

Zastosowanie azatiopryny i 6-merkaptopuryny w leczeniu nieswoistych chorób zapalnych jelit

The use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel diseases

Krzysztof Gutkowski, Marek Hartleb

Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach

Przegląd Gastroenterologiczny 2009; 4 (5): 225–230

Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, azatiopryna, 6-merkaptopuryna.

Key words: inflammatory bowel diseases, azathioprine, 6-mercaptopurine.

Adres do korespondencji: dr n. med. Krzysztof Gutkowski, Katedra i Klinika Gastroenterologii i Hepatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Samodzielny Publiczny Centralny Szpital Kliniczny, ul. Medyków 14, 40-752 Katowice, e-mail: kgutski@intertele.pl

Streszczenie

Od wielu lat azatioprynę (AZA) i 6-merkaptopurynę (6-MP) stosuje się w przewlekłym leczeniu nieswoistych zapalnych chorób jelit (NZChJ). Azatiopryna to prolek rozkładany do 6-MP, który jest następnie metabolizowany do kilku pochodnych, w tym 6-tioguaniny (6-TG) i 6-metylo-merkaptopuryny (6-MMP). Najważniejszym enzymem biorącym udział w katalizowaniu tych reakcji jest metylotransferaza tiopurynowa (TPMT), której aktywność ma bezpośredni lub pośredni wpływ na stężenia 6-MMP i 6-TG. Stwierdzenie przed rozpoczęciem leczenia AZA lub 6-MP niskiej aktywności TPMT lub jej zupełnego braku jest pomocne w uniknięciu groźnych dla życia powikłań polekowych. W pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat uwarunkowań farmakodynamicznych racjonalnego dawkowania i monitorowania efektów stosowania AZA i 6-MP u osób z NZChJ.

Wprowadzenie

Nieswoiste zapalne choroby jelit (NZChJ), tj. wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) i choroba Leśniowskiego-Crohna (ChLC), są schorzeniami zapalnymi, wymagającymi krótkotrwałego leczenia w celu opanowania zaostrzenia procesu zapalnego, a następnie długotrwałej terapii podtrzymującej stan remisji choroby. Obok pochodnych kwasu 5-aminosalicylowego i kortykosteroidów w leczeniu NZChJ wykorzystuje się analogi puryn, głównie azatioprynę (AZA) i 6-merkaptopurynę (6-MP) [1]. Przewlekłe stosowanie kortykosteroidów nie jest akceptowane ze względu na objawy niepożądane i niezdolność do

Abstract

Azathioprine (AZA) and 6-mercaptopurine (6-MP) have been used for many years in the treatment of inflammatory bowel diseases (IBD). AZA is a prodrug that is metabolized to 6-MP, which in turn is metabolized to several metabolites including 6-thioguanine (6-TG) and 6-methylmercaptopurine (6-MMP). The most important enzyme responsible for metabolism of purine analogues is thiopurine methyltransferase (TPMT), which activity has direct or indirect influence on serum levels of 6-MMP and 6-TG. Detection of low or absent TPMT enzymatic activity before introducing therapy with AZA or 6-MP helps to avoid potentially life-threatening post-medication toxicity. In this review the current knowledge of rational dosage and monitoring of therapeutic effects of AZA and 6-MP in patients with IBD based on understanding of their pharmacodynamics have been presented.

