

האם קיימת הטיה בכלים להערכת הסיכון לאירוע לבבי

המוצעים באתרי תעשיית התרופות

**Coronary heart disease risk calculators offered by the drug
industry – Are they systematically biased?**

עבודת הגמר של התלמיד: אסף כדר

כמילוי חלק מהדרישות לשם קבלת תואר דוקטור לרפואה

מטעם בית הספר לרפואה של האוניברסיטה העברית והדסה, ירושלים.

בהדרכתו של המורה פרופסור ברזיס מאיר

מחלקה: המרכז לאיכות ובטיחות קלינית, הדסה וביה"ס לבריאות הציבור, הפקולטה לרפואה

ביה"ח: הדסה עין כרם

תאריך: 10.1.09

עיר: ירושלים

מוקדש לאמא שלי, אילנה כדר, אשר לימדה אותי על רפואה יותר מכל שנותיי בירושלים

תודה מיוחדת לד"ר מתן כהן, אשר בלי הדרכתו והשראתו עבודה זו לא הייתה מתאפשרת.

מבוא:

מחלות לב וכלי דם הן הסיבה המובילה למוות בעולם המערבי כיום, והסיכון ללקות בהן מגיל 40 והלאה הוא 1 ל-2 בגברים ו-1 ל-3 לנשים¹. האתגר המשמעותי בטיפול במחלה הוא לזהות ולטפל באנשים בסיכון לפני שחוו אירועי מחלה חריפים ולא רק לטפל באנשים אחר האירועים הללו. רוב הירידה בתמותה ממחלות אלו, מקורה במניעה ראשונית של המחלות ולא במגוון הטיפולים הניתנים אחרי האירועים החריפים². הערכת הסיכון לאירועים כליליים ותמותה לבבית מבוססת על ידע ממגוון מחקרים אפידמיולוגיים, הידוע שבהם, המחקר בעיירת Framingham בארה"ב³. נתונים ממחקר Framingham ודומיו, כמו ה-Score האירופי⁴ אכן מצאו את מקומם ככלי שימושי לכל רופא, ונכון להיום The American Heart Association ממליץ לכל אמריקאי מעל גיל 40 לחשב את הסיכון שלו למחלת לב פעם בחמש שנים. המידע ממחקרים אלו תרם רבות להבנה כי פרופיל השומנים בדם, יתר לחץ דם, מין, גיל ועישון, מאפשרים ניבוי, יחסית מהימן ומדויק, של הסיכון ללקות באירוע לבבי כלילי או למות ממחלת לב כלילית⁵. אחד מגורמי הסיכון המשמעותיים למחלת לב הוא רמה גבוהה של LDL (Low Density Lipoprotein) בדם. הטיפול הנפוץ כיום להורדה של הכולסטרול היא תרופה מעכבת HMG Co-A reductase (סטטינים) שלמעשה מובילה להורדת רמות ה-LDL ומורידה שיעורי תמותה כאשר ניתנת למניעה ראשונית של מחלות לב⁶.

סטטינים הם תרופה מוצלחת מאוד ולכן התעשייה סביבם פורחת, נתונים אחרונים מארה"ב מצביעים על כך שכ-18.4% מהאוכלוסייה הבוגרת משתמשת בתרופה (כ-36.5 מיליון אנשים), ומחזור המכירות השנתי של התרופה עומד על 14.7 מיליארד דולר. סביר להניח שקיים פיתוי לא מבוטל בקרב גורמים בתעשייה לנסות ולהגדיל את נתח השוק אפילו באחוזים בודדים⁷, כפי שקרה במספר פרשיות שבהן היו מעורבות חברות התרופות הגדולות בשנים האחרונות ואשר משקפות את האסטרטגיה שלהן לכאורה להעדפת הרווח הכלכלי על חשבון בריאות הציבור⁸.

