

ABSTRACT

Biologiske målrettede behandlinger og nye immunmodulerende lægemidler har revolutioneret paletten af behandlingsmuligheder for patienter med cancer og autoimmune sygdomme, men kan også medføre bivirkninger i mundhulen. Efterhånden som der bliver udviklet flere nye lægemidler, må man forvente, at der også vil optræde flere orale bivirkninger. Denne oversigt beskriver de mest almindelige mundslimhindelæsioner, som kan ses i forbindelse med antineoplastiske, immunstimulerende og immunsupprimerende lægemidler, samt de muligheder, man som tandlæge har for at håndtere disse forandringer.

EMNEORD antineoplastic agents | immunomodulating agents | adverse effects | oral diseases | treatment

Orale bivirkninger ved antineoplastiske og immunmodulerende lægemidler: Klinik og behandling

JAIRO ROBLEDO-SIERRA, assistant professor, ph.d., Faculty of Dentistry, CES University, Medellin, Colombia, and Department of Oral Medicine and Pathology, Institute of Odontology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

MATS JONTELL, professor emeritus, odont.dr., Department of Oral Medicine and Pathology, Institute of Odontology, Sahlgrenska Academy, University of Gothenburg, Gothenburg, Sweden

► Accepteret til publikation den 4. april 2018

Tandlægebladet 2018;122;xxx-xxx

U**TVIKLINGEN AF BIOLOGISK MÅLRETTEDE BEHANDLINGER** og nye immunmodulerende lægemidler har revolutioneret paletten af behandlinger for patienter med cancer, autoimmune sygdomme og inflammatoriske og reumatologiske lidelser; men disse behandlingsformer kan også forårsage en lang række bivirkninger i mundhulen. Disse bivirkninger kan variere fra asymptomatiske og benigne læsioner til invaliderende og potentielt livstruende tilstande.

Formålet med denne oversigt er at beskrive de mest almindeligt forekommende orale bivirkninger i forbindelse med behandling med antineoplastiske, immunstimulerende og immunsupprimerende lægemidler (Tabel 1). Ifølge Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System omfatter gruppen af "antineoplastiske og immunmodulerende lægemidler" også endokrinologiske lægemidler; men bivirkninger ved disse præparater vil ikke blive omtalt i denne artikel.

LICHENOIDE REAKTIONER

Lichenoide reaktioner og lichen planus-lignende læsioner er blandt de hyppigst forekommende tegn på lægemiddelbivirkninger i mundslimhinden. Klinisk fremtræder læsionerne med et bredt spektrum af forandringer, som spænder fra hvide papler, striae og plak til erytematøse områder og fibrindækkede ulce-



Henvendelse til førsteforfatter:

JAIRO ROBLEDO-SIERRA

Jairo.robledo@gu.se

rationer. Forandringerne er typisk symmetrisk bilateralt fordelt og afficerer hyppigst kindslimhinde, tunge, gingiva og læber. Lægemiddelinducerede lichenoid reaktioner adskiller sig hverken klinisk eller histopatologisk fra andre typer af lichenoid reaktioner som fx lichen planus, lichenoid kontaktreaktioner og lichenoid læsioner ved graft-versus-host-sygdom. Diagnosen lægemiddelinduceret lichenoid reaktion afhænger derfor af, om der kan påvises en tidsmæssig sammenhæng mellem læsionernes opståen og administrationen af det mistænkte lægemiddel, samt om læsionerne forsvinder ved seponering af lægemidlet og kommer igen ved genoptaget behandling. I mange tilfælde kan det dog være svært at dokumentere kausalitet på denne måde, da læsionerne kan persistere flere måneder efter seponering. Desuden kan det etisk set være betænkeligt at genoptage behandling med et stof, der mistænkes for at forårsage bivirkninger.

Antineoplastiske lægemidler

En lang række lægemidler, herunder antineoplastiske og immunmodulerende lægemidler, kan forårsage orale lichenoid reaktioner (OLR). Inden for cancerbehandling ses OLR hyppigst i forbindelse med imatinib, som er en tyrosinkinaseinhibitor, der bruges i behandling af kronisk myeloid leukæmi (Philadelphia kromosom-positiv), akut lymfoblastisk leukæmi og visse typer af gastrointestinale stromatumorer (1-3). I en stor tværsnitsundersøgelse fandt man, at 16 % af 438 indiske patienter udviklede OLR i tilknytning til behandling med imatinib mod kronisk myeloid leukæmi (4), og Brazzelli et al. (5) har rapporteret et tilfælde, hvor læsionerne forsvandt efter seponering af imatinib og vendte tilbage, da behandlingen senere blev genoptaget, hvilket bekræftede formodningen om lægemiddelinduceret patogenese. Også anvendelse af monoklonale antistoffer i forbindelse med cancerbehandling kan forårsage OLR: anti-CD20 monoklonale antistoffer ved behandling af follikulære non-Hodgkin-lymfomer, fx rituximab (6) og obinutuzumab (7); immunterapi mod programmeret celledød (anti-PD-1 og anti-PD-L1), fx nivolumab, pembrolizumab og atezolizumab (8-10), som indgår i behandling af metastatiske melanomer, ikke-småcellet lungecancer, metastatiske nyrecellecarcinomer

og recidiverende eller refraktære klassiske Hodgkin-lymfomer. Sporadiske tilfælde af OLR er også beskrevet hos patienter, der var i behandling med de antineoplastiske lægemidler mitotane (11), sunitinib (12) og capecitabine (13).

Immunstimulerende lægemidler

Der er beskrevet forværring af orale lichen planus-lignende læsioner i forbindelse med behandling af kronisk hepatitis C med interferon alfa (INF- α) (14-16). Det er imidlertid vanskeligt at afgøre, hvilken rolle INF- α spiller i udviklingen af disse læsioner, da oral lichen planus i nogle populationer er tæt forbundet med tilstedeværelsen af hepatitis C virus (HCV) infektion. Dertil kommer, at INF- α ikke blev brugt som monoterapi i de omtalte undersøgelser, men blev kombineret med det antivirale lægemiddel ribavirin.

Immunsupprimerende lægemidler

Flere immunsupprimerende lægemidler ser ud til at kunne forårsage OLR, hvilket er paradoksalt, da flere af stofferne med stor succes har været anvendt til behandling af oral lichen planus og orale lichenoid læsioner ved graft-versus-host-sygdom. Blandt disse lægemidler er infliximab (17-19), en TNF- α -hæmmer, der bruges til behandling af en række inflammatoriske tilstande som reumatoid arthritis, psoriasisarthritis, morbus Crohn, colitis ulcerosa, ankyloserende spondylitis og psoriasis. Derudover kan de immunsupprimerende præparater adalimumab (17,20), certolizumab (21), secukinumab (22), thalidomid (23) og leflunomid (24) forbindes med udvikling af OLR.

