Diagnostyka i leczenie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA)

prof. dr hab. Beata Naumnik

I Klinika Nefrologii i Transplantologii z Ośrodkiem Dializ
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Przypadek

43-letni mężczyzna z nawrotowym zapaleniem zatok obocznych nosa od około 1 roku, zgłasza się do SOR z powodu uporczywego kaszlu z wykrztuszaniem zielonkawej wydzieliny od 2 tygodni. Przedmiotowo: bolesność okolicy podoczodołowej, rzężenia wilgotne w dole płuc, śladowe symetryczne obrzęki podudzi. Rtg klatki piersiowej: zacienienia kątów przeponowo-żebrowych i obu szczytów płuc. Laboratoryjnie: kreatynina 3.0 mg/dl, mocznik 120 mg/ml, mocz: c. wł. 1.020, erytrocyty wyługowane 10-12 wpw, białko 100 mg/dl, surowica: anty-GBM Ab nieobecne, cANCA obecne. Które rozpoznanie jest najbardziej prawdopodobne?

A. Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
B. Zespół Goodpasture
C. Nefropatia IgA
D. Ostre postreptokokowe kłębuszkowe zapalenie nerek
E. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

Przypadek

43-letni mężczyzna z nawrotowym zapaleniem zatok obocznych nosa od około 1 roku, zgłasza się do SOR z powodu uporczywego kaszlu z wykrztuszaniem zielonkawej wydzieliny od 2 tygodni. Przedmiotowo: bolesność okolicy podoczodołowej, rzężenia wilgotne w dole płuc, śladowe symetryczne obrzęki podudzi. Rtg klatki piersiowej: zacienienia kątów przeponowo-żebrowych i obu szczytów płuc. Laboratoryjnie: kreatynina 3.0 mg/dl, mocznik 120 mg/ml, mocz: c. wł. 1.020, erytrocyty wyługowane 10-12 wpw, białko 100 mg/dl, surowica: anty-GBM Ab nieobecne, cANCA obecne. Które rozpoznanie jest najbardziej prawdopodobne?

A. Ostre cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek
B. Zespół Goodpasture
C. Nefropatia IgA
D. Ostre postreptokokowe kłębuszkowe zapalenie nerek
E. Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

American College of Rheumatology (ACR)
American Society of Nephrology (ASN)
European League Against Rheumatism (EULAR)
Styczeń 2011r.

Zmiana nomenklatury

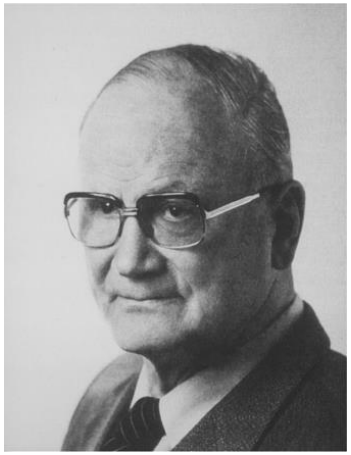
Wegener's granulomatosis
Ziarniniakowatość Wegenera

Granulomatosis with polyangiitis
Ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń

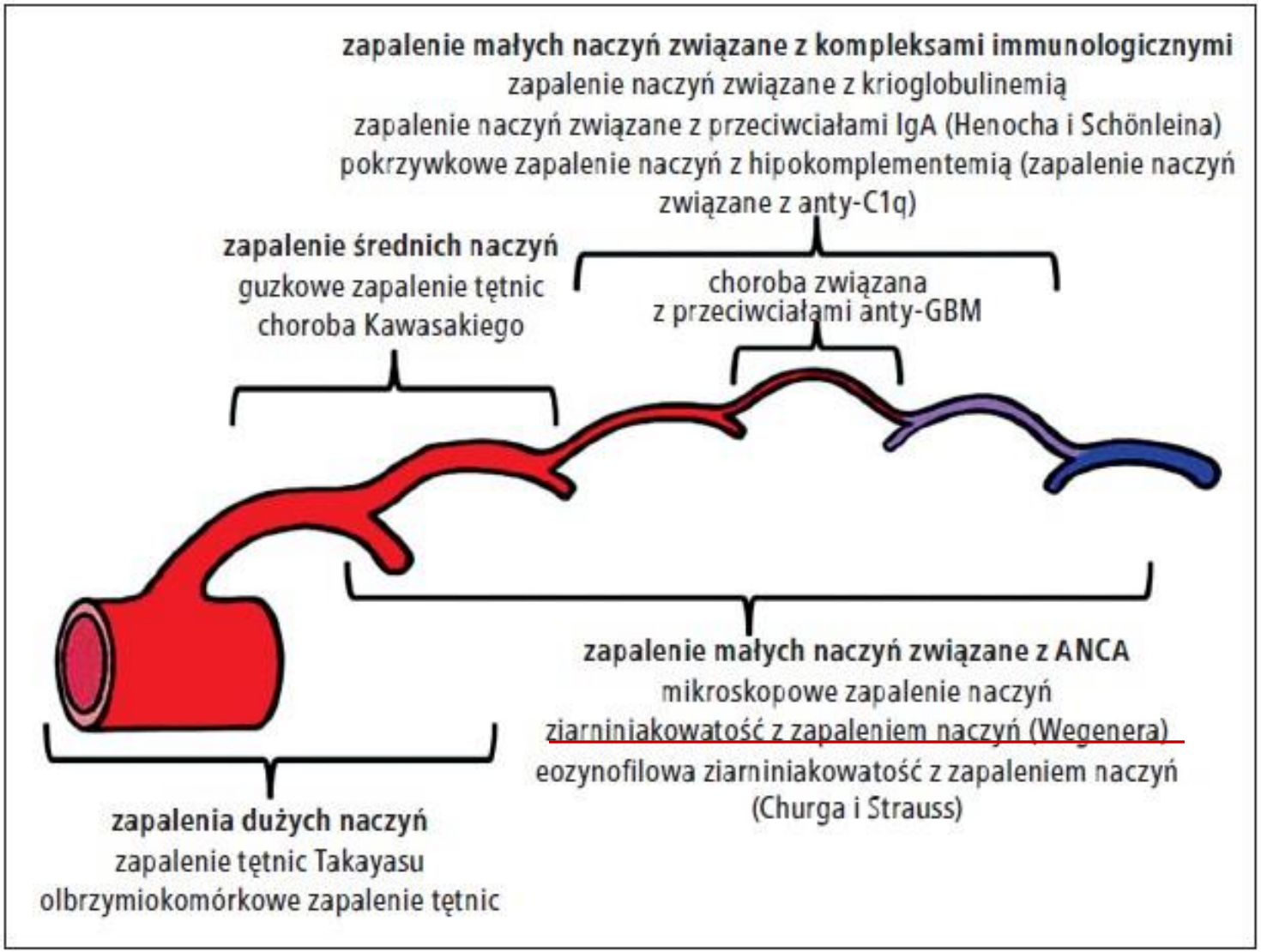
This change reflects a plan to gradually shift from honorific eponyms to a disease-descriptive or etiology-based nomenclature

1931 r. - Heinz Klinger, student medycyny (Periarteritis Nodusa)