קיימים חילוקי דעות משמעותיים בעולם הרפואה בשאלה האם להמליץ על טיפול פרופילקטי בסטטינים לכל אדם מעל לגיל מסוים (בדומה לטיפול באספרין). קיימים מחקרים שמוכיחים שהדבר יהיה יעיל כלכלית⁹, אך גם קיימים מחקרים שמוכיחים ההיפך¹⁰. כיום עדיין נוהגים להתייחס לטיפול בשינוי

אורחות חיים (Therapeutic Life Change) כטיפול המרכזי למניעה ראשונית, אך עם המשך ירידת המחירים של הסטטינים יש סיכוי שהמצב הזה ישתנה בעתיד. כיום קיימות הנחיות ברורות של ה-NCEP, National Cholesterol Education Program, התוכנית ללימוד הסכנות של כולסטרול של ה-NIH, אשר מסוכמות במסמך ATP III, Adult Treatment Panel, לגבי תזמון התחלת השימוש בסטטינים בהתאם לרמת ה-LDL וגורמי סיכון אחרים, כאשר נקודת החיתוך להחלטה (ה-Cut-Off) למתן סטטינים נמצאת בין 10%-20% סיכון לאירוע לבבי ב-10 השנים הבאות בהתאם לרמת ה-LDL^{11,12}. המצב כיום הוא שלמרות ההנחיות הברורות יש רישום יתר של סטטינים ע"י רופאים¹⁰. חישוב הסיכון למחלת לב איכסמית הינה משימה לה נדרשים רופאים תכופות וכלים להקלה על החישוב הנ"ל מומלצים על מנת להעלות את היענות הרופאים להמלצות הרפואיות.

בין הטבלאות והמחשבוני הרבים שקיימים ברשת, מצויים לא מעט מחשבונים באתרים של תרופות הסטטינים (תרשים 1), וכן באתרי בריאות שונים הממומנים ע"י תעשיית התרופות (תרשים 2). כל המחשבונים הללו מגובים באסמכתא של מחקר מוכח והם פתוחים לשימוש הציבור הרחב. היות וחברת התרופות היא זו שמרוויחה ממכירת התרופה, הרי שיש פה פוטנציאל לניגוד עניינים.

המוקד של העבודה שלי הוא מחקר השוואתי בין מספר מחשבונים לחישוב הסיכון לאירוע לבבי ב-10 השנים הבאות הממומנים ע"י חברות תרופות לבין המחקרים שמצוינים באתר כאסמכתא. המחקר בוצע ע"י הצבת נתונים וירטואליים בכל מחשבון ובדיקה של מהימנות המחשבון שמציעה חברת התרופות. בהמשך מוקדה תשומת הלב לאותה קבוצת חולים אשר נמצאים על הסף לקבלת סטטינים, ועבורה, חיוי הסיכון לאירוע לבבי הוא שיקבע האם להתחיל או לא בטיפול תרופתי.

שיטות:

המחקר תוכנן כמחקר cross sectional אנליטי ווירטואלי. בשלב ראשון יוצרה קבוצת חולים וירטואלית בה לכל חולה ערכים שונים של הפקטורים המשמשים להערכת הסיכון לאירוע לבבי איסכמי. הערכים חוללו בצורה אקראית. בשלב שני, לאחר יצירת הקבוצה, הוזנו הערכים הללו למחשבוני השונים לחישוב הסיכון לאירוע לבבי. ובשלב השלישי השוו תוצאות שייצרו המחשבוני השונים עבור אותם חולים.

החיפוש אחר המחשבוני נעשה באמצעות מנוע החיפוש Google בו הוזן הביטוי " Heart Risk Calculators". בעזרת חיפוש זה נמצאו מחשבוני רבים ברשת האינטרנט ומתוכם בחרנו חמישה מחשבוני – שני מחשבוני אשר נמצאו באתרים רשמיים של סטטינים השייכים לחברות תרופות (¹³Crestor של AsteraZeneca ו-¹⁴Lipitor של Pfizer). שלושה מחשבוני נמצאו באתרים רפואיים כללים ברשת האינטרנט, כולם מומנו ע"י חברת התרופות AsteraZeneca (האתר של ¹⁵Mayo Clinic, האתר הרפואי של ¹⁶AOL והאתר של ¹⁷C-Health). המחקרים/מחשבוני שאותם ציינו המחשבוני הנבדקים כאסמכתאות שלהם היו המחשבון של ¹⁸NCEP, או מחקר ³Framingham.

