

Schmerz- behandlung nach Weisheits- zahnentfernung

Anwendungsbeobachtung von Mefenaminsäure und Rofecoxib
in der Schmerzbehandlung nach operativen Zahnextraktionen
unter Praxisbedingungen

Gion Pajarola^a, Chantal Riva^a, Meinrad Good^b,
Klaus W. Grätz^a

^a Klinik für Zahn-, Mund- und Kieferkrankheiten und
Kieferchirurgie, Poliklinik für orale Chirurgie,
Zentrum Zahnmedizin Universität Zürich

^b Target BioScience AG, Weingartenstrasse 11,
CH-8803 Rüslikon

Schlüsselwörter:

nicht-steroidale Antirheumatika, Schmerzbehandlung,
selektive COX-2-Hemmer, Zahnextraktion

Korrespondenzadresse:

Med. dent. Ch. Riva
Poliklinik für orale Chirurgie
Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde
der Universität Zürich
Plattenstrasse 11
CH-8028 Zürich
Tel. +41 (0)1 634 32 90
Fax + 41 (0)1 634 43 28
E-Mail: chantalriva@gmx.ch

Die Schmerzkontrolle ist im ambulanten Bereich oft unzureichend, um den Therapieerfolg zu sichern. Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) stehen heute im Mittelpunkt der akuten Schmerz- und Entzündungskontrolle bei zahnärztlichen Interventionen. Im Gegensatz zu herkömmlichen nicht selektiven NSAR bieten moderne selektive COX-2-Hemmer das Potenzial für ein verbessertes wirkmechanismusbedingtes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil bei verstärkter Wirksamkeit und vereinfachtem Verabreichungsschema bei akuten postoperativen Zahnschmerzen. Ziel dieser Studie war der Wirkungsvergleich zwischen NSAR und selektiven COX-2-Hemmern nach Weisheitszahnentfernung bei 30 ambulanten Patienten. Die Schmerzen nahmen im Verlaufe der 48 Stunden nach Extraktion unter Mefenaminsäure signifikant zu. Unter Rofecoxib nahmen diese stetig ab und lagen 48 Stunden nach der Intervention auf ihrem niedrigsten Stand. Eine Woche nach der Extraktion lag die Patientenzufriedenheit zu Gunsten von Rofecoxib, welches einen überlegenen anhaltenden analgetischen Effekt über 24 Stunden aufweist. Zusätzlich birgt Rofecoxib als COX-2 selektiver Hemmer kein Risiko für nicht vorhersehbare schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen oder verlängerte Blutung nach zahnchirurgischem Eingriff.

(Texte français voir page 892)

Einleitung

Die Schmerzkontrolle nach operativen Zahnextraktionen liefert einen wichtigen Beitrag zum Therapieerfolg:

Schmerz und Entzündung spielen im zahnärztlichen Bereich eine zentrale Rolle: Schmerzen signalisieren nicht nur angegriffenes Gewebe, sondern verhindern oft auch die meisten zahnärztlichen Eingriffe, verzögern die Wiederaufnahme der täglichen Aktivitäten nach einem solchen Eingriff und wirken auf

die Patienten abschreckend, sodass allfällige wichtige weitere Interventionen nicht unternommen werden können. Zusätzlich kann eine ungenügende Schmerzkontrolle in der Akutphase der Auslöser für eine Hyperalgesie sein, welche sich in der späteren Heilungsphase durch zunehmende Schmerzen auszeichnet (GORDON et al. 1997).

Die peroperative Schmerzkontrolle ist heute dank Lokalanästhesie zufriedenstellend gelöst. Anders verhält es sich bei den postoperativen Schmerzen, insbesondere im ambulanten Be-

reich, wo die Schmerzkontrolle oft unzureichend ist, sei es wegen mangelnder Wirksamkeit oder Unverträglichkeit der verabreichten Präparate.