Til trods for de omtalte data har man i en nyere systematisk oversigt konkluderet, at der ikke er stærk evidens for en årsagssammenhæng mellem OLR og noget som helst lægemiddel (25), da de fleste af disse formodninger stammer fra kasuistikker og kliniske prospektive undersøgelser og ikke fra kontrollerede studier.

Behandling

De erytematøse og ulcerative former for OLR kan medføre betydeligt ubehag for patienterne, uanset om de er læge- ▶

FORKORTELSER

ADR:	bivirkninger (adverse drug reactions)	MAPK:	mitogen-aktiveret protein kinase
Anti-PD-K1:	anti-programmeret celledøds-ligand 1	MRONJ:	medicin-relateret osteonekrose i kæben
ATC:	anatomisk kemisk klassifikationssystem	MTKI:	multitargetet kinase inhibitor
BRONJ:	bisfosfonat-relateret osteonekrose i kæben	mTOR:	mechanistic target of rapamycin
EM:	erythema multiforme	OLR:	orale lichenoid reaktioner
HCV:	hepatitis C virus	ONJ:	osteonekrose i kæben
HCT:	hematopoietisk celletransplantation	TEN:	toksisk epidermal faktor
HSV:	herpes simplex virus	TNF:	tumor nekrose faktor
INF- α :	interferon alfa	VEGF:	vaskulær endotelial vækstfaktor

Lægemiddelbivirkninger

Orale bivirkninger	Antineoplastiske lægemidler (referencer)	Immun-stimulerende lægemidler (referencer)	Immunsupprimerende lægemidler (referencer)
Lichenoid reaktioner	Imatinib (1-3); rituximab (6); obinutuzumab (7); nivolumab, pembrolizumab og atezolizumab (8-10); mitotane (11); sunitinib (12); capecitabine (13)	Interferon alfa (14-16)	Infliximab (17-19); adalimumab (17,20); certolizumab (21); secukinumab (22); thalidomid (23); leflunomid (24)
Pigmenteringer	Imatinib (27-29); doxorubicin og cyclophosphamid (30-32); irinotecan (33); capecitabine (34); hydroxyurea (35)	Pegylet interferon alpha-2b (36-38); tacrolimus (39,40)	Golimumab (26)
Fibrovaskulær/epitelial hyperplasi	Sunitinib (47); bevacizumab (48); nivolumab, pembrolizumab og atezolizumab (10, 49, 50);	Interleukin-2 (52)	Anti-TNF- α (52)
Spytkirtel-dysfunktion			Ciclosporin og tacrolimus (42,43)
Afte-lignende og non-afthøse ulcerationer	mTOR inhibitors (fx sirolimus og everolimus) (55-57); hydroxyurea og fluorouracil (58-60); sunitinib (61); imatinib (3); docetaxel (62); tretinoin (63)	Interleukin-2 (52)	Anti-TNF- α (52)
Osteonekrose i kæberne	Bevacizumab (72-74); sunitinib (75-77); regorafenib (78); cabozantinib (79); axitinib (80); aflibercept (81); mitoxantrone (85); rituximab (86); ipilimumab (87); everolimus (88,89); imatinib (90); cytarabine (91); docetaxel og paclitaxel (92)		Adalimumab (93); infliximab (94); methotrexat (95)
Vesikulobulløse lidelser	Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: rituximab (105); pemetrexed plus cisplatin i kombination med gefitinib (106)		Erythema multiforme: infliximab (100); adalimumab (101); methotrexat (102). Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse: lenalidomid (104)
Infektioner			Infliximab, adalimumab og certolizumab (108,109,112,113,114); methotrexat (112,113); abatacept og alefacept (115)
Maligne tilstande			Infliximab og adalimumab (108); methotrexat (116)

Table 1. Almindelige orale bivirkninger i forbindelse med antineoplastiske, immunstimulerende og immunsupprimerende lægemidler

Table 1. Common oral adverse drug reactions associated with antineoplastic agents, immunostimulants, and immunosuppressants.

middelinducerede eller ej. Hvis det ikke er muligt at seponere det mistænkte lægemiddel, kan man lindre symptomerne med lokal kortikosteroid (fx clobetasol propionat, Dermovat) eller med immunsuppressiva (fx tacrolimus), eventuelt i kombination med svampemidler for at forebygge sekundær candidiasis.

PIGMENTERINGER

Orale pigmenteringer er relativt sjældent forekommende bivirkninger i forbindelse med cancerbehandling eller immunmodu-

lerende terapi. Patogenesen bag lægemiddelinduceret hyperpigmentering er ikke afklaret; men der har været fremsat flere hypoteser: 1) visse lægemidler inducerer forøget aktivitet af melanocytstimulerende hormon, 2) en direkte toksisk virkning medfører fokal stimulering af melanocytter og aflejring af melanin granula, 3) lægemidlets metabolitter danner kelater med jern og melanin, 4) lægemidlet akkumuleres i makrofager, hvor det kan omdannes til kemiske forbindelser, der ligner melanin eller lipofuscin og reagerer med histokemiske farvestoffer (26).

Antineoplastiske lægemidler

Imatinib kan forårsage relativt veldefinerede, symmetriske, gråblå eller mørkebrune hyperpigmenterede maculae i den hårde gane (Fig. 1) (27-29). Sorte eller meget mørke hyperpigmenterede maculae eller pletter er beskrevet på tungeryggen hos patienter med invasiv ductuscarcinom, som er i behandling med en kombination af doxorubicin og cyclophosphamid (30-32). Patienter i behandling med irinotecan (topoisomerase-1-hæmmer) for colorektalt carcinom (33) og capecitabin (analog til pyrimidin) for adenocarcinom i ventriklen (34) kan udvise multiple bruntpigmenterede maculae på tungeryggen og i den hårde gane. Desuden er der beskrevet hydroxyurinsyre-inducerede brune hyperpigmenteringer i kind- og læbeslimhinde hos patienter med polycythaemia vera (35).

Immunstimulerende lægemidler

Hyperpigmenterede læsioner på tungeryggen kan også optræde i forbindelse med kombinationsbehandling med pegyleret INF- α -2b og ribavirin for kronisk HCV-infektion, især hos patienter med mørk hudfarve (36-38). Endelig er der beskrevet udvikling af brune misfarvninger i områder med oral lichen planus efter lokal applikation af tacrolimus (39,40).

