

**Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja**

Katedra i Klinika Gastroenterologii, Żywienia Człowieka i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego, Poznań

# Optymalizacja leczenia tiopurynami u pacjentów z nieswoistymi chorobami zapalnymi jelit

## Optimal treatment with thiopurines in patients with inflammatory bowel diseases

### STRESZCZENIE

Antymetabolity puryn, czyli tiopuryny (6-merkaptopuryna i jej pochodna imidazolowa, azatiopryna), hamują syntezę rybonukleotydów, jednak co najmniej jeden z mechanizmów ich działania polega na pobudzeniu apoptozy limfocytów T przez modulację sygnałów komórkowych. Azatioprynę i 6-merkaptopurynę można stosować w aktywnej fazie nieswoistych zapalnych chorób jelit, jako leki pozwalające osiągnąć długotrwałą remisję bez stosowania glikokortykosteroidów. Jednak powolny początek działania wyklucza ich zastosowanie w monoterapii. Większość ekspertów zgadza się, że korzyści związane ze stosowaniem azatiopryny przeważają nad ryzykiem występowania chłoniaka

u chorych z nieswoistymi zapalnymi chorobami jelit. Leczenie tiopurynami może być powikłane poważnymi ogólnoustrojowymi zakażeniami wirusowymi, które wymagają szybkiego leczenia pod nadzorem specjalisty. Na podstawie danych z Rejestru Pacjentów z Chorobą Leśniowskiego-Crohna aktualnie w Polsce leczy się azatiopryną 45,4%, a 6-merkaptopuryną — 0,9% pacjentów. Z ostatnio publikowanych doniesień wynika wysoka skuteczność terapii łączącej leki biologiczne (antagoniści TNF- $\alpha$ ) i tiopuryny.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 88–93**

**Słowa kluczowe: nieswoiste choroby zapalne jelit, choroba Leśniowskiego-Crohna, wrzodziejące zapalenie jelita grubego, tiopuryny, azatiopryna, 6-merkaptopuryna**

### ABSTRACT

Thiopurines (azathioprine and 6-mercaptopurine) have been used for inflammatory bowel diseases' treatment for years. The mechanism of their activity is to inhibit the ribonucleotides' synthesis. Thiopurines are also called immunomodulators because they stimulate lymphocytes T apoptosis. Azathioprine and 6-mercaptopurine are used in active Crohn's disease or ulcerative colitis in combination treatment or as an alternative to corticosteroids. Because of their late onset of action, thiopurines are not used in monotherapy. During treatment with thiopurines some adverse events are observed, but most experts

believe that the benefits outweigh the risk. The most serious adverse events caused by thiopurines are sepsis and lymphomas. According to the Polish Crohn's Disease Registry there are 45.4% patients treated with azathioprine and 0.9% with 6-mercaptopurine in Poland. Recent studies have proved the high effectiveness of combination therapy consisting of anti-TNF- $\alpha$  monoclonal antibodies and azathioprine. This model of therapy leads to the highest ratio of steroid-free remission and mucosal healing.

**Gastroenterologia Kliniczna 2011, tom 3, nr 2, 88–93**

**Key words: inflammatory bowel diseases, Crohn's disease, ulcerative colitis, thiopurines, azathioprine, 6-mercaptopurine**

#### Adres do korespondencji:

Prof. UM, dr hab. n. med.  
Agnieszka Dobrowolska-Zachwieja  
Katedra i Klinika Gastroenterologii,  
Żywienia Człowieka i Chorób  
Wewnętrznych UM  
im. K. Marcinkowskiego  
ul. Przybyszewskiego 49  
60–355 Poznań  
tel.: 61 869 13 43 (sekretariat)  
faks: 61 869 16 86  
e-mail: adobzach@mp.pl

## WSTĘP

Nieswoiste choroby zapalne jelit (NChZJ) to przewlekłe choroby przewodu pokarmowego, do których zalicza się chorobę Leśniowskiego-Crohna (ChLC), wrzodziejące zapalenie jelita grubego (WZJG) oraz nieokreślone zapalenie jelit. Nieznana etiologia uniemożliwia leczenie przyczynowe NChZJ. Brak optymalnego wskaźnika określającego aktywność choroby sprawia zaś, że w badaniach klinicznych oceniających skuteczność nowych strategii terapeutycznych wykorzystuje się niedoskonałe wskaźniki kliniczne aktywności choroby [1].

