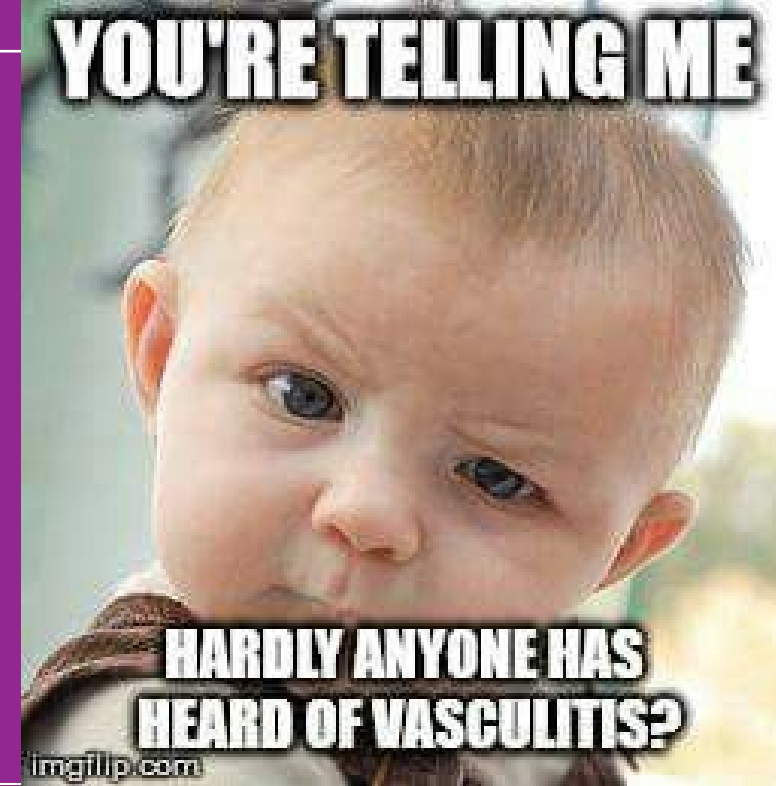


VASCULITISEK



Dr. Dulic Sonja
SZTE Reumatológiai és Immunológiai Klinika

Chapel Hill 2012

7 csoport

Erek mérete

Vasculitis eredete

Egyéb betegséggel asszociáció

pANCA – perinuclearis –aMPO Myeloperoxidáz
cANCA – cytoplazmatikus –aPR3 Proteináz 3

Large vessel vasculitis (LVV)

Takayasu arteritis (TAK)
Giant cell arteritis (GCA)

Medium vessel vasculitis (MVV)

Polyarteritis nodosa (PAN)
Kawasaki disease (KD)

Small vessel vasculitis (SVV)

Antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)–associated vasculitis (AAV)
Microscopic polyangiitis (MPA)
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) (GPA)
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA)

Immune complex SVV

Anti-glomerular basement membrane (anti-GBM) disease
Cryoglobulinemic vasculitis (CV)
IgA vasculitis (Henoch-Schönlein) (IgAV)
Hypocomplementemic urticarial vasculitis (HUV) (anti-C1q vasculitis)

Variable vessel vasculitis (VVV)

Behçet's disease (BD)
Cogan's syndrome (CS)

Single-organ vasculitis (SOV)

Cutaneous leukocytoclastic angiitis
Cutaneous arteritis
Primary central nervous system vasculitis
Isolated aortitis
Others

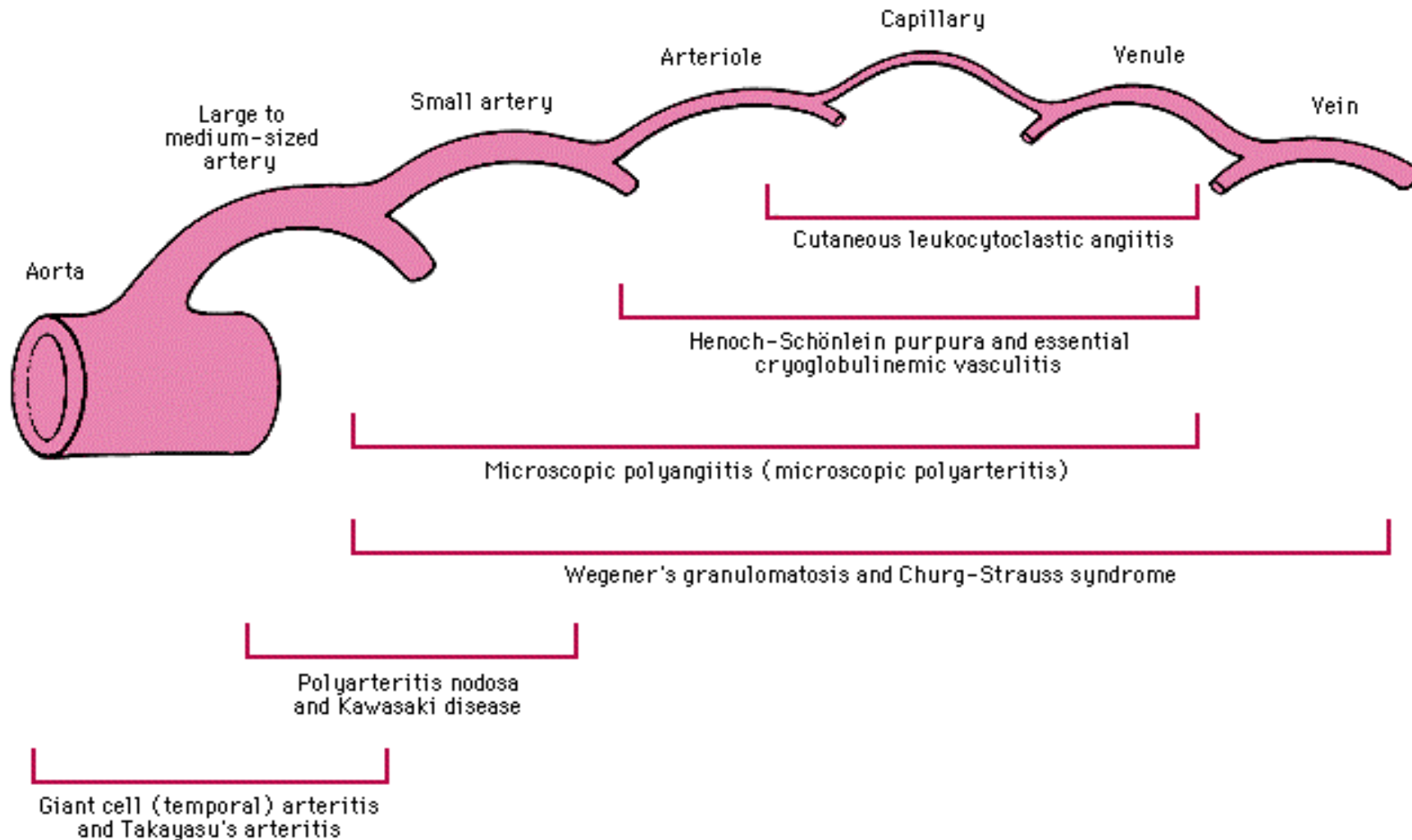
Vasculitis associated with systemic disease

Lupus vasculitis
Rheumatoid vasculitis
Sarcoid vasculitis
Others

Vasculitis associated with probable etiology

Hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic vasculitis
Hepatitis B virus–associated vasculitis
Syphilis-associated aortitis
Drug-associated immune complex vasculitis
Drug-associated ANCA-associated vasculitis
Cancer-associated vasculitis
Others

Vasculitis típusok



Általánosságban

- Érfalban zajló gyulladás (IC-k, autoAT, egyéb immun. /érfal autoAg)
- Pathomechanizmus:
 - Lokális tünetek (ischaemia, gyulladás)
 - Szisztémás gyulladásos válasz
- Etiológia: Primer / Secunder

Secunder vasculitisek

- Gyógyszer indukálta
- Fertőzéshez társuló (vírus /baktérium)
- Szisztémás autoimmun kórképhez társuló (Sjögren, SLE, recidiváló polychondritis)
- Paraneoplasias

