



European Heart Journal
doi:10.1093/eurheartj/ehq370

KLİNİK ARAŞTIRMA

Avrupa sistematik koroner risk değerlendirme skoru $\geq 5\%$ veya Framingham riski $>20\%$ olan hastalarda birincil koruma için rosuvastatin: JUPITER çalışmasının Avrupa sağlık otoriteleri tarafından talep edilen *post hoc* analizleri

Wolfgang Koenig^{1*} ve Paul M Ridker²

¹ Department of Internal Medicine II - Cardiology, University of Ulm Medical Center, Albert-Einstein-Allee 23, D-89081 Ulm, Almanya ve ²Center for Cardiovascular Disease Prevention and Division of Cardiovascular Medicine, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA, ABD

Teslim tarihi: 1 Haziran 2010; gözden geçirilme tarihi: 16 Ağustos 2010; kabul tarihi: 9 Eylül 2010

Hedefler

Kısa bir süre önce Avrupa sağlık otoriteleri, JUPITER çalışması temelinde, genel riskin "yüksek" kabul edildiği hastalarda ilk majör kardiyovasküler olayların azaltılmasını hedefleyen birincil koruma olarak rosuvastatin kullanımını onaylamışlardır. Genel risk "yüksekliği", ya Framingham risk skorunun $>20\%$ ya da Avrupa sistematik koroner risk değerlendirme skorunun (SCORE) $\geq 5\%$ olması diye kabul edilmiştir. Ancak, bunların *post hoc* analizler olmaları nedeniyle, bugüne kadar klinik hekim topluluğu söz konusu alt grupları tanımlayan verilere erişim olanağı elde edememiştir.

Yöntemler ve sonuçlar

Lipoprotein kolesterol (LDL-K) değerlerinin 130 mg/dL (<3.4 mmol/L) olmasına karşılık, yüksek duyarlılıklı (hs, high-sensitivity) testle ölçülen C-reaktif protein düzeylerinin görünüşte yüksek olması nedeniyle vasküler risk artışı saptanmış ≥ 50 yaşındaki erkeklerden ve ≥ 60 yaşındaki kadınlardan oluşan, görünürde sağlıklı 17,802 katılımcı, günde 20 mg rosuvastatin veya plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiştir. Başlangıçta genel kardiyovasküler riski yüksek olan katılımcılar 10 yıllık Framingham risk skorunun $>20\%$ ya da SCORE riskinin $\geq 5\%$ olması temelinde belirlenmiştir. Framingham riski $>20\%$ olan katılımcıların medyan 1.8 yıllık (maksimum 5 yıllık) izlenmesi sırasında rosuvastatin ve plasebo gruplarındaki katılımcılarda miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm oranlarının, sırasıyla 1000 kişi-yıl başına 9.4 ve 18.2 olduğu saptanmıştır [tehlike oranı (HO, hazard ratio): 0.50, %95 güven aralığı (GA): 0.27-0.93, $P = 0.028$]. SCORE riski $\geq 5\%$ olan katılımcılarda bunlara karşılık gelen değerler ise ≥ 65 yaş için risk çıkarsaması yapılan modelde 6.9 ve 12.0 (HO: 0.57, %95 GA: 0.43-0.78, $P = 0.0003$), yaş için risk tavanının 65 yaş kabul edildiği modelde ise 5.9 ve 12.7 olmuştur (HO: 0.47, %95 GA: 0.32-0.68, $P < 0.0001$).

Yorum

Genel kardiyovasküler riskleri yüksek olan (10 yıllık Framingham risk skorunun $>20\%$ ya da SCORE riskinin $\geq 5\%$ olması temelinde) ve hs C-reaktif protein değerleri yüksek çıkan, buna karşılık LDL-K değerleri farmakolojik tedavi gerektirmeyen hastalara birincil koruma amacıyla uygulanan 20 mg rosuvastatin tedavisiyle majör kardiyovasküler olaylarda anlamlı azalma sağlanmıştır. ClinicalTrials.gov çalışma numarası: NCT00239681

Anahtar Sözcükler Rosuvastatin • Koroner kalp hastalığı • C-reaktif protein • Yüksek risk

Giriş

JUPITER (Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin, Koruma Amacıyla Statin Kullanımının Ge-

rekçesi: Rosuvastatinin Değerlendirildiği Girişim Çalışması), düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol) düzeyi 130 mg/dL'nin (3.4 mmol/L) altında olmakla birlikte, yüksek duyarlılıklı (hs, high-sensitivity) C-reaktif protein düzeyinin yük-

*Yazışma adresi. Tel: +49 731 500 45001, Faks: +49 731 500 45021, E-posta: wolfgang.koenig@uniklinik-ulm.de

Avrupa Kardiyoloji Derneği adına yayımlanmıştır. Bütün hakları saklıdır. © Yazar 2010. İzin için şu e-posta adresine başvurulmalıdır: journals.permissions@oxfordjournals.org. Bu makalenin çevrimiçi versiyonu açık erişim modeliyle yayımlanmıştır. Özgün yazarlara gerektiği gibi ve tam olarak atıfta bulunma koşuluyla, kullanıcılar bu makalenin açık erişim versiyonunu ticari olmayan amaçlarla kullanma, çoğaltma, dağıtma ya da sergileme hakkı tanınmıştır; özgün yayım yeri olarak Journal, Learned Society ve Oxford University Press anımlı ve alıntılarla ilgili doğru ayrıntılar verililmelidir; daha sonra bütünü değil de yalnızca bir bölümü çoğaltılan ya da sergilenen ya da türetilmiş çalışma olarak sunulan makalelerde bunun açıkça belirtilmesi gerekmektedir. Ticari amaçlı yeniden kullanımlar için, şu adrese başvurulmalıdır: journals.permissions@oxfordjournals.org.

sek olması nedeniyle yüksek kardiyovasküler risk altındaki hastalarda rosuvastatin ile ilk majör kardiyovasküler olayların azalıp azalmadığını araştırmak üzere tasarlanmıştır.¹ Daha önce bildirildiği gibi, medyan 1.9 yıllık (maksimum 5 yıllık) izleme ardından, rosuvastatin kullanımının miyokard infarktüsünde %54 azalma, inmede %48 azalma, revaskülarizasyonda %46 azalma, venöz tromboemboli olaylarında %43 azalma, toplam mortalitede ise %20 azalma ile bağlantılı olduğu belirlenmiştir.^{1,2} Bu temelde, ABD Gıda ve İlaç Dairesi, (FDA) JUPITER çalışması katılım koşullarına uygun, hs C-reaktif protein düzeyi yüksek olan ve ayrıca en az bir risk faktörü bulunan hastalarda kardiyovasküler olaylardan birincil korumada rosuvastatin kullanımını onaylamıştır.³ Öte yandan, Hollanda Tıp Ajansı (MEB) ve diğer 18 Avrupa sağlık otoritesi tarafından rosuvastatin, çalışma alt grubundaki katılımcılarda kullanılması için onaylanmıştır. Bu alt gruptaki katılımcılar da, ya 10 yıllık Framingham risk skorunun >%20 olmasına ya da tahmini sistematik koroner risk değerlendirilmesi (SCORE, systematic coronary risk evaluation) riskinin \geq %5 olmasına dayanılarak "yüksek riskli" sayılmıştır.⁴ JUPITER çalışmasının tasarımı bu ölçütlerin hiçbirinin temel alınmadığı göz önünde tutularak, Avrupalı hekimler için yararlı olabileceği düşüncesiyle bu yarıda, daha önce yayımlanmamış *post hoc* veriler sunulmaktadır.

