

Birincil korunmada atorvastatin

Atorvastatin in primary prevention

Dr. Hakan Kültürsay

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, İzmir

Statinler günümüz tıbbında en sık kullanılan ve kardiyovasküler hastalığı önleyici veya risk düşürücü etkileri çok sayıda çalışmada gösterilmiş olan ilaçlardır. Genel bir sınıf etkisi bulunmakla birlikte, bu grup ilaçlar arasında yapı ve etkinlik açısından farklılıklar bulunmaktadır. Atorvastatin, bu grup ilaçlar arasında etkin ve üzerinde çok sayıda klinik araştırma yapılmış olan güçlü bir ilaçtır. Atorvastatin ile çok sayıda araştırma yapılmasına karşın birincil korunmada kullanımına ilişkin veriler ikincil korunmaya göre daha kısıtlıdır. Bu yazıda, atorvastatin ile yapılmış olan başlıca birincil korunma çalışmalarının klinik sonuçları ve maliyet etkinlik değerlendirmeleri gözden geçirilmiştir. Atorvastatinin birincil korunmada yerinin bulunduğu ve kullanımının çoğunlukla kabul edilen maliyet etkinlik sınırlarının altında kaldığı sonucuna varılmıştır.

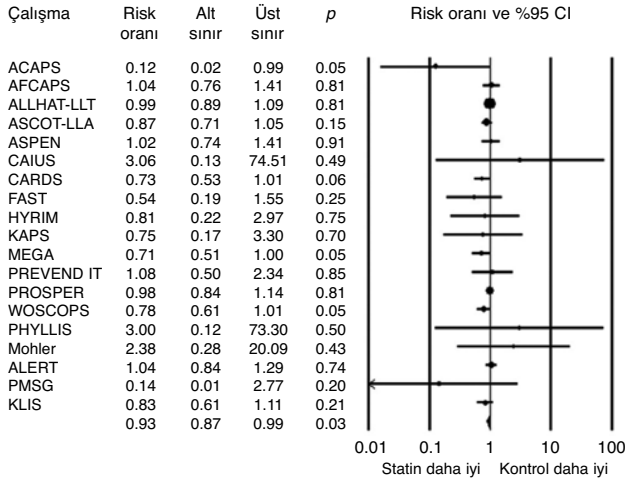
Günümüz modern tıp uygulamalarında statinler (hidroksimetil glutaril koenzim-A redüktaz inhibitörleri) en sık kullanılan ve en güçlü ilaçlar arasındadır. Aterosklerotik süreçte çok önemli rolü olduğu bilinen LDL kolesterolü düşürmelerinden daha erken sürede risk azalması sağlamaya başlamaları bu ilaçların pleiotropik diye adlandırılan çok yönlü etkilerinin de ne kadar önemli olduğunu ortaya koymaktadır.

Aterosklerotik koroner kalp hastalığında sekonder (ikincil) korunmada statinlerin yararı tartışmasızdır. Primer (birincil) korunmadaki yerleri de kesinlikle bulunmakla birlikte bu konu zaman zaman özellikle düşük ve orta riskli olgular, kadınlar ve yaşlılar açısından tartışma yaratmaktadır. Bu gruplarda statinlerin yararının, sekonder korunma sonuçlarının primer korunma gruplarına da uygulanan bir çıkarımı şeklinde olduğu varsayılmaktadır. Bazı araştırmacılar hangi yaşta olursa olsun kadınlarda ve 69 yaşın üzerindeki erkeklerde gerçek birincil korunma açısından statin kullanımının bir yarar sağlamadığını öne sürmektedirler.^[1]

Statins are one of the most widely used drugs in medical treatment and have been shown to prevent cardiovascular disease or reduce risk in a large number of studies. Although there is a general class effect, there are differences with regard to structure and efficacy between these agents. Among these agents, atorvastatin is a potent statin whose efficacy has been demonstrated in many clinical trials. Despite the presence of numerous clinical studies, data on atorvastatin related to primary prevention are limited compared to secondary prevention. In this article, clinical results of primary prevention trials with atorvastatin and data on its cost-effectiveness are reviewed. It is concluded that atorvastatin has a role in primary prevention and the cost of its use seems to be lower than commonly accepted cost-effectiveness thresholds.

