intérêt médical, car ils sont la cible principale des AINS. La découverte d'une deuxième cyclooxygénase, la COX-2, a permis de constater que les effets secondaires des AINS pouvaient être réduits, l'inhibition de la COX-2 étant liée aux effets anti-inflammatoires; le blocage de la COX-1 étant lié aux effets nocifs gastro-intestinaux et à un blocage de l'agrégation des thrombocytes.

Depuis le début des années 90, les inhibiteurs COX-2 sont également utilisés dans la médecine dentaire, où ils ont d'abord été prescrits comme analgésiques postopératoires. Les nouvelles tendances thérapeutiques sont d'utiliser les inhibiteurs COX-2 dans le traitement des maladies parodontales – une des causes principales de la perte des dents de nos jours.

Cet article dresse une vue d'ensemble de l'emploi des AINS et des inhibiteurs COX-2 en médecine dentaire dans le traitement de douleurs aiguës et de la parodontologie. De nombreuses études cliniques ont démontré l'effet et la durée analgésiques dominants avec des effets secondaires des inhibiteurs COX-2 réduits, comparativement aux AINS, spécialement après des opérations en chirurgie buccale. Les AINS comme la fluriprofène ou l'ibuprofène ont également été utilisés dans le domaine de la parodontologie. Des études portant sur des expériences sur des animaux et des examens cliniques ont démontré l'intérêt des AINS sélectifs et non sélectifs (inhibiteurs COX-1/COX-2) dans la conservation et la stabilité des structures parodontales.

Literaturverzeichnis

- BEZERRA M M, DE LIMA V, ALENCAR V B, VIEIRA I B, BRITO G A, RIBEIRO R A, ROCHA F A: Selective cyclooxygenase-2 inhibition prevents alveolar bone loss in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 71: 1009–1014 (2000)
- BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, SHAPIRO D, BURGOS-VARGAS R, DAVIS B, DAY R, FERRAZ M B, HAWKEY C J, HOCHBERG M C, KVIEN T K, SCHNITZER T J: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 343: 1520–1528 (2000)
- CHEN L C, ELLIOTT R A, ASHCROFT D M: Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in postoperative pain control. *J Clin Pharm Ther* 29: 215–229 (2004)
- CHIU W K, CHEUNG L K: Efficacy of preoperative oral rofecoxib in pain control for third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 99: 47–53 (2005)
- CLARIA J, ROMANO M: Pharmacological intervention of cyclooxygenase-2 and 5-lipoxygenase pathways. Impact on inflammation and cancer. *Curr Pharm Des* 11: 3431–3447 (2005)
- DIONNE R A, HAYNES D, BRAHIM J S, ROWAN J S, GUIVARC'H P H: Analgesic effect of sustained-release flurbiprofen administered at the site of tissue injury in the oral surgery model. *J Clin Pharmacol* 44: 1418–1424 (2004)
- ESTELLER-MARTINEZ V, PAREDES-GARCIA J, VALMASEDA-CASTELLON E, BERINI-AYTES L, GAY-ESCOGA C: Analgesic efficacy of diclofenac sodium versus ibuprofen following surgical extraction of impacted lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 9: 444–453 (2004)
- FITZGERALD G A, PATRONO C: The coxibs, selective inhibitors of cyclooxygenase-2. *N Engl J Med* 345: 433–442 (2001)
- FITZGERALD G A: COX-2 and beyond: Approaches to prostaglandin inhibition in human disease. *Nat Rev Drug Discov* 2: 879–890 (2003)
- FORBES J A, BEAVER W T, JONES K F, EDQUIST I A, GONGLOFF C M, SMITH W K, SMITH F G, SCHWARTZ M K: Analgesic efficacy of bromfenac, ibuprofen, and aspirin in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 51: 343–352 (1992)
- GORDON S M, BRAHIM J S, ROWAN J, KENT A, DIONNE R A: Peripheral prostanoid levels and nonsteroidal anti-inflammatory drug analgesia: Replicate clinical trials in a tissue injury model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 72: 175–183 (2002)
- GURTEL B C, DUARTE P M, NOCITI F H Jr., SALLUM E A, CASATI M Z, SALLUM A W, DE TOLEDO S: Impact of an anti-inflammatory therapy and its withdrawal on the progression of experimental periodontitis in rats. *J Periodontol* 75: 1613–1618 (2004)
- HERDEGEN T, FAULER J: Zur Arzneimittelsicherheit von NSAR und COX-2-Hemmern. *Med Monatsschr Pharm* 29: 122–128 (2006)
- HOLZHAUSEN M, ROSSA JUNIOR C, MARCANTONIO JUNIOR E, NASSAR P O, SPOLIDORIO D M, SPOLIDORIO L C: Effect of selective cyclooxygenase-2 inhibition on the development of ligature-induced periodontitis in rats. *J Periodontol* 73: 1030–1036 (2002)
- HOLZHAUSEN M, SPOLIDORIO D M, MUSCARA M N, HEBLING J, SPOLIDORIO L C: Protective effects of etoricoxib, a selective inhibitor of cyclooxygenase-2, in experimental periodontitis in rats. *J Periodontol Res* 40: 208–211 (2005)
- HOWELL T H, WILLIAMS R C: Nonsteroidal antiinflammatory drugs as inhibitors of periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med* 4: 177–196 (1993)
- JEFFCOAT M K, PAGE R, REDDY M, WANNAWISUTE A, WAITE P, PALCANIS K, COGEN R, WILLIAMS R C, BASCH C: Use of digital radiography to demonstrate the potential of naproxen as an adjunct in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Periodontol Res* 26: 415–421 (1991)
- JEFFCOAT M K, REDDY M S, HAIGH S, BUCHANAN W, DOYLE M J, MEREDITH M P, NELSON S L, GOODALE M B, WEHMEYER K R: A comparison of topical ketorolac, systemic flurbiprofen, and placebo for the inhibition of bone loss in adult periodontitis. *J Periodontol* 66: 329–338 (1995)
- KAROW T, LANG-ROTH R: Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie. (Volume 12) Karow T, Köln, (2004)
- KATZ W A: Cyclooxygenase-2-selective inhibitors in the management of acute and perioperative pain. *Cleve Clin J Med* 69: 65–75 (2002)
- LANGMAN M J, JENSEN D M, WATSON D J, HARPER S E, ZHAO P L, QUAN H, BOLOGNESE J A, SIMON T J: Adverse upper gastrointestinal effects of rofecoxib compared with NSAIDs. *JAMA* 282: 1929–1933 (1999)
- LEE Y, RODRIGUEZ C, DIONNE R A: The role of COX-2 in acute pain and the use of selective COX-2 inhibitors for acute pain relief. *Curr Pharm Des* 11: 1737–1755 (2005)
- LOHINAI Z, STACHLEWITZ R, SZEKELY A D, FEHER E, DEZSI L, SZABO C: Evidence for the expression of cyclooxygenase-2 enzyme in periodontitis. *Life Sci* 70: 279–290 (2001)