Yöntemler

JUPITER, 26 ülkede bulunan ve LDL-K değeri 130 mg/dL'nin altında, C-reaktif protein değeri ise \geq 2 mg/L olan, görünüşte sağlıklı \geq 50 yaşındaki erkekler ile \geq 60 yaşındaki kadınların dahil edildiği, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmadır. 2003'te yürürlükte olan kılavuza göre bu katılımcılarda statin tedavisi endikasyonu yoktur ama bu kişiler, sistemik enflamasyon nedeniyle yüksek kardiyovasküler risk altındadır.⁵

Çalışma protokolü, işlemler ile klinik son noktaları doğrulamada ve istenmeyen olayları kesinleştirmede kullanılan yöntemler daha önce bütün ayrıntılarıyla yayımlanmıştır.^{1,6} Çalışmadan dışlanma ölçütleri, tarama öncesindeki 6 hafta içinde herhangi bir lipid düşürücü tedavi kullanmış olmak, halen post-menopozal hormon replasman tedavisi kullanıyor olmak, hepatik işlev bozukluğu kanıtları bulunması, serum kreatinin düzeyinin $>$ 177 μ L/L olması, diabetes mellitus, kardiyovasküler ya da serebrovasküler olay öyküsü, artrit, lupus ya da enflamatuvar barsak hastalığı gibi kronik enflamatuvar durumlar ya da çalışmanın güvenilirliğini ya da başarıyla tamamlanmasını tehlikeye atacak diğer ciddi tıbbi durumlar bulunmasıdır.

Katılım koşullarına uygun olma potansiyeli taşıyan katılımcılara 4 haftalık bir alıştırmaya evresi uygulanmıştır; tedaviye $>$ %80 uyum gösteren katılımcılar daha sonra günde 20 mg rosuvastatin ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmiş ve miyokard infarktüsü, inme, arteriyel revaskülarizasyon, kararsız angina ya da kardiyovasküler nedenlere bağlı doğrulanmış ölümlü kapsayan bileşik birincil son nokta-nın gerçekleşmesi açısından izlenmiştir. Birincil son noktalar bağımsız bir son nokta komitesi tarafından değerlendirilerek onaylanmıştır. Bütün nedenlere bağlı mortalite, miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm, ölümcül olan ya da olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olan ya da olmayan inme değerlendirmelerinin özellikleri önceden belirlenmiştir.

Çalışmanın izleme planında, Lan-DeMets yaklaşımıyla belirlenen O'Brien-Fleming çalışmayı durdurma sınırlarının temel alındığı iki ara etkinlik analizi yapılması öngörülmüştür. Yapılan ilk planlı etkinlik değerlendirmesinde bu sınırlar aşılmış ve 29 Mart 2008'de bağımsız veri ile güvenilirlik izleme kurulu tarafından çalışmanın durdurulması tavsiye edilmiştir. Yürütme kurulu bu tavsiyeyi kabul etmiştir ve so-

nuçları burada yayımlanan analize yalnızca 30 Mart 2008 tarihinden önce gerçekleşen majör kardiyovasküler olaylar dahil edilmiştir. Her katılımcının çalışma uygulamasının kapatılma vizesine ve ilacının kesilmesine kadar, istenmeyen olay ve bütün nedenlere bağlı mortalite bildirimlerinde körleştirme uygulaması sürdürülmüştür.

Klinik hekimler tarafından sözlü olarak bildirilen istenmeyen olaylar, otomatik bir sistemle Medical Dictionary for Regulatory Activities'de (MedDRA) tercih edilen terimler⁷ temelinde kodlanmış ve eğitilmiş kodlayıcılar tarafından gözden geçirilmiştir. Bu yazıda, tedaviyle ortaya çıkan, başka bir deyişle randomizasyondan sonra başlayan ya da kötüleşen istenmeyen olaylar bildirilmektedir.

Katılımcılardan başlangıçta, daha sonra yılda bir kez ve son ziyarette lipid profilleri için, açlık kan örnekleri alınmıştır. Alanin aminotransferaz başlangıçta, randomizasyondan 3 ve 6 ay sonra, daha sonra yılda 2 kez ve son ziyarette değerlendirilmiştir. Serum kreatinin başlangıçta, randomizasyondan 1 yıl sonra ve son ziyarette değerlendirilmiştir. Glomerüler filtrasyon hızının hesaplanmasında Modification of Diet in Renal Disease (Böbrek Hastalığında Diyet Değişiklikleri) çalışması denklemi kullanılmıştır.⁸

İstatistiksel analizler

Avrupa sağlık otoriteleri için yapılan *post hoc* analizlerle tutarlılığı sağlamak için, bütün çalışma katılımcıları, Framingham risk skoru⁹ ve Avrupa SCORE risk algoritması¹⁰ temelinde 10 yıllık genel risk tahminlerine göre sınıflandırılmıştır. Framingham risk skorunda yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, kan basıncı ve total ile yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-K) değerleri temelinde 10 yıllık miyokard infarktüsü/koroner ölüm riski hesaplanmakta, SCORE algoritmasında ise yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, sistolik kan basıncı, total kolesterol ve coğrafi bölge temelinde 10 yıllık genel kardiyovasküler ölüm riski hesaplanmaktadır. Bölgesel riskte her katılımcının çalışmaya kaydedildiği ülke temel alınmıştır; Belçika, Kanada, Şili, İsrail, Meksika, Hollanda ve İsviçre'de kaydedilen katılımcılar düşük riskli olarak sınıflandırılmıştır. Arjantin, Brezilya, Bulgaristan, Kolombiya, Kosta Rika, Danimarka, El Salvador, Estonya, Almanya, Norveç, Panama, Polonya, Romanya, Rusya, Güney Afrika, Birleşik Krallık, ABD, Uruguay ve Venezuela'dan kaydedilen katılımcılar ise yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır.

SCORE modeli 45-64 yaş arasındaki kişilerle sınırlandırılmıştır. JUPITER çalışmasında katılımcıların büyük bir bölümünün ($n = 10,237$) 65 yaşın üzerinde olması nedeniyle, 65 yaş ve üzerindeki katılımcılarda çıkarsama yoluyla yaşa bağlı riskin hesaplandığı değiştirilmiş bir SCORE versiyonu kullanılmıştır (çıkarsamalı model). Çıkarsamada, 65 yaş ve üzeri kişilerle ilgili algoritma temelinde yaşın kardiyovasküler ölüm riskine katkısı belirlenmiştir. Çıkarsamalı model, Avrupa CRESTOR Kısa Ürün Bilgisi'nde atıfta bulunulan modeldir.⁴ Ayrıca, 65 yaş tavanlı SCORE algoritmasının (tavanlı [capped] model) kullanıldığı bir analiz de yapılmış ve bu analizde 65 yaş ve üzerindeki bütün katılımcılarda 64 yaş için geçerli risk temel alınmıştır. Bu daha konservatif yaklaşımla yüksek riskli sayılan katılımcı sayısı daha düşük olmuştur; JUPITER çalışmasında SCORE riski \geq %5 olan katılımcı yüzdesi, çıkarsamalı model kullanıldığında %52'ye, tavanlı modelde %35 olmuştur. SCORE riski $<$ %5 olan katılımcılarla ilgili analizler Ek verilerde sunulmaktadır.

