

Barbara Nasifowska-Adamska

Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych, Instytut Hematologii i Transfuzjologii, Warszawa

Profilaktyka i leczenie zaburzeń przewodu pokarmowego towarzyszących chemioterapii i radioterapii

Prophylaxis and treatment of gastrointestinal tract dysfunction as side effect of chemotherapy and radiotherapy

Przedrukowano za zgodą z Hematologia 2011; 2, 2: 149–161

STRESZCZENIE

Zaburzenia przewodu pokarmowego są częstym i poważnym problemem towarzyszącym leczeniu chorób nowotworowych za pomocą chemio- i/lub radioterapii. Najczęściej występujące i najbardziej uciążliwe, z punktu widzenia pacjenta, zaburzenia to zapalenia błony śluzowej jamy ustnej oraz żołądka i jelit, a także nudności i wymioty. Zapalenia objawiają się między innymi bolesnymi owrzodzeniami błony śluzowej, krwawieniami, zaburzeniami połykania, biegunką oraz miejscowymi i ogólnoustrojowymi zakażeniami, a w stopniu zaawansowanym uniemożliwiają przyjmowanie pokarmów i płynów doustnie, i są powodem przedłużenia czasu hospi-

talizacji. W związku z powyższym, zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego towarzyszące chemio- i/lub radioterapii mają istotne następstwa kliniczne i równocześnie ekonomiczne. Postęp, jaki dokonał się w ostatnim dziesięcioleciu w szczególnym poznaniu patogenez tych zaburzeń, stał się niezwykle pomocny w poszukiwaniu nowych i skutecznych leków. W konsekwencji uaktualniono zalecenia dotyczące profilaktyki i leczenia zapalenia jamy ustnej oraz zapalenia żołądka i jelit, a także profilaktyki nudności i wymiotów wywołanych chemio- i/lub radioterapią.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, tom 4, nr 1, 17–31
Słowa kluczowe: zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego, wymioty, chemioterapia, radioterapia, profilaktyka, leczenie

ABSTRACT

Dysfunction of the digestive tract is a common and serious problem affecting patients with neoplasms treated with chemotherapy, radiotherapy or a combination of both. Mucosal barrier injury, including oral and gastrointestinal mucositis, or nausea and vomiting are the most common and distressing effects of anti-cancer therapy, profoundly influencing quality of life. Patients with mucositis may suffer from painful ulcers of mucosa, bleeding, dysphagia, diarrhea, infections, food intake impairment and re-

quire longer periods of hospitalization. Then, mucositis are associated with the significant health and financial costs. In the last decade, a better insight into the pathogenesis of these complications has led to the development of novel therapeutic options and allowed to update guidelines for more effective care of patients with oral and gastrointestinal mucositis and for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting.

Gastroenterologia Kliniczna 2012, vol 4, no 1, 17–31
Key words: alimentary mucositis, vomiting, chemotherapy, radiotherapy, prophylaxis, therapy

Adres do korespondencji:

Dr n. med. Barbara Nasifowska-Adamska,
Klinika Transplantacji Komórek Krwiotwórczych,
Instytut Hematologii i Transfuzjologii,
ul. Indiry Gandhi 14,
02–776 Warszawa,
tel.: 22 349 63 57 lub 58,
faks: 22 349 63 61,
e-mail: barbamail@poczta.onet.pl

WPROWADZENIE

Zaburzenia przewodu pokarmowego są częstym i poważnym problemem towarzyszącym leczeniu chorób nowotworowych za pomocą chemio- i/lub radioterapii.

Wśród najczęściej występujących zaburzeń wyróżnia się:

- zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego o złożonym patomechanizmie i obrazie klinicznym. Z uwagi na odrębności anatomiczne i czynnościowe w obrębie przewodu pokarmowego wyodrębnia się dwa rodzaje tych zapaleń: zapalenie jamy ustnej (OM, *oral mucositis*) oraz zapalenie żołądka i jelit (GIM, *gastrointestinal mucositis*) [1];
- neutropeniczne zapalenie jelit;
- nudności i wymioty.

Z niewyjaśnionych do końca przyczyn błony śluzowe innych układów i narządów nie ulegają uszkodzeniom w trakcie chemio- i/lub radioterapii, z wyjątkiem błony śluzowej pęcherza moczowego po zastosowaniu leków alkilujących czy spojówek po zaaplikowaniu arabinozydu cytozyny [2].

ZAPALENIA BŁONY ŚLUZOWEJ PRZEWODU POKARMOWEGO

Zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego towarzyszące chemio- i/lub radioterapii mają istotne następstwa kliniczne i ekonomiczne [3], w związku z tym konieczne jest poszukiwanie skutecznych metod ich profilaktyki i leczenia. Tym bardziej, że objawy zapalenia przewodu pokarmowego są najbardziej uciążliwym powikłaniem leczenia, zdecydowanie negatywnie wpływającym na jakość życia ankietowanych chorych poddawanych wysokodawkowanej chemioterapii wspomaganiej przeszczepieniem krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, *hematopoietic stem cell transplantation*) [4] lub radioterapii na okolicę głowy i szyi [5].

Szczegółowe poznanie patogenezы zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego byłoby bardzo pomocne w poszukiwaniu nowych leków zapobiegających rozwojowi procesów zapalnych. Mediatorы zapalenia, czynniki transkrypcyjne i szlaki sygnalizacyjne złożonego procesu zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego mogą być celami skutecznej terapii przeciwzapalnej.

Epidemiologia

Zapalenia błony śluzowej przewodu pokarmowego występują u 5–15% chorych po zastosowaniu standardowej chemioterapii. Natomiast istotnie częściej występują w przypadku zastosowania:

- chemioterapii szczególnie toksycznej dla błony śluzowej przewodu pokarmowego (5-fluorouracyl lub metotreksat), po której OM/GIM występuje u 20–60% chorych, w tym OM w stopniu 3.–4. według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) u 10–15% pacjentów [2, 6];
- radioterapii na okolicę głowy i szyi, po której OM występuje u 100% chorych, w tym u 85% w stopniu 3.–4. według WHO. Szczególnie często powikłanie to występuje u chorych z pierwotnymi nowotworami jamy ustnej i gardła po zastosowaniu chemioterapii z radioterapią i po napromienianiu dawką większą niż 5000 cGy, w ponad jednej frakcji dziennie [7]. W przypadku zastosowania radioterapii na jamę brzuszną i miednicę GIM występuje u ponad 50% chorych;
- HSCT, po którym OM występuje nawet u 100% chorych, szczególnie w przypadkach zastosowania wysokodawkowanego busulfanu lub melfalanu albo napromieniania całego ciała (TBI, *total body irradiation*). Zapalenie jamy ustnej 3.–4. stopnia w skali WHO występuje u 30–50% chorych po HSCT bez TBI, a u ponad 60% po zastosowaniu HSCT z TBI [2, 7]. Zastosowanie metotreksatu w profilaktyce choroby przeszczep przeciw biocy (GvHD, *graft v. host disease*) w allogenicznym przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych (allo-HSCT, *allogeneic hematopoietic stem cell transplantation*) istotnie zwiększa ryzyko wystąpienia OM/GIM [8]. U pacjentów poddawanych HSCT z powodu nowotworów hematologicznych zapalenia błon śluzowych występują częściej niż u pacjentów poddawanych tej procedurze z powodu guzów litych [9].

Do cytostatyków szczególnie toksycznych dla błony śluzowej przewodu pokarmowego należą [2]: antagoniści kwasu foliowego (metotreksat, edotreksat), antracykliny (idarubicyna, daunorubicyna, doksorubicyna), analogi pirymidyny (5-fluorouracyl i jego prolek — kapecytabina, arabinozyd cytozyny), alkilujące (duże dawki melfalanu, busulfanu, cyklofos-

famidu), cisplatyna i karboplatyna, inhibitory topoizomery II (etopozyd, irinotekan), analogi puryn (fludarabina, kładrybina, 6-merkaptopuryna, 6--tioguanina). Większość tych leków dociera do błony śluzowej przez naczynia krwionośne, zaś metotreksat i etopozyd są wydzielane także do śliny i bezpośrednio niszczą błonę śluzową [7].

Zapalenie jest procesem patologicznym, do którego przyczyniają się czynniki zależne od sposobu leczenia i od pacjenta [1, 2, 10, 11]. Istotne różnice w stopniu zaawansowania zapalenia u osób leczonych według tego samego schematu wynikają z wielu czynników, w tym między innymi z predyspozycji genetycznych, wieku (większa podatność w starszym wieku ze względu na słabszą odnowę komórek nabłonka błony śluzowej, a u osób młodych — z uwagi na szybką odnowę i tym samym większą podatność cytolityczną nabłonka), chorób współistniejących (m.in. zakażenia, cukrzyca), długotrwałej terapii kortykosteroidami, niedożywienia, złego stanu uzębienia, źle dopasowanych protez zębowych, złego stanu błony śluzowej, w tym jej suchości (m.in. po zastosowaniu leków: antydepresyjnych, narkotycznych, moczopędnych, przeciwnadciśnieniowych, przeciwhistaminowych). Ważnymi czynnikami predykcyjnymi są także występujące w przeszłości OM i/lub GIM, typ i lokalizacja nowotworu (jama ustna, gardło, przełyk, głowa i szyja) oraz płeć (częściej u kobiet).

