

*Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst 2011-09-16. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret är inte en systematisk litteraturoversikt från SBU och resultatet av litteratursökningen kan vara ofullständigt. Kvaliteten på refererade studier har inte bedömts. Svaret har tagits fram av SBU:s kansli, men är inte granskat av SBU:s råd eller nämnd.*

## Fråga

Ger cyklofosfamid i låga doser skador på urinvägarna?

Bör Uromitexan (mesna) användas vid behandling med låga doser cyklofosfamid?

## Sammanfattning

Cyklofosfamid (en oxafosforin) används, förutom vid maligna sjukdomar, även vid autoimmuna sjukdomar men då i lägre doser. Mesna (Uromitexan) är en uroprotektor och förebygger urinvägstoxicitet förorsakad av oxazafosforiner.

Upplysningstjänsten har inte funnit några HTA-rapporter<sup>1</sup> eller välgjorda systematiska litteraturoversikter som har utvärderat frågan.

Vi har funnit en icke-systematisk översikt om urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid och förebyggande användning med mesna. Översikten bygger främst på observationsstudier. Vi har även funnit en icke-systematisk översikt som jämfört cyklofosfamid som intravenös stötdosbehandling med kontinuerlig peroral behandling för att utvärdera skillnader i effekt och biverkningar. Det finns flera observationsstudier om urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid, med eller utan tillägg av mesna.

Mesnas eventuella uroprotektiva effekt mot eventuell toxicitet av lågdos-cyklofosfamid har inte utvärderats i kontrollerade studier. Detta svar baserar sig främst på studier vars primära effektmått har varit cyklofosfamids effekt på den aktuella autoimmuna sjukdomen. Antalet redovisade fall av urinvägstoxicitet varierar kraftigt mellan studierna. Brister i studiedesign och bristande rapportering av biverkningar och dosregim gör det mycket svårt att bedöma några eventuella samband mellan dos och biverkningseffekter.

Upplysningstjänsten har inte bedömt kvaliteten på översikterna eller de ingående studierna. Det är mycket sannolikt att de har lägre kvalitet än vad SBU inkluderar i sina ordinarie utvärderingar.

Sammantaget rapporteras inte hemorragisk cystit som biverkan i de flesta studier med intravenös pulsbehandling med cyklofosfamid vid behandling av autoimmuna sjukdomar. Dokumentationen för en uroprotektiv effekt av mesna vid lågdosbehandling av autoimmuna sjukdomar med cyklofosfamid är svag. Även vid högdosbehandling med cyklofosfamid är dokumentationen för en uroprotektiv effekt av mesna svag.

---

<sup>1</sup> HTA: Health Technology Assessment – en utvärdering av medicinska metoder med genomgång av ekonomiska, etiska och samhällliga aspekter. HTA-rapporter sammanställs av HTA-organisationer.

## Bakgrund

Mesna (Uromitexan) är en uroprotektor och förebygger urinvägstoxicitet förorsakad av aggressiv kemoterapi med oxazafosforiner (ifosfamid, cyklofosfamid). Cyklofosfamid används förutom vid maligna sjukdomar även vid autoimmuna sjukdomar men då i lägre doser såsom 1,5–2 mg/kg/dag peroralt eller 500–1,000 mg/m<sup>2</sup> intravenöst som stöddoterapi varannan vecka eller månadsvis [1]. Vissa kliniker använder Uromitexan vid lågdosbehandling med cyklofosfamid vid autoimmuna sjukdomar. I FASS rekommenderas att ”Uromitexan alltid ska ges tillsammans med ifosfamid, samt med cyklofosfamid i doser över 10 mg/kg (400 mg/m<sup>2</sup>), samt till riskpatienter. Riskpatienter är patienter nyligen bestrålade mot lilla bäckenet, med tidigare cystit vid ifosfamid- och cyklofosfamidbehandling samt patienter med urinvägsobstruktion i anamnesen”.