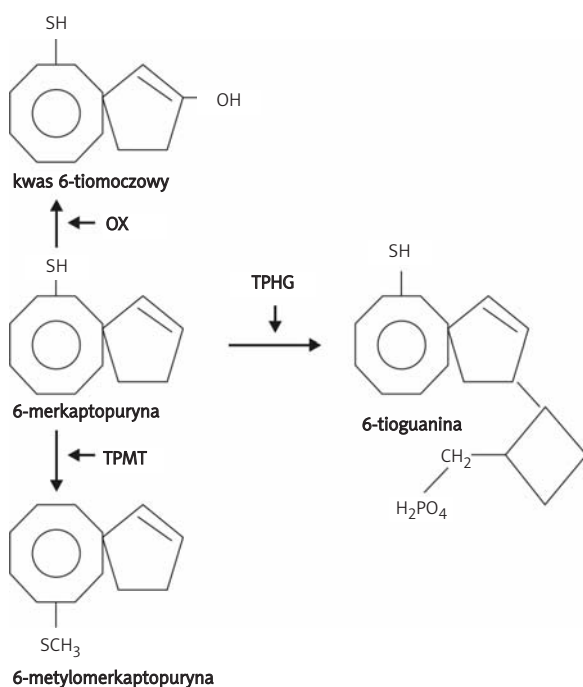
utrzymania NZChJ w stanie remisji, aminosalicylany z kolei mogą być niewystarczające u chorych z dużą rozległością procesu zapalnego. Z powodu autoimmunologicznego charakteru NZChJ uzasadnione jest stosowanie leków immunosupresyjnych. Cieszą się one dużą popularnością zarówno wśród lekarzy, jak i pacjentów, nie tylko ze względu na wymierne efekty terapeutyczne, ale także z uwagi na fakt, że alternatywą dla leczenia zachowawczego jest leczenie operacyjne.

W niniejszej pracy przedstawiono aktualną wiedzę na temat uwarunkowań farmakodynamicznych, racjonalnego dawkowania i monitorowania efektów stosowania AZA i 6-MP u osób z NZChJ.

Farmakodynamika

Zdolność wchłaniania AZA z przewodu pokarmowego u osób zdrowych mieści się w szerokich granicach 16–50%. U chorych z zaostrzeniem NZChJ wchłanianie leku jest z reguły słabsze z uwagi na skrócenie czasu jego przebywania w jelicie [2, 3].

Azatiopryna jest prolekiem, który po wchłonięciu szybko ulega konwersji do 6-MP za pośrednictwem nieenzymatycznego ataku cząsteczek zawierających grupy sufhydrylowe, np. glutationu. Proces ten odbywa się głównie we wnętrzu krwinek czerwonych, a w mniejszym stopniu w innych komórkach. Następnie 6-MP jest metabolizowana w hepatocytach i nabłonku jelitowym przy udziale jednego z 3 enzymów, tj. metylotransferazy tiopurynowej (TPMT), oksydazy ksantynowej (OX) i transferazy fosforybozylo-hipoksantyno-guaninowej (TPHG) [2, 3]. Metylotransferaza tiopurynowa katalizuje proces metylacji 6-MP, w wyniku której powstaje nieaktywny metabolit, tj. 6-metylomerkaptopuryna (6-MMP). Oksydaza ksantynowa pośredniczy w przemianie 6-MP do nieaktywnego kwasu tiomoczowego, natomiast TPHG odpowiada za jej konwersję do aktywnego metabolitu, którym jest 6-tioguanina (6-TG) (ryc. 1).



TPMT – metylotransferaza tiopurynowa, TPHG – transferaza fosforybozylo-hipoksantyno-guaninowa, OX – oksydaza ksantynowa

Ryc. 1. Metabolizm 6-merkaptopuryny
Fig. 1. Metabolism of 6-mercaptopurine

Cząsteczki 6-TG gromadzą się w tkankach, w których jako analogi puryn wywierają działanie cytotoksyczne, polegające na zaburzeniu prawidłowej syntezy DNA i RNA [4–7]. Azatiopryna i 6-MP hamują nieswoiście proliferację limfocytów T i B, prowadząc do zmniejszenia produkcji limfocytów cytotoksycznych i plazmacytów. Leki te nasilają również apoptozę limfocytów T [8]. Z badań Cuffari i wsp. [9] wynika, że stężenie 6-TG w erytrocytach jest odwrotnie proporcjonalne do aktywności TPMT i koreluje ze skutecznością efektu terapeutycznego u osób z NZChJ.

