

Antihyperglykaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkövetései

II. Az utánkövetés sajátosságai és diabetológiai tanulságai

Jermendy György dr.

Bajcsy-Zsilinszky Kórház és Rendelőintézet, Budapest

A diabetológiai szakmai közvélemény a randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok utánkövetéseiből levonható megfigyeléseket – a számos zavaró, potenciálisan torzító körülmény ellenére – fontosnak tartja. A metabolikus memória, metabolikus örökség fogalmának megismerése nyomán – többek között – ezért törekszünk a diabetes felismerésétől kezdődően a minél tökéletesebb glykaemiás kontroll elérésére, tudva azt, hogy ennek a ténykedésnek késői kedvező hatására is számíthatunk. Az évekkel ezelőtt végzett klinikai hatékonysági vizsgálatoktól eltérően a jelenleg zajló, hatósági előírás nyomán indított, az új, innovatív antidiabetikumok cardiovascularis biztonságosságát megítélő vizsgálatok célja és módszertana merőben más. A már lezárult 10 ilyen klinikai tanulmány lehetővé teszi, hogy a biztonságossági vizsgálatokkal kapcsolatban egyedi érdekességek mellett általánosságok is megfogalmazhatók legyenek. A jelek arra utalnak, hogy a diabetológiában a cardiovascularis szövődmények alakulását megítélő randomizált, kontrollált, utánkövetéssel kiegészített hatékonysági vizsgálatok korszaka lezárult, szemben a cardiovascularis biztonságossági vizsgálatokkal, amelyekből jó néhány tanulmány befejezése az elkövetkezendő években várható. Orv Hetil. 2018; 159(16): 615–619.

Kulcsszavak: diabetes mellitus, antidiabetikus kezelés, glykaemiás kontroll, cardiovascularis szövődmények, metabolikus memória, metabolikus örökség

Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment

II. Features of and lessons from the follow-up investigations

Although the outcomes of the follow-up investigation period of the randomized clinical studies for evaluating the efficacy of a treatment or an antidiabetic drug may be confounded or potentially biased by several factors, the results are widely accepted by the diabetes community. In line with the theory of metabolic memory or metabolic legacy, early and intensive antihyperglycaemic treatment should be provided for all diabetic patients as this strategy can result in beneficial effects even in the long run. The recent cardiovascular safety trials with new, innovative antidiabetic drugs differ in several aspects from the former efficacy studies. Ten cardiovascular safety trials were completed so far enabling to define their unique and common features. It can be anticipated that the era of randomized, controlled efficacy studies with observational follow-up investigations came to an end in diabetes research. Nowadays, cardiovascular safety trials are in the focus of clinical research in diabetology and results of several ongoing studies are expected with interest in the near future.

Keywords: diabetes mellitus, antidiabetic treatment, glycaemic control, cardiovascular complications, metabolic memory, metabolic legacy

Jermendy G. [Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment. II. Features of and lessons from the follow-up investigations]. Orv Hetil. 2018; 159(16): 615–619.

(Beérkezett: 2018. január 7.; elfogadva: 2018. február 1.)

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

Rövidítések

ACCORD = Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes; ACCORDION = ACCORD-On; ADVANCE = Action in Diabetes and Vascular disease: preterAx and diamicroN modified-release Controlled Evaluation; ADVANCE-ON = ADVANCE-Observational Study; DCCT = Diabetes Control and Complications Trial; EDIC = Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; MACE = (major adverse cardiovascular event) nagy cardiovascularis esemény; ORIGIN = Outcome Reduction with an Initial Glargine Intervention; ORIGINALE = Origin and Legacy Effect; PROactive = PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events; RAS = (renin-angiotensin system) renin-angiotenzin rendszer; UKPDS = United Kingdom Prospective Diabetes Study; VADT = Veterans Affairs Diabetes Trial; VADT-F = VADT Follow-up

A közlemény első részében [1] áttekintett klinikai vizsgálatok eredményeinek (1. táblázat) értékelésekor fontos tudni, hogy az obszervációs jellegű utánkötések számos vonatkozásban különböznek a tanulmány randomizált, kontrollált vizsgálati részétől. Érdemes azt is elemezni, hogy az utánkötés obszervációs adatgyűjtésének eredményei a számos biostatistikai bizonytalanság és zavaró körülmény ellenére miért termékenyítették meg mégis a klinikai gyakorlatot.