Nicht-steroidale Antirheumatika (NSAR) stehen heute im Mittelpunkt der akuten Schmerz- und Entzündungskontrolle bei zahnärztlichen Interventionen. Ihre Wirkungen beruhen auf der Hemmung der Synthese der Prostaglandine durch die Cyclooxygenase (COX). 2 Isoformen der Cyclooxygenase wurden bis heute identifiziert: COX-1 und COX-2. COX-1 wird in verschiedenen Geweben, u.a. im Magen-, Darm- und Nierengewebe, und in den Thrombozyten konstitutiv exprimiert und ist dort verantwortlich für verschiedene prostaglandinvermittelte Vorgänge wie gastrointestinale Zellschutzmechanismen, Thrombozytenaggregation und Nierenfunktion. Eine Hemmung der COX-1 durch nicht selektive Cyclooxygenase-Inhibitoren (herkömmliche NSAR) wurde mit Magenschäden und Nierentoxizität in Verbindung gebracht. COX-2 hingegen wird nachweislich durch proinflammatorische Reize induziert und nur in wenigen Geweben konstitutiv gebildet. Es wurde postuliert, dass COX-2 hauptsächlich für die Synthese von prostanoïden Vermittlern von Schmerz, Entzündung und Fieber verantwortlich ist. Demnach dürfte eine selektive Hemmung von COX-2 zur Besserung einer solchen Symptomatik führen, ohne Magen-Darm-Schädigungen hervorzurufen und ohne die Thrombozytenaggregation zu beeinflussen.

Mefenaminsäure ist ein herkömmliches NSAR, welches in der Schweiz häufig zur Akutbehandlung von Schmerzen, inklusive Zahnschmerzen nach Extraktionen, eingesetzt wird. Wie alle herkömmlichen NSAR besitzt Mefenaminsäure keine Selektivität für COX-2 und birgt dadurch das Potenzial für schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen sowie eine nicht zu unterschätzende Wirkung auf die Thrombozytenaggregation und somit die Blutungsdauer.

Rofecoxib hingegen ist ein COX-2-selektiver Hemmer aus der Substanzklasse der Coxibe, der auch in der mehrfachen therapeutischen Dosis keinen Einfluss auf die COX-1 hat (EHRICH et al. 1999). Rofecoxib ist in der Schweiz zur symptomatischen Behandlung von Entzündungen und Schmerzen bei Arthrosen und zur Behandlung von akuten Schmerzen inklusive Schmerzen nach Zahnoperationen bei Erwachsenen indiziert.

Rofecoxib ist mindestens so wirksam wie hoch dosierte herkömmliche NSAR: die Wirksamkeit von Rofecoxib gegen Entzündung und Schmerz wurde in allen klassischen Akutschmerzmodellen klinisch nachgewiesen (postoperative Zahnschmerzen, postoperative chirurgische Schmerzen und primäre Dysmenorrhö).

Rofecoxib ist wirkmechanismusbedingt sicherer und besser verträglich als herkömmliche NSAR. Insbesondere traten schwerwiegende unerwünschte Wirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (Blutungen, Perforationen, Obstruktionen) unter Rofecoxib ähnlich wie unter Placebo und ca. 4-mal seltener als bei herkömmlichen NSAR auf. Rofecoxib hat als COX-2-selektiver Hemmer und im Gegensatz zu den herkömmlichen NSAR erwiesenermassen keinen Einfluss auf die Blutungsdauer und die Thrombozytenaggregation, weil Thrombozyten nur die Isoform COX-1 besitzen. Zusätzlich war Rofecoxib in klinischen Langzeitstudien von bis zu 12 Monaten besser verträglich als herkömmliche NSAR, insbesondere in Bezug auf die gastrointestinale Verträglichkeit (LANGMANN et al. 1999, MAY et al. 2001).

Somit besitzt Rofecoxib das Wirksamkeits-, Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil, welches den Ansprüchen einer modernen Schmerzkontrolle bei akuten postoperativen Zahnschmerzen entspricht. Rofecoxib wurde entsprechend in dieser Indikation

in verschiedenen klinischen Studien mit einigen herkömmlichen NSAR verglichen und dokumentiert (Diclofenac [CHANG et al. 2002], Ibuprofen [MORRISON et al. 1999], Paracetamol/Kodein [CHANG et al. 2001]). Das Ziel dieser Anwendungsbeobachtung war es, ergänzende Daten unter Praxisbedingungen zu liefern, sowie die Schmerzkontrolle und Patientenzufriedenheit von Rofecoxib im Vergleich zu Mefenaminsäure nach zahnärztlich-chirurgischen Eingriffen am Schmerzmodell der Zahnextraktion zu dokumentieren.

