

# Retrospektywna analiza występowania działań niepożądanych azatiopryny u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry

A retrospective evaluation of adverse drug reactions of azathioprine in patients with autoimmune skin diseases

Maciej Jankowski<sup>1</sup>, Elżbieta Grubska-Suchanek<sup>2</sup>, Małgorzata Ruszczyńska<sup>1</sup>,  
Jadwiga Roszkiewicz<sup>2</sup>, Mirosława Szczepańska-Konkel<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Katedra Analityki Klinicznej, Samodzielna Pracownia Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry: dr hab. farm. Mirosława Szczepańska-Konkel

<sup>2</sup>Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku, kierownik Katedry i Kliniki: prof. dr hab. med. Jadwiga Roszkiewicz

Post Dermatol Alergol 2006; XXIII, 3: 124–129

## Streszczenie

Azatiopryna (AZA) jest immunosupresyjnym prolekiem, charakteryzującym się wysoką międzyosobniczą zmiennością w biodostępności i metabolizmie. Jest stosowana w autoimmunologicznych chorobach skóry jako lek pierwszego rzutu, lub jako lek wspomagający. W wątrobie AZA ulega rozpadowi do 6-merkaptopuryny, która pozawątrobowo jest metabolizowana do cytotoksycznych nukleotydów – pochodnych 6-tioguaniny. Nukleotydy te po wbudowaniu do DNA hamują dalszy proces replikacji DNA, prowadząc do zahamowania proliferacji m.in. komórek układu immunologicznego i osłabienia odpowiedzi immunologicznej. Jednocześnie zmniejszają liczbę podziałów komórek szpiku kostnego, a to może prowadzić do zagrażającej życiu mielosupresji. Ze względu na skuteczność terapeutyczną AZA, ale również na potencjalną toksyczność jej stosowanie jest nadal przedmiotem dyskusji. Celem obecnej pracy było scharakteryzowanie działań niepożądanych azatiopryny, występujących podczas leczenia pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry. Na podstawie oceny historii chorób pacjentów leczonych AZA dokonano ich retrospektywnej analizy. Z 294 pacjentów 151 leczono AZA w dawkach 50–200 mg/dobę. Działania niepożądane odnotowano u 12,6% pacjentów. Większość działań niepożądanych wystąpiła u pacjentów w wieku 20–29 lat oraz będących w trakcie pierwszych 6 mies. terapii. U 7 pacjentów odnotowano mielosupresję, zaś u 5 uszkodzenie wątroby. Zaburzenia z strony przewodu pokarmowego wystąpiły u 6 pacjentów. W jednym przypadku rozpoznano ostre zapalenie trzustki. Na podstawie przeprowadzonych obserwacji uważamy, że w celu ograniczenia skutków działań niepożądanych AZA należy prowadzić wczesną diagnostykę laboratoryjną opartą przynajmniej na morfologii krwi obwodowej i parametrach funkcji wątroby.

**Słowa kluczowe:** azatiopryna, działanie niepożądane, skóra, choroby autoimmunologiczne.

## Abstract

Azathioprine (AZA) – immunosuppressive prodrug is characterized by a high interindividual variability in bioavailability and metabolism. It is used in a broad spectrum of dermatological dysimmune diseases, either as the primary drug or as adjunctive treatment. AZA undergoes non-enzymatic conversion in the liver yielding 6-mercaptopurine which afterwards is converted into cytotoxic 6-thioguanine nucleoside. It exerts immunosuppressive activity by inhibiting DNA replication during immune response. Moreover, it may also decrease proliferation of bone marrow cells which may lead to myelosuppression. Thus, the therapeutic role of AZA is often discussed because of toxicity. The study aims to characterize the toxicity profile of AZA. This study is based on retrospective examination of data taken from the hospital notes of these patients who had been treated with AZA due to dermatological dysimmune diseases. Of 294 patients evaluated, 151 were treated with AZA at a dose 50-200 mg/day. Adverse reactions (ARs) were reported in 12,6% of patients. Most of ARs occurred in patients aged between 20 and 29 years and during the first six months

**Adres do korespondencji:** dr med. Maciej Jankowski, Samodzielna Pracownia Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki, Akademia Medyczna, ul. Dębinki 7, 80-210 Gdańsk, tel. +48 58 349 27 76, faks +48 58 349 27 84, e-mail: majank@amg.gda.pl

of treatment. Hematological toxicity occurred in 7 patients and deranged liver enzymes in 5 during the treatment with AZA. Gastrointestinal disturbances were reported by 6 patients. The pancreatitis was recognized in one patient. We conclude that azathioprine-induced toxicity should be diagnosed early and routine monitoring for its toxicity should include full blood count and liver function tests.