1950 r. - Friedrich Wegener, niemiecki patolog



Zapalenia naczyń - klasyfikacja



Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) criteria, revision 2012

Zapalenie małych naczyń związane z ANCA

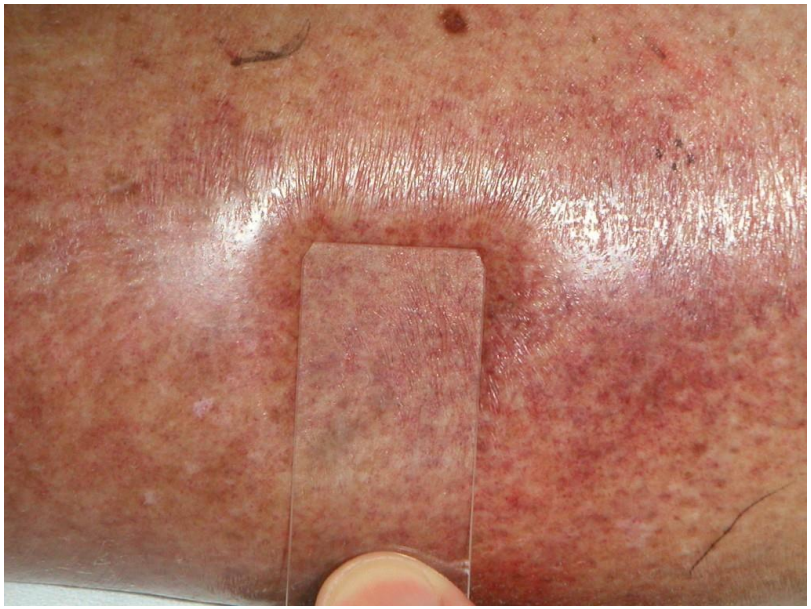
Cechy wspólne:

- patogeneza związana z powstaniem przeciwciał ANCA
- podobny wzór patomorfologiczny uszkodzenia nerek
  (ogniskowa martwica włóknikowata naczyń, często obecność półksiężyców, „nieme" badanie immunofluorescencyjne)

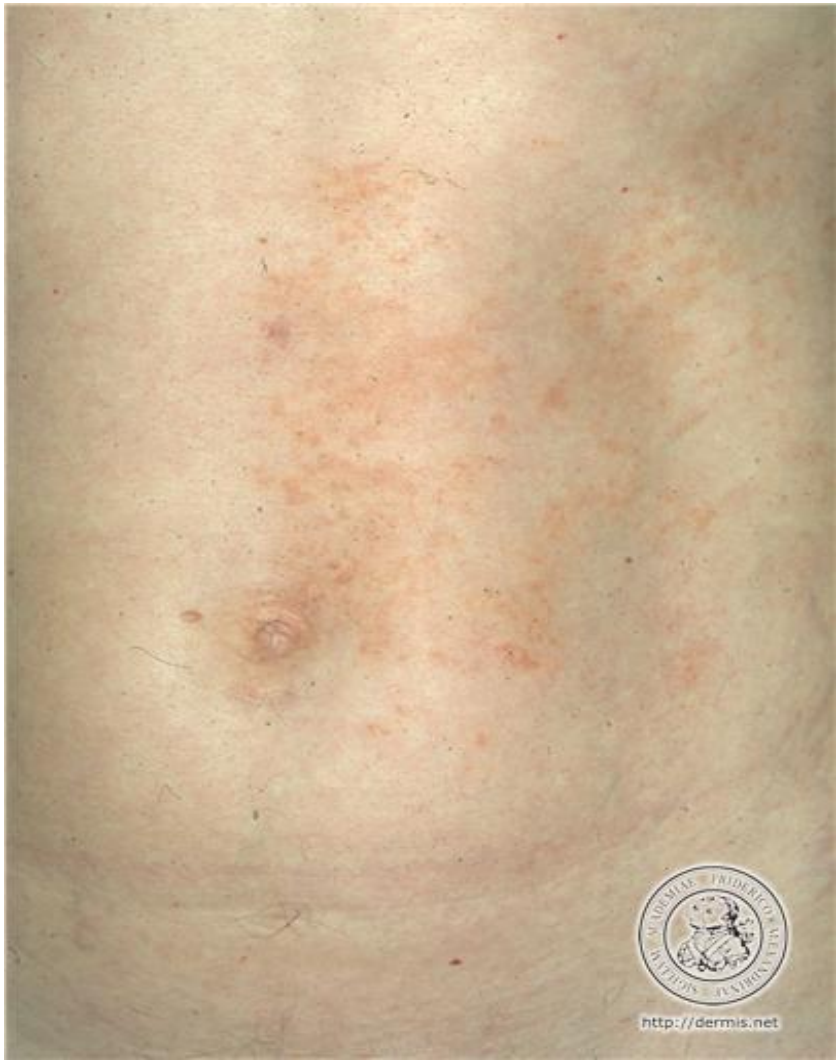
Różnice:

- obraz kliniczny
- obecność ziarniniaków i ich skład komórkowy

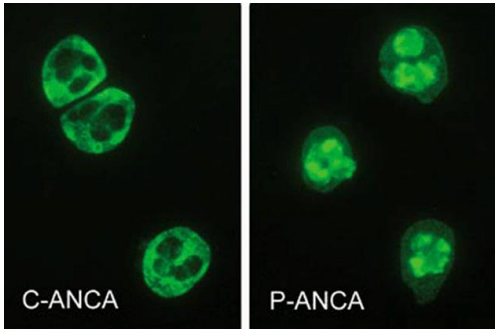
  MPA – brak ziarniniaków
  GPA – ziarniniaki polimorficzne
  EGPA – ziarniniaki polinuklearne z przewagą eozynofilów



Palpable purpura (plamica naczyniowa)



Patogeneza
ANCA-associated vasculitis



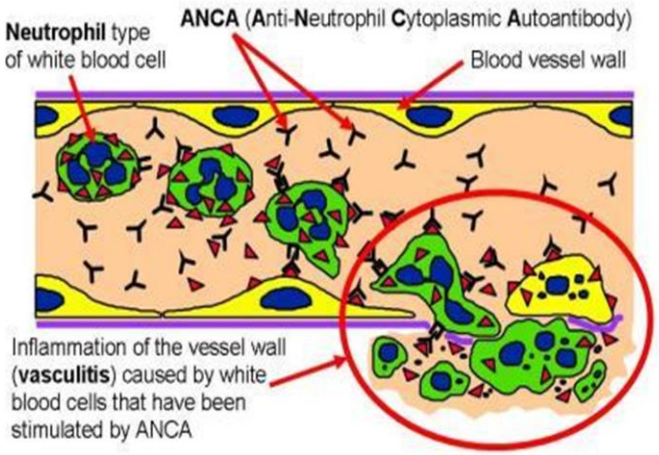
Czynnik inicjujący

Pobudzenie układu immunologicznego

Powstanie przeciwciał ANCA

Uszkodzenie naczyń

Uszkodzenie tkanek



Czynniki inicjujące GPA

Infekcje

- nosicielstwo Staphylococcus aureus (nos)
- infekcja E. coli (szczep wytwarzjący adhezynę FimH, 100% homologii z epitopem LAMP-2, krzyżowa reakcja p/ciał)

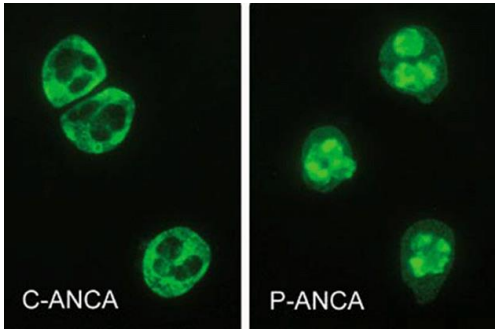
Czynniki genetyczne

- MHC klasy II – allel HLA-DRB1-15
- gen PTPN22 – białko fosfatazy tyrozynowej – polimorfizm jednego nukleoktydu
- Niedobór alfa-1 antytrypsyny – *in vivo* inhibitor PR3; powstawanie immunogennych form PR3

Czynniki środowiskowe

- Leki – rifampicyna, allopurinol, hydralazyna, propyltiouracyl, aminoguanidyna
- Ekspozycja – nieinfekcyjne toksyny wziewne (pył krzemionkowy, rtęć, ołów)

Prezentacja immunologiczna
ANCA-associated vasculitis



PR3 proteinaza 3 — **MPO** mieloperoksydaza

GPA 80% ANCA dodatnie

MPA/EGPA 50-70% ANCA dodatnie

GPA:

