

JUPITER çalışması: Primer korumada yeni bir yaklaşım

The JUPITER trial: a new approach in primary prevention

Dr. Sadi Güleç

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Güncel kılavuzlar kalp damar hastalığı ve diyabeti bulunmayanlarda LDL-kolesterol hedeflerini belirlerken yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL-kolesterol, sigara içimi ve sistolik kan basıncı değerlerinden faydalanarak global risk hesaplaması yapılmasını önermektedir. Bu değerlendirme sonucunda LDL-kolesterol için hedef değerler yüksek riskliler için <100 mg/dL, orta riskliler için <130 mg/dL ve düşük riskliler için <160 mg/dL olarak belirlenmiştir. Bu yaklaşımın en önemli dayanağı sahip olduğumuz kaynakların öncelikle yüksek riskli hastalara kullanılarak maliyet etkin bir tedavi stratejisi oluşturmaktır. Son yıllarda yüksek duyarlılıkta C-reaktif protein (hs-CRP) seviyesi yükseldikçe kalp damar hastalığı riskinin de diğer parametrelerden bağımsız olarak yükseldiğine ait çalışmalar yayımlanmıştır. JUPITER çalışmasında LDL-kolesterolü 130 mg/dL'nin altında olan (medyan 108 mg/dL) düşük ve orta riskli hastalarda (yani kılavuzların statin tedavisi önermediği hastalarda) rutin olarak hs-CRP ölçümü yapıp CRP'si 2 mg/L veya üzerinde olanlara 20 mg rosuvastatin verilmesinin kardiyovasküler olay gelişimini ve tüm nedenlere bağlı ölümü anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir. Büyük sansasyon yaratan bu çalışma güncel kılavuzların primer koruma önerilerinin yetersiz kaldığı tartışmalarını gündeme getirmiştir. Bu derlemede JUPITER çalışması ve sonuçları tartışılacaktır.

Current practice guidelines recommend that, when determining target LDL-cholesterol levels in individuals without cardiovascular disease and diabetes, global risk estimation be made taking into account age, sex, total cholesterol level, HDL-cholesterol level, smoking status, and systolic blood pressure. Based on this assessment, target LDL-cholesterol levels have been set as <100 mg/dL, <130 mg/dL, and <160 mg/dL for high-, intermediate-, and low-risk individuals, respectively. The most important rationale for this approach is to implement a cost-effective treatment strategy, giving special attention to high-risk individuals when allocating available sources. Recent data suggest that increased levels of high sensitive C-reactive protein (hs-CRP) are associated with increased risk for cardiovascular events, independent of other risk parameters. Most recently, the JUPITER trial demonstrated that rosuvastatin 20 mg/day significantly lowered cardiovascular mortality and all-cause mortality in low- or intermediate-risk patients whose LDL-cholesterol levels were <130 mg/dL (median 108 mg/dL) and hs-CRP levels were ≥ 2 mg/L. As the current guidelines do not recommend statin therapy for this patient group, these results have caused a widespread interest, giving rise to arguments about the effectiveness of primary prevention recommendations of the guidelines. This review aims to discuss the results and implications of the JUPITER trial.

Nereden duyduğumu ya da okuduğumu tam olarak hatırlamıyorum ama **kötü hekim** hastalığı tedavi edemeyen, **sıradan hekim** hastalığı tedavi eden, **iyi hekim** ise hastalığı önleyen hekimdir diye bir hekim sınıflaması vardı. Kendini kalp krizi, kalp yetersizliği, ritim bozuklukları gibi somut problemleri çözmeye adanmış hekimler için şu anda olmayıp da bilinmez bir zaman sonra ortaya çıkacak olan bir hastalığı önlemeye çalışıyor olmak (yani primer koruma için uğraşmak) fikri pek de çekici görünmemektedir. Aslında bu durum

sadece hekimler için değil hastalar için de pek çekici değildir. Örnek vermek gerekirse stabil koroner arter hastalığı bulunan bir hastaya koroner stent uygulaması hastanın yaşam süresini uzatmamakta, kalp krizi gelişimini önlememekte, en iyi ihtimalle hayat kalitesini artırmaktadır.^[1] Kan basıncını ve kolesterolü düşürmek ise kardiyovasküler olay gelişimini azaltıp, yaşam süresini uzatmaktadır. Oysa hastalar damarlarına stent takan hekimlere minnet duygularını ifade etmek için pahalı hediyeler alırken, tansiyonunu ve

kolesterolünü düşürüp yaşam süresini uzatmaya çalışan hekime ellerinden gelen zorluğu çıkartarak tedavi almama yarışına girmektedirler. Diğer yandan statinlerle yapılan primer koruma çalışmalarında bugün gelinen nokta statin tedavisinin getirdiği faydanın hiçbir hekimin göz ardı edemeyeceği kadar büyük olduğudur. Bu nedenle kardiyovasküler tıpla ilgilenen tüm hekimlerin bütün zorluklarına rağmen primer korumaya gereken özeni göstermeleri bir seçenek olmaktan çıkmış, mecburiyet halini almıştır.

