

Lijekovi uzročnici osteonekroze čeljusti

Sara Đureković¹

Dr.sc. Marko Vuletić²

[1] studentica pete godine, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

[2] Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

SAŽETAK

Medikamentozno uzrokovana osteonekroza čeljusti (MRONJ) jedna je od težih komplikacija invazivnih stomatoloških zahvata u pacijenata podvrgnutim antiresorptivnim, antiangiogenim i imunomodulativnim vrstama farmakoloških terapija. Neadekvatno cijeljenje ili izostanak istog prezentirat će se pojavom nekrotičnih žarišta u području čeljusti s tendencijom širenja i posljednim prekidom kontinuiteta koštanog tkiva (patološkim prijelomima). Mehanizmi u podlozi već spomenute komplikacije mogu biti vezani uz samu mogućnost cijeljenja, pregradnju ili vaskularizaciju kosti. Teška sistemska stanja kao što su koštane metastaze solidnih tumora (dojke, bubrega, pluća, prostate), hiperkalcemija i patološki prijelomi uzrokovani karcinomima, osteoporoza, multipli mijelomi te koštane displazije zahtijevaju oblike terapije koji će preko različitih mehanizama onemogućiti daljnju progresiju bolesti. Terapije mogu uključivati direktno inhibitorno djelovanje na same osteoklaste i osteoblaste antiresorptivnim lijekovima (bisfosfonati i denosumab) ili onemo-

gućavanjem procesa angiogeneze antiangiogenim lijekovima (anti-VEGF i anti-TKI). Neselektivno djelovanje već spomenutih lijekova narušit će fiziološki proces cijeljenja. U kombinaciji s medijem bogatim mikroorganizmima kao što je usna šupljina, ovakav tip lezije posjeduje veći potencijal progresije u nekrotičnu leziju. Treba naglasiti da se MRONJ može razviti kao progresivna infekcija pri primjeni imunosupresivnih lijekova ili imunomodulativnih lijekova, antiinflamatornih anti-TNF agensa, metotreksata, everolimusa i temsirolimusa. Dodatna terapija kortikosteroidima uz bilo koji od ranije navedenih lijekova također predstavlja povećani rizik. S obzirom na to da nema specifičnog terapijskog postupka liječenja MRONJ-a, veliki naglasak stavlja se na samu prevenciju koja je uvjetovana održavanjem stabilnog zdravlja usne šupljine pacijenta i uvidom u potencijalne rizične farmakološke terapije povezane s osteonekrozom.

MRONJ, osteonekroza čeljusti, antiresorptivna terapija, antangiogena terapija

Medikamentozno uzrokovana osteonekroza čeljusti (eng. Medication Related Osteonecrosis of the Jaw, MRONJ) je rijetka, ali potencijalno ozbiljna patološka promjena usne šupljine (1). Karakterizirana je pojavom nekrotične kosti, koja može ili ne mora biti eksponirana unutar usne šupljine, kod pacijenata na antiresorptivnoj ili antiangioge-

noj terapiji bez povijesti zračenja u području glave i vrata (2). Prvi slučaj zabilježen je još ranih 2000-ih u istraživanju pojava rana bez mogućnosti cijeljenja u maksilofacijalnoj regiji u pacijenata na terapiji bisfosfonatima (3). Inicijalno je već spomenuta patologija nazvana bisfosfonatima uzrokovana osteonekroza čeljusti

(eng. Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw, BRONJ) (3). Naime, s otkrićem da novi biološki antiresorptivni (denosumab) te antiangiogeni lijekovi (bevacizumab, sunitinib) mogu isto tako uzrokovati osteonekrozu (4), od 2014. nadalje, na prijedlog Američkog udruženja oralnih i maksilofacijalnih kirurga (AAOMS-a,

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) uvodi se novi termin MRONJ (5). Danas se popis lijekova koji mogu uzrokovati osteonekrozu proširuje ovisno o opisanim nuspojavama te će neki od njih biti spomenuti u ovom članku.