A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok és az obszervációs jellegű utánkötések jellegzetességei

Nevéből adódóan a randomizált vizsgálat esetében a betegek besorolása véletlenszerűen történik az aktív vagy az összehasonlító ágra. Az aktív ágon szereplő betegek a tesztelni kívánt gyógyszert kapják, a kontrollágon placebo vagy más gyógyszer szerepel. A kiindulási helyzetben (a besoroláskor) az aktív és az összehasonlító ágon szereplő betegek fontosabb klinikai és laboratóriumi adatai között statisztikailag értékelhető különbség nem szokott lenni. A vizsgálatok elsődleges célja a klinikai hatékonyság (diabetesben a glykaemiás kontroll és ezzel összefüggésben az idült szövődmények) megítélése, de természetesen regisztrálják a biztonságossággal összefüggő paramétereket is. Értelemszerűen a két vizsgálati ág glykaemiás kontrollja (átlagos HbA_{1c}-értéke) között jelentős különbség van. Ha etikailag lehetséges, placebokontrollos vizsgálatot terveznek, bár egyes esetekben éppen a két (olykor három) aktív kezelés összehasonlítása a cél. A betegek ellenőrzése előre tervezetten, megadott időpontokban történik, a vizsgálatot, az adatok megbízhatóságát rendszeresen ellenőrzik. Jellemző módon kettős vakvizsgálatra törekednek. Ha ez technikailag nem kivitelezhető, akkor legalább a kimeneteli események minősítése úgy zajlik, hogy az adott szakértői bizottság a beteg besorolását nem ismerheti. A cardiovascularis kimenetelt vizsgáló tanulmányokban a fokozott cardio-

vascularis kockázat napjainkban elfogadott általános kezelésére (statin, RAS-gátló, aspirin adása) kiemelt figyelem fordul. A cardiovascularis eseményeket általában összevontan értékelik. Az úgynevezett 3 pontos MACE (major adverse cardiovascular events) a cardiovascularis eredetű halálozás, a nem végzetes myocardialis infarctus és a nem végzetes stroke alakulását összevontan értékeli. Számos másodlagos végpontot is analizálnak, általában előre elhatározott (prespecified) alcsoport-analízisekre is sor kerül. Az adott kérdés megválaszolásához szükséges betegszámot és követési időt a statisztikusok előre megállapítják. A tanulmányt – a betegek biztonságát szem előtt tartva – erre a célra létrehívott, független szakértői bizottság időszakosan ellenőrzi. A vizsgálatot nemzetközi regiszterbe előre bejelentik (ez bárki számára szabadon hozzáférhető), ennek hiányában az eredményeket neves szaklapok nem fogják közölni. Értelemszerűen ebbe a regiszterbe a tanulmány eredményeit is feltöltik a zárást és a statisztikai értékelést követően. Legújabban a nyert eredeti adatok szabad hozzáférhetőségét is biztosítani szokták. A randomizált, kontrollált klinikai vizsgálatok eredményein alapulnak a szakmai irányelvek, miután azok a legmagasabb szintű tényt szolgáltatják a vizsgált kérdéssel kapcsolatban [2–4].

A randomizált, kontrollált vizsgálat zárásával a vizsgálat alatti intervenció befejeződik, a tanulmányból a betegek kilépnek, általában visszakerülnek az alapellátásba (természetesen maradhatnak szakellátásban, ha szükséges). Ha a vizsgálat az aktív ágon olyan terápiás eredménnyel zárul, ami a betegek számára előnyt jelent, akkor az összehasonlító ágon szereplő betegek számára ezt a terápiát a zárás után felajánlják. Ebből adódóan az utánkötés során már jellemző módon nincs különbség a két ágon megfigyelt glykaemiás kontroll (HbA_{1c}-érték) között.