Primer korumada LDL hedefleri

Eski yıllarda kolesterolü 300 mg/dL olan mı yoksa 200 mg/dL olan mı tedavi önceliğine sahiptir sorusunun yanıtı tabii ki 300 mg/dL olan olurdu. Oysa bugün dislipidemi tedavisine karar vermeden önce sadece lipit değerlerini bilmenin yeterli olmayacağını, LDL-kolesterol hedeflerini belirlemek için hastanın sigara içip içmediği, diyabeti olup olmadığı, tansiyonunun kaç olduğu gibi bilgilerin de en az lipit değerleri kadar önemli olduğunu öğrenmiş durumdayız.^[2] Bu nedenle güncel tedavi kılavuzları tedavi kararı öncesinde tüm risk faktörlerinin neden olduğu toplam riskin (global risk) hesaplanmasını önermektedirler.^[3] Bunun için Framingham gibi risk tahmin sistemleri geliştirilmiştir ve bu sistemler 10 yıllık koroner kalp hastalığı riskini öngörmede oldukça başarılıdır.^[4] On yıllık global riski %10'un altında olanlar düşük riskli, %10-20 arasında olanlar orta riskli ve %20'nin üzerinde olanlar yüksek riskli olarak tanımlanmışlardır. Buradan yola çıkılarak düşük riskliler için LDL hedefi 160'ın altı, orta riskliler için 130'un altı, yüksek riskliler için ise 100'ün altı olarak belirlenmiştir.^[5]

Yeni bir risk göstergesi olarak C-reaktif protein

Bugün için ABD ve Avrupa'da kullanılan global risk değerlendirme sistemlerinin (Framingham, SCORE, Joint British Society-2)^[4,6,7] risk belirlemede kullandığı parametreler: cinsiyet, yaş, total kolesterol, HDL-kolesterol, sistolik kan basıncı ve sigara içme durumudur. Bu parametrelerin 10 yıl içinde gelişecek kalp damar hastalığını (KDH) büyük doğrulukta ön gördüğü ve obezite, aile hikayesi gibi diğer bazı konvansiyonel risk faktörlerinin modele eklenmesinin sağlayacağı ek ön görme gücünün ihmal edilebilir düzeyde olduğu bildirilmiştir. Ayrıca küçük katkı sağlayacak faktörlerin risk hesap tablolarına eklenmesi durumunda sistemin hantallaşacağı ve kullanışlı olmaktan uzaklaşacağını altı çizilmiştir.

Son yıllarda kardiyovasküler tıpta en önemli araştırma konularından biri vasküler enflamasyon olmuştur. Deneysel modellerde vasküler enflamasyonun

aterosklerozun oluşumundan gelişimine ve komplike hal almasına kadar geçen sürecin her aşamasında var olduğuna dair önemli bulguların elde edilmesi^[8] aterosklerotik hastalıklarda vasküler enflamasyonu konu alan klinik çalışmaların yapılmasına neden olmuştur. Vasküler enflamasyonu göstermede en çok veriye sahip olduğumuz belirteç C-reaktif proteindir. Vasküler enflamasyondaki yangı enfeksiyon hastalıkları veya malignite varlığında olduğu kadar belirgin olmadığından CRP'deki değişim normal sınırların içinde kalmakta olup ancak yüksek duyarlılıkta CRP (hs-CRP) analiziyle ortaya konulabilmektedir. hsCRP artışının ateroskleroz ve buna bağlı klinik olayların nedeni mi yoksa aterosklerotik damar hastalığına neden olan konvansiyonel risk faktörlerinin varlığı sonucunda damarda gelişen enflamasyonun bir göstergesi mi olduğu ise henüz bilinmemektedir. Aslında CRP'yi anti-enflamatuar ilaçlarla (NSAİ ilaçlar gibi) düşürmeye yönelik girişimlerde CRP düşüşü elde edilmişse de kardiyovasküler prognozda olumlu değişim gözlenmemiş olması,^[9] diğer yandan risk faktörlerini modifiye eden ilaç kullanımı (örneğin statin) sonucunda CRP düşüşüyle birlikte prognozda olumlu etkilenmesi^[10] CRP'nin ateroskleroza bağlı klinik olayların sebebi olmaktan ziyade bir refakatçi (gösterge) konumunda olduğunu desteklemektedir. Yani CRP riskin kendisi olmaktan ziyade var olan riski gösteren bir parametredir.

CRP'nin kalp damar hastalığını öngörme gücü ve tedavi stratejisini nasıl etkileyebileceği konusunda en fazla çalışma yapan araştırmacı kuşkusuz Harvard'dan Paul Ridker olmuştur. Ridker sağlıklı popülasyonların takip çalışmalarında, örneğin Women's Health Study,^[11] yaptığı CRP analizlerinde başlangıç CRP düzeyleri ile gelecekteki KDH gelişimi arasında anlamlı ilişki bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışmada CRP ve LDL birlikte değerlendirildiğinde hem CRP hem LDL'si yüksek olanlar en yüksek riskli grubu oluştururken LDL ve CRP'si düşük olanlar kalp damar hastalığı gelişimi açısından en düşük riskli grup olarak belirlenmiştir. Diğer yandan LDL'si yüksek ama CRP'si düşük grubun riski LDL'si düşük ama CRP'si yüksek grupla benzer bulunmuştur. CRP'nin sağlıklı bireylerde gelecekteki kardiyovasküler olayları LDL ve diğer risklerden bağımsız olarak öngörme gücü farklı araştırmacılar tarafından farklı popülasyonlarda doğrulanmıştır.^[12]

Statin çalışmalarında CRP

Sağlıklı popülasyona ait epidemiyolojik verilerinden sonra Ridker bir başka grubu incelemeye başlamış ve bulgularıyla da ciddi sansasyon yaratmıştır.