## Resultat

Företaget som marknadsför Uromitexan, Baxter, hävdar själva att det saknas någon egentlig dokumentation för när Uromitexan ska ges. Man hänvisar till ett arbete på råttor från 1981 som visade begynnande urinvägstoxicitet vid dosen 10 mg/kg [2].

Upplysningstjänstens litteratursökningar genererade totalt 2 715 unika träffar. Av dessa identifierades 34 studier vara av intresse för frågeställningen. Vi har inte funnit några HTA-rapporter eller systematiska litteraturöversikter som har undersökt urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid eller användandet av Uromitexan vid lågdosbehandling med cyklofosfamid vid autoimmuna sjukdomar.

Vi har funnit en icke-systematisk översikt som har studerat incidensen av urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid och användandet av Uromitexan i förebyggande syfte [1]. I denna översikt har författarna gjort en inventering av litteraturen, men inte granskat de ingående studierna.

**Tabell 1.** Översikt: Urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid och skydd av Uromitexan

[Ref] Författare (år)	Intervention	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
[1] Monach (2010)	Peroral eller intravenös cyklofosfamid	1. Incidens av hemorragisk cystit och/eller urinblåscancer  2. Uromitexans uroprotektiva effekt	“The conclusions of this literature review are as follows: 1) daily oral cyclophosphamide is associated with an increased risk of both hemorrhagic cystitis and bladder cancer, in a dose-dependent and/or durationdependent manner; 2) hemorrhagic cystitis that occurs during cyclophosphamide treatment is associated with an increased risk of bladder cancer years later; 3) IV cyclophosphamide therapy, as prescribed for rheumatic diseases, carries a low risk of cystitis and probably also of bladder cancer; 4) evidence for the effectiveness of mesna in preventing cystitis is based largely on its use with ifosfamide in patients with cancer and on data from animal models, both of which are of uncertain relevance to the use of cyclophosphamide in patients with rheumatic diseases; 5) there is no direct evidence for the effectiveness of mesna in preventing bladder cancer in humans.”

Vi har även funnit en icke-systematisk översikt som jämfört cyklofosfamid som intravenös stötdosbehandling med kontinuerlig peroral behandling och utvärderat skillnader i effekt och biverkningar [3].

**Tabell 2.** Översikt: Cyklofosfamid som stötdosbehandling eller kontinuerlig behandling

[Ref] Författare (år)	Intervention	Utfallsmått	Författarnas slutsatser
[3] de Groot (2001)	Stötdosbehandling jmf kontinuerlig behandling	Effekt och biverkningar	“The currently available, rather sparse data show that pCyc is less toxic than cCyc therapy and is an at least equally potent inductor to remission, but possibly at the expense of higher relapse rate. The existing data do not give sufficient information on outcomes as time to remission and relapse, irreversible damage or quality of life without which a treatment regimen cannot satisfactorily be evaluated today. A large prospective randomized controlled trial is needed to address these issues and their relative importance”

pCyc = stötdosbehandling (p= ”pulse” eng.) cCyc = kontinuerlig behandling

Översikternas författare påpekar att det finns en trend för vanligare toxicitet vid kontinuerlig oralbehandling än för intravenös stötdosbehandling. Översikterna har dock inte haft biverkningar som primärt effektmått och har inte kvalitetssäkrat biverkningsrapporteringen. Skillnaden kan således bero av en bristfällig biverkningsrapportering. Det finns även brister i redovisning av dosregim för såväl cyklofosfamid, mesna och eventuella tilläggsbehandlingar med t ex steroider.

Upplysningstjänsten har även identifierat enskilda studier som har rapporterat om urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid, med eller utan tillägg av mesna. Många av studierna i tabell tre ingår även i översikten av Monach ovan [1] och en del ingår i de Groot (3). Studiedesignen varierar, men ingen har kontrollerat eller jämfört cyklofosfamid med eller utan mesna. Studierna har oftast inte haft urinvägstoxicitet som primärt effektmått.