Najważniejszymi celami leczenia zachowawczego w NChZJ są: uzyskanie remisji, zapobieganie nawrotom i powikłaniom choroby, poprawa jakości życia pacjentów, zmniejszenie ryzyka zachorowania na raka jelita grubego oraz, co dotyczy przede wszystkim pacjentów z ChLC, zapewnienie prawidłowego stanu odżywienia. Nowym celem leczenia NChZJ stało się uzyskanie wygojenia błony śluzowej. Uważa się, że osiągnięcie tego celu może wpływać na przebieg choroby, wiąże się też z długotrwałą remisją, niższym wskaźnikiem hospitalizacji i mniejszą liczbą interwencji chirurgicznych [2]. Gojenie błony śluzowej nie zawsze koreluje z objawami klinicznymi i innymi miernikami aktywności choroby. Ocena gojenia się błony śluzowej wymaga powtarzania badań endoskopowych oraz pobierania materiału z błony śluzowej do oceny histopatologicznej. Sugeruje się, że może w przyszłości możliwa będzie ocena skuteczności leczenia na podstawie badań genetycznych [3].

## TIOPURYNY

Antymetabolity puryn, czyli tiopuryny, hamują syntezę rybonukleotydów, jednak co najmniej jeden z mechanizmów ich działania immunomodulującego polega na pobudzeniu apoptozy limfocytów T poprzez modulację sygnałów komórkowych. Azatiopryna (AZA, *azathioprine*) jest metabolizowana do merkaptopuryny, a następnie nukleotydów 6-tioguaninowych [4]. Przegląd systematyczny *Cochrane* [5], w którym analizowano skuteczność AZA i 6-merkaptopuryny (6-MP) w indukcji remisji u chorych z aktywną postacią ChLC, wykazał korzyść ze stosowania tiopuryn w porównaniu z placebo. Azatioprynę w dawce 1,5–2,5 mg/kg/dobę lub 6-MP

w dawce 0,75–1,5 mg/kg/dobę można stosować w aktywnej ChLC w celu osiągnięcia i podtrzymania remisji choroby bez udziału glikokortykosteroidów (GKS). Jednak powolny początek działania tiopuryn — odpowiedź na leczenie częściej uzyskiwano w badaniach trwających ponad 16 tygodni — wyklucza ich zastosowanie w monoterapii. W badaniach oceniających stosowanie dużych dawek tiopuryn podawanych dożylnie (w celu przyspieszenia ich działania) nie stwierdzono większej skuteczności w porównaniu z leczeniem doustnym [6].

## WSKAZANIA DO LECZENIA TIOPURYNAMI W NIESWOISTYCH CHOROBYCH ZAPALNYCH JELIT

Ponieważ główną rolą tiopuryn jest ograniczenie stosowania GKS, nie budzi wątpliwości fakt, że terapię tymi lekami należy podjąć u chorych z ChLC steroidozależną, steroidooporną oraz zajmującą rozległe jelito cienkie. Uważa się również, że tiopuryny są szczególnie skuteczne u chorych ze zmianami okołoodbytowymi. Stosowanie tych leków w ChLC jest wskazane w następujących sytuacjach [7]:

- u chorych z ciężkim nawrotem choroby;
- u chorych wymagających co najmniej 2 cykli leczenia GKS w ciągu roku kalendarzowego;
- u osób, u których nawrót choroby występował po zmniejszeniu dawki GKS do poniżej 15 mg/dobę metylprednizolonu;
- w nawrocie, który nastąpił w okresie do 3 miesięcy od odstawienia GKS;
- w pooperacyjnej profilaktyce ChLC (z przetokami lub rozległymi zmianami).

