

Az apixaban hatékonysága és biztonságossága a warfarinhoz képest a terápiás tartományban töltött idő függvényében

Havasi Kálmán dr.

Szegedi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, II. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

A pitvarfibrilláló betegek korszerű terápiájának egyik fő célja a thromboembolia megelőzése tartós antikoagulálással. A K-vitamin-antagonisták legfontosabb hátránya a szűk terápiás tartomány és a gyakori interakciók gyógyszerekkel és ételekkel. E tényezők által befolyásolt farmakokinetika és farmakodinámia miatt a protrombinidő nemzetközi normalizált hányadosának (INR) rendszeres ellenőrzése szükséges. Az antikoagulálás hatékonysága nagymértékben függ attól, hogy sikerül-e a betegnél az INR értékét az idő nagy részében a terápiás tartományban tartani. A százalékosan megadott terápiás tartományban töltött idő jellemzi az antikoaguláns védelem hatékonyságát. Az INR <2 esetén a thromboemboliás szövődmények, az INR >3 esetén a vérzéses szövődmények kialakulásának kockázata növekszik. Az utóbbi időben megjelentek új típusú antikoagulánsok, amelyek nem igényelnek állandó monitorozást. Nagy klinikai vizsgálatok igazolták, hogy az új típusú antikoagulánsok hatásossága és biztonságossága hasonló vagy jobb, mint a K-vitamin-antagonistáké. Az ARISTOTLE vizsgálat elemzése során igazolódott, hogy a nem valvularis eredetű pitvarfibrilláló betegekben az antikoaguláció minőségét jelző terápiás tartományban töltött idő értékétől függetlenül hatásosabb az apixaban a warfarinhoz képest a stroke és szisztémás embolisatio megelőzésében, és kevesebb a vérzéses mellékhatása. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(5), 177–181.

Kulcsszavak: nem valvularis pitvarfibrilláció, tartós antikoagulálás, terápiás tartomány, új orális antikoaguláns

Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin regarding time within the therapeutic range

Prevention of thromboembolism by lifelong anticoagulation is an important therapeutic goal in patients with atrial fibrillation according to recent guidelines. Major drawback of vitamin K antagonists are their narrow therapeutic range and interactions with other drugs and food. These have significant impact on the pharmacokinetics and pharmacodynamics requiring regular measurements of the international normalized ratio. Efficiency of the anticoagulant therapy depends considerably on time within the therapeutic range of prothrombin international normalized ratio. Time within the therapeutic range represents the percentage of time within the required range of prothrombin international normalized ratio. Prothrombin international normalized ratio outside the therapeutic range increases the risk of thromboembolism or bleeding according to whether it falls below or above the range. New oral anticoagulants do not require routine monitoring of anticoagulation. Their efficacy and safety are shown to be at least as good as or better than those of warfarin. In patients with nonvalvular atrial fibrillation ARISTOTLE study revealed that antithrombotic effect of apixaban compared with warfarin is better and with lower bleeding risk irrespective of the quality of prothrombin international normalized ratio control.

Keywords: nonvalvular atrial fibrillation, anticoagulation, time in therapeutic range, novel oral anticoagulant

Havasi, K. [Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin regarding time within the therapeutic range]. *Orv. Hetil.*, 2014, 155(5), 177–181.

(Beérkezett: 2013. október 29.; elfogadva: 2013. november 25.)

Rövidítések

cTTR = centrum TTR; ESC = Európai Kardiológus Társaság; INR = (international normalized ratio) protrombinidő nemzetközi normalizált hányadosa; iTTR = individuális TTR; KVA = K-vitamin-antagonista; NOAC = (new/novel oral anticoagulant therapy) új orális antikoagulánsok; PF = pitvarfibrilláció; RRR = relatív kockázatsökkenés; TTR = (time in therapeutic range) terápiás tartományban töltött idő

