

Andrej Škoberne¹

Azatioprin

PREDSTAVITEV

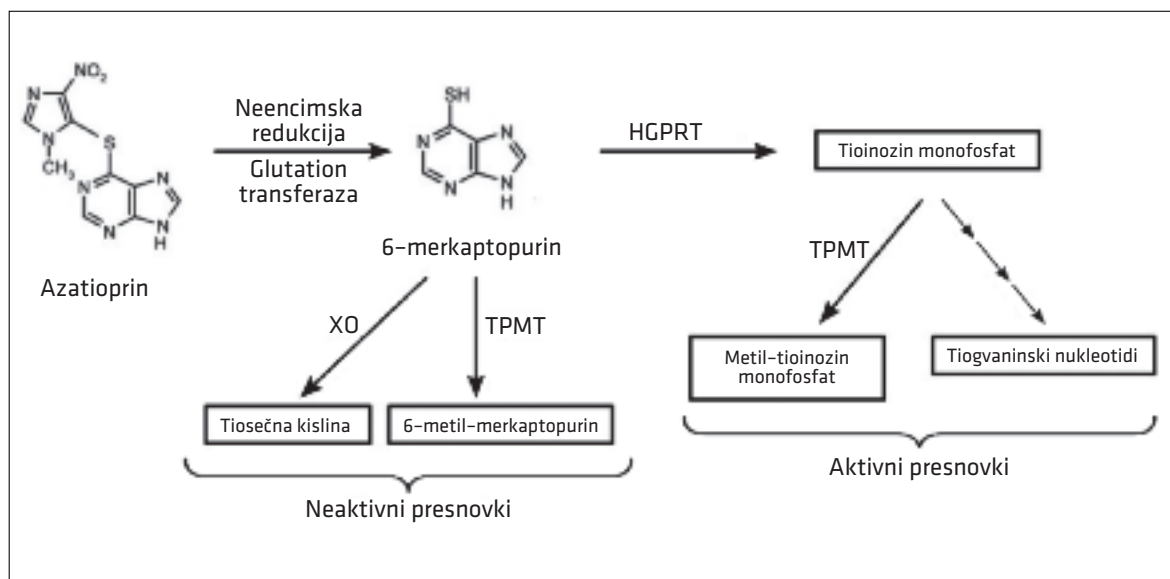
Azatioprin spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo antimetaboliti. Skupna značilnost zdravil iz te skupine je, da se vpletajo v normalen metabolizem celic, predvsem v sintezo DNA, in tako preprečujejo normalno delovanje celic ter povzročijo citostatični učinek. Azatioprin spada v podskupino antime-tabolitov, ki se vpletajo v metabolizem purinov in s tem ovirajo sintezo ključnih gradnikov, potrebnih za sintezo DNA. Eno prvih tovrstnih zdravil je bil 6-merkaptopurin (6-MP), ki je v 50. letih prejšnjega stoletja bistveno izboljšal zdravljenje bolnikov z akutno levkemijo. Ugotovljen negativen vpliv 6-MP na levkocite je vodil v raziskave, ki so preiskovale vpliv 6-MP na delovanje imunskega sistema. Raziskave v razmerah *in vivo* na zajcih so pokazale, da aplikacija 6-MP ob sočasnem izpostavljanju preiskovane živali tujim antigenom zmanjša sintezo protiteles proti tem antigenom (1). To spoznanje je privedlo do uporabe, v uspešnih poizkusih, nesorodniške presaditve ledvice pri psih.

Odkritje azatioprina leta 1957 je bilo posledica iskanja molekule, ki bi imela podobno učinkovitost kot 6-MP, vendar manjšo toksičnost. Prve raziskave z azatioprinom so pokazale, da je učinkovitost primerljiva s 6-MP, toksičnost, predvsem neugoden učinek na kostni mozeg, pa manjša (2). Azatioprin so prvič uporabili pri bolniku leta 1961, kar je omogočilo začetek nesorodniške presaditve ledvic pri ljudeh, ki je pomenila pravo revolucijo v zgodovini presaditve organov (3). Znanstvenika, ki sta odkrila molekulo azatioprina, Gertrude Belle Elion in George Hitchings, sta za svoje delo in prispevek k postavitvi temeljnih principov razvoja zdravil leta 1988 prejela Nobelovo nagrado.

NAČIN DELOVANJA

Azatioprin je predzdravilo, ki se v telesu hitro pretvori v 6-MP. Nadaljnja pretvorba v aktivne in neaktivne presnovke je predstavljena na sliki 6.1. Aktivni presnovki zavrejo sintezo purinov, kot sta adenin in gvanin, s pomočjo zavore različnih encimov, ki so v sintezo vpleteni (4). Pomanjkanje purinov povzroči motnje v sintezi DNA, kar povzroči citostatični učinek, ki prizadene predvsem celice z veliko proliferacijsko aktivnostjo (npr. levkociti) (5). Med vsemi celicami je delovanje azatioprina oz. njegovih aktivnih presnovkov najbolj izraženo prav na limfocitih, ki nimajo t. i. rešilne poti sinteze nukleotidov (6). Slednje predstavljajo različni encimi, ki sodelujejo pri sintezi purinov in lahko ob zdravljenju z azatioprinom predstavljajo dodatno pot sinteze purinov, s čimer ublažijo učinek azatioprina. Negativni učinek azatioprina na limfocite lahko tako povzroči tudi limfopenijo (7). Poleg omenjenega načina delovanja so v zadnjih desetletjih odkrili tudi druge poti, po katerih aktivni presnovki zdravila ovirajo normalno delovanje limfocitov. Presnovki namreč ovirajo tudi sintezo RNA, sprožajo apoptozo limfocitov, slabšajo možnost aktivacije limfocitov T z zavoro sočasne stimulacije preko CD (angl. *cluster of differentiation*) 28 in zavrejo delovanje encima inozin monofosfat dehidrogenaze (angl. *inosine-5'-monophosphate dehydrogenase*, IMPDH) (5, 6, 8). Slednji je tudi tarčni encim za delovanje zdravila mikofenolat mofetil (MMF), ki je prav tako antimetabolit in ga pogosto uporabljamo pri presaditvi organov ter v klinični nefrologiji (poglavje Mikofenolat mofetil in mikofenolna kislina). Azatioprin in MMF sta torej po načinu delovanja sorodni zdravili, zato lahko občasno, če za to obstoja razlog, enega od njiju nadomestimo z drugim.

¹ Asist. dr. Andrej Škoberne, dr. med., Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; andrej.skoberne@gmx.net



Slika 6.1. Pretvorba azatioprina v aktivne in neaktivne presnovke. Azatioprin se v telesu hitro pretvori, večinoma z neencimsko redukcijo in deloma s pomočjo encima glutation transferaza, v 6-merkaptopurin, ki se nato s pomočjo encimov pretvori v različne neaktivne in aktivne presnovke. XO – ksantinska oksidaza (angl. *xanthine oxidase*), TPMT – tiopurin-S-metiltransferaza, HGPRT – hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*).