Istnieje mniej doniesień na temat zastosowania tiopuryn w WZJG niż dotyczących leczenia ChLC. Wskazania w WZJG są podobne jak w ChLC. Z wielośrodkowych badań retrospektywnych przeprowadzonych wśród 1176 pacjentów z WZJG otrzymujących AZA wynika, że prawdopodobieństwo nawrotu choroby w ciągu 4 lat po odstawieniu leku jest wyższe w porównaniu z pacjentami z ChLC [8].

## TIOPURYNY W REMISJI UZYSKANEJ POSTĘPOWANIEM ZACHOWAWCZYM I OPERACYJNYM U CHORYCH Z CHOROBY LEŚNIEWSKIEGO-CROHNA

Z metaanaliz badań klinicznych (319 chorych) wynika, że remisję po 12-miesięcznym leczeniu uzyskano u 67% chorych leczonych

AZA i 52% w grupie otrzymującej placebo (różnica nieznamienna statystycznie [NS]). Obserwowany efekt zależał od dawki [9, 10]. Analizowano również wpływ tiopuryn na zmniejszenie dawki GKS, co było możliwe u 87% chorych otrzymujących AZA i 53% w grupie otrzymującej placebo [11, 12]. Różnice te były statystycznie znamienne. Po opublikowaniu powyższych metaanaliz przeprowadzono kolejne badanie, w którym porównano dwie strategie postępowania u chorych w remisji przyjmujących AZA od ponad 42 miesięcy oraz wycofanie AZA lub kontynuację jej podawania przez kolejne 18 miesięcy — częstość nawrotów choroby wynosiła odpowiednio 21% i 8% (NS). W dłuższej, 3-letniej obserwacji stwierdzono jednak korzyści płynące z kontynuacji leczenia AZA w porównaniu z grupą chorych, u których nie kontynuowano AZA [13].

U chorych leczonych operacyjnie z powodu ChLC można bezpiecznie kontynuować stosowanie AZA zarówno w okresie okołozabiegowym, jak i po zabiegu [14–16].

### DAWKOWANIE I MONITOROWANIE TIOPURYN

Dostosowywanie lub optymalizacja leczenia tiopurynami może mieć miejsce przed rozpoczęciem leczenia lub w jego trakcie. Należy dążyć do dawki podtrzymującej 2,0–2,5 mg/kg/dobę dla AZA i dawki 1,0–1,5 mg/kg/dobę dla 6-MP [17]. Nadal jednak istnieją rozbieżności w opiniach ekspertów dotyczące optymalnej dawki początkowej. Większość z nich uważa, że powinno się wprowadzić stałą dawkę od początku terapii; pozostali proponują stopniowe zwiększanie dawki aż do wystąpienia działań niepożądanych (leukopenii) lub w zależności od uzyskanej odpowiedzi klinicznej. Należy dodać, że dawka „maksymalna” jest różna dla różnych chorych i w praktyce klinicznej oznacza dawkę, przy której pojawia się leukopenia, co jest wyrazem mielotoksycznego działania tiopuryn.

