

# DİRENÇLİ SİSTEMİK VASKÜLİTLERDE TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Doç. Dr. Sevil Kamalı

*İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı*

## ÖZET

Farklı başlangıç bulguları ve seyirleri olan sistemik vaskülitlerin (SV) standart tedavisi, süregelen bir tartışma konusudur. Standart remisyona induksiyon tedavisi, son yıllara kadar, yüksek doz günlük (1 mg/kg) ve ciddi olgularda beraberinde "pulse" glukokortikoid ve siklofosfamid (2 mg/kg/gün oral veya 15 mg/kg/2-4 haftada bir intravenöz) olarak uygulanmıştır. Seçilmiş olgularda ve kısa süreli takiplerde, remisyona induksiyonunda, Metotreksat ve Mikofenolat Mofetil de etkili bulunmuştur. SV'de, remisyona sürdürme tedavisinde, siklofosfamide alternatif olarak, Azatiyoprin, Metotreksat, Mikofenolat Mofetil ve Leflunomid başarı ile kullanılmıştır. Bununla birlikte SV'li bir grup olguda remisyona sağlama ve sürdürmede standart immünosüpresiflere yanıt alınamamaktadır. Standart immünosüpresiflerle altı hafta ve üzerinde uygulanan tedavi altında, ilerleyici veya devam eden hastalık aktivitesi olan veya nüks eden olgular, dirençli vaskülit kabul edilmektedirler. İlaç direnci ve tolerans bozukluğu olan olgular da dirençli grubun küçük bir kısmını oluşturmaktadır. Dirençli vaskülitlerin önemli bir kısmını, küçük ve orta çaplı damar vaskülitleri içerisinde en sık görülen ve nüks eden grubu oluşturan ANCA ile ilişkili vaskülitler (AAV) oluşturur. Mikofenolat mofetil, retrospektif çalışmalarda küçük bir dirençli AAV grubunda etkili bulunmuştur. Standart tedavi alan ve hastalık aktivitesi devam eden AAV'li az sayıda olguda randomize, plasebo kontrollü çalışma ile tek kür intravenöz immunoglobulin tedavisinin kısa süreli etkinliği gösterilmiştir. İnfliksımab'ın, açık çalışmalarda, kısa süreli uygulamalar sonrasında dirençli AAV olgularında etkili olduğu bildirilmiştir. Deoksipergualin ve anti-timosit globulin tedavileri ile remisyona sağlanabilmekle birlikte ciddi enfeksiyon riski ile karşılaşmıştır. Rituksımab ile, az sayıda olgudan oluşan açık çalışmalarda ümit verici sonuçlar bildirilmiştir.

## ABSTRACT

Standard treatment of systemic vasculitides (SV) that have dissimilar disease presentation and course has been a matter of debate for many years. High daily dose of glucocorticoid (1 mg/kg) concomitant with pulse therapy (500-3000 mg) in severe cases and cyclophosphamide (2 mg/kg/day, per oral or 15 mg/kg/2-4 weekly, intravenous for 3-6 months) has been regarded as standard remission induction regime until recent years. Methotrexate and mycophenolate mofetil have been tried and found to be effective in remission induction in a selected subgroup of patients in the short term follow-up. Azathioprin, methotrexate, mycophenolate mofetil and leflunomide have been successfully used as alternatives to cyclophosphamide in maintenance of remission therapy of SV. However, standard immunosuppressives have failed to achieve in either induction or maintenance of remission in a subgroup of patients with SV. Progressive or persistent disease activity and relapses under standard immunosuppressive treatment for more than six weeks have been defined as resistant vasculitis. Drug resistance or intolerance is another etiology for resistance in a minority at patients. ANCA associated vasculitides (AAV) having the status of most observed and relapsed form of small-medium sized SV have the major place in the treatment of resistant vasculitides. Mycophenolate mofetil has been beneficial in a small group of patients with resistant AAV in the retrospective trials. Single cycle of intravenous immunoglobulin has been shown effective in a short term randomized controlled trial in persistent AAV. Short period of infliximab treatment have been to be successful in patients with resistant AAV in the open studies. Deoxyspergualin and anti-thymosin globulin have an effect for inducing remission in resistant AAV, but with the significant high rates of infection. Rituximab has been found to be promising in small open studies.