Material und Methoden

30 Patienten, 18 Männer und 12 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von $22,5 \pm 3,6$ Jahren, bei welchen eine zweifache operative Weisheitszahnextraktion durchgeführt wurde, nahmen an dieser Studie teil. Jeder Patient/jede Patientin wurde nach der ersten Extraktion mit Mefenaminsäure (Phase 1), nach der zweiten mit Rofecoxib behandelt (Phase 2). Die zweite Extraktion erfolgte mindestens zwei Monate nach der ersten. Beide Eingriffe erfolgten unter Lokalanästhesie.

Unmittelbar nach erfolgter erster Extraktion begann der Patient mit der Einnahme der ersten Tablette Mefenaminsäure à 500 mg. Er wurde instruiert, an den darauf folgenden 2 Tagen (Tag 1 und 2) jeweils 3 bis maximal 4 Tabletten Mefenaminsäure 500 mg einzunehmen. Die Schmerzentwicklung wurde anhand einer visuellen analogen Skala (VAS 0–89 mm, 0 keine Schmerzen, 89 unerträgliche Schmerzen) 2, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach der ersten Tabletteneinnahme (St2, St6, St12, St24, St48) vom Patienten selber erfasst. Am Tag 7, also eine Kalenderwoche nach dem Eingriff, wurde der Patient nochmals zur Kontrolle gebeten. Zu diesem Zeitpunkt wurden 2 Informationsblöcke zur Patientenzufriedenheit und zum klinischen Status erhoben. Unsere Parameter zur Dokumentation der Patientenzufriedenheit waren: Gesamtbeurteilung der Schmerzlinderung durch den Patienten, Patientenzufriedenheit bezüglich Wirkungsdauer, Patientenzufriedenheit bezüglich Tablettengrösse, allgemeine Zufriedenheit (VAS 65 mm, 0 gar nicht zufrieden, 65 sehr zufrieden). Die Parameter zur Dokumentation des klinischen Status waren: bessere Wirksamkeit als andere Präparate, Schwellung, Sensibilität V_3 (Ja-/Nein-Antworten).

In der zweiten Phase wurde das identische Vorgehen angewandt. Der einzige Unterschied bestand darin, dass der Patient unmittelbar nach der Extraktion sowie während der zwei darauf folgenden Tagen eine Tablette Rofecoxib 50 mg einnehmen musste (Abb. 1).

Die Einnahme von zusätzlichen Schmerzmitteln war grundsätzlich erlaubt, musste jedoch vom Patienten gemeldet werden. Die weitere Einnahme, nach Tag 2, von Mefenaminsäure oder Rofecoxib war ebenfalls nach Bedarf erlaubt. Unerwünschte Wirkungen wurden von den Patienten spontan gemeldet.

Die Anwendung beider Medikamente beim gleichen Patienten bot den Vorteil, dass allfällige starke interindividuelle Unterschiede in der Schmerzperzeption neutralisiert wurden und dadurch die Vergleichbarkeit der beiden Präparate besser gewährleistet war.

Die Daten wurden in einer relationalen Datenbank (FileMaker® Pro 5.03) erfasst. Die statistische Analyse wurde mit dem SAS® StatView® 5.01 auf MacOS durchgeführt. Die auf einer visuellen analogen Skala (VAS) bezeichnete Schmerzintensität wurde ausgemessen und in der Datenbank in eine entsprechende 100-Punkte-Skala umgewandelt. Nebst der deskriptiven Analyse wurde der Schmerzverlauf mittels einer Varianzanalyse («repeated measures ANOVA») analysiert. Alle statistischen Tests wur-