Çalışmada tedavi yönelimli analiz temel alınmıştır. Tehlike oranları (HO) ve %95 güven aralıkları (GA) Cox oranlı tehlike modelleri yardımıyla hesaplanmıştır. Lipoprotein ve hs C-reaktif protein düzeylerindeki değişiklikler Wilcoxon işaretli sıra testiyle karşılaştırılmıştır. Başlangıçtaki hs C-reaktif protein değerleri, her hastanın tarama ve randomizasyon görüşmelerinde saptanan değerlerin ortalaması alınarak hesaplanmıştır. Analizlerde SAS versiyon 8.2 (SAS Institute, Inc., Cary, NC, ABD) yazılımı kullanılmıştır.

Sonuçlar

JUPITER çalışmasına (6515'i Avrupa'dan olmak üzere) 17,802 erkek ve kadın kaydedilmiş ve günde 20 mg rosuvastatin ya da plasebo gruplarına 8901'er katılımcı randomize edilmiştir. Başlangıç değerlendirmesinde, miyokard infarktüsü/koroner ölüm için 10 yıllık Framingham riskinin %20'nin üzerinde olması temel alındığında, kohortun %9'u ilk kardiyovasküler olay için "yüksek riskli" sayılmıştır; 10 yıllık SCORE kardiyovasküler ölüm riskinin %5 ya da daha yüksek olması temel alındığında ise, kohortta "yüksek riskli" sayılanların oranı çıkarılmalı modelde %52, tavanlı SCORE modelinde ise %35 olmuştur. Tabloda bu yüksek riskli katılımcıların tedavi grupları temelinde başlangıç özellikleri gösterilmektedir (Tablo 1). Bekleneceği gibi, JUPITER kohortunun bütünüyle karşılaştırıldığında yüksek riskli katılımcılar, görece daha ileri yaşta, daha sıklıkla erkektir ve bu grupta sigara içme, hipertansiyon ile HDL-K düzeyinin düşük olma olasılığı daha yüksektir. Framingham ile SCORE gruplarındaki yüksek riskli katılımcılar arasındaki farklar, risk algoritmalarına dahil edilen katılımcı özelliklerine ve bu özelliklerin tek tek katılımcıların tahmini genel kardiyovasküler risk değerlerine hangi ağırlıkta yansıtıldığına bağlı olarak değişmektedir. Özellikle, yüksek riskli Framingham katılımcılarına arasında metabolik sendrom daha yaygındır.

JUPITER kohortunun bütününde, plasebo ile karşılaştırıldığında, rosuvastatin ile LDL-K düzeyinde %50, trigliseridde %17, hs C-reaktif protein düzeyinde de %37 azalma olmuş, HDL-K düzeyi ise %4 artmıştır (başlangıç ile 1. yılın sonuna kadar hepsi için $P < 0.001$).¹ Yüksek riskli gruplarda rosuvastatinin lipoproteinler ve hs C-reaktif protein üzerindeki etkileri kohortun bütününde gözlemlenen değer-

lere benzemektedir (Tablo 2) ve LDL-K, trigliserid ve hs C-reaktif protein düzeylerinde anlamlı azalmalar (hepsi için plasebo ile karşılaştırıldığında $P < 0.0001$) ve HDL-K değerinde anlamlı artışlar olduğu gözlemlenmektedir ($P < 0.0001$).

Çalışmanın kapanma aşamasında (medyan izleme süresi 1.8 yıl; maksimum izleme süresi ise 5 yıl), rosuvastatin grubuna randomize edilmiş yüksek riskli katılımcılarda miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm görülme oranı plaseboya göre daha düşüktür (Framingham risk skorunun >20 olması durumunda HO: 0.50, %95 GA: 0.27–0.93; SCORE riskinin ≥ 5 olmasının öngörüldüğü çıkarılmalı modelde HO: 0.57, %95 GA: 0.43–0.78; SCORE riskinin ≥ 5 olmasının öngörüldüğü tavanlı modelde ise HO: 0.47, %95 GA: 0.32–0.68; Şekil 1, Tablo 3). Rosuvastatin ile miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölümden azalma oranları, Framingham risk skoru %20'nin üzerinde ve altında olan katılımcılarda (etkileşim için $P = 0.95$) ya da SCORE riski %5'in üzerinde ve altında olan katılımcılarda (etkileşim için, tavanlı modelde $P = 0.37$, çıkarılmalı modelde 0.25) birbirine benzemektedir.

Rosuvastatin ile SCORE ≥ 5 grubundaki katılımcılarda (hem çıkarılmalı modelde, hem de tavanlı modelde; Tablo 3, Şekil 2) miyokard infarktüsü/inme/arteriyel revaskülarizasyon/kararsız angina/kardiyovasküler ölüm birincil bileşik son noktasında ve ölümcül olan ve olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olan ve olmayan inme oranlarında anlamlı azalma sağlanmış, tavanlı SCORE modelinde de bütün nedenlere bağlı mortalite anlamlı ölçüde azalmıştır (Tablo 3).

Yüksek riskli katılımcılarda cinsiyet, yaş, ırk/etnik köken, hipertansiyon, sigara içme, aile öyküsünde erken koroner kalp hastalığı bulunup bulunmamasını ve başlangıç HDL-K ya da C-reaktif protein değerlerini

Tablo 1 Framingham risk skoru ya da sistematik koroner risk değerlendirme skoru algoritması temelinde tanımlanmış 10 yıllık tahmini riske göre başlangıç özellikleri

	Kohortun bütünü	10 yıllık Framingham riski >20		10 yıllık SCORE riski ≥ 5			
				Çıkarılmalı model		Tavanlı (capped) model	
		Rosuvastatin	Plasebo	Rosuvastatin	Plasebo	Rosuvastatin	Plasebo
<i>n</i>	17 802	786	772	4619	4683	3130	3177
Yaş (yıl)	66	74	74	70	70	67	67
Kadın (%)	38	17	15	32	31	12	11
İrk ya da etnik grup (%)							
Beyaz	71	68	67	72	72	74	74
Siyah	13	15	14	14	14	14	14
Hispanik	13	14	17	10	10	7	7
Diğer	4	2	2	2	3	4	4
Hipertansiyon (%)	57	87	86	67	67	69	68
Halen sigara içenler (%)	16	32	31	21	22	30	31
Aile öyküsünde erken KKH ^a (%)	12	8	11	10	10	10	10
HDL-K <1.0 mmol/L (40 mg/dl) (%)	23	60	60	22	22	24	24
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28	28	28	28	28	28	28
Metabolik sendrom ^b (%)	41	68	69	41	41	40	40
10 yıllık Framingham risk skoru	10	25	25	16	16	16	16
10 yıllık SCORE risk	5	14	14	9	9	10	10

Değerler medyan ya da *n* (%) olarak sunulmuştur. SCORE, sistematik koroner risk değerlendirmesi; KKH, koroner kalp hastalığı; HDL-K, yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol.

^aBirinci dereceden bir erkek akrabada 55 yaşından önce, birinci dereceden bir kadın akrabada da 65 yaşından önce KKH.

^bMetabolik sendrom sunlardan üçü ya da daha fazlası bulunması şeklinde tanımlanmaktadır: bel çevresi >102 cm (erkek) ve 89 cm (kadın); trigliseridler ≥ 150 mg/dL; HDL-C <40 mg/dL (erkek) ve 50 mg/dL (kadın); kan basıncı ≥ 85 mmHg diyastolik ya da 130 mmHg sistolik ya da hipertansiyon nedeniyle tedavi görüyor olmak; açlık kan şekeri ≥ 101 mg/dL.