**Tabell 3.** Urinvägstoxicitet vid behandling med cyklofosfamid mot autoimmuna sjukdomar

[Ref] Författare (år)	Admin.	Antal	Sjukdom	Dos och behandlingstid	+ mesna	Biverkning (antal fall)
[4] Aptekar (1973)	Peroral	46	SLE, Wegener, RA	Dos: 1,3-1,5 mg/kg/dag Beh: 3-41 månader	Nej	Cystit (10)
[5] Townes (1976)	Peroral	24	RA	Dos: 2 mg/kg/dag Beh: 5-9 månader, total studietid 18 månader	Nej	Hemorragisk cystit (4)
[6] Plotz (1979)	Peroral	54	SLE, RA	Dos: 1-4 mg/kg/dag Beh: 1-91 månader Uppföljning: 10 år	Nej	Hemorragisk cystit (7). En klar ökning av antalet fall med urinblåsecancer med tiden (5 % efter 10 år och 16 % efter 15 år)
[7] Carette (1983)	Peroral	18	SLE	Dos: 1-4 mg/kg/dag Beh: 3-100 månader Uppföljning: 3-134 månader	Nej	Hemorragiska cystiter (3)
[8] Stilwell (1988)	Peroral	111	Wegener	Dos: 1-2 mg/kg/dag Beh: 4-144 månader Uppföljning: 20 år	Nej	Hemorragiska cystiter (17)
[9] Pedersen-Bjergaard (1988)	Peroral	471	Non Hodgkins lymfom	Dos: 100 mg/m <sup>2</sup> Beh: 2-4 år Uppföljning: 17 år	Nej	Hemorragiska cystiter (33)
[10] Silver (1993)	Oral	14	Sklerodermi	Dos: 1-2 mg/kg/dag Beh: 6-12 månader	Nej	Hemorragiska cystiter (2)

[11] Radis (1995)	oral	119	RA	Dos 50-150 mg/dag Beh: 32 månader Uppföljning: 20 år	Nej	Hemorragiska cystiter (14)
[12] Talar-Williams (1996)	Peroral	145	Wegener	Dos: 2 mg/kg Beh:37 månader Uppföljning: 0,5-27 år	Nej	Hemorragisk cystit (42)
[13] Reinhold-Keller (2000)	Peroral eller i.v	142	Wegener	Dos 2-4 mg/kg/dag peroralt (2-4 mg/kg) eller i i.v. pulser 10-20 mg/kg/3 veckor . Beh: 9-77 månader Uppföljning: 0,3-27,3 år	Ja, givet i samma doser som cyklofosamid	Hemorragiska cystiter (17)
[14] Austin (1986)	i.v.	20	SLE	Dos: 0,5-1,0 g/m2 var 3:e månad Beh: 4 år	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit
[15] Hoffman (1990)	i.v.	14	Wegener	Dos: steroider samt cyklofosamid i en initial dos på 1 g/m2 var 1-3:e månad. Beh: 1-22 månader	Nej	Hemorragisk cystit (1). Denna patient hade dock redan innan studien behandlats med peroral cyklofosamid och då utvecklat hemorragisk cystit
[16] Gourley (1996)	i.v.	82	SLE nefrit	Dos: 0,75-1g/m2 var 1-3:e månad ensamt eller i kombination med metylprednisolon Beh: minst 5 år.	Ja	Inga fall av hemorragisk cystit hos de 55 patienter som behandlats med cyklofosamid.
[17] Martin (1997)	i.v.	75	SLE, vaskuliter	Dos: 0,5-1 g/m2/månad Beh: medel 6 månader	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit
[18] Guillevin (1997)	Peroral eller i.v.	50 (P=23, I=27)	Wegener	Dos: i.v. 0,7-1.0 g/m2 var 3-6:e vecka samt metylprednisolon jmf med p.o 2mg/kg/dag Beh: minst 1år.	Nej	Hemorragisk cystit i i.v. gruppen (1)
[19] Martin-Suarez (1997)	i.v	90	SLE, vaskuliter, myositis	Dos: 0,5 g var 1-4:e vecka Beh:1-37 månader Uppföljning: 5-213 månader	Ja, 100mg	Hemorragisk cystit (1)
[20] Koldingsnes (1998)	i.v	11	Wegener	Dos: 15mg/kg var 1-4:e vecka Beh:1-8 år Uppföljning: minst 1 år	Nej	Ingen hemorragisk cystit
[21] Haubitz (1998)	Peroral eller i.v.	47 (P=25, I=22)	Wegener, mikroskopisk polyangit	Dos: i.v. 0,75 g/m2/månader x 12 jmf p.o , 2 mg/kg/dag Beh:max 12 månader	Nej	Inga hemorragiska cystiter
[22] Hoyles (2006)	i.v	45	Sklerodermi	Dos: 600 mg/m2 var 4:e vecka x 6 med/utan tillägg av azathioprin Beh: 1-6 månader, total studietid 1 år	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit
[23] Göransson (2008)	i.v.	75	SLE, Wegner, myositis	Dos: 15 mg/kg var 4: samt metylprednisolon Beh: minst 6 månader	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit
[24] Baltus (1983)	Peroral	81	RA	Dos: 25-150mg/kg/dag Beh: 0,2-1,8 år Uppföljning: 1,2-11 år	Nej	Inga fall av urotoxicitet