Dijagnostički kriterij razvoja MRONJ-a, objavljen od strane AAOMS-a, baziran je na farmakološkoj pozadini kao i kliničkoj i radiografskoj slici (5). Pacijentu može biti dijagnosticiran MRONJ ukoliko je u anamnezi poznato da je bio na anti-resorptivnoj ili antiangiogenoj terapiji bez povijesti zračenja u maksilofacijalnoj regiji uz adekvatnu kliničku sliku i perzistirajuću nekrotičnu kost kroz 8 tjedana bez vidljivih znakova regeneracije tkiva (5). AAOMS klasificira MRONJ u 4 stadija prikazana u tablici u nastavku (Tablica 1).

Uz već opisane simptome klinička slika uključuje bol, upalu, pomičnost zuba, eritem i gnojni eksudat (1,3).

Na ortopantomogramu u ranim stadijima vidljiva je pojava difuzno raspoređene sklerotične kosti ili nepravilno raspoređenih radiolucenih i radioopaktnih područja uz prilježću postekstrakcijsku alveolu. U kasnijim stadijima vidljive su radiološke promjene koje oponašaju klasični izgled kroničnog osteomijelitisa, poput sekvestralnih translucenih tvorbi sa skleroziranim rubom, zadebljanje lamine dure te patološke frakture.

Iako može nastati i spontano, osteonekroza čeljusti (MRONJ) najčešće je posljedica oralnokirurških zahvata poput ekstrakcije zuba te implantoprotetske ili parodontološke kirurgije u pacijenata koji su odmah prije ili odmah nakon podvrgnuti već

spomenutim vrstama terapije. Trenutno ne postoji specifičan oblik liječenja MRONJ-a, stoga je veliki naglasak na samoj prevenciji. Ukoliko pacijent ipak pokazuje simptome, terapija, ovisno o stadiju bolesti, može uključivati antimikrobne vodice za ispiranje usne šupljine na bazi klorheksidina, antiseptičke uloške, antibiotike te po potrebi kiruršku resekciju nekrotičnih žarišta uz korištenje plazme obogaćene faktorima rasta (PRGF) derivirane iz pacijentove krvi za ubrzanje mekotkivnog cijeljenja. Ubrzanim mekotkivnim cijeljenjem omogućit će se izolacija narušenog koštanog parenhima od mikrobiološke flore usne šupljine prevenirajući tako mogućnost reinfekcije i ponovni nastanak MRONJ-a (1,3).

ANTIRESORPTIVNI LIJEKOVI

Bisfosfonati su jedni od najpoznatijih anti-resorptivnih lijekova. Po svome su sastavu analozi pirofosfata te će kroz niz kemijskih procesa inducirati apoptozu osteoklasta i time spriječiti i smanjiti oksigenaciju kosti. Po molekularnom mehanizmu djelovanja dijele se na dvije skupine, one koje sadrže dušik (ibandronat) i one koje ga ne sadrže (klodronat) (6). Koriste se u terapiji određenih koštanih displazija, kao što su osteogenesis imperfecta ili Pagetova bolest, te osteoporoze (1,3,6). Efikasni su i u prevenciji hiperkalcemije i drugih koštanih patoloških posljedica (patološke frakture) povezanih s koštanim metastazama solidnih

STADIJ	KLINIČKA SLIKA
0	Nekrotična kost ispod zdravog oralnog epitela Nespecifični simptomi: tupa, duboka bol s tendencijom širenja, bol u sinusima, zubobolja
1	Izložena nekrotična kost ili fistula koja se može sondirati do kosti Nema simptoma infekcije
2	Prisutnost eksponirane nekrotične kosti ili fistule koju je moguće sondirati sve do kosti uz Prisutne znakove infekcije praćene bolom i crvenilom u području eksponirane kosti s ili bez gnojne supuracije
3	Izložena nekrotična kost ili fistula koju je moguće sondirati Prisutni znakovi boli, infekcije i širenja zone nekroze preko regije alveolarne kosti što može dovesti do Dodatnih komplikacija poput: patološki prijelomi, ekstraoralna fistula, oroantralna ili oronazalna komunikacija, osteoliza

Tablica 1: 4 stadija MRONJ-a prema AAOMS (5)