- **PR3** 70-80% przypadków
- **MPO** 10% przypadków

p/ciała anty LAMP-2 *(lysosome-associated membrane protein-2)*

molekularna mimikra; związek z infekcją; 90% pts z RPGN

ANCA o nieokreślonym znaczeniu p/k: laktoferynie, katepsynie G, elastazie, białku hamującemu przepuszczalność dla bakterii, plazminogenowi

Propozycja nowej klasyfikacji (projekt the Diagnosis and Classification Criteria in Vasculitis Study)

- PR3-ANCA (cANCA) vasculitis
- MPO-ANCA (pANCA) vasculitis
- ANCA ujemne vasculitis

Diagnostyka różnicowa

	GPA	MPA	EGPA
Ucho, nos, gardło	**proces martwiczy, destrukcyjny 90–95%**	**–**	**objawy alergiczne 50–60%**
Oskrzela, płuca	nacieki, guzy, guzki, jamy, zwężenie podgłośniowe tchawicy, oskrzeli 55–85%	obraz wypełnienia pęcherzyków–krwawienie 20–50%	astma, zwiewne nacieki miąższowe 30%
Nerki	++++ 50–80%	++++ 60–90%	+ /++ 10–40%
Układ nerwowy	++ 20–50%	+++ 60–70%	+++ 70–80%
Skóra	+++ 40–45%	+++ 60%	+++ 50–60%
Serce	+ 8–16%	+ 10–15%	++ (śmiertelność) 15–80%
Stawy	++	+++	++
Narząd wzroku	++ 35–50%	< 5%	< 5%
Przewód pokarmowy	< 5%	++ 30%	++ 30–60%
Ziarniniaki	**++++**	**–**	**++++**
Eozynofilia	**+**	**–**	**++++**
ANCA	80–95% anty PR3 5–20% anty MPO 0–20% ANCA (–)	40–80 anty MPO 35% anty PR3 0–20% ANCA (–)	40% anty MPO 35% anty PR3 >60% ANCA (–)

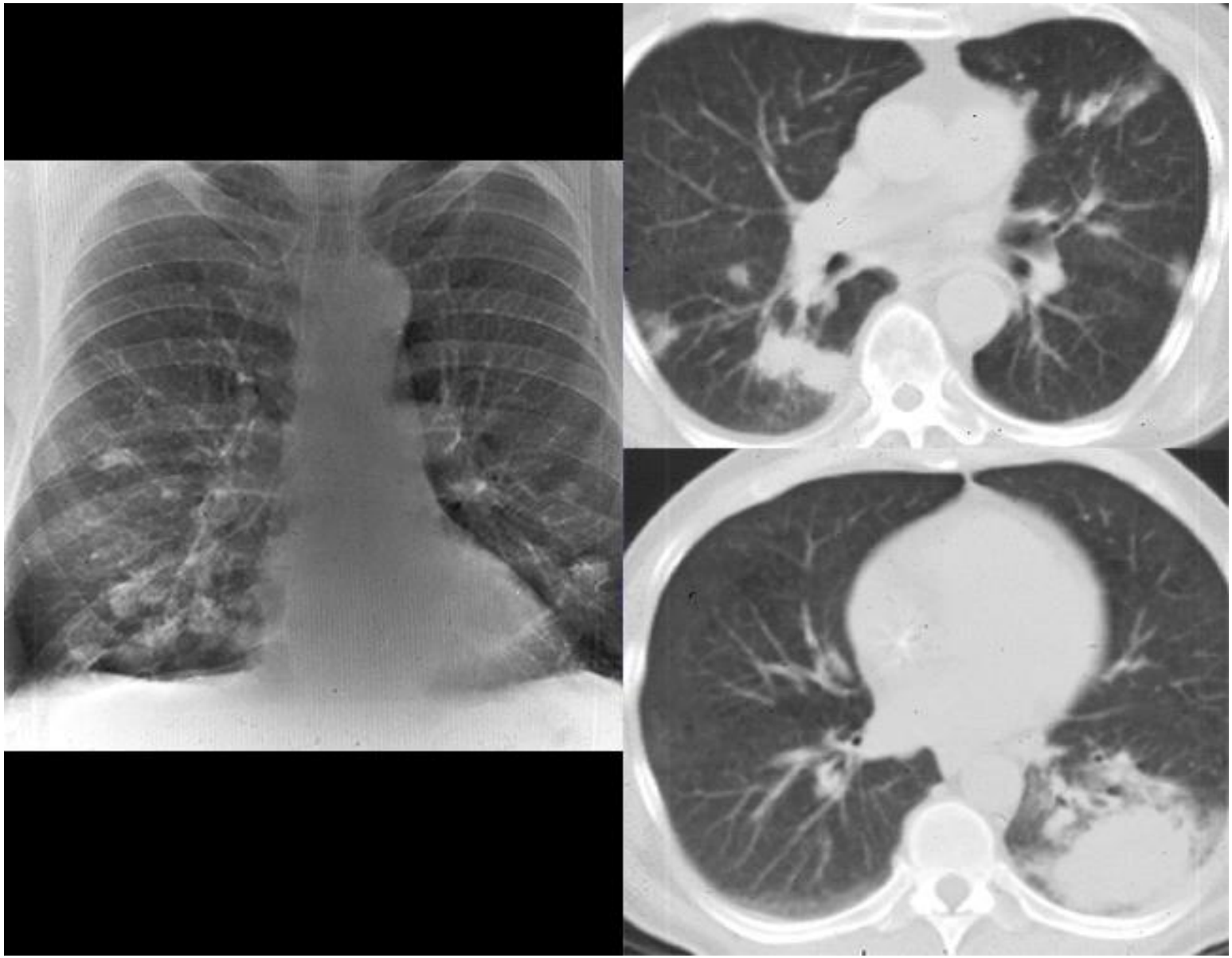
Pneumonol. Alergol. Pol. 2013; 81: 479–491

European Medicines Agency (EMA) algorytm GPA

- **Górne drogi oddechowe:**
  - krwisty wyciek z nosa lub krosty utrzymujące się dłużej niż miesiąc lub owrzodzenia w nosie;
  - przewlekłe zapalenie zatok, zapalenie ucha środkowego lub zapalenie wyrostka sutkowatego utrzymujące się dłużej niż 3 miesiące;
  - masy lub naciek zapalny oczodołu;
  - zwężenie podgłośniowe (stridor);
  - deformacja/destrukcja nasady nosa (nos siodełkowaty)
- **Dolne drogi oddechowe:**
  RTG kl. piersiowej – ogniskowe nacieki, guzki, jamy w miąższu płucnym utrzymujące się dłużej niż miesiąc lub zwężenie oskrzeli
- **Zapalenie kłębuszków nerkowych:**
  - hematuria z wałeczkami erytrocytarnymi lub
  - > 10 dysmorficznych erytrocytów w osadzie moczu lub
  - 2+ hematuria lyb 2+ proteinuria w teście paskowym
- **ANCA – jako kryterium diagnostyczne:**
  dodatnie ANCA u pacjenta z wykładnikami GPA (jw) pozwalają na diagnozę GPA bez wykonania biopsji

Górne drogi oddechowe

Dolne drogi oddechowe



Nerkowa manifestacja AAV(ANCA-associated vasculitis)

National Institutes of Health (NIH)