## SİSTEMİK VASKÜLİTLERDE STANDART TEDAVİ REJİMLERİ

Sistemik vaskülitler, kan damarlarının inflamasyonu sonrasında gelişen heterojen klinik bulgularla seyreden bir hastalık grubudur. Tutulan damar çapı, inflamasyonun tipi, şiddeti ve yaygınlığı ile ilişkili olarak deri, eklem, göz, üst solunum yolları, akciğer, böbrek, kalp, merkezi ve periferik sinir sistemi ile gastrointestinal sistemde farklı ciddiyette klinik bulgular ortaya çıkar. Sistemik vaskülitleri birbirinden ayırt ettiren klinik, laboratuvar ve/veya histopatolojik

bulgularla birlikte, damar tutulumunun tipine göre farklı immünosüpresif tedavi yanıtları söz konusudur (1).

Küçük ve orta çaplı damar tutulumlu, doku-organ kaybı tehdidi var olan sistemik vaskülitlerde standart immünosüpresif tedavi protokolü olarak yakın geçmişe kadar, 1985'de Fauci ve arkadaşlarının önerdiği prednizolon (PRD) ve siklofosfamid (SF) rejimi kullanılmıştır. PRD 1-3 ay süre ile 1 mg/kg dozunda uygulama sonrasında tedricen azaltılarak kesilmekte, SF 2 mg/kg dozunda başlanarak tam remisyona elde edildikten sonra 1 yıl süre ile devam ettirilerek azal-

ılmaktadır (2, 3). "Fauci-Wolf" protokolü de olarak bilinen bu protokol uyarınca, fulminan ve hızlı seyirli olgularda PRD ilk birkaç gün 2-15 mg/kg/gün ve SF indüksiyon dozu 3 -5 mg/kg/gün şeklinde önerilmektedir. Bu tedavi rejimi farklı ülkeler ve merkezlerde bireyselleştirilmiş doz değişiklikleri ile uzun yıllardır uygulanmakla birlikte, uzun süreli SF kullanımına bağlı ciddi yan etki potansiyeli giderek artan kaygılara yol açmıştır. EULAR tarafından immünoşüpresif tedaviyi standardize etmek amacıyla, Jayne ve arkadaşlarının 1997'de önerdiği, hastalık yaygınlığı ve şiddetine göre yapılan vaskülit sınıflandırılması kullanılmaya başlanmıştır (4). Küçük ve orta çaplı damar vaskülitlerinin sık görülen, doku-organ kaybı tehdidi oluşturan bir grubunu oluşturan ANCA ile ilişkili vaskülitler (AAV) esas alınarak yapılan bu sınıflamaya göre, lokalize, erken sistemik, generalize vaskülit, ciddi renal vaskülit ve dirençli vaskülit tanımları yapılmıştır. EULAR tedavi rehberinde yer alan standart immünoşüpresif protokolü uyarınca, PRD 1mg/kg/gün dozunda başlanarak 12. haftaya kadar 10-20 mg/gün dozlarına azaltılmakta, ciddi olgularda 500-3000 mg metil-PRD "pulse" infüzyonu ve 3-6 ay süre ile 2 mg/kg/gün oral veya 15 mg/kg "pulse" SF uygulanması önerilmektedir. Hayatı tehdit etmeyen hastalık aktivitesi saptanan, böbrek fonksiyonları normal veya orta derecede bozuk WG'li olgularda Metotreksat (MTX) ile başarılı remisyon indüksiyonu bildirilmiştir (5). Bu verilerin ışığında, EULAR vaskülit çalışma grubu WG ve MPA'lı olgularda (organ veya yaşam kaybı tehdidi olmayan, kreatinin <1. 7 mg/dl, proteinüri <1 g/gün, mültisistem hastalığı ve replikatif hepatit B enfeksiyonu olmayan) remisyon indüksiyonu tedavisinde SF ile MTX'i karşılaştırmışlardır. MTX ile median 3 ayda %90, SF ile median 2 ayda %93 remisyon elde edilmiştir. Ancak, MTX ile median 13 ayda %70, SF ile median 15 ayda %47 oranında, ağırlıklı olarak üst solunum yolu bulgularında nüks saptanmıştır (6). Bir başka çalışmada, WG ve MPA'lı olgularda remisyon indüksiyonunda SF (6 ay 0,75-1 g/m<sup>2</sup>/ay) ve mikofenolat mofetil (MMF) (1,5-2 g/gün) karşılaştırılmıştır (7). MMF, altıncı ayın sonunda SF ile benzer etkinlikte, bununla birlikte daha güvenilir bulunmuştur. WG'li 185 olguda, remisyon indüksiyonu için 6 ay süre ile standart PRD ve SF yanı sıra, plasebo kontrollü olarak Etanersept kullanılmış ve ortalama 27 ay takip edilmiştir. Etanersept remisyonun devamlılığını sağlamada plasebodan farksız bulunurken ciddi yan etkilerle karşılaşılmıştır (8).