Tablo 2 Yüksek riskli alt gruplarda lipoprotein ve yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein düzeyleri

	10 yıllık Framingham riski >%20		10 yıllık SCORE riskli \geq 5			
	Rosuvastatin	Plasebo	Çıkarısal model		Tavanlı (capped) model	
			Rosuvastatin	Plasebo	Rosuvastatin	Plasebo
LDL-K (mg/dL)						
Başlangıç	108 (97-120)	108 (97-120)	108 (97-120)	108 (97-120)	108 (97-120)	108 (97-120)
1. yıl sonu	50 (43-74)	108 (93-124)	54 (43-70)	108 (93-124)	54 (43-74)	108 (93-124)
Değişiklik %'si	-51	0	-49	+2	-49	+2
P değeri	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
HDL dışı kolesterol (Non-HDL-C) (mg/dL)						
Başlangıç	143 (128-155)	143 (128-155)	135 (120-150)	135 (120-147)	135 (120-147)	135 (120-147)
1. yıl sonu	77 (66-101)	139 (124-159)	77 (62-97)	135 (116-155)	77 (66-97)	135 (116-155)
Değişiklik %'si	245	0	-43	+2	-42	+2
P değeri	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
HDL-K (mg/dL)						
Başlangıç	40 (35-43)	40 (35-43)	50 (43-62)	50 (43-62)	46 (40-58)	46 (40-58)
1. yıl sonu	43 (40-50)	40 (35-46)	50 (43-66)	50 (43-62)	50 (43-62)	50 (43-62)
Değişiklik %'si	+9	+3	+6	0	+6	0
P değeri	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
Trigliserid (mg/dL)						
Başlangıç	66 (50-97)	66 (46-97)	50 (35-74)	50 (35-74)	43 (31-62)	50 (40-74)
1. yıl sonu	50 (40-70)	62 (46-93)	43 (31-58)	50 (40-70)	50 (35-74)	50 (35-74)
Değişiklik %'si	-22	23	-16	0	-16	+1
P değeri	<0.0001		<0.0001		<0.0001	
hs C-reaktif protein (mg/L)						
Başlangıç	4.6 (3.0-7.9)	4.6 (3.1-7.8)	4.2 (2.9-7.1)	4.4 (2.9-7.3)	4.2 (2.8-6.9)	4.4 (2.9-7.2)
1. yıl sonu	2.5 (1.3-4.8)	3.7 (2.3-6.7)	2.3 (1.3-4.6)	3.6 (2.0-6.4)	2.2 (1.2-4.5)	3.5 (2.0-6.4)
Değişiklik %'si	-49	-17	-46	-21	-46	-21
P değeri	<0.0001		<0.0001		<0.0001	

Değerler medyan (dörtte birlik bölümler aralığı) ya da medyan (%) olarak sunulmuştur; SCORE, sistematik koroner risk değerlendirme; LDL-K, (low-density lipoprotein kolesterol) düşük dansiteli lipoprotein kolesterol; HDL-K, (high-density lipoprotein kolesterol) yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol; hs, (high sensitivity) yüksek duyarlılık.

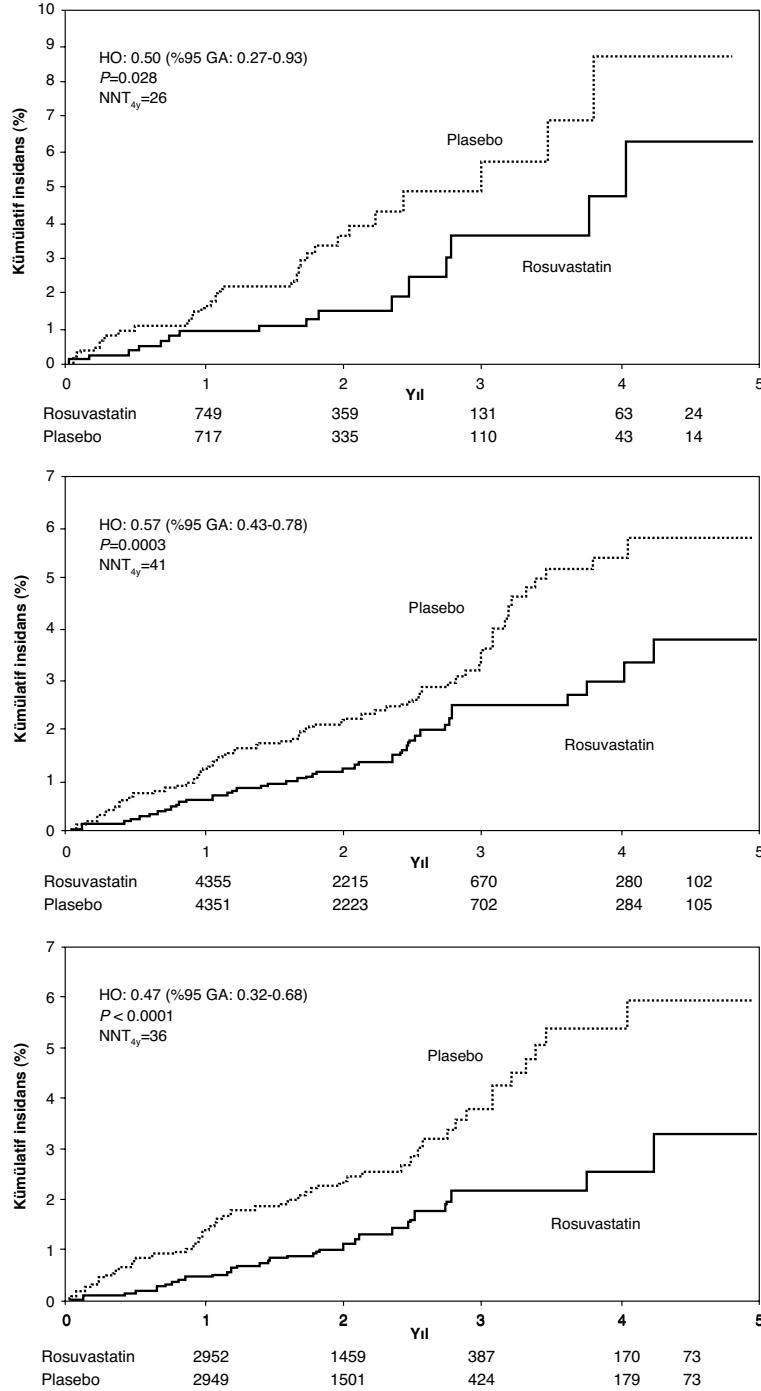
temel alan farklı alt gruplarda miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm son noktası için heterojenliğe işaret eden kanıt elde edilmemiştir (Şekil 3). Başlangıçta vücut kitle indeksinin >30 kg/m² olduğu katılımcılarda rosuvastatin tedavisiyle sağlanan yararın obez olmayan katılımcılardan daha düşük olduğu düşünülmüş, ancak tedavi grubu ile vücut kitle indeksi arasındaki bu etkileşim JUPITER kohortunun bütününde gözlemlenmediği için bu düşüncenin gerçek olmaktan çok görünürde bir izlenim olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Rosuvastatin ile plasebo gruplarındaki yüksek riskli katılımcılarda ciddi istenmeyen olay bildirim sıklığı birbirine benzerdir (Tablo 4). Framingham risk skoru >20 olan katılımcılarda (rosuvastatin %5.9 ve plasebo %5.3) ve SCORE riskli ≥ 5 olan katılımcılarda, rosuvastatin grubunda miyalji bildirimlerinin biraz daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (çıkarsamalı modelde rosuvastatin %7.9, plasebo %6.5; tavanlı modelde ise sırasıyla %7.4 ve %5.8). İki tedavi grubunda bildirilen miyopati, miyozit ve rabdomiyoliz sıklıkları arasında herhangi bir fark yoktur. JUPITER kohortunun bütününde, hakem doğrulaması yapılmayan bir sonlanım olan araştırmacı tarafından bildirilen diyabet sıklığı, rosuvastatin grubunda daha yüksektir (rosuvastatin %3.0, plasebo %2.4; $P = 0.01$).¹ Rosuvastatin tedavisi alan yüksek riskli katılımcılarda ara-