Immunsupprimerende lægemidler

Det hidtil eneste immunsupprimerende lægemiddel, der kan relateres til orale hyperpigmenteringer, er golimumab, et monoklonalt antistof mod TNF- α ; golimumab kan forårsage multiple, homogene, lysebrune eller mørkebrune, velafgrænsede maculae i kindslimhinden, læbeslimhinden og den hårde gane (26).

Behandling

Udredningen af orale pigmenteringer kan være udfordrende. Den korrekte diagnose forudsætter en omhyggelig anamnese

Pigmentering



Fig. 1. Pigmentering i den hårde gane forårsaget af imatinibmesylat.
Fig. 1. Pigmentation in the hard palate caused by imatinib mesylate.

klinisk relevans

Udviklingen af biologiske målrettede behandlinger og nye immunmodulerende lægemidler har revolutioneret behandlingsmulighederne for patienter med cancer og autoimmune sygdomme. Disse nye behandlingsformer kan imidlertid også forårsage en lang række bivirkninger i mundhulen. Bivirkningerne kan variere fra asymptomatiske og benigne læsioner til invaliderende og potentielt livstruende tilstande. Det er derfor vigtigt, at tandlæger er opmærksomme på de bivirkninger, der kan optræde hos det stigende antal patienter, der er i behandling med disse lægemidler.

og en grundig klinisk undersøgelse. Ved fokale pigmenteringer er biopsi påkrævet, især ved læsioner med en diameter > 0,5 cm. I tilfælde af diffuse orale pigmenteringer (som er det typiske billede ved lægemiddelinducerede manifestationer), bør man dog observere tilstanden og kun foretage biopsi af læsioner, der vokser (41).

Når den lægemiddelinducerede ætiologi er bekræftet, er der ikke grund til at seponere eller substituere lægemidlet, da læsionerne som regel er asymptomatiske og ikke indebærer nogen risiko for patienten. Læsionerne vil typisk forsvinde, når behandlingen seponeres eller afbrydes.

FIBROVASKULÆRE/EPITELIALE HYPERPLASIER

Immunsupprimerende lægemidler

Den hidtil eneste gruppe af immunmodulerende lægemidler, der har kunnet relateres til udvikling af orale fibrovaskulære hyperplasier, er calcineurin-hæmmere (ciclosporin og tacro- ▶

Gingival hyperplasi



Fig. 2. Gingival hyperplasi hos en transplantationspatient, der er i behandling med ciclosporin.
Fig. 2. Gingival hyperplasia in a transplant patient receiving cyclosporine.

limus). Disse to præparater har været anvendt som immun-supprimerende standardbehandling ved transplantation af organer eller hæmatopoietiske celler (HCT) for at forebygge transplantatafstødning og kronisk graft-versus-host-sygdom. Den mest almindelige bivirkning hos transplanterede patienter i behandling med calcineurin-hæmmere, er gingival hyperplasi (Fig. 2), som kan forekomme hos op imod 50 % af de organ-transplanterede patienter (42,43). Tilstanden forekommer tre gange så hyppigt ved brug af ciclosporin som ved brug af tacrolimus (42). Dårlig mundhygiejne er en dokumenteret vigtig risikofaktor for gingival hyperplasi i forbindelse med calcineurin-hæmmere (43). Det er derfor vigtigt at motivere disse patienter til at opretholde en god mundhygiejne for at reducere incidensen af denne bivirkning. Desuden kan substitution af ciclosporin med tacrolimus, kirurgisk fjernelse og laserbehandling overvejes (44).

Hos transplantationspatienter i behandling med calcineurin-hæmmere kan fibrovaskulære hyperplasier også optræde andre steder i mundhulen end på gingiva (45,46). Disse læsioner beskrives som ansamlinger af granulationsvæv og fibrøst væv med varierende mængder af ødem og inflammation, og de kan være lokaliseret til tungeryggen, tungens siderande, kindslimhinden og læbeslimhinden.

Behandling

Kirurgisk fjernelse er den foretrukne behandling i disse tilfælde.

SPYTKIRTELDYSFUNKTION

Antineoplastiske lægemidler

Spytkirteldysfunktion, xerostomi eller subjektiv sialoré er relativt sjældne bivirkninger hos patienter i behandling med antineoplastiske eller immunmodulerende lægemidler. En nyere prospektiv longitudinel undersøgelse har påvist, at 36 % af 50 patienter, der var i monoterapi med sunitinib (multitargetet kinase inhibitor, MTKI) for metastaserende nyrecellecarcinom, udviklede mundtørhed (47). En anden undersøgelse har identificeret det monoklonale antistof bevacizumab som potentielt årsag til xerostomi hos patienter med fremskredet hepatocellulært carcinom (48). Antistofferne anti-PD-1 (nivolumab og pembrolizumab) og anti-PD-L1 (atezolizumab) har også forårsaget xerostomi hos en del patienter (10,49,50). Dysgeusi, som angives at være en relativt almindelig bivirkning ved behandling med anti-PD-1-antistoffer og mTOR-hæmmere (fx everolimus) (50,51), kan tænkes at være en sekundær effekt til hyposalivation snarere end en direkte lægemiddelbivirkning.

Immunstimulerende og immunsupprimerende lægemidler

Immunterapi med interleukin-2 og TNF- α kan også forårsage hyposalivation og xerostomi hos patienter med maligne hæmatologiske sygdomme (52).

Behandling

Behandlingsstrategierne omfatter substitution eller seponering af lægemidlerne, hvis dette er muligt, oral eller systemisk be-

Afte-lignende sår



Fig. 3. Methotrexat-relateret ulceration i underlæben. Billedet er udlånt af Dr. Ulf Mattsson.

Fig. 3. Methotrexate-related ulceration in the lower lip. Image courtesy of Dr. Ulf Mattsson.

handling med spytstimulerende midler, indgift af spyterstatningsmidler samt brug af elektrostimulation (53).

Afte-LIGNENDE OG NON-AFTØSE ULCERATIONER

Antineoplastiske lægemidler

Der er typisk to mekanismer, som kan føre til sår dannelse hos patienter, der får antineoplastiske eller immunmodulerende lægemidler. Den første og mest almindelige er direkte toksisk virkning af lægemidlet. Derudover kan sår dannelse i visse tilfælde være et resultat af kemoterapeutiske midlers indirekte virkning på knoglemarven (54). Orale ulcerationer er en velkendt bivirkning ved mTOR-hæmmere, dvs. sirolimus, temsirolimus, everolimus og ridaforolimus (55-57). Disse læsioner er runde eller ovale, velafgrænsede og har en grågul pseudomembran af fibrin samt en karakteristisk rød halo, og de ligner derfor after. Konventionelle kemoterapeutika som hydroxyrinsyre og fluorouracil kan forårsage akut mucokutan toksicitet, ulcerativ mucositis og orale ulcerationer (58-60). Disse ulcerationer er typisk større og mere diffuse og har ikke det ovale, velafgrænsede udseende, som after har. Der har også været rapporteret sjældne tilfælde af orale ulcerationer i forbindelse med andre antineoplastiske farmaka som sunitinib (61), imatinib (3), docetaxel (62) og tretinoin (63).