Sistemik vaskülitlerde remisyonu sürdürme tedavisinde de, kısmen heterojen hasta gruplarında, farklı tedavi seçenekleri denenmiştir. WG'li olgularda remisyonu sürdürme tedavisinde MTX ile leflunomidin (LEF) karşılaştırıldığı randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, MTX ile median 6 ayda %46, LEF ile median 7 ayda %23 nüks saptanmıştır. MTX ile LEF ile karşılaştırıldığında MTX ile yüksek oranda ve major nüksler saptanırken, LEF ile %15 oranında ilaç kesmeyi gerektiren yan etki gözlenmiştir (9). Hızlı ilerleyen glomerülonefrit ve alveoler hemoraji gibi ciddi hastalık seyri olmayan AAV'li olgularda, randomize kontrollü bir çalışma ile remisyonu sürdürme döneminde, 1, 5 mg/kg/gün SF, 2 mg/kg/gün Azatiyoprin (AZA) ile karşılaştırılmıştır. Onbeş aylık takibin sonunda SF grubunda %16, AZA grubunda %14 nüks saptanmıştır (10). Fransız Vaskülit Çalışma Grubu remisyonu sürdürme tedavisinde WG ve MPA'lı olgularda MTX ve AZA tedavilerini karşılaştırmıştır. AZA grubunda %37, MTX grubunda %33 nüks görülmele beraber, nükslerin üçte ikisi ilaç bırakma sonrasında ortaya çıkmıştır (11). SF ile median 3 ay remisyon indüksiyonunu takiben 2 g/gün MMF ile remisyonu sürdürme tedavisi uygulanan 14 olgu median 18 ay takip edilmiştir. Olguların 6'sında (%43) median 5 ay öncesinde glukokortikoid tedavinin kesilmesi ile median 10 ayda nüks gözlenmiştir. Sekiz olguda MMF ile, median 27 aylık takipte, remisyon başarı ile sürdürülebilmektedir (12). CSS'de PRD, SF ve 3 kez plazmaferez ile indüksiyon yapılan 18 olgu plasebo kontrollü olarak intravenöz immunoglobulin (İVİG) (6 kez aylık, 3 kez 2 aylık periodlarla) ile tedavi edilmiştir. Altı ay ve 1. yıl takiplerinin sonunda Birmingham vaskülit aktivite skorları (BVAS) ve CRP yanıtları İVİG grubunda plasebodan anlamlı olarak üstün bulunmuştur (13). Randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, çok merkezli bir çalışmada, 197 ciddi WG ve MPA'lı olguya 3-6 ay süreyle SF (2 g/kg/gün) veya bir kür Rituksimab (4x375 mg/m<sup>2</sup>/hafta) infüzyonu ile remisyon indüksiyonu uygulanmıştır. Tedavinin 6. ayında glukokortikoid kullanımı olmaksızın tam remisyon elde edilmesi hedeflenmiştir. Olgularda, Rituksimab tedavisinin SF kadar etkili ve güvenilir olduğu gösterilmiştir (14).

## DİRENÇLİ VASKÜLİTLERDE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Dirençli vaskülit, kortikosteroid ve SF'ye dirençli, ilerleyici hastalık olarak tanımlanmıştır. En

az altı haftadır devam eden tedaviye yanıt alınmaması veya erken nüks, remisyon indüksiyonu ile yetersiz kontrol, remisyonu sürdürme döneminde nüksler, ilaç etkisizliği, intoleransı veya yan etkiler bu tanımın içerisinde yer alan başlıklardır (15, 16). Klinik çalışmalarda, küçük-orta çaplı damar vaskülitlerinde aktivite değerlendirme gereci olarak kullanılan BVAS'ta iyileşme elde edilememesi (BVAS1 "0", BVAS2 "<2") remisyon sağlanamadığını göstermektedir (17).