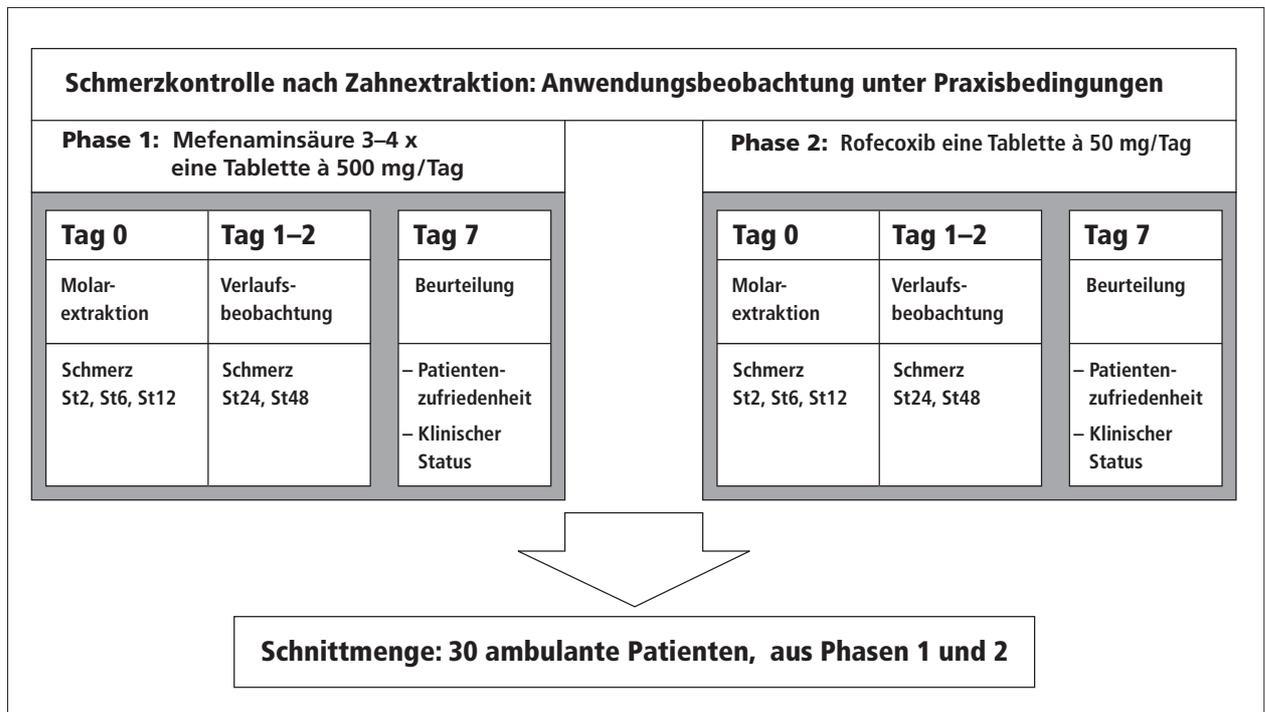


Abb. 1 Vorgehen bei der Anwendungsbeobachtung von Mefenaminsäure 3–4 Tabletten à 500 mg/Tag vs. Rofecoxib eine Tablette à 50 mg/Tag zur Schmerzkontrolle nach operativer Molarextraktion unter Praxisbedingungen.

den bei einer Signifikanzschwelle von 5% durchgeführt. Die Normalitätsprüfung erfolgte mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test.

Resultate

Schmerzentwicklung in den 48 Stunden nach Extraktion

Unter Mefenaminsäure nahmen die Schmerzen im Verlaufe der Zeit zu und waren 6 Stunden nach dem Eingriff mit 33,3 Punkten statistisch signifikant höher als 2 Stunden danach ($p = 0,0012$). 24 Stunden nach dem Eingriff lagen sie bei 28,2 Punkten, ebenfalls statistisch signifikant höher als 2 Stunden nach dem Eingriff ($p = 0,017$). Am Schluss der Beobachtungsperiode, also 48 Stunden nach dem Eingriff, lag die Schmerzintensität mit 21,9 Punkten immer noch oberhalb des Ausgangswertes, auch wenn statistisch nicht mehr signifikant (Abb. 2).