Można wyodrębnić grupy chorych, u których istnieje podwyższone ryzyko wystąpienia leukopenii wskutek ubocznego działania tiopuryn. W cyklu metabolicznym tych leków bierze bowiem udział metylotransferaza tiopurynowa (TPMT, *thiopurine methyltransferase*), której zmniejszona aktywność może doprowadzić do leukopenii podczas stosowania AZA czy 6-MP. Można również oznaczyć genotyp TPMT [18]. Trzy

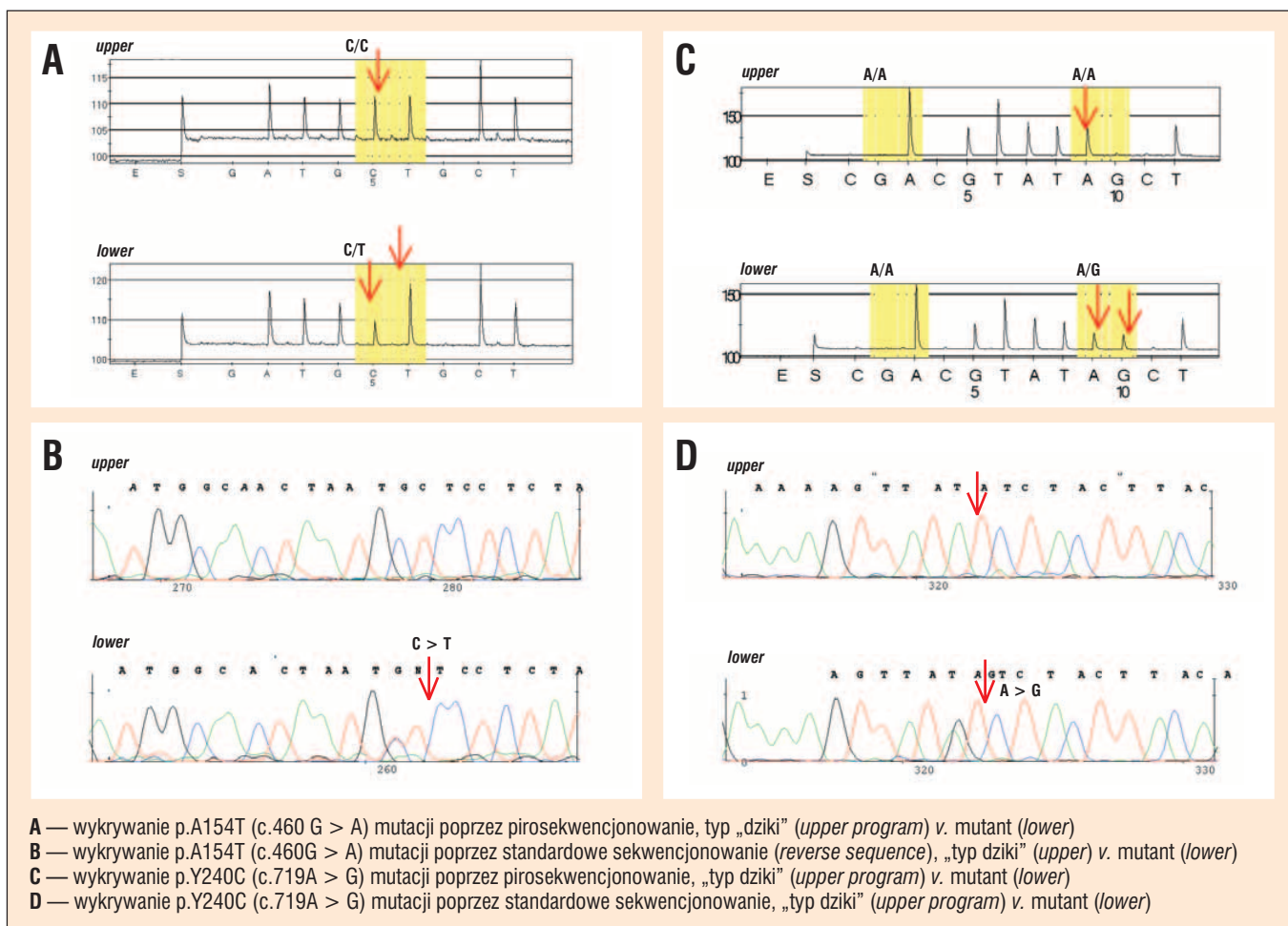
najczęstsze polimorfizmy, których obecność wiąże się z wystąpieniem mielotoksycznego działania AZA u 80–95% leczonych pacjentów, to: TPMT \*2 (p.Ala80Pro), TPMT \*3A (p.Ala154Thr, p.Thyr240Cys) oraz TPMT \*3C (p.Thyr240Cys) (ryc. 1). Istnieją ograniczone dane wskazujące, że aktywność TPMT pozwala przewidzieć również inne niż leukopenia działania niepożądane.