[25] Keysser (1998)	Peroral	108	RA, vaskulit	Dos: 50mg/dag Beh:10 mån – 4 år Uppföljning: medel 10 år	Nej	Hemorragisk cystit (1)
[26] Ginzler (2010)	i.v	370 (CY=185, MY=185)	SLE	Dos: 0,5–1,0 g/m2/månad samt Prednisolon jmf med oralt mykofenolat	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit i någon av grupperna Inga fall av hemorragisk cystit i någon av grupperna
[27] Le Guenno (2011)	Peroral och/eller i.v.	805	Vaskulit	Dos: 0.72–463.0 g Beh: 0.03–176.8 månader	Nej	Hemorragisk cystit (22), urinvägscancer (7)
[28] Castro-Santana (2010)	i.v.	49	SLE	Dos: högdos 0,5–1 gm/m2/månad, lågdos 500 mg varannan vecka Beh: högdos medel 17 månader, lågdos ej angivet	Nej	Inga fall av urotoxicitet
[29] Houssiau (2002)	i.v	90 (H=4 6, L=44)	SLE	Dos: högdos max 1,5g/månad lågdos 500 mg varannan vecka Beh: 1år Uppföljning: 8–62	Ej angivet	Inga fall av urotoxicitet
[30] Adu (1997)	Peroral eller i.v.	54 (	Wegener, mikroskopisk polyangit, polyarteritis	Dos: i.v 15 mg/kg var 2-6:e vecka samt stötdos Prednisolon jmf med p.o 2mg/kg/dag samt kontinuerlig Prednisolon Beh:max 1,5 år	Ja , 75% av i.v cyklofosfamiddosen	Inga fall av hemorragisk cystit
[31] Ginzler (2005)	i.v	140 (CY=69, MY=71)	SLE nefrit	Dos: 0,5 -1 g/månad x 6 jämfört med oralt mykofenolat Beh:1-6 månader, total studietid 24 veckor	Nej	Inga fall av hemorragisk cystit i någon av grupperna

Vi har även identifierat fyra RCT som har undersökt den uroprotektiva effekten av mesna vid högdosbehandling med cyklofosamid vid transplantationer eller cancer.