Coraz większą uwagę zwraca się na predyspozycje genetyczne. Różnice genetyczne w aktywności wielu enzymów biorących udział w metabolizmie cytostatyku, jego wchłanianiu, dystrybucji i wydalaniu odgrywają istotną rolę i mogą predysponować do wystąpienia zapalenia [12]. Toksyczność metotreksatu stosowanego w profilaktyce GvHD w allo-HSCT jest uzależniona od polimorfizmu genu reduktazy 5,10-metylenoceterohydrofolianu (MTHRF, *5,10-methylenetetrahydrofolate*). U chorych z mniejszą aktywnością MTHRF (genotyp 677 TT) OM ma cięższy przebieg w porównaniu do pacjentów z większą aktywnością tego enzymu warunkowaną genotypem 677 CC [13].

Dotychczas nie zaproponowano modelu pozwalającego na oszacowanie ryzyka wystąpienia zapalenia u danego chorego w momencie rozpoczęcia terapii. Być może znajomość genotypu pacjentów pozwoli na dobór odpowiedniej terapii, obciążonej możliwie najmniejszym ryzykiem powikłań.

Patogeneza

Duża częstotliwość odnowy komórek nabłonka błony śluzowej (w jamie ustnej nową nabłonek powstaje co 7–14 dni, a w jelicie cienkim co 4 dni), czyni je szczególnie wrażliwymi na uszkodzenia podczas terapii cytotoksycznej. Z tych różnic czasowych w odnowie nabłonka wynikają różnice w czasie pojawiania się objawów zapalenia [1]. Objawy OM pojawiają się po 5–8 dniach od zastosowania leczenia cytotoksycznego i utrzymują się przez około 7–14 dni, a objawy GIM — po 3–7 dniach i utrzymują się średnio przez kolejne 7 dni [2, 14]. W przypadku HSCT objawy pojawiają się około +5. dnia, utrzymują się średnio przez 6 dni, a następnie 90% owrzodzeń ulega wygojeniu w +15. dniu po HSCT równoległe ze wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych powyżej 500/mm³ [15]. Błona śluzowa w prawidłowych warunkach zapewnia efektywną barierę ochronną. Jej uszkodzenie zmniejsza szybkość odnowy i prowadzi do utraty własności fizjologicznych. Utrata spójności błony śluzowej i stan zapalny zwiększają ryzyko zakażenia miejscowego i ogólnoustrojowego, szczególnie w okresie neutropenii.

Zapalenie błony śluzowej przewodu pokarmowego to proces wieloczynnikowy, dynamiczny, 5-fazowy [1, 16]. Reakcje biologiczne przebiegają równocześnie i bardzo szybko we wszystkich komórkach błony śluzowej. W pierwszej fazie zapalenia, czyli tak zwanej fazie inicjacji, dochodzi do bezpośredniego uszkodzenia komórek nabłonka i DNA przez chemio- i/lub radioterapię oraz wytwarzania i gromadzenia reaktywnych form tlenu (ROS, *reactive oxygen species*), niszczących komórki błony podstawnej i naczynia krwionośne w warstwie podśluzówkowej oraz zapoczątkowania innych reakcji biologicznych, w tym aktywacji czynników transkrypcyjnych i ekspresji cząsteczek adhezyjnych. W drugiej fazie zapalenia, tak zwanej fazie przekazywania sygnałów i regulacji procesów zapalnych, ma miejsce aktywacja jądrowego czynnika transkrypcyjnego (NFκB, *nuclear factor κB*) i regulacja ekspresji genów w fibroblastach, makrofagach, komórkach śródbłonka i nabłonka, a w efekcie synteza cytokin prozapalnych: czynnika martwicy nowotworów alfa (TNFα, *tumor necrosis factor alpha*), interleukiny 1β (IL-1β), interleukiny 6 (IL-6) oraz wielu enzymów (metaloproteinaz, sfingomielinaz, kaspaz, cyklooksigenazy 2) i ceramidów. W fazie tej zostaje również zapoczątkowany proces angiogenezy. W przebiegu

GIM dochodzi do apoptozy enterocytów krypt i spłaszczenia kosmków jelitowych [17]. W trzeciej fazie zapalenia, czyli fazie intensyfikacji procesów zapalnych, dochodzi do nasilonego wydzielania cytokin, ponieważ TNF α jest również aktywatorem szeregu szlaków sygnalizacyjnych, a przede wszystkim NF κ B. W efekcie nasilonego wydzielania cytokin dochodzi do niszczenia błony śluzowej i utraty jej spójności i ciągłości. W kolejnej fazie powstają owrzodzenia w błonie śluzowej. Dochodzi również do aktywacji i nacieku komórek zapalnych, osłabienia/zniszczenia lokalnych mechanizmów odporności (Ig, lizozym), kolonizacji drobnoustrojami (bakterie, wirusy, grzyby), w związku z czym zwiększa się ryzyko zakażenia ogólnoustrojowego, szczególnie w okresie neutropenii. W ostatniej fazie zapalenia odbywa się proces gojenia, a więc proliferacja, różnicowanie i migracja komórek nabłonka, w celu przywrócenia spójności i ciągłości błony śluzowej z równoległym wzrostem liczby granulocytów obojętnochłonnych. Przywrócona zostaje również prawidłowa flora fizjologiczna. Powstaje nowy, nieuszkodzony nabłonek, czyli tkanka „wydaje się” prawidłowa, ale pozostaje szczątkowa angiogeneza.

Obraz kliniczny

Uszkodzenie błony śluzowej objawia się bólem, rumieniem, obrzękiem i owrzodzeniami. W złożonym obrazie klinicznym OM występują również zaburzenia smaku wynikające z uszkodzenia receptorów smaku, zaburzenia funkcjonowania gruczołów ślinowych i suchość, wybroczyny i krwawienia spowodowane małopłytkowością oraz objawy zakażeń bakteryjnych, wirusowych i grzybiczych, do których predysponuje zaburzona flora fizjologiczna, neutropenia, immunosupresja. Konsekwencją tych objawów są trudności w przyjmowaniu pokarmów i płynów doustnie. Zapalenie żołądka i jelit objawia się nudnościami, wymiotami, wzdęciami, bólem brzucha, wodnistą biegunką z domieszką krwi [17].

Następstwa kliniczne OM i GIM mogą okazać się nawet śmiertelne. W przebiegu ciężkiego zapalenia może dochodzić do niedożywienia i skrajnego wyniszczenia, ciężkich zaburzeń elektrolitowych, masywnego krwawienia, perforacji czy ogólnoustrojowych zakażeń w okresie neutropenii [18]. Potwierdzono silną korelację wystąpienia OM w okresie neutropenii po podaniu arabinozydu cytozynowego z bakteriami i posocznicą o etiologii bak-

teryjnej: Gram-ujemnej (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*) i Gram-dodatniej (*Streptococcus viridans*), oraz grzybiczej (*Candida spp.*) [19].

Wystąpienie OM lub GIM, szczególnie 3. i 4. stopnia w skali WHO, istotnie zwiększa zapotrzebowanie na leki przeciwbólowe, żywienie pozajelitowe, powoduje wzrost częstości występowania gorączki neutropenicznej oraz zakażeń, a więc zwiększa konieczność zastosowania antybiotyków, leków przeciwwirusowych i przeciwgrzybiczych oraz wydłuża czas hospitalizacji [20].

Istnieje wiele skal umożliwiających kliniczną ocenę stopnia zaawansowania OM, w tym skala WHO, NCI-CTC (*National Cancer Institute Common Toxicity Criteria*), RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*), OMAS (*Oral Mucositis Assesment Scale*), WCCNR (*Western Consortium for Cancer Nursing Research*), ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*), skala Bearmana. Jednak najczęściej w praktyce klinicznej stosuje się skale WHO, NCI-CTC i RTOG [11] (tab. 1). Znacznie trudniejsza jest diagnostyka GIM. W przypadku tego zapalenia można posługiwać się skalą oceny biegunki, nudności, wymiotów oraz nasilenia bólu według NCI-CTC. Istnieje również skala oceny zapalenia przewodu pokarmowego po radioterapii (RTOG) [6].