- MALMSTROM K, DANIELS S, KOTÉY P, SEIDENBERG B C, DESJARDINS P J: Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 21: 1653–1663 (1999)
- MALMSTROM K, SAPRE A, COUGLIN H, AGRAWAL N G, MAZENKO R S, FRICKE J R JR.: Etoricoxib in acute pain associated with dental surgery: A randomized, double-blind, placebo- and active-comparator-controlled dose-ranging study. *Clin Ther* 26: 667–679 (2004)
- MARTEL-PELLETIER J, PELLETIER J P, FAHMI H: New insights into prostaglandin biology. *J Rheumatol* 31: 14–16 (2004)
- MATHIEU C, MEIER P, MEYER ZU STARTEN A, BURNIER M: (Do selective COX-2 inhibitors have adverse renal and cardiovascular effects?). *Schweiz Rundsch Med Prax* 94: 1851–1858 (2005)
- MCKENNA F, ARGUELLES L, BURKE T, LEFKOWITH J, GEIS G S: Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 20: 35–43 (2002)
- MEHLISCH D R: The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc* 133: 861–871 (2002)
- MOINICHE S, KEHLET H, DAHL J B: A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 96: 725–741 (2002)
- MORRISON B W, CHRISTENSEN S, YUAN W, BROWN J, AMLANI S, SEIDENBERG B: Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: A randomized, controlled trial. *Clin Ther* 21: 943–953 (1999)
- MORTON R S, DONGARI-BAGTZOGLU A I: Cyclooxygenase-2 is upregulated in inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 72: 461–469 (2001)
- NEEDLEMAN P, ISAKSON P C: The discovery and function of COX-2. *J Rheumatol Suppl* 49: 6–8 (1997)
- OFFENBACHER S, ODLE B M, VAN DYKE T E: The use of crevicular fluid prostaglandin E2 levels as a predictor of periodontal attachment loss. *J Periodontol Res* 21: 101–112 (1986)
- OFFENBACHER S, HEASMAN P A, COLLINS J G: Modulation of host PGE2 secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J Periodontol* 64: 432–444 (1993)
- OFFENBACHER S: Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1: 821–878 (1996)
- ONG K S, SEYMOUR R A, YEO J F, HO K H, LIRK P: The Efficacy of preoperative versus postoperative rofecoxib for preventing acute postoperative dental pain: A prospective randomized crossover study using bilateral symmetrical oral surgery. *Clin J Pain* 21: 536–542 (2005)
- PAGE R C, KORNMAN K S: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol* 2000 14: 9–11 (1997)
- PAGE R C, OFFENBACHER S, SCHROEDER H E, SEYMOUR G J, KORNMAN K S: Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000 14: 216–248 (1997)
- PAQUETTE D W, WILLIAMS R C: Modulation of host inflammatory mediators as a treatment strategy for periodontal diseases. *Periodontol* 2000 24: 239–252 (2000)
- PATRONO C, CIABATTONI G, PUGLIESE F, PIERUCCI A, BLAIR I A, FITZGERALD G A: Estimated rate of thromboxane secretion into the circulation of normal humans. *J Clin Invest* 77: 590–594 (1986)
- PATTEN J R, PATTEN J, HUTCHINS M O: Adjunct use of dexamethasone in postoperative dental pain control. *Compendium* 13: 580–584 (1992)
- PAVLIN D J, PAVLIN E G, HORVATH K D, AMUNDSEN L B, FLUM D R, ROESEN K: Perioperative rofecoxib plus local anesthetic field block diminishes pain and recovery time after outpatient inguinal hernia repair. *Anesth Analg* 101: 83–89 (2005)