A pitvarfibrilláció és thromboembolia megelőzése

A világon és Magyarországon is a leggyakoribb szívritmuszavar a pitvarfibrilláció (PF), amelynek legrettegettebb szövődménye az agyi thromboembolia [1, 2]. A PF során a bal pitvarban lelassult áramlás vérrög kialakulását okozhatja a fülcsében. A pitvari fülcsé thrombosisa pedig emboliához, következményes stroke-hoz vezethet [3]. Az összes stroke kb. 20%-át pitvarfibrilláció okozza, és az ennek talaján kialakuló stroke-ok általában súlyosabb klinikai képet mutatnak [4]. A pitvarfibrilláció terápiájának elsődleges célja ezért a thromboemboliás szövődmények kivédése [5]. Klinikai vizsgálatok meta-analízise alapján a hosszú távú antikoaguláns terápia egyharmadára csökkenti a stroke kialakulásának esélyét nem valvularis pitvarfibrilláció esetén [6].

Pitvarfibrilláló betegek körében a thromboembolia esélyének felmérésére – azaz antikoaguláns terápia indításának eldöntéséhez – korábban CHADS₂ pontrendszert alkalmaztunk [7]. Ez nem volt elég részletes ahhoz, hogy az igazán kis rizikójú betegeket azonosítani lehessen. Az Európai Kardiológus Társaság (ESC) 2012-ben frissítette a pitvarfibrilláció kezelésére szerkesztett ajánlását. Ez alapján már a CHA₂DS₂-VASc pontrendszer segítségével meg tudjuk határozni azt a relatíve kevés pitvarfibrilláló beteget, akinél nagyon csekély a thromboembolia kialakulásának esélye, és ezért nem indokolt az antikoagulálás. Amennyiben a CHA₂DS₂-VASc pont 1 vagy a feletti, tartós orális antikoaguláns kezelés bevezetése szükséges [5].

K-vitamin-antagonisták

A korábbi évtizedekben egészen a közelmúltig kizárólag a K-vitamin-antagonistákat (KVA) alkalmaztuk a véralvadás tartós gátlására pitvarfibrilláló betegeknél. A warfarin és acenocumarol használata során a véralvadásgátló hatást sok tényező befolyásolja, például számos gyógyszerrel és étellel való kölcsönhatás. A kiszámíthatatlan farmakokinetika és a szűk terápiás tartomány miatt a terápia beállítása szinte mindig kórházi felvételt igényel. Néhány napos kórházi tartózkodás alatt heparinnal való átfedésben (bridging) történik a tartós orális antikoaguláns terápia beállítása. Igen gyakran előfordul, hogy a KVA-terápiát valamilyen invazív beavatkozás esetén heparinra kell váltani, majd a műtét után ismét a

KVA-t kell beállítani. Ezen procedúrák meglehetősen kényelmetlenek.

A véralvadásgátlás kétélű fegyver, mert az antikoaguláns túldozírozása esetén a vérzéses események kockázata növekedhet, aluldozírozása esetén pedig elégtelen a véralvadásgátló effektus, thrombosis alakulhat ki [8, 9, 10]. A KVA-k a legveszélyesebb gyógyszerek közé tartoznak, és mellékhatásaik miatt gyakran kerül sor a betegek sürgősségi ellátására [11]. Figyelembe véve a szűk terápiás tartományt és a könnyen befolyásolható farmakokinetikát, a farmakodinámiás hatás szoros kontrolljára van szükség. Ez az alvadási paraméterek rendszeres – 4–6 hetente történő – ellenőrzésén keresztül valósul meg, ezt hívjuk INR-monitorozásnak.

A biztonságos terápiás tartomány meglehetősen keskeny: cél, hogy az INR tartósan 2,0–3,0 között legyen. Az antikoaguláns terápia magas szintű menedzsmentje a feltétele az eredményes kezelésnek, azaz az INR-érték terápiás tartományban tartása és ezáltal a thromboemboliás és vérzéses szövődmények elkerülése. Ehhez megfelelő egészségügyi személyzet és szervezés, illetve szoros beteg-együttműködés szükséges. A rendszeres INR-ellenőrzés a betegek számára kényelmetlen, sokszor nehezen vagy nem kivitelezhető, az egészségügyi dolgozóknak megterhelés, a kiadásokat pedig növeli. Gyakran tapasztaljuk például, hogy idős, nehezen közreműködő betegek esetében a compliance hiánya miatt nem alkalmaznak antikoaguláns. A pitvarfibrilláló idős betegekben pedig még fontosabb az effektív véralvadásgátlás, hiszen az ilyen páciensek körében még fokozottabb a thromboemboliás kockázat. Előfordul idősebb betegeknél, hogy a mentális, szociális állapot nem teszi lehetővé tartós antikoaguláns terápia alkalmazását, ezért nem részesülnek véralvadásgátló kezelésben, vagy pótmegoldásként aspirint kapnak. Ennek oka éppen a nem megfelelő compliance-ből adódó esetleges túldozírozás és a fokozott vérzésveszélytől való félelem, holott az ESC-irányelv szerint az aspirinnal, illetve a KVA-kezeléssel járó vérzési veszély „nem tér el szignifikánsan, különösen időskorban” [5, 12, 13].