AKTIVNA TVAR	PUT ADMINISTRACIJE LIJEKA	KOMERCIJALNI NAZIV LIJEKA
Etidronat	PO	Osteum®, Didronel®
Klodronat	PO	Bonefos®, Clasteon®, Clodron®, Disfofonal®
Aledronat	PO	Fosamax®, Fosavance®, Binosto®, Semandrol®
Risedronat	PO	Acrel®, Actonel®, Arisocare®
Pamidronat	IV	Aredia®
Ibandronat	IV	Abrion®, Bondronat®, Bonvia®, Bondenza®
Zoledronat	IV	Zometa®, Reclast®, Aclasta®

Tablica 2: Bisfosfonatni lijekovi na tržištu, aktivne tvari i put adinistracije lijeka (1)

tumora dojke, bubrega, prostate i multiplog mijeloma (3,6). Administracija lijeka je moguća *per os* putem tableta i intraven-ski infuzijom (Tablica 2).

Peroralna primjena bisfosfona-ta preporučuje se pacijentima s osteoporozom i već navede-nim koštanim displazijama, a u zadnje vrijeme i u terapiji koštanih metastaza. Oralni bisfosfonati (osim onih propi-sanih u liječenju maligniteta) pokazali su nisku potentnost za nastanak osteonekroze čeljusti (0,01 - 0.05%). Pareneteralnom primjenom incidencija se po-većava zbog veće potentnosti lijeka. Svaka skupina pokaza-la je drugačiju potentnost za stvaranje MRONJ-a od kojih najveću ima zoledronat (10%) (7). Nakon njega manju, ali značajnu potentnost pokazuju romosozumab, ibandronat i pa-midronat (3,8).

Mehanizam djelovanja bisfosfo-nata nije još u potpunosti poznat, no mnoga istraživanja ukazala su na njihov veliki afinitet pre-ma kristalima hidroksilapatita čime onemogućuju resorptivni

potencijal osteoklasta inducira-jući time njihovu apoptozu (2). Nadalje, postoji mogućnost i njihovog indirektnog djelova-nja na komunikaciju između osteoblasta i osteoklasta preko ligandom nuklearnog faktora beta (RANKL antigena) koji su regulirani otpuštenim citokini-ma osteoklasta. Njihova odsut-nost onemogućuje odlaganje i zarastanje koštanih defekata (6). Pojavnost MRONJ-a u pacije-nata na bisfosfonatnoj terapiji ovisi o mnogo različitih faktora pa je tako veća u onih koji tera-piju primaju intravenski, u većoj dozi, kroz duži vremenski pe-riod (otprilike 4 godine), zatim onih koji su na dodatnoj terapiji kortikosteroidima ili boluju od određenih sistemskih bolesti kao što su dijabetes ili upalne bolesti zglobova (9).

Dok se 95% lijeka nakon pri-mjene eliminira iz tijela u periodu od 6 sati, ostalih 5% ostaje akumulirano u kostima (9). Poluvijek trajanja ovih vr-sta lijekova može biti i do 10 godina zbog već spomenutog velikog afiniteta prema košta-nom tkivu što se mora uzeti u

obzir prilikom stomatoloških zahvata. Rezultati istraživanja na osteoporotičnim pacijentima ukazuju na perzistiranje aktiv-ne tvari (risedronat) u tkivu do 3 godine nakon posljednje *per oralne* primjene lijeka (1).

Remodelacija kosti je, osim uza-jamne aktivnosti osteoklasta i osteoblasta, regulirana antago-nističkim djelovanjem citokina, ligandom nuklearnog faktora beta (RANKL) porijeklom iz osteoblasta te osteoprotegerina (OPG). RANKL će svojim dje-lovanjem pridonijeti resorpciji kosti, dok će OPG inhibirati njegovo vezanje (10).

Denosumab (Prolia®, Xgeva®) je humanizirano monoklonalno IgG2 anti-RANKL protutijelo koje svojim djelovanjem simu-lira inhibitorni utjecaj OPG-a. Posljedično se omogućuje sma-njena aktivnost osteoklasta i time povećanje same gustoće kosti (11). Denosumab kao pro-tutijelo neće se vezati direktno na kristale hidroksilapatita i kao takav se manje zadržava u samom koštanom matriksu (3). Glavna razlika MRONJ uzro-kovane bisfosfonatima i one

uzrokovane denosumabom je u njihovoj pojavnosti nakon same primjene lijeka. Kao što je već spomenuto, poluvijek denosumaba u tijelu je znatno manji zbog čega će se ovaj oblik MRONJ-a pojavljivati po nekim autorima do 6 mjeseci, a drugim do 24 mjeseca nakon administracije lijeka. BRONJ, s druge strane, može se prezentirati 33 do 48 mjeseci nakon prvog uvođenja terapije (12).