בכדי ליצור קבוצת חולים וירטואלית (n=300) עם ערכים משתנים ואקראיים נעשה שימוש בפונקציית הרנדומיזציה של תוכנת Microsoft Excel. בעזרת התוכנה חוללו כל הערכים, לבד מאלו שהיה צורך לחשב אותם מתוך ידיעה של יתר הפרמטרים (לדוגמא טריגליצרידים, אשר חושבו בעזרת הנוסחא $\text{Total cholesterol} = \text{LDL} + \text{HDL} + \text{TG}/5$ (mg/dL). הערכים הבאים (בסוגריים, טווח ערכיהם), הוזנו בכל המחשבוני: גיל (30-80), מין (זכר/נקבה), HDL (10-100 mg/dL), מעשן (כן/לא), סכרת (כן/לא), לחץ דם סיסטולי (90-199 mmHg). מספר ערכים יוצרו והוזנו אקראית עבור מחשבוני ספציפים (טבלה 1).

המחשבוני שנבדקו במחקר זה היו שונים אחד מהשני גם בנתונים אותם דרשו כקלט, וגם בפלט שהם יצרו. כך לדוגמא התוצאה של חולה מסוים יכולה להיות סיכון המבוטא כאחוז, סיכון המבוטא כטווח (לדוגמא, $<30\%$), או המלצה ספציפית (לדוגמא "Consult your physician regarding initiation of statin use"). ראה טבלה 2 למידע נוסף על המאפיינים של כל מחשבון ועל צורת הפלט שהוא מייצר.

בכדי לאפשר את קיום ההשוואה היה צורך לעשות כמה התאמות בין המחשבוני: 1. חולים וירטואלים עם ערכים מסוימים המונעים מהם להבדק במחשבון מסוים לא נכללו במחקר (לדוגמא: חולה בת 79 לא נכללה בבדיקת מחשבון AOL/C-Health היות והמחשבון אפשר חישוב סיכון לאירוע לבבי רק עבור חולים בגילאים 30-74). 2. מחשבון Crestor דרש מידע בקשר למצבים המוגדרים כאקוולנטים למחלת לב* . כל הפרמטרים הללו לא נכללו במחקר, כיוון שהזמנת הערך "כן" לכל אחד מהם יצרה מיד את הפלט "general recommendation to start drug therapy" ולא ערך נומרי אשר היה נחוץ לשם השוואה.

כל מחשבון השווה למחקר/מחשבון אותו הוא ציין כאסמכתא (NCEP או Framingham).

בהשוואת המחשבוני השתמשנו בשני מבחנים סטטיסטיים: 1. מבחן McNemar – בו השתמשנו על מנת לבדוק האם אותה פרופורציה של חולים קיבלו את ערך הסיכון הגבוה מ- 30% (ערך שאינו נומרי ולכן לא יכלנו להשוותו בעזרת מבחן T מצומד). 2. מבחן (Wilcoxon signed-rank test) paired t-test - עבור ערכי סיכון הנמוכים מ- 30%. אלו היו ערכים נומריים והמבחן הנ"ל הושמש על מנת לחשב את ההבדל הכמותי בסיכון.

בחלקו השני של המחקר, התמקדנו בקבוצת חולים נוספת (n=100) אשר להם שני גורמי סיכון לאירוע לבבי כפי שמוגדרים ב-ATP III ועם רמות LDL משתנות (14) בין 130-159. לפי הנחיות ה-ATP III, בחולים עם שני גורמי סיכון לאירוע לבבי, רמות ה-LDL הרצויות נקבעות באמצעות החישוב של הסיכון לאירוע לבבי ב- 10 השנים הקרובות. וכך, חולים עם סיכון לאירוע לבבי מתחת ל- 10% ב- 10 השנים הקרובות, אמורים להתחיל סטטינים רק כאשר רמת ה-LDL שלהם היא מעל 160 mg/dL. לחולים עם סיכון של מעל 10% לאירוע לבבי צריכים להתחיל בטיפול בסטטינים כאשר רמות ה-LDL שלהם הן מעל 130 mg/dL. החלטנו להתמקד בקבוצת חולים זאת ספציפית בגלל רגישותה לזיהוי הטייה של תוצאות המחשבוני. אם אכן המחשבוני של חברות התרופות מוטים ליצירת תוצאות סיכון גבוהות יותר, הרי שערך סף של 10% סיכון לאירוע לבבי הוא זה שיהיה קריטי להחלטה אם להתחיל או לא בטיפול בסטטינים. מעל 10% - נתחיל טיפול ומתחת – לא נתחיל. כיוון שרמות LDL מעל 160 mg/dL יגרמו בכל המקרים