Inne możliwości to badanie przepuszczalności błony śluzowej po podaniu doustnie pewnych preparatów i ocena ich wydalania w moczu. Jednym z nich jest kwas etylenodiaminotetraoctowy (EDTA, *ethylenediaminetetraacetic acid*) znakowany izotopem chromu ⁵¹Cr (⁵¹Cr-EDTA) [21]. Należy oczywiście pamiętać, że jest to związek radioaktywny, nie do rutynowego stosowania [22]. Johansson i wsp. [23] przeprowadzili badanie z zastosowaniem ⁵¹Cr-EDTA i paliferminy, w którym oceniali przepuszczalność jelita cienkiego przed kondycjonowaniem do autologicznego HSCT (auto-HSCT) oraz w +4. i +15. dobie po auto-HSCT. Okazało się, że w grupie stosującej paliferminę przepuszczalność jelita była istotnie mniejsza w +4. dobie, co świadczy o skuteczności paliferminy w zapobieganiu GIM. Można również stosować testy wchłaniania cukrów (SAT, *sugar absorption tests*) [24] czy badać stężenie cytruliny we krwi, która jest markerem czynności enterocytów [25]. Zaobserwowano jednak, że wyniki tych testów pozostają z niewyjaśnionej przyczyny nieprawidłowe, pomimo ustąpienia objawów klinicznych zapalenia oraz przywrócenia prawidłowej struktury anatomi-

Tabela 1. Porównanie skal oceny stopnia zaawansowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej

Skala	Stopień 0. (bez zmian)	Stopień 1. (łagodne)	Stopień 2. (umiarkowane)	Stopień 3. (ciężkie)	Stopień 4. (zagrożające życiu)	Stopień 5. (zgon)
WHO	Bez zmian	Bolesność i rumień	Rumień, owrzodzenia, możliwe przyjmowanie stałych pokarmów	Owrodzenia, dieta wyłącznie płynna	Brak możliwości przyjmowania pokarmów/ płynów doustnie	—
NCI-CTC Wywołane chemioterapią	Bez zmian	Bezbołowe owrodzenia, rumień lub słaby ból, brak zmian na błonach śluzowych	Bolesny rumień, owrodzenia, obrzęk, możliwe przyjmowanie i polykanie stałych pokarmów	Bolesny rumień, owrodzenia, obrzęk, niemożliwe polykanie, chory wymaga nawodnienia dożylnego	Ciężkie owrodzenia lub chory wymaga dojelitowego albo pozajelitowego żywienia lub profilaktycznej intubacji	Zgon
NCI-CTC W przebiegu HSCT	Bez zmian	Bezbołowe owrodzenia, rumień lub słaby ból, brak zmian na błonach śluzowych	Bolesny rumień, owrodzenia, obrzęk, możliwe przyjmowanie i polykanie stałych pokarmów	Bolesny rumień, owrodzenia, obrzęk, niemożliwe polykanie, chory wymaga nawodnienia dożylnego	Ciężkie owrodzenia, chory wymaga profilaktycznej intubacji lub udokumentowane aspiracyjne zapalenie płuc	Zgon
NCI-CTC Wywołane radioterapią	Bez zmian	Rumień	Rzekomobloniaste zmiany < 1,5 cm, nieprzylegające	Rzekomobloniaste zmiany > 1,5 cm, przylegające	Owrodzenia, krwawienia niewywołane urazem	Zgon
RTOG Wywołane radioterapią	Bez zmian	Nastrzyknięcia, słaby ból niewymagający leków przeciwbólowych	Wykwy (zmiany plamiste) z surowiczo-krwistą wydzieliną, umiarkowany ból wymagający leków przeciwbólowych	Zlewające się zmiany włóknikowe, ból wymagający narkotycznych leków przeciwbólowych	Owrodzenia, krwawienia lub martwica	—

WHO (World Health Organization) — Światowa Organizacja Zdrowia; NCI-CTC — National Cancer Institute Common Toxicity Criteria; HSCT (haematopoietic stem cell transplantation) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; RTOG — Radiation Therapy Oncology Group

micznej i czynnościowej jelita [26]. Od niedawna istnieje również możliwość przeprowadzenia endoskopowej diagnostyki obrazowej, tak zwanej endoskopii kapsułkowej. Metoda ta w 2003 roku została uznana przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) za metodę z wyboru w diagnostyce patologii jelita cienkiego [27]. Jest metodą nieinwazyjną, bezbolesną i bezpieczną. Przeciwwskazaniami do jej zastosowania są: niedrożność przewodu pokarmowego, układ stymulujący serca (może zakłócić pracę stymulatora) oraz ciąża (nie przeprowadzono badań). Tsirigotis i wsp. [28] przeprowadzili badanie, w którym za pomocą endoskopii kapsułkowej oceniano skuteczność paliferminy w zapobieganiu GIM po auto-HSCT. Endoskopia była wykonywana w + 3. i + 7. dobie po auto-HSCT. Wynik tego badania wskazuje, że palifermina jest skuteczna w zapobieganiu GIM.

Profilaktyka i leczenie

Pomimo istotnego znaczenia klinicznego OM i GIM brakuje obecnie standardów postępowania profilaktycznego i terapeutycznego. Pierwsze zalecenia MASCC (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer*) oraz ISOO (*International Society for Oral Oncology*) dotyczące profilaktyki i leczenia OM i GIM powstały w 2004 roku na podstawie piśmiennictwa spełniającego wymogi medycyny opartej na faktach, opublikowanego w latach 1966–2002. W dwóch pracach, które ukazały się w 2004 roku, zebrano dane dotyczące patofizjologii, epidemiologii, następstw i metod oceny zapalenia przewodu pokarmowego [11] oraz sposobów postępowania profilaktycznego i terapeutycznego [6].

Zalecenia MASCC/ISOO zostały uaktualnione w 2005 roku w Genewie na 17. międzynarodowej konferencji na podstawie piśmiennictwa spełniającego wymogi medycyny opartej na faktach opublikowanego w latach 2002–2005 [18], a w 2009 roku ESMO (*European Society for Medical Oncology*) uzupełniło te rekomendacje [29]. Sposoby postępowania profilaktycznego i terapeutycznego według kryteriów ASCO (*American Society of Clinical Oncology*) są klasyfikowane jako: 1) rekomendowane (poziom wiarygodności danych I i II na podstawie badań randomizowanych, dobrze zaprojektowanych badań doświadczalnych z grupą kontrolną o małym [I] i dużym [II] prawdopodobieństwie wyniku fałszywie

dodatniego lub ujemnego); 2) sugerowane (poziom wiarygodności danych III na podstawie badań doświadczalnych o niedoskonałej metodologii, bez randomizacji, z grupą kontrolną lub bez, kohortowych, kliniczno-kontrolnych oraz poziom wiarygodności danych IV na podstawie wyników badań porównawczych i opisowych lub opisów przypadków); 3) niezalecane. Moc zaleceń określa się jako: A — dane poziomu I lub zgodne dane z licznych badań poziomu II, III, IV; B — na ogół zgodne dane poziomu II, III, IV; C — niezgodne dane poziomu II, III, IV; D — skąpe dane z badań doświadczalnych lub brak takich danych [30].

W postępowaniu profilaktycznym OM istotne są: właściwa pielęgnacja i higiena jamy ustnej oraz uzębienia, stosowanie miękkich szczoteczek do zębów i ich regularna wymiana, zwrócenie uwagi na przejściową nietolerancję laktozy oraz obecność patogennej flory bakteryjnej, wyrównywanie zaburzeń krzepnięcia, łagodzenie suchości (preparaty sztucznej śliny, roztwory sody, pilokarpina, guma do żucia) oraz bólu (miejscowo krioterapia, czyli kostki lodu do ssania oraz roztwory lidokainy na błonę śluzową, a ogólnie morfina), odpowiednie żywienie (właściwa dieta płynna lub żywienie pozajelitowe), wyrównywanie zaburzeń gospodarki wodno-elektrolitowej. W przypadku wystąpienia dolegliwości bólowych u pacjentów poddawanych HSCT zalecane jest wprowadzenie ankiet regularnej oceny intensywności bólu oraz stosowanie morfiny dożylnie, jako środka samokontroli bólu (IA). W zaleceniach sugeruje się wprowadzenie specjalnych protokołów regularnej pielęgnacji i oceny stanu jamy ustnej w celu edukacji pacjenta, aby skutecznie zapobiegać objawom zapalenia i zmniejszać ich nasilenie (IIB).

Szczegółowe i aktualne zalecenia MASCC/ISOO/ESMO dotyczące profilaktyki i leczenia OM i GIM według kryteriów ASCO przedstawiono poniżej [31].