ANTIANGIOGENI LIJEKOVI

Angiogeneza je fiziološki proces koji podrazumijeva stvaranje novih krvnih žila u tkivima. Regulirana je mnogim mehanizmima među koje spada i utjecaj citokina na samo tkivo i proliferaciju krvnih žila. S obzirom na to da je ona ključna za lokalno širenje i metastaziranje tumora, često se u onkološkoj terapiji susreće primjena antiangiogenih lijekova (3,4). Ovi tipovi lijekova putem različitih mehanizama inhibiranja proliferacijske signalne kaskade onemogućuju rast i razvoj tumora. Njihovo

neselektivno djelovanje ipak ima utjecaj na regeneracijske sposobnosti organizma, posebice pri većim tjelesnim traumama. Nemogućnost stvaranja novih krvnih žila u području rana posljedično uzrokuje ishemiju te zatim nekrozu (2). U području kosti se očituje izostankom mogućnosti za remodelacijom te posljedičnu superinfekciju zbog akumulacije nekrotičnog tkiva i mikroorganizama. Među mnogim vrstama antiangiogenih lijekova oni koji se najviše susreću i povezuju s MRONJ-om su inhibitori vaskularnog endotelnog faktora rasta (anti-VEGF) te inhibitori tirozin kinaze (TKI) (13) (Tablica 3). Još jedna od potencijalnih uzroka MRONJ jesu biološki imunomodulatori, točnije humanizirana monoklonalna protutijela. Njihova funkcija je selektivno vezanje za medijatore upale (14). Mehanizam točnog uzroka MRONJ još uvijek nije jasan, ali pretpostavlja se da onemogućavanjem inflamatornog odgovora organizma potencijal za stvaranje infekcije raste.

Infliximab spada u skupinu anti TNF lijekova (inhibitori tumor nekrotizirajućeg faktora). Antiinflamatorni lijek koji se koristi najčešće u terapiji autoimunih bolesti kao što su Chronova bolest i reumatoidni artritis (3,4).

DRUGI IMUNOMODULATORI

U terapiji reumatoidnog artritisa (RA) i drugih autoimunih bolesti koristi se i metotreksat. (Tablica 3). Inhibirajućim djelovanjem na sintezu DNA zaustavlja staničnu proliferaciju u staničnom ciklusu. U manjim dozama inhibira funkcije T i B limfocita te oslobađanje citokina (15). Pokazao se učinkovitim i u terapiji nekih malignih bolesti. Većina zabilježenih slučajeva MRONJ-a vezana uz ovaj lijek pojavila se u pacijenata na dvojnoj terapiji bisfosfonatima i/ili kortikosteroidima (16,17). Ipak su neki autori, Heinien i sur. (18), zabilježili nekrotične koštane lezije čeljusti u pacijenata oboljelih od RA koji su bili isključivo na peroralnoj terapiji metotreksatom u niskim

AKTIVNA TVAR	VRSTA LIJEKA	PUT ADMINISTRACIJE	KOMERCIJALNO IME
Bevacizumab	Anti-VEGF	IV	Avastin®, Mvasi®
Pazopanib	Anti-VEGF	PO	Votrient®
Kapozantinib	Anti-VEGF	PO	Carbometyx®, Cometriq®
Sutinib	Anti-TKI	PO	Sutent®
Dasatinib	Anti-TKI	PO	Sprycell®
Imatinib	Anti-TKI	PO	Glivec®
Infliximab	Anti-TNF		Flixabi®, Inflecta®, Remsima®
Adalimumab	Anti-TNF		Amgevita®, Solzmbic®,...
Metotreksat		PO/IV	Imeth®, Metoject®, Folex®, Abitrexat®

Tablica 3: Imunomodulativni lijekovi, vrste, put administracije i tržišna imena

dozama (3). MRONJ može biti sekundarna pojava metotreksatom uzrokovanog kroničnog limfoproliferativnog poremećaja (16,17).