FARMAKOKINETIKA

Način dajanja in biološka uporabnost

Azatioprin v veliki večini primerov dajemo peroralno. Možna je tudi intravenska aplikacija, vendar v Sloveniji intravenski preparat ni registriran. Biološka uporabnost zdravila je ob peroralni aplikaciji spremenljiva, različna od posameznika do posameznika, in odvisna od sočasnega uživanja živil. Absolutna biološka uporabnost 6-MP po aplikaciji azatioprina naj bi bila povprečno okoli 50 %, razpon pa naj bi bil 27–83 % (5). Sočasno uživanje hrane ali mleka naj bi zmanjšalo srednjo relativno biološko uporabnost 6-MP za okoli 26 %. Zaradi tega nekateri proizvajalci zdravila priporočajo, da naj bolniki azatioprin zaužijejo vsaj eno uro pred zaužitjem hrane ali mleka oz. vsaj tri ure po tem (9). Drugi proizvajalci pa zaradi morebitne slabosti predlagajo redno jemanje s hrano (10). Plazemske koncentracije azatioprina in 6-MP niso v sorazmerju s terapevtsko učinkovitostjo ali toksičnostjo zdravila, zato njihovo določanje ni smiselno. Večje koncentracije nekaterih aktivnih presnovkov (npr. tiogvaninski nukleotidi) so bili pri bolnikih s kronično vnetno črevesno boleznijo povezani z večjo stopnjo remisije, zato bomo v prihodnosti, glede na koncentracijo teh presnovkov v krvi, morda prilagajali zdravljenje z azatioprinom (11).

Porazdelitev, presnova in izločanje

Po absorpciji azatioprina sledi začetni metabolizem s pretvorbo v 6-MP in druge aktivne ter neaktivne presnovke (podpoglavje Način delovanja). Največje plazemske koncentracije zdravila in nekaterih začetnih presnovkov so dosežene nekaj ur po zaužitju zdravila (12). Približno 20–30 % zdravila je vezanega na beljakovine v plazmi (13). Navidezna prostornina porazdelitve za azatioprin ni natančno določena, za 6-MP naj bi bila približno 0,9 l/kg (9). Razpolovni časi presnovkov azatioprina so zelo različni – od dveh ur za 6-MP do več dni za tiogvaninske nukleotide (5, 12). Večina zdravila se v obliki neaktivnih in aktivnih presnovkov izloči iz telesa z urinom, manjši del pa skozi črevo z blatom.

Prilagajanje odmerka

Osnovni odmerek azatioprina pri indukcijskem imunosupresijskem zdravljenju naj bi znašal 3–5 mg/kg/dan. Kljub temu azatioprina za namen indukcijskega zdravljenja v nefrologiji in po presaditvah ledvic praktično ne uporabljamo. V klinični nefrologiji ga večinoma uporabljamo za vzdrževa-

nje remisije bolezni, pri presaditvi ledvic pa za preprečevanje akutne zavrnitve presadka. Ustrezni odmerki v teh primerih znaša 1–3 mg/kg/dan. Dejanski uporabljeni odmerek je odvisen od posamezne indikacije za zdravljenje (podpoglavje Indikacije za uporabo in odmerjanje), sočasnega jemanja katerega od zdravil z možnimi interakcijami in morebitnih neželenih učinkov. Azatioprin lahko v peroralni obliki predpišemo bodisi v enkratnem ali razdeljenem odmerku dvakrat dnevno. Ni dokazov, da bi bil kateri od načinov jemanja boljši v primerjavi z drugim. Vse peroralne oblike azatioprina, ki so trenutno na voljo v Sloveniji (Imuran™ in Azafalk™) so v obliki filmsko obloženih tablet, ki jih praviloma ne smemo razpolavljati. Imuran™ je v Sloveniji dostopen v odmerku 50 mg. Azafalk™ pa v odmerku 50 mg, 75 mg in 100 mg (9, 10). Odmerek moramo zato zaokrožiti na najbližji dostopen odmerek.

O potrebni prilagoditvi odmerka pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo nimamo natančnih podatkov. Glede na to, da se večina aktivnih presnovkov iz telesa izloči z urinom, je razumno pričakovati, da je potrebno odmerek azatioprina pri teh bolnikih nekoliko zmanjšati (npr. za 25 % pri očistku kreatinina < 50 ml/min in 50 % pri očistku kreatinina < 10 ml/min). Pri bolnikih, ki so zdravljeni z dializo, moramo upoštevati tudi, da se zdravilo v določeni meri pri tem odstranjuje. Raziskave z uporabo radioaktivno označenega azatioprina so pokazale, da se med osemurno dializo izloči približno 45 % radioaktivno označenih presnovkov azatioprina (14). Natančnih podatkov o farmakokinetiki azatioprina pri bolnikih, ki se zdravijo s peritonealno dializo, nimamo. Vsekakor moramo biti pri bolnikih z napredovalo kronično ledvično boleznijo ali končno ledvično odpovedjo bolj pozorni na morebitne neželene učinke zdravila, ki bi lahko bili posledica predoziranja (toksični učinki zdravila).

Pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter moramo razmisliti o zmanjšanju odmerka azatioprina. Raziskava, ki je preučevala farmakokinetiko zdravila pri bolnikih z jetrno cirozo, je pokazala, da je obremenjenost s 6-MP pri teh bolnikih kar šestkrat višja kot pri osebah brez bolezni jeter (9). Pri bolnikih z jetrnimi boleznimi je tudi smotrno pogostejše preverjanje morebitnih neželenih učinkov azatioprina, ki bi lahko bile posledica prekomernega odmerka.

Glede odmerjanja azatioprina pri starostnikih ni posebnih priporočil. Ker lahko azatioprin poveča tveganje za morebitne nevarne okužbe, ki so pri starostnikih že sicer pogostejše, je smotrno odmerek prilagoditi do najnižjega odmerka, za katerega pričakujemo, da bo še učinkovit.

Interakcije

Ob jemanju azatioprina so možne nekatere interakcije z drugimi zdravili, ki so lahko zelo nevarne in jih moramo upoštevati.

Alopurinol in febuksostat

Najbolj znana interakcija z azatioprinom je v povezavi s sočasnim jemanjem alopurinola, ki zavira ksantinsko oksidazo (angl. *xanthine oxidase*, XO). Ta encim je vključen v metabolizem 6-MP in je eden od glavnih encimov, ki zdravilo metabolizira v neaktivne presnovke (slika 6.1). Pomanjkljiva aktivnost XO poveča količino aktivnih presnovkov, s čimer se poveča aktivnost delovanja azatioprina, kar poveča neželene učinke zdravila. Zato se ob sočasnem zdravljenju z alopurinolom priporoča zmanjšanje odmerka azatioprina na 25 % odmerka, ki bi ga sicer uporabili glede na indikacijo ter skrbno spremljanje morebitnih neželenih učinkov (9, 10, 15). Enaka interakcija se pojavlja pri sočasnem zdravljenju s febuksostatom, ki prav tako zavira XO. Pri bolnikih, ki nujno potrebujejo zdravljenje z alopurinolom ali febuksostatom, obstaja tudi možnost zamenjave azatioprina z zdravilom, ki ima podoben mehanizem delovanja (npr. MMF). MMF se ne metabolizira s XO, zato interakcija v tem primeru ni pričakovana.