1. Profilaktyka OM w radioterapii:

- sukralfat nie jest zalecany (IIA);
- środki lub leki przeciwinfekcyjne nie są zalecane (IIB), chociaż flukonazol istotnie zmniejszył częstość występowania OM u pacjentów poddawanych radioterapii z powodu nowotworu głowy i szyi (45% v. 15%) [32];
- blokada w linii centralnej z naświetlaniem trójwymiarowym jest zalecana (IIB);

- benzydamina (niesteroidowy lek przeciwpalny) stosowana miejscowo u chorych z nowotworami głowy i szyi leczonych umiarkowanymi dawkami promieni jest zalecana (IA);
 - chlorheksydyna (antyseptyk) stosowana miejscowo u chorych z nowotworami głowy i szyi poddawanych radioterapii nie jest zalecana (IIB).
2. Profilaktyka OM w chemioterapii:
 - doustna krioterapia przez 30 minut u chorych otrzymujących bolus 5-fluorouracylu jest zalecana (IIA);
 - doustna krioterapia przez 20–30 minut u chorych otrzymujących bolus edotrekstatu jest sugerowana (IVB);
 - acyklowir lub jego analogi nie są zalecane (IIB);
 - palifermina 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc. przez 3 dni u pacjentów otrzymujących bolus 5-fluorouracylu i leukoworynę jest sugerowana (IIB).
 3. Leczenie OM w chemioterapii — chlorheksydyna stosowana miejscowo nie jest zalecana (IIA).
 4. Profilaktyka OM w HSCT \pm TBI:
 - palifermina u chorych poddawanych TBI i auto-HSCT w chorobach hematologicznych jest zalecana (IA);
 - miejscowa krioterapia u chorych otrzymujących duże dawki melfalanu jest zalecana (IIA);
 - pentoksyfilina nie jest zalecana (IIB);
 - płukanie jamy ustnej roztworami czynnika wzrostu granulocytów (G-CSF, *granulocyte-colony stimulating factor*) nie jest zalecane (IIC);
 - niskoenergetyczna terapia laserowa, czyli biostymulacja laserowa (LLLT, *low-level laser therapy*), jest sugerowana (IIB).
 5. Profilaktyka GIM w radioterapii:
 - amifostyna (antyoksydant) w dawce co najmniej 340 mg/m^2 u pacjentów z rakiem odbytu w celu zapobiegania zapaleniu odbytu jest sugerowana (IIIB);
 - 500 mg sulfasalazyny doustnie 2 razy dziennie w celu zredukowania częstości i ciężkości enteropatii u chorych poddawanych radioterapii miednicy jest sugerowane (IIB);
 - sukralfat doustnie nie jest zalecany — może być przyczyną działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, na przykład krwawień, a nie zapobiega biegunce u chorych z nowotworami w obrębie miednicy poddawanych radioterapii (IA);
 - sulfasalazyna i jej analogi — mesalazyna i olsalazyna — nie są zalecane (IA).
 6. Leczenie GIM w radioterapii — wlewki doodbytnicze sukralfatu jako terapia wspomagająca w leczeniu przewlekłego zapalenia odbytu, będącego powikłaniem radioterapii, są sugerowane (IIIB).
 7. Profilaktyka GIM w chemioterapii i HSCT:
 - glutamina dożylna nie jest zalecana (IIIC) [33];
 - glutamina w postaci zawiesiny doustnej jest w III fazie badań randomizowanych oceniających jej skuteczność w profilaktyce i leczeniu OM w trakcie chemioterapii raka piersi z zastosowaniem antracyklin [34];
 - ranitydyna lub omeprazol w zapobieganiu bólu żołądka u pacjentów leczonych cyklofosfamidem, metotreksatem, 5-fluorouracylem są zalecane (IIA);
 8. Leczenie GIM po chemioterapii i/lub HSCT:
 - oktreotydyd w dawce 100 mg podskórnie 2 razy dziennie jest zalecany, jeśli loperamid nie jest skuteczny w kontroli biegunki (IIA);
 - pazyreotydyd okazał się obiecującym inhibitorem egzokrynnej czynności trzustki w badaniach na modelach zwierzęcych po zastosowaniu TBI [35].
 9. Profilaktyka GIM w skojarzonej chemio- i/lub radioterapii — amifostyna w profilaktyce zapalenia przełyku u chorych poddawanych chemio- i/lub radioterapii z powodu niedrobnokomórkowego raka płuc jest sugerowana (IIIC).

Ponieważ palifermina została zatwierdzona przez FDA i była powodem uaktualnienia zaleceń MASCC/ISOO/ESMO, należy jej poświęcić więcej uwagi. Polifermina jest rekombinowanym ludzkim czynnikiem wzrostu keratynocytów 1 (KGF-1, *keratinocyte growth factor 1*) i czynnikiem wzrostu fibroblastów 7 (FGF-7, *fibroblast growth factor 7*). Jest to białko złożone ze 140 aminokwasów o masie cząsteczkowej 16,3 kDa, wytwarzane metodą rekombinacji DNA przez bakterie *E. coli*. Charakteryzuje się aktywnością biologiczną odpowiadającą endogennemu KGF, ale większą stabilnością cząsteczki. Wiąże się z receptorami keratynocytów, fibroblastów, komórek nabłonkowych (przewodu pokarmowego, grasicy) i stymuluje proliferację oraz różnicowanie tych komórek. Stymuluje również procesy cytoprotekcyjne, w tym uaktywnia en-

zymy antyoksydacyjne, zmniejsza wydzielanie cytokin prozapalnych i ekspresję cząsteczek adhezyjnych oraz reguluje procesy apoptozy. Zalecana jest w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę (maks. 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./d.) przez 6 dni (6 dawek) w profilaktyce OM u pacjentów powyżej 18. roku życia z chorobami nowotworowymi układu krwiotwórczego poddanych chemio- i/lub radioterapii mieloablacyjnej i auto-HSCT (IA), a w dawce 40 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę przez 3 dni u chorych otrzymujących bolus 5-fluorouracylu (IIB) w celu zmniejszenia częstości występowania, skrócenia czasu trwania i złagodzenia ciężkości OM. Mimo tych zaleceń pojawiają się doniesienia, że dawka paliferminy powinna być jednak dostosowana do schematu leczenia mieloablacyjnego, z uwagi na małą skuteczność i znacznie nasilone działania niepożądane [36]. W związku z tym palifermina jest wciąż przedmiotem badań, nie tylko w kontekście skuteczności i bezpieczeństwa, ale również wpływu na układ immunologiczny (regenerację nabłonka grasicy i GvHD), częstości występowania wtórnych nowotworów po HSCT, bezpieczeństwa stosowania w profilaktyce OM w trakcie leczenia nowotworów niehematologicznych oraz zastosowania w allo-HSCT [37], w tym u chorych poniżej 18. roku życia. Bezpieczeństwo stosowania paliferminy w nowotworach niehematologicznych jest przedmiotem szczególnie intensywnie prowadzonych badań. Istnieje bowiem potencjalne ryzyko, że podobnie jak inne czynniki wzrostu może pobudzać wzrost komórek nowotworowych guzów litych. Jak dotąd ustalono, że palifermina jest bezpieczna u chorych z rakiem jelita grubego (mediana czasu obserwacji: 14,5 mies.) [38].

Na podstawie najważniejszych dotychczasowych doniesień [39–43] wydaje się, że palifermina w dawce 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę, podawana według schematu 6-dniowego, jest dobrze tolerowana i bezpieczna u pacjentów powyżej 18. roku życia poddawanych auto- i allo-HSCT oraz nie wpływa na regenerację układu krwiotwórczego po HSCT. Jej zastosowanie wiąże się ze znaczącą klinicznie i statystycznie redukcją czasu trwania i występowania ciężkiego OM 3.–4. stopnia według WHO. U chorych stosujących paliferminę obserwowano istotną poprawę w zakresie zmniejszenia zapotrzebowania na leki przeciwbólowe (również narkotyczne) i żywienia pozajelitowe. Palifermina nie wpływa na częstość ani ciężkość ostrej i przewlekłej GvHD. Dotychczas ukazało się tylko jedno doniesienie o możliwości zastosowania paliferminy u chorych poniżej 18. roku życia. W I fazie

badania grupy kanadyjskiej palifermina w dawce 80 $\mu\text{g}/\text{kg}$ mc./dobę wydaje się skuteczna i bezpieczna u chorych w tej grupie wiekowej poddanych allo-HSCT, ale sformułowanie ostatecznych wniosków i rekomendacji będzie możliwe po zakończeniu badania [44].

Istnieje jeszcze wiele leków i środków, które nie są objęte zaleceniami. W zapobieganiu i złagodzeniu objawów OM skuteczny okazał się *Caphosol*. Jest to doskonale tolerowany roztwór elektrolitowy o działaniu nawilżającym i dezynfekującym błonę śluzową jamy ustnej, służący do płukania jamy ustnej 4–10 razy dziennie. W skład *Caphosolu* wchodzi jony fosforanowe (główny budulec nabłonka błony śluzowej utrzymujący prawidłowe pH w jamie ustnej oraz chroniący przed infekcjami) oraz jony wapnia (biorą udział w kaskadzie krzepnięcia i regeneracji tkanki). Wyniki badań wskazują, że *Caphosol* redukuje częstość, ciężkość i czas trwania OM u pacjentów poddawanych HSCT [45].