Genotyp i fenotyp metylotransferazy tiopurynowej

Największy udział w metabolizmie analogów puryn przypada TPMT. Aktywność tego enzymu ma bezpośredni wpływ na stężenie nieaktywnej 6-MMP i istotny, choć pośredni, na stężenie aktywnej 6-TG. Około 90% populacji europejskiej ma tzw. dziki typ genu, który odpowiada za normalną lub wysoką aktywność enzymatyczną TPMT. Pozostałą populację charakteryzuje niska aktywność metaboliczna tego związku [10–12]. Szacuje się, że ok. 0,3% osób w populacji jest homozygotami mającymi dwa zmutowane allele. Populację tę cechuje śladowa aktywność TPMT. W tych warunkach 6-MP jest preferencyjnie metabolizowana do 6-TG, co prowadzi do ujawnienia toksyczności dużych stężeń tego metabolitu, głównie w postaci supresji szpiku kostnego. Poznanie polimorfizmu genetycznego TPMT pozwala wyodrębnić pacjentów, u których zastosowanie AZA lub 6-MP może powodować wystąpienie poważnych działań niepożądanych [11–13]. Poza wysokim kosztem ujemną stroną tego badania jest niemożność wykluczenia ryzyka wystąpienia polekowych efektów toksycznych u wszystkich chorych [14–16]. Colombel i wsp. [17] stwierdzili obecność zmutowanego genu *TPMT* zaledwie u 27% spośród 41 pacjentów z mielosupresją występującą w czasie leczenia AZA. Z tego względu genotypowanie nie pozwala na rezygnację z okresowego badania morfologii krwi i aktywności enzymów wątrobowych.

Opinie ekspertów dotyczące praktycznego wykorzystania genotypowania TPMT są podzielone. Niektórzy stoją na stanowisku, że u wszystkich pacjentów przed włączeniem AZA lub 6-MP należy wykonać badanie polimorfizmu genetycznego TPMT, a pacjenci będący homozygotami mającymi dwa zmutowane allele nie powinni otrzymywać tych leków [18]. Pacjenci z typem dzikim lub heterozygoty z mutacją w obrębie jednego allelu mogą być leczeni analogami puryn. Zazwyczaj terapia rozpoczyna się od małej dawki ze stopniowym jej zwiększaniem do dawki docelowej zgodnej z masą ciała w odstępach 2–4-tygodniowych. U pacjentów z normalnymi allelami dopuszczalne jest włączenie AZA lub

6-MP w dawce maksymalnej od początku kuracji, chociaż nie dowiedziono w badaniach z randomizacją przewagi takiego sposobu dawkowania nad dawkowaniem wg schematu dawek zwiększających się. Wykazano natomiast, że podawanie AZA na drodze dożylniej w celu szybkiego uzyskania stężeń terapeutycznych w surowicy nie skraca czasu niezbędnego do uzyskania remisji NZChJ [19].

Pomiar aktywności enzymu może być pomocny w uniknięciu groźnych dla życia powikłań po zastosowaniu AZA lub 6-MP, a pacjenci wykazujący większą niż przeciętna aktywność TPMT mogą wymagać większych dawek leku w celu uzyskania efektu terapeutycznego [14, 20].

Dawkowanie

Masa cząsteczkowa 6-MP stanowi ok. 55% masy AZA, dlatego współczynnik przeliczania dawki z AZA na 6-MP wynosi ok. 50% [2, 10]. Ryzyko wystąpienia poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu analogów puryn obliuguje do ścisłej kontroli parametrów laboratoryjnych [21, 22].