A zárást követően megvalósított utánkötés megkezdésekor nincs ismételt randomizáció, az utánkötés során nincs előírt intervenció, kizárólag a vizsgálatban korábban szereplő betegek további sorsáról gyűjtenek adatokat. Általában az alaptanulmány szempontjából legfontosabb klinikai események (halál, cardiovascularis és microangiopathiás szövődmények, daganatos betegségek) előfordulását és az anyagcserehelyzetet jellemző HbA_{1c}-érték alakulását kísérik figyelemmel. A betegek vizsgálatára ritkábban kerül sor, előfordul, hogy a betegek sorsáról telefonon vagy kérdőív kiküldésével tájékoznak. Nem ritka, hogy az adatokat regiszterekből nyelik. A betegszám jellemző módon fokozatosan csökken, részben elhalálozás, kilépés, részben elérési nehézségek miatt. A klinikai eseményeket nem validálják. Miután ebben a periódusban a betegek gyógyszeres kezelése szabadon történik, az eredeti vizsgálati szerrel kapcsolatos *drop out*, illetve a fejlődés hozta új terápiával kapcsolatosan megvalósuló *drop in* esetek száma elég jelentős. Ez a körülmény zavarja az értékelést. Az utánkötés során az adatgyűjtés minősége, megbízhatósága tanulmányon-

1. táblázat | Obszervációs jellegű utánkövetéssel kiegészített randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok a diabetológiában

Randomizált, kontrollált vizsgálat	Vizsgálati ágak	Vizsgált populáció	Alapvizsgálat tartama (medián)	Publikáció éve	Utánkövetés	Utánkövetés tartama (medián)	Teljes követés tartama (medián)	Publikáció éve
DCCT	Intenzív vs. konvencionális inzulinterápia	1-es típusú diabetes	6,5 év	1993	EDIC		27 év*	2015
UKPDS	Intenzív vs. konvencionális kezelés	Újonnan felismert 2-es típusú diabetes	10 év	1998	UKPDS follow-up	6,8 év	16,8 év	2008
ADVANCE	Gliklazid alapú terápia vs. standard kezelés	2-es típusú diabetes	5,0 év	2008	ADVANCE-ON	5,4 év	9,9 év	2014
VADT	Intenzív vs. standard kezelés	2-es típusú diabetes	5,6 év	2009	VADT-F	6,0 év*	11,8 év*	2018
ACCORD hyperglykaemiás ág	Intenzív vs. standard kezelés	2-es típusú diabetes	3,5 év	2008	ACCORDION		7,7 év	2016
ACCORD Eye hyperglykaemiás ág	Intenzív vs. standard kezelés	2-es típusú diabetes	3,5 év	2010	ACCORDION Eye hyperglykaemiás ág	4,0 év	7,7 év	2016
PROactive	Pioglitazon vs. placebo**	2-es típusú diabetes	3,0 év	2005	PROactive follow-up	7,8 év*	10,7 év*	2016
ORIGIN	Glargin vs. placebo**	2-es típusú diabetes, prediabetes	6,2 év	2012	ORIGINALE	2,7 év	6,7 év	2016
Steno-2	Intenzív vs. konvencionális, multifaktoriális kezelés	2-es típusú diabetes, microalbuminuriával	7,8 év	1999	Steno-2 utánkövetés		21,2 év*	2016

*A leghosszabb követés tartama, ha több utánkövetéssel vizsgálati eredményt is közöltek.

**Placebót kaptak, de standard antidiabetikus kezelés mellett.

ként eltérő, de azok általában elmaradnak a randomizált, kontrollált tanulmányok precizitása mögött.

Az utánkövetéssel is rendelkező klinikai vizsgálatok statisztikai analizésére nincs előírás. Az utánkövetés során az eredetileg aktív ágon szereplő betegek adatait hasonlítják össze az eredetileg kontrollágon szereplő betegek adataival. A legtöbb információt az adná, ha külön az *in-trial*, külön a *post-trial* és összevontan az egész *trial* (*in-trial* + *post-trial*) alatti eredményeket megismerhetnénk. Az *in-trial* adatokat ismerjük, hiszen ezt közlik, az utánkövetéssel vizsgálatoknál azonban gyakran elmulasztják külön a *post-trial* adatok megadását, s csak az összevont, a teljes követés időtartamára vonatkozó statisztikai értékelést közlik.