Wiele cytokin i czynników wzrostu znajduje się w fazie badań przedklinicznych lub klinicznych, oceniających ich skuteczność w profilaktyce/leczeniu OM i/lub GIM w trakcie chemio- i/lub radioterapii [46]. Najważniejsze z nich to między innymi veldfermina (FGF-20), która jest w II fazie badań randomizowanych oceniających jej skuteczność w profilaktyce OM po auto-HSCT [47], oraz repifermina (KGF-2, FGF-10). Próby kliniczne z repiferminą zostały przerwane w II fazie, ponieważ okazała się nieefektywna, a jej ostateczna ocena będzie możliwa po przeprowadzeniu badań randomizowanych [48, 49]. Z kolei ATL-104 do płukania jamy ustnej jest mitogenem komórek nabłonkowych przewodu pokarmowego skutecznym w OM w przebiegu allo-HSCT [50]. Poza tym w badaniach klinicznych są oceniane inne środki o działaniu przeciwzapalnym, na przykład antyoksydant (N-acetylocysteina, RK0202) [51] czy histamina w postaci żelu do stosowania miejscowego [52].

Różnicowanie

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej lub żołądka i jelit należy różnicować przede wszystkim z występowaniem GvHD w przypadku allo-HSCT oraz z neutropenicznym zapaleniem jelit. Zapalenie w obrębie przewodu pokarmowego może predysponować do wystąpienia ostrej GvHD [53]. W obu

Tabela 2. Porównanie zapalenia błony śluzowej jako powikłania chemo-/radioterapii i w przebiegu reakcji przeszczep przeciw gospodarzowi

	Patogeneza	Objawy kliniczne	Profilaktyka/leczenie
Ostra GvHD	Trójfazowy proces (chemioterapia i TBI indukują zapalenie): <ul style="list-style-type: none"> lipopolisacharydy, endotoksyny uwalniane z błony śluzowej jelit inicjują wydzielanie cytokin: TNFa, Il-1, Il-2, 12 (mediatory GvHD) komórki dendrytyczne i makrofagi biorcy prezentują obce antygeny i uwalniają cytokiny (Il-2, IFNg) aktywacja limfocytów T dawcy 	U 40–55% chorych; rzadko zajęty sam przewód pokarmowy, równocześnie skóra, może być także zajęta wątroba. Pierwsze objawy po 2–3 tyg. po podaniu krwiotwórczych komórek macierzystych, w trakcie regeneracji układu krwiotwórczego, ale mogą wystąpić w dowolnym momencie po HSCT. Objawy ze strony przewodu pokarmowego: zapalenie jamy ustnej, wodnista biegunka, nudności, wymioty, ból brzucha, niedrożność jelit	Leczenie w stopniu I 2., palifermina w pierwszej fazie zapalenia, leki immunosupresyjne (cyklosporyna A, kortykosteroidy, ewentualnie terapia II rzutu, m.in. przeciwciała monoklonalne i poliklonalne), leki przeciwbólowe
Przewlekła GvHD	Autoimmunologiczny proces, zaburzenie tolerancji immunologicznej i proliferacja limfocytów T dawcy rozpoznających antygeny biorcy (mniejsze antygeny zgodności tkankowej) jako obce; pobudzenie fibroblastów i syntezy kolagenu	Objawy ze strony dowolnego układu, narządu przypominające choroby autoimmunologiczne; liszaj płaski (objaw diagnostyczny), suchość błon śluzowych (objaw wyróżniający), zapalenie jamy ustnej (objawy wspólne dla ostrej i przewlekłej GvHD); bez ograniczeń czasowych po HSCT	Leki immunosupresyjne, ECP lub PUVA, terapia wspomagająca (profilaktyka infekcji)
OM po chemo-/radioterapii	Pięcioletni proces — jw.	Najczęściej w okresie neutropenii	Palifermina, leki przeciwbólowe i in.

GvHD (*graft v. host disease*) — choroba przeszczep przeciw gospodarzowi; TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; TNFa (*tumor necrosis factor alpha*) — czynnik martwicy nowotworów alfa; Il — interleukina; IFNg — interferon g; HSCT (*hematopoietic stem cell transplantation*) — przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; ECP (*extracorporeal photopheresis*) — fotofereza pozaustrojowa; PUVA (*psoralen ultra-violet A*); — klasyczna fotochemioterapia z wykorzystaniem doustnych psoralenów; OM (*oral mucositis*) — zapalenie jamy ustnej

procesach występują te same fazy wstępne, czyli uszkodzenie tkanek przez wysokodawkowaną chemioterapię kondycjonującą, a następnie „burza” cytokin. W przypadku GvHD cytokiny aktywują alloreaktywne limfocyty T, które odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie GvHD. Proces ten może obejmować cały przewód pokarmowy, a zmiany w jamie ustnej występują w 80% przypadków i mogą przypominać OM. W tabeli 2 przedstawiono różnicowanie GvHD i OM jako powikłania chemo-/radioterapii.

Neutropeniczne zapalenie jelit jest uszkodzeniem błony śluzowej przewodu pokarmowego powstałym w przebiegu choroby i/lub leczenia, i wtórnego jej zakażenia w okresie neutropenii [54, 55]. Czynnikiem etiologicznym są: bakterie Gram-ujemne, grzyby (najczęściej *Can-*

didia spp.) oraz wirusy enteropatyczne. U chorych poddanych allo-HSCT neutropeniczne zapalenie jelit jest zwykle wywołane przez cytomegalowirusa (CMV, *cytomegalovirus*), adenowirusy, rotawirusy lub astrowirusy. Tylko u pojedynczych chorych leczonych z powodu ostrej białaczki stwierdzono neutropeniczne zapalenie jelit o etiologii CMV [54].

Odrębną kwestią jest zakażenie wywołane przez *Clostridium difficile*, najczęstszą przyczynę biegunki poantybiotykowej. Zakażenie to występuje u 7% chorych poddawanych chemioterapii i może współistnieć z neutropenicznym zapaleniem jelit, stanowiąc problem diagnostyczno-terapeutyczny [54].

Neutropeniczne zapalenie jelit jest stwierdzane u 0,8–26% dorosłych chorych w analizach retrospektywnych, u dzieci czę-

ściej (w badaniach autopsyjnych do 46%), a najczęściej u chorych na ostre białaczki poddanych agresywnej chemioterapii [54, 56]. Gorschluter i wsp. [56] określili kryteria diagnostyczne i kliniczno-radiologiczne pozwalające na ustalenie rozpoznania neutropenicznego zapalenia jelit. Należą do nich: gorączka powyżej 38,5°, wystąpienie przynajmniej jednego objawu brzuszego (m.in. dolegliwości bólowych, obrony mięśniowej, wymiotów, biegunki, cech niedrożności), pogrubienie ściany jelita powyżej 4 mm w tomografii komputerowej lub ultrasonografii jamy brzusznej. W innym badaniu przeprowadzonym wśród dzieci i nastolatków poddawanych chemioterapii pogrubienie ściany jelita równe 3 mm lub więcej było uważane za kryterium diagnostyczne [57]. Najpewniejszą metodą, ale obarczoną ryzykiem perforacji i krwawienia, jest badanie histopatologiczne biopsji ściany jelita i potwierdzenie infiltracji ściany jelita przez patogeny, jej obrzęku i martwicy. Oczywiście uzupełnieniem diagnostyki są badania mikrobiologiczne krwi i stolca w celu poszukiwania czynnika etiologicznego.

W terapii neutropenicznego zapalenia jelit należy stosować antybiotyki o szerokim spektrum, w tym karbapanemy, piperacylinę z tazobaktamem, cefalosporyny III lub IV generacji z metronidazolem, leki przeciwwrzębicze i przeciwwirusowe, żywienie pozajelitowe, inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza w przypadku choroby wrzodowej, zapalenia błony śluzowej żołądka czy u leczonych kortykosteroidami. Można rozważyć zastosowanie G-CSF. Postępowanie chirurgiczne wdraża się w przypadku perforacji przewodu pokarmowego, niedrożności, rozlanego zapalenia otrzewnej, krwawienia nieustępującego pomimo wyrównywania zaburzeń krzepnięcia [54]. Cunnigham i wsp. [58] stwierdzili, że wczesne wdrożenie leczenia chirurgicznego w neutropenicznym zapaleniu jelit oraz wycięcie odcinka jelita objętego zapaleniem i martwicą może być postępowaniem ratującym życie.

Rokowanie w neutropenicznym zapaleniu jelit jest niepomyślne, śmiertelność szacuje się na aż 50%, a w przypadku etiologii grzybiczej nawet 80% [54]. Wcześniejsze zastosowanie arabinozydu cytozyny oraz stwierdzenie pogrubienia ściany jelita w badaniach obrazowych o co najmniej 10 mm istotnie pogarszają rokowanie i zwiększają ryzyko zgonu z powodu tego powikłania [57].