tırmacı tarafından bildirilen diyabet sıklığı tutarlı bir biçimde daha yüksek değildir (Framingham risk skoru >20 olan katılımcılarda HO: 0.70, %95 GA: 0.41-1.19, $P = 0.19$; çıkarsamalı SCORE riskli ≥ 5 olan katılımcılarda HO: 1.11, %95 GA: 0.86-1.43, $P = 0.43$; tavanlı SCORE risk modelinde HO: 0.99, %95 GA: 0.72-1.36, $P = 0.95$). Randomizasyondan 2 yıl sonra, rosuvastatin grubunda glikozillenmiş hemoglobin oranındaki artış plaseboya göre %0.1 daha fazladır (yüksek riskli gruplarda plasebo ile karşılaştırıldığında $P < 0.001$). Bununla birlikte, tedavi sırasındaki açlık glukoz düzeyleri iki tedavi grubunda birbirine benzerdir (plasebo grubuyla karşılaştırıldığında Framingham risk skoru >20 olan katılımcılarda $P = 0.95$; çıkarsamalı SCORE riskli ≥ 5 olan katılımcılarda $P = 0.19$; tavanlı SCORE modelinde $P = 0.52$).

Tartışma

JUPITER çalışmasında, 2003 yılında yürürlükte olan kılavuza^{9,11} göre tedavi uygulanması gerekmeyen, ancak yaş ve yüksek hs C-reaktif protein düzeyi temelinde kardiyovasküler risk altında olan bir toplulukta, günde 20 mg rosuvastatinin majör kardiyovasküler olaylar



Şekil 1 Yüksek riskli katılımcılarda miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm kümülatif insidansı. Şekillerde 10 yıllık Framingham risk skoru >20 (üst grup), çıkarsamalı modelde 10 yıllık sistematik koroner risk değerlendirme skoru ≥5 (orta grup), tavanlı modelde 10 yıllık sistematik koroner risk değerlendirme skoru ise ≥5 olan (alt grup) gruplarda, tedavi grubuna göre miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm kümülatif insidansı gösterilmektedir. NNT, (number needed to treat) tedavi edilmesi gereken hasta sayısı.

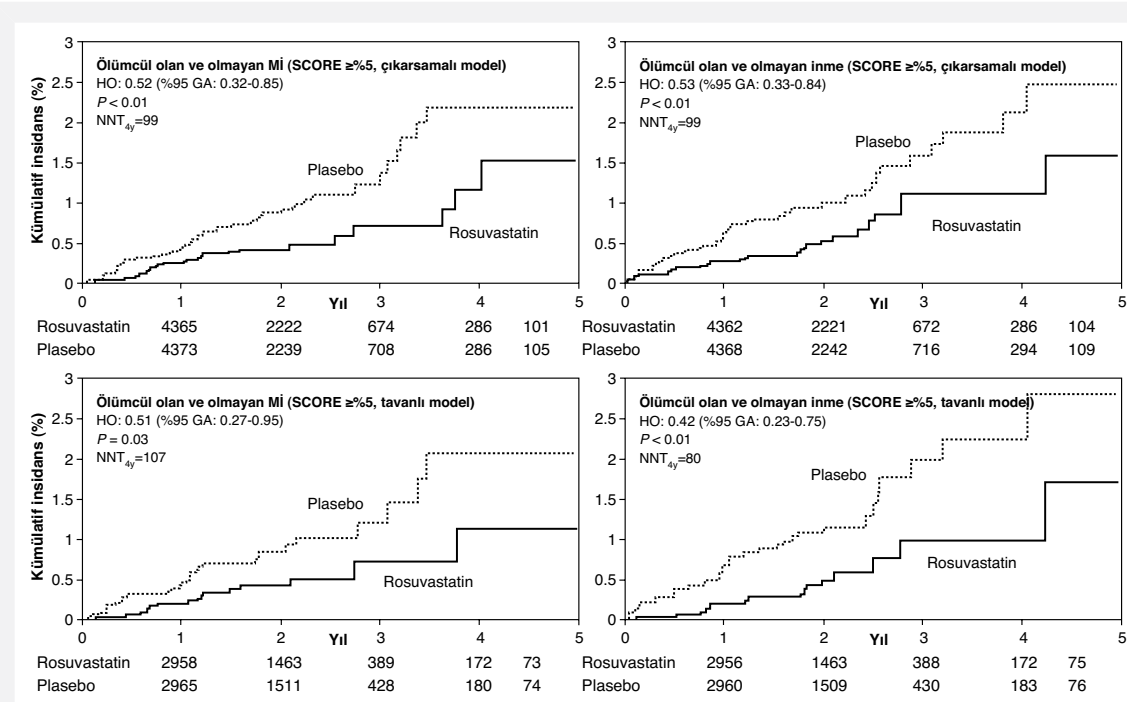
Tablo 3 Yüksek riskli alt gruplarda majör kardiyovasküler olaylar ve bütün nedenlere bağlı mortalite

	Rosuvastatin		Plasebo		MRA	HO (%95 GA)	P değeri
	Olay sayısı	Olay oranı ^a	Olay sayısı	Olay oranı ^a			
JUPITER kohortunun bütünü (n = 8901 rosuvastatin, 8901 plasebo)							
Birincil son nokta	142	7.7	251	13.6	5.9	0.56 (0.46–0.69)	<0.0001
Mİ/inme/KV ölüm	83	4.5	157	8.5	4.0	0.53 (0.40–0.69)	<0.0001
Toplam mortalite	198	10.0	247	12.5	2.5	0.80 (0.67–0.97)	0.02
Başlangıçta Framingham >%20 (n = 786 rosuvastatin, 772 plasebo)							
Birincil son nokta	29	17.2	38	24.1	6.9	0.70 (0.43–1.14)	0.155
Mİ/inme/KV ölüm	16	9.4	29	18.2	8.8	0.50 (0.27–0.93)	0.028
Toplam mortalite	31	17.2	40	23.6	6.3	0.73 (0.46–1.17)	0.193
Başlangıçta SCORE ≥%5 (çıkarsamalı model; n = 4619 rosuvastatin, 4683 plasebo)							
Birincil son nokta	111	11.5	183	18.8	7.3	0.61 (0.48–0.78)	<0.0001
Mİ/inme/KV ölüm	67	6.9	118	12.0	5.1	0.57 (0.43–0.78)	0.0003
Toplam mortalite	149	14.4	185	17.5	3.2	0.82 (0.66–1.02)	0.076
Başlangıçta SCORE ≥%5 (yaş tavanı 65; n = 3130 rosuvastatin, 3177 plasebo)							
Birincil son nokta	71	11.1	130	20.1	9.0	0.56 (0.42–0.74)	<0.0001
Mİ/inme/KV ölüm	38	5.9	83	12.7	6.9	0.47 (0.32–0.68)	<0.0001
Toplam mortalite	97	15	135	20.6	5.6	0.74 (0.57–0.96)	0.022