Grupa ekspertów ze Szpitala Uniwersyteckiego Johna Hopkinsa w Baltimore zaproponowała, aby możliwość włączenia AZA lub 6-MP u osób cierpiących na NZChJ uzależnić od aktywności enzymatycznej TPMT [14]. Chorzy z zerową aktywnością tego związku nie powinni w ogóle otrzymywać tych preparatów. Populacja pacjentów z aktywnością poniżej 5 U/ml powinna otrzymywać AZA w dawce 1 mg/kg m.c./dobę (6-MP w dawce 0,5 mg/kg m.c./dobę) przy jednoczesnym ścisłym monitorowaniu liczby krwinek białych i aktywności aminotransferaz. Pacjenci z aktywnością TPMT w granicach 5–12 U/ml mogą otrzymywać większe dawki, tj. 1 mg/kg m.c./dobę 6-MP i 1,5 mg/kg m.c./dobę AZA. Z kolei chorzy z aktywnością TPMT powyżej 12 U/ml do uzyskania adekwatnego efektu terapeutycznego mogą wymagać dawki AZA 2 mg/kg m.c./dobę (6-MP 1,5 mg/kg m.c./dobę). Do rzadkości należą osoby z aktywnością TPMT przekraczającą 20 U/ml, u których dopuszcza się dawkę AZA 2,5 mg/kg m.c./dobę.

Pomiaru aktywności TPMT dokonuje się przed włączeniem analogu puryn, ponieważ leki te mogą indukować aktywność enzymu. Należy uwzględnić ponadto fakt, że preparaty kwasu 5-aminosalicylowego stosowane powszechnie u osób z NZChJ mogą w odwracalny sposób blokować aktywność TPMT, co w konsekwencji prowadzi do zwiększenia stężenia 6-TG [23–25]. W przypadku braku możliwości oznaczenia aktywności enzymatycznej TPMT zaleca się rozpoczęcie stosowania AZA od dawki 0,5 do 1,5 mg/kg m.c./dobę. Brak oczekiwanego efektu terapeutycznego zezwala na stopniowe zwiększenie dawki, maksymalnie do 2,5 mg/

/kg m.c./dobę. Analogiczne dawki 6-MP wynoszą odpowiednio 0,25–0,5 mg/kg m.c./dobę i mogą być zwiększane w razie konieczności maksymalnie 1–1,5 mg/kg m.c./dobę. Przestrzeganie powyższych zasad dawkowania analogów puryn powoduje, że poważne, toksyczne powikłania terapii zdarzają się rzadko.

W wielu ośrodkach leczenie pacjentów z NZChJ rozpoczyna się od dawki 50 mg zarówno dla AZA, jak i 6-MP. Jeśli leki są dobrze tolerowane po upływie 4 tyg., zależnie od masy ciała pacjenta, zwiększa się dawkę 6-MP do 75 mg/dobę i AZA do 100 mg/dobę. W przypadku braku oczekiwanego efektu terapeutycznego i dobrej tolerancji leku po upływie 3 mies., dawki można zwiększyć odpowiednio do 100 mg/dobę w przypadku 6-MP i 150 mg/dobę w przypadku AZA.

Szczególną ostrożność należy zachować u pacjentów leczonych allopurinolem, ponieważ lek ten blokuje metabolizm 6-MP (hamowanie aktywności oksydazy ksantynowej) [26]. U chorych wymagających podawania allopurinułu leczenie AZA i 6-MP należy rozpocząć od dawki 25 mg/dobę.

Skuteczność terapii

Analogi purynowe stosuje się od ponad 30 lat. Z wieloletnich doświadczeń klinicznych i opinii ekspertów wynika, że skuteczne podtrzymanie remisji w WZJG za pomocą tych leków jest możliwe u 40–70% chorych. Wprowadzenie do leczenia AZA lub 6-MP w steroidozależnej postaci choroby pozwala na znaczące zmniejszenie dawki kortykosteroidów u ok. 70% pacjentów.

Dowody skuteczności AZA i 6-MP w leczeniu WZJG pochodzą z kilku kontrolowanych badań [27–31]. Metaanaliza 4 z nich, obejmująca 12-miesięczną obserwację, wykazała, że AZA była skuteczniejsza niż placebo w podtrzymaniu remisji u chorych na WZJG [32].