Lata praktyki klinicznej potwierdzają bezpieczeństwo stosowania AZA u chorych z NChZJ. Niektórzy autorzy zalecają tylko cotygodniową kontrolę morfologii krwi przez pierwsze 8 tygodni leczenia, potem przynajmniej jeden raz na 3 miesiące. Nie ma jednak dowodów skuteczności takiego schematu monitorowania [19].

### DZIAŁANIE NIEPOŻĄDANE TIOPURYN

Najczęstszymi objawami nietolerancji tiopuryn, dotyczącymi około 20% leczonych pacjentów, są objawy grypopodobne (ból mięśni i głowy) oraz biegunka. Pojawiają się w okresie 2–3 tygodni od początku leczenia i mijają po odstawieniu leku. Leukopenia dotyczy około 3% chorych. Może wystąpić nagle i w sposób nieprzewidywalny, pomiędzy kolejnymi badaniami kontrolnymi morfologii. Objawy toksycznego zapalenia wątroby czy zapalenia trzustki dotyczą mniej niż 5% leczonych pacjentów. I chociaż tiopuryny są uznawane za najlepsze leki w postaci steroiδοopornej i steroidozależnej ChLC, w sumie u 28% leczonych chorych obserwuje się występowanie działań niepożądanych [19]. Na szczęście, jeśli po upływie 3 tygodni od początku leczenia nie pojawią się działania niepożądane i tiopuryny są dobrze tolerowane, zwykle można oczekiwać dobrego efektu leczniczego i tolerancji w długim okresie ich stosowania.

Ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych w następstwie długotrwałej terapii tiopurynami jest niewielkie. W obserwacji 755 chorych na NChZJ leczonych AZA nie stwierdzono zwiększonego ryzyka chłoniaka i innych nowotworów [20]. Niemniej w metaanalizie 6 badań analizujących chorych z NChZJ leczonych długotrwałe tiopurynami zaobserwowano 4-krotnie zwiększone skumulowane ryzyko wystąpienia chłoniaka. Uważa się, że może być ono skutkiem nie tylko leczenia farmakologicznego, ale również ciężkiego przebiegu choroby podstawowej, wieku chorego oraz wzajemnego oddziaływania tych czynników.



**Rycina 1.** Analiza wybranych polimorfizmów dla genu metylotransferazy tiopurynowej (TPMT) (materiał własny)

Większość ekspertów zgadza się jednak, że korzyści związane ze stosowaniem AZA u chorych z NChZJ przeważają nad ryzykiem rozwoju chłoniaka [21].

Leczenie tiopurynami może być powikłane poważnymi ogólnoustrojowymi zakażeniami wirusowymi, w tym wirusem ospy wietrznej, półpaśca i cytomegalii, które wymagają szybkiego leczenia pod nadzorem specjalisty [21].

### LECZENIE TIOPURYNAMI A CIĄŻĄ

U chorych z NChZJ w ciąży zawsze należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka związanych ze stosowaniem farmakoterapii. Jednocześnie należy pamiętać, że największym ryzykiem dla matki i płodu jest aktywna choroba, a nie stosowana w jej leczeniu farmakoterapia. Zasady leczenia aktywnej choroby w ciąży są takie same, jak dla chorych niebędących w ciąży. Zaleca się też leczenie podtrzymujące u chorych w okresie remisji.