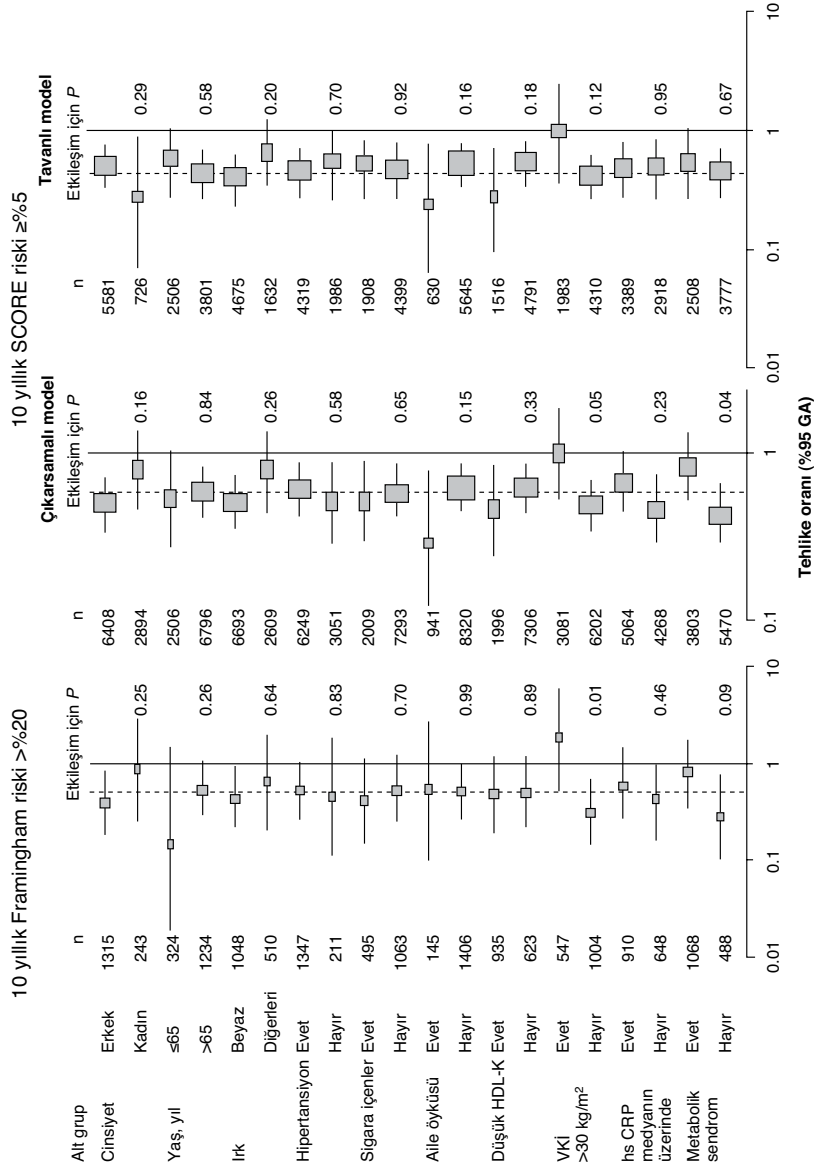
Mİ, miyokard infarktüsü; KV, kardiyovasküler; HO, (hazard ratio) tehlike oranı; GA, güven aralığı; SCORE, sistematik koroner risk değerlendirme; MRA, mutlak risk azalması. Birincil son nokta, ilk Mİ/inme/kardiyovasküler ölüm/arteriyel revaskülarizasyon/kararsız angina olayına kadar geçen süre.

JUPITER kohortunun bütününe ait veriler kaynak 1'den alınmıştır. Çıkarsamalı ve tavanlı SCORE modelleri 'Yöntemler' bölümünde tanımlanmıştır.

^aDeğerler 1000 kişi yıl olarak verilmiştir.



Şekil 2 Yüksek riskli katılımcılarda ölümcül olan ve olmayan miyokard infarktüsü ve inme kümülatif insidansı. Ölümcül olan ve olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül olan ve olmayan inme kümülatif insidansları 10 yıllık sistematik koroner risk değerlendirme skoru ≥%5 olan katılımcılarda çıkarsamalı (üst grup) ve tavanlı modellerle (alt grup) verilmiştir.



Şekil 3 Yüksek riskli katılımcılarda başlangıç özelliklerine göre rosuvastatinin miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm üzerindeki etkileri. Framingham risk skoru >%20 ve (çıkarsamalı ve tavanlı modellerde), sistematik koroner risk değerlendirme skoru \geq %5 olan katılımcılarda plaseboyla karşılaştırılmalı olarak rosuvastatin için tehlike oranları ve %95 güven aralıkları. Nokta tahmin dörtgeninin büyüklüğü klinik olay sayısı ile orantılıdır. Kesikli dikey çizgi, çalışma kohortunun bütünündeki görece risk azalmasını göstermektedir. Bileşik son nokta ve her alt gruptaki kategoriler arasındaki etkileşim test edilmediği saptanan P değerleri de verilmiştir.

Tablo 4 Yüksek riskli gruplarda istenmeyen olaylar ve laboratuvar anormallikleri

	Framingham riski >%20		SCORE riskli ≥%5			
	RSV	Plasebo	Çıkarısalı model		Tavanlı (capped) model	
			RSV	Plasebo	RSV	Plasebo
<i>n</i>	786	772	4619	4683	3130	3177
Herhangi bir istenmeyen olay	626 (79.6)	617 (79.9)	3681 (79.7)	3704 (79.1)	2490 (79.6)	2510 (79.0)
Herhangi bir ciddi istenmeyen olay	154 (19.6)	153 (19.8)	855 (18.5)	878 (18.7)	544 (17.4)	587 (18.5)
Kas semptomları						
Miyalji	46 (5.9)	41 (5.3)	363 (7.9)	303 (6.5)	233 (7.4)	183 (5.8)
Miyozit	0	1 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	3 (0.1)	2 (0.1)
Miyopati	0	0	0	1 (0)	0	1 (0)
Rabdomiyoliz	0	0	1 (0)	0	1 (0)	0
Yeni tanı konulmuş kanser	35 (4.5)	39 (5.1)	195 (4.2)	212 (4.5)	116 (3.7)	145 (4.6)
Kanserden ölüm	9 (1.1)	11 (1.4)	29 (0.6)	48 (1.0)	19 (0.6)	40 (1.3)
Gastrointestinal bozukluk	206 (26.2)	214 (27.7)	1184 (25.6)	1175 (25.1)	763 (24.4)	737 (23.2)
Renal bozukluk	100 (12.7)	87 (11.3)	487 (10.5)	523 (11.2)	355 (11.3)	354 (11.1)
Hepatik bozukluk	19 (2.4)	14 (1.8)	103 (2.2)	101 (2.2)	65 (2.1)	57 (1.8)
Araştırmacı tarafından bildirilen diyabet	24 (3.1)	34 (4.4)	131 (2.8)	116 (2.5)	84 (2.7)	83 (2.6)
Laboratuvar değerleri						
Kreatininde başlangıca göre >%100 artış [n (%)]	1 (0.1)	0	7 (0.2)	3 (0.1)	6 (0.2)	2 (0.1)
12. ayda eGFR (mL/dak/1.73 m ²)	65.0 (14.2)	64.4 (13.9)	66.9 (14.2)	66.4 (13.6)	69.2 (14.3)	68.7 (13.3)
Ardışık ziyaretlerde ALT >3x NÜS [n (%)]	3 (0.4)	2 (0.3)	14 (0.3)	6 (0.1)	12 (0.4)	5 (0.2)
24. ayda Hb _{A1c} (%)	6.02 (0.53)	5.92 (0.53)	5.96 (0.49)	5.86 (0.46)	5.97 (0.48)	5.87 (0.46)
24. ayda açlık glukoz değeri (mg/dL)	103 (0.9)	103 (1.3)	101 (1.1)	101 (0.9)	101 (1.0)	101 (0.9)

Değerler n (%) ya da ortalama (standart sapma) olarak verilmiştir. SCORE, sistematik koroner risk değerlendirme; RSV, Rosuvastatin; eGFR, (estimated glomerular filtration rate) tahmini glomerüler filtrasyon hızı; ALT, alanin aminotransferaz; Hb_{A1c}, glikozillenmiş hemoglobin; NÜS, normalin üst sınırı.