Birincil korunmada statinlerin yararı ile ilgili ortaya çıkan tartışmaların nedeni bu konuda yapılmış olan az sayıdaki büyük çalışmalarda kısmen tutarsız sonuçların elde edilmiş olmasıdır. Örneğin; AFCAPS/ TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)^[2] ve WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study)^[3] çalışmasında statinlerin majör koroner olayları anlamlı biçimde azalttığı görülmeye karşın PROSPER (Pravastatin in Elderly Individuals at Risk of Vascular Disease)^[4] ve ALLHAT (Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial)^[5] çalışmalarında bu son nokta ile ilgili anlamlı bir yarar görülememiştir.

Aterosklerotik süreç çocukluk yaşlarından itibaren başlayan bir süreklilik (continuum) gösterdiğine göre erişkin kişilerde yalnızca gelecekteki 10 yıl içindeki riski dikkate alan hesaplamalar yanıltıcı olabilir. Bu nedenle yaşam boyu riskin hesaplanmasının daha doğru olduğu öne sürülmektedir.^[6] Bir başka gerçek de LDL kolesterol düzeyi ile ateroskleroz arasındaki bilinen yakın ilişkidir. Toplumların endüstrileşme

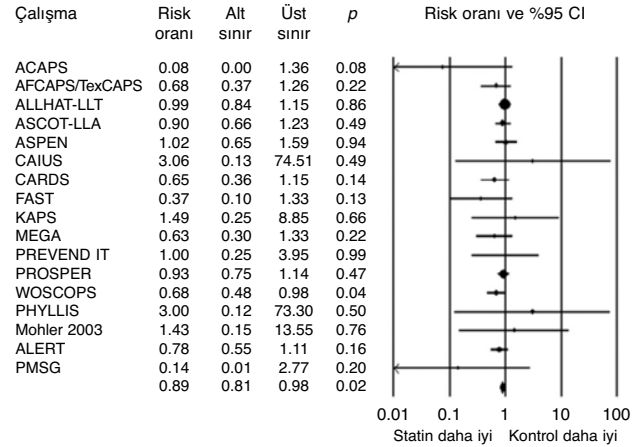


Şekil 1. Tüm nedenlere bağlı ölüm.

döneminden sonra ortalama diyet yapısının değişmesi aterosklerozun temelinde yatan en önemli etkidir. LDL kolesterolün fizyolojik değerlerinin muhtemelen 25-75 mg/dl olduğu ve herkesin LDL kolesterol düzeyinin bu sınırlar içine çekilebilmesi halinde aterosklerozun ve koroner hastalığının çok seyrek görülebilecek bir hastalık haline gelmesinin beklenebileceği düşünülmektedir. İşte, birincil korunmanın böyle bir anlayışla değerlendirilmesi özellikle önem kazanmaktadır.

Statinlerle birincil korunma çalışmalarının değerlendirilmesi

Büyük randomize çalışmaların dışında statinlerle birincil korunmayı konu edinmiş çok sayıda çalışmanın meta-analizi şeklinde geniş değerlendirme çalışmaları da yapılmıştır. Bunlarda da özellikle düşük riskli hastalar açısından farklı yorumlara gidilmiştir. Ancak, geçtiğimiz yıl yayınlanan ve 20 randomize çalışmadaki 65 000'den fazla hastayı kapsayan bu konudaki en büyük meta-analizde statinlerin kardiyovasküler ölüm ve majör olaylardan birincil korunmada açıkça olumlu rolü olduğu sonucuna varılmıştır.^[7] Mills ve ark. tarafından yapılan bu meta-analiz kapsamındaki atorvastatin, lovastatin, pravastatin ve fluvastatin ile yapılmış olan çalışmalarda ortalama izlem süresi 1 yıl ile 5.3 yıl arasında değişmekte olup ortalama 3.6 yıldır. Bu çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalitede %7 (p=0.03) (Şekil 1), kardiyovasküler mortalitede %11 (p=0.01) (Şekil 2), majör kardiyovasküler olaylarda %15 (p=0.004), miyokard infarktüsü sıklığında %23 (p=0.01) (Şekil 3) görece risk azalması saptandı. Bu çalışma kapsamında düşük riskli olguların da bulunduğu ve bu grubun statin tedavisinden gördüğü yararın sınırlı olduğu belirtilmektedir.