Tiopuryny mają kategorię D według *Food and Drug Administration*, co oznacza, że istnieją dowody na zagrożenie płodu u ludzi, ale mimo to potencjalny zysk z leczenia może uzasadniać użycie tego leku u pacjentek w ciąży [22, 23]. Obserwowano 341 kobiet w ciąży cierpiących na NChZJ otrzymujących tiopuryny. Nie stwierdzono u nich zwiększonej liczby porodów przedwczesnych, poronień samoistnych, wad wrodzonych oraz zakażeń u noworodków, płodów i u dzieci [24, 25]. Na podstawie dotychczasowych badań można uznać, że rokowanie u ciężarnych stosujących AZA lub 6-MP jest podobne jak w grupie populacyjnej [26]. Stwierdza się jednak niewielkie ryzyko powikłań, jeśli ojcowie przyjmowali 6-MP. Tiopuryny bowiem mogą wpływać na uszkodzenie DNA w procesie spermatogenezy, co skutkuje możliwością wystąpienia wad wrodzonych u płodu. Obserwacje te poczyniono na podstawie 50 ciąży. Dlatego też proponuje się czasowe odstawienie tiopuryn u mężczyzn z NChZJ, którzy planują posiadanie potomstwa. Najnowszym doniesieniem dotyczącym AZA jest

obserwacja 476 narodzin przy ekspozycji na AZA na podstawie danych *Swedish Medical Birth Register*. Opisano przypadki występowania wad serca (ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej) u 3,18% noworodków (v. 1,2% w populacji bez NChZJ), poród przedwczesny u 3,56% (v. 4,3%) matek i niedobór masy ciała noworodka u 2,34% (v. 2,9%) urodzonych dzieci. Nie uzyskano niestety danych na temat stanu zdrowia matki [27].

Kolejnym doniesieniem opartym na obserwacji 215 ciąż u kobiet stosujących AZA są wyniki *CESAME study*. Nie opisano wpływu stosowania AZA na częstość wad wrodzonych, natomiast obserwowano zwiększoną liczbę noworodków o małej masie urodzeniowej [28]. U matek karmiących przyjmujących doustnie 6-MP stwierdzono stężenie leku w surowicy dzieci wynoszące poniżej 0,09% dawki przyjmowanej przez matki (opisano tylko 2 przypadki matek karmiących, leczonych 6-MP).

### TIOPURYNY A LECZENIE BIOLOGICZNE W NIESWOISTYCH CHOROBAH ZAPALNYCH JELIT

W ciągu ostatniej dekady obserwuje się stały wzrost liczby chorych z NChZJ leczonych lekami biologicznymi (antagoniści TNF- $\alpha$  [*tumor necrosis factor alfa*]). Z ostatnio publikowanych doniesień wynika, że stosowanie leków biologicznych w połączeniu z tiopurynami zmniejsza prawdopodobieństwo powstawania przeciwciał i utraty odpowiedzi na leczenie biologiczne. Jednym z pierwszych badań, potwierdzających wyższą skuteczność terapii łączonej AZA + infliximab (IFX) w porównaniu z monoterapią IFX czy AZA, była analiza grupy *Groupe d'Etude Therapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif* (GETAID) przeprowadzona w steroidozależnej grupie pacjentów z ChLC [29]. Kolejne