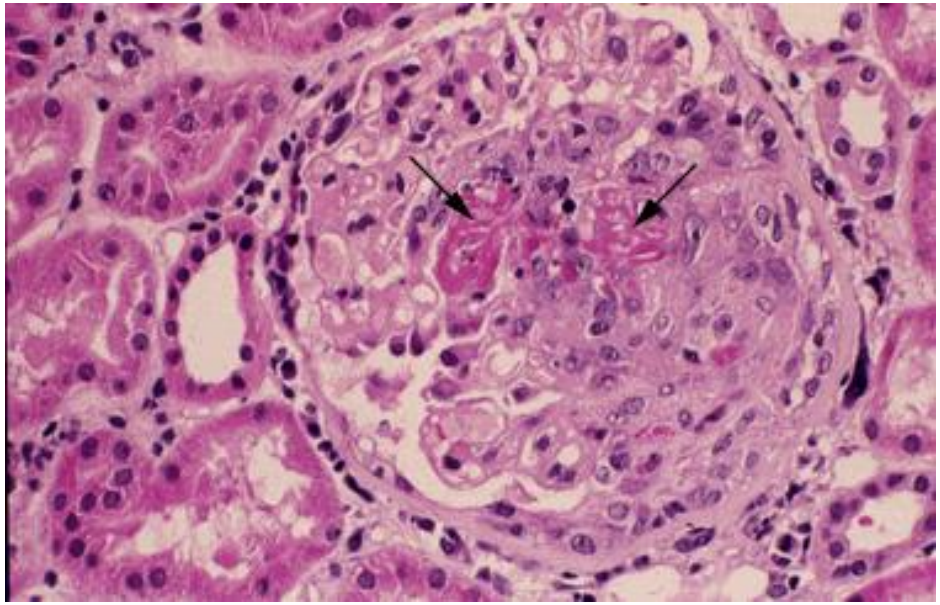
18% pts with GPA/MPA at presentation have GN

77 to 85% pts subsequently developed GN (usually within the first 2 yrs of disease onset)

- **Krwinkomocz** (nawracający) **+ GFR norma (Nefropatia IgA, TBM disease)**
- **RPGN pauci-immune crescentic glomerulonephritis (ANCA +)**
  - renal-limited vasculitis (RLV) ANCA positive, 75 to 80 % having MPO-ANCA
  - **ANCA-negative pauci-immune crescentic glomerulonephritis**
- **Białkomocz** (subnerczycowy)

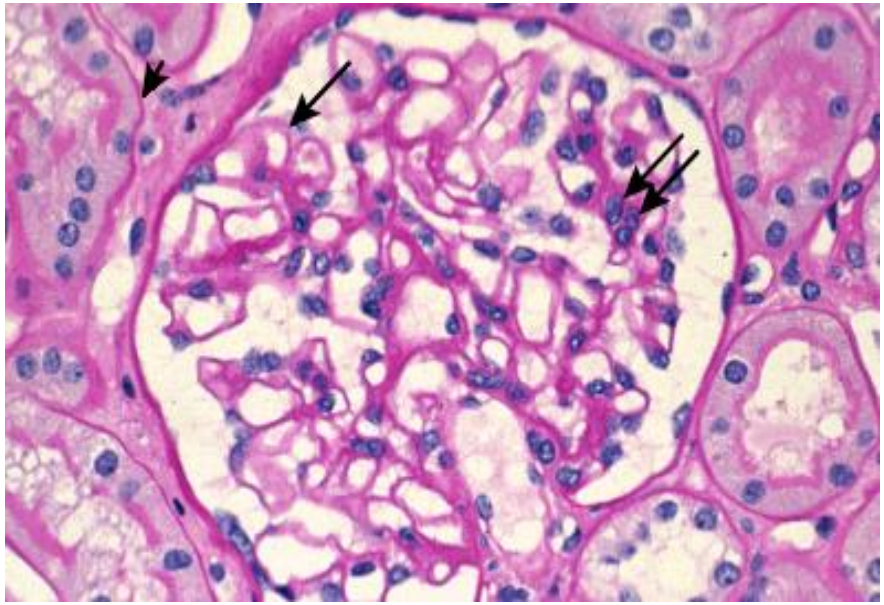
©2016 UpToDate®

Necrotizing glomerulonephritis



Light micrograph showing fresh segmental necrotizing lesions with bright red fibrin deposition (arrows). A necrotizing glomerulonephritis can be seen in a variety of inflammatory disorders including vasculitis and lupus nephritis. The latter has prominent immune complex deposition which is generally absent in vasculitis.

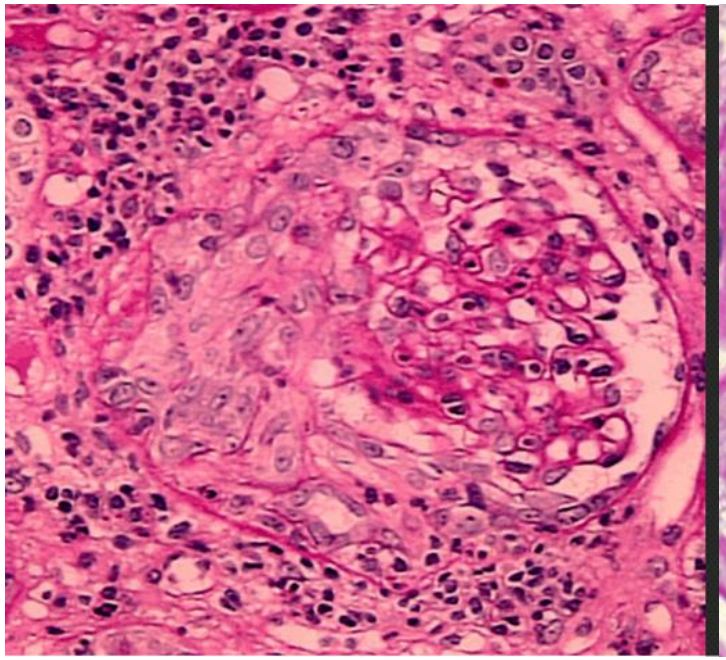
Normal glomerulus



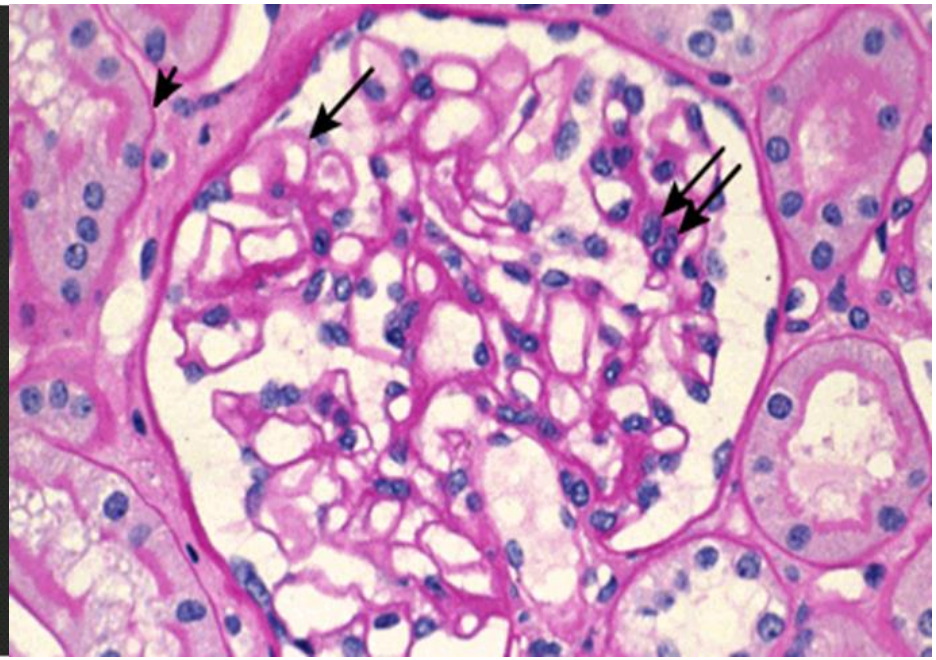
Light micrograph of a normal glomerulus. There are only 1 or 2 cells per capillary tuft, the capillary lumens are open, the thickness of the glomerular capillary wall (long arrow) is similar to that of the tubular basement membranes (short arrow), and the mesangial cells and mesangial matrix are located in the central or stalk regions of the tuft (arrows).