A terápiás tartományban töltött idő jelentősége

A terápiás tartományban töltött idő (TTR = time in therapeutic range) egy olyan elterjedt paraméter, amely az antikoaguláns terápia hatékonyságát hivatott jellemezni. Minél több időt tölt valaki 2,0 és 3,0 közötti INR-értéktartományban, annál magasabb a TTR. Az Egyesült Királyságban több mint 37 000 pitvarfibrilláló beteg alapellátásban dokumentált adatait vizsgálták a TTR függvényében. Azt tapasztalták, hogy a warfarin-terápia során a TTR értéke és a stroke kialakulása között szoros összefüggés van. Azon betegek körében, akiknek TTR-értéke 70% fölött volt, szignifikánsan kevesebb stroke jelentkezett. A TTR-érték csökkenésével párhuzamosan a stroke kockázata is növekedett.

zamosan fokozódott a stroke-kockázat [9, 10]. A TTR számítására többféle módszer létezik. Nincs egységesen elfogadott módszer, mert ezek egyike sem tökéletes, mindegyiknek megvan a maga előnye és hátránya [14]. A Rosendaal-féle lineáris interpoláció a legkomplexebb, amely a beteg két INR-mérése között lineáris összefüggést feltételez [15]. Nagy multicentrikus vizsgálatok többségében ezt a módszert alkalmazzák [11].

A TTR-érték nagysága jellemzi az adott ellátórendszer hatékonyságát és a beteg compliance-ét is. A TTR-érték világszerte változó, átlagértéke 60% körüli [9]. A jobb szociális körülményekkel, színvonalasabb ellátórendszerrel rendelkező fejlettebb országokban ennél magasabb a TTR. Klinikai vizsgálatok igazolták, hogy számos tényező hatással van a TTR-értékre: a fiatalabb életkor, a női nem, a fekete bőrszín, a kevesebb jövedelem, a gyakori hospitalizáció, sok más gyógyszer szedése, az aktív tumor, pszichiátriai betegség, a dementia, krónikus májbetegség esetén várhatóan alacsonyabb a TTR [16].

A 60%-os átlag azt jelenti, hogy a terápiás idő csaknem felében nincs a beteg INR-értéke a terápiás tartományban, tehát ebben az időben a betegek fokozottan thromboemboliának vagy vérzéses szövődménynek vannak kitéve. Ne felejtjük, hogy a mindennapi klinikai gyakorlatban pedig ennél rosszabbak az adatok [17]. Még az is előfordulhat elméletileg, hogy alacsony TTR esetén a KVA-terápia potenciálisan súlyosabb következményekkel jár, mint ha a beteg kezelés nélkül van. A gyakorló orvos számára elgondolkodtató ez, hiszen egy beállított, tünő terápia mellett azt gondoljuk, hogy betegünk minimális vérzésveszély mellett védve van a thromboemboliától.

A K-vitamin-antagonisták farmakológiája miatt tehát többtényezős rendszer működése és működtetése szükséges ahhoz, hogy a betegek megfelelő védelemben részesüljenek. Ez, mint ismert, a gyakorlatban az esetek töredékében valósul meg kielégítően.