Ribavirin

Ribavirin zavira encim IMPDH, ki je udeležen tudi pri sintezi aktivnih presnovkov azatioprina (tiogvaninskih nukleotidov). Zavora encima IMPDH zmanjša tudi sintezo purinov, tako kot pri zdravljenju z MMF. Sočasno jemanje azatioprina in ribavirina lahko privede do hude mielosupresije, zato to kombinacijo odsvetujejo (9).

Aminosalicilati

Derivati aminosalicilata (npr. olsalazin, mesalazin in sulfasalazin) zavirajo encim tiopurin-S-metiltransferazo (TPMT). S tem se deloma poveča nastajanje tiogvaninskih nukleotidov in zmanjša nastajanje neaktivnih presnovkov, zaradi česar je morda odmerek treba nekoliko zmanjšati (15).

Cepiva

Ob jemanju azatioprina lahko cepljenje z živim cepivom povzroči nepričakovane in morebitno škodljive neželene učinke cepljenja, zato se pri bolnikih, ki prejemajo to zdravilo, odsvetuje uporaba živih cepiv. Pri uporabi mrtvih cepiv pa je lahko zaščita, ki bi jo sicer tovrstno cepivo sprožilo, neustrezna oz. premajhna, kadar bolniki sočasno prejemajo imunosupresijsko zdravljenje (npr. z azatioprinom). V primerih, ko je možno preveriti uspešnost cepljenja z določanjem titra specifičnih protiteles, je to smotrno storiti (npr. po cepljenju proti hepatitisu B) (9, 10).

Varfarin

Sočasno zdravljenje z azatioprinom in varfarinom lahko zmanjša učinkovitost varfarina, zato je potrebna večja previdnost pri preverjanju antikoagulantnega učinka in po potrebi prilagoditi odmerek varfarina (9, 10).

Druga zdravila

Različne raziskave so pokazale možnost povečanega učinka azatioprina v nekaterih primerih sočasnega prejemanja zaviralcev angiotenzin-konvertaze, trimetoprim-sulfometoksazola, metotreksata, cimetidina in indometacina (9). Večja možnost za mielosupresijo je prisotna tudi pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki imajo citostatični učinek. Azatioprin lahko deluje nasprotno nekaterim nedepolarizirajočim mišičnim relaksantom (npr. kurare, d-tubokurarin in pankuronij) in ojača živčno-mišično blokado nekaterih drugih relaksantov (npr. sukcinilholina), zato moramo pred operativnim posegom o jemanju tega zdravila obvestiti anesteziologa (10).

Nosečnost in dojenje

Azatioprin spada v kategorijo D varnosti jemanja v nosečnosti, kar pomeni, da je glede na dostopne podatke možen škodljiv učinek na plod. Na podlagi te ocene se bodočim nosečnicam načeloma odsvetuje zdravljenje z azatioprinom, če to ni nujno potrebno (9, 10). Podatki o škodljivem učinku azatioprina na plod izhajajo predvsem iz raziskav na podganah in miših. Podatkov o teratogenosti pri ljudeh je malo in niso povsem zanesljivi. Več raziskav je pokazalo, da delež malformacij pri nosečnicah, ki so prejemale azatioprin, ni bistveno večji kot pri zdravih nosečnicah (16–19). Podatki nekaterih raziskav kažejo, da je večja verjetnost za prezgodnji porod in nizko porodno težo ob porodu, vendar ni povsem jasno, ali je to posledica zdravljenja z azatioprinom ali osnovne bolezni (18, 19). Ena od raziskav je ugotovila nekoliko večjo verjetnost za nastanek preddvornega ali prekatnega defekta (20). Pri razmisleku o ustrezni terapiji bolnic med nosečnostjo moramo pretehtati tudi možne škodljive učinke drugih imunosupresijskih zdravil. Zdravilo MMF ima bistveno bolj jasne dokaze o teratogenosti in je absolutno kontraindicirano pri bolnicah, ki želijo zanositi. Zato v praksi bolnice s sistemskim lupusom eritematozusom (SLE) ali presajeno ledvico, ki prejemajo MMF, pogosto prevedemo na azatioprin. Izkušnje v Univerzitetnem kliničnem centru (UKC) Ljubljana z omenjenim pristopom so dobre.

Zdravilo azatioprin in 6-MP dokazano prehajata v materino mleko, zato je dojenje med jemanjem azatioprina odsvetovano (9, 10).

Kontraindikacije

Glavne kontraindikacije za jemanje azatioprina, ki jih navajata proizvajalca zdravil, ki so dostopna v Sloveniji, so dokazana preobčutljivost na azatioprin ali katerokoli pomožno snov, preobčutljivost na 6-MP, huda okužba, vnetje trebušne slinavke, močno zmanjšano delovanje jeter ali kostnega mozga, cepljenje

s katerimkoli živim cepivom, nosečnost (razen če koristi zdravljenja ne odtehtajo njegovega tveganja; podpoglavje Nosečnost in dojenje) in dojenje (podpoglavje Nosečnost in dojenje) (9, 10).

NEŽELENI UČINKI

Poročajo, da naj bi približno 15 % vseh bolnikov, ki prejemajo azatioprin, imelo neželene učinke (10). V tabeli 6.1 naštevamo različne neželene učinke, razdeljene glede na organski sistem in pričakovano pogostost pojavljanja. Najpogostejši neželeni učinki so okužbe, depresija kostnega mozga, ki se prvenstveno kaže z levkopenijo, lahko pa tudi s trombocitopenijo in anemijo, slabost, bruhanje in anoreksija. Bolnikom moramo zato ob začetku zdravljenja svetovati, da nas v primeru pojava simptomov ali znakov depresije kostnega mozga (povišana telesna temperatura, krvavitve, purpura in oslabelost) ali ob slabosti, bruhanju, anoreksiji in bolečinah v trebuhu nemudoma kontaktirajo, saj bo jemanje zdravila verjetno treba prekiniti in uvesti drugo ustrezno zdravilo. Kot velja za druga imunosupresijska zdravila, je tudi jemanje azatioprina povezano s povečanim tveganjem za nastanek novotvorb, ki pa so sicer redke neželene učinke. Ker najpogosteje pride do nastanka limfomov, kožnih novotvorb ali malignomov materničnega vratu (tabela 6.1), je smiselno bolnike poučiti, da so med zdravljenjem pozorni predvsem na pojav nepojasnjenih bul na telesu, vztrajno povišane telesne temperature, neobičajnih kožnih sprememb ali neredne ginekološke krvavitve. Zelo pomembno je, da bolniki upoštevajo tudi vse splošno sprejete ukrepe za preprečevanje kožnih rakov (izogibanje soncu in ustrezna zaščita s sončnimi kremami) ter da bolnice opravljajo redne ginekološke preglede. Večino podatkov o povezavi med jemanjem azatioprina in malignomi sicer izvira iz podatkov, pridobljenih pred desetletji, ko so bili v uporabi bistveno višji odmerki azatioprina, kot jih uporabljamo danes. V nekoliko novejših podatkih povezava med zdravljenjem z azatioprinom in malignomi ni več tako očitna (21).