©2016 UpToDate®

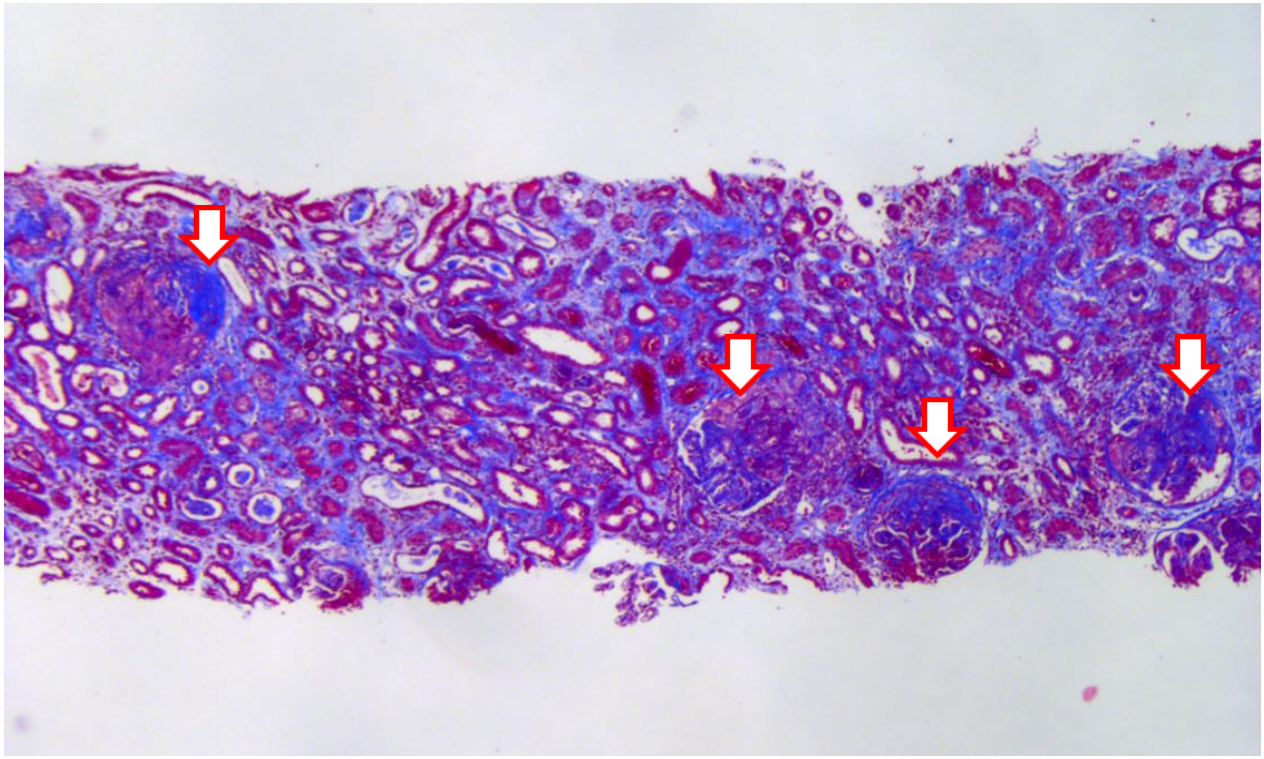
Crescentic glomerulonephritis

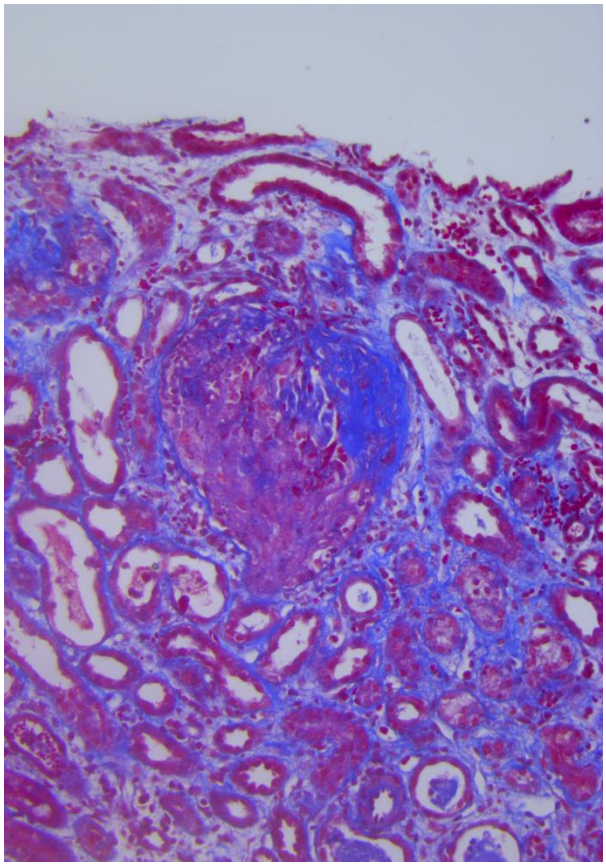


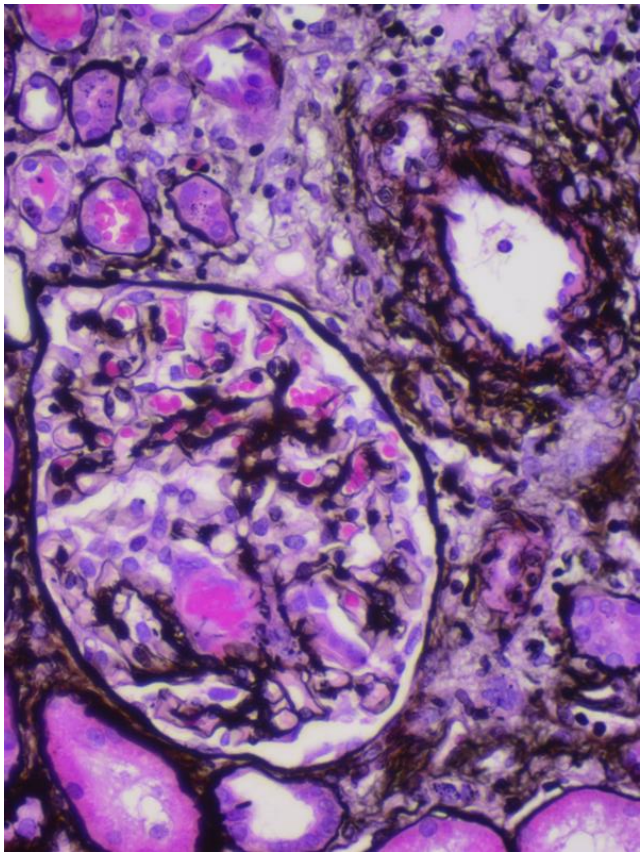
Normal glomerulus



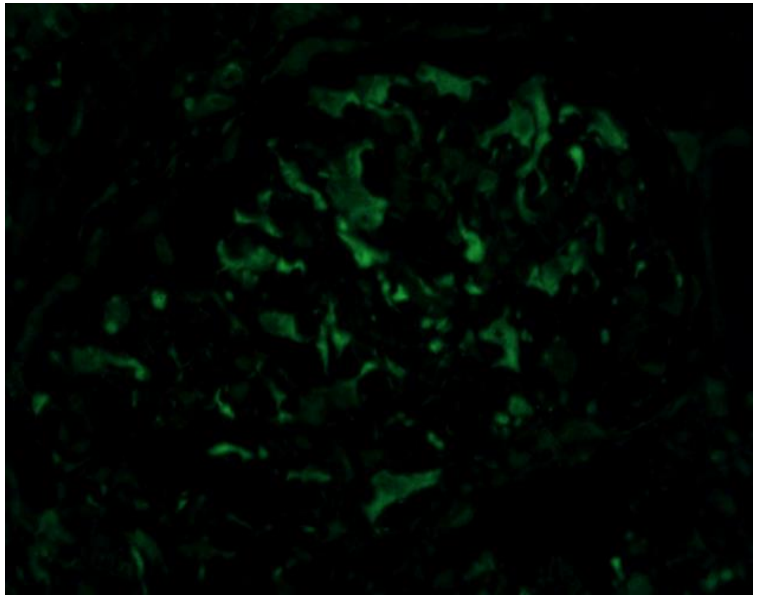
dr G. Zalewski; barwienia trichromem massona i srebrzenie Jones'a