Tanulságok

A klinikusok a hatékonysági vizsgálatok eredményeinek örültek, nemcsak az alapvizsgálati, hanem az utánkövetéssel eredmények is nagy presztízsű, magas impaktfaktorral rendelkező szaklapokban jelentek meg. Ugyanakkor látni kell, hogy az egyes tanulmányok közvetlen összehasonlításának nincsenek meg a feltételei, miután a vizs-

gálatok felépítése, kivitelezése, tartama, a beválasztott betegek klinikai jellemzői egymástól jelentősen különböztek.

A DCCT/EDIC nyomán megállapítható, hogy a metabolikus memória jelenségére 1-es típusú diabetesben mind a micro-, mind a macroangiopathiás szövődmények alakulása során számíthatunk. Nem ennyire egyöntetűek a 2-es típusú diabetesben végzett vizsgálatok eredményei. A vizsgálatok közül a UKPDS utánkövetése, az ADVANCE-ON, az ACCORDION Eye Study és a Steno-2 utánkövetése arra utal, hogy a metabolikus örökség jelenségével ebben a diabetestípusban a microangiopathiás (szemészeti és vese-) szövődmények terén számolhatunk. Ugyanakkor csak a UKPDS, a VADT és a Steno-2 utánkövetése dokumentálta a metabolikus örökségnek tulajdonítható cardiovascularis jellegű kockázatcsökkenését is. A UKPDS és a Steno-2 hosszú távú utánkövetése a mortalitás előnyös alakulását is detektálta. Elég általános jelenség, hogy a metabolikus memória/metabolikus örökség kedvező hatása a microangiopathiás szövődmények terén rövidebb utánkövetési idő kapcsán kimutatható, szemben a macroangiopathiás (cardiovascularis) szövődmények alakulásával, amelyek kedvező változásához sokkal több évre van szükség.

A metabolikus memória, metabolikus örökség fogalma beépült a napi beteggondozásba, az ezzel kapcsolatos eredményeket a szakmai közvélemény fontosnak tartja. Ez annak ellenére így van, hogy az utánkövetéses vizsgálatokkal kapcsolatban biostatistikai szempontból több zavaró körülmény jelenlétére számíthatunk.

Biostatistikai megfontolások

A dolgozat bevezetőjében említett jellegzetességeken túlmenően már az obszervációs utánkövetés kezdetekor számíthatunk részvételi, terápiás vagy diagnosztikus torzításra (*bias*). Nagy kérdés, hogy az utánkövetés során megfigyelt esetleges kedvező hatás csak *carry-on* effektust tükröz, vagy annak alakulása (nagysága) ezen túlnyúlva tényleg megfelel a memóriaeffektusnak. Egyes vizsgálatokban (UKPDS-metformin ág, Steno-2) a kis (és az utánkövetés során csökkenő) betegszám nehezíti a statisztikai értékelést. Mindezek bizonytalanná tehetik az utánkövetés végén talált eredményekből levonható következtetéseket. Ugyanakkor az is igaz, hogy az egyes dolgozatokban ma már követelmény a gyenge pontok (limitációk) megnevezése az olvasók korrekt tájékoztatása érdekében.

Klinikai megítélés

A klinikumban az obszervációs jellegű utánkövetések számos zavaró körülménye (limitációja) ellenére meghonosodott a metabolikus memória, a metabolikus örökség, tágabb értelemben véve a vascularis memória fogalma [5–9]. A napi gyakorlatban ez azt jelenti, hogy a diabetes felismerésétől kezdődően törekszünk a minél tökéletesebb glykaemiás kontroll elérésére, tudva azt, hogy ennek a ténykedésnek nemcsak közvetlen, hanem késői kedvező hatására is számíthatunk.