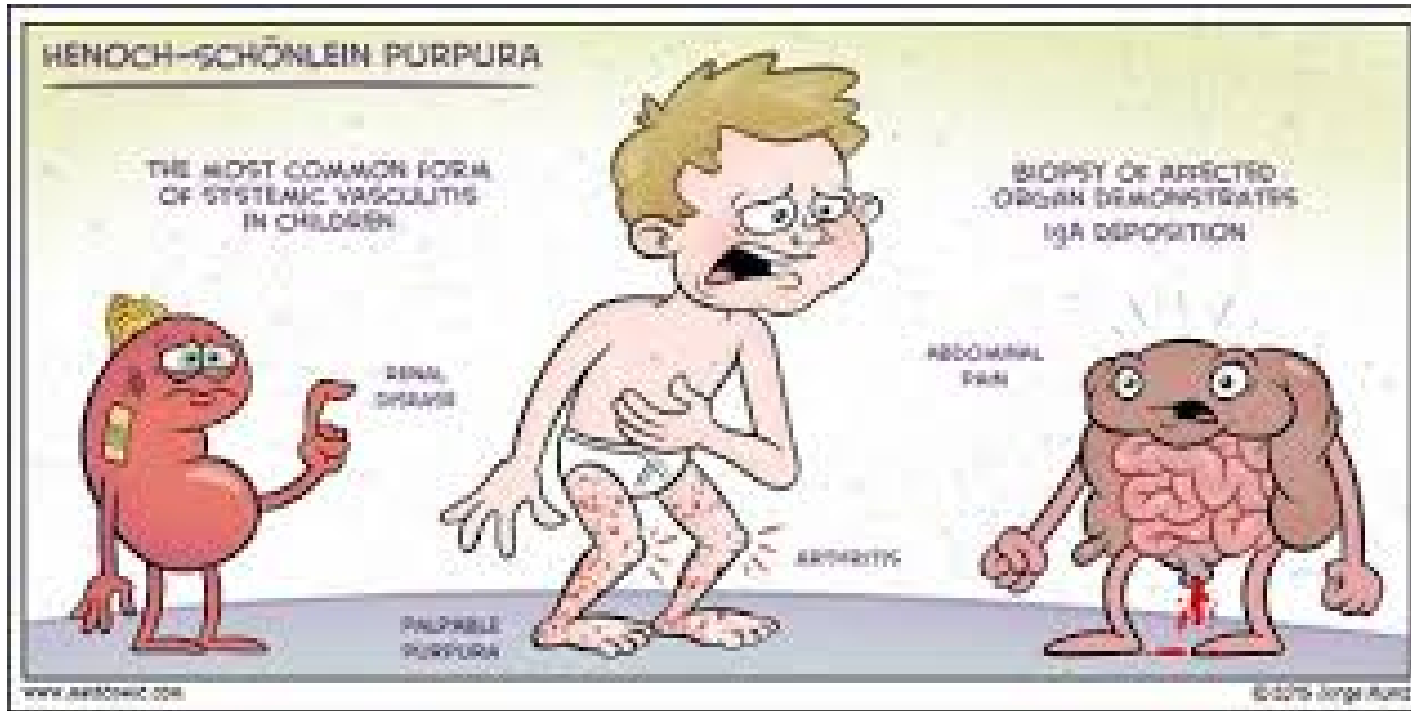
Secunder systemas vasculitisek

- **Rheumatoid arthrtitis** : lábszárfekély, mononeuritis multiplex, purpura, GI
 - Hajlam: shared epitóp, antiCCP, RF, extraart. érintettség.
 - Diff dg: arteriosclerosis, antiphospholipid sy, steroid mh
- **SLE**: ulcus, bőrvasculitis, hypocomplementaemias vasculitis, agyi/ visceralis vasculitis
 - Crp emelkedés
- **Sjögren sy**: purpura , neuropathia, GN - lymphoma rizikó nő!
 - C₃ csökkenés

SLE ujjvasculitis

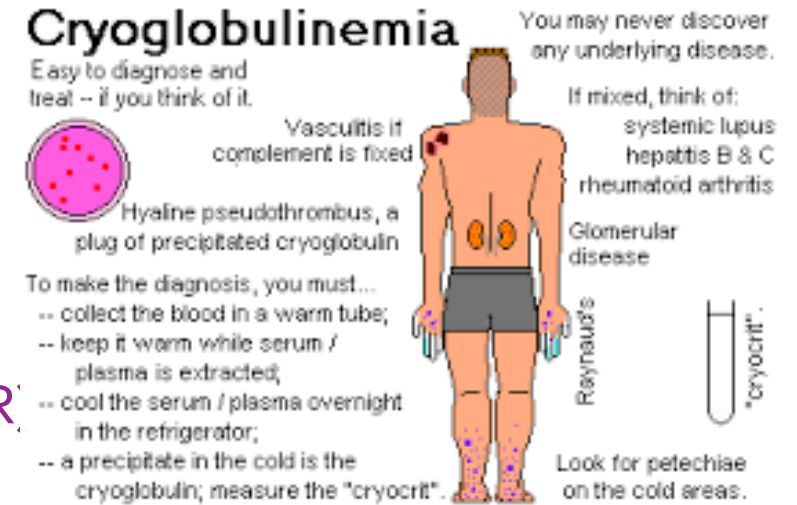


Schönlein – Henoch purpura



Cryoglobulinaemias vasculitis

- Vasculitic study:
- HCV eliminációja: 24 hét alatt 100% responder (87,5% CR, 12,5% PR)
- 46,1 %-ban cryoglobulin eltűnt
- **Kell immunszuppresszio?**
 - RTX nem interferál az antivirális therápiával
 - Súlyos szervi érintettség esetén nem kikerülhető
 - Bőr laesio, perifériás neuropathia 80% - javulás
 - Vese érintettség 95% - javulás
 - 26%-os lymphoma rizikót RTX csökkenti
 - Sjögren sy-hoz társuló non- infectiosus cryoglobulinaemias vasculitis – mortalitási rizikót sokszorosára növeli (lymphoma!)



Behcet

Behcet's Disease I Diagnostic Criteria

| | |
|-----------------------------|---|
| Recurrent oral ulcers | Aphthous ulcers noticed by patient/physician, 3 episodes in 12 month period |
| Plus 2 of following: | |
| Recurrent genital ulcers | Aphthous ulcers or scarring noticed by patient/physician |
| Eye lesions | Anterior/posterior uveitis on slit lamp, retinal vasculitis by ophthalmologist |
| Skin lesions | Erythema nodosum observed by patient, papulopustular / pseudofolliculitis with acneiform nodules noticed by physician |
| Pathergy test | Interpreted at 24-48 hours |

*Disease is more prevalent in Mediterranean and East Asian populations.
Most common in Turkey where all the expert literature comes from.*



Erythema nodosum

Behcet

- Az érfal nem destruálódik – ellentétben a többi vasculitissel.
- **1990 ISGB** International Study Group for BD
- **2006 ICBD** International Criteria for BD - ebben **vascularis** és **neurológiai** elemek is, szenzitivitása ezáltal jobb, specificitása rosszabb, mint elődjének.
- EULAR 2016
 - GI érintettség: steroid majd SSZ/AZA/Thalidomid/ **aTNF 2008-as ajánláshoz képest új**
 - **aTNF: IFX, ADA, CMZ**
 - **Súlyos esetben opus**
 - **Apremilast** PD₄ gátló – súlyos szájnyh. fekélyben –fázis II
 - **Ustekinumab** muco-cutan eset
 - **IL-1 gátló** – esettanulmányok
 - **Ivig** – supportív
 - **TCZ**- nem bizonyított.