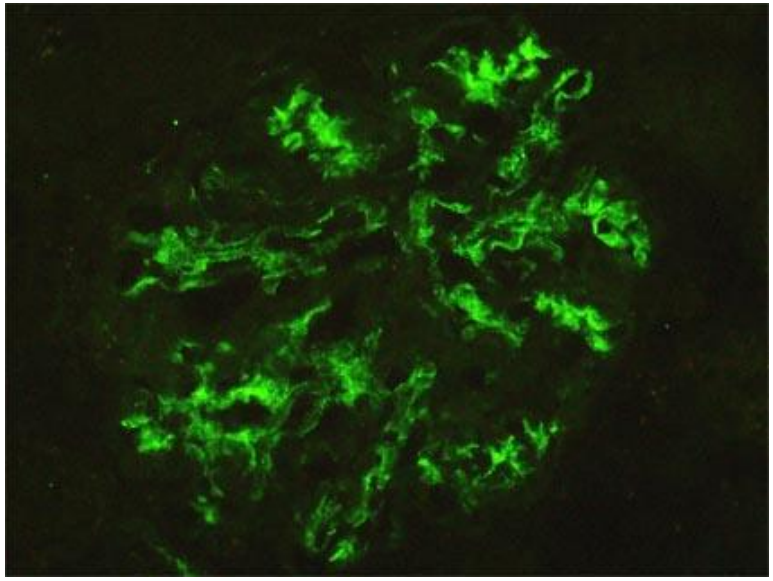


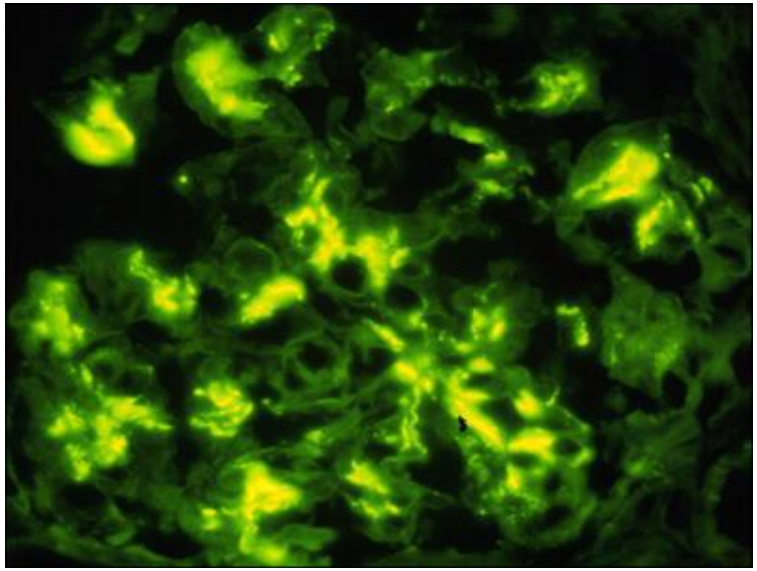


Pauci-immune GN

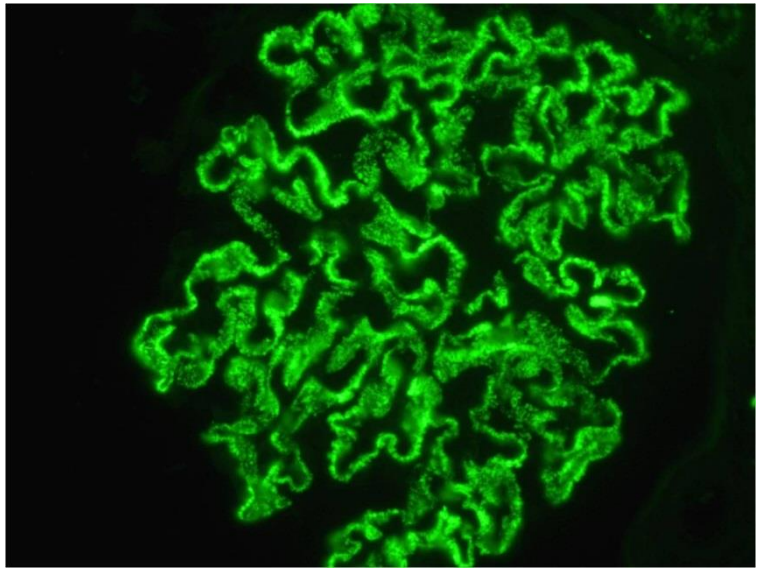


Lupus Nephritis III/IV





IgA Nephropathy



Goodpasture's Syndrome

Profil pacjentów

- Wiek – każdy przedział wiekowy (młodzi chorują lżej)
- Płeć – brak różnic (kobiety chorują lżej)
- Rasa – biała
- Najczęstsze przyczyny zgłoszenia się do lekarza:

  męczliwość/złe samopoczucie
  stany podgorączkowe/gorączka
  ubytek masy ciała
  dolegliwości bólowe stawów

  problemy z drożnością nosa i/lub z zatokami
  chrypka, stridor, chrapanie (chorują lżej)

  kaszel, duszność, krwioplucie

  zmiany skórne (purpura)

  nieprawidłowości w osadzie moczu

  problemy neurologiczne

Diagnoza

Obraz kliniczny + dotychczasowy przebieg choroby

↓

oznaczyć ANCA
(uwaga wyniki fałszywie + lub -)

↓

biopsja zajętego narządu
(najczęściej skóra, nerka, płuco)

ANCA – wyniki fałszywie dodatnie:

- infekcyjne zapalenie wsierdzia
- polekowe vasculitis

Diagnostyka c.d.

Badania lab.:

- ANA, anty GBM
- składowe C3, C4 dopełniacza, krioglobuliny
- serologia WZW, aminotransferazy
- HIV
- wykluczyć infekcje (posiewy krwi)
- skrining w kierunku gruźlicy/ sarkoidozy

Należy ZAWSZE sprawdzić:

- Crea, eGFR, osad moczu (N < 5 E wył. wpw – mocz odwirowany)
- albuminurię

Należy wykonać

- RTG i CT klatki piersiowej – przy obecności objawów płucnych, przed rozpoczęciem leczenia
- BAL (bronchoalveolar lavage) – przy podejrzeniu krwawienia do pęcherzyków płucnych
- CT głowy, szyi (objawy z górnych dróg oddechowych)
- Biopsja – skóra (niespecyficzne leukocytoklastyczne zapalenie naczyń)
  nerka (pauci-immune GN, nie zawsze konieczna)
  płuco (zwykle torakoskopowo, transbronchialna – do dgn różnicowej)
  nos (bardzo często niespecyficzna diagnostycznie, często fałszywie ujemna)

Kogo leczyć?