Tabela 6.1. Neželeni učinki azatioprina (9, 10).

Organski sistem	Zelo pogosti ^a	Pogosti ^a	Občasni ^a	Redki ^a	Zelo redki ^a
Infekcijske bolezni	virusne, glivične in bakterijske okužbe ^b		virusne, glivične in bakterijske okužbe ^c		
Onkološka obolenja				različne hematološke novotvorbe in novotvorbe solidnih organov ^d	
Hematološka obolenja	depresija kostnega mozga, levkopenija	trombocitopenija	anemija	agranulocitoza, pancitopenija, aplastična anemija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije	Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza
Bolezni dihal				reverzibilen pnevmonitis	
Bolezni prebavil	slabost, bruhanje, anoreksija		vnetje trebušne slinavke	kolitis, divertikulitis, perforacija črevesa	
Bolezni jeter in žolčnih poti				holestaza, povišanje jetrnih encimov	življenjsko nevarna jetrna okvara
Bolezni kože in adneksov				alopecija	

^a opredelitve različnih stopenj pogostosti neželenih učinkov: zelo pogosti (≥ 10 %), pogosti (1–10%), občasni (0,1–1%), redki (0,01–0,1%), zelo redki (< 0,01 %)

^b Velja za bolnike, ki prejemajo azatioprin v kombinaciji z drugimi imunosupresijskimi zdravili po presaditvi organa.

^c Velja za druge indikacije prejetanja azatioprina.

^d najpogostejša onkološka obolenja v povezavi z jemanjem azatioprina: ne-Hodgkinovi limfomi, kožne novotvorbe (melanomske in nemelanomske), sarkomi, rak materničnega vratu

INDIKACIJE ZA UPORABO IN ODMERJANJE

Vaskulitisi malih žil s prisotnimi protitelesi proti citoplazmi nevtrofilcev

Vaskulitise malih žil s prisotnimi protitelesi, usmerjenimi proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *antineutrophil cytoplasmic antibody*, ANCA), pri katerih pride tudi do prizadetosti ledvic s tipično histološko sliko imunske borge glomerulonefritisa, v prvi fazi zdravimo s t. i. indukcijskim, v nadaljevanju pa s t. i. vzdrževalnim zdravljenjem. Temelj indukcijskega zdravljenja so visoki odmerki glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosfamidom ali rituksimabom. Osnovni cilj je umiritev bolezni z izginotjem vseh simptomov in znakov, ki bi jih lahko pripisali aktivni bolezni. Takšen izid bolezni imenujemo popolna remisija. Kljub morebitnemu uspešnem indukcijskem zdravljenju z razvojem remisije pa se bolezen pogosto ponovi. Do relapsa pride v roku petih let po postavitvi diagnoze bolezni pri 30–50 % bolnikov (22). Zaradi pogostih ponovitev se je pojavila potreba po vzdrževalnem zdravljenju, katerega osnovni cilj je preprečiti relaps bolezni z uporabo imunosupresijskega zdravljenja, ki bi bilo manj intenzivno kot indukcijsko zdravljenje in z manj neželenimi učinki. Eden prvih dokazov za učinkovitost omenjenega pristopa je bila randomizirana raziskava Cohen Tervaerta in sodelavcev, objavljena leta 1990. Bolnike, ki so uspešno zaključili indukcijsko zdravljenje in pri katerih so zaznali porast titra protiteles ANCA, so randomizirali v skupino, ki je prejela ciklofosfamid peroralno v manjšem odmerku, kot bi ga sicer prejeli med indukcijo z dodatkom glukokortikoidov, in kontrolno skupino, ki ni prejela imunosupresivne terapije (23). V skupini, ki je prejela imunosupresijo, ni prišlo do kliničnega relapsa bolezni pri nobenem od preiskovanih bolnikov, v kontrolni skupini pa je do relapsa prišlo pri devetih od skupno 11 preiskovancev. Kontrolna skupina je zaradi relapsa prejela celokupno celo več ciklofosfamida v primerjavi s skupino, ki je prejela imunosupresijo ob porastu titra protiteles ANCA. Vendar pa je uporaba ciklofosfamida pri vzdrževalnem zdravljenju problematična, saj so nevarni neželeni učinki tega zdravila (npr. gonadotoksičnost in kancerogenost) povezani predvsem s kumulativnim odmerkom. Prelomna raziskava, ki je raziskovala vzdrževalno zdravljenje vaskulitsov ANCA, je bila študija CYCAZAREM (24). V tej randomizirani raziskavi so bolnike po uspešno zaključenem indukcijskem zdravljenju z nastopom remisije razdelili v skupino, ki je za namene vzdrževalnega zdravljenja prejela ciklofosfamid peroralno v nižjem odmerku, in drugo skupino, ki je prejela azatioprin. Bolniki v obeh skupinah so v fazi vzdrževalnega zdravljenja prejeli tudi glukokortikoide v nizkem odmerku. Raziskava je pokazala, da sta bili obe terapiji enako uspešni – v obeh skupinah se delež bolnikov, pri katerih je prišlo do relapsa, ni pomembno razlikoval, tudi takojšnji stranski učinki so bili primerljivi. Seveda pa je skupina bolnikov, ki je prejela azatioprin, prejela bistveno nižji kumulativni odmerek ciklofosfamida. Na področju zdravljenja lupusnega glomerulonefritisa in presaditve ledvice je v zadnjem času MMF pričel izpodrivati azatioprin, saj naj bi bila njegova učinkovitost boljša. Zato so bile opravljene tudi raziskave, ki so proučevale uporabo MMF v fazi vzdrževalnega zdravljenja vaskulitsov ANCA. Nekoliko presenetljivo je multicentrična randomizirana raziskava, ki je primerjala MMF in azatioprin v fazi vzdrževalnega zdravljenja, pokazala, da je bil delež bolnikov, ki so doživeli relaps bolezni, bistveno večji v skupini bolnikov, ki so prejeli MMF v primerjavi z bolniki, ki so prejeli azatioprin (25). Poleg azatioprina so bili v fazi vzdrževalnega zdravljenja v raziskavah uporabljeni tudi drugi imunosupresivi – predvsem metotreksat in leflunomid, ki pa do sedaj niso prepričljivo dokazali boljše učinkovitosti v primerjavi z azatioprinom (23). Pri metotreksatu dodatno težavo predstavlja še zahtevno odmerjanje zdravila pri oslabiljenem ledvičnem delovanju. V primerih, ko je glomerulna filtracija manjša od 30 ml/min, je zdravilo kontraindicirano. Nedavno je bila objavljena raziskava, ki je primerjala vzdrževalno zdravljenje z rituksimabom in azatioprinom (26). Raziskava je pokazala bistveno manjši delež relapsov v skupini bolnikov, ki so prejeli rituksimab, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli azatioprin. Nekateri avtorji so po objavi raziskave izražali zadržke glede pravilnosti zasnove raziskave, saj je bilo v skupini bolnikov, ki so prejeli azatioprin, postopno zmanjševanje odmerka zdravila, medtem ko odmerka rituksimaba med raziskavo niso zmanjševali (27). Kljub sicer zelo obetavnim rezultatom, uporaba rituksimaba še vedno ni postala standard vzdrževalnega zdravljenja pri ANCA vaskulitisih (23).