ANCA vasculitisek

Necrotizáló, kisereket érintő gyulladás

Kiserek: leukocytoclastic vasculitis (dominálónan leukocytákból álló infiltratum, érfalnecrosis, leukocyta-szétesés)

Mindhárom entitásban előfordulhat:

- > Purpura
- > Necrotizáló, focalis-segmentalis, félholdképződéssel járó glomerulonephritis – pauci immun – klinikailag rapidan progresszív GN
- > Diffúz pulmonalis haemorrhagia (alveolaris capillaritis)
- > Mononeuritis multiplex
- > Necrotizáló hasi (bél, máj, cholecysta) vasculitis

Granulomatosis polyangiitisszel (Wegener) – GPA

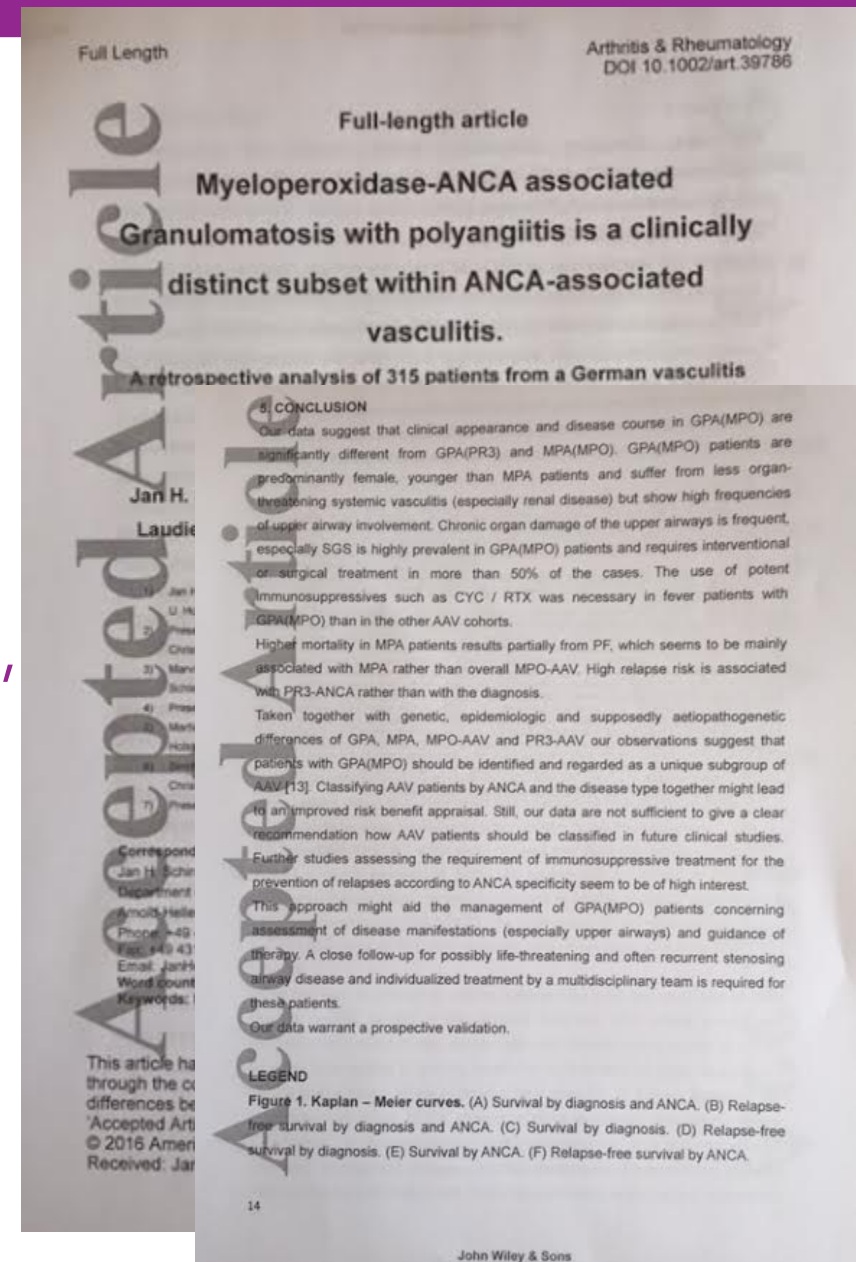
Klasszifikációs kritériumok ACR: 2 vagy több jelenléte

Nasalis/ oralis gyulladás (ulceratio – fájdalmas/fájdalmatlan, orrváladék)

Mellkas rtg. eltérés – fix infiltrátum, nodulus/ cavitatio

Microhaematuria - >5 vvt/látótér / vvt cylinder

Szövettan: granulomás gyulladás az artériafalban/ perivascularisan



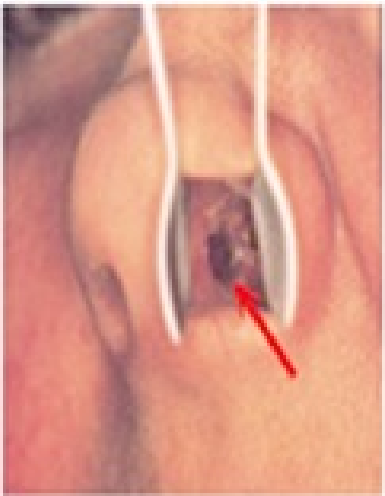


Fig 1. Septal perforation on anteriors

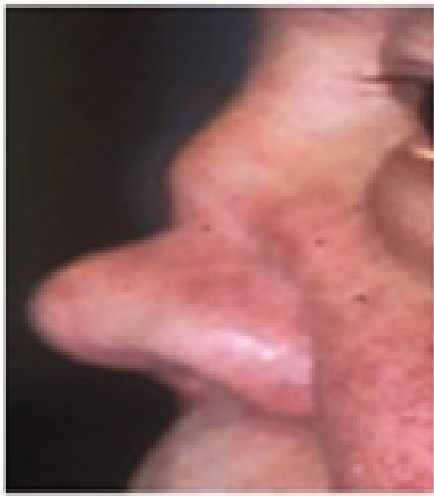


Fig 2. Saddle nose deformity



Fig 3. Subglottic stenosis on endoscopy



Strawberry like gingiva – hypertrophic gingivitis



Nyeregorr



Necrotizing scleritis

Idős nőbeteg

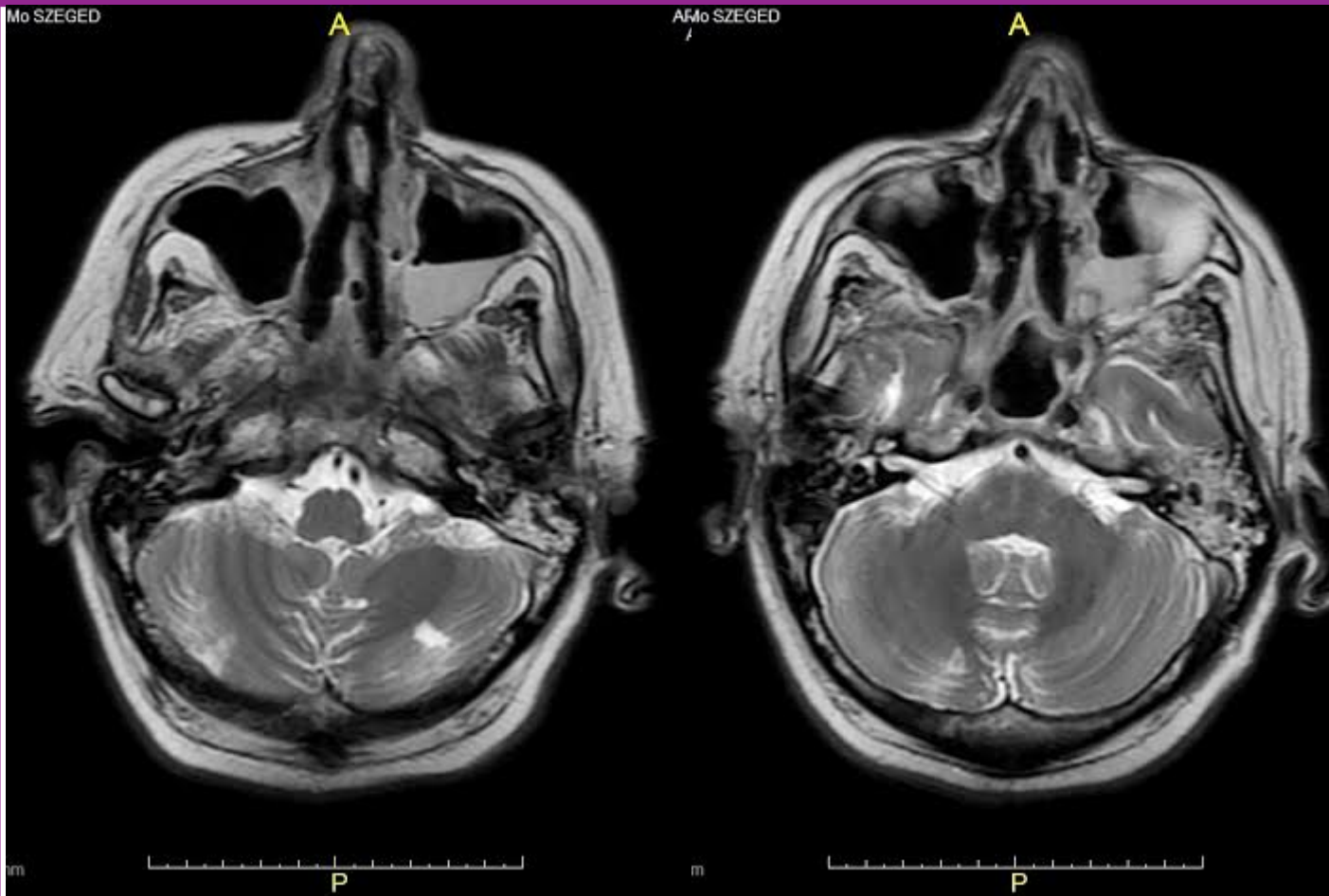
Első tünet: uveitis
Szövődményes: scleritis, majd
perforatio