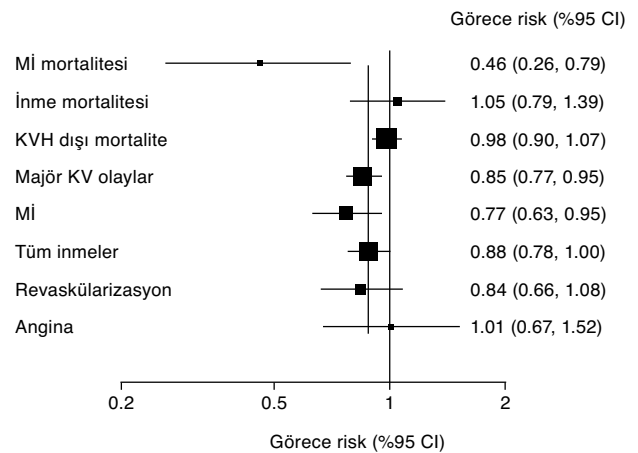


Şekil 2. Kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite.

Atorvastatin ile yapılmış olan birincil korunma çalışmalarından ikisi ayrıntılı olarak incelemeye değer çalışmalardır. Birincisi, hipertansif ama ciddi dislipidemisi bulunmayan olgularda 10 mg atorvastatinin yararını araştıran ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-lipid lowering arm) çalışmasıdır.^[8] İkincisi ise tip-2 diyabetik olgularda yine 10 mg atorvastatinin yararını araştıran CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) çalışmasıdır.^[9]

ASCOT-LLA çalışması

Bu çalışma hipertansif ama ciddi dislipidemisi olmayan buna karşılık en az üç ek risk faktörü taşıyan 40-80 yaş arasındaki olgularda 10 mg atorvastatin tedavisinin birincil korunma açısından plasebo ile kıyaslanmasının yapıldığı çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışmaydı.



Şekil 3. Kardiyovasküler son noktalar üzerine ayrı ayrı statin etkileri.

Tablo 1. Birincil ve ikincil son noktalarda atorvastatin ile ilişkili risk oranı

	Atorvastatin % (n)	Plasebo % (n)	Risk oranı	p
Birincil son nokta				
Nonfatal MI + fatal KKH	1.9	3.0	0.64	0.0005
İkincil son nokta				
Toplam KV olay ve girişim	7.5	49.5	0.79	0.0005
Toplam koroner olay	3.4	4.8	0.71	0.0005
Nonfatal MI+fatal KKH	1.7	2.7	0.62	0.0005
Tüm nedenlere bağlı mortalite	3.6	14.1	0.87	0.16
Kardiyovasküler mortalite	1.4	21.6	0.90	0.50
Fatal ve nonfatal inme	1.7	2.4	0.73	0.02
Fatal ve nonfatal kalp yetersizliği	0.8	0.7	1.13	0.57

Çalışmanın birincil ortak son noktaları ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül koroner kalp hastalığıydı. İkincil son noktalar ise sessiz olaylar dışındaki birincil son noktalar, tüm nedenlere bağlı ölüm, toplam kardiyovasküler mortalite, ölümcül ve ölümcül olmayan inme ve kalp yetersizliği, tüm koroner son noktalar ve tüm kardiyovasküler olaylardı. Üçüncül son noktaları da çeşitli klinik olaylar oluşturmaktaydı. Çalışmaya alınma ölçütleri koroner kalp hastalığı öyküsü olmayan olgularda kan basıncının ≥ 160 mmHg sistolik, ≥ 100 mmHg diyastolik düzeyinde veya tedavi altındayken $\geq 140/90$ mmHg düzeyinde olması, ≤ 250 mg/dl total kolesterol düzeyi ve aşağıdaki risk faktörlerinden en az üçüne sahip olmak: sol ventrikül hipertrofisi, tip 2 diyabet, periferik arter hastalığı, eski inme veya geçici iskemik atak, ≥ 55 yaş, erkek cinsiyet, sigara, mikroalbuminüri veya protei-nüri, erken koroner hastalığı aile öyküsü, total/HDL

kolesterol ≥ 6 . Toplam 10 305 hastanın plasebo veya 10 mg atorvastatine randomize edildiği bu çalışma izlem süresinin 3.3 yılında erkenden sonlandırıldı.