badania dotyczące leczenia aktywnej ChLC jasno dowodziły przewagi terapii kombinowanej nad monoterapią. W 2008 roku D'Haens i wsp. przeprowadzili badanie porównawcze u chorych na aktywną ChLC. Leczonych chorych podzielono na dwie podgrupy — leczoną metodą konwencjonalną *step-up* i leczoną terapią kombinowaną IFX + AZA w systemie *top-down*. Po zakończeniu 6-, a potem 12-miesięcznej obserwacji wykazali przewagę leczenia kombinowanego *top-down* w osiągnięciu wolnej od steroidów remisji choroby. Co więcej, w badaniach przedłużonych do 24 miesięcy udowodnili, że u 73% pacjentów z grupy *top-down* utrzymywał się całkowity zanik owrzodzeń błony śluzowej jelita, w porównaniu z 30% pacjentów z grupy leczonej metodą konwencjonalną [30]. Podobne rezultaty uzyskano w badaniu *Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's disease* (SONIC), przeprowadzonym na grupie ponad 500 pacjentów, wcześniej nieleczonych ani lekami biologicznymi, ani AZA [31]. Pacjenci leczeni terapią kombinowaną AZA + IFX osiągnęli w największym odsetku wolną od steroidów remisję choroby oraz wykazywano w tej grupie najwyższy odsetek zagojenia błony śluzowej jelita. Również w tej grupie pacjenci wykazywali się wyższym stężeniem leku oraz znamienne rzadziej dochodziło u nich do powstawania przeciwciał przeciwko IFX [31].

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych badań skuteczność kombinowanej terapii nie budzi wątpliwości i uważa się, że większość pacjentów z nowo rozpoznaną aktywną ChLC powinna być leczona w ten sposób. Nie można jednak zapominać o względach bezpieczeństwa i występowaniu działań niepożądanych (tab. 1) zwłaszcza w postępowaniu wielolekowym, tak więc u każdego pacjenta należy starannie rozważyć przewagę korzyści z leczenia nad ryzykiem z nim związanym.

**Tabela 1.** Działania niepożądane azatiopryny, infliksimabu stosowanych w monoterapii i w terapii łączonej u pacjentów z chorobą Leśniowskiego-Crohna [31]\*

		Azatiopryna + placebo (n = 161)	Infliksimab + placebo (n = 163)	Infliksimab + azatiopryna (n = 179)
Pacjenci z co najmniej jednym działaniem niepożądanym	n (%)	144 (89,4)	145 (89,0)	161 (89,9)
Pacjenci z co najmniej jednym poważnym działaniem niepożądanym	n (%)	43 (26,7)	39 (23,9)	27 (15,1)
Poważne infekcje	n (%)	9 (5,6)	8 (4,9)	7 (3,9)

\*Dane z przeprowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego placebo badania z randomizacją