Wszystkich z aktywną chorobą

Cel: uzyskanie całkowitej remisji

Ocena aktywności choroby

The Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) GPA/MPA

1. Objawy ogólne – bóle stawów, gorączka, utrata masy ciała itp.
2. Zajęcie 8 głównych układów

BVAS/GPA skala 0-68

3 pkt:

- zgorzel
- krwawienie pęcherzykowe
- niewydolność oddechowa
- niedosłuch odbiorczy
- zapalenie twardówki
- wysięk/krwawienie do siatkówki
- niedokrwienie krezki (angina brzuszna)
- wałeczki erytrocytarne
- wzrost kreatyninemii
- objawy neurologiczne

Kwestionariusz oceny stopnia aktywności choroby
– ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń BVAS
(Birmingham Vasculitis Activity Score)

	Przetrwałe	Nowe/ pogorszenie	Brak
OBJAWY OGÓLNE			△
a. bóle stawowe / zapalenie stawów	□	○	
b. gorączka (≥ **38**,0°C)	□	○	
OBJAWY SKÓRNE			△
a. plamica	□	○	
b. owrzodzenie skóry	□	○	
c. ***zgorzel**	□	○	
OBJAWY ZE STRONY BŁON ŚLUZOWYCH NARZĄDU WZROKU			△
a. owrzodzenia jamy ustnej	□	○	
b. zapalenie spojówek / zapalenie nadtwardówki	□	○	
c. guz poza zagałkowy / wypadnięcie gałki ocznej	□	○	
d. zapalenie błony naczyniowej oka	□	○	
e. ***zapalenie twardówki**	□	○	
f. ***wysięk / krwawienie w siatkówce**	□	○	
OBJAWY ZE STRONY USZU, NOSA, GARDŁA			△
a. krwista wydzielina z nosa / strupienie / owrzodzenia	□	○	
b. zajęcie zatok	□	○	
c. obrzęk gruczołów ślinowych	□	○	
d. zapalenie błony śluzowej okolicy podgłośniowej	□	○	
e. głuchota przewodzeniowa	□	○	
f. ***niedosłuch odbiorczy**	□	○	
OBJAWY SERCOWO-NACZYNIOWE			△
a. zapalenie osierdzia	□	○	
OBJAWY JELITOWO-ŻOŁĄDKOWE			△
a. ***niedokrwienie krezki**	□	○	

Kwestionariusz oceny stopnia aktywności choroby
– ziarniniakowatość z zapaleniem naczyń BVAS
(Birmingham Vasculitis Activity Score)

	Przetrwałe	Nowe/ pogorszenie	Brak
OBJAWY PŁUCNE			△
a. zapalenie opłucnej	□	○	
b. guzki lub jamy	□	○	
c. nacieki wtórne do ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń	□	○	
d. zmiany wewnątrzoskrzelowe	□	○	
e. ***krwawienie pęcherzykowe**	□	○	
f. ***niewydolność oddechowa**	□	○	
OBJAWY NERKOWE			△
a. krwinkomocz (≥ 1+ lub ≥ 10 erytrocytów w p.w.) (brak wałeczków czerwonokrwinkowych)	□	○	
b. ***wałeczki czerwonokrwinkowe**	□	○	
c. ***wzrost stężenia kreatyniny o > 30% lub spadek klirensu kreatyniny o > 25%**		○	
Uwaga: *Jeśli występuje krwiomocz oraz wykrywa się wałeczki z krwinek czerwonych, należy przy ocenie wziąć pod uwagę tylko wałeczki (wiodący problem kliniczny).*			
OBJAWY NEUROLOGICZNE			△
a. ***zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych**	□	○	
b. ***uszkodzenie rdzenia kręgowego**		○	
c. ***udar mózgu**		○	
d. ***porażenie nerwów czaszkowych**		○	
e. ***obwodowa neuropatia czuciowa**		○	
f. ***wieloogniskowa mononeuropatia ruchowa**		○	

OKREŚLENIE STANU ZAAWANSOWANIA CHOROBY:	*(zaznaczyć tylko jeden)*
Ciężka/zaostrzenie: ≥ **1** duży objaw nowy/pogorszenie	
Ograniczona/zaostrzenie: ≥ **1** mały objaw nowy/pogorszenie	
Choroba przetrwała: utrzymująca się aktywność chorobowa (lecz nie nowa/ pogorszenie)	
Remisja: brak aktywnej choroby, w tym brak objawów i pogorszenia nowych/ przetrwałych	

Terapia

I. Indukcja remisji

Steroidy + Cyklofosfamid (*iv,po*) + plazmafereza

Bez terapii w ciągu 2 lat umiera 90% pacjentów z aktywnym GPA

- Crea > 5.7 mg/dl (500 umol/l)
- dializa
- krwawienie pęcherzykowe
- + anty GBM

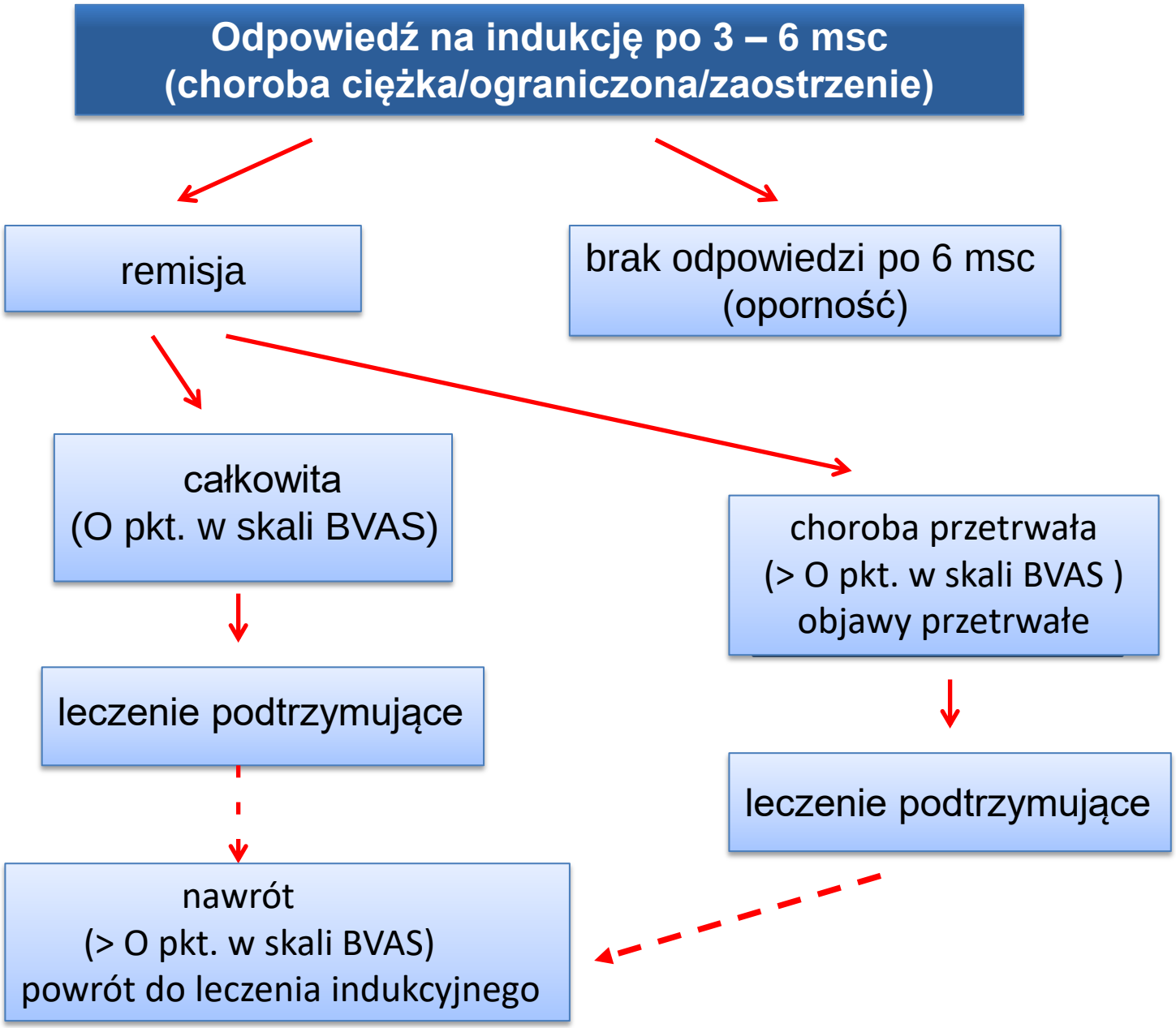
Steroidy:
Metyloprednizolon pulsy iv : 7-15 mg/kg, 0.5 – 1 g/d przez 3 dni

Prednizon dawki po: 1 mg/kg (max 80 mg/d) przez 2-4 tyg
redukcja dawki – 20 mg/d po 2 msc
przez kolejne 3 msc – do 0

Biseptol

CPD dawki po: 2 mg/kg/d do uzyskania stabilnej remisji (3-6 msc)
Dawkę należy dostosować do Crea i WBC (3.5 tys/ul, Neutr 1.5 tys/ul)
Zaleta: mniejsza częstość nawrotów
Wada: więcej leukopenii, infekcji i większa dawka kumulacyjna

CPD dawki iv: 0.75 g/m^2 co 4 tyg przez 3-6 msc (lub 1-2 msc po uzyskaniu remisji)
15 mg/kg (max 1.2 g; 3 pulsy co 2 tyg, potem 3-6 pulsów co 3 tyg) (Mesna!)