Nem vitás, hogy a klinikai bizonyítékokat a randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok eredményei szolgáltatják, ezen a téren értelemszerűen a legfontosabb az elsődleges klinikai végpont alakulása. Ugyanakkor az obszervációs jellegű utánkövetések is értékes adatokkal bővíthetik ismereteinket, mert azok hozzájárulhatnak a randomizált „*trial*-periódus” eredményeihez. Továbbá – számos gyenge pont (limitációk) ellenére – azok bővíthetik ismereteinket, és támogatják az idült diabeteses szövődeményekkel kapcsolatos józan elméleti megfontolásokat is. Eléggé kézenfekvő ugyanis (bár ez ma nem számít érvnek), hogy egy betegség (adott esetben a diabetes) kezdetétől megvalósított, megfelelő kezelése (jó anyagcsere- és cardiovascularis kontroll) előnyösebb, mint annak elmulasztása és későbbi időpontban kezdődő foganatosítása. Ennek a jelenségnek az előnyeit úgy aknázzhatjuk ki, ha minél korábban, a diabetes felismerésétől kezdődően jó glykaemiás kontrollt biztosítunk betegeink számára. Ugyanakkor azzal is tisztában kell lennünk, hogy létezik „rossz metabolikus memória (rossz metabolikus örökség)” is, ami azt jelenti, hogy az éveken ke-

resztül elhanyagolt glykaemiás kontroll után elkezdett megfelelő antihyperglykaemiás kezelés eredménye szerény lesz, vagy hiányzik. Összefoglalva azt lehet megfogalmazni, hogy a randomizált, kontrollált vizsgálatok utánkövetésének eredményeit – a statisztikai értékelhetőséget érintő kritikák ellenére – a szakmai közvélemény fontos adatoknak tekinti, és a levont következtetéseket (metabolikus memória, metabolikus örökség) a napi diabetológiai gyakorlatban alkalmazandónak tartja.

Mi várható?

A klinikai hatékonysági vizsgálatoktól eltérően a napjainkban zajló, hatásági előírás nyomán indított, cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok célja és módszertana merőben más. Alapvetően biztonságossági vizsgálatokról van szó, a forgalmazási engedélyhez elégséges az összehasonlító ágon szereplő placeboval szembeni non-inferioritás dokumentálása. Természetesen a szakmai közvélemény örült annak, ha az adott készítmény esetében a non-inferioritáson túlmenően superioritást is igazolni lehetett. Jellemző módon, a hatásági előírásnak megfelelően – a hatékonysági vizsgálatoktól eltérően – a vizsgálati ágak glykaemiás kontrollja terén az azonosság vagy legalábbis a nem túl nagy különbség elérésére törekedtek.

A napjainkban zajló cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok közül 2017-ig 10 fejeződött be (2. táblázat), így ma már a számos egyedi érdekesség mellett általánoságok is megfogalmazhatók [10, 11]. Ez utóbbiak között lehet említeni azt, hogy a vizsgálati kohorszok utánkövetésére nem került sor, s nincs semmilyen jel arra nézve sem, hogy ilyeneket szerveznének. A randomizált,

2. táblázat | Befejezett cardiovascularis biztonságossági klinikai tanulmányok 2017 végéig (hatástani csoportok szerint)

Hatástani csoport	Tanulmány neve	Vizsgált készítmény	Megjelenés éve
DPP-4-gátlók	SAVOR	Saxagliptin	2013
	EXAMINE	Alogliptin	2013
	TECOS	Szitagliptin	2015
GLP-1-mimetikumok	ELIXA	Lixisenatid	2015
	LEADER	Liraglutid	2016
	SUSTAIN-6	Semaglutid	2016
	EXSCCEL	Exenatid (heti egyszeri)	2017
SGLT-2-gátlók	EMPA-REG OUTCOME	Empagliflozin	2015
	CANVAS	Kanagliflozin	2017
Inzulin	DEVOTE	Inzulin degludek	2017

Az összehasonlító ágon placebo szerepelt, kivéve a DEVOTE vizsgálatot (ahol glargin 100 E/ml készítményt alkalmaztak).