U skupinu imunomodulatora koji povećavaju rizik za pojavu MRONJ spadaju i kortikosteroidi. Zabilježeni su slučajevi avaskularne nekroze (AVN) i osteonekroze u dugotrajnoj sistemskoj terapiji kortikosteroidima najčešće lokalizirani u femuru, tibiji, humerusu i skafoidnoj ko-

sti. No, čini se da samostalnom primjenom ne mogu uzrokovati iste nuspojave u čeljusti, nego u kombinaciji s već spomenutim antiresorptivnim lijekovima (19). Everolimus i temsirolimus su imunomodulatorni lijekovi s antiangiogenim i imunosupresivnim djelovanjem na organizam. Spadaju u skupinu mTOR (cijna molekula rampamicina u sisavaca) inhibitora ključnih za regulaciju i metabolizam stanica (20).

Koriste se u liječenju različitih stanja, uključujući određene vrste raka (dojka, bubreg), sprječavanje odbacivanja transplantata i nekih vrsta leukemija (20).

Rijetki slučajevi osteonekroze zabilježeni su i u lijekova kao što su ipilimumab (Yervoy®), anti CTL-a protutijelo koje se inducira u terapiji naprednih stadija melanoma, i azacitidine (Vidaza®), kemoterapijski lijek za određene vrste leukemija i mijelodisplastičnih sindroma (3).

ZAKLJUČAK

Medikamentozno uzrokovana nekroza čeljusti predstavlja jednu od težih patoloških promjena koju karakteriziraju manje ili veće zone nekroze kosti uzrokovane opsežnim koštanim traumama u području usne šupljine. Nastupanje nekroze posljedica je inhibitornog mehanizma lijekova na neke metaboličke mehanizme ciklusa cijeljenja. Lijekovi mogu djelovati na same reparatorne stanice, kao bisfosfonati ili denosumab koji djeluju na funkciju koštanih stanica. Proces cijeljenja može biti narušen i primjenom protutijela s afinitetom na različite vrste citokina (anti-VEGF, anti-TKI, anti-TNF) čije uloge su stvaranje novih krvnih žila te kemotaksija reparatornih stanica zaduženih za reparaciju. Treba naglasiti da pacijenti na imunosupresivnoj terapiji (metotreksat, kortikosteroidi, mTOR inhibitori) također predstavljaju rizičnu skupinu. Iako proces cijeljenja nije narušen, smanjen imunološki odgovor organizma može dovesti do kolonizacije područja oralnim mikroorganizmima i posljedične infekcije.

S obzirom na to da jedinstvena terapija MRONJ-a ne postoji, velika važnost se pridaje samoj prevenciji. Potrebna je stomatološka sanacija rizičnih faktora u usnoj šupljini 4-6 tjedana prije početka terapije lijekovima koji su navedeni u ovome članku. Ukoliko je pacijent ipak primao parenteralni oblik bisfosfonatne terapije važno je istu, u suradnji s doktorom opće medicine ili specijalistom koji je uveo takvu terapiju, ukinuti barem 2 mjeseca prije i ne uvoditi 2 mjeseca nakon zahvata, odnosno do završetka mekotkivnog cijeljenja. Nove smjernice nalažu izostanak potrebe za ukidanjem bisfosfonatne *per oralne* terapije u pacijenata koji spomenute lijekove uzimaju samostalno ili u kombinaciji s kortikosteroidima, uz iznimku ibadronata (50mg/dan) koji se koristi za liječenje malignih bolesti. Terapija dulja od 4 godine ili kraća od 4 godine u kombinaciji s kortikosteroidima te terapija denosumabom predstavljaju umjereni rizik za razvoj osteonekroze. Ukoliko se radi o osteoporotičnom pacijentu denosumab nije potrebno ukidati, no s obzirom na to da su prva 3 mjeseca obilježena najpotentnijom razinom lijeka u organizmu preporuča se izbjegavanje invazivnih stomatoloških zahvata u tom periodu. Preporuka je terapiju provesti 4 do 5 mjeseci nakon zadnje administracije lijeka, odnosno minimalno 4 tjedna prije nove. Kod onkoloških pacijenata, denosumab je potrebno ukinuti barem 3 mjeseca prije zahvata (ukoliko to bolest dozvoljava) zbog povećanog rizika za stvaranje osteonekroze. Ukidanje kemoterapije u onkoloških pacijenata ipak ostaje na odluci terapeuta zbog mogućnosti progresije primarne bolesti. Zbog narušavanja cijeljenja organizma kemoterapijskim lijekovima, zahvate je potrebno učiniti minimalno 21 dan nakon završetka terapije (ukoliko je prekid moguć).