**Tabell 4.** Uroptotektiv effekt av vid högdosbehandling cyklofosamid vid transplantationer

[Ref] Författare (år)	Indikation	Antal	Intervention	Biverkning
[32] Hows (1984)	Benmärgs-transplantation	61 (U=34, F= 27)	Mesna eller forcerad diures	Makroskopisk hematuri uppträdde hos 9/26 (35 %) med forcerad diures och 4/32 (12,5 %) med Uromitexan
[33] Vose (1993)	Benmärgs-transplantation	200	Blåssköljning kombinerat med forcerad diures eller mesna	Hematuri (alla grader) var 76 % i forcerad diures och 53 % i Uromitexan, men grad II och IV hematuri var inte signifikant skilda mellan grupperna (27 respektive 14 %)
[34] Shepherd (1991)	Benmärgs-transplantation	100	Uromitexan eller forcerad diures	Forcerad diures och Uromitexan var lika effektivt att förhindra cyklofosamid inducerad hemorragisk cystit. Hematuri var 33 % i Uromitexangruppen och 20 % i forcerad diures varav svåra blödningar 12,5 % och 7,5 % respektive.
[35] Scheef (1979)	Cancer	20 (U=11, S=9)	Uromitexan eller standardprofylax	Alla patienter i standardgruppen utvecklade hematuri (3 makroskopisk). En i mesnagruppen utvecklade mikroskopisk hematuri.

## Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Sigurd Vitols, Sally Saad, Susanna Kjellander och Jan Liliemark vid SBU:s kansli.

## Litteratursökning, tom 110701

### The Cochrane Library, The INATHA database, CRD Databases

(cyclophosphamide[MeSH Terms] OR Cyclophosphane OR Cytophosphan OR Cyclophosphamide OR Sendoxan OR Cytoxan OR Endoxan OR Neosar OR Procytox) AND ("Rheumatic Diseases"[Mesh] OR Rheumatic OR Rheumatism OR Rheumatoid OR (Mesna[Mesh] OR Mercaptoethanesulphonate OR Ziken OR Mesna OR Mesnum OR Mistabron OR Mucofluid OR Mistabronco OR Mitexan OR Uromitexan OR Mercaptoethanesulfonate OR Mesnex)

### PubMed

#### Sökning 1

((("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "Cyclophosphane"[Title/abstract] OR "Cytophosphan"[Title/abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/abstract] OR "Sendoxan"[Title/abstract] OR "Cytoxan"[Title/abstract] OR "Endoxan"[Title/abstract] OR "Neosar"[Title/abstract] OR "Procytox"[Title/abstract]) AND ("damage"[title/abstract] OR toxic[title/abstract] OR "toxicity"[title/abstract] OR "adverse"[title/abstract]) AND ("urothelial"[title/abstract] OR "urinary"[title/abstract])) OR ((("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "Cyclophosphane"[Title/abstract] OR "Cytophosphan"[Title/abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/abstract] OR "Sendoxan"[Title/abstract] OR "Cytoxan"[Title/abstract] OR "Endoxan"[Title/abstract] OR "Neosar"[Title/abstract] OR "Procytox"[Title/abstract]) AND ("urothelial toxicity"[title/abstract] OR "urinary toxicity"[title/abstract] OR "urotoxicity"[title/abstract] OR "urotoxic"[title/abstract] OR "nephrotoxicity"[title/abstract] OR "nephrotoxic"[title/abstract]) OR "Rheumatic Diseases"[Mesh] OR "Rheumatic"[Title/abstract] OR "Rheumatism"[Title/abstract] OR "Rheumatoid"[Title/abstract]))