Átmeneti ~ 100%
LÁTÁSVESZTÉS

Immunológiai konzílium:
PR₃ ANCA pozitivitás

Th: lökés steroid + CYC

Kb. 30%os residuais
csökkent **LÁTÁS** maradt
vissza.



A sinus sphenoidalisban l.d. gyulladás jelei láthatók + levegőzárványok A rostasejtek részben kitöltöttek. Itt kiterjedt csontdestruktio jelei észlelhetők, mely a csontos és porcos septumra és a sinus maxillaris medialis falára is ráterjed. A sinus maxillarisban l.d. keskeny körkörös nyálkahártya megvastagodás látszik., l.s. folyadéknívó észlelhető. A sinus frontalisban l.d. szintén kis folyadéknívó ill. enyhe körkörös nyh. megvastagodás van.

Középkorú férfi beteg

Súlyos felső és alsó légúti tünetek
Vese érintettség, dialízis

Elhúzódó pulmonológiai kezelés

Immunológiai konzílium

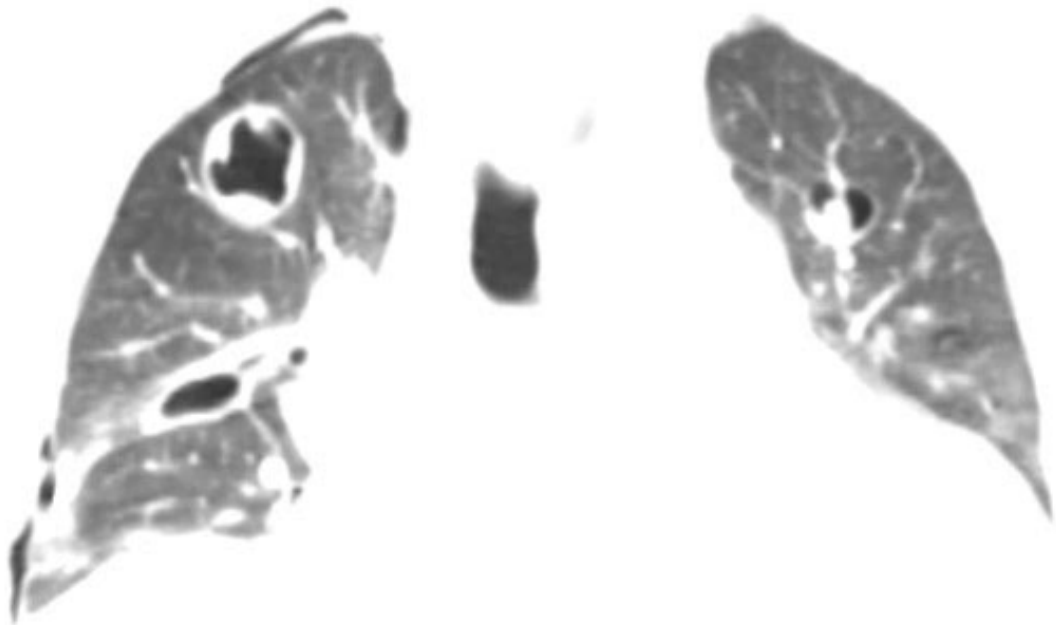
PR₃ ANCA pozitivitás

Th: Lökés steroid +CYC

Spontán pyo-ptx, sebészet

ITO

+

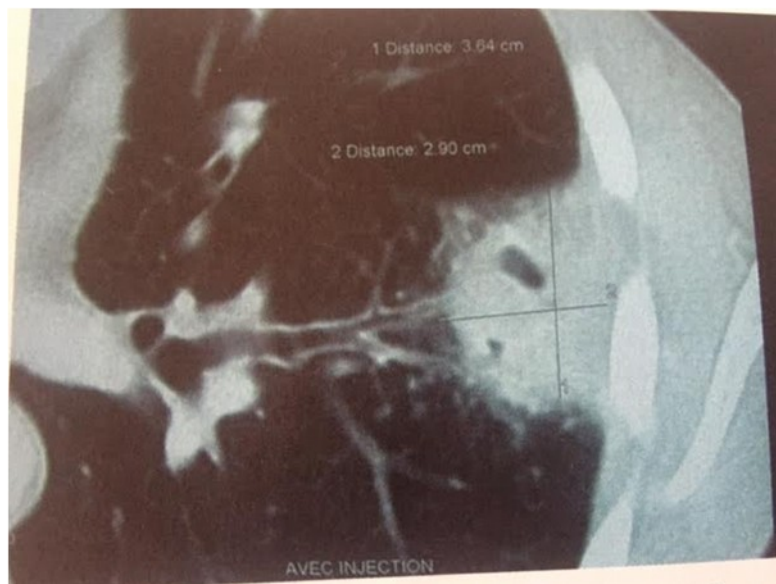


13 mm legnagyobb vastagságú folyadékgyülem látszik, mely a 10-es szegmentumot, a bal oldali közel 25 mm-es folyadékgyülem pedig a teljes alsó lebenyt összenyomja

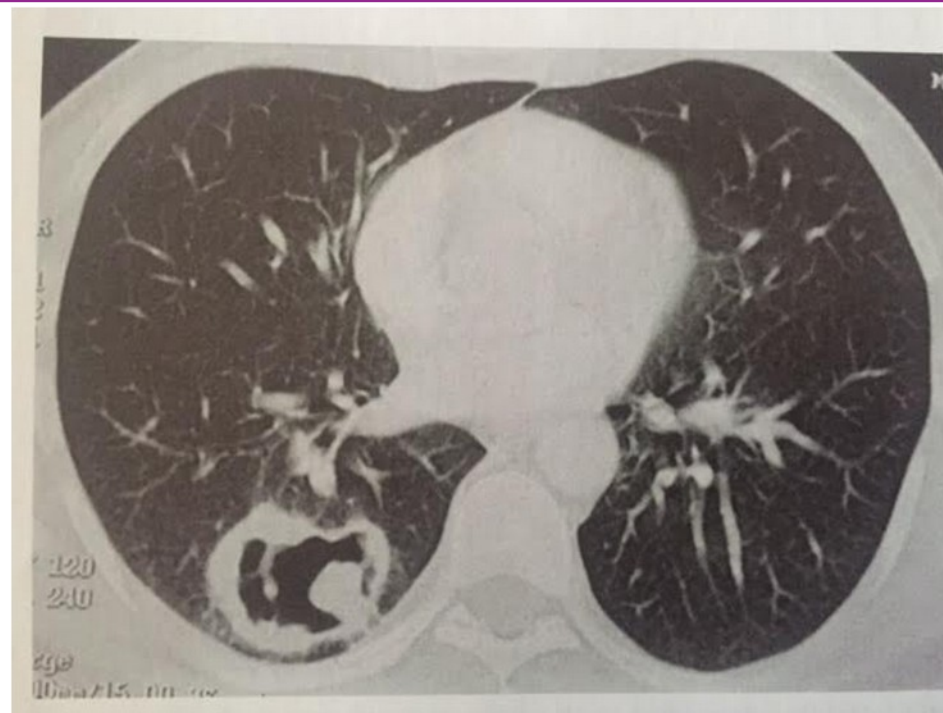


Intrapulmonalis tályogok, melyekben helyenként folyadéknívók, helyenként gomba golyóra gyanús lágyrésztérések látszanak