Na podlagi zgoraj omenjenih podatkov smernice trenutno še vedno omenjajo azatioprin kot zdravilo prvega izbora v fazi vzdrževalnega zdravljenja vaskulitisov ANCA (28–30). Smernice priporočajo odmerke v območju 1–2 mg/kg/dan. Največji odmerek za to indikacijo je 200 mg/dan. V UKC Ljubljana običajno uvedemo začetni odmerek 1,5 mg/kg/dan, ki ga kasneje, glede na morebitne neželene učinke ali spremembe v kliničnem stanju, po potrebi spremenimo. S takšnim odmerjanjem imamo dobre izkušnje. Poleg azatioprina v fazi vzdrževalnega zdravljenja nadaljujemo tudi z zdravljenjem z glukokortikoidi, ki so običajno uvedeni že v fazi indukcijskega zdravljenja, v fazi vzdrževalnega zdravljenja pa uporabljamo bistveno manjše odmerke. Optimalno trajanje vzdrževalnega zdravljenja ni natančno določeno. Smernice priporočajo, da vztrajamo z vzdrževalnim zdravljenjem vsaj 18–24 mesecev (28–30). V primeru granulomatoze s poliangitisom (Wegenerjeva bolezen), posebej, kadar vztraja prisotnost protiteles ANCA, je znano, da je delež relapsov bistveno večji v primerjavi z ostalimi bolniki z vaskulitisi ANCA. Britanske smernice v tem primeru svetujejo vzdrževalno zdravljenje v trajanju do pet let (29). V primeru, da je uporaba azatioprina kontraindicirana oz. da bolnik zdravila zaradi neželenih učinkov ni prenašal, smernice predlagajo uvedbo MMF v odmerku do 2 g dnevno (30). Azatioprina v fazi indukcijskega zdravljenja praviloma ne uporabljamo, so pa bile objavljene raziskave, pri katerih so v primerih bolezni, odpornih na zdravljenje, poizkušali z zdravljenjem z visokimi odmerki azatioprina po shemi mesečnih pulzov (31).

Lupusni nefritis

Z imenom lupusni nefritis imenujemo imunsko kompleksni glomerulonefritis, ki nastane v sklopu SLE. Podobno kot smo opisali v zgornjem podpoglavju o vaskulitidih ANCA, tudi pri lupusnem nefritisu zdravljenje delimo na indukcijsko in vzdrževalno. Azatioprin ima mesto predvsem v fazi vzdrževalnega zdravljenja. Ameriške in evropske smernice za vzdrževalno zdravljenje predlagajo bodisi azatioprin v odmerku 2 mg/kg/dan bodisi MMF v odmerku 2 g/dan (32, 33). Dodatno sodijo k vzdrževalnemu zdravljenju tudi glukokortikoidi v majhnem odmerku. V zadnjih letih je v strokovni literaturi mogoče opaziti trend k večji naklonjenosti MMF kot terapiji prvega izbora tako za indukcijsko kot tudi vzdrževalno zdravljenje. Nedavno objavljena analiza skupine Cochrane je zaključila, da je vzdrževalno zdravljenje z MMF bolj učinkovito od zdravljenja z azatioprinom (34). Podatki o tem pa niso povsem enoznačni. V zadnjih petih letih je bilo objavljenih pet različnih metaanaliz, ki so med drugim obravnavale tudi primerjavo med MMF in azatioprinom pri vzdrževalnem zdravljenju. Le dve metaanalizi sta potrdili boljšo učinkovitost MMF, ostale tri pa niso odkrile razlik med zdraviloma (35–39). Tudi raziskava, v kateri so opravljali protokolne biopsije dve leti po uvedbi vzdrževalnega zdravljenja bodisi z MMF bodisi z azatioprinom, ni pokazala pomembnih razlik v histoloških najdbah (40). Možno je, da so ugotovljene razlike v raziskavah posledica obravnavanja različnih etnoloških skupin bolnikov. Ob natančnejšem pregledu je opaziti trend k enaki učinkovitosti azatioprina v primerjavi z MMF pri evropskih bolnikih in boljši učinkovitosti MMF pri temnopoltih, bolnikih azijskega porekla in bolnikih iz Latinske Amerike (30). V UKC Ljubljana se običajno odločamo za vzdrževalno zdravljenje z MMF, saj vse omenjene raziskave nedvomno potrjujejo vsaj enako učinkovitost MMF v primerjavi z azatioprinom, medtem ko je verjetnost za neželene učinke pri MMF morda nekoliko manjša kot pri azatioprinu (35, 38, 39). Pri bolnicah, ki imajo namen zanositi, pa ima vsekakor prednost azatioprin, saj naj bi imel manjši teratogeni potencial v primerjavi z MMF.

Presaditev ledvice

Kot smo že omenili v uvodu, je odkritje azatioprina pomenilo pravo revolucijo v nesorodniški presaditvi solidnih organov. Skoraj 20 let je bil temelj imunosupresijskega zdravljenja bolnikov po presaditvi ledvice kombinacija azatioprina in glukokortikoidov. V začetku 90. let prejšnjega stoletja pa je uporabo azatioprina v precejšnji meri nadomestil MMF. Zamenjava je bila v večji meri predvsem posledica rezultatov raziskav, ki so kazale na manjšo verjetnost pojava akutne zavrtnitve v protokolih, kjer so poleg ciklosporina in glukokortikoidov bolnike namesto z azatioprinom zdravili z MMF (21). Novejše raziskave te razlike niso pokazale, temveč so ugotovljale enako učinkovitost azatioprina in MMF ter

primerljiv delež neželenih učinkov (41, 42). V primerjavi z MMF azatioprin povzroča več hepatotoksičnosti in morda, čeprav novejši podatki tega ne dokazujejo nedvoumno, tudi večjo možnost za maligna obolenja (43). Po drugi strani pa MMF v primerjavi z azatioprinom povzroča več dislipidemije in post-transplantacijske sladkorne bolezni (21). V UKC Ljubljana že več desetletij kot del našega standardnega imunosupresijskega protokola namesto azatioprina uporabljamo MMF. Tako dosegamo odlične rezultate tudi v primerjavi z drugimi državami in transplantacijskimi centri Eurotransplanta. Za zamenjavo MMF z azatioprinom se odločamo predvsem pri bolnikih, ki prvega ne prenašajo, in pri bolnicah s presajeno ledvico, ki nameravajo zanositi, saj naj bi imel azatioprin manjši teratogeni potencial kot MMF. Podatki iz literature kažejo tudi na trend k večjemu pojavljanju nefropatije zaradi okužbe s poliomavirusom BK pri bolnikih, ki prejema MMF in takrolimus, zato nekateri avtorji ob pojavu tovrstne nefropatije predlagajo zamenjavo MMF za azatioprin, kar smo v nekaterih primerih naredili tudi v našem centru (44). Standardni odmerek azatioprina pri bolnikih s presajeno ledvico, ki prejema tudi druga imunosupresivna zdravila, je 1–2 mg/kg/dan (45).