Im Gegensatz dazu nahmen die Schmerzen nach Molarextraktion unter Rofecoxib stetig ab und lagen zu jedem Beobachtungszeitpunkt trendmässig unter dem Ausgangswert, ohne statistische Signifikanz zu erreichen. 48 Stunden nach der Intervention waren die Schmerzen mit 12,0 Punkten auf ihrem niedrigsten Stand (Abb. 2).

Die globale Schmerzintensität über 48 Stunden lag mit Mefenaminsäure +69% über der empfundenen Schmerzintensität mit Rofecoxib. Der Unterschied in der Schmerzintensität über die ganze Behandlungszeit von 48 Stunden war zu Gunsten von Rofecoxib statistisch signifikant ($p = 0,0027$) (Abb. 2).

Patientenzufriedenheit eine Woche nach Extraktion

Die Gesamtbeurteilung der Schmerzlinderung lag bei 80,2 Punkten für Rofecoxib vs. 75,7 Punkten für Mefenaminsäure (+5,9%, n.s.). Die Patientenzufriedenheit bezüglich Wirkungs-
dauer lag bei 79,7 Punkten für Rofecoxib vs. 72,4 Punkten für

Mefenaminsäure (+10,1%, n.s.). Die Patientenzufriedenheit bezüglich Tablettengrösse lag bei 88,1 Punkten für Rofecoxib vs. 83,1 Punkten für Mefenaminsäure (+6,0%, n.s.). Die allgemeine Zufriedenheit lag bei 83,6 Punkten für Rofecoxib vs. 78,7 Punkten für Mefenaminsäure (+6,2%, n.s.). Obwohl alle Variablen trendmässig zu Gunsten von Rofecoxib beurteilt wurden, war der Unterschied bezüglich Patientenzufriedenheit eine Woche nach der Extraktion statistisch nicht signifikant.

Klinischer Status eine Woche nach Extraktion

Bei der Behandlung mit Mefenaminsäure war keiner der Patienten der Auffassung, dass dieses Medikament besser wirkte als andere Schmerzmittel, 3 Patienten haben sogar ein zusätzliches Schmerzmittel während der Woche nach Extraktion einnehmen müssen. Bei Rofecoxib hingegen waren 11/30 Patienten der Ansicht, dass Rofecoxib besser wirkte als andere Schmerzmittel, keiner hat zu zusätzlichen Schmerzmitteln greifen müssen. Eine Schwellung wurde bei 17/30 Patienten unter Mefenaminsäure und 10/30 unter Rofecoxib festgestellt. Bei allen Patienten in beiden Phasen war die Sensibilität des Hirnnerven (N. alveolaris inferior) intakt.

Sicherheit und Verträglichkeit

Bei beiden Behandlungsarten wurden je 4 unerwünschte Wirkungen bei jeweils 4 unterschiedlichen Patienten rapportiert: mit Rofecoxib Übelkeit (4) und mit Mefenaminsäure Kopfschmerzen (2), Übelkeit (1) und Müdigkeit (1). Keine dieser unerwünschten Wirkungen wurde als schwerwiegend eingestuft.

Diskussion

Diese Beobachtungen unter Praxisbedingungen bestätigen die überlegene Wirksamkeit von Rofecoxib in der Dosierung einer