NUDNOŚCI I WYMIOTY

Nudności i wymioty towarzyszące chemio- i/lub radioterapii są efektem pobudzenia przez mediatory chemiczne szeregu receptorów zlokalizowanych ośrodkowo w centralnym układzie nerwowym i obwodowo w zakończeniach nerwowych w przewodzie pokarmowym, sercu oraz przedsionku błędnika. Do receptorów tych zalicza się: receptory serotoninowe (5-HT₃ i 5-HT₄), dopaminowe (D₂), histaminowe (H₁), muskarynowe (M), opioidowe, neurokininowe (NK₁). W związku z tym zapobieganie nudnościom i wymiotom, i ich leczenie wiąże się z blokadą tych receptorów, czyli zastosowaniem ich antagonistów [59].

Leki przeciwwymiotne pogrupowano na:

- leki o największym wskaźniku terapeutycznym (w tym antagoniści 5-HT₃, NK₁ oraz kortykosteroidy);
- leki o mniejszym wskaźniku terapeutycznym (w tym antagoniści D₂, butyrofenony, fenotiazyny, kannabinoidy);
- leki wspomagające (w tym benzodiazepiny i leki przeciwhistaminowe).

Cytostatyki charakteryzują się różną siłą emetogennego działania i można je pogrupować w zależności od ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów (tab. 3). Profilaktyka (tab. 4, 5) i leczenie wczesnych (ujawniających się w ciągu 24 godzin od chemioterapii) oraz późnych (ujawniających się po 24 godzinach od zakończenia chemioterapii) nudności i wymiotów u dorosłych zostały uwzględnione w zaleceniach MASCC/ESMO opracowanych w 2009 roku na konferencji w Perugii [60]. W grupach najwyższego ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów w trakcie chemioterapii znajdują zastosowanie leki o największym wskaźniku terapeutycznym. Odrębne zalecenia dotyczą profilaktyki nudności i wymiotów towarzyszących radioterapii, gdyż w tym przypadku ryzyko ich wystąpienia i stopień nasilenia zależą przede wszystkim od napromienianej okolicy ciała (tab. 6).

PODSUMOWANIE

Zaburzenia przewodu pokarmowego są poważnym i częstym działaniem niepożądanym terapii przeciwnowotworowej o istotnych następstwach klinicznych. Postęp, jaki obserwuje się w ostatnim okresie w poznaniu pato-

Tabela 3. Ryzyko wystąpienia nudności i wymiotów w zależności od zastosowanego cytostatyku dożylnego

Wysokie (> 90% chorych)	Umiarkowane (30–90% chorych)	Niskie (10–30% chorych)	Minimalne (< 10% chorych)
Cisplatyna	Arabinozyd cytozyny	Arabinozyd cytozyny	Bleomycyna
Streptozocyna	(> 1000 mg/m ²)	(≤1000 mg/m ²)	Busulfan
Cyklofosfamid (t 1500 mg/m ²)	Karboplatyna	5-fluorouracyl	Kladrybina
Karmustyna	Cyklofosfamid (< 1500 mg/m ²)	Mitoksantron	Fludarabina
Dakarbazyna	Ifosfamid	Topotekan	Winkrystyna
Mechloretamina	Alemtuzumab	Metotreksat	Winblastyna
	Bendamustyna	Doksorubicyna	Bewacizumab
	Doksorubicyna	liposomalna	
	Daunorubicyna	Docetaksel	
	Epirubicyna	Paklitaksel	
	Idarubicyna	Mitomycyna	
	Klofarabina	Gemcytabina	
	Irinotekan	Temsirolimus	
	Azacytydyna	Bortezomib	
		Iksabepilon	
		Cetuksymab	
		Trastuzumab	
		Panitumumab	

Tabela 4. Profilaktyka wczesnych nudności/wymiotów po chemioterapii

Grupa ryzyka	Leczenie
Wysokie ryzyko	5-HT3 + DEX + FOS (APR) (IA)
Antracykliny + cyklofosfamid (A + C)	5-HT3 + DEX + FOS (APR) (IA)
Pośrednie ryzyko (inne niż A + C)	PALO + DEX (IIB)
Niskie ryzyko	DEX lub 5-HT3, lub D2 (III, IVD)
Minimalne ryzyko	Bez profilaktyki (VD)

5-HT3 — antagonist receptoru serotoninowego; DEX — deksametazon; FOS (APR) — fosaprepitant (aprepitant); PALO — palonosetron; D2 — antagonist receptoru dopaminowego

Tabela 5. Profilaktyka późnych nudności/wymiotów po chemioterapii

Grupa ryzyka	Leczenie
Wysokie ryzyko	DEX + FOS (APR) (IIA)
Antracykliny + cyklofosfamid (A + C)	FOS (APR) (IIB)
Pośrednie ryzyko (inne niż A + C)	DEX (IIB)
Niskie ryzyko	Bez profilaktyki
Minimalne ryzyko	Bez profilaktyki

DEX — deksametazon; FOS (APR) — fosaprepitant (aprepitant)

Tabela 6. Ryzyko wystąpienia nudności/wymiotów po radioterapii

Ryzyko	Napromieniana okolica	Profilaktyka
Wysokie (> 90% chorych)	TBI, napromienianie układu chłonnego	5-HT3 (IIB) + DEX (IIIC)
Pośrednie (60–90% chorych)	Brzuch (nadbrzusze), napromienianie połowy ciała	5-HT3 (IIA) + ewentualnie DEX (IIB)
Niskie (30–60% chorych)	Ośrodkowy układ nerwowy, głowa i szyja, klatka piersiowa, miednica	5-HT3 (IIIB)
Minimalne (< 30% chorych)	Kończyny, pierś	D2 lub 5-HT3 (IVD)

TBI (*total body irradiation*) — napromienianie całego ciała; 5-HT3 — antagonistę receptora serotoninowego; DEX — deksametazon; D2 — antagonistę receptora dopaminowego

genezy tych zaburzeń na poziomie komórkowym i molekularnym, wytycza nowe kierunki terapeutyczne. W powszechnie obowiązujących zaleceniach pojawiły się leki o potwier-

dzonej skuteczności przeciwzapalnej lub przeciwwymiotnej. Aktywnie prowadzone są badania nad kolejnymi metodami umożliwiającymi skuteczną profilaktykę i leczenie tych powikłań.

Piśmiennictwo

- Sonis S.T. The pathobiology of mucositis. *Nat. Rev. Cancer* 2004; 30: 277–284.
- Nicola P., Romani C., Cupelli L. i wsp. Mucositis in patients with hematologic malignancies: an overview. *Haematologica* 2007; 92: 222–231.
- Elting L.S., Cooksley C., Chambers M., Cantor S.B., Manzullo E., Rubenstein E.B. The burdens of cancer therapy. *Clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. Cancer* 2003; 98: 1531–1539.
- Bellm L.A., Epstein J.B., Rose-Ped A., Martin P., Fuchs H.J. Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 2000; 8: 33–39.
- Elting L.S., Keefe D.M., Sonis S.T. i wsp. Patient-reported measurements of oral mucositis in head and neck cancer patients treated with radiotherapy with or without chemotherapy: demonstration of increased frequency, severity, resistance to palliation, and impact on quality of life. *Cancer* 2008; 113: 2704–2713.
- Rubenstein E.B., Peterson D.E., Schubert M. i wsp. Clinical practice guidelines for prevention and treatment of cancer therapy-induced oral and gastrointestinal mucositis. *Cancer* 2004; 100: 2026–2046.
- Lalla R.V., Sonis S.T., Peterson D.E. Management of oral mucositis in patients with cancer. *Dent. Clin. North Am.* 2009; 52: 61–77.
- Cutler C., Li S., Kim H.T. i wsp. Mucositis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a cohort study of methotrexate- and non-methotrexate-containing graft versus host disease prophylaxis regimens. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 383–388.
- Martino M., Morabito F., Console G. i wsp. Differences in transplant-related complications between hematologic malignancies and solid tumors receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Tumori* 2003; 89: 385–390.
- Barasch A., Peterson D.E. Risk factors for ulcerative oral mucositis in cancer patients: unanswered questions. *Oral Oncol.* 2003; 39: 91–100.
- Sonis S.T., Elting L.S., Keefe D.M. i wsp. Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury. *Cancer* 2004; 100: 1995–2025.
- Evans W.E., McLeod H.L. Pharmacogenomics, drug disposition, drug targets and side effects. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 538–549.
- Robien K., Schubert M.M., Chay T. i wsp. Methylenetetrahydrofolate reductase and thymidylate synthase genotypes modify oral mucositis severity following hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 799–800.
- Keefe D.M. Mucositis management in patients with cancer. *Support Cancer Therapy* 2006; 3: 154–157.
- Woo S.B., Sonis S.T., Monopoli M.M., Sonis A.L. A longitudinal study of oral ulcerative mucositis in bone marrow transplant recipients. *Cancer* 1993; 72: 1612–1617.
- Sonis S.T., Oster G., Fuchs H. i wsp. Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19: 2201–2205.
- Keefe D.M. Gastrointestinal mucositis: a new biological model. *Support Care Cancer* 2004; 12: 6–9.
- Keefe D.M., Schubert M.M., Elting L.S. i wsp. Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 2007; 109: 820–831.
- Micozzi A., Cartoni C., Monaco M., Martino P., Zittoun R., Manderli F. High incidence of infectious gastrointestinal complications observed in patients with acute myeloid leukemia receiving intensive chemotherapy for first induction of remission. *Support Care Cancer* 1996; 4: 294–297.
- Vera-Llonch M., Oster G., Ford C.M., Lu J., Sonis S. Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 2007; 15: 491–496.