üzerindeki etkisi, plasebo ile karşılaştırılmıştır. Avrupalı hekimlere Avrupa sağlık otoritelerini etkileyen *post hoc* alt grup verilerine erişim olanağı sağlama amacıyla, bu analizde hedef grubu, iki genel risk değerlendirme algoritması olan Framingham ve SCORE algoritmaları kullanarak daha da yüksek risklerle sınırlandırdık. Kohortun bütünündeki gruplarla uyumlu olarak, bu yüksek risk alt gruplarında da rosuvastatinle LDL-K, trigliserid ve hs C-reaktif protein değerleri düşmüş, HDL-K değeri ise yükselmiştir. Kohortun bütününde gözlemlenen %47'lik azalmayla uyumlu olarak,¹ rosuvastatin ile miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm bileşik son noktası riskinde sağlanan azalmalar, yüksek riskli Framingham grubunda %50 (plaseboyla karşılaştırıldığında $P = 0.028$), yüksek riskli SCORE grubunda ise, çıkarısalı model kullanıldığında %43 ($P = 0.0003$), tavanlı model kullanıldığında %53 ($P < 0.0001$) olmuştur. İstenmeyen olaylar ve laboratuvar anormallikleri rosuvastatinin bilinen güvenilirlik profiliyle uyumludur.¹²

Bu analizin güçlü yönleri arasında randomize, plasebo kontrollü tasarım, önemli sayıda Avrupalıya da kapsayan geniş coğrafi dağılım ve katılımcılar arasında büyük sayılarda kadının ve etnik azınlığın bulunması vardır. Analizin sınırlılıkları arasında ise, sağlık otoritelerinin talepleri nedeniyle yüksek risk alt gruplarının *post hoc* seçilmesi sayılabilir.⁴ Örneğin, SCORE katmanlandırması temelinde bir JUPITER alt grup analizi önceden belirlenmemiştir ve SCORE modeli tasarımı gereği 65 yaşın altındaki katılımcılarla sınırlı olduğu için, bu yaş sınırının üzerinde olan ve rosuvastatinden açıkça yarar sağlayan çok sayıda JUPITER katılımcısı için bu bulgular için bu sınırın ötesine

çıkarsama yapılması gerekmiştir.¹³ Şekil 3'te sunulan başlangıç özelliklerine göre oluşturulan alt gruplarda, yüksek riskli alt gruplar temel alınmaktadır; bu nedenle, bu verilere dayanılarak varılacak sonuç sayısı sınırlıdır. Ne Framingham modeli, ne de SCORE modeli hs C-reaktif protein değerlendirmesi içermektedir; JUPITER katılımcılarının hepsinin hs C-reaktif protein düzeylerinin 2 mg/L'nin üzerinde olması ve hs C-reaktif protein düzeyi yüksekliğinin en az yüksek kolesterol kadar risk tahminine olanak verdiğinin gösterilmiş olması nedeniyle, Framingham ve SCORE modellerinde JUPITER katılımcılarının gerçek risk düzeyleri sistemli olarak eksik hesaplanıyor olabilir.¹⁴

Sağlık otoritelerinin taleplerine uygun olarak, burada kullanılan analizlerde, JUPITER çalışmasının önceden belirlenmiş birincil son noktası yerine, miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölümü kapsayan bir bileşik son nokta kullanılmıştır. Yine de, başlangıçtaki bir dizi katılımcı özelliği temelinde değerlendirilen rosuvastatin uygulamasıyla miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm oranlarında dikkat çekici düzeyde azalma sağlandığı ve bu azalmaların, JUPITER protokolünde çalışma topluluğunun bütününde yapılması önceden belirlenmiş birincil çalışma analizi sonuçlarıyla uyumlu olduğu gösterilmiştir. Statinler gibi önleyici tedavilerin bunlardan en çok yararlanacak hastalarda kullanılmasını sağlamak için genel risk tahmin skorları kullanılabilir.^{15,16} Bekleneceği gibi, JUPITER çalışmasının plasebo grubunda birincil çalışma son noktası için olduğu gibi, miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm bileşik son noktası ve bütün nedenlere bağlı mortalite için de, yüksek riskli Framingham ya da SCORE gruplarında elde edilen klinik olay yüzdeleri, kohortun bü-

tünündeki değerlerden daha yüksektir. Dolayısıyla, yüksek riskli gruplarda klinik olaylarda daha fazla mutlak azalma sağlanmışır (Tablo 3).

JUPITER çalışmasında klinik olaylarda gözlemlenen mutlak azalmaya katkı yapan iki faktör, genel kardiyovasküler risk ile hs C-reaktif protein değerleri yüksek olan katılımcıların seçilmesiyle artan plasebo grubundaki altta yatan yüksek olay sayısı ve yüksek düzeyde etkili bir statin kullanılmasıyla tedaviye bağlı görece risk azalmasının daha da belirgin hale gelmesidir. SCORE riski %5 ya da daha fazla olan JUPITER katılımcılarında rosuvastatin ile LDL-K (%49) ve klinik olaylarda sağlanan azalma, diğer statin tedavilerinde bildirilen azalma değerlerinden daha fazladır (miyokard infarktüsü/inme/kardiyovasküler ölüm için %43–53).^{17,18} Bu veriler, statin tedavisinin yüksek düzeyde etkin olduğunu desteklemesine karşılık, birincil korumada en önemli girişimler olan diyet, egzersiz ve sigarayı bırakmanın önemini azaltmamaktadır. Yüksek risk altındaki bu hastalarda rosuvastatin tedavisiyle sağlanan yarara karşın, kardiyovasküler risk faktörleri bulunmayan kişilerin tedavisi üzerinde durulurken ihtiyatlı olunmalıdır. Ayrıca, yaşam biçimi değişikliklerinin yanı sıra farmakolojik tedavi endikasyonu bulunan hastalarda, statin tedavisinin etkinliği açısından tedaviye uzun süreli uyum, belirleyici önem taşımaktadır.

Burada sunulan analizler Avrupa sağlık otoriteleri tarafından talep edilenlere paralel olmakla birlikte, JUPITER çalışmasında incelenen katılımcıların çoğunu ilgilendirmektedir. Örneğin, hs C-reaktif protein düzeyleri yüksek olan ve Framingham risk skorları %1–20 arasında değişen 7340 erkek ve kadında, plasebo grubunda birincil son nokta için 4.5 yıllık mutlak risk %10.6'dır ve rosuvastatin grubunda %49 risk azalması sağlanmışır (HO: 0.51, %95 GA: 0.39–0.68, $P < 0.0001$). Aynı şekilde, başlangıçtaki Framingham skorları %5–10 arasında değişen 6091 katılımcıda 4.5 yıllık mutlak risk %5.3'tür ve rosuvastatin grubunda %45 risk azalması sağlanmışır (HO: 0.55, %95 GA: 0.36–0.84, $P = 0.005$); hs C-reaktif protein düzeyleri yüksek ve SCORE riski %5'in üzerinde olan çalışma katılımcılarında rosuvastatinin vasküler riskte %56 azalmaya bağlantılı olduğu belirlenmiştir (HO: 0.44, %95 GA: 0.29–0.68). Dolayısıyla, JUPITER çalışması verileri de, Framingham ya da SCORE ölçütlerine göre "yüksek riskli" sayılmayan alt gruplardaki birçok kişinin hs C-reaktif protein düzeyinin yüksek olması nedeniyle önemli boyutlarda mutlak risk altında olduğunu ve rosuvastatin tedavisiyle bu kişilerde de görece riskte büyük azalma sağlanabildiğini göstermektedir.