Druge indikacije

Pri drugih obolenjih in stanjih, ki jih obravnavamo nefrologi, azatioprin nima vloge zdravila prvega izbora zdravljenja. Zaradi pregledne narave poglavja bomo našteteli nekaj diagnoz, pri katerih se (bolj ali manj uspešno) bolniki zdravijo tudi z azatioprinom.

Akutni ali kronični intersticijski nefritis

Akutni intersticijski nefritis v ožjem pomenu besede je diagnoza, ki jo večinoma odkrijemo ob histološkem pregledu biopsije bolnika z nepojasnjeno akutno ledvično okvaro nativnih ledvic. Etiopatogenetsko je večinoma posledica imunskega dogajanja v smislu preobčutljivostne reakcije. Bolezen največkrat sprožijo zdravila, drugi pogosti razlog pa so sistemske avtoimunske bolezni. Najpogosteje ga zdravimo z glukokortikoidi. Zdravljenje je večinoma uspešno, relapsi so redki. V nekaterih primerih pa vseeno pride do relapsov in nastanka kroničnega intersticijskega nefritisa s potrebo po dolgotrajnem zdravljenju z glukokortikoidi. To je značilno predvsem za bolezni s sistemskim imunskim dogajanjem. V literaturi poročajo o uspešni uporabi azatioprina za namen zmanjšanja potrebe po glukokortikoidih pri bolnikih s kroničnim intersticijskim nefritisom zaradi sarkoidoze in z imunoglobulinom G4 povezano boleznijo (46). Najti je mogoče tudi primere uspešne uporabe azatioprina pri intersticijskem nefritisu v sklopu Sjögrenovega sindroma (47). Intersticijski nefritis lahko nastopi tudi v sklopu kronične vnetne črevesne bolezni, pri kateri se azatioprin pogosto uporablja za zdravljenje in je večkrat povezan z aktivnostjo črevesne bolezni. Nekateri avtorji zato intersticijski nefritis štejejo za izvenčrevesno izražanje kronične vnetne črevesne bolezni (48).

Idiopatska retroperitonealna fibroza

Idiopatska retroperitonealna fibroza je bolezen, pri kateri pride do sterilnega vnetja in fibroze v retroperitonealnem prostoru. Končni rezultat procesa je običajno večja fibrozna masa, ki lahko pritiska na bližnje ležeče strukture, predvsem oba sečevoda, zaradi česar pogosto pride do obstruktivne nefropatije. Praviloma jo zdravimo z glukokortikoidi, ker pa je pogosto potrebno dolgotrajno zdravljenje, so nekateri avtorji uspešno zmanjšali potrebo po večjih odmerkih glukokortikoidov z dodatkom azatioprina (49).

IgA nefropatija in IgA vaskulitis

Randomizirane raziskave na pediatričnih bolnikih z imunoglobulin (Ig) A nefropatijo so pokazale, da bi kombinacija glukokortikoidov in azatioprina lahko izboljšala stanje bolezni z večjim zmanjšanjem proteinurije in boljšim ledvičnim delovanjem po desetih letih spremljanja (50, 51). Žal randomizirane raziskave pri odraslih bolnikih z IgA nefropatijo tega rezultata niso uspele prepričljivo potrditi (52, 53). Randomizirana raziskava Ballardieja in sodelavcev pri bolnikih z zmerno okrnjenim ledvičnim delovanjem (serumski kreatinin 130–250 µmol/l) in hitrim poslabševanjem (porast serumskega kreatinina

za vsaj 15 % v enem letu) je potrdila boljši izid bolezni v skupini bolnikov, ki je poleg prednizolona prejela še ciklofosamid (prve tri mesece v odmerku 1,5 mg/kg/dan) in nato azatioprin (vsaj še dve leti v odmerku 1,5 mg/kg/dan) v primerjavi s kontrolno skupino, ki imunosupresije ni prejela (54). Žal je iz tako zasnovane raziskave težko izluščiti vpliv posameznega imunosupresijskega zdravila na izid bolezni. Smernice trenutno ne priporočajo uporabe azatioprina pri bolnikih z IgA nefropatijo, razen v primeru polmesečastega glomerulonefritisa, ki je v tem primeru definiran kot prisotnost > 50 % glomerulov s polmeseci na biopsiji (30). Prognoza tovrstne oblike bolezni je zelo slaba in bolezen običajno hitro napreduje do končne ledvične odpovedi. V tem primeru zdravljenje vključuje visoke odmerke glukokortikoidov v kombinaciji s ciklofosamidom, ki ga po šestih mesecih zdravljenja lahko nadomesti azatioprin, če je to potrebno. Tudi pri bolnikih z IgA vaskulitisom (predhodno poznan kot Henoch-Schönleinova bolezen oz. purpura), pri katerih je sicer polmesečast glomerulonefritis pogostejši kot pri IgA nefropatiji, so v nekaterih primerih poročali o uspešni uporabi azatioprina kot dodatka glukokortikoidom (55).

Primarni nefrotski sindromi

Primarni nefrotski sindrom je običajno posledica glomerulonefritisa z minimalnimi spremembami, fokalne segmentne glomeruloskleroze ali membranske nefropatije. Smernice ne priporočajo uporabe azatioprina pri omenjenih boleznih. Opravljene raziskave ne podajajo prepričljivih dokazov, da bi azatioprin pri omenjenih boleznih predstavljal uspešno zdravljenje (30).

Enkapsulirajoča peritonealna skleroza

Enkapsulirajoča peritonealna skleroza je zelo nevaren zaplet, do katerega redko pride po dolgotrajnem zdravljenju s peritonealno dializo. Značilno za bolezen je kronično, prikrito vnetje peritonealne membrane, ki vodi v fibrozo membrane. Zaradi vnetja bolezen zdravimo z imunosupresijskimi zdravili, in sicer na prvem mestu z glukokortikoidi. V literaturi so objavljene raziskave z majhnim številom bolnikov, pri katerih so poleg glukokortikoidov uporabljali tudi azatioprin. Vendar pa eksperimentalna raziskava, v kateri so bolezen inducirali pri podganah, ni pokazala pomembnejšega izboljšanja bolezni v primerih, ko so poleg glukokortikoida uporabili še azatioprin v primerjavi s skupino, ki je prejela samo glukokortikoid (56).

