

Májkárosodás és gasztrointesztinális tünetek

Az immunellenőrzőpont-gátlók mellékhatásai

Az immunellenőrzőpont-gátló szerek a célzott molekuláris biológiai kezelések közé tartoznak. Egyre szélesebb körű alkalmazásuk mellett azonban többek között gasztroenterológiai mellékhatások is felléphetnek. Ezek korai felismerése és kezelése létfontosságú a potenciálisan gyors progresszió miatt.

A szisztémás onkológiai terápiás lehetőségeken belül az utóbbi években robbanásszerű fejlődésnek indultak az immunterápiás módszerek. Az immunellenőrzőpont-gátló szerek a célzott molekuláris biológiai kezelések közé tartoznak. Egyre szélesebb körű alkalmazásuk mellett azonban többek között gasztroenterológiai mellékhatások is felléphetnek. Ezek korai felismerése és kezelése létfontosságú a potenciálisan gyors progresszió miatt. Ehhez a gondozó onkológus és a megfelelően tájékoztatott beteg együttműködésén kívül számos társzakma közreműködése is szükséges. Ezt felismerve Debrecenben multidiszciplináris team alakult a fokozott megbízhatóság érdekében.

IMMUNOLÓGIAI HÁTTÉR

A szervezet tumor elleni védekezésében az aktivált T-sejteknek van kulcsszerepük. A tumorból származó fehérjemolekulákat az antigénprezentáló sejtek (APC) a nyirokcsomókban bemutatják a T-sejteknek, melyek a keringés révén a daganatsejtekhez jutva azokat elpusztítják. A T-sejt-aktivációhoz az APC-n található fő hisztokompatibilitási komplex (MHC) antigén és a T-sejt receptorának (TCR) kapcsolódásán kívül az APC B7-molekulája és a T-sejt CD28-receptora közötti kapcsolatra is szükség van. Az aktiváló kapcsolat regulálására szolgálnak a citotoxikus T-limfocita-antigén-4 (CTLA-4) és a programozott sejtihalál-fehérje-1 (PD-1) elnevezésű TCR-ek (immunellenőrző pontok). Az ezeken keresztül megvalósuló fiziológias, negatív

szabályozás fontos az autoimmunitás megelőzésében. A CTLA-4 a nyirokcsomókban gátolja a T-sejt-aktivációt azáltal, hogy nagyobb affinitással kötődik a B7-molekulához, mint a CD28; míg a PD-1 a periférián, a tumorsejtek környezetében hat az azokon expresszálandó programozott sejtihalál-ligand 1-hez (PD-L1) kötődve, ezáltal gátolva a T-sejt-proliferációt. Tehát a természetes fékező mechanizmus mellett maguk a daganatsejtek is képesek a maguk számára kedvezően befolyásolni az immunválaszt (1).

IMMUNELLENŐRZŐPONT-GÁTLÓK

Az immunellenőrzőpont-gátlók (ICI) a gátlás gátlásán keresztül, a CTLA-4 (ipilimumab), a PD-1 (nivolumab, pembrolizumab, cemiplimab) vagy a PD-L1 blokkolásával (atezolizumab, durvalumab, avelumab) fokozzák a T-sejt-mediált tumorelles immunválaszt. Különösen nagy mutációs rátaú daganatokban (pl. melanoma, tüdőrák), illetve mikrosatellita-instabil tumorokban (pl. coloncarcinoma) lehet hatékony ez a fajta immunterápia, melynek első képviselője 2011-től érhető el. Az indikációk száma és az elérhető készítmények száma egyre nő. Ezzel párhuzamosan azonban a mellékhatások gyakorisága is emelkedik, amelyek közül azok potenciális súlyossága miatt az immuneredetű adverz reakciókra kell kiemelten figyelni. A ko-inhibíció (CTLA-4 és PD-1) gátlásával ugyanis a jelentős tumorelles hatás mellett az autoimmun jelenségek is megszorodhatnak (2).