Az új orális antikoagulánsok előnyei

Az utóbbi években új típusú tartós véralvadásgátló gyógyszerekkel (new/novel oral anticoagulant = NOAC) bővült a paletta. Jellemzőjük, hogy a véralvadási kaskád nem a könnyen befolyásolható K-vitamin szintjén gátolják, hanem egyikük direkt trombininhibitor, a másik két készítmény pedig a véralvadási kaskád aktivált X. faktort (FXa) gátolja direkt módon. Az új antikoagulánsok véralvadásgátló hatásának és vérzéses szövődményeinek felmérésére nagy klinikai vizsgálatokat végeztek. Nem valvularis eredetű pitvarfibrilláció indikációban a trombingátló dabigatran a RE-LY, a Xa faktort gátló rivaroxabant a ROCKET-AF és a szintén FXa-gátló apixabant az ARISTOTLE vizsgálatban hasonlították össze a warfarinnal [18, 19, 20]. Az alapelvárás az volt, hogy a vérzéses szövődmények növekedése

nélkül a vérrögképződés gátlása szempontjából legalább olyan hatásos legyen (noninferior), mint a KVA-k, és egy egyszerűen irányítható terápia alappillérei legyenek. E szerek előnye a széles terápiás tartomány és a kiszámítható farmakokinetika. Emiatt fix napi dózis alkalmazható, ami nem teszi szükségessé a véralvadási paraméterek rendszeres ellenőrzését. Mindhárom készítmény teljesítette ezeket az alapkövetelményeket. Az apixaban és a dabigatran 150 mg esetében az is bizonyítást nyert, hogy jobbak a stroke és szisztémás embolisatio megelőzésében, mint a KVA-k. Továbbá az apixaban és a dabigatran 110 mg esetében kevesebb vérzéses szövődmény lépett fel, mint KVA-k esetében [21]. A nagy multicentrikus vizsgálatok eredményei alapján a napi gyakorlatban is bevezetésre kerültek a NOAC-ok nagy ortopédiai műtétek utáni thromboembolia megelőzése érdekében, és a nem valvularis pitvarfibrilláció antikoaguláns terápiájaként. A legújabb európai terápiás ajánlás is tartalmazza az új orális antikoagulánsokat, mint a nem valvularis pitvarfibrillációban előnyben részesítendő tartós véralvadásgátló terápiát [5].

Az apixaban előnye TTR-től függetlenül konzekvens

Az ARISTOTLE egy kettős vak, randomizált vizsgálat volt, amelyben a hatásosság és biztonságosság tekintetében hasonlították össze az apixabant a warfarinnal. A fő kérdés az volt, hogy nem valvularis pitvarfibrilláló betegekben legalább ugyanolyan mértékben meg tudja-e előzni a kiszámítható farmakokinetikájú apixaban a thromboemboliás szövődmények kialakulását, a vérzéses szövődmények növekedése nélkül. Több mint 18 000 beteget követtek 39 ország 1034 vizsgálóhelyén átlagosan 1,8 éven át. A vizsgált betegek fele naponta 2×5 mg apixabant kapott, a másik fele pedig warfarint [19].

A vizsgálat végére megállapítást nyert, hogy a nem valvularis pitvarfibrilláció antikoaguláns kezelésére használt apixaban a warfarinhoz képest superior a stroke és szisztémás embolisatio megelőzése szempontjából (21% relatív kockázatcsökkenés [RRR], $p < 0,01$), superior biztonságossági profillal rendelkezik a major vérzések előfordulása terén (31% RRR, $p < 0,01$) és csökkenti a bármely okból bekövetkező halálozást (11% RRR, $p = 0,046$). A fentebb említett 2012-es európai irányelvben az apixaban a többi új orális antikoagulánsal együtt II.a ajánlást kapott. Ennek értelmében nettó klinikai haszna alapján a KVA-terápiával szemben előnyben részesítendő a nem valvularis pitvarfibrilláció antikoaguláns kezelésére [5].

Az ARISTOTLE vizsgálat eredményeit Wallentin és munkatársai tovább elemezték a TTR-értékek szempontjából, mert felmerülhet a kérdés, hogy az apixaban előnyös hatása nem abból adódik-e, hogy a warfarinnal kezelt betegek jelentős része nincs jól kontrollálva [22]. Más szavakkal, a warfarinnal jól kontrollált, magas TTR-

értékkel rendelkező betegek esetén is jó alternatíva-e az apixaban, azaz ugyanúgy érvényesül-e nettó klinikai haszna, mint a teljes betegpopulációban?