Immunsupprimerende lægemidler

En række immunsupprimerende lægemidler såsom mycophenolatmofetil, methotrexat og tacrolimus har ligeledes været relateret til after-lignende ulcerationer på kindslimhinde, læbeslimhinde, tunge, gane og gingiva (Fig. 3) (57,64-69).

Behandling

I modsætning til recidiverende aftøs stomatitis forsvinder de fleste af de medicininducerede orale ulcerationer fuldstændigt,

når det udløsende lægemiddel seponeres. I tilfælde med svære symptomer kan lokal applikation af kortikosteroid (fx clobetasol, Dermovat) anbefales.

OSTEONEKROSE I KÆBERNE

Osteonekrose i kæberne (ONJ) har siden 2003 været kendt som en bivirkning ved bisfosfonat, og betegnelsen bisfosfonat-relateret osteonekrose i kæberne (BRONJ) har derfor ofte været anvendt. Senere tilkomne antiresorptive og antiangiogene behandlinger har imidlertid medført lignende komplikationer i mundhulen (Fig. 4), og man har derfor indført betegnelsen medicin-relateret osteonekrose i kæberne (MRONJ). Man bør overveje diagnosen MRONJ, hvis en patient udviser følgende tegn: 1) Nuværende eller tidligere behandling med antiresorptive og/eller antiangiogene lægemidler, 2) Eksponeret knogle eller knogle, der kan sonderes gennem en intraoral eller ekstraoral fistel, og som har persisteret i kæberegionen i mere end otte uger, 3) Ingen tidligere stråleterapi i nærheden af kæberegionen og ingen åbenlyse metastaser i kæberegionen (70). Patogenesen til MRONJ er dårligt belyst. Tilstanden kan opstå spontant eller kan faciliteres ved tandekstraktioner, operationer eller andre tandbehandlinger, dårlig mundhygiejne samt *Actinomyces*-infektioner (71).

Antineoplastiske lægemidler

Bevacizumab, et rekombinant humaniseret monoklonalt antistof, der binder sig til og hæmmer den biologiske aktivitet af vaskulær endotelial vækstoffaktor (VEGF) og dermed hæmmer angiogene processer, er blevet associeret med udvikling af ONJ hos cancerpatienter (72-74). Sunitinib, som også hæmmer angiogenese og proliferation af tumorceller gennem målrettet virkning på multiple receptor tyrosin kinaser og enten anvendes som monoterapi eller i kombination med bisfosfonater, kan også forårsage ONJ (75-77). Det samme gælder andre antiangiogene

lægemidler som regorafenib (78), cabozantinib (79), axitinib (80) og aflibercept (81). Brugen af antiangiogene præparater, især bevacizumab og sunitinib, i kombination med bisfosfonater fremkalder ONJ hyppigere end bisfosfonater alene (82-84).

Der har været rapporteret flere sporadiske tilfælde af ONJ hos patienter, der er i behandling med andre antineoplastiske lægemidler, fx mitoxantrone (type II topoisomerase inhibitor) (85), rituximab (anti-CD20 antistof) (86), ipilimumab (anti-CTLA4 antistof) (87), everolimus (mTOR-hæmmer) (88,89), imatinib (tyrosin-kinase-hæmmer) (90), cytarabine (pyrimidin nucleosid analog) (91), docetaxel og paclitaxel (92).

Immunsupprimerende lægemidler

Patienter i immunsuppressiv behandling, især med anti-TNF- præparaterne adalimumab (93) og infliximab (94) samt med methotrexat (95), kan ligeledes udvikle ONJ.

Behandling

Der er stadig delte meninger om, hvordan MRONJ skal behandles. Nogle behandlere anbefaler ikke-kirurgiske indgreb som antiseptisk mundskylning, cyklisk antibiotikaterapi, laserbehandling og hyppige odontologiske kontroller, mens andre foretrækker kirurgisk fjernelse af det nekrotiske knoglevæv (96).

VESIKULOBULLØSE LIDELSER

Lægemiddelinducerede autoimmune blisterdannende hudlæsioner forekommer relativt hyppigt, mens tilsvarende tilstande er sjældne i mundhulen (97). Erythema multiforme (EM) er en akut, selvafgrænsende overfølsomhedsreaktion, der kan optræde som symmetriske violette eller røde, velafgrænsede maculae eller papler. Læsionerne rammer især hænder og underarme, men optræder også ofte i slimhinderne, hvor de kan være ekstremt smertevoldende (98). I mundhulen fremtræder læsionerne som overfladiske ulcerationer med en rødlig halo og pseudomembran, især på læbeslimhinden og tungen. Man kender ikke den præcise patogenese bag EM; men sygdommen menes at være en immunmediert reaktion på forhold som infektion med fx herpes simplex virus (HSV) og *Mycoplasma pneumoniae*, lægemidler, maligne tilstande, autoimmune sygdomme, stråleterapi eller immunisering (99). EM i hud og mundslimhinde er beskrevet i forbindelse med behandling med infliximab (100), adalimumab (101) og methotrexat (102). I sådanne tilfælde kan man begrænse sygdomsudbredelsen og lindre patientens symptomer ved lokalbehandling med kortikosteroider (fx clobetasol, Dermovat) i kombination med støttebehandling (mundskylning med lokalbedøvende og antiseptiske præparater).

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er livstruende mukokutane reaktioner, som især skyldes lægemiddelbivirkninger (103). SJS og TEN er bl.a. karakteriseret ved inflammation og smerte i hud og slimhinder (øjne, mund og genitalier). Der er rapporteret tilfælde af SJS/TEN hos patienter i behandling med lenalidomid (104), rituximab (105) og pemetrexed plus cisplatin i kombination med gefitinib (106). Behandlingen er tværfaglig og omfatter identifikation og seponering af det ansvarlige lægemiddel, overførsel til specialafdeling, støttebehandling og medicinsk behandling (103). ▶

Osteonekrose



Fig. 4. Osteonekrose i kæben hos en patient, der behandles med et antiangiogent lægemiddel. Billedet er udlånt af Dr. Sandro Halbritter.