POSEBNOSTI

Pri bolnikih, ki jih zdravimo z azatioprinom, so neželeni učinki dokaj nepredvidljivi. Nekateri neželeni učinki, predvsem depresija kostnega mozga in hepatotoksičnost, so najverjetneje povezani z višjimi nivoji aktivnih presnovkov v plazmi. Višji nivoji aktivnih presnovkov so lahko povezani s spremenljivostjo v biološki uporabnosti, sočasnim jemanjem zdravil z vplivom na encime, ki presnavljajo azatioprin (podpoglavje Interakcije), in genetskimi variacijami v presnovnih encimih. V slednjem primeru je dobro poznana povezava med pojavom neželenih učinkov in prirojeno nizko aktivnostjo encima TPMT. TPMT je eden od encimov, ki 6-MP pretvori v neaktivni presnovek (glej sliko 6.1). Prirojeno pomanjkanje TPMT vodi v povečano količino aktivnih presnovkov in pojav neželenih učinkov (4). Nekateri avtorji zato priporočajo obvezno določanje aktivnosti TPMT pri vseh bolnikih, pri katerih nameravamo pričeti zdravljenje z azatioprinom, vendar pa to priporočilo ni splošno sprejeto (22). Na Kliničnem oddelku za nefrologijo UKC Ljubljana ne opravljamo določitev aktivnosti TPMT. Ker so hudi neželeni učinki, kot so na primer huda levkopenija, pancitopenija ali huda jetrna okvara, redki in jih praviloma pravočasno odkrijemo s predvidenimi preiskavami, menimo, da rutinsko določanje aktivnosti TPMT ni potrebno. Seveda pa je nujno potrebno redno spremljanje pojava morebitnih neželenih učinkov. Zaradi nepredvidljivosti neželenih učinkov spremljamo celotno krvno sliko z diferencialno krvno sliko in jetrnimi testi (aspartat transaminaza, alanin transaminaza, γ -glutamil transpeptidaza) enkrat tedensko prvi mesec zdravljenja, enkrat na dva tedna drugi mesec zdravljenja, enkrat mesečno tretji mesec zdravljenja in nato vsake tri mesece. Zanimiva je raziskava, ki je pokazala zelo visoko aktivnost TPMT pri 15 % bolnikov s kronično črevesno boleznijo (57). Ugotavljali so tudi slabši izid zdravljenja z azatioprinom

pri bolnikih s povečano aktivnostjo TPMT. Pri bolnikih z vaskulitisom ANCA te povezave niso potrdili, saj spremenljivost v aktivnosti TPMT ni bila povezana z deležem relapsov (58).

V primeru predoziranja zdravimo bolnike predvsem z ukinitvijo zdravila in podporno terapijo (npr. rastni dejavniki za stimulacijo nastajanja nevtrofilcev, transfuzija itd.). Teoretično bi prišlo v poštev zdravljenje s hemodializo, ob katerem se dokazano izločajo presnovki azatioprina, vendar podatkov o uspešnosti tovrstnega pristopa pri predoziranju še nimamo (14). Glede na dostopne podatke lahko pričakujemo pomembnejše izboljševanje neželenih učinkov približno en teden po ukinitvi zdravljenja z azatiopri-
nom.

LITERATURA

1. Schwartz R, Stack J, Dameshek W. Effect of 6-mercaptopurine on antibody production. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1958; 99 (1): 164–7.
2. Elion GB. The purine path to chemotherapy. *Science.* 1989; 244 (4900): 41–7.
3. Murray JE, Merrill JP, Harrison JH, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *N Engl J Med.* 1963; 268: 1315–23.
4. McLeod HL, Siva C. The thiopurine S-methyltransferase gene locus – implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics.* 2002; 3 (1): 89–98.
5. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008; 64 (8): 753–67.
6. Maltzman JS, Koretzky GA. Azathioprine: old drug, new actions. *J Clin Invest.* 2003; 111 (8): 1122–4.
7. Coté CJ, Meuwissen HJ, Pickering RJ. Effects on the neonate of prednisone and azathioprine administered to the mother during pregnancy. *J Pediatr.* 1974; 85: 324–8.
8. Karran P, Attard N. Thiopurines in current medical practice: molecular mechanisms and contributions to therapy-related cancer. *Nat Rev Cancer.* 2008; 8 (1): 24–36.
9. Centralna baza zdravil [internet]. Imuran – povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ljubljana: Centralna baza zdravil; © 2012–2014 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/2D32AD3AFE0824A2C12579C2003F5307/File/s-012907.pdf>
10. Centralna baza zdravil [internet]. Azafalk – povzetek glavnih značilnosti zdravila. Ljubljana: Centralna baza zdravil; © 2012–2014 [citirano 2015 Jan 25]. Dosegljivo na: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/D78917B9FB49D5F7C1257A1C0082E5A6/File/s-014531.pdf>
11. Moreau AC, Paul S, Del Tedesco E, et al. Association between 6-thioguanine nucleotides levels and clinical remission in inflammatory disease: a meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis.* 2014; 20 (3): 464–71.
12. Chan GL, Erdmann GR, Gruber SA, et al. Azathioprine metabolism: pharmacokinetics of 6-mercaptopurine, 6-thiouric acid and 6-thioguanin nucleotides in renal transplant patients. *J Clin Pharmacol.* 1990; 30 (4): 358–63.
13. Dollery CT. *Therapeutic drugs.* 1st Ed. London: Churchill Livingstone; 1991.
14. Schusziarra V, Ziekursch V, Schlamp R, et al. Pharmacokinetics of azathioprine under hemodialysis. *Int J Clin Pharmacol Biopharm.* 1976; 14 (4): 298–302.
15. Konidari A, Matary WE. Use of thiopurines in inflammatory bowel disease: Safety issues. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* 2014; 5 (2): 63–76.
16. Martínez-Rueda JO, Arce-Salinas CA, Kraus A, et al. Factors associated with fetal losses in severe systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 1996; 5 (2): 113–9.
17. Moskovitz DN, Bodian C, Chapman ML, et al. The effect on the fetus of medications used to treat pregnant inflammatory bowel-disease patients. *An J Gastroenterol.* 2004; 99 (4): 656–61.
18. Armenti VT, Radomski JS, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2002: 121–30.