W badaniu Hawthorne'a i wsp. [28] 79 chorych na to schorzenie otrzymywało AZA przez 6 mies. lub dłużej. W wyniku tego leczenia 67 z nich uzyskało remisję kliniczną, natomiast 12 pacjentów nadal wykazywało umiarkowane nasilone objawy choroby (6 osób wymagało jednoczesnego stosowania kortykosteroidów). Chorych w okresie remisji podzielono losowo na dwie grupy – w pierwszej kontynuowano leczenie AZA, natomiast pacjenci z drugiej grupy otrzymywali placebo. Po rocznej obserwacji, której punktem oceny końcowej był nawrót choroby, ich odsetek w grupie leczonej AZA wynosił 36%, a w grupie otrzymującej placebo 59%. W badaniu Rosenberga i wsp. [27] 30 chorych na WZJG, którzy byli leczeni przez co najmniej 3 mies. kortykosteroidami (minimalna dawka 10 mg prednizonu na dobę), podzielono na dwie grupy – pierwsza otrzymała AZA w dawce 1,5 mg/kg m.c./dobę, natomiast druga placebo. Po 6 mies. obserwacji stwierdzo-

no, że pacjenci otrzymujący AZA wymagali w celu podtrzymania remisji statystycznie znacząco mniejszych dawek kortykosteroidów. Sood i wsp. [29] zrekrutowali do badania 83 pacjentów z ciężką postacią WZJG, w tym 50 z nawrotem choroby. Chorych losowo przydzielono do dwóch grup terapeutycznych – w pierwszej stosowano sulfasalazynę 6–8 g/dobę, prednizon 1 mg/kg m.c./dobę i AZA 2 mg/kg m.c./dobę, w grupie drugiej te same leki, jednak AZA zastąpiono placebo. Dawkę kortykosteroidów zmniejszano w ciągu 12–16 tyg. do ich całkowitego odstawienia. Po upływie 12 mies. odsetek chorych z aktywną postacią WZJG był znacząco mniejszy w grupie otrzymującej AZA. W kolejnym badaniu pochodzącym z tego samego ośrodka udział wzięło 35 chorych z rozpoznaną *de novo* ciężką postacią WZJG, których losowo podzielono na dwie grupy. Grupa pierwsza otrzymywała sulfasalazynę i AZA, natomiast druga sulfasalazynę i placebo. Do czasu uzyskania remisji obie grupy otrzymywały kortykosteroidy, które następnie odstawiono. Po upływie 12 mies. odsetek nawrotów choroby w grupie pierwszej (24%) był znacząco mniejszy niż w grupie drugiej (56%) [30].

Kontrolowane badania kliniczne oceniające skuteczność terapeutyczną AZA i 6-MP u osób z ChLC zebrano w dwóch metaanalizach [33, 34]. Wynika z nich, że analogi puryn w porównaniu z placebo cechują się większym odsetkiem odpowiedzi klinicznej (54 vs 33%), gojenia przetok (55 vs 29%) oraz korzystniejszym wpływem na możliwość redukcji dawki kortykosteroidów (65 vs 36%).

Długość leczenia

Nie wykazano związku między czasem stosowania analogów puryn a ryzykiem wystąpienia nawrotu WZJG po odstawieniu leczenia [35]. Nie ma ponadto kontrolowanych badań klinicznych z randomizacją, pozwalających odpowiedzieć na pytanie, czy leki te należy odstawiać nagle czy stopniowo zmniejszać ich dawkę, np. w odstępach kilkumiesięcznych. Większość ekspertów uważa, że w przypadku osiągnięcia remisji WZJG analogi purynowe należy stosować tak długo, jak długo są dobrze tolerowane. Pojawiają się też opinie, że po kilku latach skutecznie podtrzymanej remisji należy zredukować dawki tych leków w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia działań niepożądanych. Takie postępowanie nie znajduje jednak potwierdzenia w badaniach naukowych. Poza tym zmniejszenie dawki leków zwiększa ryzyko wystąpienia nawrotu WZJG.