Fig. 4. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving an antiangiogenic medication. Image courtesy of Dr. Sandro Halbritter.

Pseudomembranøs candidose



Fig. 5. Pseudomembranøs candidose hos en patient behandlet med ciclosporin.
Fig. 5. Pseudomembranous candidiasis in a patient treated with cyclosporine.

INFEKTIONER

Immunsupprimerende lægemidler

Det er velkendt, at patienter i langvarig immunsupprimerende behandling ofte rammes af en række opportunistiske infektioner i mundhulen, især med *Candida* (Fig. 5) og HSV (107). Alvorlige infektioner som tuberkulose, histoplasmose, blastomykose og coccidiomykose er beskrevet i forbindelse med behandling med TNF-hæmmere som infliximab, adalimumab og certolizumab (108,109). Risikoen for sådanne infektioner stiger, hvis TNF-hæmmere kombineres med andre immunmodulerende lægemidler (110,111). Oral tuberkulose, som ofte fremtræder som en solitær, ikke-helende hævelse med sår og kan ligne en malign tumor, er beskrevet hos patienter med reumatoid arthritis i behandling med adalimumab og methotrexat (112,113).

Reaktivering af HSV, varicella zoster virus og cytomegalovirus kan også forekomme hos patienter, der behandles med anti-TNF-farmaka (114) og sygdomsmodificerende antireumatika (DMARD), fx abatacept og alefacept (115).

Behandling

Patienter med candidiasis og virusreaktivering bør straks behandles med henholdsvis antimykotika og antivirale midler. Klinikere bør være meget opmærksomme på udvikling af symptomer på alvorlige infektioner, især hos patienter i behandling med TNF-hæmmere.

MALIGN SYGDOMME

Selv om der er teoretisk mulighed for, at patienter i behandling med antineoplastiske eller immunmodulerende lægemidler har risiko for at udvikle maligne sygdomme, er der en række forstyrrende forhold, som må overvejes i forbindelse med en udredning af sammenhængen mellem disse lægemidler og can-

cerudvikling (109). Fx er det påvist, at patienter med visse autoimmune sygdomme (fx reumatoid arthritis og morbus Crohn) har forøget risiko for at udvikle visse cancerformer også uden behandling med immunmodulerende lægemidler. Denne forøgede risiko hænger formentlig sammen med alvorligheden af den underliggende inflammation og varigheden af sygdommen. Dertil kommer, at patienterne igennem en årrække kan have været i behandling med andre immunsupprimerende lægemidler, som prædisponerer for malignitet (109).

Immunsupprimerende lægemidler

En sammenhæng mellem brug af methotrexat i forbindelse med reumatoid arthritis og udvikling af lymfoproliferative sygdomme er velbeskrevet (116). Regression ses hos op mod 60 % af patienterne efter seponering af præparatet (117). Disse tilstande er ofte relateret til infektion med Epstein-Barr virus og er forholdsvis sjældne (118,119).

Malignitet kan også udvikles i forbindelse med biologiske lægemidler. Bongartz et al. har analyseret ni randomiserede kontrollerede studier af infliximab og adalimumab på i alt 3.493 patienter og fundet tre gange så høj forekomst af malignitet (108). Disse sekundære cancere (typisk basalcellecarcinomer og lymfomer) forekom signifikant hyppigere hos patienter i højdosisbehandling med anti-TNF-antistoffer (108). Andre undersøgere har dog ved gennemgang af 18 kliniske undersøgelser ikke fundet nogen forøget incidens af maligne tilstande i forbindelse med brug af TNF- α -hæmmere (120).

Der er beskrevet enkelte tilfælde af planocellulære carcinomer hos patienter med oral lichen planus, som er behandlet lokalt med tacrolimus (121,122). Det er kendt, at tacrolimus har virkning på to vigtige cancerudviklende mekanismer (MAPK og p53) (121). Det er dog uvist, om lægemidlerne var direkte involverede i den maligne transformation af OLP hos disse patienter. Det er ligeledes beskrevet, at brug af azathioprin, cyclophosphamid og ciclosporin kan forøge risikoen for cancerudvikling hos patienter med pemfigus, pemfigoid og morbus Crohn (123,124).

Behandling

Tandlæger skal være yderst opmærksomme på tegn på udvikling af præmaligne og maligne læsioner hos patienter, der er i behandling med antineoplastiske og immunmodulerende lægemidler. Tidlig diagnostik har afgørende betydning for prognosen og den videre behandling.

KONKLUSIONER

Orale bivirkninger forekommer hyppigt hos patienter, der er i behandling med antineoplastiske, immunstimulerende og immunsupprimerende lægemidler, og kan have varierende klinisk fremtræden. Der ses som regel fuldstændig remission af bivirkningerne, når lægemidlet seponeres, eller dosis reduceres. Desværre er dette ikke altid muligt, da lægemidlerne kan være livsvigtige for patienten og derfor ikke kan seponeres eller substitueres. I sådanne tilfælde anbefales symptomatisk behandling, så længe de gavnlige effekter af lægemidlet overstiger de orale komplikationer. ♦

ORAL ADVERSE EFFECTS OF ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS AND THEIR TREATMENT

Biologic targeted therapies and new immunomodulatory agents have revolutionized the treatment landscape of patients with cancer and autoimmune diseases but have also

been associated with adverse reactions in the oral cavity. As new drugs are developed, one can assume that more oral side effects will be encountered. This review describes the most common oral mucosal lesions associated with antineoplastic agents, immunostimulants, and immunosuppressants and how oral health care providers can manage such changes.