* אלו מצבים המוגדרים ב- ATP III - מחלת לב כלילית (CAD), מחלת העורק הקרוטידי, מחלת כלי דם פריפרית (PAD) ואנורזמה אאורטלית בטנית (AAA)

להמלצה על התחלה של סטטינים ורמות LDL של מתחת ל- 130 mg/dL בכל המקרים לא יגרמו להמלצה על התחלה של סטטינים, לאותה קבוצה רנדומלית הוזנו רמות LDL של בין 130-159 mg/dL. השתמשנו שוב במבחן McNemar על מנת לבדוק האם יש הבדל משמעותי בין המחשבונים ביצירת התוצאה של מעל או מתחת לסיכון של 10%.

מחקר פילוט בוצע על מחשבון Crestor מול האסמכתא שלו NCEP. המחקר הצביע כי מחשבון Crestor מעריך ביתר את הסיכון לאירוע לבבי מול מחשבון האסמכתא שלו. בממוצע הסיכון בו היה גבוה ב- 1% מהאסמכתא (תוצאה לא סיגניפיקנטיות). לפיכך, המחקר תוכנן עם כוח של 80% אשר יאפשר זיהוי של הבדל סיגניפיקנטי של 1% לטובת מחשבוני חברות התרופות. הסיכון לטעות מסוג ראשון הוגדרה ל- 0.05. כל ההשוואות היו מצומדות (כיוון שהשוונו שני מחשבונים עבור אותו חולה וירטואלי). מצאנו ש- 300 חולים וירטואלים יספיקו להוכיח את טענתנו בצורה סיגניפיקנטית. ניתוח המידע אשר כלל מבחן paired t-test ומבחן McNemar נעשה באמצעות תוכנת PAIRS של PEPI¹⁹.

תוצאות:

הפרופיל של המדגם הוירטואלי של 300 החולים אשר יצרנו מוצג בטבלה 3. הפרופיל הליפידים של המדגם נמצא בגבולות הנורמלים של האוכלוסיה הכללית בצורה חלקית. ערכו הממוצע של ה-LDL במדגם היה 166.06 mg/dL כאשר באוכלוסיה הכללית טווח ה-LDL נע בין $60-180 \text{ mg/dL}$. כמו כן, ממוצע ה-HDL היה קרוב לממוצע באוכלוסיה הכללית ($\text{HDL} - \text{male} >45 \text{ female} >55$). הערך הממוצע של Total cholesterol במדגם היה מעל הגבולות הממוצעים באוכלוסיה, וכך גם הטריגליצרידים ($\text{Total cholesterol} - >200 \text{ mg/dL}$, triglyceride – male $40-160 \text{ mg/dL}$ female $35-135 \text{ mg/dL}$). כל הפרמטרים הוירטואליים הוזנו לתוך אלגוריתם Framingham, וכן למחשבון ה-NCEP. גרף 1 מתארת את הפיזור של הסיכון המחושב לאירוע לבבי, לגברים ולנשים, כאשר השתמשנו בשני מחשבוני האסמכתא הללו. מחשבון Framingham העריך את הסיכון לאירוע לבבי בין $2-12\%$ עבור 49 מהגברים, בין $17-27\%$ עבור 45 מהגברים ול- 28 מהגברים העריך סיכון של מעל 30% לאירוע לבבי (גרף A1). היסטורגמת פיזור הסיכון אצל נשים לפי Framingham, המוצגת בגרף B1, המראה קבוצה קטנה של נשים, רק 25 נשים, עם סיכון גבוה מאוד לאירוע לבבי של מעל 25% סיכון.