W przypadku ChLC czas leczenia, po którym udaje się osiągnąć stadium remisji klinicznej, wynosi od kilku tygodni do 4–6 mies. Po uzyskaniu tego stadium, podobnie jak u chorych z WZJG, rodzi się pytanie, jak dłu-

go należy stosować terapię podtrzymującą. Jedną z pierwszych prób odpowiedzi na to pytanie było retrospektywne badanie Bouhnik i wsp. [36], obejmujące 157 osób z ChLC, które leczono AZA lub 6-MP od 6 mies. do 5 lat. Autorzy nie stwierdzili różnic w odsetku nawrotów choroby między grupą chorych, która przerwała leczenie po 4 latach, a tą, która kontynuowała je przez 5 lat. Wyniki tego badania sugerują więc, że kontynuowanie leczenia podtrzymującego remisję dłużej niż 4 lata nie ma szczególnego uzasadnienia.

Innym badaniem oceniającym skuteczność przewlekłej terapii immunosupresyjnej było to przeprowadzone przez Viliena i wsp. [37], w którym wzięło udział 29 osób z ChLC leczonych AZA powyżej 24 mies. Chorych losowo przydzielono do grupy kontynuującej leczenie AZA lub otrzymującej placebo. Po 12-miesięcznej obserwacji odsetek nawrotów w grupie kontrolnej był znacznie większy niż w grupie leczonej AZA (53 vs 15%).

Kolejnym kontrolowanym badaniem oceniającym wpływ czasu leczenia immunosupresyjnego na odsetek nawrotów ChLC było badanie Lemanna i wsp. [38], w którym 40 chorych leczonych AZA co najmniej przez 42 mies. losowo przydzielono do grupy kontynuującej stosowanie AZA lub grupy otrzymującej placebo. Po upływie 18 mies. odsetek nawrotów w grupie otrzymującej placebo wyniósł 21%, natomiast w grupie leczonej AZA 8%. Na podstawie tego wyniku autorzy uznali za wskazane kontynuowanie leczenia AZA powyżej 3,5 roku od uzyskania remisji.

W badaniu Frasera i wsp. [39] na podstawie analizy przebiegu choroby 272 osób z ChLC leczonych AZA (30-letnie doświadczenie jednego ośrodka) nie stwierdzono różnic w odsetku nawrotów choroby między pacjentami, którzy przerwali leczenie po 2 i 3 latach terapii, a chorymi leczonymi przez 4 lata.

Monitorowanie terapii

Przez miesiąc po rozpoczęciu terapii zaleca się cotygodniowe kontrole morfologii krwi oraz aktywności enzymów wątrobowych i amylazy. W przypadku zmniejszenia liczby krwinek białych poniżej $4 \times 10^3/\mu\text{l}$ i/lub liczby krwinek płytkowych poniżej $120 \times 10^3/\mu\text{l}$ preferuje się taką redukcję dawki leku, która spowoduje zwiększenie parametrów hematologicznych powyżej wskazanych wartości. Jeśli liczba leukocytów zmniejszy się poniżej $3 \times 10^3/\mu\text{l}$ i/lub liczba krwinek płytkowych poniżej $80 \times 10^3/\mu\text{l}$, to przerywa się terapię do czasu normalizacji tych parametrów [22, 40]. W przypadku korzystnego efektu klinicznego należy rozważyć wykonanie oznaczenia aktywności enzymatycznej TPMT i ustalić dawkę leku zależnie od uzyskanego wy-

niku [14]. Po ustaleniu dawki docelowej analogu puryn, która jest dobrze tolerowana, zaleca się wykonywanie badań kontrolnych w odstępach 2–3-miesięcznych. Nie można jednak wykluczyć pojawienia się niebezpiecznych dla życia powikłań polekowych między badaniami kontrolnymi.