A bevont betegek INR-értékét rendszeresen kontrollálták és kalkulálták az egyes betegek (individuális TTR: iTTR) és az egyes vizsgálóhelyek (centrum TTR: cTTR) TTR-értékét a Rosendaal-módszerrel. Az előbbi a beteg egyéni tulajdonságaival, míg az utóbbi az antikoaguláció menedzselésében részt vevő rendszer hatékonyságával korrelál szorosabban. Az egyes centrumok TTR-értéke és az egyének TTR-értéke jó egyezést mutatott. A warfarinnal kezelt betegcsoportot kvartilisekre osztották iTTR és cTTR alapján, így a warfarinterápia négy szintjét különböztették meg a TTR szempontjából. Minden alcsoportban körülbelül azonos volt a betegek száma. A vizsgálatban részt vevő összes, warfarinnal kezelt beteg medián TTR-értéke 66% volt (49–78%). A terápiás tartományon kívül töltött idő túlnyomórészt szubterápiás volt. Várható eredmény volt, hogy a warfarinnal kezelt betegek esetében a legjobban kontrollált alcsoportban (TTR \geq 71,2%) találták a legalacsonyabbnak a stroke előfordulási és összhálozási arányát [22]. Az elsődleges hatásossági végpont és a halálozás tekintetében az apixaban előnye az egyes alcsoportokban nem mutatott szignifikáns heterogenitást, és visszatükörzte az ARISTOTLE vizsgálat eredményeit. Vérzéses mellékhatások szempontjából is megtartotta előnyét az apixaban a warfarinhoz képest az egyes alcsoportokban, de a legnagyobb nyereség ahhoz a csoporthoz képest volt tapasztalható, ahol legalacsonyabb volt a TTR-érték [19].

Tehát a magasabb TTR esetén hasonlóan érvényesült az apixaban előnye, mint a kevésbé jól kontrollált betegek körében.

Következtetések

K-vitamin-antagonista kezelés esetén a terápia hatékonysága és a mellékhatások elkerülésének szempontjából alapvetően fontos, hogy az INR-érték a megfelelő tartományban legyen az idő lehetőleg több mint 70%-ában. Ez a KVA-k kedvezőtlen tulajdonságai miatt mindennapos kihívás a gyakorló orvosok számára. Az új orális antikoagulánsok kiszámítható kinetikával és széles terápiás tartománnyal célozzák a tartós orális antikoaguláns terápia biztonságosabbá és kényelmesebbé tételét.

Az ARISTOTLE vizsgálat igazolta, hogy a nem valvularis pitvarfibrilláció esetén az apixaban a warfarinhoz képest hatékonyabban előzi meg a stroke és szisztémás embolisatio kialakulását, kevesebb vérzéses szövődményt okoz és kevesebb az összhálozás.

A fent részletezett post hoc elemzés bizonyította, hogy az apixaban a warfarinhoz képest igazolt kedvezőbb klinikai tulajdonságai a TTR-értéktől függetlenül érvényesülnek. Azon betegeknek tehát, akik a nem valvularis pitvarfibrilláción kívül legalább egy rizikófaktorral rendelkeznek, az apixaban jobb hatásosságát és

biztonságosságát biztosít, mint a KVA-k, függetlenül az antikoagulációs terápia TTR-rel jellemzett minőségétől. Mindez napi fix dózis alkalmazása és a laborparaméterek rendszeres kontrolljának szükségtelensége mellett.