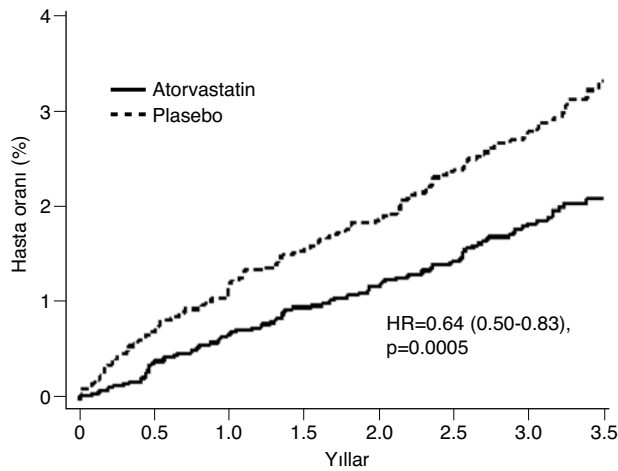
Başlangıç ortalama total kolesterol değeri 210 mg/dl ve ortalama LDL kolesterol değeri ise 132 mg/dl idi. Ortalama 3.3 yıl sonunda çalışma sonlandırıldığında ise bu değerler atorvastatin ve plasebo gruplarında sırasıyla 162 mg/dl'ye karşılık 210 mg/dl ve 89 mg/dl'ye karşılık 126 mg/dl idi. Bu ise total kolesterolde %22, LDL kolesterolde ise %32 düşmeye eşdeğerdi.

Birincil son noktada 3.3 yıllık izlem süresinde %36'lık anlamlı ($p=0.0005$) risk azalması gözlemlendi (Şekil 4). Vurgulanması gereken en önemli nokta bu risk azalmasının birinci aydan başlayarak yani çok erkenden ortaya çıkmasıydı. Toplam yedi ikincil son noktadan dördünde de anlamlı risk azalması gözlemlendi (Tablo 1).

Bu çalışmada 10 mg gibi düşük başlanan atorvastatin dozu izlem süresinde artırılmadı. Doz artırılmış olsaydı ve planlanan beş yıllık izlem süresi doldurulsaydı kolesterol düzeylerinin daha fazla düşmesi ve daha fazla risk azalması beklenirdi.

ASCOT çalışmasında atorvastatinin birincil son noktalara etkisi önceden belirlenmiş 18 alt grupta da araştırıldı. Genel olarak bu alt gruplarda da olumlu etki görülmekle birlikte diyabetiklerde ve kadınlarda anlamlı risk azalması gözlenmedi. Bunun nedeni, bu alt gruplarda olay sayısının azlığı ve izlem süresinin kısalığı nedeniyle istatistiksel gücün düşük kalması şeklinde açıklandı.

ASCOT çalışmasındaki hipertansif ve ılımlı derecede kolesterol düzeyi yüksekliğine sahip hastalarda lipid düşürücü tedaviden elde edilen risk azalması, başka çalışmalardaki aynı düzeyde kan basıncı düşürülmesinden sağlanan risk azalmasından fazla olmuş-



Şekil 4. Ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül koroner kalp hastalığından oluşan birincil son noktanın kümülatif sıklık eğrileri.

tur. Aynı gözlem inme sıklığının azalması açısından ise geçerli değildir.

ASCOT çalışmasından çıkan en önemli sonuç lipid düşürücü tedavinin ılımlı düzeyden yüksek düzeye kadar geniş bir kolesterol düzeyi yelpazesinde yararlı olduğudur. Plasebo kolunda 10 yıllık süreç için %9.4 olarak hesaplanan koroner olay riski, atorvastatin tedavisinin düşük riskli olgularda bile yararını ortaya koymaktaydı.