Hiperlipidemisi bulunanlarda primer koruma amaçlı statin kullanımının etkisini araştıran AFCAPS/TEXCAPS çalışma verilerini CRP düzeylerini de dahil ederek tekrar analiz eden Ridker statinlerin sağladığı faydanın en fazla olduğu grubun başlangıçta hem LDL hem CRP'si yüksek olan grup olduğunu, başlangıç CRP'si düşük olanlarda LDL yüksek olmuş olsa bile statinlerin beklenen faydayı gösteremediklerini de belgelemiştir.^[13] PROVE IT-TIMI 22 çalışmasının benzer analizinde ise LDL-kolesterolü 70 mg/dL'nin altına düşürülenlerde dahi CRP'nin 2 mg/L'nin üzerinde olması durumunda prognozun LDL'si 70 mg/dL'nin üzerinde ancak CRP'si 2 mg/L'nin altında olanlarla aynı olduğu gösterilmiştir.^[14] LDL'nin 70'in altına düşürülmesinden daha agresif bir stratejinin olamayacağı düşünülürse CRP'nin LDL'ye ilave bir tedavi hedefi olabileceği hipotezi akılcı görünmektedir. Ridker diğer büyük ölçekli statin çalışmalarının post-Hoc analizlerinde de benzer bulgulara ulaşmıştır. Diğer yandan primer amacı statinlerin CRP düzeyine etkisini araştırmak olan randomize klinik çalışmalarda birçok araştırmacı statin kullanımıyla CRP düzeyinin azaldığı sonucuna ulaşmıştır.^[15,16] Bu çalışmaların meta-analizinde statinlerin LDL düşürücü etkileriyle CRP düşürücü etkilerinin rakamsal benzerliği gözler önüne serilmiştir (LDL'yi %50 düşüren bir statin, CRP'yi de yaklaşık %50 düşürüyor anlamında).^[17]

Tüm bu araştırmalarından sonra CRP, LDL ve statinler hakkında ulaşılan bilgileri kısaca şu şekilde maddeleyebiliriz:

- 1) CRP vasküler enflamasyonu gösterir ve CRP'si yüksek olan sağlıklı bireylerde gelecekteki KDH riski yüksektir.
- 2) CRP'si yüksek olan damar hastalarının prognozu kötüdür.
- 3) Statinler LDL-kolesterolü düşürmenin yanı sıra CRP'yi de düşürürler.
- 4) Statinlerin en faydalı olduğu hasta grubu hem LDL'si, hem CRP'si yüksek olan hastalardır.
- 5) Statinlerin LDL'si normal sınırlarda olsa dahi CRP'si yüksek olan hastalarda faydalı olabileceğine dair veriler mevcuttur.

İşte bu bilgiler sonucunda Ridker, *LDL hedef düzeyde dahi olsa eğer CRP yüksek ise bu hastaların riski tahmin edilenden yüksektir ve bu hastaların statin tedavisinden fayda görmeleri son derece olasıdır...* şeklinde bir yaklaşımla JUPITER çalışmasının hipotezini oluşturmuştur.

JUPITER çalışması

JUPITER çalışmasına nasıl geldiği anlatılırken olayın kurgusunda hep CRP'nin gerçekten iyi bir gösterge olabileceğine ait pozitif bulgulara yer verilmiştir. Oysa Ridker'in JUPITER'e uzanan yolculuğu hiç de pürüzsüz olmamıştır. Ridker ne zaman CRP'nin bağımsız bir risk öngördürücü olduğuna ait veri yayımlasa hemen ardından değişik epidemiyolojik verilerde CRP'nin risk hesap modeline eklenmesinin hiç de önemli katkı sağlamadığına ait veriler sunulmuştur.^[18] Ancak Ridker bugüne kadar ulaştığı verilerin gücüyle hipotezine sıkı sıkı sarılmış ve JUPITER çalışmasıyla hipotezini test etme şansını yakalamıştır.

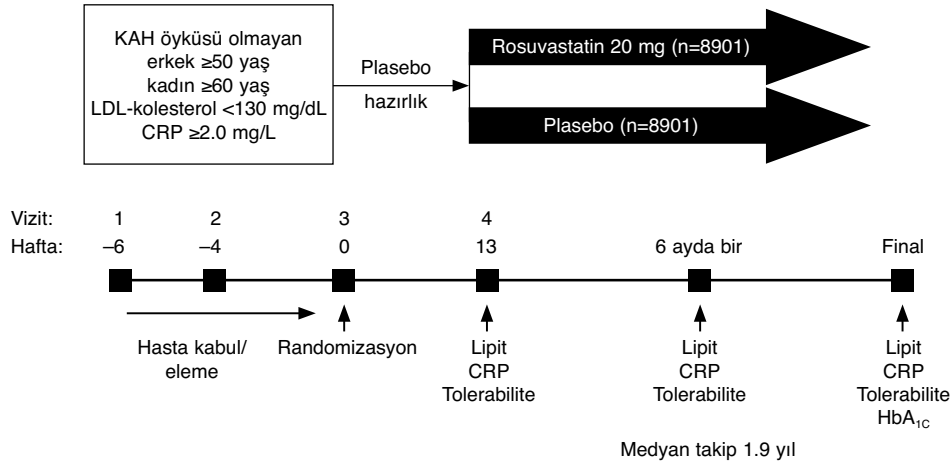
JUPITER çalışmasının gereç ve yöntemini açıklayan 2003 tarihli makalede^[19] hasta alım kriterleri kısaca şu şekilde özetlenmiştir:

- Bilinen kalp damar hastalığı veya diyabeti bulunmayan
- LDL değeri 130 mg/dL'nin altında olan
- hs-CRP'si 2 mg/L ve üzerinde olan
- Kadın (60 yaş ve üzeri) ve erkekler (50 yaş ve üzeri) çalışmaya alınacaktır

Bu hasta alım kriterleri incelendiğinde global risk değerlendirmesinde düşük ve orta riskli hastalardan oluşan bir grubun çalışmaya alınacağı anlaşılmaktadır. Başka bir deyişle Ridker güncel kılavuzların statin başlamaya lüzum germediği (hepsi orta riskli olsa bile bu grupta LDL 130'u geçmedikçe statin başlanması önerilmiyor) bir grupta hs-CRP analizi yapıp statin başlamanın (rosuvastatin 20 mg/gün) kardiyovasküler olay gelişimini azaltacağı iddiasını test edeceği bir planlama yapmıştır (Şekil 1).

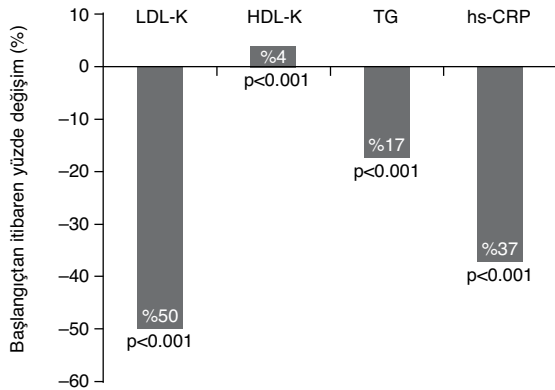
15 000 hastanın dahil edilmesi planlanan (plasebo n=7500, rosuvastatin 20 n=7500) çalışmanın öngörülen takip süresi 5 yıl olup kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü (ME), kararsız anjina nedeniyle hospitalizasyon ve revaskülarizasyon (PTCA/Baypas) işlemi primer bileşik sonlanım noktası olarak belirlenmiştir.

JUPITER ve benzeri tarzda uzun dönem takipli ilaç çalışmalarında ilaç firması ve araştırmacı-lardan bağımsız kişilerden oluşan veri denetleme komisyonları (Data Safety Monitoring Board) da yer alırlar. Bu komisyonlar başlangıç aşamasında hazırlanan protokolle kararlaştırılan zaman dilimlerinde (örneğin çalışma başladıktan sonraki 1, 2 ve 3. yıllarda) çalışma verilerinin ara dönem değerlendirilmesini sağlar.



Şekil 1. JUPITER çalışma tasarımı. KAH: Koroner arter hastalığı; LDL-kolesterol: Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol; CRP: C-reaktif protein; HbA_{1c}: Glycated hemoglobin.

dirmesini yaparlar. Bunun nedeni örneğin test edilen tedavi yaklaşımı plaseboda belirgin olarak daha kötüyse bunu ara değerlendirmede anlayarak daha fazla hastaya zarar vermeden çalışmanın sonlandırılabilmesidir. Çalışmayı sonlandırma kararına neden olacak istatistik analizlerin ne olacağını kriterleri yine çalışma başlangıcındaki protokollerde yer alır. İşte JUPITER çalışması bu adı geçen komisyon tarafından çalışma ortasında yapılan ara değerlendirme sonucunda durdurulmuştur. Ancak durdurulma nedeni rosuvastatin 20 mg tedavisinin beklenenden kötü değil tersine daha iyi sonuç vermesidir. Bu hasta grubunda rosuvastatin kullanımı o kadar faydalı olmuştur ki denetleme komisyonu plasebo alan hastaların 3 yıl daha rosuvastatin yerine plaseboya devam etmesinin etik olmayacağına ve ilacın faydalı olduğu konusunda ikna olmak için 3 yıl daha beklemenin lüzumsuz olacağına kanaat getirerek çalışmayı zamanından erken sonlandırmışlardır.^[20]

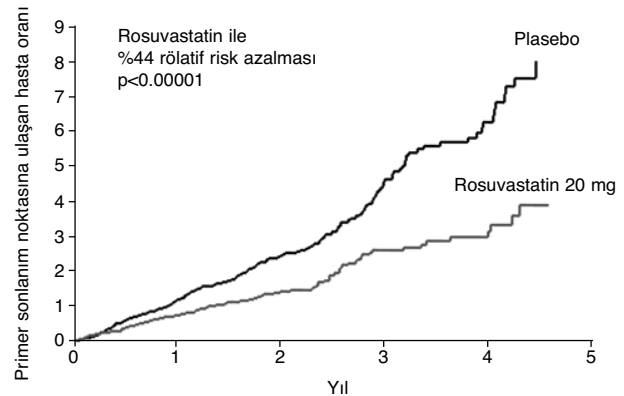


Şekil 2. 12 ay sonunda lipit parametreleri ve hs-CRP'de plaseboya karşı rosuvastatin ile elde edilen değişim.

JUPITER çalışması: Bulgular

Çalışmanın 12. ayındaki veriler dikkate alındığında standart tedaviye ek olarak rosuvastatin 20 mg/gün kullanan grupta standart tedaviye ek olarak plasebo alan gruba oranla LDL-kolesterol %50, hs-CRP %37 ve trigliserit %17 oranında daha düşük bulunmuştur. HDL-kolesterol ise rosuvastatin grubunda %4 oranında daha yüksek ölçülmüştür (Şekil 2).