הסיכון לאירוע לבבי לגברים לפי מחשבון NCEP מוצג בגרף C1. התרשים מראה פיזור נורמלי של הסיכונים עם מרכז שנמצא באיזור ה- 15% . עם זאת, יש כמות נכבדה של חולים עם סיכון גבוה מאוד לאירוע ($n=22$). הסיכון לנשים, פי מחשבון NCEP מוצג בגרף D1, ומראה פיזור שווה של חולות בכל רמות הסיכון, עם כמות גדולה יותר של חולות באיזור הסיכון הנמוך מאוד ($n=38$).

נמצא שהחשבוני הללו שונים אחד מהשני בסיכון הממוצע שמחושב בהם וכן בפיזור אחוזי הסיכון. כאשר משווים את הסיכון לאירוע לבבי הניתן ע"י אלגוריתם Framingham לעומת מחשבון NCEP נמצא ש- 209 חולים וירטואליים הוערכו כבעלי סיכון לאירוע לבבי של מתחת ל- 30% ע"י שני המחשבוני, ו- 15 הוערכו כבעלי סיכון של מעל 30% בשניהם. אלגוריתם Framingham ייצר סיכון של מעל 30% ל- 32 חולים כאשר NCEP קבע שהסיכון שלהם נמוך מ- 30% . מחשבון NCEP ייצר סיכון של מעל 30% עבור 11 חולים כאשר אלגוריתם Framingham העריך שהסיכון שלהם נמוך יותר ($P=0.001$). כאשר הושווה

ממוצע הסיכונים עבור כל החולים עם סיכון של מתחת 30% (או, חולים עם סיכון בעל ערך נומרי), נמצא שממוצע הסיכונים של Framingham היה 11.9% בעוד שהממוצע במחשבון NCEP היה 9.5% ($P < 0.001$). ההשוואה בין שני המחשבוני מוצגת בגרף 2.

Framingham נגד AOL/C-Health

נמצא כי מחשבון AOL ומחשבון נוסף שקיים ברשת C-health הינם מחשבוני זהים, הן בעובדה ששניהם ממומנים ע"י חברת AsteraZeneca והן במבנה שלהם. שניהם דורשים אותם ערכים משתנים לשם השוואה ושניהם מייצרים ערכים מקסימליים זהים (>56% עבור גברים ו- >32% עבור נשים). כמו כן, בדומה לאלגוריתם Framingham, שני המחשבוני מספקים כפלט גם את הניקוד המצטבר של גורמי הסיכון לאירוע לבבי שלפיו נקבע אחוז הסיכון לאירוע. השוואה של המחשבוני הללו לאסמכתא שלהם, אלגוריתם Framingham, מוצגת בגרף 3.

אלגוריתם Framingham ומחשבון AOL/C-Health הסכימו על 206 חולים עם סיכון של מתחת ל- 30%, וכן על 22 חולים עם סיכון של מעל 30%. מאידך, אלגוריתם Framingham ייצר סיכון של מתחת ל- 30% עבור 17 חולים כאשר מחשבון AOL/C-Health נתן להם סיכון גבוה יותר של מעל 30%. התמונה ההפוכה קרתה ב- 25 חולים ($p=0.109$). כאשר משווים את הממוצע של החולים עם סיכון של מתחת ל- 30%, הממוצע של הסיכונים באלגוריתם Framingham היה 11.6% וממוצע הסיכונים במחשבון AOL/C-Health היה 11.9% ($p=0.138$). תמונה מעניינת יותר התקבלה כאשר השוו הממוצעים לסיכון של קבוצת החולים עם סיכון של בין 10-20% לאירוע לפי אלגוריתם Framingham. זוהי קבוצה שלגביה ניתן להניח כי תהיה מועדת יותר להטיה. בקבוצה זו הממוצע של הסיכונים שמיוצר ע"י Framingham הוא 14.8% בעוד שהממוצע המיוצר ע"י מחשבון AOL/C-Health הוא 16.2% ($p=0.039$).