CARDS çalışması

Bu çalışma da kardiyovasküler hastalık riskinin artmış olduğu tip 2 diyabetik olgularda 10 mg atorvastatinin birincil korunmadaki yararını belirlemek için düzenlenmişti. Yine çok merkezli, çift kör, randomize bir çalışma olan bu araştırmanın kapsamına 40-75 yaşları arasında, kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunmayan, LDL kolesterol düzeyi ≤ 160 mg/dl ve en az bir ek risk faktörü de taşıyan (sigara, retinopati, albüminüri veya hipertansiyon) tip 2 diyabetik 2838 olgu alındı.

Birincil son nokta akut koroner olay veya koroner revaskülarizasyon veya inme idi. İkincil son noktalar ise, herhangi bir nedene bağlı ölüm veya herhangi bir akut kardiyovasküler olay idi.

Bu çalışma planlanandan iki yıl önce görülen olumlu farklılık nedeniyle sonlandırıldı. Ortalama izlem süresi 3.9 yıl idi. Başlangıçta ortalama LDL kolesterol düzeyi 117 mg/dl idi ve plasebo kolunda

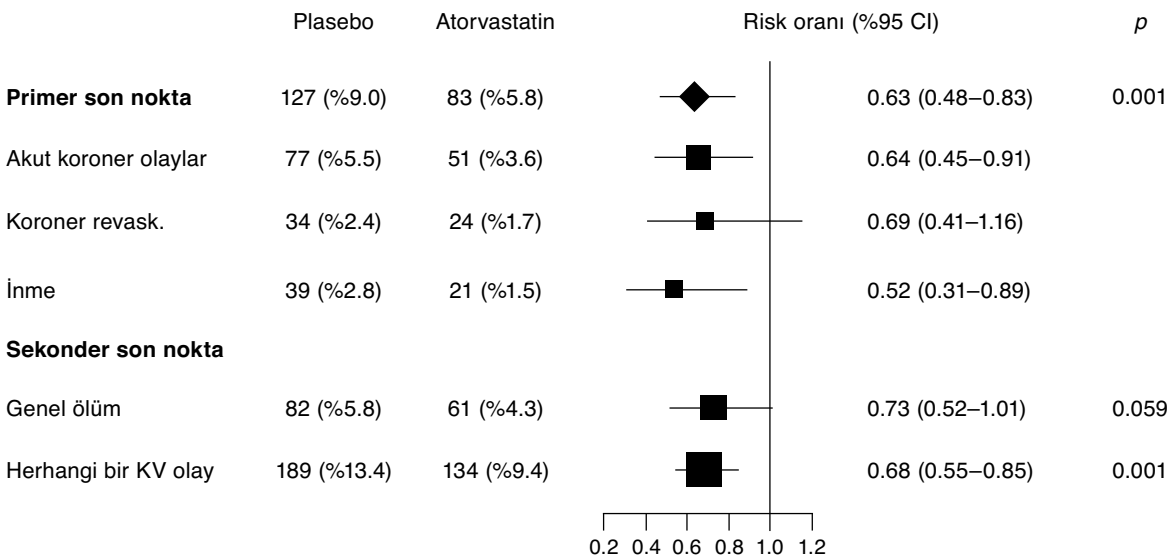
anamlı bir değişim olmazken atorvastatin kolunda dördüncü yılda 82 mg/dl'ye düştü. Dört yıllık izlem süresince atorvastatin grubunun en az %75'inde bu değer 95 mg/dl'nin altında, %25'inde ise 65 mg/dl'nin altındaydı.

Birincil son noktaların tümü açısından bakıldığında plaseboya göre yaklaşık dört yılda %37 risk azalması gözlemlendi ($p=0.001$). Birincil son noktalar ayrı ayrı değerlendirildiğinde ise; akut koroner olaylarda %36, koroner revaskülarizasyon sıklığında %31, inmede %48 risk azalması gözlemlendi (Şekil 5). Risk azalması birinci yıldan itibaren anlamlı biçimde başlamaktaydı (%33↓).