És még...:



Perifériás nodulus
infiltrátummal

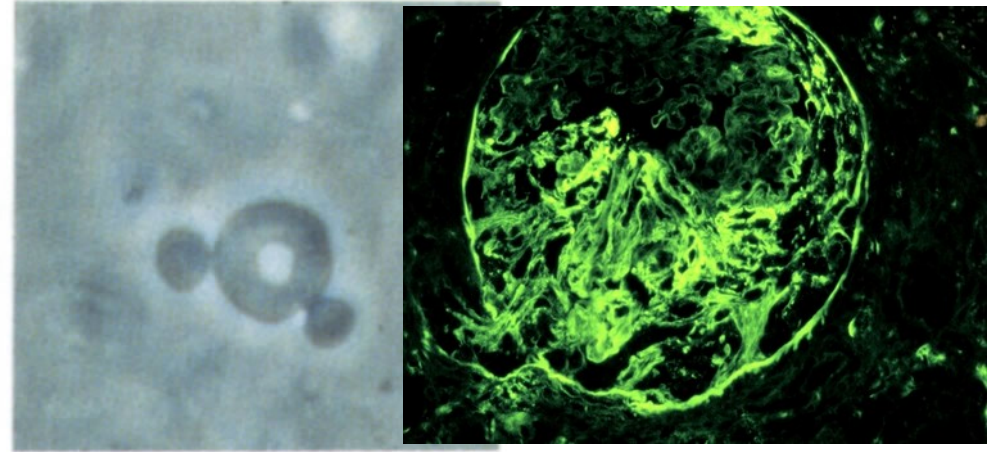


Cavitatio



Cavitatio és nodulusok

Microscopos polyangitis MPA



Klasszifikációs kritérium rendszer nincs.

Korábban: MPA – PAN ugyanazon betegség két formája – ezért MPA epidemiológiai adatok hiányosak

PAN: polyarteritis nodosa

Középkorú férfi beteg

Kiskunhalasi infektológiáról – területileg illetékes ITO (romló nehézlégzés, rtg-n infiltratio, oliguria)

Immunológiai konzílium:

Vasculitis iránydiagnózis szegedi ITO átvétel

MPO pozitivitás

Anuria – dialízis igény, plazmapheresis

Th: már kiskunhalasi ITO-n elindult steroid lökés, majd

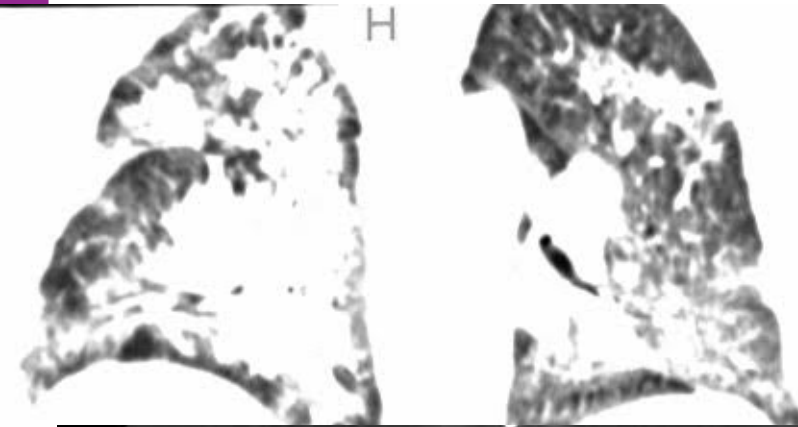
CYC –

bázisterápiaként AZA

Kardiológián: allopurinol +AZA - csv toxicitás

MMF relapszus

Rituximab – remisszió indukció, fenntartó



Eosinophil granulomatosis polyangitisszel (Churg- Strauss) EPGA

Klasszifikációs kritériumok ACR: 4 vagy több jelenléte

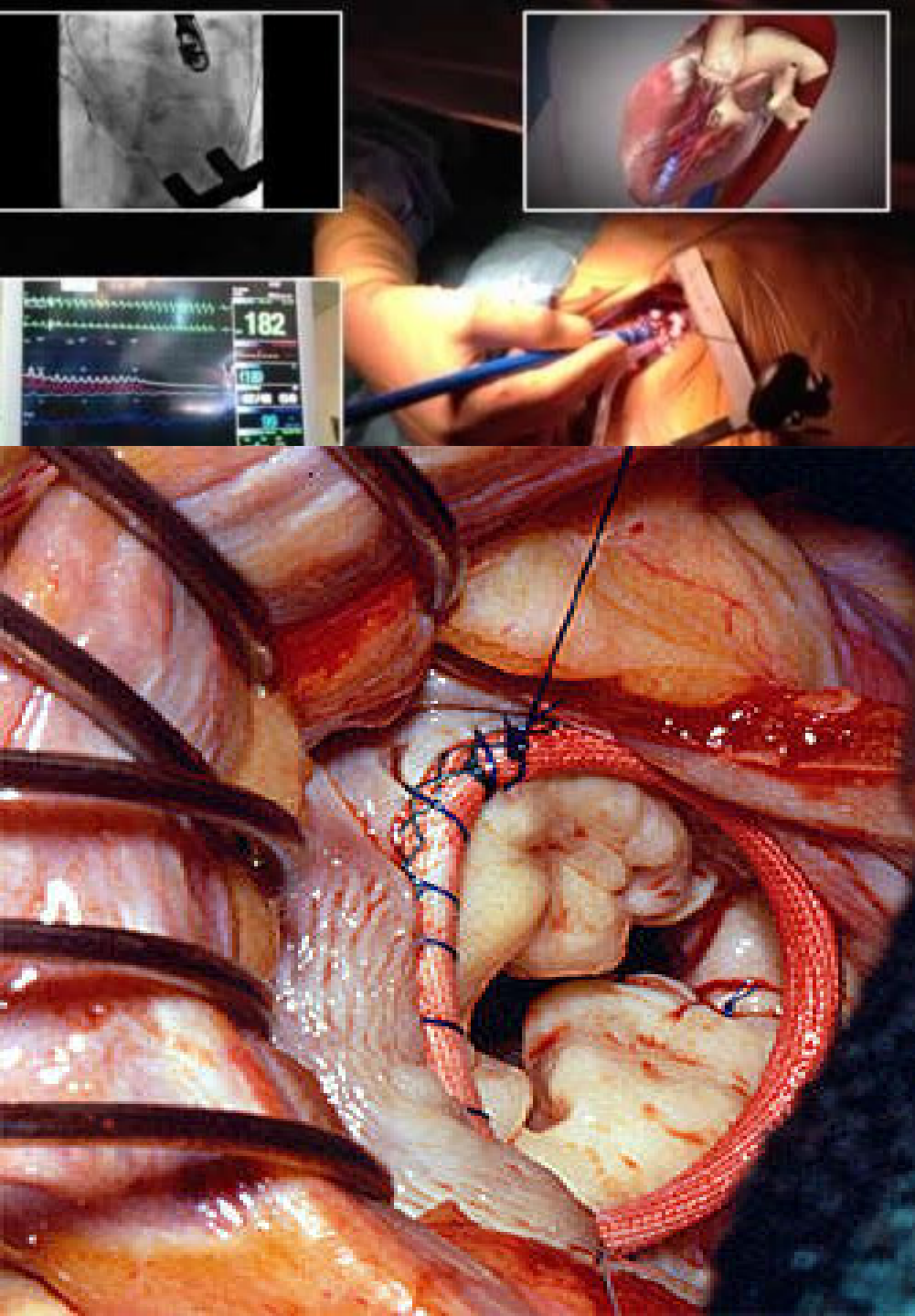
Anamnesisben asthma bronchiale

Perifériás vérben >10% eosinophilia

Mono- vagy polyneuropathia

Mellkas rtg. eltérés –infiltrátum

Paranasalis sinus eltérések



Fiatal férfi beteg

Első tünetek: **asthma, pansinusitis**, majd **hypereosinophylia**, láz, hepatosplenomegalia, majd panserositis