Dirençli AAV'de, İVİG tedavisi plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirilmiştir. SF ve PRD ile en az 2 ay sürdürülen indüksiyon rejimi sonrasında AZA ile izlenen, dirençli hastalık aktivitesi olan 17 olgu tek doz 2g/kg İVİG kürü, 17 olgu da plasebo ile tedavi edilmiştir. Erken ve olumlu BVAS ve CRP yanıtları görülmekle beraber, ANCA titreleri ve kümülatif immünoşüpresif dozlarında anlamlı fark görülmemiştir. Kısa süreli İVİG etkinliğinin takibin 3. ayından sonra plasebodan üstün olmadığı görülmüştür (18). Dirençli ve nükslerle seyreden 12 AAV'li olguda en az 6 ay süre ile 1-3 g/gün MMF kullanımı ve sonrasında 1 yıllık takip süresince, BVAS skorlarında 6. ayda anlamlı düşüş saptanmıştır (19). Başka bir çalışmada, dirençli AAV'li 22 olgunun 3'ünde remisyon indüksiyonu, 19'u nükslerin tedavisi için 1-3 g/gün (ortalama 2 g/gün) MMF kullanılmıştır. Onsekiz olguda ortalama 3 ayda remisyon elde edilmiş olmakla beraber, 10 olguda 1. ve 2. yılda nüks saptanmıştır. MMF ile remisyon indüksiyonu alan 3 olgunun 2 sinde 6 ve 22. aylarda remisyon devam ederken, 1 olgu median 14 ayda son dönem böbrek yetersizliğine ilerlemiştir (20). Dirençli AAV'de biyolojik tedavi seçeneklerine de başvurulmuştur. İlk olgu bildirimleri ve açık çalışmalarda 3-6 siklus İnfliksimab ile kısmi ve tam remisyon bildirilmiştir (21, 22). Onaltı yeni tanı konulmuş, onaltı nükslerle seyreden WG ve MPA'lı olguda BVAS ve CRP yanıtlarının değerlendirildiği prospektif çalışmada, 0, 2, 6 ve 10. haftalarda 5 mg/kg İnfliksimab uygulaması ile ortalama 6. 4 haftada %88 remisyon elde edilirken, %20 nüks, %20 ciddi infeksiyon ile karşılaşmıştır (23). AAV ile ilişkili kresentik nefritte deneysel etkinliği ortaya koyulan (24) 15-deoksispergualinin etkinlik ve güvenilirliği, 19 WG ve 1 MPA'lı dirençli olguda açık bir çalışma ile değerlendirilmiştir (25). En az 6 siklus olmak üzere, iki haftada bir, 2-3 hafta süreyle 0,5 mg/kg/gün cilt altı uygulama ile %30 tam, %40 kısmi yanıt, %25 sekonder yanıtızlık ve %5 yanıtızlık elde edilmiştir. Hastalık aktivitesi devam eden