- REDDY M S, PALCANIS K G, BARNETT M L, HAIGH S, CHARLES C H, JEFFCOAT M K: Efficacy of meclizolam sodium (Meclomen) in the treatment of rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 20: 635–640 (1993)
- ROMSING J, MOINICHE S: A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 525–546 (2004)
- RÖSSLER R, TSCHOPPE P, ANIL A, MARTUS P, KIELBASSA A M: Einsatz nicht-steroidaler Antirheumatika zur Schmerztherapie nach operativer Weisheitszahnentfernung: Eine klinische Vergleichsstudie Arcoxia vs. Ibuprofen. *Oralchirurgie Journal* 2: 10–15 (2006)
- SALVI G E, LANG N P: The effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (selective and non-selective) on the treatment of periodontal diseases. *Curr Pharm Des* 11: 1757–1769 (2005)
- SILVERSTEIN F E, FAICH G, GOLDSTEIN J L, SIMON L S, PINCUS T, WHELTON A, MAKUCH R, EISEN G, AGRAWAL N M, STENSON W F, BURR A M, ZHAO W W, KENT J D, LEFKOWITH J B, VERBURG K M, GEIS G S: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. *JAMA* 284: 1247–1255 (2000)
- SOCRANSKY S S, HAFFAJEE A D: Evidence of bacterial etiology: a historical perspective. *Periodontol* 2000 5: 7–25 (1994)
- STRAUBE S, DERRY S, MCQUAY H J, MOORE R A: Effect of preoperative Cox-II-selective NSAIDs (coxibs) on postoperative outcomes: A systematic review of randomized studies. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 601–613 (2005)
- STURKENBOOM M C, BURKE T A, DIELEMAN J P, TANGELDER M J, LEE F, GOLDSTEIN J L: Underutilization of preventive strategies in patients receiving NSAIDs. *Rheumatology (Oxford)* 42 Suppl 3: 23–31 (2003)
- TSAI C C, HONG Y C, CHEN C C, WU Y M: Measurement of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in the gingival crevicular fluid. *J Dent* 26: 97–103 (1998)
- VON SCHEELE B, PENA B, WONG J, NICULESCU L: Economic evaluation of oral valdecoxib versus diclofenac in the treatment of patients with rheumatoid arthritis in a randomized clinical trial. *Rheumatology (Oxford)* 42 Suppl 3: 53–59 (2003)
- WELSING P M, KIEVIT W, LAAN R F, SEVERENS J L: Quality of life and costs for different treatment strategies for rheumatoid arthritis. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research* 5: 395–410 (2005)
- WHITE P F: Changing role of COX-2 inhibitors in the perioperative period: is parecoxib really the answer? *Anesth Analg* 100: 1306–1308 (2005)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, KAPLAN M L, GOLDHABER P, JOHNSON H G, WECHTER W J: Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Science* 227: 640–642 (1985)
- WILLIAMS R C, JEFFCOAT M K, HOWELL T H, ROLLA A, STUBBS D, TEOH K W, REDDY M S, GOLDHABER P: Altering the progression of human alveolar bone loss with the non-steroidal anti-inflammatory drug flurbiprofen. *J Periodontol* 60: 485–490 (1989)
- ZHANG F, ENGBRETSON S P, MORTON R S, CAVANAUGH P F JR., SUBBARAMAIAH K, DANNENBERG A J: The overexpression of cyclo-oxygenase-2 in chronic periodontitis. *J Am Dent Assoc* 134: 861–867 (2003)