LITTERATUR

1. Ena P, Chiarolini F, Siddi GM et al. Oral lichenoid eruption secondary to imatinib (Glivec). *J Dermatolog Treat* 2004;15:253-5.
2. Pascual JC, Matarredona J, Miralles J et al. Oral and cutaneous lichenoid reaction secondary to imatinib: report of two cases. *Int J Dermatol* 2006;45:1471-3.
3. Basso FG, Boer CC, Correa ME et al. Skin and oral lesions associated to imatinib mesylate therapy. *Support Care Cancer* 2009;17:465-8.
4. Vinay K, Yanamandra U, Dogra S et al. Long-term mucocutaneous adverse effects of imatinib in Indian chronic myeloid leukemia patients. *Int J Dermatol* 2018;57:332-8.
5. Brazzelli V, Muzio F, Manna G et al. Photoinduced dermatitis and oral lichenoid reaction in a chronic myeloid leukemia patient treated with imatinib mesylate. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2012;28:2-5.
6. Kuten-Shorrer M, Hochberg EP, Woo SB. Lichenoid mucosal reaction to rituximab. *Oncologist* 2014;19:e12-3.
7. Bakkour W, Coulson IH. GA101 (a novel anti-CD20 monoclonal antibody)-Induced lichenoid eruption. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2012;2:3.
8. Obara K, Masuzawa M, Amoh Y. Oral lichenoid reaction showing multiple ulcers associated with anti-programmed death cell receptor-1 treatment: A report of two cases and published work review. *J Dermatol* 2018;45:587-91.
9. Owosho AA, Randazzo J, Rosen EB et al. Squamous cell carcinoma associated with chronic graft versus host disease-like/lichen planus-like lesion of the oral cavity in a patient managed for metastatic melanoma with a PD-1 inhibitor pembrolizumab. *Oral Oncol* 2016;63:e1-e3.
10. Sibaud V, Eid C, Belum VR et al. Oral lichenoid reactions associated with anti-PD-1/PD-L1 therapies: clinicopathological findings. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31:e464-e9.
11. Schmouchkovitch A, Herry H, Thuillier P et al. Oral and vulvovaginal lichenoid reactions due to mitotane (Lysodren): A case report. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e5075.
12. Mignogna MD, Fortuna G, Leuci S et al. Sunitinib adverse event: oral bullous and lichenoid mucositis. *Ann Pharmacother* 2009;43:546-7.
13. Mignogna MD, Fortuna G, Fallati J et al. Capecitabine-induced stomatitis: a likely pathogenetic mechanism of oral lichenoid mucositis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:1057-9.
14. Grossmann Sde M, Teixeira R, de Aguiar MC et al. Exacerbation of oral lichen planus lesions during treatment of chronic hepatitis C with pegylated interferon and ribavirin. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:702-6.
15. Nagao Y, Hashimoto K, Sata M. Candidiasis and other oral mucosal lesions during and after interferon therapy for HCV-related chronic liver diseases. *BMC Gastroenterol* 2012;12:155.
16. Ojha J, Bhattacharyya I, Islam N et al. Xerostomia and lichenoid reaction in a hepatitis C patient treated with interferon-alpha: a case report. *Quintessence Int* 2008;39:343-8.
17. Andrade P, Lopes S, Albuquerque A et al. Oral lichen planus in IBD patients: a paradoxical adverse effect of anti-TNF-alpha therapy. *Dig Dis Sci* 2015;60:2746-9.
18. Asarch A, Gottlieb AB, Lee J et al. Lichen planus-like eruptions: an emerging side effect of tumor necrosis factor-alpha antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009;61:104-11.
19. Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J et al. Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol* 2012;37:879-81.
20. De Simone C, Caldarola G, D'Agostino M et al. Lichenoid reaction induced by adalimumab. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:626-7.
21. Mocciori F, Orlando A, Renna S et al. Oral lichen planus after certolizumab pegol treatment in a patient with Crohn's disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:173-4.
22. Thompson JM, Cohen LM, Yang CS et al. Severe, ulcerative, lichenoid mucositis associated with secukinumab. *JAAD Case Rep* 2016;2:384-6.
23. Bez C, Lodi G, Sardella A et al. Oral lichenoid lesions after thalidomide treatment. *Dermatology* 1999;199:195.
24. Rivarola de Gutierrez E, Abaca H. Photodistributed lichenoid drug eruption with rhabdomyolysis occurring during leflunomide therapy. *Dermatology* 2004;208:232-3.
25. Fortuna G, Aria M, Schiavo JH. Drug-induced oral lichenoid reactions: a real clinical entity? A systematic review. *Eur J Clin Pharmacol* 2017;73:1523-37.
26. Tosios KI, Kalogirou EM, Sklavounou A. Drug-associated hyperpigmentation of the oral mucosa: report of four cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:e54-66.
27. Bombeccari GP, Garagiola U, Pallotti F et al. Hyperpigmentation of the hard palate mucosa in a patient with chronic myeloid leukemia taking imatinib. *Maxillofac Plast Reconstr Surg* 2017;39:37.
28. Li CC, Malik SM, Blaeser BF et al. Mucosal pigmentation caused by imatinib: report of three cases. *Head Neck Pathol* 2012;6:290-5.
29. Mattsson U, Halbritter S, Morner Serikoff E et al. Lichenoid reaction in the hard palate associated with imatinib mesylate therapy: a report of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011;111:e12-6.
30. Alfreijat M. Tongue hyperpigmentation associated with chemotherapy. *J Community Hosp Intern Med Perspect* 2013;3(3-4).
31. Blaya M, Saba N. Images in clinical medicine. Chemotherapy-induced hyperpigmentation of the tongue. *N Engl J Med* 2011;365:e20.
32. Casamiquela KM, Cohen PR. Chemotherapy-associated tongue hyperpigmentation and blue lunula. *J Drugs Dermatol* 2013;12:223-6.
33. Nestor LA, Flint S, Galvin S. Unusual case of hyperpigmentation secondary to irinotecan. *BMJ Case Rep* 2016;2016.
34. Vasudevan B. An unusual case of capecitabine hyperpigmentation: Is hyperpigmentation a part of hand-foot syndrome or a separate