Jeśli parametry hematologiczne są prawidłowe, a lek powoduje wzrost aktywności enzymów wątrobowych powyżej 50% górnego zakresu normy, zaleca się przerwanie leczenia do czasu normalizacji wyników badań i ponowne rozpoczęcie terapii z zastosowaniem mniejszych dawek. Wyniki badań dowodzą, że ryzyko wystąpienia uszkodzenia wątroby w przypadku leczenia AZA i 6-MP wiąże się ze stężeniem 6-MMP i zwiększa się znamienne, o ile stężenie tego metabolitu przekracza wartość 5,7 pmol/10⁸ krwinek czerwonych [41, 42]. W przypadku chorych, u których wystąpiła cholestaza w trakcie kuracji, zaleca się bezwzględnie jej przerwanie. Ten typ uszkodzenia wątroby stanowi przeciwwskazanie do podejmowania kolejnych prób leczenia w przyszłości.

Generalnie uważa się, że AZA i 6-MP są lekami bezpiecznymi w terapii długofalowej, jednak podjęcie decyzji o ich włączeniu obliuguje do wykonywania systematycznych badań kontrolnych w celu uniknięcia poważnych działań niepożądanych, do których należą m.in. supresja szpiku kostnego i uszkodzenie wątroby [43]. Podkreślenia wymaga fakt, że – mimo systematycznej kontroli – w rzadkich przypadkach, nawet po wielu latach terapii, objawy te mogą rozwinąć się nagle. Z tego powodu należy uczulić chorych, aby w przypadku nagłego pogorszenia stanu zdrowia (szczególnie infekcji) w trybie pilnym kontaktowali się z lekarzem prowadzącym [1, 2].

Piśmiennictwo

1. Ardizzone S, Molteni P, Imbesi V, Bollani S. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997; 25: 330-3.
2. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1699-708.
3. Tremaine WJ. Refractory IBD: medical management. *Neth J Med* 1997; 50: S12-4.
4. Yatscoff RW, Aspeslet LJ. The monitoring of immunosuppressive drugs: a pharmacodynamic approach. *Ther Drug Monit* 1998; 20: 459-63.
5. Lennard L. Assay of 6-thioinosinic acid and 6-thioguanine nucleotides, active metabolites of 6-mercaptopurine, in human red blood cells. *J Chromatogr* 1987; 423: 169-78.
6. Sandborn WJ. A review of immune modifier therapy for inflammatory bowel disease: azathioprine, 6-mercaptopurine, cyclosporine, and methotrexate. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 423-33.
7. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-39.
8. Tiede I, Fritz G, Strand S, et al. CD28-dependent Rac1 activation is the molecular target of azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J Clin Invest* 2003; 111: 1133-45.
9. Cuffari C, Hunt S, Bayless TM. Enhanced bioavailability of azathioprine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1009-14.
10. Weinsilboum RM, Otterness DM, Szumlanski CL. Methylation pharmacogenetics: catechol O-methyltransferase, thiopurine methyltransferase, and histamine N-methyltransferase. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 19-52.
11. Lennard L, Gibson BES, Nicole T, Lilleyman JS. Congenital thiopurine methyltransferase deficiency and 6-mercaptopurine toxicity during treatment for acute lymphoblastic leukaemia. *Arch Dis Child* 1993; 69: 577-9.
12. Lennard L, Van Loon JA, Weinsilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 46: 149-54.
13. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998; 129: 716-8.
14. Cuffari C, Dassopoulos T, Turnbough L, et al. Thiopurine methyltransferase activity influences clinical response to azathioprine in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 410-7.
15. Dubinsky MC, Reyes E, Ofman J, et al. A cost-effectiveness analysis of alternative disease management strategies in patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 2239-47.
16. Winter J, Walker A, Shapiro D, et al. Cost-effectiveness of thiopurine methyltransferase genotype screening in patients about to commence azathioprine therapy for treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 593-9.
17. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025-30.
18. Lichtenstein, GR. Use of laboratory testing to guide 6-mercaptopurine/azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2004; 127: 1558-64.
19. Sandborn WJ, Tremaine WG, Wolf DC, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999; 117: 527-35.
20. Gisbert JP, Nino P, Rodrigo L, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) activity and adverse effects of azathioprine in inflammatory bowel disease: long-term follow-up study of 394 patients. *Am J Gastroenterol* 2006; 101: 2769-76.
21. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
22. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilisation of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimise azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 48: 642-6.
23. Szumlanski CL, Weinsilboum RM. Sulphasalazine inhibition of thiopurine methyltransferase: possible mechanism for inte-