**Key words:** azathioprine, adverse drug reaction, skin, autoimmunological disease.

## Wprowadzenie

Azatiopryna (AZA) jest immunosupresyjnym prolekiem, stosowanym w prewencji odrzutu przeszczepów narządów wewnętrznych oraz leczeniu m.in. nieswoistych zapaleń jelit, ostrej białaczki limfoblastycznej u dzieci, reumatoidalnego zapalenia stawów i autoimmunologicznych chorób skóry. W dermatologii jest szeroko stosowana w leczeniu kolagenoz oraz chorób pęcherzowych [1, 2].

W wątrobie AZA ulega rozpadowi do 6-merkaptopury, która następnie pozawątrobowo jest metabolizowana do cytotoksycznych nukleotydów – pochodnych 6-tioguaniny (6-TGN) [3]. Nukleotydy te, po wbudowaniu do DNA hamują dalszy proces replikacji nici DNA. W konsekwencji dochodzi do zahamowania proliferacji komórek, m.in. komórek układu immunologicznego, a tym samym do osłabienia odpowiedzi immunologicznej [4, 5]. W organizmie człowieka 6-merkaptopury podlega również enzymatycznym przemianom, wiodącym do powstania nietoksycznych metabolitów [6, 7]. Jednym z kluczowych enzymów tych przemian jest 5-metyltransferaza tiopuryny (TPMT, EC 2.1.1.67) [8]. Wykazano odwrotną zależność pomiędzy wewnątrzkomórkową akumulacją 6-TGN a aktywnością TPMT; u pacjentów z obniżoną aktywnością TPMT dochodzi do wzrostu stężenia 6-TGN we krwi i jej akumulacji w tkankach, a tym samym zwiększa się ryzyko wystąpienia objawów niepożądanych [9, 10]. Działania niepożądane azatiopryny obejmują szeroką gamę objawów, z których najbardziej niebezpieczne jest toksyczne uszkodzenie wątroby i supresja szpiku. Efektem uszkodzenia szpiku może być rozwój infekcji, wstrząs septyczny, a nawet zgon chorego. Nadwrażliwość na omawiany lek może się również objawiać zapaleniem trzustki, gorączką, bólami stawowo-mięśniowymi, nudnościami, wymiotami, biegunką oraz zmianami rumieniowymi skóry [11, 12]. Stwierdzono również, że akumulacja 6-TGN uwrażliwia komórki na promieniowanie ultrafioletowe typu A, prowadząc do wystąpienia mutacji, czego kliniczną konsekwencją może być nowotwór skóry [13, 14].

Potencjalna toksyczność AZA wymaga, aby podczas jej stosowania monitorować funkcję narządów wewnętrznych oraz szpiku kostnego [15–17]. Wydaje się, że analiza występowania działań niepożądanych w określonych grupach pacjentów może dostarczyć informacji, które przyczynią się do zminimalizowania ryzyka wystąpienia takich działań. Ponadto scharakteryzowanie grupy pacjentów o zwiększonym ryzyku występowania objawów niepożądanych jest istotnym elementem obecnie postulowanej indywidualizacji terapii, która w znacznym stopniu przyczynia się do ograniczenia hospitalizacji spowodowanej niepożądanymi reakcjami

polekowymi [18, 19]. Ograniczona liczba opracowań dotyczących występowania działań niepożądanych azatiopryny, w szczególności u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry, stała się motywacją do niniejszej pracy.

## Cel pracy

Celem pracy było scharakteryzowanie działań niepożądanych azatiopryny u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry.