Rosuvastatin alan grupta hem birleşik olarak hem de tek tek bakıldığında kardiyovasküler olay gelişimi plasebo grubuna göre belirgin derecede daha düşük oranda gerçekleşmiştir. Rosuvastatin toplam kardiyovasküler olay gelişiminde (primer bileşik sonlanım) %44 azalma sağlamıştır (Şekil 3). Ayrıca miyokart enfarktüsü gelişiminde %54 ve inme geli-



Şekil 3. Primer sonlanım noktası (KV ölüm, ölümcül olmayan inme, ölümcül olmayan ME, kararsız anjina veya arteriyel revaskülarizasyon). New England Journal of Medicine Dergisi'nin izniyle yayımlanmıştır. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

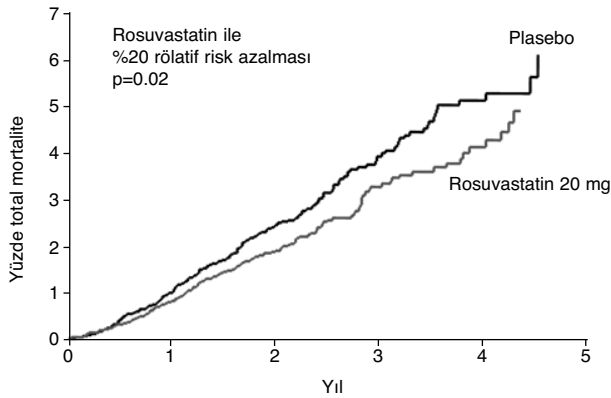
Tablo 1. Çalışma gruplarına göre sonuçlar

Sonlanım noktaları	Rosuvastatin (N=8901)		Plasebo (N=8901)		Hazard oranı (%95 GA)	p
	Hasta sayısı	Her 100 kişi-yıllık oran	Hasta sayısı	Her 100 kişi-yıllık oran		
Birincil sonlanım noktası	142	0.77	251	1.36	0.56 (0.46-0.69)	<0.00001
Ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü	22	0.12	62	0.33	0.35 (0.22-0.58)	<0.00001
Herhangi bir miyokart enfarktüsü	31	0.17	68	0.37	0.46 (0.30-0.70)	0.0002
Ölümcül olmayan inme	30	0.16	58	0.31	0.52 (0.33-0.80)	0.003
Herhangi bir inme	33	0.18	64	0.34	0.52 (0.34-0.79)	0.002
Arteriyel revaskülarizasyon	71	0.38	131	0.71	0.54 (0.41-0.72)	<0.0001
Kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış	16	0.09	27	0.14	0.59 (0.32-1.10)	0.09
Arteriyel revaskülarizasyon veya kararsız anjina nedeniyle hastaneye yatış	76	0.41	143	0.77	0.53 (0.40-0.70)	<0.00001
Miyokart enfarktüsü, inme veya kardiyovasküler nedenlerden kaynaklandığı doğrulanmış ölüm	83	0.45	157	0.85	0.53 (0.40-0.69)	<0.00001
Vefat tarihi bilinen ölüm	190	0.96	235	1.19	0.81 (0.67-0.98)	0.03
Herhangi bir nedenle ölüm	198	1.00	247	1.25	0.80 (0.67-0.97)	0.02

New England Journal of Medicine Dergisi'nin izniyle yayınlanmıştır. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

şiminde %48 azalma sağlamıştır. Kararsız anjina ve revaskülarizasyon nedeniyle hastaneye yatışlarda da %46 rölatif risk azalması gözlenmiştir (Tablo 1). Rosuvastatinin olumlu etkisi kardiyovasküler olay gelişimini önlemekle sınırlı kalmamış tüm nedenlere bağlı ölüm miktarında da %20 azalma saptanmıştır (Şekil 4).

“Hastalar arasında rosuvastatin tedavisinden fayda görmeyenler var mı?” sorusuna yanıt aramak için yapılan alt grup analizinde kadın-erkek, düşük riskli-orta riskli, hipertansiyonu var-yok, beyaz-zenci, şişman-zayıf, metabolik sendromu var-yok gibi durumlar değerlendirildiğinde rosuvastatinin tüm alt gruplarda tutarlı bir şekilde faydalı olduğu gözlenmiştir (Şekil 5).