21. Selby P., McElwain T.J., Crofts M., Lopes N., Mundy J. 51 Cr-EDTA test for intestinal permeability. *Lancet* 1984; 2: 38–39.
22. Bjarnason I., O'Morain C., Levi A.J., Peters T.J. Absorption of 51 chromium-labeled ethylenediaminetetraacetate in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1983; 85: 318–322.
23. Johansson J.E., Haseus B., Johansson P., Eklöf C., Ohman D., Stockelberg D. Gut protection by palifermin during autologous haematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 807–811.
24. Uil J.J., van Elburg R.M., van Overbeek F.M., Mulder C.J., Van-Berge-Henegouwen G.P., Heymans H.S. Clinical implications of the sugar absorption test: intestinal permeability test to assess mucosal barrier function. *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1997; 223: 70–78.
25. Langner S., Staber P., Radspieler G. i wsp. Palifermin reduces oral mucositis and enhances the recovery of intestinal mucosa measured by citrulline serum levels in allogeneic and autologous stem cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: S73.
26. Bow E.J., Loewen R., Cheang M.S., Shore T.B., Rubinger M., Schacter B. Cytotoxic therapy-induced D-xylose malabsorption and invasive infection during remission-induction therapy for acute myeloid leukemia in adults. *J. Clin. Oncol.* 1997; 15: 2254–2261.
27. Bednarczuk A., Rydzewska G. Endoskopia kapsułkowa — nadal nowość czy już standard w diagnostyce gastroenterologicznej. *Pol. Merk. Lek.* 2009; 26: 506–511.
28. Tsigotis P., Triantafyllou K., Kirkas K. i wsp. Keratinocyte growth factor is effective in the prevention of intestinal mucositis in patients with hematological malignancies treated with high-dose chemotherapy and autologous hematopoietic SCT: a video-endoscopy capsule study. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 337–343.
29. Peterson D.E., Bensadoun R.-J., Roila F. Management of oral and gastrointestinal mucositis: ESMO clinical recommendations. *Ann. Oncol.* 2009; 20: 174–177.
30. Somerfield M., Padberg J., Pfister D. ASCO clinical practice guidelines: process, progress, pitfalls and prospects. *Classic Papers Current Comments* 2000; 4: 881–886.
31. The Mucositis Study Group of MASCC/ISOO (2005). Summary of evidence-based clinical practice guidelines for care of patients with oral and gastrointestinal mucositis (2005 update). <http://www.mascc.org>
32. Nicolatou-Galitis O., Velegraki A., Sotiropoluou-Lontou A. i wsp. Effect of fluconazole antifungal prophylaxis on oral mucositis in head and neck cancer patients receiving radiotherapy. *Support Care Cancer* 2006; 14: 44–51.
33. Pytlík R. Standardized parenteral alanyl-glutamine dipeptide supplementation is not beneficial in autologous transplant patients: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *Bone Marrow Transplant.* 2002; 20: 953–961.
34. Peterson D.E., Jones J.B., Petit R.G. Phase III study: randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 2007; 109: 322–331.
35. Fu Q., Berbee M., Boerma M., Wang J., Schmid H.A., Hauer-Jensen M. The somatostatin analog SOM230 (pasireotide) ameliorates injury of the intestinal mucosa and increases survival after total body irradiation by inhibiting exocrine pancreatic secretion. *Radiat. Res.* 2009; 171: 698–707.
36. Verhagen M.P.M., Wonderegem M.J., Visser O. Palifermin dose should be adjusted to different therapy regimens. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 665.
37. van der Velden W.J.F.M., Herbers A.H.E., Blijlevens N.M.A. Palifermin in allogeneic HSCT: many questions remain. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 85–86.
38. Rosen L.S., Abdi E., Davis I.D. i wsp. Palifermin reduces the incidence of oral mucositis in patients with metastatic colorectal cancer treated with fluorouracil-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 5194–5200.
39. Spielberger R., Stiff P., Bensinger W. i wsp. Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 10–18.
40. Blazar B.R., Weisdorf D.J., DeFor T. i wsp. A phase I/II randomized, placebo-control trial of Palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). *Blood* 2006; 108: 3216–3221.
41. Nasilowska-Adamska B., Rzepecki P., Manko J. i wsp. The significance of palifermin (Kepivance) in reduction of oral mucositis incidence and acute graft versus host disease in patients with hematological diseases undergoing hematopoietic stem cell transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2007; 40: 983–988.
42. Langner S., Staber P.B., Schub N. i wsp. Palifermin reduces incidence and severity of oral mucositis in allogeneic stem-cell transplant recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2008; 42: 275–279.
43. Levine J.E., Blazar B.R., DeFor T., Ferrara J.L., Weisdorf D.J. Long-term follow-up of a phase I/II randomized, placebo-controlled trial of palifermin to prevent graft-versus-host disease (GVHD) after related donor allogeneic hematopoietic cell transplantation (HCT). *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2008; 14: 1017–1021.
44. Morris J., Neudorf S., Moore T. i wsp. A phase 1 dose-escalation study to evaluate the safety and pharmacokinetics of palifermin in pediatric subjects with acute leukemias undergoing myeloablative therapy and allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2010; 16: S256–S257.
45. Papas A.S., Clark R.E., Martuscelli G., O'Loughlin K.T., Johansen E., Miller K.B. A prospective, randomized trial for the prevention of mucositis in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 31: 705–712.
46. von Bültzingslöwen I., Brennan M.T., Spijkerver F.K.L. i wsp. Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrointestinal mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 519–527.
47. Schuster M.W., Shore T.B., Harpel J.G. i wsp. Safety and tolerability of velafermin (CG 53135-05) in patients receiving high-dose chemotherapy and autologous peripheral blood stem cell transplant. *Support Care Cancer* 2008; 16: 477–484.
48. Prince H.M., Regester G., Gates P. i wsp. A phase Ib clinical trial of PV701, a milk derived protein extract, for the prevention and treatment of oral mucositis in patients undergoing high-dose BEAM chemotherapy. *Biol. Blood Marrow Transplant.* 2005; 11: 512–520.
49. Freytes C.O., Ratanatharathu V., Taylor C. i wsp. Phase I/II randomized trial evaluating the safety and clinical effects of repifermin administered to reduce mucositis in patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplantation. *Clin. Cancer Res.* 2004; 10: 8318–8324.
50. Hunter A., Mahendra P., Wilson K. i wsp. Treatment of oral mucositis after peripheral blood SCT with ATL-104 mouth-