- rate entity? *Indian J Pharmacol* 2010;42:326-8.
35. Gropper CA, Don PC, Sadjadi MM. Nail and skin hyperpigmentation associated with hydroxyurea therapy for polycythemia vera. *Int J Dermatol* 1993;32:731-3.
 36. Bachmeyer C, Pellen JC. Tongue hyperpigmentation during hepatitis C treatment. *CMAJ* 2012;184:1498.
 37. Tsilika K, Tran A, Trucchi R et al. Secondary hyperpigmentation during interferon alfa treatment for chronic hepatitis C virus infection. *JAMA Dermatol* 2013;149:675-7.
 38. Gurguta C, Kauer C, Bergholz U et al. Tongue and skin hyperpigmentation during PEG-interferon- / ribavirin therapy in dark-skinned non-caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2006;101:197-8.
 39. Fricain JC, Sibaud V, Campana F et al. Mucosal pigmentation after oral lichen planus treatment with topical tacrolimus. *Dermatology* 2005;210:229-32.
 40. Shen JT, Pedvis-Leftick A. Mucosal staining after using topical tacrolimus to treat erosive oral lichen planus. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:326.
 41. Lambertini M, Patrizi A, Fanti PA et al. Oral melanoma and other pigmentations: when to biopsy? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2018;32:209-14.
 42. Lima RB, Benini V, Sens YA. Gingival overgrowth in renal transplant recipients: a study concerning prevalence, severity, periodontal, and predisposing factors. *Transplant Proc*. 2008;40:1425-8.
 43. Reali L, Zuliani E, Gabutti L et al. Poor oral hygiene enhances gingival overgrowth caused by calcineurin inhibitors. *J Clin Pharm Ther* 2009;34:255-60.
 44. Hood KA. Drug-induced gingival hyperplasia in transplant recipients. *Prog Transplant* 2002;12:17-21; quiz 22-3.
 45. Al-Mohaya M, Treister N, Al-Khadra O et al. Calcineurin inhibitor-associated oral inflammatory polyps after transplantation. *J Oral Pathol Med* 2007;36:570-4.
 46. Woo SB, Allen CM, Orden A et al. Non-gingival soft tissue growths after allogeneic marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1996;17:1127-32.
 47. Mir MH, Chngal KH, Aziz SA et al. Sunitinib in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): a developing country experience. Do our patients behave differently than the Western patients? *Int Urol Nephrol* 2016;48:1811-6.
 48. Fang P, Hu JH, Cheng ZG et al. Efficacy and safety of bevacizumab for the treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review of phase II trials. *PLoS One* 2012;7:e49717.
 49. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;372:2521-32.
 50. McDermott DF, Sosman JA, Sznol M et al. Atezolizumab, an anti-programmed death-ligand 1 antibody, in metastatic renal cell carcinoma: long-term safety, clinical activity, and immune correlates from a phase I a study. *J Clin Oncol* 2016;34:833-42.
 51. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13.
 52. Nagler A, Nagler R, Ackerstein A et al. Major salivary gland dysfunction in patients with hematological malignancies receiving interleukin-2-based immunotherapy post-autologous blood stem cell transplantation (ABSCT). *Bone Marrow Transplant* 1997;20:575-80.
 53. Wolff A, Joshi RK, Ekstrom J et al. A guide to medications inducing salivary gland dysfunction, xerostomia, and subjective sialorrhea: a systematic review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Drugs R D* 2017;17:1-28.
 54. Sussner WS, Whitaker-Worth DL, Grant-Kels JM. Mucocutaneous reactions to chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:367-98; quiz 399-400.
 55. de Oliveira MA, Martins EMF, Wang Q et al. Clinical presentation and management of mTOR inhibitor-associated stomatitis. *Oral Oncol* 2011;47:998-1003.
 56. Ferte C, Paci A, Zizi M et al. Natural history, management and pharmacokinetics of everolimus-induced-oral ulcers: insights into compliance issues. *Eur J Cancer* 2011;47:2249-55.
 57. Habib N, Salaro C, Al-Ghaithi K et al. Severe aphthous stomatitis associated with oral calcineurin and mTOR inhibitors. *Int J Dermatol* 2010;49:91-4.
 58. Badawi M, Almazrooa S, Azher F et al. Hydroxyurea-induced oral ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:e232-4.
 59. Latagliata R, Spadea A, Cedrone M et al. Symptomatic mucocutaneous toxicity of hydroxyurea in Philadelphia chromosome-negative myeloproliferative neoplasms: the Mister Hyde face of a safe drug. *Cancer* 2012;118:404-9.
 60. Martinez-Trillos A, Gaya A, Maflioli M et al. Efficacy and tolerability of hydroxyurea in the treatment of the hyperproliferative manifestations of myelofibrosis: results in 40 patients. *Ann Hematol* 2010;89:1233-7.
 61. Boers-Doets CB, Epstein JB, Raber-Durlacher JE et al. Oral adverse events associated with tyrosine kinase and mammalian target of rapamycin inhibitors in renal cell carcinoma: a structured literature review. *Oncologist* 2012;17:135-44.
 62. G Oumlker E, Rodenhuis S. Early onset of oral aphthous ulcers with weekly docetaxel. *Neth J Med* 2005;63:364-6.
 63. Riganti J, Caviedes MP, Torre AC et al. Lingual ulceration associated with retinoic acid syndrome during treatment of acute promyelocytic leukemia. *Int J Dermatol* 2014;53:912-6.
 64. Deeming GM, Collingwood J, Pemberton MN. Methotrexate and oral ulceration. *Br Dent J* 2005;198:83-5.
 65. Hernandez G, Jimenez C, Arriba L et al. Resolution of oral ulcerations after decreasing the dosage of tacrolimus in a liver transplantation recipient. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:526-31.
 66. Naranjo J, Poniachik J, Cisco D et al. Oral ulcers produced by mycophenolate mofetil in two liver transplant patients. *Transplant Proc* 2007;39:612-4.
 67. Philipone E, Rockafellow A, Sternberg R et al. Oral ulcerations as a sequela of tacrolimus and mycophenolate mofetil therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2014;118:e175-8.
 68. Troeltzsch M, von Blohn G, Krieglstein S et al. Oral mucositis in patients receiving low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: report of 2 cases and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e28-33.
 69. Weng RR, Foster CE 3rd, Hsieh LL et al. Oral ulcers associated with mycophenolate mofetil use in a renal transplant recipient. *Am J Health Syst Pharm* 2011;68:585-8.
 70. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:527-34.
 71. Disel U, Besen AA, Ozyilkcan O et al. A case report of bevacizumab-related osteonecrosis of the jaw: old problem, new culprit. *Oral Oncol* 2012;48:e2-3.
 72. Bettini G, Blandamura S, Saia G et al. Bevacizumab-related osteonecrosis of the mandible is a self-limiting disease process. *BMJ Case Rep* 2012;2012.
 73. Pakosch D, Papadimas D, Munding J et al. Osteonecrosis of the mandible due to anti-angiogenic agent, bevacizumab. *Oral Maxillofac Surg* 2013;17:303-6.
 74. Santos-Silva AR, Belizario Rosa GA, Castro Junior Gd et al. Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e32-6.
 75. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012;113:e1-3.
 76. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110:463-9.
 77. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125:157-63.
 78. Antonuzzo L, Lunghia A, Giommoni E et al. Regorafenib also can cause osteonecrosis of the jaw. *J Natl Cancer Inst* 2016;108.
 79. Marino R, Orlandi F, Arecco F et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J* 2015;60:528-31.
 80. Patel V, Sproat C, Kwok J et al. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:e257-e60.
 81. Mawardi H, Enzinger P, McCleary N et al. Osteonecrosis of the jaw