İkincil son noktalardan genel mortalitede %27 risk azalması ($p=0.059$), herhangi bir akut kardiyovasküler olay sıklığında ise %22 risk azalması ($p=0.001$) gözlemlendi.

Yan etki gelişimi açısından iki grup arasında anlamlı farklılık yoktu. Hiç rabdomiyoliz gözlenmedi, her iki grupta birer miyopati olgusu gözlemlendi, miyalji sıklığı ise atorvastatin grubunda daha düşüktü.

Plasebo kolunda yer alan risk altındaki olgularda majör kardiyovasküler olay sıklığı 1000 hasta/yıl'da 24.6 iken bu sayı atorvastatin grubunda 15.4 idi. Buna göre 1000 hastanın 10 mg atorvastatin ile tedavi edilmesi dört yılda 37 adet ilk majör kardiyovasküler olayı önlemekteydi. Diğer bir deyişle, bir olayı önlemek için dört yıl süreyle 27 hastanın tedavi edilmesi gerekiyordu.



Şekil 5. CARDS çalışmasında birincil ve ikincil sonuçlara tedavinin etkisi.

Bu çalışmanın sonuçları, 10 mg atorvastatin tedavisinin diyabetik olgularda başlangıç kolesterol düzeyinden bağımsız biçimde, düşük kolesterol düzeyli olgular dahil olmak üzere anlamlı risk azalmasını güvenle sağlayabileceğini gösterdi. Bu bulgu tip 2 diyabetik olgularda birincil korunmada statin kullanım sınırlarını genişletmiştir.

CARDS çalışmasının yanıtını veremediği bir soru ise, daha yüksek dozda atorvastatin kullanılması veya fibrat ya da ezetimib gibi ek ilaç kullanılmasının daha fazla risk azalması sağlayıp sağlayamayacağıydı.

Maliyet etkinlik

İkincil korunmada statinlerin maliyet etkinliği konusunda tartışma yoktur. Fakat birincil korunma için statin kullanımının maliyet etkinliği tartışma konusu yapılabilmektedir. Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmıştır.

Örneğin, ASCOT-LLA çalışmasında 10 mg atorvastatin kullanımının maliyet-etkinliği de araştırılmıştır.^[10] Bu farmakoekonomi çalışmasına tüm hastalar alınmış fakat maliyet hesapları İsveç ve İngiltere'deki fiyatlar göz önüne alınarak yapılmıştır. Atorvastatin kullanan grupta kaynak tüketiminin plasebo grubuna göre daha az olduğu gözlenmiştir. Daha az ek ilaç kullanımı ve daha az hastaneye yatış gereğinin ortaya çıkması nedeniyle atorvastatin grubunda ilaç fiyatının yarattığı maliyetin yarıdan fazlası (İsveç'te %56, İngiltere'de %62'si) karşılanmaktaydı. Bu çalışmada birincil sonlanma ile ilgili kaçınılan her bir olay ile ilgili maliyet etkinlik oranı İngiltere göz önüne alındığında 11.693 €, İsveç göz önüne alındığında ise 12.673 € idi. Kabaca hesaplanan kurtarılan yaşam yılı başına maliyet ise İngiltere için 4600 €, İsveç için 5000 € idi. Bu çalışmanın sonucuna göre; WOSCOPS (Pravastatin 40 mg) ve 4S (Simvastatin 20-40 mg) çalışmaları ile kıyaslandığında, lipid düşürücü tedavi için daha önceleri düşünülmeyen ASCOT populasyonu gibi bir hasta grubunda 10 mg atorvastatin ile tedavinin maliyet-etkin bir strateji olduğu ortaya çıkmaktadır.