## Materiał i metody

Materiał badawczy stanowiły historie chorób pacjentów, którzy w latach 1979–2005 byli hospitalizowani w Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku. W tym okresie opieką było objętych 294 pacjentów z rozpoznanymi (na podstawie obrazu klinicznego i laboratoryjnych badań dodatkowych) autoimmunologicznymi chorobami skóry. Spośród historii chorób tych pacjentów wyodrębniono i poddano analizie dokumentację chorych leczonych AZA. W tej grupie znalazło się 151 pacjentów: 135 kobiet i 16 mężczyzn (K/M – 89,4%/10,6%), w przedziale wiekowym 10–95 lat; średni wiek chorych wynosił 51,1 roku. Występowanie działań niepożądanych analizowano w oparciu o informacje pochodzące z badania podmiotowego i przedmiotowego oraz z badań laboratoryjnych (morfologia krwi obwodowej, aktywność aminotransferazy alaninowej i asparaginowej oraz amylazy we krwi). Z grupy pacjentów leczonych AZA wyodrębniono tych chorych, u których pojawiły się działania niepożądane, i zaklasyfikowano ich do grupy A. Pozostałych pacjentów włączono do grupy B. Badania morfologiczne i biochemiczne zostały przeprowadzone w Laboratorium Centralnym Państwowego Szpitala Klinicznego w Gdańsku.

## Wyniki

W latach 1979–2005 pod opieką Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii AM w Gdańsku znajdowało się 151 pacjentów leczonych AZA z powodu różnych autoimmunologicznych chorób skóry (tab. 1). U 37,7% chorych z tej grupy rozpoznano toczeń rumieniowaty układowy, u 19,2% różne odmiany pęcherzycy, a u 15,2% twardzinę układową. Pozostałe 27,9% pacjentów stanowili chorzy z innymi schorzeniami z autoagresji (tab. 2.). W poszczególnych grupach chorób liczba kobiet wielokrotnie przewyższała liczbę mężczyzn, a jedynie wśród pacjentów z pęcherzycami odnotowano znamienny udział mężczyzn,

**Tab. 1.** Liczba kobiet i mężczyzn leczonych azatiopryną, u których wystąpiły objawy niepożądane (grupa A) oraz bez objawów niepożądanych (grupa B)

Płeć/Grupa	Kobiety N (%*)	Mężczyźni N (%*)	Ogółem N (%**)
grupa A	18 (13,33%)	1 (6,25%)	19 (12,58%)
grupa B	117 (86,67%)	15 (93,75%)	132 (87,42%)

N – liczba pacjentów

\* odsetek pacjentów danej płci

\*\* odsetek wszystkich pacjentów

wynoszący 25,6% (tab. 2.). Największą grupę pacjentów stanowili chorzy w wieku 40–59 lat (47%) (tab. 3.). Stosowana dawka AZA mieściła się w zakresie 50–200 mg/do-

bę, przy czym 79,5% pacjentów otrzymywało AZA w dawce 100 mg/dobę (tab. 4.). U 86,8% pacjentów okres przyjmowania AZA był krótszy niż 6 mies. (tab. 5.).

Działania niepożądane stwierdzono u 19 (12,6%) chorych leczonych AZA. W grupie tej było 18 kobiet i 1 mężczyzna (tab. 1., grupa A). Najwyższy odsetek działań niepożądanych, wynoszący 25, stwierdzono u pacjentów w przedziale wiekowym 20–29 lat. Zaobserwowano również tendencję wzrostową działań niepożądanych w odsetku pacjentów grupy A korelującą ze wzrostem dawki AZA. Odsetek pacjentów przyjmujących AZA w dawce 50 mg/dobę, u których wystąpiły objawy niepożądane, wynosił 10,5%, natomiast przy dawce AZA 150–200 mg/dobę – 16,7% (tab. 4.). Działania niepożądane występowały

**Tab. 2.** Całkowita liczba pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry z podziałem na płeć leczonych azatiopryną (grupa A i B) oraz tych, u których wystąpiły objawy niepożądane (grupa A)