NCEP נגד Lipitor/Crestor/Mayo Clinic

תוצאות ההשוואה בין מחשבונים אלו מוצגות בטבלה 4. האסמכתא של מחשבוני Lipitor/Crestor/Mayo Clinic הייתה למחשבון NCEP. עם זאת, המחשבונים הללו היו שונים במשתנים שהם דרשו (ראה טבלה 1). כמו כן, כפי שניתן לראות בגרפים 4-6, המחשבונים היו שונים בפניזור הסיכון לאירוע לבבי. ההבדל הסיגניפיקנטי היחידי שנמצא בכל ההשוואות היה במחשבון של Lipitor. במחשבון זה פרופורציית החולים עם סיכון של מתחת ל- 30% הייתה גדולה משמעותית מזו של מחשבון האסמכתא NCEP ($p < 0.001$). כלומר המחשבון של Lipitor העריך פחות אנשים עם סיכון של מעל ל- 30%. ממוצע הסיכונים שנערך עבור כל החולים עם סיכון של פחות מ- 30% היה גבוה יותר ב- NCEP מאשר בכל אחד מהמחשבונים, עם זאת, נתון זה לא היה סיגניפיקנטי.

כאשר משווים את קבוצת החולים עם סיכון בין 10-20% ב- NCEP, ניתן לראות שממוצע הסיכונים אשר מיוצר ע"י מחשבוני Lipitor ו- Mayo Clinic הוא גבוה מהממוצע שמוצר ע"י NCEP (16% סיכון ממוצע בשני המחשבונים לעומת 15% עבור NCEP). גם תוצאה זו אינה סיגניפיקנטית ($P=0.12$ עבור Lipitor ו- $p=0.22$ עבור Mayo Clinic). המחשבון של Crestor נשאר נמוך מהממוצע בכל המקרים.

כאשר ההשוואה מוקדה לקבוצת החולים חדשה עבורם החיווי של הסיכון לאירוע לבבי הוא משמעותי יותר להתחלה או אי התחלה של הטיפול בסטטינים, נמצאו הבדלים סיגניפיקנטיים רק עבור המחשבון של AOL/C-Health אשר הושווה לאלגוריתם Framingham. תוצאות ההשוואה הזו מוצגות בטבלה 5. במחשבון של AOL/C-Health 60% מהחולים שבמדגם היו צריכים להתחיל טיפול בסטטינים, לפי הנחיות ה- ATP III, בעוד שעבור אותה הקבוצה, אלגוריתם Framingham הורה רק ל- 20% להתחיל טיפול בסטטינים ($p < 0.001$). כאשר הושווה מחשבון האסמכתא NCEP למחשבון של Lipitor, האחרון סיפק תוצאות לפיהם אף לא אחד מהחולים היה צריך להתחיל טיפול בסטטינים, כאשר הראשון הורה ל- 28% להתחיל טיפול כזה. עבור המחשבון של Mayo Clinic – הוא הורה ל- 1% מהחולים להתחיל טיפול

בסטטינים בזמן שהאסמכתא שלו, NCEP לא הורה על כך. לעומת זאת, 9% מהחולים עברו NCEP הורה להתחיל לקחת סטטינים, לא קיבלו הוראה דומה במחשבון של Mayo ($p < 0.001$).

דיון:

במחקר זה נמצאו הבדלים רבים וגדולים בין כל המחשבונים שנבדקו. בסך הכל, לא נראה שקיים טרנד המוביל את המחשבונים הממומנים או שבבעלות חברות התרופות לייצר סיכון מוגבר לאירוע לבבי על מנת להגדיל את מכירת התרופות. עם זאת, כאשר מוקדה תשומת הלב לחולים עבורם תוצאת הסיכון לאירוע לבבי משמעותית יותר עבור ההחלטה האם להתחיל או לא לקחת סטטינים, נמצא כי בחלק מהמקרים מחשבונים הממומנים ע"י חברות התרופות ייצרו סיכון גבוה יותר לאירוע לבבי, לרמה שעבורה לכמות משמעותית של חולים יומלץ להתחיל לטיפול תרופתי, וכך תעלה מכירת התרופה.