IMMUNMEDIÁLT COLITIS

A kezelt betegek mintegy harmadában fordul elő gasztrointesztinális mellékhatás. Leggyakoribb formája az ICI által indukált colitis (immunmediált colitis, IMC). Hátterében az effektor T-sejtek aktiválása mellett a perifériás regulátoros T-sejtek gátlása állhat, melyek szintén nagy számban expresszálnak CTLA-4 TCR-t. Ezek blokkolása által károsodik a kommenzális bélbaktériumok elleni T-sejt-mediált védelem. A bélfóra összetétele önmagában is befolyásolja mind az IMC rizikóját, mind az ICI tumorelles hatását. A Firmicutes törzshöz tartozó baktériumok túlsúlya esetén nagyobb az IMC veszélye, de az általános túlélés is javult, ami azt sugallja, hogy az immunmediált mellékhatás kifejezettebb tumorelles hatással társul. A Bacteroides törzs esetén mindezt ellenkezőleg észlelték (3). Az IMC fő klinikai jellemzője a hasmenés (9–35%) és a colitisre utaló tünetek (hasi fájdalom, nyákos, véres széklet) jelenléte (1–14%). Ezek az első dózis után átlagosan négy héttel (CTLA-4-blokkoló, dózisdependens módon) vagy 2–4 hónap múlva (PD-1-blokkoló, dózisfüggetlenül) jelentkeznek, de a kezelés befejezése után 2 hónappal (anti-CTLA-4) vagy akár két évvel később is (anti-PD-1) kialakulhatnak (4). A klinikai kép nem mindig mutat összefüggést a nyálkahártya-gyulladás súlyosságával, ezért ICI-vel kezelt betegeknél kialakuló hasmenés esetén kiemelten fontos a korai endoszkópia elvégzése a diagnózis érdekében, mivel a betegség szokatlanul gyorsan progrediálhat és akár halállal is végződhet. Szöveti mintavétel ajánlott a kezelés optimalizálásához. Hisztológiai feldolgozás során akut, krónikus, illetve mikroszkópos colitisre jellemző képet találhatunk. Enyhe gyulladás esetén elég lehet az ICI átmeneti kihagyása

2. táblázat. Immunellenőrzőpont-gátló (ICI) kezelés alatt kialakuló májkárosodás kivizsgálása

Képkeltő vizsgálatok	Duplex ultrahang +/- CT/MRCP: heterogén májszerkezet, májmetasztázis, v. portae/hepatica trombózis, epeúti tágulat/irregularitás
Vírusfertőzés	Szerológia (Hepatitis A, B, C, E vírus, parvovírusok), PCR (Hepatitis E vírus, Cytomegalovírus, Epstein-Barr-vírus, Herpes simplex vírus 1-2, Varicella Zoster vírus, Human herpes vírus 6 és 8)
Immunológia	Immunglobulin G, A, M; autoantitestek: antinukleáris antitest (ANA), antimitochondriális antitest (AMA), simaizom elleni antitest (anti-SMA), máj- és vesemikroszóma elleni antitest (anti-LKM), májcytosol elleni antitest (anti-LC1)
Bakteriális fertőzés	Vizelettenyésztés, hemokultúra, mellkasröntgen-felvétel
Toxinok	Kórtörténet (gyógyszereszedés, alkoholfogyasztás), vizelet toxikológiai vizsgálata
Egyéb	Pangásos máj, iszkémiás májkárosodás

CT: komputertomográfia, MRCP: mágneses rezonancia kolangiopankreatográfia, PCR: polimeráz láncreakció

mellett budezonid adása, súlyosabb esetekben azonban szisztémás szteroid, biológiai terápia (infiximab, vedolizumab), sőt, refrakter esetekben széklettranszplantáció is szóba jön (5). Az IMC tüneteit és a kezelést a betegség súlyossága szerint az 1. táblázat foglalja össze.