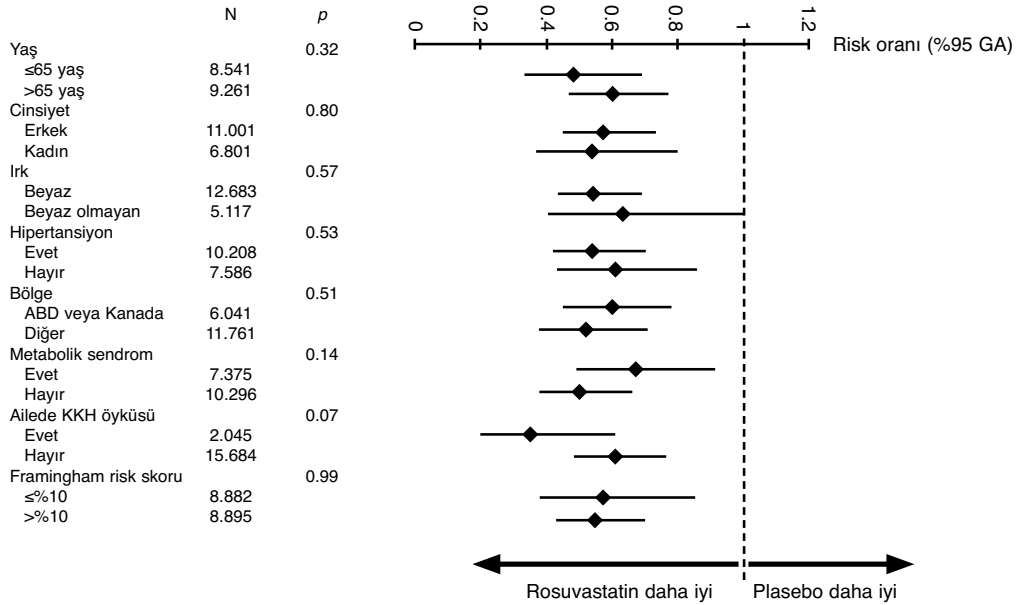


Şekil 4. JUPITER çalışması tüm nedenlere bağlı ölüm oranları. New England Journal of Medicine Dergisi'nin izniyle yayınlanmıştır. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

Belirgin derecede rosuvastatin lehine çıkan bu sonuçlara bakılınca ara değerlendirme komisyonunun çalışmayı zamanından önce sonlandırma kararının doğru olduğu anlaşılmaktadır.

Çalışmanın tüm sonlanım noktaları arasında rosuvastatin lehine bitmeyen tek sonlanım yeni diyabet gelişimi olmuştur. Takip süresi boyunca açlık kan şekeri ortalamaları her iki grupta da 98 mg/dL, glikohemoglobin değeri ise rosuvastatin grubunda %5.9 plasebo grubunda %5.8 olarak ölçülmüş, yeni glikozüri oranlarında farklılık bulunamamış ancak hekimler tarafından rapor edilen yeni diyabet insidansı rosuvastatin grubunda daha fazla çıkmıştır (p=0.02). Fizyopatolojik olarak statin kullanımıyla diyabet gelişiminin artmasını açıklamak mümkün olmadığından ve diyabet tanısının konuluş şekli sadece hekim raporuna dayandırıldığından en büyük eğilim bunun bir şans bulgusu olarak ortaya çıkmış olabileceğidir. Daha önce yapılmış statin çalışmalarındaki yeni gelişen diyabet raporlarına bakıldığında statinlerin diyabet gelişimini azalttığı, etkilemediği veya artırdığı yönünde farklı sonuçlar görülebilmektedir.^[21]

Güvenlik açısından veriler değerlendirildiğinde kas güçsüzlüğü ve hepatik yan etkiler (karaciğer fonksiyon testlerinde üç katın üzerinde artış) gibi statin kullanan hastalarda oluşabilecek yan etkilerin hiçbiri rosuvastatin grubunda plasebodan daha fazla gelişmemiştir. Glomerüler filtrasyon hızında bozulma, yeni kanser gelişimi gibi istenmeyen olaylarda da iki grup arasında rosuvastatin aleyhine bir farklılık gözlenmemiştir (Tablo 2).



Şekil 5. JUPITER çalışması alt grup analizi. New England Journal of Medicine Dergisi'nin izniyle yayınlanmıştır. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

JUPITER günlük pratiğimizi nasıl etkiler?

JUPITER çalışması LDL-kolesterolü normal, risk profili düşük bireylerde dahi kalp damar hastalığı gelişimini önlemede atılabilecek yeni adımlar olduğunu göstermesi açısından bir devrim niteliğindedir. Bu çalışmada LDL-kolesterolü 108 mg/dL olan, diyabet ve kalp damar hastalığı gibi yüksek risk kriterleri bulunmayan bir grup hastada sırf hs-CRP 2 mg/L veya üzerinde diye rosuvastatin 20 mg başlanmasının kardiyovasküler olay gelişimini belirgin derecede azalttığı su götürmez bir şekilde ortaya konulmuştur. Ancak hekimler için böyle bir tedavi modelini bir çırpıda kabul etmek öyle kolay yenir yutulur bir şey gibi görünmemektedir. Bunun nedenlerini açıklayabilmek için öncelikle CRP'yi bir kenara bırakıp olaya sadece LDL açısından bakmaya çalışalım. Hatırlanacağı gibi JUPITER'de LDL-kolesterol değeri başlangıçta 108'ken 20 mg rosuvastatin ile 55 mg/dL'ye düşürülmüştür. Güncel kılavuzların sadece çok yüksek riskli hastalarda LDL'yi 70'in altına düşürün şeklinde önerisi bulunmasına karşın bu tip hastalarda dahi 70'in altı değerleri zorlayan çok az sayıda hekim bulunduğunu göz önüne alırsak, primer korumada LDL'yi 50'li değerlere düşürme uygulamasının ne kadar zor kabul göreceğini tahmin edebiliriz. JUPITER hasta popülasyonunda LDL'nin %50 değil de daha az düşürülmesi aynı derecede olumlu sonuç verir miydi sorusu ilgi çekici görünmekle birlikte buna cevap verebilmek şu an için mümkün görünmüyor.

JUPITER çalışmasının günlük hayata uyarlanmasındaki bir diğer sıkıntı bu çalışmadakine benzer özelliklere sahip herkese statin önerilmesi durumunda şu anda statin kullanmayan milyonlarca insanın daha statin kullanacak olmasıdır. Bunun getireceği mali yük kolay kolay altından kalkılabilecek düzeyde görünmemektedir. Bu tür etkenler tedavi stratejileri belirlerken elbette önemlidir ancak öte yandan çalışmadan çıkan mesaj o kadar açıktır ki bu tedaviden gelecek faydayı inkar etmek de mümkün değildir. JUPITER verilerine göre 25 hastanın 5 yıl rosuvastatin 20 mg kullanması primer sonlanımda yer alan olaylardan birinin gelişimini önleyecektir. Bu sayı ikincil koruma çalışmalarını için bile maliyet-etkinlik açısından makul görülebilecek bir sayıdır.