#### Sökning 2

((("cyclophosphamide"[MeSH Terms] OR "Cyclophosphane"[Title/abstract] OR "Cytophosphan"[Title/abstract] OR "Cyclophosphamide"[Title/abstract] OR "Sendoxan"[Title/abstract] OR "Cytoxan"[Title/abstract] OR "Endoxan"[Title/abstract] OR "Neosar"[Title/abstract] OR "Procytox"[Title/abstract]) AND ("Mesna"[Mesh] OR "Mercaptoethanesulphonate"[Title/abstract] OR "Ziken"[Title/abstract] OR "Mesna"[Title/abstract] OR "Mesnum"[Title/abstract] OR "Mistabron"[Title/abstract] OR "Mucofluid"[Title/abstract] OR "Mistabronco"[Title/abstract] OR "Mitexan"[Title/abstract] OR "Uromitexan"[Title/abstract] OR "Mercaptoethanesulfonate"[Title/abstract] OR "Mesnex"[Title/abstract]) AND ("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trial"[ Title/abstract] OR "randomized"[ Title/abstract] OR "randomised"[ Title/abstract] OR "random"[ Title/abstract] OR "randomly"[ Title/abstract] OR "controlled clinical trial"[ Title/abstract] OR "controlled"[ Title/abstract] OR "control"[ Title/abstract]))

Avgränsningar: Engelska, svenska, danska och norska

### Embase

#### Sökning 1

((('cyclophosphamide':ab,ti OR 'cyclophosphamide'/exp OR "Cyclophosphane" :ab,ti OR "Cytophosphan":ab,ti OR "Sendoxan":ab,ti OR "Cytoxan":ab,ti OR "Endoxan":ab,ti OR "Neosar":ab,ti OR "Procytox":ab,ti) AND ('damage':ab,ti OR 'toxic':ab,ti OR 'toxicity':ab,ti OR 'adverse':ab,ti) AND ('urothelial':ab,ti OR 'urinary':ab,ti)) OR ((('cyclophosphamide':ab,ti OR 'cyclophosphamide'/exp OR "Cyclophosphane" :ab,ti OR "Cytophosphan":ab,ti OR "Sendoxan":ab,ti OR "Cytoxan":ab,ti OR "Endoxan":ab,ti OR "Neosar":ab,ti OR "Procytox":ab,ti) AND ('urothelial toxicity':ab,ti OR 'urinary toxicity':ab,ti OR 'urotoxicity':ab,ti OR 'urotoxic':ab,ti OR 'nephrotoxicity':ab,ti OR 'nephrotoxic':ab,ti OR 'rheumatic disease'/exp OR "Rheumatic":ab,ti OR "Rheumatism":ab,ti OR "Rheumatoid":ab,ti))

#### Sökning 2

((('cyclophosphamide':ab,ti OR 'cyclophosphamide'/exp OR "Cyclophosphane" :ab,ti OR "Cytophosphan":ab,ti OR "Sendoxan":ab,ti OR "Cytoxan":ab,ti OR "Endoxan":ab,ti OR "Neosar":ab,ti OR "Procytox":ab,ti) AND ('mesna'/exp OR "Mercaptoethanesulphonate":ab,ti OR "Ziken":ab,ti OR "Mesna":ab,ti OR "Mesnum":ab,ti OR "Mistabron":ab,ti OR "Mucofluid":ab,ti OR "Mistabronco":ab,ti OR "Mitexan":ab,ti OR "Uromitexan":ab,ti OR "Mercaptoethanesulfonate":ab,ti OR "Mesnex":ab,ti) AND ('randomized controlled trial'/exp OR "randomized controlled trial":ab,ti OR "randomized":ab,ti OR "randomised":ab,ti OR "random":ab,ti OR "randomly":ab,ti OR "controlled clinical trial":ab,ti OR "controlled":ab,ti OR "control":ab,ti))