IMMUNMEDIÁLT MÁJKÁROSODÁS

Immunmediált májkárosodás jóval kisebb arányban alakul ki, különösen, ha nem májat érintő malignómákban alkalmaznak ICI-t. Anti-CTLA-4 és anti-PD-1 monoterápia esetén 4–7%-ban észlelhető májenzim-emelkedés, kombinált adásukkor azonban ez 37%-ra is nőhet, ebből a súlyos (\geq Grade 3) májkárosodás 16% (6). Ha hepatocelluláris carcinómában alkalmazzák az ICI szereket, amikor a máj működése eleve károsodott lehet, monoterápiában nagyobb az esélye a hepatotoxicitásnak (15–19%), amit viszont nem emel tovább a kombinált kezelés (16%, ezen belül \geq Grade 3 károsodás 8%) (7). Hepatitis B- és C-vírus fertőzés, autoimmun betegség fennállása nem kontraindikálja az ICI-terápia elkezdését. A májkárosodás jellemzően hepatocelluláris, mely transzamináz- (glutamát-oxalacetát- és glutamát-piruvát-transzamináz [GOT, GPT]) emelkedéssel jár, de kolesztázissal járó eseteket is megfigyeltek (alkalikus foszfatáz [ALP] és gamma-glutamil transzferáz [GGT] emelkedés). A májsérülés mintázatát az R-érték (GPT/normál tartomány felső határa: ALP/normál tartomány felső határa) alapján határozzuk meg (hepatocelluláris: $R \geq 5$, kolesztatikus: $R \leq 2$ vagy kevert: $2 < R < 5$). Fontos azt is értékelni, hogy a májlézióhoz társul-e egyidejűleg májműködési zavar (bilirubin-emelkedés, protrombinidő-megnyúlás). Bár némely autoantitest titer minimálisan megemelkedhet, az ICI indukálta hepatotoxicitást el kell különítenünk

az autoimmun hepatitisztől. A tünetek nem specifikusak és enyhék, a fulmináns hepatitis ritka (0,14–0,4%) (8). Fontos szem előtt tartani, hogy az ICI-kezelés alatt kialakuló májkárosodás hátterében egyéb ok is állhat, ezért azt ki kell vizsgálni (2. táblázat) (7). A \geq Grade 3 májkárosodás vagy bizonytalan diagnózis esetén a májbiopszia adhat támpontot. Ez annak eldöntésében is segíthet, hogy az ICI valóban immunmediált vagy egyéb májkárosodást okoz. Az előbbire jellemző pl. a vanishing bile duct szindróma, mely a pembrolizumabra jellegzetes, vagy a fibringyűrű-granulóma, amely az ipilimumabra. Gyógyszer indukálta májkárosodás gyanúja esetén segítség a National Institutes of Health LiverTox Database Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury honlap használata (<https://livertox.nih.gov>). Immunmediált májkárosodás kezelésében szteroid adásán kívül, amennyiben az nem hatékony, mycophenolate-mofetil (MMF), azathioprine, cyclosporine, tacrolimus, anti-thymocyt globulin (ATG), plazmaferézis jöhet szóba (3. táblázat) (9). Érdekes megfigyelés, hogy a \geq Grade 3 mellékhatás kialakulása a betegek terápiára adott jobb válaszkészségével és a progresszióig eltelt hosszabb idővel párosul (10). A bélfóra egyes összetevőinek fenntartott hatásához hasonlóan ez is további vizsgálatokat igényel. Az ICI újraindítása teljes rezolúciót követően Grade 1 és 2 hepatitis esetén egyértelműen lehetséges, Grade 3 hepatitis esetén a kezelőorvos döntése alapján szóba jöhet, Grade 4 hepatitis esetén azonban egyértelműen ellenjavallt. Az ICI-kezelés során a májenzimek és a májműködési paraméterek szoros monitorozása szükséges (minden infúzió előtt és/vagy hetente enyhe eltérések esetén).

1. táblázat. Az immunmediált colitis (IMC) tünetei és kezelése a betegség súlyossága szerint

Grade (tünetek súlyossága)	Hasmenés	Colitis	Kezelés
1	≤ 4 híg széklet/nap	Tünetmentes	Tüneti kezelés (folyadékpótlás, loperamid, rostszegény diéta), ICI folytatható
2	4–6 híg széklet/nap	Hasi fájdalom, nyákos, véres széklet	ICI felfüggesztése, budezonid vagy metilprednizolon per os, korai endoszkópia és biológiai terápia megfontolása
3	≥ 7 híg széklet/nap, inkontinencia, a normál életvitel akadályozottsága	Kifejezett hasi fájdalom, láz, peritoneális izgalmi jelek, ileus	CTLA-4 gátló végleges leállítás, anti-PD-1/PD-L1 terápia újraindítása megfontolandó, kórházi felvétel, metilprednizolon iv., infiximab, vedolizumab, széklettranszplantáció
4	Életveszélyes szövődmények (hemodinamikai megingás)	Életveszélyes szövődmények (perforáció, iszkémia, nekrozis, súlyos vérzés, toxikus megacolon)	Minden ICI végleges leállítás; kezelés, mint Grade 3 hasmenés esetén
5	Halál	Halál	