İşte bahsettiğimiz bu konuların oluşturduğu ikilemler nedeniyle hekimler henüz çalışma sonuçlarını günlük pratiklerine nasıl uyarlayacaklarına karar verebilmiş değillerdir. Tıp dünyasının en saygın dergilerinden *New England Journal of Medicine* dergisinin "JUPITER sonrası tedavi yaklaşımınız değişir mi?" anketinde katılımcıların yarısının hs-CRP ölçümünün rutinin bir parçası olması gerektiğini düşürürken diğer yarısının bunu gereksiz bulması da bu kararsızlığı desteklemektedir.

Kendi adıma konuşmam gerekirse, JUPITER'den öğrendiğim en önemli şey sekonder koruma çalışmaları sonucunda LDL için ortaya çıkan "*ne kadar*

Tablo 2. İzlem dönemi boyunca gözlenen istenmeyen olaylar, ölçülen laboratuvar değerleri ve bildirilen olaylar*

Olay	Rosuvastatin (N=8901)	Plasebo (N=8901)	p
İzlenen istenmeyen olaylar			
Herhangi bir ciddi olay — Sayı (%)	1352 (15.2)	1377 (15.5)	0.60
Kas güçsüzlüğü, sertlik veya ağrı — Sayı (%)	1421 (16.0)	1375 (15.4)	0.34
Miyopati — Sayı (%)	10 (0.1)	9 (0.1)	0.82
Rabdomiyoliz — Sayı (%)†	1 (<0.1)	0	—
Yeni tanı konulan kanser — Sayı (%)	298 (3.4)	314 (3.5)	0.51
Kanserde ölüm — Sayı (%)	35 (0.4)	58 (0.7)	0.02
Gastrointestinal rahatsızlık — Sayı (%)	1753 (19.7)	1711 (19.2)	0.43
Böbrek rahatsızlığı — Sayı (%)	535 (6.0)	480 (5.4)	0.08
Kanama — Sayı (%)	258 (2.9)	275 (3.1)	0.45
Karaciğer rahatsızlığı — Sayı (%)	216 (2.4)	186 (2.1)	0.13
Laboratuvar değerleri‡			
Kreatinin, başlangıca göre >%100 artış — Sayı (%)	16 (0.2)	10 (0.1)	0.24
12. aydaki glomerüler filtrasyon oranı — ml/dk/1.73 m ²			0.02
Medyan	66.8	66.6	
Kuartil arası açıklık (IQR)	59.1-76.5	58.8-76.2	
Alanin aminotransferaz>3xNÜS, birbirini izleyen muayenelerde — Sayı (%)	23 (0.3)	17 (0.2)	0.34
24. aydaki glikolize hemoglobin — Yüzde			0.001
Medyan	5.9	5.8	
Kuartil arası açıklık (IQR)	5.7-6.1	5.6-6.1	
24. aydaki açlık glikozu — mg/dl			0.12
Medyan	98	98	
Kuartil arası açıklık (IQR)	91-107	90-106	
>12. ayda, idrarda glikoz — Sayı (%)	36 (0.5)	32 (0.4)	0.64
Diğer olaylar			
Yeni tanı konulan diyabet (hekim-bildirimli) — Sayı (%)	270 (3.0)	216 (2.4)	0.01
Hemorajik inme — Sayı (%)	6 (0.1)	9 (0.1)	0.44

* Bazı hastaların bazı olaylarına ilişkin veriler eksiktir; † Tek rabdomiyoliz vakası çalışma bittikten sonra meydana gelmiştir; ‡ Kreatinin değerlerini mikromol/litre'ye çevirmek için 88.4 ile çarpınız, glikoz değerlerini milimol/litre'ye çevirmek için 0.05551 ile çarpınız; NÜS normal aralığın üst sınırını ifade etmektedir. New England Journal Of Medicine Dergisi'nin izniyle yayınlanmıştır. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, et al. N Engl J Med 2008;359:2195-207. Copyright © 2008 Massachusetts Medical Society. All rights reserved.

“düşük o kadar iyi” söyleminin primer korumada da geçerli olduğudur. Bunun anlamı toplum olarak normal kabul ettiğimiz 100-130 mg/dL arasındaki LDL değerlerinin aslında normal değil oldukça yüksek değerler olduğudur. Sanırım insanın fizyolojik LDL sınırının 50-70 mg/dL civarında olduğu iddiası gerçeği yansıtmaktadır.^[22]

Burdan yola çıkarak JUPITER'in pratiğimde yapacağı en önemli değişiklik artık tüm koroner arter hastalarında konvansiyonel hedef olan 100'ü terk edip daha agresif hedef olan 70'in altı hedefine ulaşmaya çalışacak olmamdır.