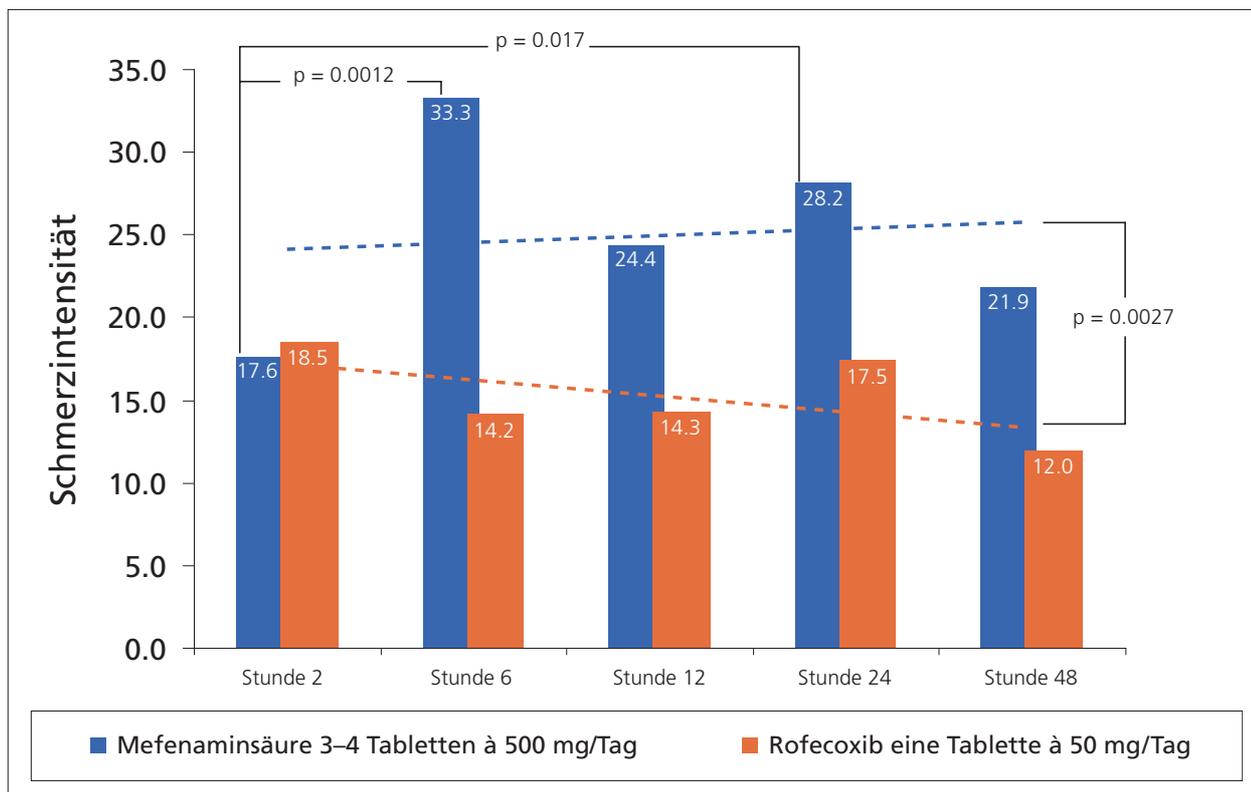


Abb. 2 Beobachtung der Entwicklung der Schmerzintensität unter Mefenaminsäure 3-4 Tabletten à 500 mg/Tag und Rofecoxib eine Tablette à 50 mg/Tag innerhalb von 48 Stunden nach operativer Molarextraktion (VAS 0-100, 0 keine Schmerzen 100 unerträgliche Schmerzen).

Tablette à 50 mg pro Tag in einem klassischen Schmerzmodell, dem Schmerz nach operativer Zahnextraktion, im Vergleich zu herkömmlichen NSAR, hier zu Mefenaminsäure.

Wirksamkeit von Rofecoxib im Vergleich zu herkömmlichen NSAR

Frühere Studien hatten bereits die überlegene Wirksamkeit von Rofecoxib im gleichen Schmerzmodell im Vergleich zu anderen herkömmlichen NSAR dokumentiert. Im Vergleich zu einer einzigen Tablette Diclofenac 50 mg bewirkte eine einzige Tablette Rofecoxib 50 mg eine bessere analgetische Wirkung über 8 Stunden, ein schnelleres Eintreten der analgetischen Wirkung sowie eine längere Wirkungsdauer (CHANG et al. 2002). Im Vergleich zu Diclofenac 50 mg alle 8 Stunden bewirkte ebenfalls eine einzige Tablette Rofecoxib 50 mg eine bessere analgetische Wirkung über 24 Stunden (CHANG et al. 2002). Im Vergleich zu Ibuprofen 400 mg bewirkte Rofecoxib 50 mg eine signifikant längere analgetische Wirkung (MORRISON et al. 1999) und im Vergleich zu Paracetamol 600 mg/Kodein 60 mg zeigte Rofecoxib 50 mg eine bessere analgetische Wirkung bei signifikant besserer Verträglichkeit (CHANG et al. 2001). Auch im Vergleich zu einem anderen Coxib, Celecoxib, konnte die überlegene analgetische Wirkung von Rofecoxib auf allen gemessenen Parametern (bessere allgemeine analgetische Wirkung, rascherer Wirkungseintritt, grössere maximale Schmerzlinderung und längere Wirkungsdauer) gezeigt werden (MALSTROM et al. 1999).

Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von herkömmlichen und COX-2-spezifischen NSAR

Die zweite Anforderung, welche an eine moderne Schmerztherapie gestellt wird, bezieht sich auf ihre gute Verträglichkeit und

Sicherheit für den routinemässigen Einsatz in der zahnärztlichen Praxis (DIONNE & BERTHOLD 2001). Bei herkömmlichen nicht selektiven NSAR ist das wirkmechanismusbedingte Risiko (Hemmung der COX-1) von schwerwiegenden gastrointestinalen Komplikationen (Perforationen, Ulcera, Blutungen, sog. PUB) bestens bekannt und dokumentiert (HERNANDEZ-DIAZ & GARCIA 2000). Risikofaktoren sind identifiziert worden (wie zum Beispiel ein hohes Alter, ein Ulkus in der Anamnese, das männliche Geschlecht oder die Höhe der Dosierung des herkömmlichen NSAR), beziehen sich jedoch auf globale Patientenpopulationen und erlauben keine Vorhersage des Risikos beim individuellen Patienten. Sie sind auch unter normalen Praxisbedingungen schwierig zu erfassen, nicht zuletzt wegen ihrer Komplexität und des damit verbundenen unverhältnismässig hohen zeitlichen Aufwands. Die Verschreibung von niedrigeren Dosierungen von herkömmlichen NSAR könnte zwar das Risiko mindern (HERNANDEZ-DIAZ & GARCIA 2000), wäre jedoch mit einem Wirksamkeitsverlust in der Schmerzkontrolle verbunden. Besonders Besorgnis erregend in der Zahnchirurgie ist es, dass das Risiko von schwerwiegenden gastrointestinalen Komplikationen, entgegen der verbreiteten Meinung, in den ersten 30 Tagen der Einnahme des NSAR maximal ist. Erst 2 Monate nach Absetzen des NSAR geht das Risiko für die Entwicklung einer PUB auf dasjenige einer nicht mit NSAR behandelten Population zurück (HERNANDEZ-DIAZ & GARCIA 2000). Rofecoxib hingegen, als COX-2-selektiver Hemmer, hat auch in der mehrfachen therapeutischen Dosis keinen Einfluss auf die COX-1. Deshalb liegt auch die Frequenz von schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen im oberen Gastrointestinaltrakt (Perforationen, Ulcera, Blutungen) unter Rofecoxib im Placebo-bereich und ist 4-mal geringer als bei herkömmlichen NSAR

(LANGMANN et al. 1999, BOMBARDIER et al. 2000, HAWKEY et al. 2000).

Ein weiterer wichtiger Sicherheitsaspekt bei allen chirurgischen Eingriffen, insbesondere auch zahnchirurgischen, ist das Blutungsrisiko. Thrombozyten besitzen nur die Isoform COX-1 der Cyclooxygenase. Herkömmliche nicht selektive NSAR können also die Thrombozytenaggregation und dadurch die Blutungsdauer nachteilig beeinflussen. Auch hier zeigte Rofecoxib, als COX-2-selektiver Hemmer, in klinischen Studien keinerlei Wirkung auf die Thrombozytenfunktion (MAY et al. 2001, GREENBERG et al. 1999).