- wash: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 43: 563–569.
51. Lalla R.V., Schubert M.M., Bensadoun R.-J., Keefe D. Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 2006; 14: 558–565.
 52. Elad S., Ackerstein A., Bitan M. i wsp. A prospective, double-blind phase II study evaluating the safety and efficacy of a topical histamine gel for the prophylaxis of oral mucositis in patients post hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2006; 37: 757–762.
 53. Blijlevens N.M.A., Donnelly J.P., De Pauw B.E. Mucosal barrier injury: biology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy. *Bone Marrow Transplant.* 2000; 25: 1269–1278.
 54. Nowicki A., Gil L., Komarnicki M. Neutropeniczne zapalenie jelit. *Acta Haematol. Pol.* 2010; 41: 15–20.
 55. Davila L.M. Neutropenic enterocolitis. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 2006; 22: 44–47.
 56. Gorschluter M., Mey U., Strahl J. i wsp. Neutropenic enterocolitis in adults: systematic analysis of evidence quality. *Eur. J. Haematol.* 2005; 75: 1–13.
 57. Rizzatti M., Brandalise S.R., de Azevedo A.C., Pinheiro V.R., Aquiar Sdos S. Neutropenic enterocolitis in children and young adults with cancer: prognostic value and of clinical and image findings. *Pediatr. Hematol. Oncol.* 2010; 27: 462–470.
 58. Cunnigham S.C., Fakhry K., Bass B.L., Napolitano M. Neutropenic enterocolitis in adults: case series and review of the literature. *Dig. Dis. Sci.* 2005; 50: 215–220.
 59. Navari R.M. Pharmacological management of chemotherapy-induced nausea and vomiting: focus on recent developments. *Drugs* 2009; 69: 515–533.
 60. Roila F., Herrstedt J., Aapro M. i wsp. On behalf of the ESMO&MASCC Guidelines Working Group. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann. Oncol.* 2010; 21: 232–243.
 1. Global surveillance and control of hepatitis C. Report of a WHO Consultation organized in collaboration with the Viral Hepatitis Prevention Board, Antwerp, Belgium. *J. Viral Hepat.* 1999; 6: 35–47.
 2. Juszczyk J. Hepatitis C: to, co najważniejsze. *Przew. Lek.* 2004; 10: 74–79.
 3. Louie K.S., Micallef J., Pimenta J. i wsp. Prevalence of thrombocytopenia among patients with chronic hepatitis C: a systematic review. *J. Viral Hepat.* 2011; 18: 1–7.
 4. Liebman H.A. Viral-associated immune thrombocytopenic purpura. *Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program* 2008: 212–218.
 5. Stasi R., Willis F., Shannon M. i wsp. Infectious causes of chronic immune thrombocytopenia. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2009; 23: 1275–1297.
 6. Zhang W., Nardi M., Borkowsky W. i wsp. Role of molecular mimicry of hepatitis C virus protein with platelet GPIIIa in hepatitis C-related immunologic thrombocytopenia. *Blood* 2009; 113: 4086–4093.
 7. Rajan S., Espina B., Liebman H. Hepatitis C virus-related thrombocytopenia: clinical and laboratory characteristics compared with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2005; 129: 818–824.
 8. McHutchison J., Dusheiko G., Shiffman M. i wsp. Etlrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N. Engl. J. Med.* 2007; 357: 2227–2236.
 9. Kaslow R., Phair J., Friedman H. i wsp. Infection with the human immunodeficiency virus: clinical manifestations and their relationship to immune deficiency. A report from the Multicenter AIDS Cohort Study. *Ann. Intern. Med.* 1987; 107: 474–480.
 10. Sloand E., Klein H., Banks S. i wsp. Epidemiology of thrombocytopenia in HIV infection. *Eur. J. Haematol.* 1992; 48: 168–172.
 11. Sullivan P., Hanson D., Chu S. i wsp. Surveillance for thrombocytopenia in persons infected with HIV: results from the Multistate Adult and Adolescent Spectrum of Disease Project. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.* 1997; 14: 374–379.
 12. Mientjes G., van Ameijden E., Mulder J. i wsp. Prevalence of thrombocytopenia in HIV-infected and non-HIV infected drug users and homosexual men. *Br. J. Haematol.* 1992; 82: 615–619.
 13. Ragni M., Bontempo F., Myers D. i wsp. Hemorrhagic sequelae of immune thrombocytopenic purpura in human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs. *Blood* 1990; 75: 1267–1272.
 14. Servais J., Nkoghe D., Schmit J. i wsp. HIV-associated hematologic disorders are correlated with plasma viral load and improve under highly active antiretroviral therapy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2001; 28: 221–225.
 15. Landonio G., Cinque P., Nosari A. i wsp. Comparison of two dose regimens of zidovudine in an open, randomized, multicentre study for severe HIV-related thrombocytopenia. *AIDS* 1993; 7: 209–212.
 16. Oksenhendler E., Bierling P., Ferchal F. i wsp. Zidovudine for thrombocytopenic purpura related to human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 365–368.
 17. Cinque P., Landonio G., Lazzarin A. i wsp. Long-term treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus (HIV)-associated thrombocytopenia: modes of response and correlation with markers of HIV replication. *Eur. J. Haematol.* 1993; 50: 17–21.
 18. Aboulafla D., Bundow D., Waide S. i wsp. Initial observations on the efficacy of highly active antiretroviral therapy in the treatment of HIV-associated autoimmune thrombocytopenia. *Am. J. Med. Sci.* 2000; 320: 117–123.
 19. Carbonara S., Fiorentino G., Serio G. i wsp. Response of severe HIV-associated thrombocytopenia to highly active antiretroviral therapy including protease inhibitors. *J. Infect.* 2001; 42: 251–256.
 20. Miguez M.J., Burbano X., Archer H. i wsp. Limited impact of highly active antiretroviral therapy in thrombocytopenia. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002; 30: 260–261.
 21. Marroni M., Gresele P., Landonio G. i wsp. Interferon alpha is effective in the treatment of HIV-1-related, severe, zidovudine-resistant thrombocytopenia. A prospective, placebo-controlled, double-blind trial. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 423–429.
 22. Stasi R. Therapeutic strategies for hepatitis- and other infection-related immune thrombocytopenias. *Semin. Hematol.* 2009; 46 (supl. 2): 15–25.
 23. Provan D., Stasi R., Newland A. i wsp. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood* 2010; 115: 168–186.
 24. Bartnik W. W sprawie wytycznych Polskiego Towarzystwa Gastroenterologii dotyczących „Postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* (rok 2004)”. *Med. Prakt.* 2004; 11: 159–161.

25. Dzieniszewski J., Jarosz M. i wsp. Ustalenia Grupy Roboczej PTG-E dotyczące postępowania w zakażeniu *Helicobacter pylori* — consensus 2008. *Gastroenterol. Pol.* 2008; 15: 323–331.
26. Maifertheiner P., Megraud F., O'Morain C. Guidelines for the management of *Helicobacter pylori* infection — summary of the Maastricht-3 2005 consensus report. www.touchbriefings.com
27. Gasbarrini A., Franceschi F., Tartaglione R. i wsp. Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 1998; 352: 878.
28. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K. i wsp. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori*-associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 91–96.
29. Franceschi F., Christodoulides N., Kroll M.H. i wsp. *Helicobacter pylori* and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Intern. Med.* 2004; 140: 766–767.
30. Kodama M., Kitadai Y., Ito M. i wsp. Immune response to CagA protein is associated with improved platelet count after *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2007; 12: 36–42.
31. Bai Y., Wang Z., Bai X. i wsp. Cross-reaction of antibody against *Helicobacter pylori* urease B with platelet glycoprotein IIIa and its significance in the pathogenesis of immune thrombocytopenic purpura. *Int. J. Hematol.* 2009; 89: 142–149.
32. Gerhard M., Rad R., Prinz C. i wsp. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2002; 7 (supl. 1): 17–23.
33. Semple J.W., Aslam R., Kim M. i wsp. Platelet-bound lipopolysaccharide enhances Fc receptor-mediated phagocytosis of IgG-opsonized platelets. *Blood* 2007; 109: 4803–4805.
34. Byrne M.F., Kerrigan S.W., Corcoran P.A. i wsp. *Helicobacter pylori* binds von Willebrand factor and interacts with GPIb to induce platelet aggregation. *Gastroenterology* 2003; 124: 1846–1854.
35. Stasi R., Sarpatwari A., Segal J.B. i wsp. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood* 2009; 113: 1231–1240.
36. Graham D.Y., Kimura K., Shimoyama T. i wsp. *Helicobacter pylori* infection in Japan: current status and future options. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 1994; 6 (supl. 1): 1–4.
37. Hino M., Yamane T., Park K. i wsp. Platelet recovery after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Ann. Hematol.* 2003; 82: 30–32.
38. Michel M., Cooper N., Jean C. i wsp. Does *Helicobacter pylori* initiate or perpetuate immune thrombocytopenic purpura? *Blood* 2004; 103: 890–896.
39. Takahashi T., Yujiri T., Shinohara K. i wsp. Molecular mimicry by *Helicobacter pylori* CagA protein may be involved in the pathogenesis of *H. pylori* associated chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Br. J. Haematol.* 2004; 124: 91–96.
40. Ando T., Tsuzuki T., Mizuno T. i wsp. Characteristics of *Helicobacter pylori*-induced gastritis and the effect of *H. pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Helicobacter* 2004; 9: 443–452.
41. Inaba T., Mizuno M., Take S. i wsp. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *Eur. J. Clin. Invest.* 2005; 35: 214–219.
42. Asahi A., Kuwana M., Suzuki H. i wsp. Effects of a *Helicobacter pylori* eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica* 2006; 91: 1436–1437.
43. Fujimura K., Kuwana M., Kurata Y. i wsp. Is eradication therapy useful as the first line of treatment in *Helicobacter pylori*-positive idiopathic thrombocytopenic purpura? Analysis of 207 eradicated chronic PIT cases in Japan. *Int. J. Hematol.* 2005; 81: 162–168.
44. Russo G., Miraglia V., Branciforte F. i wsp.; AIEOP-PIT Study Group. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* in children with chronic immune thrombocytopenia: a prospective, controlled, multicenter study. *Pediatr. Blood Cancer* 2011; 56: 273–278.
45. Iwańczak F., Maciorkowska E., Kaczmarski M. i wsp. Badania epidemiologiczne częstości występowania zakażenia *Helicobacter pylori* u dzieci w Polsce. *Pediatr. Współcz. Gastroenterol. Hepatol. Żyw. Dziecka* 2004; 6: 345–350.
46. Neunert C., Lim W., Crowther M. i wsp. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. *Blood* 2011; 117: 4190–4207.