CRP konusuna gelince, statin alma sınırında olmayan hastalarda acaba statin kullanmam gerekir mi düşüncesiyle rutin olarak hs-CRP bakacağımı zannetmiyorum. CRP'nin zaman içinde kendiliğinden dalgalanmalar göstermesi, birçok hastalığın CRP düzeyini etkilemesi ve JUPITER çalışmasında olduğu gibi iki CRP ölçümü yapıp gerekirse üçüncü uygulamak gibi bir lüksüm olmaması bu kara-

rımın dayanakları. Ancak kılavuzlara göre statin başlama endikasyonu olmasa da (düşük riskli hasta LDL 140 mg/dL) benim statin başlasam iyi olur diye düşündüğüm vakalarda hs-CRP düzeyine bakarak karar verme yolunu uygulayabilirim (hs-CRP 2 mg/L ve üzerindeyse statin başla, değilse kılavuza uy ve başlama). Aklıma takılan bir diğer konu ise her ne kadar JUPITER bir LDL düşürme çalışması olarak tasarlanmadıysa da çalışmada %50 LDL düşüşü sağlanmıştır ve kardiyovasküler olayların azalmasını bunun dışında nedenlere bağlamak gerçekçi değildir. O halde bu çalışma primer korumada LDL hedeflerinin yeniden gözden geçirilerek daha aşağı değerlere çekilmesine en azından buna yönelik çalışmaların planlanmasına vesile olmalıdır. Örneğin “JUPITER ile aynı özelliklere sahip bir hasta grubuna hs-CRP bakılmaksızın 20 mg rosuvastatin (veya benzer düşüş sağlayan başka statinler) verilseydi ve LDL 55'lere düşürülseydi yine kardiyovasküler olay gelişimi bu kadar azalır mıydı?” sorusu mutlaka test edilmelidir. Kim bilir, belki de yıllardır toplantılar-

da dile getirilen “50 yaşını geçenlere kolesteroline bakmaksızın statin versek kardiyovasküler olaylar azalacaktır...” gibi iddialı söylemler belki de gerçeği yansıtıyordur.

JUPITER ile ilgili son yorumum ise rosuvastatin üzerine olacaktır. ASTEROID çalışmasında^[23] aterom plağını geriletme gibi önemli bir sonuç elde etmesine karşın mortalite ve morbidite üzerinde olumlu etki yaptığını gösteren çalışması bulunmaması nedeniyle göreceli olarak geri planda kalan rosuvastatin bu çalışmayla birlikte total mortalite dahil tüm kardiyovasküler olayların oluşumunu çarpıcı derecede azaltarak prestijini artırmıştır. Çalışmada güvenlikle ilgili bir sorun yaşanmaması da molekülün güvenilirlik verisi olarak kayıtlara geçmiştir.

KAYNAKLAR

1. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.
2. 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;285:2486-97.
3. Graham IM. The importance of total cardiovascular risk assessment in clinical practice. *Eur J Gen Pract* 2006;12:148-55.
4. D'Agostino RB Sr, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P; CHD Risk Prediction Group. Validation of the Framingham coronary heart disease prediction scores: results of a multiple ethnic groups investigation. *JAMA* 2001;286:180-7.
5. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, Brewer HB Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004;110:227-39.
6. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003;24:987-1003.
7. British Cardiac Society; British Hypertension Society; Diabetes UK; HEART UK; Primary Care Cardiovascular Society; Stroke Association. *JBS 2: Joint British Societies' guidelines on prevention of cardiovascular disease in clinical practice.* *Heart* 2005;91 Suppl 5:v1-52.
8. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
9. Ozdol C, Gulec S, Rahimov U, Atmaca Y, Turhan S, Erol C. Naproxen treatment prevents periprocedural inflammatory response but not myocardial injury after percutaneous coronary intervention. *Thromb Res* 2007;119:453-9.
10. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald E. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230-5.
11. Ridker PM, Buring JE, Shih J, Matias M, Hennekens CH. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-3.
12. Koenig W, Sund M, Fröhlich M, Fischer HG, Löwel H, Döring A, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999;99:237-42.
13. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001;344:1959-65.
14. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med* 2005;352:20-8.
15. Ridker PM, Rifai N, Lowenthal SP. Rapid reduction in C-reactive protein with cerivastatin among 785 patients with primary hypercholesterolemia. *Circulation* 2001;103:1191-3.
16. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM; PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64-70.
17. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Jones PG, Abuissa H. Coronary artery disease prognosis and C-reactive protein levels improve in proportion to percent lowering of low-density lipoprotein. *Am J Cardiol* 2006;98:135-9.
18. Wilson PW, Nam BH, Pencina M, D'Agostino RB Sr, Benjamin EJ, O'Donnell CJ. C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *Arch Intern Med* 2005;165:2473-8.
19. Ridker PM; JUPITER Study Group. 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;108:2292-7.
20. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, et al. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated

- C-reactive protein. N Engl J Med 2008;359:2195-207.
21. Sasaki J, Iwashita M, Kono S. Statins: beneficial or adverse for glucose metabolism. J Atheroscler Thromb 2006;13:123-9.
22. O'Keefe JH Jr, Cordain L, Harris WH, Moe RM, Vogel R. Optimal low-density lipoprotein is 50 to 70 mg/dl: lower is better and physiologically normal. J Am Coll Cardiol 2004;43:2142-6.
23. Nissen SE, Nicholls SJ, Sipahi I, Libby P, Raichlen JS, Ballantyne CM, et al. Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial. JAMA 2006;295:1556-65.

İlgi çakışması bildirim

Yazar çeşitli projelerde AstraZeneca A.Ş.'ye profesyonel danışmanlık hizmeti vermiştir.

Conflict of interest statement

The author has provided professional consulting for AstraZeneca Inc. in some projects.