Choroba	Grupa A i B		Grupa A
	liczba pacjentów N (%*)	kobiety/mężczyźni N/N	liczba pacjentów N (%**)
<b>kolagenozy</b>	<b>96 (63,6%)</b>	<b>92/4</b>	<b>16 (16,7%)</b>
1. toczeń rumieniowaty układowy • postać podostra skórna (SACLE)	57 (37,7%) 2	54/3 2/0	11 (19,3%) 0
2. twardzina • postać uogólniona • postać skórna	23 (15,2%) 18 5	23/0 18/0 5/0	4 (17,4%) 4 0
3. zespół nakładania • mieszana choroba tkanki łącznej • twardzinopodobne zapalenie mięśni	8 (5,3%) 6 2	8/0 6/0 2/0	0 0 0
4. zapalenie skórno-mięśniowe	4 (2,6%)	3/1	1 (25%)
5. guzkowe zapalenie tętnic	1 (0,7%)	1/0	0
6. liszaj twardzinowy i zanikowy	1 (0,7%)	1/0	0
7. zespół Sjögrena	2 (1,3%)	2/0	0
<b>choroby pęcherzowe</b>	<b>39 (25,8%)</b>	<b>29/10</b>	<b>2 (5,1%)</b>
1. pęcherzyce • pęcherzyca zwykła • pęcherzyca liściasta	29 (19,2%) 20 9	20/9 15/5 5/4	0 0 0
2. pemfigoid	10 (6,6%)	9/1	2 (20%)
<b>choroby naczyniowe</b>	<b>14 (9,3%)</b>	<b>12/2</b>	<b>1 (7,1%)</b>
1. piodermia zgorzelinowa	6 (3,9%)	5/1	1 (16,7%)
2. układowe zapalenie naczyń	5 (3,3%)	5/0	0
3. alergiczne zapalenie naczyń • plamica Henocha-Schoenleina	1 (0,7%) 1	0/1 0/1	0 0
4. krioglobulinemia	2 (1,3%)	2/0	0
<b>choroby podskórnej tkanki tłuszczowej</b>	<b>2 (1,3%)</b>	<b>2/0</b>	<b>0</b>
1. zapalenie tkanki podskórnej (postać Weber-Christiana)	2 (1,3%)	2/0	0

N – liczba pacjentów

\* odsetek wszystkich pacjentów

\*\* odsetek pacjentów tej samej grupy chorób

przede wszystkim w pierwszych 6 mies. terapii AZA (grupa to obejmowała 73,7% pacjentów) (tab. 5.). Najczęściej obserwowano mielosupresję, uszkodzenie wątroby (ponad 3-krotny wzrost aktywności ALT i AST), nudności, wymioty, bóle głowy (tab. 6.). Mielosupresja występowała najwcześniej, tj. pomiędzy 1. a 3. tyg. terapii. W badaniu krwi obwodowej stwierdzano leukopenię (liczba leukocytów  $1,92-3,35 \times 10^9/l$ ), trombocytopenię (liczba trombocytów  $114-142 \times 10^9/l$ ) oraz anemię (hemoglobina  $10,6-11,1 g/dl$ ). Spośród pacjentów, u których wykazano mielosupresję, u 2 zaobserwowano pancytopenię. U kolejnych 2 leukopenię i anemię, a u 1 trombocytopenię. U pacjenta z trombocytopenią stwierdzono równocześnie ostre zapalenie trzustki. U pozostałych pacjentów objawy niepożądane leku pojawiły się po przynajmniej rocznym okresie przyjmowania AZA i obejmowały: mielosupresję, uszkodzenie wątroby oraz zaburzenia ze strony przewodu pokarmowego. Należy zaznaczyć, że spośród wszystkich chorych przyjmujących AZA 88,7% przyjmowało równocześnie glikokortykosteroidy w dawce 30–60 mg/dobę w przeliczeniu na prednison. Odsetek pacjentów leczonych AZA i steroidami był podobny w grupie A i B.