Avgränsningar: Engelska, svenska, danska och norska

## Referenser

1. Monach PA, Arnold LM, Merkel PA. Incidence and prevention of bladder toxicity from cyclophosphamide in the treatment of rheumatic diseases: a data-driven review. *Arthritis Rheum* 2010;62:9-21.
2. Brock N, Pohl J, Stekar J. Studies on the urotoxicity of oxazaphosphorine cytostatics and its prevention--I. Experimental studies on the urotoxicity of alkylating compounds. *Eur J Cancer* 1981;17:595-607.
3. de Groot K, Adu D, Savage CO. The value of pulse cyclophosphamide in ANCA-associated vasculitis: meta-analysis and critical review. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2001;16:2018-2027.
4. Aptekar RG, Atkinson JP, Decker JL. Bladder toxicity with chronic oral cyclophosphamide therapy in nonmalignant disease. *Arthritis and Rheumatism* 1973;16:461-467.
5. Townes AS, Sowa JM, Shulman LE. Controlled trial of cyclophosphamide in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1976;19:563-73.
6. Plotz PH, Klippel JH, Decker JL, Grauman D, Wolff B, Brown BC, et al. Bladder complications in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 1979;91:221-3.
7. Currence S KJ, Decker JL, Austin HA, Plotz PH, Steinberg AD, Balow JE. . Controlled studies of oral immunosuppressive drugs in lupus nephritis. A long-term follow-up. . *Ann Intern Med*. 1983; 99:1-8.
8. Stillwell TJ, Benson RC, Jr., DeRemee RA, McDonald TJ, Weiland LH. Cyclophosphamide-induced bladder toxicity in Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum* 1988;31:465-70.
9. Pedersen-Bjergaard J EJ, Hansen VL, Sørensen BL, Christoffersen K, Hou-Jensen K, Nissen NI, Knudsen JB, Hansen MM. . Carcinoma of the urinary bladder after treatment with cyclophosphamide for non-Hodgkin's lymphoma. . *N Engl J Med*. 1988 318:1028-32.
10. Silver RM WJ, Kinsella MB, Staudt LS, Baumann MH, Strange C. . Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol*. 1993 20:838-44.
11. Radis CD, Kahl LE, Baker GL, Wasko MC, Cash JM, Gallatin A, et al. Effects of cyclophosphamide on the development of malignancy and on long-term survival of patients with rheumatoid arthritis. A 20-year followup study. *Arthritis Rheum* 1995;38:1120-7.
12. Talar-Williams C, Hijazi YM, Walther MM, Linehan WM, Hallahan CW, Lubensky I, et al. Cyclophosphamide-induced cystitis and bladder cancer in patients with Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1996;124:477-84.
13. Reinhold-Keller E BN, Latza U, de Groot K, Rudert H, Nölle B, Heller M, Gross WL. An interdisciplinary approach to the care of patients with Wegener's granulomatosis: long-term outcome in 155 patients. . *Arthritis Rheum*. 2000 43:1021-32.