4 ve nüks eden 3 olguda uzun süreli uygulama ile ortalama 26 ayda 8 haftadan sonra 5'inde tam, 2'sinde kısmi remisyon yanıtı elde edilmiş, ilaç kesildikten sonra 4 olguda nüks gerçekleşmiştir (26). Aktif dirençli WG'de 6 kür, haftalık "wash-out" periodlarını takiben 21 günlük 0,5 mg/kg/gün deoksispergualin cilt altı enjeksiyonları uygulanmıştır. BVAS skorlarının en az 2 ay süre ile "0" veya başlangıç skorunun %50 azalmış olarak elde edilmesi primer sonlanma noktası kabul edilmiştir. Altı kür deoksispergualin sonrası AZA kullanılan olgularda, median 170 günde %43 nüks olduğu görülmüştür. Sıklıkla lökopeniye eşlik eden, ciddi, hayatı tehdit eden infeksiyon %53 olguda saptanmıştır (27). Dirençli AAV'de, T hücre depleksyonu hedeflenerek anti-timosit globulin (ATG) ve alemtuzumab (anti-CD52) denenmiştir. ATG, ortalama 5 immünoşüpresif ilaca dirençli 15 AAV'li olguya 10 gün süreyle 2, 5 mg/kg 4 saatlik infüzyonlar halinde uygulanmıştır. Tedavinin 1-2. ayında granülomatöz lezyonlarda %67 kısmi, %33 tam, vaskülitik lezyonlarda %19 kısmi, %81 tam yanıt elde edilmiştir. İki olgu aktif hastalık döneminde infeksiyon kliniği ile kaybedilmiştir (28). Dirençli AAV'li 71 olguda alemtuzumab ile %85 remisyon elde edilmişse de, olguların yarısından fazlası (%61) median 9 ayda nüks etmiştir. Remisyon, 24 olguda 1 yıl üzerinde, 10 olguda en az 3 yıl süreyle devam ettirilebilmiştir. İleri yaş, diyaliz bağımlılığı ve ciddi infeksiyon gibi risk faktörleri taşıyan otuzbir olgu kaybedilmiş, 3 olguda malignite gelişmiştir (29). Standart ve biyolojik tedavilere (İnfliksimab, Ritüksimab) dirençli orbital granülomlu iki WG'li olgu 6 ay süreyle aylık yüksek doz azathioprin (17 mg/kg/24 saat) pulse tedavi ile başarılı ile tedavi edilmiştir (30). Remisyon indüksiyonu sonrası 100-150 mg/gün idame dozu ile azathioprin tedavisi sürdürülmüştür. Son yıllarda MTX, AZA, MMF, LEF, SF ve plazmaferez tedavilerinin bir veya birkaçına dirençli olgularda B hücre depleksyonu (Ritüksimab) seçeneği değerlendirilmiştir. Bir çalışmada, dirençli granülomatöz inflamasyonla seyreden WG'li olgularda ilacın olumlu etkisi gösterilememiştir (31). Bununla birlikte, sayıları 5-11 arasında değişen dirençli AAV'li olgu bildirimlerinde, Ritüksimab ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Romatoid artrit protokolü (4x375 mg/m<sup>2</sup>/hafta) uyarınca Ritüksimab uygulanan olguların tamamında B hücre depleksyonu gerçekleştirilmiş, ANCA %0-100 oranında negatifleşmiştir. Olgularda %25-100 remisyon sağlanabildiği, nükslerin %10-100 oranlarında, 3-18. aylarda görüldüğü bildirilmiştir (32-29).

Churg-Strauss sendromu tanısı ile izlenen SF ve MTX'e yanıtız 7 olgu, 3 ay süre ile, haftada 3 kez, 3 milyon ünite interferon tedavisini takiben 6 ay süre ile izlenmiş, ortalama BVAS skorları ve kortikosteroid ihtiyacında belirgin düşüş saptanmıştır. Bir olguda takibin 61. ayında lökoensefalopati gözlenmiştir (40). Tıbbi tedavilere dirençli sistemik vaskülit olgularında hematopoetik kök hücre transplantasyonu etkin bir alternatif tedavi seçeneği olarak gözükmetedir (41).

SV'de, poliarteritis nodoza ve MPA ayırımının yapılması, WG alt gruplarının tanımlanması ve kötü prognoz kriterlerinin ortaya koyulması tedavi çalışmalarını değerlendirmeyi kolaylaştırmıştır. Tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi, valide edilmiş aktivite skorlama sistemi ve laboratuvar göstergeleri ile büyük ölçüde standardize edilmiştir. SV'nin nadir görülmesi, az sayıda olgu serilerinde bu çalışmaların gerçekleştirilmesini güçleştirdiğinden, çok merkezli tedavi çalışmaları giderek güncellik kazanmıştır. Bütün bunlara rağmen, SV'de yeterli sayıda ve homojen hastalık gruplarında, uzun süreli takip sonuçlarının standart metodlarla değerlendirildiği tedavi çalışmalarına ihtiyaç sürmektedir.