## Omówienie wyników

Od 1979 do 2005 r. pod opieką Kliniki Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku znajdowało się 294 pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry. 52% spośród nich było leczonych AZA (50–200 mg/dobę). U 19 pacjentów z tej grupy odnotowano działania niepożądane. Występowanie działań niepożądanych u 12,6% pacjentów leczonych danym lekiem pozwala zaliczyć azatioprynę, zgodnie z klasyfikacją WHO, do leków wywołujących bardzo często objawy niepożądane [20]. Jak wynika z wcześniej opublikowanych danych, tak wysoki odsetek działań niepożądanych po stosowaniu AZA stwierdzono również w innych ośrodkach. Wykazano np., że u chorych z nieswoistymi zapaleniami jelit działanie niepożądane AZA występuje u 15–28% leczonych [21]. Ponadto dane z piśmiennictwa wskazują, że ok. 1/4 pacjentów nie odpowiada na leczenie AZA, a u 30% pacjentów leczonych AZA należy spodziewać się nawrotu choroby [11]. Biorąc powyższe obserwacje pod uwagę, wydaje się istotne, aby scharakteryzować tych pacjentów, którzy są szczególnie podatni na toksyczne działanie AZA. Poszerzenie wiedzy na temat toksycznego działania leku u pacjentów z autoimmunologicznymi chorobami skóry ma znaczenie przede wszystkim ze względu na możliwość ograniczenia skutków działań niepożądanych AZA.

Retrospektywna analiza działań niepożądanych azatiopryny wykazała, że występowały one częściej wśród młodszych pacjentów, szczególnie w grupie wiekowej 20–29 lat. Częstość objawów była również zależna od dawki leku. Tak jak przedstawiono w tab. 4, im większa dawka AZA, tym wyższy odsetek pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane. Analizując częstość występowania działań

**Tab. 3.** Całkowita liczba pacjentów leczonych azatiopryną (grupa A i B) oraz tych, u których wystąpiły objawy niepożądane (grupa A) w poszczególnych przedziałach wiekowych

Przedział wiekowy [lata]	Grupa A i B N (%*)	Grupa A N (%**)
10–19	3 (1,9%)	0
20–29	16 (10,6%)	4 (25,0%)
30–39	17 (11,3%)	3 (17,6%)
40–49	36 (23,8%)	4 (11,1%)
50–59	35 (23,2%)	5 (14,3%)
60–69	22 (14,6%)	2 (9,1%)
70–79	13 (8,6%)	1 (7,7%)
80–99	9 (6,0%)	0

N – liczba pacjentów

\* odsetek wszystkich pacjentów leczonych AZA

\*\* odsetek pacjentów w poszczególnych przedziałach wiekowych

**Tab. 4.** Całkowita liczba pacjentów leczonych azatiopryną, AZA (grupa A i B) oraz tych, u których wystąpiły objawy niepożądane (grupa A); zależność od dawki

Dawka	Grupa A i B N (%*)	Grupa A N (%**)
50 mg/24 godz.	19 (12,6%)	2 (10,5%)
100 mg/24 godz.	120 (79,5%)	15 (12,5%)
150–200 mg/24 godz.	12 (7,9%)	2 (16,7%)

N – liczba pacjentów

\* odsetek wszystkich pacjentów

\*\* odsetek pacjentów poszczególnych grup

**Tab. 5.** Całkowita liczba pacjentów leczonych azatiopryną, AZA (grupa A i B) oraz tych, u których wystąpiły objawy niepożądane (grupa A); zależność od okresu jej stosowania

Okres	Grupa A i B N (%*)	Grupa A N (%**)
<6 mies.	131 (86,8%)	14 (73,7%)
6 mies.–5 lat	15 (9,8%)	5 (33,3%)
>5 lat	5 (3,4%)	0

N – liczba pacjentów

\* odsetek wszystkich pacjentów

\*\* odsetek pacjentów grupy A

niepożądanych AZA w poszczególnych grupach chorób autoimmunologicznych, nie stwierdzono znamienych różnic, co może wskazywać, że zaburzenia prowadzące do rozwoju poszczególnych chorób nie są czynnikami wpływającymi na występowanie działań niepożądanych AZA.

