

Nierfunctie: azathioprine

351

Clcr = creatinineklaring

Bron	Bewijs	Effect	Opmerkingen
ref 1 Lin SN ea. Quantitation of plasma azathioprine and 6-mercaptopurine levels in renal transplant patients. Transplantation 1980;29:290-4.	2	Geen significant verschil $t_{1/2}$ azathioprine (i.v.) tussen 6 personen met Clcr < 25 ml/min ($t_{1/2}$ 9.3 ± 3 min) en 14 personen met goede nierfunctie (Clcr 30-92 ml/min; $t_{1/2}$ 12.5 ± 3 min) binnen groep personen met niertransplantaat en chronisch gebruik van azathioprine. $t_{1/2}$ van 6-mercaptopurine bij 12 personen na i.v. toediening van azathioprine: 26-80 min. Geen duidelijke correlatie van $t_{1/2}$ met nierfunctie. $t_{1/2}$ van 6-mercaptopurine bij 5 personen na orale toediening van azathioprine 0.5-4 uur.	Discussiepunt: volgens ref. 3 is er niet duidelijk gedocumenteerd of de bloedmonsters onmiddellijk zijn gekoeld en gecentrifugeerd om juiste waarden van azathioprine en 6-mercaptopurines te garanderen.

Risicogroep	
-------------	--

Opmerkingen:

- SPC Imuran: er is gesuggereerd dat de toxiciteit van azathioprine zou zijn verhoogd in de aanwezigheid van nierinsufficiëntie maar gecontroleerde studies ondersteunen dit standpunt niet. Niettemin wordt aanbevolen de doseringen aan de lage kant van het dosisbereik te kiezen en zorgvuldig hematologische controles te doen.
- Bach JF ea. The metabolism of azathioprine in renal failure. Transplantation. 1971;12(4): 253-9. Tijdstip van optreden, ernst en duur leukopenie als maat voor beenmergdepressie (een mogelijke bijwerking van azathioprine) nam niet toe en incidentie beenmergdepressie nam niet significant toe bij nierfalen binnen groep patiënten met niertransplantaat en chronisch gebruik van azathioprine. Immunosuppressieve activiteit verschilde niet tussen 15 personen met en 16 zonder nierfalen. Het metabolisme van azathioprine, gemeten door labeling met ^{35}S , verschilde wel sterk. De uitscheiding van ^{35}S was bij nierfalen in belangrijke mate vertraagd. Conclusie auteurs: dosering azathioprine hoeft niet aangepast te worden bij nierfalen. Door verminderde immunosuppressie bij verlaagde dosering zou het zelfs gevaarlijk kunnen zijn. *Discussie:* andere auteurs (Starzl, 1964 en Calne, 1967) merkten wel toegenomen beenmergtoxiciteit op bij nierfalen, maar het betrof een klein aantal casussen en een vergelijking met personen zonder nierfalen ontbrak.
→ Opmerking Projectgroep: er zijn in deze studie aselectieve methoden voor de kinetiek gebruikt. De resultaten zijn daarom niet bruikbaar. De resultaten met betrekking tot de toxiciteit zijn wel relevant (beenmergdepressie is een dosisgerelateerde bijwerking).

Clcr < 10 ml/min:

- Odland B ea. Serum azathioprine and 6-mercaptopurine levels and immunosuppressive activity after azathioprine in uremic patients. Int J Immunopharmacol 1986;8:1-11. Bij 15 uremische patiënten (5 met continue ambulante peritoneaal dialyse; 10 met hemodialyse waarvan later 2 getransplanteerd en daardoor Clcr 85 resp. 55 ml/min): Azathioprine (i.v.) $t_{1/2}$ uitscheidingsfase uit plasma: 50 ± 31 min., totale plasma klaring 6.9 ± 3.0 ml/min. Na azathioprine (i.v.) $t_{1/2}$ uitscheidingsfase 6-mercaptopurine uit plasma: 74 ± 58 min.; totale plasma klaring 8.0 ± 5.8 ml/min. Vorm van concentratie-tijdcurve 6-mercaptopurine in erythrocyten vergelijkbaar met die in plasma. $t_{1/2}$ uitscheiding uit erythrocyten (gem. 96 min.) langzamer dan uit plasma (gem. 61 min. bij 7 personen). *Discussie:* $t_{1/2}$ azathioprine uit plasma bij personen met goede nierfunctie gemeld als 28 min (Maddocks, 1979), 10 (Ding, 1980) of 12.5 min (Lin, 1980). Niet direct vergelijkbaar want in die studies geen 2 verschillende fasen in concentratie-tijdcurve geïdentificeerd. $t_{1/2}$ mercaptopurine uit plasma bij personen met acceptabele transplantaatfunctie gemeld als 38 min (Lin, 1980), 63 min (Ding, 1980), 114 min (Maddocks)

	Wijziging kinetiek	Actie	Clcr grens	Datum
Beslissing projectgroep	Onbekend	Nee	--	30 september 2008