## KAYNAKLAR

- 1- Fauci AS, Haynes B, Katz P. The spectrum of vasculitis: clinical, pathologic, immunologic and therapeutic considerations. *Ann Intern Med* 1978; 89(5 Pt 1): 660-76
- 2- Hoffman G, Kerr G, Leavitt et al. Wegener's granulomatosis: an analysis of 158 patients. *Ann Intern Med* 1992; 116: 488-98
- 3- Fauci A, Wolff S. Wegener's granulomatosis: studies in eighteen patients and a review of the literature. *Medicine* 1973; 52: 53-61
- 4- Jayne DR, Rasmussen N. Treatment of antineutrophil cytoplasm autoantibody-associated systemic vasculitis: initiatives of the European Community Systemic Vasculitis Clinical Trials Study Group. *Mayo Clin Proc.* 1997 Aug; 72(8): 737-47
- 5- Hoffman GS, Leavitt RY, Kerr GS, Fauci AS. The treatment of Wegener's granulomatosis with glucocorticoids and methotrexate. *Arthritis Rheum.* 1992 Nov; 35(11): 1322-9
- 6- De Groot K, Rasmussen N, Bacon PA, Tervaert JW, Feighery C, Gregorini G, Gross WL, Luqmani R, Jayne DR. Randomized trial of cyclophosphamide versus methotrexate for induction of remission in early systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2005 Aug; 52(8): 2461-9
- 7- Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008 Apr; 23(4): 1307-12
- 8- Wegener's Granulomatosis Etanercept Trial (WGET) Research Group. Etanercept plus standard therapy for Wegener's granulomatosis. *N Engl J Med.* 2005; 352(4): 351-61
- 9- Metzler C, Miehle N, Manger K, Iking-Konert C, de Groot K, Hellmich B, Gross WL, Reinhold-Keller E; German Network of Rheumatic Diseases. Elevated relapse rate under oral methotrexate versus leflunomide for maintenance of remission in Wegener's granulomatosis. *Rheumatology (Oxford).* 2007; 46(7): 1087-91
- 10- Jayne D, Rasmussen N, Andrassy K, Bacon P, Tervaert JW, Dadoniené J, Ekstrand A, Gaskin G, Gregorini G, de Groot K, Gross W, Hagen EC, Mirapeix E, Pettersson E, Siegert C, Sinico A, Tesar V, Westman K, Pusey C; European Vasculitis Study Group. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N Engl J Med.* 2003 Jul 3; 349(1): 36-44
- 11- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, Boffa JJ, Ruyard M, Ducroix JP, Kyndt X, Lifermann F, Papo T, Lambert M, Le Noach J, Khellaf M, Merrien D, Puéchal X, Vinzio S, Cohen P, Mouthon L, Cordier JF, Guillevin L; French Vasculitis Study Group. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008; 359(26): 2790-803
- 12- Langford CA, Talar-Williams C, Sneller MC. Mycophenolate mofetil for remission maintenance in the treatment of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum.* 2004 Apr 15; 51(2): 278-83.
- 13- Danieli MG, Cappelli M, Malcangi G, Logullo F, Salvi A, Danieli G Long term effectiveness of intravenous immunoglobulin in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(12): 1649-54
- 14- JH Stone PA, Merkel P, Seo, R and The RAVE-ITN Research Group. Rituximab Versus Cyclophosphamide for Induction of Remission in ANCA-Associated Vasculitis: A Randomized Controlled Trial (RAVE). ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2009, Abstrakt No. 550
- 15- Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, Nowack R, Flores-Suárez LF, van der Woude FJ; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int.* 2004 Apr; 65(4): 1440-8
- 16- Hellmich B, Flossmann O, Gross WL, Bacon P, Cohen-Tervaert JW, Guillevin L, Jayne D, Mahr A, Merkel PA, Raspe H, Scott DG, Witter J, Yazici H, Luqmani RA. EULAR recommendations for conducting clinical studies and/or clinical trials in systemic vasculitis: focus on anti-neutrophil cytoplasm antibody-associated vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2007 May; 66(5): 605-17