Területileg illetékes **haematológia**:

„eosinophil leukéma dg –”

th: Glivec

th. rezisztencia

Immunológiai konzílium MPO ANCA pozitivitás

Szövődményes **valvulitis**

Mitralis billentyű cseré

Th.: AZA + steroid

Eosinophil granulomatosis polyangitisszel (Churg- Strauss) EPGA

HASM : asthma

eo.

nincs vasculitis

Hypereo. asthma with (any) systemic (non-vasc.) manifest.

egyenlőre therápiás konzekvenciája nincs

Cottin et al. Autoimmun Rev 2017, 16, 1-9

ANCA +-tól függetlenül kedvező kimenetelű betegség 91,3 %os túléléssel

Asthma – légúti tünetek ill. systemas manifesztáció exacerbatioja között nincs teljes összefüggés

Sensoros hallásvesztés, otitis media gyakori – steroid igényű

Eosinophil granulomatosis polyangitisszel (Churg- Strauss) EPGA

Therápiás kipróbálás alatt

RTX: 86%-os válasz – inkább ANCA pozitív betegekben

Mepolizumab: IL5 antagonistá : relapsáló/ refrakter EGPA-ban ígéretes

Omalizumab: sc. IgE targettel (annak ritóter kötő része) 17 beteg – 4 flair
25 hónap alatt

ANCA vasculitisesek

pANCA – perincularis –
aMPO Myeloperoxidáz

cANCA – cytoplazmatikus –
aPR₃
Proteináz 3

- Erek
- F.o.g.
- Asthma
- Alsó légút
- Neuropathia
- Vese
- Eosinophilia
- Microaneuryzma
- Granuloma
- ANCA
- Relapsus

| Microscopic polyangiitis | Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) | Granulomatosis with polyangiitis (Wegener's) |
|--|--|--|
| Small | Small | Small sized |
| Few patients, not specific, not destructive and not granulomatous | Allergic rhinitis, sinus polyposis (not destructive) | Frequent, crusting rhinitis, destructive sinusitis, saddle-nose deformity, nasal septum deformity, otitis media |
| No | Yes (~100%) | No |
| Frequent (60-80%), alveolar haemorrhage | Asthma in all. Frequent (50%), transient patchy infiltrates, eosinophil pleural effusion, rarely nodules | Frequent (60-80%), lung plain and/or excavated nodules, alveolar haemorrhage, bronchial and/or subglottic stenosis |
| Frequent (35%) | (Very) frequent (65-75%) | Frequent (25%) |
| Very frequent, glomerulonephritis (necrotising extra-capillary), 80% | Not frequent, glomerulonephritis (necrotising extra-capillary), 20% | Frequent, glomerulonephritis (necrotising extra-capillary), 70-80% |
| No (or minor) | Yes, often >3000/mm ³ | No (or minor) |
| Rare (few case reports) | No | Rare (few case reports) |
| Rare cases only | Yes, including eosinophils (frequent) | Yes (frequent but not always) |
| Yes (60-80%), mainly anti-MPO | Yes (30-40%), mainly anti-MPO ANCA | Yes (90% of those patient with systemic disease), mainly anti-PR3 ANCA |
| >50% | >30% | >60% |

ANCA vasculities betegek terápiája



Indukciós therápia

Corticosteroid + cyclophosphamid (CYC)

Eredeti séma: 1 mg/tskg pred. + 2 mg/tskg CYC per os – „CYCLOPS”

Újabb:

3x500-1000 mg methylprednisolon iv. + iv. CYC pulzus (0,75 g/m²)
havonta – 6 hónapig.

közben 0,8 mg/tskg methylprednisolon/nap p.os, fokozatosan
csökkentve „**TAPÍR**”

Plasmapheresis veseelégtelenség /-RPGN/, ANCA-pozitivitás
esetén **MEPEX** vizsgálat

Indukciós therápia

Rituximab (anti-CD20 monoclonalis, B-sejt-depletáló antitest):

RAVE és RITUXVAS vizsgálat (2010)

Aktív nephritisben iv. MP + RTX egyenlő hatékonyságú iv. CYC-dal

Relapsusok esetén hatékonyabb a RTX, mint a CYC

Methotrexát

„Enyhe” betegség (felső légút, arthritis, DE alveolitis, glomerulonephritis nincs)

Remisszió-indukció egyenlő arányban, mint CYC

Mycophenolát mofetil (vizsgálatok folyamatban..)

CYC-intolerancia - 25/32 betegben remisszió Stassen, et al, AnnRheum Dis 2007

Jobb, mint iv. CYC?? 35 beteg Hu W, et al Nephrol Dial Transplant 2008

Megfelelő alternatíva CYC helyett 17/12 MPA-s beteg Silva et al. Clin J Am Soc . Nephrol. 2010

Fenntartó therápia

AZA – 2 mg/tskg ált. dózis „**CYCAZAREM**” 2001

MTX – AZA hatékonyságával egyező

MMF – mind remisszió indukcióban, mind fenntartó therápiaként megfelelő. DE! „**IMPROVE**” 2010 – ANCA + - relapsus arány nő!

RTX – „**MAINRITSAN**” 2014: indukció után 6., 12., 18. hónapban, 0. és 14. napon 500 mg RTX – Kevesebb mh, tartósabb remisszió, mint AZA.

- „**RITAZAREM**” - AZA/RTX folyamatban.
- therápia refrakter esetekben is!

Fenntartó therápia

STEROID

Céldózis: 7,5 mg/nap prednisolon,

Fokozatos dóziscsökkentés

Leépítés üteme „TAPIR” vizsgálat

LEF

Korábbi th-khoz köthető KI esetén

30 mg-os dózis MTX ekvivalens

Mh-k! Metzler et al 2007 (GPA)



Therápiás újdonságok

Indukció:

C5a inhibitor p.o(CCX168) „CLEAR”
CYC-dal steroid helyett

Ofatumumab – humanizált

2016 Oxford Rheumatology, 55, 1437-42

Fenntartó:

BLys inhibitor (belimumab) „BREVAS”
+ AZA



ANCA vasculitisek monitorozása

PR₃ ANCA titer  - relapsus jele lehet önmagában immunserológia alapján therápia nem módosítható

Relapsus arány - 5 év -

GPA: 50-60% - F.o.g. és/v granulomatosus elváltozás esetén gyakoribb a relapszus arány, mint vese érintettségben.

MPA: 35%

EGPA: 25-30% - 80%-ban gyors remisszio érhető el. 10 éves túlélés 75-80% Asthma remisszio ellenére perzisztál

ANCA vasculitisek monitorozása

Független **relapsus** prediktor:

cardiovascularis érintettség,

PR₃ pozitivitás

AZA mellett gyakoribb, mint RTX mellett

2011 Francia Vasculitis Study Group – 5 factor

4 - : >65 év, GI -, vese -, szív érintettség

1 +: ENT érintettség -

} outcome predictor

ANCA vasculitisek monitorozása

Új biomarkerek?

CD163 mRNS fokozott expressio – renalis flairben.

Se calprotectin emelkedés

Vizelet metabolit profil (myo-inositol, citrát, arányuk)

PTX 3 (pentraxin 3) – ANCA negatív betegekben

ANCA „társrizikók”

Infectio:

első 5 évben 30%-uk hospitalizált infectiók miatt

(Infectio kontroll? Vakcináció? Pneumocystis? Egyéb? IVIG?)