Pacijente s rizikom za MRONJ važno je pratiti, pogotovo prvih 8 do 10 tjedana nakon zahvata, kako bi se spriječile moguće komplikacije. Konzervativni zahvati (endodontsko liječenje, popravci zuba, čišćenje kamenca) se mogu provoditi bez prekida terapije uz primjenu manje doze lokalne anestezije.

LITERATURA

1. Nicolatou-Galitis O, Schiødt M, Mendes RA, Ripamonti C, Hope S, Drudge-Coates L, Niepel D, Van den Wyngaert T. Medication-related osteonecrosis of the jaw: definition and best practice for prevention, diagnosis, and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(2):117-35. doi: 10.1016/j.oooo.2018.09.008. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30393090.
2. AlDhalaan NA, BaQais A, Al-Omar A. Medication-related Osteonecrosis of the Jaw: A Review. *Cureus.* 2020; 10;12(2):e6944. doi:10.7759/cureus.6944. PMID: 32190495; PMCID: PMC7067354.
3. Eguia A, Bagán-Debón L, Cardona F. Review and update on drugs related to the development of osteonecrosis of the jaw. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020;25(1):71-83. doi: 10.4317/medoral.23191. PMID: 31880288; PMCID: PMC6982985.
4. Ramírez L, López-Pintor RM, Casañas E, Arriba Ld, Hernández G. New Non-Bisphosphonate Drugs that Produce Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Health Prev Dent.* 2015;13(5):385-93. doi: 10.3290/j.ohpd.a34055. PMID: 25884045.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72:1938-56.
6. Shibahara T: Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw (ARONJ): A twist of fate in the bone. *Tohoku J Exp Med.* 2019;-247:75-86. 10.1620/tjem.247.75
7. Granic M. *Zavod za oralnu kirurgiju, Stomatološki fakultet Zagreb. Antiresorptivna terapija u dentalnoj medicini, Medicus* 2022;32(2):253-8.
8. Otto S. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab and New Agents.* 1st edition. Heidelberg: Springer Berlin; 2014, p17-26.
9. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S: Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. *Stem Cells Int.* 2016; 2016:8768162;p16 <http://dx.doi.org/10.1155/2016/8768162>.
10. Favia G, Tempesta A, Limongelli L, Crincoli V, Maiorano E: Medication-related osteonecrosis of the jaw: surgical or non-surgical treatment?. *Oral Dis.* 2018;24:238-42. 10.1111/odi.12764
11. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs Aging.* 2018;35:163-73.
12. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S: Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis.* 2018;-24:527-36. 10.1111/odi.12708
13. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the Jaw Associated with Antiangiogenics in Antiresorptive-Naïve Patient: A Comprehensive Review of the Literature. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 23; 2018:8071579;p14 doi: 10.1155/2018/8071579.
14. Sfikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun.* 2010;11:180-210.
15. Wang W, Zhou H, Liu L. Side effects of methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: A systematic review. *Eur J Med Chem.* 2018;158:502-16.
16. Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, Hayashida JN, et al. Oral Methotrexate-related Lymphoproliferative Disease Presenting with Severe Osteonecrosis of the Jaw: A Case Report and Literature Review. *Intern Med.* 2018;57:575-81.
17. Furudate K, Satake A, Narita N, Kobayashi W. Methotrexate-Related Lymphoproliferative Disorder in Patients With Osteonecrosis of the Jaw: A 3-Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2018;76:97-111.
18. Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124:283-7.
19. Powell C, Chang C, Gershwin ME. Current concepts on the pathogenesis and natural history of steroid-induced osteonecrosis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2011;41:102-13.
20. Berti-Couto SA, Vasconcelos AC, Iglesias JE, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Diabetes mellitus and corticotherapy as risk factors for alendronate-related osteonecrosis of the jaws: a study in Wistar rats. *Head Neck.* 2014;36:84-93.