Odpowiedź na indukcję po 3 – 6 msc
(choroba ciężka/ograniczona/zaostrzenie)
remisja
brak odpowiedzi po 6 msc
(oporność)
całkowita
(O pkt. w skali BVAS)
choroba przetrwała
(> O pkt. w skali BVAS)
objawy przetrwałe
leczenie podtrzymujące
leczenie podtrzymujące
nawrót
(> O pkt. w skali BVAS)
powrót do leczenia indukcyjnego

II. Podtrzymanie remisji

Cel: ochrona przed nawrotem

Azatiopryna lub Mykofenolan Mofetylu lub Metotreksat

Terapii podtrzymującej nie wymagają pacjenci z ANCA dodatnim polekowym GPA z remisją całkowitą po indukcji

Wybór terapii podtrzymującej:

- **Azatiopryna** – preferowana przez nefrologów (młode kobiety), łatwość stosowania bez względu na eGFR
  dawka 2 mg/kg/d, po roku – min dawki do 1.5 mg/kg.d

- **Metotreksat** –preferowany przez reumatologów, nie powinien być stosowany przy eGFR < 50 ml/min/1.73m^2
  dawka 0.3 mg/kg/tydz (max 15 mg) – max 25 mg/tydz + Ac.folicum 2.5-5 mg/tydz

- **MMF** – IMPROVE study - dawka 2 g/d (3g/d), po 12 msc 1.5 g/d, po 18 msc 1g/d

Czas terapii podtrzymującej:

- pierwsza remisja 12-24 msc
- duże ryzyko nawrotu (cANCA+, wysokie ANCA po indukcji, zajęcie górnego i dolnego układu oddechowego) 36 msc
- małe ryzyko nawrotu (pANCA+, brak zajęcia układu oddechowego) 6msc
- brak pANCA po indukcji – konieczność terapii podtrzymującej do rozważenia

Choroba oporna na terapię podstawową

1/ **brak poprawy** definiowanej jako zmniejszenie aktywności choroby w skali BVAS o co najmniej 50% **po 3 msc standardowego leczenia indukcyjnego**

albo

2/ **utrzymywanie się aktywnej choroby** definiowanej jako obecność co najmniej 1 dużego lub 3 małych objawów aktywnej choroby w skali BVAS **po 6 msc standardowego leczenia indukcyjnego**

albo

3/ **wczesny nawrót** choroby definiowany jako nawrót dotychczasowych objawów lub wystąpienie nowych potwierdzony wzrostem aktywności choroby w skali BVAS ≥ 3 **w trakcie pierwszych 6 msc standardowego leczenia podtrzymującego remisję**

albo

4/ **częste nawroty** choroby definiowane jako przynajmniej **1 zaostrzenie w czasie ostatnich 12 msc standardowego leczenia podtrzymującego**, którego nie daje się opanować zwiększeniem dawek leków stosowanych w terapii podtrzymującej do rekomendowanych

Przeciwskazania do standardowej terapii indukującej

- Nadwrażliwość na cyklofosfamid (CPD)
- Udokumentowane działania niepożądane CPD
- Choroby powodującej zastój w drogach żółciowych
- Czynne zakażenia
- Ciąża

LECZENIE AKTYWNEJ POSTACI ZIARNINIAKOWATOŚCI Z ZAPALENIEM NACZYŃ (GPA) LUB MIKROSKOPOWEGO ZAPALENIA NACZYŃ (MPA) (ICD-10 M31.3, M 31.8)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO		
ŚWIADCZENIOBIORCY	**SCHEMAT DAWKOWANIA LEKÓW W PROGRAMIE**	**BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU**
Pacjent jest kwalifikowany do programu przez Zespół Koordynacyjny do Spraw Leczenia ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA), powoływany przez Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. **1. Kryteria kwalifikacji:** 1) wiek 18 lat i więcej; 2) rozpoznanie ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń (GPA) lub mikroskopowego zapalenia naczyń (MPA); 3) ciężka lub uogólniona postać choroby, czyli choroba przebiegająca z zagrożeniem funkcji zajętych narządów lub z zagrożeniem życia; 4) wysoka aktywność choroby (2.1.); 5) nieskuteczność lub przeciwwskazania do standardowej terapii indukującej remisję (2.2.). Kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Do programu można zakwalifikować również pacjentów z innymi niż wymienione postaciami ziarniniakowatości z zapaleniem naczyń lub mikroskopowego zapalenia naczyń, niezależnie od wartości BVAS i poziomu przeciwciał ANCA, które z uwagi na ciężki przebieg choroby grożą znacznym pogorszeniem stanu zdrowia - po uzyskaniu zgody Zespołu Koordynacyjnego do Spraw Leczenia ziarniniakowatości	Dawkowanie i sposób podawania rytuksymabu – zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. W trakcie i po zakończeniu podawania rytuksymabu zalecane jest stosowanie standardowego leczenia podtrzymującego remisję. Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne metody zapobiegania ciąży, zarówno podczas leczenia, jak i w ciągu 12 miesięcy od zakończenia leczenia rytuksymabem. Kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia rytuksymabem oraz 12 miesięcy po jego zakończeniu.	**1. Badania przy kwalifikacji do programu:** 1) określenie poziomu aktywności choroby przy użyciu skali BVAS/WG; 2) badanie ogólne moczu; 3) dobowa proteinuria (jeśli dotyczy); 4) morfologia krwi z rozmazem; 5) OB; 6) aminotransferaza alaninowa (AlAT); 7) aminotransferaza asparaginianowa (AspAT); 8) białko C-reaktywne (CRP); 9) kreatynina; 10) eGFR; 11) przeciwciała anty-HCV; 12) przeciwciała anty-HBc; 13) obecność antygenu HBs; 14) przeciwciała anty-HIV; 15) przeciwciała przeciw cytoplazmie granulocytów obojętnochłonnych (c-ANCA i p-ANCA); 16) stężenie immunoglobulin: a) IgG, b) IgM, c) IgA; 17) EKG; 18) RTG lub TK klatki piersiowej (do 1 miesiąca przed kwalifikacją);

dawka Rytuksymabu: 375 mg/m^2 wlew *iv* 1x tydzień przez 4 tygodnie (4 wlewy) + Metyloprednizolon *iv* 3 x 1g następnie *po* 1 mg/kg/d (max 80 mg/d) + profilaktyka p/k PCP

Choroba oporna na terapię podstawową cd.

- U pacjentów opornych na terapię cyklofosfamidem sugerowana jest kontynuacja leczenia rytuksymabem (2C)
- U pacjentów opornych na terapię rytuksymabem sugerowane jest zastosowanie cyklofosfamidu (2C)
- Przy oporności na CPD i rytuksymab sugerowne jest użycie MMF (2C)
- Przy oporności na CPD, rytuksymab i MMF – schematy ?

Dziękuję za uwagę