Kanadai tanulmány: alacsony GFR, hosszabb steroid th., lymphopenia

RTX – late onset neutropenia! Figyelembe kell venni

Indukció alatt vakcináció nem javasolt

Malignitás:

Dán tanulmány: 36 g kumulatív CYC összdózis felett tu. kockázat nő, alatta nem.

Haematológiai

Hólyag

Bőr (nem melanoma)

RTX nem emelte a tu rizikót!

ANCA vasculitisek ellátása

Kevés kivétellel, **SÚLYOS** betegségek

Korai dg, korai kezelés – **mortalitási** ráta jelentősen **csökken!!**

Gondoljunk rá – vonjunk be társszakmákat -

Kezelésük immunológiai centrumban történjen

ANCA vasculitises betegeink ellátása az EULAR 2016-os ajánlásával egybehangzóan működik.

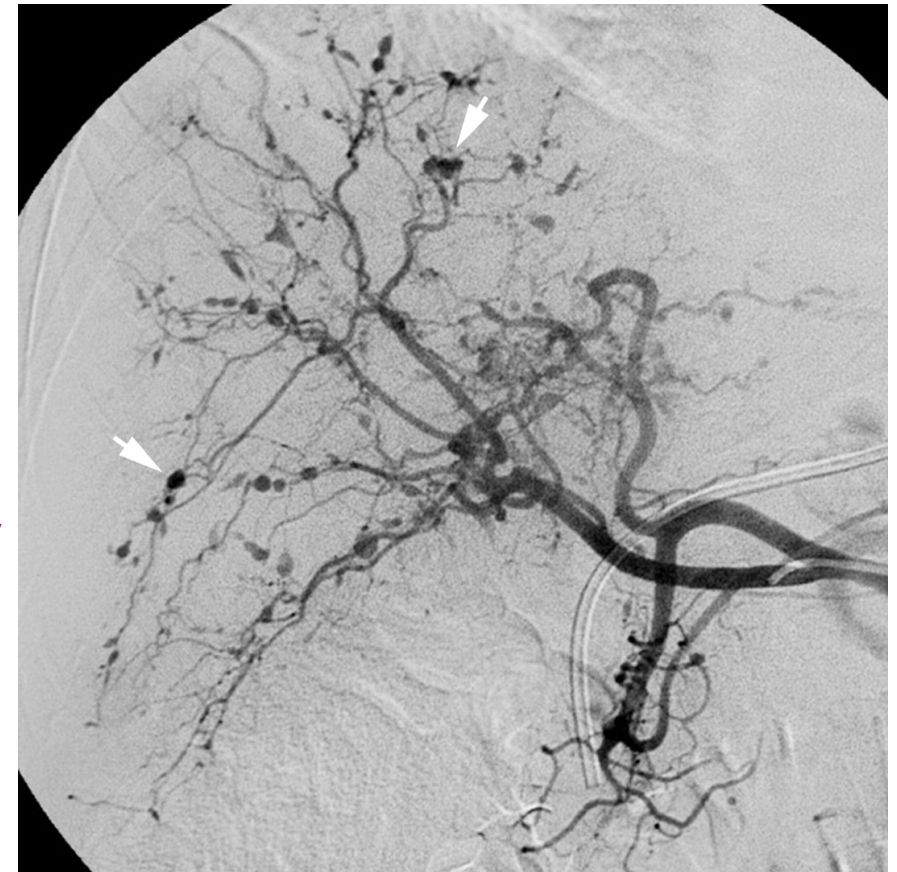
1. **Gondozás szakértő centrumokban**
2. Biopszia megerősíti a dg-t, új betegnél/ relapsus biopszia végzendő
3. Új beteg/szervet/életet veszélyeztető esetben: steroid +CYC VAGY RTX
4. **PEX RPGN-ben, >499 umol/l kreat, diffuz alveolaris vérzésben**
5. Remisszio fenntartó: low dose steroid +AZA/RTX/MTX/MMF
6. Fenntartó th. **min.!!** 24 hónapig
7. Remisszio indukció refrakteritás: váltsunk! CYC- RTX-re, RTX- CYC-ra.
8. Th hatékonyságát nem ANCA titer, hanem klinikai **ÖSSZkép** alapján ítéljük.
9. CYC mellett/után más okra nem visszavezethető haematuria vizsgálatot indokol.

EULAR 2016

10. RTX bevezető/ új ciklus előtt ill. recurrens infectio esetén **Ig szint kontroll** (RTX – hypolg)
11. Kardiovaszkuláris rizikófelmérés időnként ajánlott
12. Betegtájékoztatás! (th., mh.-k, betegség, prognózis)
13. Társbetegségek felmérése, betegek tájékoztatása ezekről is.

PAN

- Kp és kis ereket is érinti
- Hepatitis B
- Általában: Steroid + CYC/AZA/ MTX/MMF
- Új: RTX / α TNF: IFX/ETA – kevés tanulmány



Nagyér vasculitisek – GCA – giant cell arteritis

GCA: leggyakoribb vasculitis ; társulás: 40-60%

PMR: 2. leggyakoribb rheumat. gyull betegség; társulás: 16-21%

Klinikum:



Cranialis erek érintettségének tünetei

Fejfájás

Rágás claudicatio (pain on chewing)

Fejbőr érzékenység

Látásvesztés

A. temporalis eltérései (fájdalom, nodulus, pulzus hiány)

Nagyerek (aorta és ágai) érintettségének tünetei

Végtag claudicatio (főleg kar)

Szisztémás gyulladás tünetei

Láz, éjszakai izzadás, testsúly vesztés

Polymyalgia rheumatica

Proximalis túlsúlyú myalgia és nyaki, váll/ medenceövi mozgásbeszűkülés

Nagyér vasculitisek – GCA – giant cell arteritis

Pathomechanizmus:

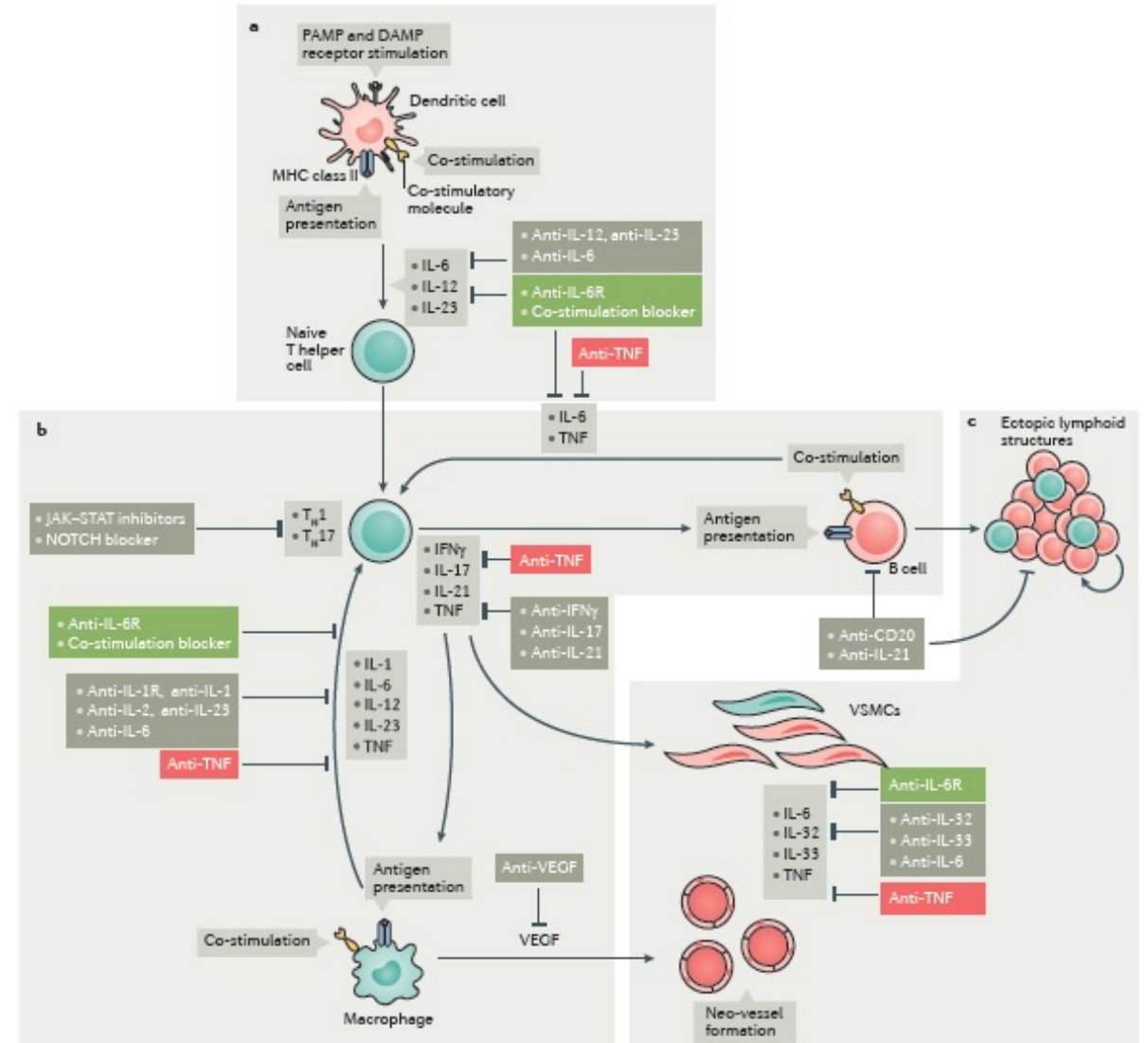
Adventitia érintett először

Aktivált dendritikus sejtek, ma-k

PAMP/MAMP

Pro- inflammatoricus cytokinek: IL1, IL6

PDL-1 expressioja csökken – ez
akcelárója a gyulladásos folyamatot



Nagyér vasculitisek – GCA – giant cell arteritis

Pathomechanizmus:

GCA-s betegek artériáinak falában vírus/ baktérium DNS-ek kerültek felismerésre 70% – PAMP/ MAMP kulcsszerepét erősíti meg: VZV/ Parvovírus B19
Chlamydia

ATLO – ektópás lymphoid testek az erek mediajában 60% (Takayasuban is) (Artery Tertiary Ly Organs)
– Clement M. et al Front Immun 2016 7:158

IL9 overexpressio, Th9 polarizáció – We értékkel korrelál (TAK –ban is)

- Pann LL et al Clin. Rheumatol 2016 35.

Nagyér vasculitisek – GCA – giant cell arteritis

Diagnózis:

Gold standard: TAB – temporalis a. biopsia – **TABUL** vizsgálat: TAB vs UH color Doppler

| | |
|--------------------|-----|
| szenzitivitás: 39% | 54% |
| specificitás: 100% | 81% |

még nem teljesen válthatja ki a biopsziát

Nagyér vasculitisek – Takayasu arteritis

The American College of Rheumatology (ACR; 1990)

1. Angiographiával igazolt Ao/ elsődleges ágak stenosisa, felső /alsó végtag artériáinak occusioja / stenosisa
2. Ezen elváltozások nem arteriosclerosis/ fibromuscularis dysplasia stb. következményei
3. Elváltozások általában focalisak vagy szegmentálisak



Nagyér vasculitisek – Képileg?

(Biopsia – temporalis – TAB: min. 1,5 cm)

UH – 43%-ra csökkentette TAB szükségességét +PMR – kritériumok között
carotis/ axilla UH

CT/MR (7 tesla!) angio vs PET – PETCT/ PETMR

FDG uptake

AION /NAION elkülönítése (OCT is jó)

pontos mérőszám kidolgozása folyamatban

Limitációk???



UH: 2-4 héten belül karakteriszticus halo jel eltűnik

egyéb nagyérnél tovább perzisztál (carotis/ axiál UH)

PET: myofibroblast , atheroma is glükóz felvevő

Aneurizma screening konszenus még nincs (1-2 évente MRI)

Szem érintettség – OCT rendszeres screening

Nagyér vasculitisek therápiája

- Steroid:

Szemészeti érintettségénél –
súlyosságtól függetlenül, nagy dózis,
iv.

EULAR: mennyi káros:

5 mg alatt

10 mg felett

mikor: 3-6 hónapon túl

Nagyér vasculitisek therápiája

- MTX (LEF? – prospektív vizsgálatok)
- ASA – ischaemias komplikáció megelőzésére
- **Biologicumok:**
 - IL6 R - tocilizumab– GiACTA 2017.07 N.E. Journal of Med 119 új dg. beteg – 26 hetes követés – 56%os remissziós ráta
 - PMR-ben 100%-os remisszió, steroid mentes.
 - IL6 – sirukumab
 - IL17 –secukinumab
 - IL23 – ustekinumab – GCA-ban ígéretes
 - IL1 canakinumab
 - CTLA4 – abatacept – kevesebb relapsus
 - RTX – GCA
 - aTNF IFX? ADA? ETA? - GCA-ban nem , TAK ?

Nagyér vasculitisek relapsus predictor

GCA –

30-40 % relapsus első 5 éven belül – 50% 2 éven belül

Extracranialis nagyér érintettség

Női nem

Hypertonia, DM

Cardiolipin AT emelkedés

Dg-kor erőteljes gyulladáisos reakció

TAK –

kevés adat kb. 42-46% első 5 évben – 20% első évben

Carotis érintettség

Férfi nem

Emelkedett crp

És amiről még lehetne beszélni....

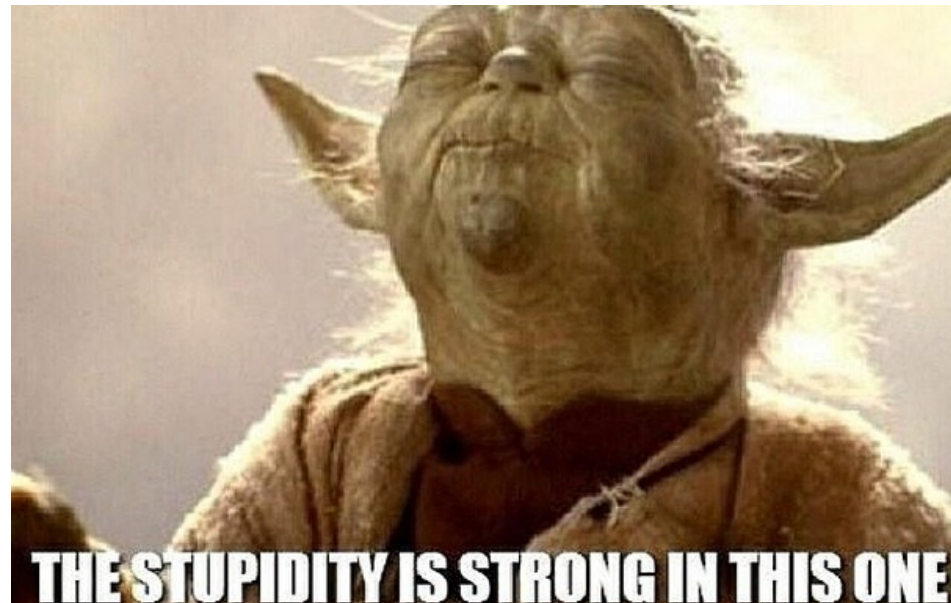
ANCA

- Biopisa – rebiopsia?
- Serológia negatív betegek?
- Lokalizált GPA – felismerjük?
- Soliter tüdőgóc – mi legyen? /oka?
- Follow up – check lista .. ?
- RTX fenntartó? Mikor?

LVV

- Követés? Mivel? (UH/ MRI)
- Relapsus?
- Aneurizma kifejlődésének predictorai?

- Steroid mentesség?
- Immunszuppresszio – meddig?
- Dózis? Váltás? Gyógyszerinterakciók?
- Speciális betegcsoportok?
- Társrizikók?
- Vakcináció? /Infectio kontroll?



May your day
be more beautiful
than a unicorn
farting rainbows.