- 17- Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ, Janssen BA, Pall A, Emery P, Savage C, Adu D. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994 Nov; 87(11): 671-8
- 18- Jayne DR, Chapel H, Adu D, Misbah S, O'Donoghue D, Scott D, Lockwood CM. Intravenous immunoglobulin for ANCA-associated systemic vasculitis with persistent disease activity. *QJM*. 2000; 93(7): 433-9.
- 19- Joy M, Hogan SL, Jennette JC, Falk RJ et al. A pilot study using mycophenolate mofetil in resistant or relapsing ANCA positive small vessel vasculitis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2725-32
- 20- Koukoulaki M, Jayne DRW. Mycophenolate mofetil in anti-neutrophil cytoplasm antibodies-associated systemic vasculitis. *Nephron Clin Pract* 2006; 102: c100-c107
- 21- Lamprecht P, Voswinkel J, Lilienthal T, et al. Effectiveness of TNF- $\alpha$  blockade with infliximab in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2002; 41: 1303-1307
- 22- Bartolucci P, Ramanoelina J, Cohen P et al. Efficacy of the anti-TNF- $\alpha$  antibody infliximab against refractory systemic vasculitides: an open pilot study on 10 patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1126-1132
- 23- Booth A, Harper L, Hammad T, et al. Prospective study of anti-TNF blockade with infliximab in anti-neutrophil cytoplasmic antibody associated systemic vasculitis. *J Am Soc Nephrol* 2004; 14: 717-721
- 24- Birck R, Newman M, Braun C, et al. 15-Deoxyspergualin and cyclophosphamide, but not mycophenolate mofetil prolong survival and attenuate renal disease in a murine model of ANCA-associated crescentic nephritis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 58-63
- 25- Birck R, Warnatz K, Lorenz HM, et al. 1-deoxyspergualin in patients with refractory ANCA-associated systemic vasculitis. a six-month open-label trial to evaluate safety and efficacy. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 440-447
- 26- Schmitt WH, Birck R, Heinzl PA, et al. Prolonged treatment of refractory Wegener's granulomatosis with 15-deoxyspergualin: an open study in seven patients. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1083-1092
- 27- Flossmann O, Baslund B, Bruchfeld A, et al. Deoxyspergualin in relapsing and refractory Wegener's granulomatosis. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68(7): 1125-30.
- 28- Schmitt WH, Hagen EC, Neumann I, et al; European Vasculitis Study Group. Treatment of refractory Wegener's granulomatosis with antithymocyte globulin (ATG): an open study in 15 patients. *Kidney Int*. 2004; 65(4): 1440-8.
- 29- Walsh M, Chaudhry A, Jayne D. Long-term follow-up of relapsing/refractory anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis treated with the lymphocyte depleting antibody alemtuzumab (CAMPATH-1H). *Ann Rheum Dis*. 2008; 67(9): 1322-7
- 30- Aries PM, Hellmich B, Reinhold-Keller E, Gross WL. High-dose intravenous azathioprine pulse treatment in refractory Wegener's granulomatosis. *Rheumatology* 2004; 43(10): 1307-8.
- 31- Aries PM, Hellmich B, Voswinkel J, et al. Lack of efficacy of rituximab in Wegener's granulomatosis with refractory granulomatous manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2006; 65(7): 853-8
- 32- Eriksson P. Nine patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-positive vasculitis successfully treated with rituximab. *J Intern Med*. 2005; 257(6): 540-8.
- 33- Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005; 52(1): 262-8.
- 34- Keogh KA, Ytterberg SR, Fervenza FC, Carlson KA, Schroeder DR, Specks U. Rituximab for refractory Wegener's granulomatosis: report of a prospective, open-label pilot trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 173(2): 180-7
- 35- Omdal R, Wildhagen K, Hansen T, Gunnarsson R, Kristoffersen G. *Scand J Rheumatol*. Anti-CD20 therapy of treatment-resistant Wegener's granulomatosis: favourable but temporary response. 2005; 34(3): 229-32.
- 36- Stasi R, Stipa E, Del Poeta G, Amadori S, Newland AC, Provan D. Long-term observation of patients with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis treated with rituximab. *Rheumatology* 2006; 45(11): 1432-6
- 37- Henes JC, Fritz J, Koch S et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis-additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1711-15
- 38- Brihaye B, Aouba A, Pagnoux C, Cohen P, Lacassin F, Guillevin L. Adjunction of rituximab to steroids and immunosuppressants for refractory/relapsing Wegener's granulomatosis: a study on 8 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2007; 25(1 Suppl 44): S23-7
- 39- Ferraro AJ, Smith SW, Neil D, Savage CO. Relapsed Wegener's granulomatosis after rituximab therapy - B cells are present in new pathological lesions despite persistent "depletion" of peripheral blood. *Nephrol Dial Transplant*. 2008; 23(9): 3030
- 40- Metzler C, Schnabel A, Gross WL, Hellmich B. A phase II study of interferon-alpha for the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome. *Clin Exp Rheumatol*. 2008 ; 26(3 Suppl 49): S35-40
- 41- Fiehn C, Ho AD, Lorenz HM. Hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) for primary systemic vasculitis and related diseases. *Autoimmunity*. 2008; 41(8): 648-53.