חוסר הסטנדרטיזציה בין המחשבונים היה נתון שהיה בולט מאוד במחקר. כך, מחשבוני NCEP ואלגוריתם Framingham שאמורים היו להיות זהים, היו שונים אחד מהשני בצורה ניכרת הן מבחינת השוני בפרמטרים שהם דרשו עבור חישוב הסיכון (Framingham דרש לחישוב פרמטרים כמו לחץ דם דיאסטולי ונתונים לגבי סכרת בעוד שה-NCEP שאל לגבי טיפול בתרופות נגד לחץ דם גבוה ו- Total Cholesterol), הן בהצגת התוצאות של הסיכון (הערך הגבוה ביותר לסיכון לאירוע לבבי היה 30% במחשבון NCEP ו- 56% באלגוריתם Framingham) והן בתוצאות עצמן.

נושא הסטנדיטיזציה בין מחשבונים שונים כבר נידון במחקרים קודמים, וגם בהם הוכחה חוסר הדימיון בין הכלים השונים, בפרמטרים שהם דרשו, בתוצאות שלהם ובתלות בהכשרה של המפעיל אותם²⁰. עם זאת, אף לא אחד מהמחקרים הללו השווה מחשבונים אשר הופעלו ע"י תעשיית התרופות, גורם שעשויה להיות לו מטררה ואינטרס בהטיה של התוצאות.

המגבלה העיקרית של המחקר היתה ההשוואה בין מחשבונים שאינם זהים. היו הבדלים אינהרנטים בקלט שכל מחשבון דרש, במבנה שלו, ובהצגת התוצאות[†]. לא כל החולים הרנדומלים נכללו במחקר בגלל המגבלות הללו, כמו כן, לא כל הפרמטרים של החולים שייצרנו נכללו.

כיוון שהפרמטרים עבור קבוצת החולים הוירטואלית שלנו נוצרו בצורה רנדומלית בעזרת תוכנת מחשב, הפיזור והממוצע של הפרמטרים הללו היה שונה מהפיזור והממוצע של הפרמטרים הללו באוכלוסיה.

[†] יוצאת דופן הייתה ההשוואה בין אלגוריתם Framingham והמחשבון של AOL/C-Health אשר היו זהים הן בקלט, הן במבנה והן בפלט התוצאות.

לדוגמא, כאשר רמות ה-LDL הממוצעות באוכלוסייה הכללית הן $141 \text{ mg/dL}^{\ddagger}$, לאוכלוסייה שלנו הייתה רמת LDL ממוצעת של 166 mg/dL . בסך הכל ניתן לומר שהאוכלוסייה שייצרנו באופן רנדומלי ייצגה תת-קבוצה באוכלוסייה עם סיכון גבוה יותר לאירוע לבבי (טבלה 3).

מידע עדכני מארה"ב מראה שכ-36.5 מיליון אנשים מקבלים את הטיפול בסטטינים (כ-18.4% מהאוכלוסייה הבוגרת בארה"ב). המכירות השנתיות של התרופה הן של 16 ביליון דולר²². שינוי של 1% בכמות האנשים שמקבלת את התרופה מתרגמת לעלייה משמעותית מאוד במכירות של כ-800 מיליון דולר. מכך שעשוי להיות פיתוי של אלמנטים בתעשיית התרופות לנסות ולהגדיל את נתח השוק שלהם ואת המכירות גם אם מדובר באחוזים קטנים של חולים שיקבלו תרופה שאינם נזקקים לה⁷. בעבר, תעשיית התרופות הוכיחה מספר פעמים העדפה לרווח כספי מאשר האינטרס של בריאות הציבור^{23,24}.