19. Goldstein LH, Dolinsky G, Greenberg R, et al. Pregnancy outcome of women exposed to azathioprine during pregnancy. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2007; 79 (10): 696–701.
20. Cleary BJ, Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2009; 85 (7): 647–54.
21. van Sandwijk MS, Bemelman FJ, ten Berge IJ. Immunosuppressive drugs after solid organ transplantation. *Neth J Med*. 2013; 71 (6): 281–9.
22. de Joode AAE, Sanders JSF, Rutgers A, et al. Maintenance therapy in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: who needs what and for how long? *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 Suppl 1: i150–8.
23. Tervaert JW, Huitema MG, Hené RJ, et al. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *Lancet* 1990; 336 (8717): 709–11.
24. Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, et al. A Randomized Trial of Maintenance Therapy for Vasculitis Associated with Antineutrophil Cytoplasmic Antibodies. *N Engl J Med*. 2003; 349: 36–44.
25. Hiemstra TF, Walsh M, Mahr A, et al. Mycophenolate mofetil vs azathioprine for remission maintenance in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304 (21): 2381–8.
26. Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2014; 371: 1771–80.
27. Herbert LA, Alvarado A, Rovin B. Rituximab or azathioprine maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2015; 372 (4): 386–7.
28. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR Recommendations for the Management of Primary Small and Medium Vessel Vasculitis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 (3): 310–7.
29. Lapraik C, Watts R, Bacon P, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of adults with ANCA associated vasculitis. *Rheumatology*. 2007; 46 (10): 1615–6.
30. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis. *Kidney Inter*. 2012; 2: 139–274.
31. Luqmani RA. State of the art in the treatment of systemic vasculitides. *Front Immunol*. 2014; 5: 471.
32. Hahn BH, McMahon MA, Wilkinson A, et al. American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64 (6): 797–808.
33. Bertias GK, Tektonidou M, Amoura Z, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and pediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis*. 2012; 71 (11): 1771.
34. Henderson L, Masson P, Craig JC, et al. Treatment of lupus nephritis. *Cochrane Database Syst Rev* [internet]. 2012 [citrano 2015 Jan 25]; Dosegljivo na: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD002922.pub3/pdf>
35. Dooley MA, Jayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus Azathioprine as Maintenance Therapy for Lupus Nephritis. *N Engl J Med*. 2011; 365 (20): 1886–95.
36. Henderson LK, Masson P, Craig JC, et al. Induction and maintenance treatment of proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2013; 61 (1): 74–87.
37. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, et al. Induction and maintenance therapy for lupus nephritis: a systematic review and meta-analysis. *Lupus*. 2010; 19 (6): 703–10.
38. Feng L, Deng J, Huo DM, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis: a meta-analysis. *Nephrology (Carlton)*. 2013; 18 (2): 104–10.
39. Maneiro RJ, Lopez-Canoa N, Salgado E, et al. Maintenance therapy of lupus nephritis with mycophenolate or azathioprine: systemic review and meta-analysis. *Rheumatology*. 2014; 53 (5): 834–8.
40. Stoenoiu MS, Aydin S, Tektonidou M, et al. Repeat kidney biopsies fail to detect differences between azathioprine and mycophenolate mofetil maintenance therapy for lupus nephritis: data from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (5): 1924–30.
41. Remuzzi G, Lesti M, Gotti E, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of acute rejection in renal transplantation (MYSS): a randomised trial. *Lancet*. 2004; 364 (9433): 503–12.
42. Remuzzi G, Cravedi P, Constantini M, et al. Mycophenolate mofetil versus azathioprine for prevention of chronic allograft dysfunction in renal transplantation: the MYSS follow-up randomized, controlled clinical trial. *J Am Soc Nephrol*. 2007; 18 (6): 1973–85.
43. Guba M, Graeb C, Jauch KW, et al. Pro- and anti-cancer effects of immunosuppressive agents used in organ transplantation. *Transplantation*. 2004; 77 (12): 1777–82.
44. Marcén R. Immunosuppressive drugs in kidney transplantation: impact on patient survival, and incidence of cardiovascular disease, malignancy and infection. *Drugs*. 2009; 69 (16): 2227–43.

45. Kandus A, Arnol M. Imunosupresivno zdravljenje pri presaditvi ledvice. In: Arnol M, Kandus A, Bren A, eds. Presaditev ledvic. Prva dopolnjena izdaja. Ljubljana: Klinični oddelek za nefrologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana; 2009. p. 119–34.
46. Praga M, Sevillano A, Auñón P, et al. Changes in the etiology, clinical presentation and management of acute interstitial nephritis, an increasingly common cause of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant*. 2015; 30 (9): 1472–9.
47. Kaufman I, Schwartz D, Caspi D, et al. Sjögren's syndrome – not just Sicca: renal involvement in Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol*. 2008; 37 (3): 213–8.
48. Oikonomou K, Kapsoritakis A, Eleftheriadis T, et al. Renal manifestations and complications of inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011; 17 (4): 1034–45.
49. Swartz RD. Idiopathic retroperitoneal fibrosis: a review of the pathogenesis and approaches to treatment. *Am J Kidney Dis*. 2009; 54 (3): 546–53.
50. Yoshikawa N, Honda M, Iijima K, et al. Steroid treatment for Severe Childhood IgA Nephropathy: A Randomized, Controlled Trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1 (3): 511–7.
51. Kamei K, Nakanishi K, Ito S, et al. Long-term results of a randomized controlled trial in childhood IgA nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6 (6): 1301–7.
52. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. Addition of Azathioprine to Corticosteroids Does Not Benefit Patients with IgA Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2010; 21 (10): 1783–90.
53. Pozzi C, Andrulli S, Pani A, et al. IgA nephropathy with severe chronic renal failure: a randomized controlled trial of corticosteroids and azathioprine. *J Nephrol*. 2013; 26 (1): 86–93.
54. Ballardie FW, Roberts ISD. Controlled prospective trial of prednisolone and cytotoxics in progressive IgA nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13 (1): 142–8.
55. Altugan FS, Özen S, Aktay-Ayaz N, et al. Treatment of severe Henoch-Schönlein nephritis: justifying more immunosuppression. *Turk J Pediatr*. 2009; 51 (6): 551–5.
56. Bozkurt D, Sipahi S, Cetin P, et al. Does immunosuppressive treatment ameliorate morphology changes in encapsulating peritoneal sclerosis? *Perit Dial Int*. 2009; 29 Suppl 2: S206–10.
57. Neuraz A, Chouchana L, Malamut G, et al. Phenome-wide association studies on a quantitative trait: application to TPMT enzyme activity and thiopurine therapy in pharmacogenomics. *PLoS Comput Biol*. 2013; 9 (12): e1003405.
58. Stassen PM, Derks RPH, Kallenberg CGM, et al. Thiopurinemethyltransferase (TPMT) genotype and TPMT activity in patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: relation to azathioprine maintenance treatment and adverse events. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68: 758–9.

SEZNAM UPORABLJENIH KRATIC

6-MP – 6-merkaptopurin

ANCA – protitelo, usmerjeno proti citoplazmi nevtrofilcev (angl. *anti-neutrophil cytoplasmic antibodies*)

CD – angl. *cluster of differentiation*

HPRT – hipoksantin-gvanin fosforiboziltransferaza (angl. *hypoxanthine-guanine phosphoribosyltransferase*)

Ig – imunoglobulin

IMPDH – inozin-5'-monofosfat dehidrogenaza (angl. *inosine-5'-monophosphate dehydrogenase*)

MMF – mikofenolat mofetil

SLE – sistemski lupus eritematozus

TPMT – tiopurin-S-metiltransferaza

UKC – Univerzitetni klinični center

XO – ksantinska oksidaza (angl. *xanthine oxidase*)