- reaction with 6-mp and azathioprine. *Br J Clin Pharmacol* 1995; 39: 456-9.
24. Dewit O, Vanheuverzwyn R, Desager JP, Horsmans Y. Interaction between azathioprine and aminosalicylates: an in vivo study in patients with Crohn's Disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 79-85.
 25. Gilissen LP, Bierau J, Derijks LJ, et al. The pharmacokinetic effect of discontinuation of mesalazine on mercaptopurine metabolite levels in inflammatory bowel disease patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 22: 605-11.
 26. Keuzenkamp-Jansen CW, DeAbreu RA, Bokkerink JP, Lambooy MA. Metabolism of intravenously administered high-dose 6-mercaptopurine with and without allopurinol treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996; 18: 145-50.
 27. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, et al. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975; 69: 96-9.
 28. Hawthorne AB, Logan RF, Hawkey CJ, Foster PN. Randomised controlled trial of azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *BMJ* 1992; 305: 20-2.
 29. Sood A, Midha V, Sood N, Kaushal V. Role of azathioprine in severe ulcerative colitis: one-year, placebo-controlled, randomized trial. *Indian J Gastroenterol* 2000; 19: 14-6.
 30. Sood A, Kaushal V, Midha V, et al. The beneficial effect of azathioprine on maintenance of remission in severe ulcerative colitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 270-4.
 31. Ardizzone S, Maconi G, Russo A, et al. Randomised controlled trial of azathioprine and 5-aminosalicylic acid for treatment of steroid dependent ulcerative colitis. *Gut* 2006; 55: 47-53.
 32. Timmer A, McDonald J, Macdonald J. Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD000478.
 33. Pearson DC, May GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn disease. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995; 123: 132-42.
 34. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000545.
 35. George J, Present DH, Pou R, et al. The longterm outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1711-4.
 36. Bouhnik Y, Lemann M, Mary JY, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996; 347: 215-9.
 37. Vilien M, Dahlerup JF, Munck LK, et al. Randomized controlled azathioprine withdrawal after more than two years treatment in Crohn's disease: increased relapse rate the following year. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 1147-52.
 38. Lemann M, Mary JY, Colombel JF, et al. A randomized, double-blind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology* 2005; 128: 1812-8.
 39. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 year review. *Gut* 2002; 50: 485-9.
 40. Tanis AA. Azathioprine in inflammatory bowel disease, a safe alternative? *Mediators Inflamm* 1998; 7: 141-4.
 41. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman G. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996; 39: 401-6.
 42. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, et al. Pharmacogenetics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 118: 705-13.
 43. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, et al. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994; 343: 1249-52.

Na prośbę autorów artykułu *Zmiany podśluzówkowe górnego odcinka przewodu pokarmowego* opublikowanego w zeszycie nr 3/2009 czasopisma *Przegląd Gastroenterologiczny* Wydawca zamieszcza poprawki.

Strona	Kolumna /akapit/wiersz	Jest	Powinno być
126	adres do korespondencji	kagastro@sci.pam.szczecin.pl	kgastro@sci.pam.szczecin.pl
127	legenda pod tabelą	[5]	[7]
128	Tabela II	Tabela II. Ryzyko agresywności klinicznej wg <i>National Institute of Health</i>	Tabela II. Ryzyko agresywności klinicznej GIST wg <i>National Institute of Health</i>
128	I/1/12	rozpoznanie (tab. II). Przykładowo	rozpoznanie. Przykładowo
129	I/2/12	poniżej	powyżej
130	II/1/1, 2	żołądka (ryc. 4B.). W endoskopii	żołądka. W endoskopii
133	I/2/10	polipowatą lub okrągłą	polipowatą, okrągłą