> Folytatás a 18. oldalról

A KORAI FELISMERÉS FONTOSSÁGA

Az ICI használata Magyarországon is egyre elterjedtebb az onkológiai centrumokban. Alkalmazásuk során azonban olyan mellékhatások léphetnek fel, amelyek ugyan más daganatellenes szereknél is gyakran megfigyelhetők és sokszor enyhék (hasmenés, májenzim-emelkedés), de ICI-terápia alatt gyorsan súlyos mértékű érhetnek el. A mellékhatások kezelése ezért új szemléletet igényel. A legfontosabb követelmény a korai felismerés és az ennek alapját megerősítő pontos betegedukáció. Az ilyen szövődmények elhárításához a rutinyakorlat nem elég. Ezt felismerve, 2020-ban hazánkban tudomásunk szerint elsőként egy olyan multidiszciplináris konzultációs team (MDT) alakult Dr. Árkosy Péter és Dr. Szekanecz Éva onkológusok vezetésével a Debreceni

3. táblázat. Az immunmediált hepatopathia jellemző laboreltérései (az adott paraméter normál tartományának felső határához [ULN érték] viszonyítva) és kezelése

Grade (májkárosodás súlyossága)*	GOT, GPT emelkedése (IU/l)	GGT, ALP emelkedése (IU/l)	Össz-bilirubin emelkedése (μmol/l)	Kezelés
1	>1–3x	>1–2,5x	>1–1,5x	Megfigyelés, ICI folytatható
2	>3–5x	>2,5–5x	>1,5–3x	ICI felfüggesztése, májenzim-ellenőrzés, egy hét után 0,5–1 mg/kg/nap szteroid elkezdése; ha nincs javulás, 2 mg/kg/napra emelendő
3	>5–20x	>5–20x	>3–10x	ICI átmeneti/végleges leállítása, szteroid 1–2 mg/kg/nap; ha nincs javulás, MMF 2x1 g hozzáadása
4	>20x	>20x	>10x	ICI végleges leállítása, szteroid 2 mg/kg/nap, ha nincs javulás, MMF 2x1 g hozzáadása; állapotromlás esetén tacrolimus, ATG, plazmaferezis megfontolása

ATG: anti-thymocyt globulin, ICI: immunellenőrzőpont-gátló, MMF: mycophenolate-mofetil, *Common Toxicity Criteria for Adverse Events (CTCAE) National Cancer Institute nyomán

Egyetem Klinikai Központjában, ahol az onkológia mellett még tizenegy társszakma két-két képviselőjének együttműködésével igyekeznek ellátni a tartós immunstimuláció okozta, autoimmun jellegű mellékhatásokat. Az MDT-ben szakértőként a gasztroenterológiai munkacsoportból Dr. Várvolgyi Csaba (IMC) és

Prof. Dr. Papp Mária (immunmediált májkárosodás) vesznek részt.

DR. BUBÁN TAMÁS
Debreceni Egyetem Klinikai Központ
Gasztroenterológiai Klinika,
Debreceni Egyetem Általános
Orvostudományi Kar Belgyógyászati
Intézet Gasztroenterológiai Tanszék

IRODALOM

- Kiss E. Immunológia újabb lehetőségei az onkológiai terápiában. Central European Journal of Gastroenterology and Hepatology 2019;5:68–73.
- Szekanecz É, Szekanecz Z. Az onkológiában alkalmazott immuncheckpointgátló terápiák autoimmun mellékhatásai: patogenezis, klinikum és terápia. Orvosi Hetilap 2019;23:887–895.
- Chaput N, Lepage P, Coutzac C et al. Baseline gut microbiota predicts clinical

response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann Oncol 2017;28:1368–1379.

- Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. Am J Gastroenterol 2020;115:202–210.
- Dienes T, Horváth O, Gécz L. Az immunellenőrzőpont-gátlók okozta mellékhatások és kezeléseik. Magyar Onkológia 2019;63:246–255.
- Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. N Engl J Med 2018;379:722–730.
- De Martin E, Michot JM, Rosmorduc O et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. JHEP Rep 2020;2:100170.
- Wang DY, Salem J-E, Cohen JV et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol 2018;4:1721–1728.
- Ramos-Casals M, Brahmeh JR, Callahan MK et al. Immune-related adverse events of checkpoint inhibitors. Nat Rev Dis Primers 2020; 6: 38.
- Fujii T, Colen RR, Bilen M, et al. Incidence of immune-related adverse events and its association with treatment outcomes: the MD Anderson Cancer Center experience. Invest New Drugs 2018;36:638–646.

PR-CIKK

SGLT2-gátló szívelégtelenségben

Európában a Jardiance® (empagliflozin) az első és jelenleg egyetlen engedélyezett készítmény a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, az ejekciós frakciótól függetlenül.

- Az áttörést hozó engedélyezés kiterjeszti a Jardiance® jelenlegi indikációs körét, amely ezentúl kiterjed a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFpEF) szenvedő felnőtt betegek is, akik egy olyan, nem megfelelő ellátásban részesülő betegpopulációt képviselnek Európában, akik számára korábban nem volt elérhető engedélyezett kezelés.
- Az európai forgalombahozatali engedély előzménye az Amerikai Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration, FDA) által 2022. február 24-én kiadott engedély volt.

Az Európai Bizottság (EC) forgalombahozatali engedélyt adott a Jardiance®-nak (empagliflozin) a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére – jelentették be a Boehringer Ingelheim és az Eli Lilly and Company vállalatok.¹ A ma megszerzett, mérföldkő jelentőségű engedélynek köszönhetően a Jardiance lett az első és jelenleg egyedüli engedélyezett készítmény a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő összes felnőtt beteg számára, amely a bal kamrai

ejekciós frakció (LVEF) teljes spektrumában adható, mind a csökkent (HFrEF), mind a megtartott ejekciós frakcióval járó szívelégtelenségben (HFpEF) szenvedő betegeknél.

A szívelégtelenség több mint 15 millió európai embert érinthet, és évente közel 2 millió kórházi felvétel eredményez.² Ezen betegek körülből fele HFpEF-fel él,³ amelyet a legnagyobb kielégítetlen igényként aposztrofáltak a kardiovaszkuláris gyógyászat terén a betegség prevalenciája, kedvezőtlen kimenetelei és a kezelési lehetőségek eddigi hiánya miatt.^{4,5}

„Bebecslések szerint több mint 60 millió ember él szívelégtelenséggel világszerte. Ez az összetett kórállapot igen gyakran elsősorban hatást gyakorol az életminőségre: fizikailag, érzelmi és anyagilag is sújtja a már nem munkaképes embereket” – nyilatkozta Neil Johnson, a Global Heart Hub ügyvezető igazgatója. „A tény, hogy olyan új kezelési lehetőségek születtek egy ez idáig nem megfelelő ellátásban részesülő betegpopuláció számára, amelyek javíthatják a kimeneteleket és csökkenthetik a kórházi felvételek számát, egy nagyszerű hír a betegek számára. Az új és a fejlesztés alatt álló készítmények

életminőségre gyakorolt hatását nem lehet eléggé hangsúlyozni sem a beteg, sem a gondozó szempontjából, mivel azok reményt és vigaszt nyújtanak abban a tekintetben, hogy a szívelégtelenség kezelhető. Ennek pedig mérhetetlenül kedvező hatása van az általános mentális egészségre és jóllétre azáltal, hogy csökkenti a szorongást, a stresszt és az aggodást.”