DPP-4 = dipeptidil-peptidáz-4; GLP-1 = glükagonszerű peptid-1; SGLT-2 = nátrium-glükóz kotranszporter-2

kontrollált vizsgálati rész lezárásával ugyanis az eredeti cél (a hatósági előírásnak való megfelelés) teljesült. Non-inferioritás esetén nincs ok utánkövetésre, superioritás esetén sem lelhető fel olyan indok, ami utánkövetésre sarkallná az érintett gyártót. Így valószínű, hogy ezeknek a vizsgálatoknak utánkövetésére nem kerül sor. A vizsgálatoknak inkább az a jellegzetességük, hogy az alaperedmények közzlése után az eredeti kohorsz más szempontú analíziseit végzik el, a feltételezett patomechanizmus részleteinek feltárása, a regisztrált mellékhatások összefüggéseinek megismerése érdekében. Ezek az analízisek (amelyek lehetnek előre elhatározottak, vagy *post hoc* jellegűek) fontosak, mert értékes további információt szolgáltathatnak az adott készítmény jellegzetességeiről. Úgy látszik azonban, hogy a diabetológiában a cardiovascularis szövődmények alakulását megítélő randomizált, kontrollált, utánkövetéssel kiegészített hatékonysági vizsgálatok korszaka lezárult, ilyen jellegű újabb tanulmányokra a közeljövőben nem igazán számíthatunk.

Anyagi támogatás: A szerző nem részesült anyagi támogatásban.

A cikk végleges változatát a szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

Irodalom

- [1] Jermendy G. Randomized, controlled clinical trials with observational follow-up investigations for evaluating efficacy of antihyperglycaemic treatment. I. Main results of the studies. [Antihyperglycaemiás kezelés hatékonyságát megítélő randomizált, kontrollált klinikai tanulmányok obszervációs jellegű utánkövetései. I. A vizsgálatok fontosabb eredményei.] *Orv Hetil.* 2018; 159: 575–582. [Hungarian]
- [2] Decsi T. Evidence-based medicine. [A bizonyítékokon alapuló orvoslás.] Medicina Kiadó, Budapest, 2011. [Hungarian]
- [3] Jermendy G. Evidence-based medicine: experiences in the first 15 years. [Evidence-based medicine: az első tizenöt év tapasztalatai.] *LAM* 2007; 17: 154–159. [Hungarian]
- [4] Jermendy G. PROs and CONs for evidence-based medicine in diabetology. [Tényeken alapuló orvostudomány: fény- és árnyoldalak a diabetológiában.] *Diabetol Hung.* 2013; 21: 135–144.
- [5] Jermendy G. Metabolic memory in diabetes mellitus. [Metabolikus memória diabetes mellitusban.] *Magy Belorv Arch.* 2008; 61: 361–367. [Hungarian]
- [6] Jermendy G. Late effects of treatment for decreasing cardiovascular risk. “Cardiometabolic therapeutic memory” – a hypothesis. [A szív- és érrendszeri megbetegedések kockázatát csökkentő terápia késői hatásai. A kardiometabolikus terápias memória hipotézise.] *LAM* 2008; 18: 459–466. [Hungarian]
- [7] Jermendy G. Vascular memory – can we broaden the concept of the metabolic memory? *Cardiovasc Diabetol.* 2012; 11: 44.
- [8] Ceriello A. The emerging challenge in diabetes: the ‘metabolic memory’. *Vascul Pharmacol.* 2012; 57: 133–138.
- [9] Testa R, Bonfigli AR, Prattichizzo F, et al. The ‘metabolic memory’ theory and the early treatment of hyperglycemia in prevention of diabetic complications. *Nutrients* 2017; 9: 437. Doi: 10.3390/nu9050437.
- [10] Jermendy G. Cardiovascular safety of incretin-based antidiabetic treatment – results of completed clinical trials. [Az inkretintengelyen ható antidiabetikumokkal végzett cardiovascularis biztonságossági tanulmányok eddigi tapasztalatai.] *Orv Hetil.* 2016; 157: 603–610. [Hungarian]
- [11] Jermendy G. Cardiovascular safety trials in type 2 diabetes – experiences in the first 10 years. [Cardiovascularis biztonságossági vizsgálatok 2-es típusú diabetesben – az első 10 év tapasztalatai.] *Diabetol Hung.* 2017; 25: 185–194. [Hungarian]

(Jermendy György dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: gjermendy@mail.datanet.hu

„*Nihil aequè sanitatem impedit, quam remediorum crebra mutatio.*” (Seneca)
(A gyógyulást nem segíti elő az orvosok gyakori cserélgetése.)