Schlussfolgerungen

Gemäss unseren Beobachtungen bietet Rofecoxib in einer Dosierung einer Tablette à 50 mg pro Tag im Vergleich zu Mefenaminsäure mit 3 bis 4 Tabletten à 500 mg/Tag bei operativen Zahnextraktionen unter Praxisbedingungen einen überlegenen anhaltenden analgetischen Effekt über volle 24 Stunden. Zusätzlich birgt Rofecoxib als COX-2-selektiver Hemmer, im Gegensatz zu herkömmlichen NSAR wie der Mefenaminsäure, kein Risiko für nicht vorhersehbare schwerwiegende gastrointestinale Nebenwirkungen oder verlängerte Blutung nach zahnchirurgischem Eingriff.

Abstract

Pain monitoring is often inadequate in the ambulant field to assure therapy results. Today NSAID take the centre in acute pain and inflammation control in dental interventions. Compared to conventional non-selective NSAID modern selective Cyclooxygenase-2 inhibitors (COX-2) provide the potential for improved compatibility and simplified medication with heightened effectiveness in acute postoperative toothaches. The aim of this study was to compare the effect of selective COX-2 inhibitors with NSAID after operative wisdom tooth extraction in 30 ambulant patients. The pain curve under mefenamin acid showed a significant increase during the first 48 hours after extraction. With rofecoxib a continuous pain decrease with the lowest stand 48 hours after intervention was registered. One week after extraction the patient's satisfaction was in favour of rofecoxib, which showed a clearly prolonged analgetic effect over 24 hours. Additionally rofecoxib as a COX-2 selective inhibitor doesn't bear the risk for severe non-anticipatable gastrointestinal side effects or prolonged bleeding after surgical intervention.

Literatur

- BOMBARDIER C, LAINE L, REICIN A, SHAPIRO D, BURGOS-VARGAS R, DAVIS B, DAY R, FERRAS 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)
- CHANG D J, DESJARDINS P J, CHEN E, POLIS A B, MC AVOY M, MOCKOVIK S H, GEBÄ G P: Comparison of the analgesic efficacy of Rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther* 24: 490–503 (2002)
- CHANG D J, FRICKE J R, BIRD S R, BOHIDAR N R, DOBBINS D W, GEBÄ G P: Rofecoxib versus codeine/acetaminophene in postoperative dental pain: a double blind, randomized, placebo- and active comparator-controlled trial. *Clin Ther* 23: 1446–1455 (2001)
- DIONNE R A, BERTHOLD C W: Therapeutic use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med* 12: 315–330 (2001)
- EHRICH E W, DALLOB A, DE LEPELEIRE I, VAN HECKEN A, RIENDEAU D, YUAN W, PORRAS A, WITTEICH J, SEIBOLD J R, DE SCHEPPER P, MEHLISCH D R, GERTZ B J: Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 65: 336–347 (1999)
- GORDON S M, DIONNE R A, BRAHIM J, JABIR F, DUBNER F: Blockade of peripheral neuronal barrage reduces postoperative pain. *Pain* 70: 209–215 (1997)
- GREENBERG H E, GILLEN L P, DORVAL E P, WILDONGER L, LARSON P, HUNTINGTON M, WONG P, GOTTESDIENER K, WALDMANN S A: MK-0966, a cyclooxygenase-2 (COX-2) specific inhibitor, had no effect on the anti-platelet activity of low-dose aspirin (ASA) measured by serum thromboxaneB₂ (TXB₂) production and platelet aggregation. *Clin Pharmacol Ther* 65: 163 (1999)
- HAWKEY C, LAINE L, SIMON T, BEAULIEU A, MALDONADO-COCCO J, ACEVEDO E, SHAHANE A, QUAN H, BOLOGNESE J A, MORTENSEN E: Comparison of the effect of Rofecoxib (a cyclooxygenase inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The rofecoxib osteoarthritis endoscopy multinational study group. *Arthritis Rheum* 43: 370–377 (2000)
- HERNANDEZ-DIAZ S, GARCIA RODRIGUEZ L A: Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of the epidemiologic studies published in the 1990s. *Arch Intern Med* 160: 2093–2099 (2000)
- LANGMANN 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)
- MALSTROM 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)
- MAY N, EPSTEIN J, OSBORNE B: Selective COX-2 inhibitors: a review of their therapeutic potential and safety in dentistry. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92: 399–405 (2001)
- 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)