Irodalom

- [1] Tomcsányi, J., Bózsik, B., Rokszin, Gy., et al.: The prevalence of atrial fibrillation in Hungary. [A pitvarfibrilláció prevalenciája Magyarországon.] *Orv. Hetil.*, 2012, 153, 339–342. [Hungarian]
- [2] Lip, G. Y., Tse, H. F., Lane, D. A.: Atrial fibrillation. *Lancet*, 2012, 379, 648–661.
- [3] Watson, T., Shantsila, E., Lip, G. Y.: Mechanisms of thrombogenesis in atrial fibrillation: Virchow's triad revisited. *Lancet*, 2009, 373, 155–166.
- [4] Wolf, P. A., Abbott, R. D., Kannel, W. B.: Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke*, 1991, 22, 983–988.
- [5] Camm, A. J., Lip, G. Y., De Caterina, R., et al.: 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Eur. Heart J.*, 2012, 33, 2719–2747.
- [6] Hart, R. G., Pearce, L. A., Aguilar, M. I.: Meta-analysis: antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Ann. Intern. Med.*, 2007, 146, 857–867.
- [7] Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., et al.: Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur. Heart J.*, 2010, 31, 2369–2429.
- [8] De Caterina, R., Husted, S., Wallentin, L., et al.: General mechanisms of coagulation and targets of anticoagulants (Section I). Position Paper of the ESC Working Group on Thrombosis – Task Force on Anticoagulants in Heart Disease. *Thromb. Haemost.*, 2013, 109, 569–579.
- [9] Gallagher, A. M., Setakis, E., Plumb, J. M., et al.: Risk of stroke and mortality associated with suboptimal anticoagulation in atrial fibrillation patients. *Thromb. Haemost.*, 2011, 106, 968–977.
- [10] Wan, Y., Heneghan, C., Perera, R., et al.: Anticoagulation control and prediction of adverse events in patients with atrial fibrillation: a systematic review. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*, 2008, 1, 84–91.
- [11] Phillips, K. W., Ansell, J.: Outpatient management of oral vitamin K antagonist therapy: defining and measuring high-quality management. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2008, 6, 57–70.
- [12] Ogilvie, I. M., Welner, S. A., Cowell, W., et al.: Ischaemic stroke and bleeding rates in 'real-world' atrial fibrillation patients. *Thromb. Haemost.*, 2011, 106, 34–44.
- [13] Ogilvie, I. M., Newton, N., Welner, S. A., et al.: Underuse of oral anticoagulants in atrial fibrillation: a systematic review. *Am. J. Med.*, 2010, 123, 638–645. e4.
- [14] Schmitt, L., Speckman, J., Ansell, J.: Quality assessment of anticoagulation dose management: comparative evaluation of measures of time-in-therapeutic range. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2003, 15, 213–216.
- [15] Rosendaal, F. R., Cannegieter, S. C., van der Meer, F. J., et al.: A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb. Haemost.*, 1993, 69, 236–239.
- [16] Hylek, E. M.: Vitamin K antagonists and time in the therapeutic range: implications, challenges, and strategies for improvement. *J. Thromb. Thrombolysis*, 2013, 35, 333–335.
- [17] Samsa, G. P., Matchar, D. B., Goldstein, L. B., et al.: Quality of anticoagulation management among patients with atrial fibrilla-

- tion: results of a review of medical records from 2 communities. Arch. Intern. Med., 2000, 160, 967–973.
- [18] Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., et al.: Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 2009, 361, 1139–1151.
- [19] Granger, C. B., Alexander, J. H., McMurray, J. J., et al.: Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 2011, 365, 981–992.
- [20] Patel, M. R., Mahaffey, K. W., Garg, J., et al.: Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N. Engl. J. Med., 2011, 365, 883–891.
- [21] Potpara, T. S., Lip, G. Y., Apostolakis, S.: New anticoagulant treatments to protect against stroke in atrial fibrillation. Heart, 2012, 98, 1341–1347.
- [22] Wallentin, L., Lopes, R. D., Hanna, M., et al.: Efficacy and safety of apixaban compared with warfarin at different levels of predicted international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation. Circulation, 2013, 127, 2166–2176.

(Havasi Kálmán dr.,
Szeged, Korányi fasor 6., 6720
e-mail: hakasi@freemail.hu)

A közlemény megjelenését a Pfizer Kft. és a Bristol-Myers Squibb támogatta.

432HU14PR00296-01

A rendezvények és a kongresszusi híryanagok leadásának határideje

a lap megjelenése előtt 40 nap, a 6 hetes nyomdai átfutás miatt.
Kérjük megrendelőink szíves megértését.

A híryanagokat a következő címre kérjük:
Orvosi Hetilap titkársága: Budai.Edit@akkr.hu
Akadémiai Kiadó Zrt.