- associated with ziv-aflibercept. *J Gastrointest Oncol* 2016;7:E81-7.
82. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G et al. Combination of bisphosphonates and antiangiogenic factors induces osteonecrosis of the jaw more frequently than bisphosphonates alone. *Oncology* 2009;76:209-11.
 83. Guarneri V, Miles D, Robert N et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010;122:181-8.
 84. Aragon-Ching JB, Ning YM, Chen CC et al. Higher incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in patients with metastatic castration resistant prostate cancer treated with anti-angiogenic agents. *Cancer Invest* 2009;27:221-6.
 85. Bagan JV, Bagan L, Poveda R et al. Mitoxantrone as a contributing factor in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2016;45:377-9.
 86. Keribin P, Guerrot D, Jardin F et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient presenting with post-transplantation lymphoproliferative disorder treated with rituximab: a case report. *J Oral Maxillofac Surg* 2017;75:2599-605.
 87. Owosho AA, Scordo M, Yom SK et al. Osteonecrosis of the jaw a new complication related to ipilimumab. *Oral Oncol* 2015;51:e100-1.
 88. Kim DW, Jung YS, Park HS et al. Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2013;51:e302-4.
 89. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T et al. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol* 2017;6:255-7.
 90. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2017;43:120-4.
 91. Sung EC, Chan SM, Sakurai K et al. Osteonecrosis of the maxilla as a complication to chemotherapy: a case report. *Spec Care Dentist* 2002;22:142-6.
 92. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1104-7.
 93. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V et al. Adalimumab: another medication related to osteonecrosis of the jaws? *Case Rep Dent* 2016;2016:2856926.
 94. Favia G, Tempesta A, Limongelli L et al. A case of osteonecrosis of the jaw in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *Am J Case Rep* 2017;18:1351-6.
 95. Henien M, Carey B, Hullah E et al. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: A report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2017;124:e283-e7.
 96. Favia G, Tempesta A, Limongelli L et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: Surgical or non-surgical treatment? *Oral Dis* 2018;24:238-42.
 97. Yuan A, Woo SB. Adverse drug events in the oral cavity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;119:35-47.
 98. Samim F, Auluck A, Zed C et al. Erythema multiforme: a review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. *Dent Clin North Am* 2013;57:583-96.
 99. Celentano A, Tovar S, Yap T et al. Oral erythema multiforme: trends and clinical findings of a large retrospective European case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015;120:707-16.
 100. Edwards D, Boritz E, Cowen EW et al. Erythema multiforme major following treatment with infliximab. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013;115:e36-40.
 101. Ahdout J, Haley JC, Chiu MW. Erythema multiforme during anti-tumor necrosis factor treatment for plaque psoriasis. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:874-9.
 102. Omeregic FO, Ukpebor M, Saheeb BD. Methotrexate-induced erythema multiforme: a case report and review of the literature. *West Afr J Med* 2011;30:377-9.
 103. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an update. *Am J Clin Dermatol* 2015;16:475-93.
 104. Allegra A, Alonci A, Penna G et al. Stevens-Johnson syndrome after lenalidomide therapy for multiple myeloma: a case report and a review of treatment options. *Hematol Oncol* 2012;30:41-5.
 105. Lowndes S, Darby A, Mead G et al. Stevens-Johnson syndrome after treatment with rituximab. *Ann Oncol* 2002;13:1948-50.
 106. Huang JJ, Ma SX, Hou X et al. Toxic epidermal necrolysis related to AP (pemetrexed plus cisplatin) and gefitinib combination therapy in a patient with metastatic non-small cell lung cancer. *Chin J Cancer* 2015;34:94-8.
 107. Palmason S, Marty FM, Treister NS. How do we manage oral infections in allogeneic stem cell transplantation and other severely immunocompromised patients? *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2011;23:579-99, vii.
 108. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
 109. Targownik LE, Bernstein CN. Infectious and malignant complications of TNF inhibitor therapy in IBD. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1835-42, quiz 43.
 110. Deepak P, Stobaugh DJ, Ehrenpreis ED. Infectious complications of TNF-alpha inhibitor monotherapy versus combination therapy with immunomodulators in inflammatory bowel disease: analysis of the Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Gastrointest Liver Dis* 2013;22:269-76.
 111. Osterman MT, Haynes K, Delzell E et al. Effectiveness and Safety of Immunomodulators With Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy in Crohn's Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:1293-301 e5; quiz e70, e72.
 112. Assante LR, Barra E, Bocchino M et al. Tuberculosis of the tongue in a patient with rheumatoid arthritis treated with methotrexate and adalimumab. *Infez Med* 2014;22:144-8.
 113. Barouta G, Karapetsa M, Kostopoulou E et al. Oral tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis after long treatment with methotrexate and adalimumab. *J Clin Rheumatol* 2010;16:330-1.
 114. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O et al. Drug-specific risk of non-tuberculosis opportunistic infections in patients receiving anti-TNF therapy reported to the 3-year prospective French RATIO registry. *Ann Rheum Dis* 2011;70:616-23.
 115. Salvana EM, Salata RA. Infectious complications associated with monoclonal antibodies and related small molecules. *Clin Microbiol Rev* 2009;22:274-90, Table of Contents.
 116. Bagg A, Dunphy CH. Immunosuppressive and immunomodulatory therapy-associated lymphoproliferative disorders. *Semin Diagn Pathol* 2013;30:102-12.
 117. Ichikawa A, Arakawa F, Kiyasu J et al. Methotrexate/iatrogenic lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: histology, Epstein-Barr virus, and clonality are important predictors of disease progression and regression. *Eur J Haematol* 2013;91:20-8.
 118. Hoshida Y, Xu JX, Fujita S et al. Lymphoproliferative disorders in rheumatoid arthritis: clinicopathological analysis of 76 cases in relation to methotrexate medication. *J Rheumatol* 2007;34:322-31.
 119. Niitsu N, Okamoto M, Nakamine H et al. Clinicopathologic correlations of diffuse large B-cell lymphoma in rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate. *Cancer Sci* 2010;101:1309-13.
 120. Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumor necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136-45.
 121. Becker JC, Houben R, Vetter CS et al. The carcinogenic potential of tacrolimus ointment beyond immune suppression: a hypothesis creating case report. *BMC Cancer* 2006;6:7.
 122. Mattsson U, Magnusson B, Jonnell M. Squamous cell carcinoma in a patient with oral lichen planus treated with topical application of tacrolimus. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;110:e19-25.
 123. Li AC, Warnakulasuriya S, Thompson RP. Neoplasia of the tongue in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine: case report. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:185-7.
 124. Mabrouk D, Gurcan HM, Keskin DB et al. Association between cancer and immunosuppressive therapy – analysis of selected studies in pemphigus and pemphigoid. *Ann Pharmacother* 2010;44:1770-6.