Ek materyal

Ek materyale *European Heart Journal* sitesinden çevrimiçi erişim olanağı bulunmaktadır.

Fonlar

JUPITER, araştırmacı tarafından başlatılan ve Astra-Zeneca tarafından desteklenen bir çalışmadır. Çalışmanın sponsoru verileri toplamış ve çalışmanın yürütüldüğü merkezlerde izlemeyi gerçekleştirmiştir, ancak çalışmanın ilk rapor taslağı yazılana kadar sponsora körleştirme uygulaması kaldırılmış verilere erişim olanağı tanınmamıştır. Sponsor taslağın hazırlanmasına yardım etmiştir. Birinci Çalışma Araştırmacısı (P.M.R.) çalışma verilerinin hepsine bütünüyle erişim olanağına sahip olmuştur; bu verilerin yayımlanmak üzere sunum nihai kararından V.K. sorumludur. Bu makalenin Open Access'de (Açık Erişim) yayımlanma ücreti AstraZeneca fonuyla sağlanmışır.

Çıkar çatışması: Bu proje sırasında W.K., Dade-Behring ve Glaxo-SmithKline firmalarından araştırma başışı desteği, AstraZeneca, Pfizer, Novartis ve Boehringer-Ingelheim firmalarından konferans ücreti, Glaxo-SmithKline ve Roche firmalarından da danışmanlık ücreti aldığını bildirmektedir. P.M.R. National Heart Lung and Blood Institute, National Cancer

Institute, Donald W Reynolds Foundation, Leducq Foundation, Astra-Zeneca, Novartis, Merck, Abbott, Roche ve sanofi-aventis kuruluş ve firmalarından araştırmacı tarafından başlatılan araştırma başışı desteği, Astra-Zeneca, Novartis, Merck, Merck-Schering Plough, sanofi-aventis, ISIS, Seimens ve Vascular Biogenics firmalarından da danışmanlık ücreti aldığını bildirmekte ve patenti Brigham and Women's Hospital'a ait olan ve Seimens ile AstraZeneca adına onaylanan, kardiyovasküler hastalıkta enflamatuvar biomarker kullanımı yaklaşımını icat edenler listesinde adı yer almaktadır.

Kaynaklar

- Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;**359**:2195–2207.
- Glynn RJ, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Ridker PM. A randomized trial for rosuvastatin in the prevention of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;**360**:1851–1861.
- Crestor prescribing information in the United States. <http://www1.astrazeneca-us.com/pil/crestor.pdf> (5 May 2010).
- Crestor prescribing information in the UK. <http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/11976/SPC/Crestor+5mg%2c+10mg%2c+20mg+and+40mg+film-coated+tablets/> (24 May 2010).
- Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice. A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;**107**:499–511.
- Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation* 2003;**108**:2292–2297.
- Medical Dictionary for Regulatory Activities Maintenance and Support Services Organization. <http://www.meddransso.com/index.asp> (14 April 2010).
- Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: an new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med* 1999;**130**:461–470.
- Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;**285**:2486–2497.
- Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmssen L, Graham IM; SCORE Project Group. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;**24**:987–1003.
- De Backer G, Ambrosioni E, Borch-Johnsen K, Brotons C, Cifkova R, Dallongeville J, Ebrahim S, Faergeman O, Graham I, Mancía G, Manger C, Manger C, Orth-Gomér K, Perk J, Pyörälä K, Rodicio JL, Sans S, Sansoy V, Sechtem U, Silber S, Thomsen T, Wood D. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Third Joint Task Force of European and other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J* 2003;**24**:1601–1610.
- Shepherd J, Vidt DG, Miller E, Harris S, Blasetto J. Safety of rosuvastatin: update on 16,876 rosuvastatin-treated patients in a multinational clinical trial program. *Cardiology* 2007;**107**:433–443.
- Glynn RJ, Koenig W, Nordestgaard BG, Shepherd J, Ridker PM. Rosuvastatin for primary prevention in older persons with elevated C-reactive protein and low to average low-density lipoprotein cholesterol levels: exploratory analysis of a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;**152**:488–496.
- The Emerging Risk Factors Collaboration. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet* 2010;**375**:132–140.
- Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on the Evaluation of Medicinal Products for Cardiovascular Disease Prevention. Doc ref. EMEA/CHMP/EWP/311890/2007, published London 25 September 2008.
- ESC Clinical Practice Guidelines. <http://www.escardio.org/guidelines-surveys/escguidelines/Pages/cvd-prevention.aspx> (14 April 2010).
- Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, Collins R, Kjeldsen SE, Kristinsson A, McInnes GT, Mehlsen J, Nieminen M, O'Brien E, Östergren J; ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003;**361**:1149–1158.
- Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;**360**:7–22.



Tomtom Mahallesi Camcı Fevzi Sokak No: 32
Beyoğlu, 34433, İstanbul/TR
Tel: (+90) 212 293 2300 - Faks: (+90) 212 293 2301
www.contentednet.com.tr

Copyright:

© 2010 Yazar.

European Society of Cardiology adına Oxford University Press tarafından yayımlanmaktadır. Content Ed Net, Oxford University Press makalelerinin Türkçe tıpkıbasım haklarının tek sahibidir. Tüm hakları saklıdır; bu yayının hiçbir bölümü, önceden yayıncının izni alınmadan yeniden basılamaz, bir erişim sisteminde saklanamaz ya da ister elektronik, mekanik, fotokopi, kayıt aracılığıyla ister başka bir yöntemle olsun, aktarılamaz.

İlaç ve Materyal ile İlgili Açıklama:

Bu makalede yer alan ilaç adları ve dozları, deneysel çalışmaların sonuçları ile klinik bulguların doğru olmasını sağlama konusunda yazarlar, editörler ve yayıncılar tarafından bütün makul önlemler alınmıştır. Burada belirtilen fikirler yazarlara aittir ve mutlaka editörler ile yayıncıların da aynı düşüncede olduğu anlamına gelmez. Makalede adı geçen ilaçların kullanımı ve dozajları ile yayımlanmış metnin yorumu ile ilgili temel sorumluluk, uygulamayı yapan hekime aittir; editörler ve yayıncılar buradan kaynaklanabilecek herhangi bir zarar konusunda hiçbir biçimde sorumluluk kabul etmezler.

İzin için lütfen şu adrese e-posta gönderin: journals.permission@oxfordjournals.org

Çeviri ile ilgili Açıklama:

Çevirinin doğruluğu ya da çevirideki herhangi bir yanlış, eksik ya da hatanın sorumluluğu, OUP ve European Society of Cardiology'ye ait değildir. Bu tıpkıbasımda yer alan çevirinin tek sorumlusu, Content Ed Net Türkiye'dir.

Original Article:

"Rosuvastatin for primary prevention in patients with European systematic coronary risk evaluation risk $\geq 5\%$ or Framingham risk $> 20\%$: post hoc analyses of the JUPITER trial requested by European health authorities" Wolfgang Koenig and Paul M Ridker. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehq370.