Najczęstszym stwierdzanym działaniem niepożądanym po stosowaniu azatiopryny była mielosupresja. Pomimo że w większości przypadków mielosupresję stwierdzono po bardzo krótkim okresie stosowania AZA (1–3

**Tab. 6.** Objawy niepożądane azatiopryny w zależności od okresu stosowania azatiopryny

Okres stosowania azatiopryny	Liczba pacjentów	Objawy niepożądane
<6 mies.	5	mielosupresja
	5	wymioty, nudności, bóle głowy
	3	uszkodzenie wątroby
	1	ostre zapalenie trzustki
6 mies.–5 lat	2	mielosupresja
	2	uszkodzenie wątroby
	1	wysięk z brodawki

tyg. od początku terapii), to należy podkreślić fakt, że działanie to ujawniało się również w późniejszym okresie, tj. po roku, 2, a nawet 4 latach stosowania AZA. Wśród innych działań niepożądanych występujących w czasie krótkotrwałego i długotrwałego stosowania AZA stwierdzono uszkodzenie wątroby. Reasumując, ryzyko wystąpienia mielosupresji oraz uszkodzenia wątroby jest największe w początkowym okresie leczenia, ale również istnieje w dowolnym czasie terapii AZA. Potwierdza to postulowaną tezę, by w trakcie terapii AZA monitorować funkcję szpiku kostnego oraz wątroby. I tak Brytyjskie Towarzystwo Dermatologiczne w opublikowanych wytycznych dotyczących stosowania AZA zaleca, aby morfologia krwi obwodowej oraz parametry funkcji wątroby były wykonywane raz na tydzień przez 1. mies. terapii, a następnie raz na 3 mies. prowadzonego leczenia [1].

Powszechnie postulowanym czynnikiem sprzyjającym występowaniu działań niepożądanych jest zmniejszona aktywności enzymów inaktywujących AZA lub jej metabolity. Jednym z nich jest 5-metyltransferaza tiopuryny (TPMT, EC 2.1.1.67); enzym, którego gen podlega polimorfizmowi [22]. Opisano 2 dzikie allele, którym fenotypowo odpowiada prawidłowa aktywność TPMT oraz co najmniej 9 wariantów alleli, które fenotypowo charakteryzują się zmniejszoną aktywnością TPMT [23, 24]. Ok. 90% populacji kaukaskiej wykazuje wysoką aktywność TPMT, natomiast 1 na 300 osób wykazuje bardzo niską aktywność TPMT, a 10% populacji aktywność pośrednią [25, 26]. Szacuje się, że obniżona aktywność TPMT występuje u 5–10% pacjentów, u których stwierdzono mielosupresję. Pozostałe przypadki mielosupresji u pacjentów leczonych AZA nie znajdują wytłumaczenia w polimorfizmie TPMT [21]. Wśród innych czynników prowadzących do mielosupresji u pacjentów leczonych AZA wymienia się współistniejącą infekcję wirusową oraz przyjmowane leki, np. aminosalicylany, niesteroidowe leki przeciwzapalne, antykoagulanty i diuretyki [11]. W obecnej pracy poddano analizie pacjentów, którzy jednocześnie z AZA przyjmowali steroidy lub cyklofosfamid. W grupie pacjentów, u których wystąpiły działania niepożądane, i w grupie bez nich, stwierdzono zbliżony odsetek chorych i na tej podstawie nie wydaje się, że stosowanie steroidów zwiększało ryzy-

ko wystąpienia objawów niepożądanych AZA. Podobnie nie ma podstawy sądzić, że cyklofosfamid uwrażliwia pacjentów na AZA.

Podsumowując, można stwierdzić, że pacjenci z autoimmunologicznymi chorobami skóry przed 30. rokiem życia są najbardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych AZA. Działanie takie występuje niezależnie od choroby podstawowej. Mielosupresja oraz zaburzenia funkcji wątroby są najczęściej występującymi objawami niepożądanymi zarówno podczas krótkotrwałego, jak i długotrwałego leczenia AZA, dlatego też monitorowanie funkcji szpiku kostnego oraz wątroby należy prowadzić przez cały czas leczenia AZA.