Az engedély kiadása az áttörést jelentő EMPEROR-Preserved® III. fázisú vizsgálat eredményein alapul, amelyben a naponta egyszer 10 mg-os empagliflozindózis placebóval összehasonlított hatását tanulmányozták, mindkét készítményt a standard kezelés mellett alkalmazva, 5988 40% feletti LVEF-fel rendelkező, szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegnél.⁶ A vizsgálatban az empagliflozin 21%-os relatív kockázatcsökkentést (3,3%-os abszolút kockázatcsökkentés, HR: 0,79, 95%-os CI: 0,69–0,90) mutatott a kardiovaszkuláris halálozás vagy a szívelégtelenség miatti kórházi kezelés összetett elsődleges végpontja tekintetében. Az észlelt előny független volt az ejekciós frakciótól vagy a diabétesz fennállásától.⁶ Az empagliflozin alkalmazását korábban már engedélyezték a szimptomatikus krónikus HFrEF-ben szenvedő felnőtt páciensek kezelésére.

„A ma megkapott európai engedély több millió, szívelégtelenséggel élő európai ember számára írja át a standard kezelés fogalmát” – fo-

galmazott Dr. Waheed Jamal vezérigazgató-helyettes, a Boehringer Ingelheim kardiometabolikus orvosi üzletágának igazgatója. „Történelmet írunk az első és egyedülként engedéllyel rendelkező olyan készítmény birtokosaként, amelynek az alkalmazása szignifikáns klinikai előnyökkel járt a szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegeknél, változatos bal kamrai ejekciós frakció mellett. Ez az engedély újfent megerősíti a tény, hogy az empagliflozin megváltoztathatja a krónikus szívelégtelenséggel élő felnőtt betegek életét, és ebben a Boehringer Ingelheim, valamint a Lilly vállalatok ezen a szakterületen felépített vezető szerepük örökségére alapoz.”

„El vagyunk ragadtatva az EC döntésétől, amelyben nem sokkal az amerikai FDA-tól kapott engedély megadását követően engedélyezték az empagliflozin alkalmazását a tünetes krónikus szívelégtelenségben szenvedő felnőtt betegek részére adandó első és egyetlen készítményként” – mondta Dr. Jeff Emmick PhD, a Lilly vállalat termékfejlesztésért felelős igazgatóhelyettese. „Ez egy lényeges előrelépés azon erőfeszítéseink terén, amelyek során a különböző kardio-renális-metabolikus betegségekkel élő emberek számára igyekszünk újabb kezelési lehetőségeket kifejleszteni. Továbbra is kutatjuk az empagliflozin hatását, hogy hogyan javítja a kimeneteleket ezekben a kórállapotokban, és

nagy várakozással tekintünk az EMPA-KIDNEY vizsgálat közelgő eredményei elé, ebben a vizsgálatban ugyanis az empagliflozinnak a krónikus vesebetegség kezelésében megfigyelhető hatását kutatják.”

Az EMPEROR-Preserved vizsgálat az EMPOWER klinikai vizsgálati program részét képezi. Jelenleg ez a legátfogóbb és legszélesebb körű vizsgálati program az SGLT2-inhibitorok vonatkozásában, amelyben a szív-, vese- és anyagcsere-betegségek széles spektrumába tartozó betegségekkel élő pácienseknél tanulmányozzák az empagliflozin hatását.

HIVATKOZÁSOK

- Jardiance | European Medicines Agency (europa.eu)
- Health Policy Partnership. Heart failure policy and practice in Europe. Available at: <https://www.healthpolicypartnership.com/app/uploads/Heart-failure-policy-and-practice-in-Europe.pdf> Accessed: February 2022.
- Andersen MJ, Borlaug BA. Heart failure with preserved ejection fraction: current understandings and challenges. Curr Cardiol Rep. 2014 Jul;16(7):501.
- Butler J, Fonarow G, Zile M, et al. Developing therapies for heart failure with preserved ejection fraction: Current State and Future Directions. JACC Heart Fail. 2014 Apr;2(2):97–112.
- Shah SJ, Borlaug B, Kitzman D, et al. Research priorities for heart failure with preserved ejection fraction. Circulation. 2020;141:1001–26.
- Anker S, Butler J, Filippatos G, et al. Empagliflozin in Heart Failure with a Preserved Ejection Fraction. N Engl J Med. 2021;10,1056/NEJMoa2107038.

2022.04.06.
MPR-HU-100332

(X)