Maliyet etkinlik hesabı diyabetik olgularda da önem taşımaktadır. Çünkü, diyabetik olgular kardiyovasküler olay riski diyabetik olmayanlara göre en az iki kat artmış olan yüksek riskli olgulardır. Diyabetik olgularda birincil korunmada statinlerin maliyet-etkinlik oranları da çeşitli statinler ve farklı LDL-kolesterol düzeyleri açısından araştırılmıştır.^[11] Amerikan toplumu esas alındığında diyabetik olup, görünürde kardiyovasküler hastalığı olmayan ve LDL kolesterol düzeyi >100 mg/dl olanların sayısı

8.2 milyondur. Böyle bir toplulukta HPS ve UKPDS çalışmalarının verilerine dayanarak statin tedavisinin yılda 71 000 majör koroner olayı önleyebileceği hesaplanmaktadır. Bu çalışmada tip 2 diyabetik olgularda majör kardiyovasküler olaylardan birincil korunmanın maliyeti kullanılan statine göre LDL kolesterol düzeyi 100-129 mg/dl olanlarda yılda 480-950 \$, ≥ 130 mg/dl olanlarda ise 590-1920 \$ arasında hesaplanmıştır. Bu rakamlar LDL kolesterol düzeyi 100-129 mg/dl olan grup için makul bulunmuştur. LDL kolesterol düzeyi ≥ 130 mg/dl olanlar için ise aynı şey söylenememiştir.

Yakın zamanda yayınlanan bir farmakoekonomik değerlendirme çalışmasında atorvastatin ile yapılan birincil ve ikincil korunma maliyet etkinlik çözümlenmeleri özetlenmiştir.^[12] Bu çalışmalarda çoğunlukla atorvastatin tedavisi maliyeti, genel kabul gören kurtarılmış yaşam yılı başına maliyet eşiklerinin altında kalmakta yani maliyet-etkin görünmektedir. Bu tür çalışmalarda izlem süresince elde edilen verilerin uzun döneme projeksiyonu yapıldığından bir miktar belirsizlik olması en büyük kısıtlılık gibi görünmektedir.

Sonuç

Bugüne kadar atorvastatin ile yapılmış olan çalışmalar bu ilacın birincil korunmada da kesin yeri olduğunu ortaya koymuştur. Karşılaştırmalı çalışmalarda da bu ilacın diğer statinlere karşı bazı üstünlükleri ve maliyet etkin olduğu gösterilmiştir. Artık tartışmaların tedaviye başlanmalı mı noktasından ne zaman başlanmalıdır noktasına kayma zamanı gelmiştir. Yeni çalışmalar birincil korunmanın önemini artırarak statin tedavisi başlama endikasyonlarını genişletebilir. Yakın gelecekte yenilenecek olan korunma kılavuzlarının da bu yeni bulguların ışığında yeniden düzenlenmesi beklenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Abramson J, Wright JM. Are lipid-lowering guidelines evidence-based? *Lancet* 2007;369:168-9.
2. Downs JR, Clearfield M, Weis S, Whitney E, Shapiro DR, Beere PA, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. *Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study*. *JAMA* 1998;279:1615-22.
3. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group*. *N Engl J Med* 1995;333:1301-7.

4. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623-30.
5. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin vs usual care: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT-LLT). *JAMA* 2002;288:2998-3007.
6. Lloyd-Jones DM, Leip EP, Larson MG, D'Agostino RB, Beiser A, Wilson PW, et al. Prediction of lifetime risk for cardiovascular disease by risk factor burden at 50 years of age. *Circulation* 2006;113:791-8.
7. Mills EJ, Rachlis B, Wu P, Devereaux PJ, Arora P, Perri D. Primary prevention of cardiovascular mortality and events with statin treatments: a network meta-analysis involving more than 65,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1769-81.
8. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. 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;361:1149-58.
9. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, Hitman GA, Neil HA, Livingstone SJ, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685-96.
10. Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR, Dahlöf B, Sever PS, et al. Cost-effectiveness of atorvastatin for the prevention of coronary and stroke events: an economic analysis of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005;12:29-36.
11. Brandle M, Davidson MB, Schriger DL, Lorber B, Herman WH. Cost effectiveness of statin therapy for the primary prevention of major coronary events in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1796-801.
12. Plosker GL, Lyseng-Williamson KA. Atorvastatin: a pharmacoeconomic review of its use in the primary and secondary prevention of cardiovascular events. *Pharmacoeconomics* 2007;25:1031-53.

İlgi çakışması bildirimi

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

Conflict of interest statement

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