1. Vermeire S., Van Assche G., Rutgeers P. Laboratory markers in IBD: useful, magic or unnecessary toys? *Gut* 2006; 55: 426–431.
2. Pineton de Chambrun G., Peyrin-Biroulet L., Lemann M., Colombel J.F. Clinical implications of mucosal healing for the management of IBD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2010; 7: 15–19.
3. Freezazmann H.J. Limitations in assessment of mucosal healing in inflammatory bowel disease. *World J. Gastroenterol.* 2010; 16: 15–20.
4. Tiede I., Fritz G., Strand S. i wsp. CD 28-dependent Rac1 activation is the molecular target of Azathioprine in primary human CD4+ T lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 2003; 111: 1133–1145.
5. Sandborn W., Sutherland L., Pearson D. i wsp. Azathioprine or 6-Mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Library, Issue 2 Oxford. Update Software, 2000.*
6. Sanborn W., Tremaine W.J., Wolf D.C. i wsp. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid treated Crohn's disease, North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology* 1999; 117: 527–535.
7. McGovern D.P.B., Travis S.P.L. Thiopurine therapy: when to start and when to stop. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 2003; 15: 219–224.
8. Holtmann M.H., Krummenauer F., Claas C. i wsp. Long-term effectiveness of azathioprine in IBD beyond 4 years: a European multicenter study in 1176 patients. *Dig. Dis. Sci.* 2006; 51: 15–16.
9. Pearson D.C., May G.R., Fick G.H. i wsp. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease. A meta-analysis. *Ann. Inter. Med.* 1995; 123: 132–142.
10. Pearson D.C., May G.R., Fick G.H. i wsp. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Library, Issue 4 Oxford; Update Software, 2001.*
11. Willoughby J.M., Beckett J., Kumar P.J., Dawson A.M. Controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Lancet* 1971; 2: 944–947.
12. Rosenberg J.L., Levin B., Wall A.J. i wsp. A controlled trial of azathioprine in Crohn's disease. *Am. J. Dig. Dis.* 1975; 20: 721–726.
13. Treton X., Bouhnik Y., Mary J. i wsp. Azathioprine withdrawal in patients with Crohn's disease maintained on prolonged remission under treatment in associated with a high risk of relapse. *Gastroenterology* 2004; 126 (supl. 2): A113.
14. Aberra F.N., Lewis J.D., Hass D. i wsp. Corticosteroides and immunomoduladores: postoperative infectious complication risk in inflammatory bowel diseases patients. *Gastroenterology* 2003; 125: 320–327.
15. Mahadevan U., Loftus E.V. Jr, Tremaine W.J. i wsp. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflamm. Bowel Dis.* 2002; 8: 311–316.
16. Tay G.S., Binion D.G., Eastwood D. i wsp. Multivariate analysis suggests improved perioperative outcome in Crohn's disease patients receiving immunomodulator therapy after segmental resection and/or strictureplasty. *Surgery* 2003; 134: 565–572.
17. Sandborn W.J. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001; 48: 591–592.
18. Colombel J.F., Ferrari N., Debuysere H. i wsp. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000; 118: 1025–1030.
19. Fraser A.G., Orchard T.R., Jewell D.P. The efficacy of Azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease: a 30 years review. *Gut* 2002; 50: 485–489.
20. Connell W.L., Kamm M.A., Ritchie J.K. i wsp. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel diseases: 27 years of experience. *Gut* 1993; 34: 1081–1085.
21. Lewis J.D., Schwartz J.S., Lichtenstein G.R. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000; 118: 1018–1024.
22. Blatt J., Mulvihill J.J., Ziegler J.L. i wsp. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am. J. Med.* 1980; 69: 828–832.
23. Nicolson H.O. Cytotoxic drugs in pregnancy. Review of reported cases. *J. Obstetr. Gynaecol. Br. Commonw.* 1968; 75: 307–312.
24. Alstead A.M., Ritchie J.K., Lennard-Jones J.E. i wsp. Safety of AZA in pregnancy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 1990; 99: 443–446.
25. Francella A., Dyan A., Bodian C. i wsp. The safety of 6MP for child-bearing patients with inflammatory bowel disease: a retrospective cohort study. *Gastroenterology* 2003; 124: 9–17.
26. Dejaco C., Angelberger S., Waldhoer T. i wsp. Pregnancy and birth outcome under thiopurine therapy for inflammatory bowel disease. *Gastroenterol.* 2005; 128 (supl. 2): A12.
27. Cleary B.J., Källén B. Early pregnancy azathioprine use and pregnancy outcomes. *Birth Defects Research* 2009; 85: 647–654.
28. Coelho J., Beaugerie L., Colombel J.F. i wsp. 141 Pregnancy outcome in inflammatory bowel disease for women treated with thiopurine: Cohort from the CESAME Study. *Gastroenterology* 2009; 136 (supl. 1): A–27.
29. Lemann M., Mary J.Y., Duclos B. i wsp. Infliximab plus azathioprine for steroid-dependent Crohn's disease patients. A randomized placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2006; 130: 1054–1061.
30. D'Haens G., Baert F., van Assche G. i wsp. Early combined immunosuppression or conventional management in patients with newly diagnosed Crohn's disease: an open randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 660–667.
31. Sandborn W.J., Rutgeerts P.J., Reinisch W. i wsp. One year data of the Sonic Study: A randomized, double-blind trial comparing infliximab and infliximab plus azathioprine to azathioprine in patients with Crohn's disease naive to immunomodulators and biologic therapy. *Gastroenterology* 2009; 136 (supl. 1): A–116.