14. Austin HA KJ, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. . Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. . N Engl J Med. 1986 314:614-9.
15. Hoffman GS LR, Fleisher TA, Minor JR, Fauci AS. Treatment of Wegener's granulomatosis with intermittent high-dose intravenous cyclophosphamide. . Am J Med. 1990 89:403-10.
16. Gourley MF Ahr, Scott D, Yarboro CH, Vaughan EM, Muir J, Boumpas DT, Klippel JH, Balow JE, Steinberg AD. Methylprednisolone and cyclophosphamide, alone or in combination, in patients with lupus nephritis. A randomized, controlled trial. . Ann Intern Med. 1996 125:549-57.
17. Martin F LB, Lefèbvre C, Devogelaer JP, Houssiau FA. . Side-effects of intravenous cyclophosphamide pulse therapy. . Lupus. 1997;6:254-7.
18. Guillevin L, Cordier JF, Lhote F, Cohen P, Jarrousse B, Royer I, et al. A prospective, multicenter, randomized trial comparing steroids and pulse cyclophosphamide versus steroids and oral cyclophosphamide in the treatment of generalized Wegener's granulomatosis. In: Arthritis and Rheumatism; 1997. p 2187-98.
19. Martin-Suarez I DCD, Mansoor M, Fernandes AP, Khamashta MA, Hughes GR. . Immunosuppressive treatment in severe connective tissue diseases: effects of low dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis. 1997 56:481-7.
20. Koldingsnes W GJ, Omdal R, Husby G. . Wegener's granulomatosis: long-term follow-up of patients treated with pulse cyclophosphamide. . Br J Rheumatol. 1998 37:659-64.
21. Haubitz M, Schellong S, Göbel U, Schurek HJ, Schaumann D, Koch KM, et al. Intravenous pulse administration of cyclophosphamide versus daily oral treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis and renal involvement: a prospective, randomized study. In: Arthritis and Rheumatism; 1998. p 1835-44.
22. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. In: Arthritis and Rheumatism; 2006. p 3962-70.
23. Goransson LG, Brodin C, Ogreid P, Janssen EA, Romundstad PR, Vatten L, et al. Intravenous cyclophosphamide in patients with chronic systemic inflammatory diseases: morbidity and mortality. Scand J Rheumatol 2008;37:130-4.
24. Baltus JA, Boersma JW, Hartman AP, Vandenbroucke JP. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. Ann Rheum Dis 1983;42:368-73.
25. Keysser G, Keysser C, Keysser M. Treatment of refractory rheumatoid arthritis with low-dose cyclophosphamide. Long-term follow-up of 108 patients. Z Rheumatol 1998;57:101-7.
26. Ginzler EM, Wofsy D, Isenberg D, Gordon C, Lisk L, Dooley MA, et al. Nonrenal disease activity following mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide as induction treatment for lupus nephritis: findings in a multicenter, prospective, randomized, open-label, parallel-group clinical trial. In: Arthritis and Rheumatism; 2010. p 211-21.

27. Le Guenno G, Mahr A, Pagnoux C, Dhote R, Guillevin L. Incidence and predictors of urotoxic adverse events in cyclophosphamide-treated patients with systemic necrotizing vasculitides. *Arthritis Rheum* 2011;63:1435-45.
28. Castro-Santana LE, Colon M, Molina MJ, Rodriguez VE, Mayor AM, Vila LM. Efficacy of two cyclophosphamide regimens for the treatment of lupus nephritis in Puerto Ricans: low vs. standard dose. *Ethn Dis* 2010;20:S1-116-21.
29. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, Sebastiani GD, Garrido Ed Ede R, Danieli MG, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002;46:2121-31.
30. Adu D, Pall A, Luqmani RA, Richards NT, Howie AJ, Emery P, Michael J, Savage CO, Bacon PA. Controlled trial of pulse versus continuous prednisolone and cyclophosphamide in the treatment of systemic vasculitis. *QJM*. 1997;90:401-9.
31. Ginzler EM, Dooley MA, Aranow C, Kim MY, Buyon J, Merrill JT, Petri M, Gilkeson GS, Wallace DJ, Weisman MH, Appel GB. Mycophenolate mofetil or intravenous cyclophosphamide for lupus nephritis. *N Engl J Med*. 200;353:2219-28.
32. Hows JM, Mehta A, Ward L, Woods K, Perez R, Gordon MY, et al. Comparison of mesna with forced diuresis to prevent cyclophosphamide induced haemorrhagic cystitis in marrow transplantation: a prospective randomised study. *Br J Cancer* 1984;50:753-6.
33. Vose JM, Reed EC, Pippert GC, Anderson JR, Bierman PJ, Kessinger A, et al. Mesna compared with continuous bladder irrigation as uroprotection during high-dose chemotherapy and transplantation: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1993;11:1306-10.
34. Shepherd JD, Pringle LE, Barnett MJ, Klingemann HG, Reece DE, Phillips GL. Mesna versus hyperhydration for the prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis in bone marrow transplantation. *J Clin Oncol* 1991;9:2016-20.
35. Scheef W, Klein HO, Brock N, Burkert H, Gunther U, Hoefler-Janker H, et al. Controlled clinical studies with an antidote against the urotoxicity of oxazaphosphorines: preliminary results. *Cancer Treat Rep* 1979;63:501-5.