*Praca została wykonana w Samodzielnej Pracowni Terapii Monitorowanej i Farmakogenetyki oraz Klinice Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Akademii Medycznej w Gdańsku*

#### Piśmiennictwo

1. Anstey AV, Wakelin S, Reynolds NJ. Guidelines for prescribing azathioprine in dermatology. *Br J Dermatol* 2004; 151: 1123-32.
2. Armstrong VW, Oellerich M. New developments in the immunosuppressive drug monitoring of cyclosporine, tacrolimus and azathioprine. *Clin Biochem* 2000; 34: 1009-14.
3. Rowland K, Lennard L, Lilleyman JS. In vitro metabolism of 6-mercaptopurine by human liver cytosol. *Xenobiotica* 1999; 29: 615-28.
4. Pan BF, Nelson JA. Characterization of the DNA damage in 6-thioguanine-treated cells. *Biochem Pharmacol* 1990; 40: 1063-9.
5. Swann PF, Waters TR, Moulton DC, et al. Role of postreplicative DNA mismatch repair in the cytotoxic action of thioguanine. *Science* 1996; 273: 1109-12.
6. Coulthard SA, Hogarth LA. The thiopurines: An update. *Invest New Drugs* DOI 10.1007/s10637-005-4020-8.
7. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43: 329-39.
8. Reuther LO, Vainer B, Sonne J, et al. Thiopurine methyltransferase (TPMT) genotype distribution in azathioprine-tolerant and -intolerant patients with various disorders. The impact of TPMT genotyping in predicting toxicity. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59: 797-801.
9. Coulthard SA, Hogarth LA, Little M, et al. The effect of thiopurine methyltransferase expression on sensitivity to thiopurine drugs. *Mol Pharmacol* 2002; 62: 102-9.
10. 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.
11. Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis* 2005; 37: 282-97.
12. Tassaneeyakul W, Srimarthpirom S, Reungjui S, et al. Azathioprine-induced fatal myelosuppression in a renal-transplant recipient who carried heterozygous TPMT\*1/\*3C. *Transplantation* 2003; 76: 265-6.
13. Fortina AB, Piaserico S, Caforio AL, et al. Immunosuppressive level and other risk factors for basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma in heart transplant recipients. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1079-85.

14. O'Donovan P, Prrett CM, Zhang X, et al. Azathioprine and UVA light generate mutagenic oxidative DNA damage. *Science* 2005; 309: 1871-4.
15. Armstrong VW, Shipkova M, von Ahsen N, et al. Analytic aspects of monitoring therapy with thiopurine medications. *Ther Drug Monit* 2004; 26: 220-6.
16. Berth-Jones J, Takwele A, Tan E, Barclay G, et al. Azathioprine in severe adult atopic dermatitis: a double-blind, placebo-controlled, crossover trial. *Br J Dermatol* 2002; 147: 324-30.
17. Murphy LA, Atherton D, Chir MB. Azathioprine as a treatment for severe atopic eczema in children with a partial thiopurine methyl transferase (TPMT) deficiency. *Pediatric Dermatology* 2003; 20: 531-4.
18. Veal G, Coulthard SA, Boddy AV. Chemotherapy individualization. *Invest New Drugs* 2003; 21: 149-56.
19. Weinshilboum R. Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 2003; 348: 529-37.
20. Mutschler E, Geisslinger G, Kroemer HY i wsp. Niepożądane działanie leków. W: *Farmakologia i toksykologia*. Danysz A (red.). Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wrocław, 2004: 89-99.
21. Lennard L. TPMT in the treatment of Crohn's disease with azathioprine. *Gut* 2002; 51: 143-6.
22. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997; 126: 608-14.
23. Krynetski EY, Tai HL, Yates CR, et al. Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: clinical importance and molecular mechanism. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 279-90.
24. Weinshilboum R. Thiopurine pharmacogenetics: clinical and molecular studies of thiopurine methyltransferase. *Drug Metab Dispos* 2001; 29: 601-5.
25. Collie-Duguid ES, Prichard SC, Powrie RH, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian population. *Pharmacogenetics* 1999; 9: 37-42.
26. Spire-Vayron da la Moureyre C, Debuysere H, Mastain B, et al. Genotypic and phenotypic analysis of the polymorphic thiopurine S-methyltransferase gene (TPMT) in a European population. *Br J Pharmacol* 1998; 125: 879-87.