טיפול פרופילקטי בסטטינים לכל אדם החל מגיל מסוים, בדומה לטיפול הנהוג עם אספירין, הוא נושא הנתון בוויכוח. מספר מחקרים מראים שלמתן סטטינים מניעתי יש יתרונות כלכליים²⁵, בעוד שאחרים מראים את ההיפך¹⁰. הנחיות ה-ATP III האחרונות עדיין מתייחסות לשינוי אורח החיים *therapeutic life change* (TLC) כאופציית הטיפול הראשוני המניעתי המועדפת. עם זאת, עם הירידה המתמדת במחיר הסטטינים, מצב זה עשוי להשתנות. ההנחיות לשימוש בסטטינים והאינדיקציות להתחלת הטיפול בהם מסוכמות במסמך ההנחיות של ATP III, the Adult Treatment Panel, אשר נכתב ע"י ה-NCEP, הארגון האמריקאי לחינוך לגבי כולסטרול National Cholesterol Education Program. ההנחיות מורות על ערכי LDL אליהם יש להגיע לפי מספר פרמטרים של החולה: האם יש לחולה אקויוולנטים לאירוע לבבי איכסמי (סכרת, מחלה קורונרית קודמת, PVD או AAA). במידה ולחולה אין אף אחד מהמצבים הללו נקבעת רמת ה-LDL הרצויה ע"י גורמי סיכון לאירוע לבבי (גיל, מין, LDL, HDL ועוד) וכן בעזרת הסיכון המחושב לאירוע לבבי ב-10 השנים הקרובות^{11,26}. הנחיות ה-NCEP מאוד ברורות לגבי מתי יש להתחיל טיפול בסטטינים. עם זאת, רופאים רבים נוטים לרשום את התרופה ביתר, גם כאשר אין הטווייה לכך.

[‡] חישוב הנתון נעשה ע"י מציאת החציון שבטבלה 2 שבמחקר Framingham³.

הממצא המשמעותי ביותר במחקר הוא ההבדל הסיסטמי בין המחשבונים השייכים או הממומנים לחברות התרופות לבין מחשבוני האסמכתא שלהם. ההבדל הזה הושמש לעיתים בצורה פוגעת עבור קבוצות ספציפיות של חולים, אשר קיבלו הוראה לקחת סטטינים, כאשר למעשה לא היו חייבים לקחתם. מסקנה חשובה שעולה ממחקר זה היא הצורך בפיקוח על תחום המחשבונים הקיימים ברשת האינטרנט, תחום שהינו פרוץ למדי. יש להנהיג פיקוח על הסטנדרטיזציה של המחשבונים, ולעודד שימוש במחשבונים מוכרים ומוכחים ע"י הסוכנות הממשלתיות הרלוונטיות לדבר. בעתיד יש לפרסם עם ההנחיות להתחלת הטיפול בסטטינים גם את שמות המחשבונים המומלצים שאיתם יש לחשב את הסיכון לאירוע לבבי ואשר ישמשו להחלטה האם להתחיל את הטיפול או לא. יש לקבוע תהליך אישור מסודר עבור כל מחשבון שקיים ברשת, אשר יבדק ע"י הסוכנות הרלוונטיות, כמו ה-NCEP, בו יודאו שהמחשבון אמין ונותן תוצאות זהות לאסמכתא. כל מחשבון שקיים ברשת רצוי שיפרסם בפירוט את האלגוריתם לחישוב הסיכון לאירוע לבבי שבו הוא משתמש לביצוע החישוב. כמו כן, יש לאסור על המפעילים של המחשבונים השונים לפרסם מחשבון או מחקר אסמכתא, כאשר זה שונה באופן משמעותי מהמחשבון שלהם.

סיכום:

רשת האינטרנט רוויה במחשבונים להערכת הסיכון לאירוע לבבי ב- 10 השנים הקרובות תוך התחשבות בגורמי סיכון שונים (LDL, HDL, לחץ דם, גיל, מין ועישון) בהתבסס על מחקרים שונים, בראשם מחקר Framingham³, המעריך את הסיכון לתחלואה לבבית. מדובר בכלי נוח ופשוט שמעודד לשימוש ע"י רופאים וחולים כאחד בהיותו דרך מצוינת למניעת תחלואה וקבלת טיפול רפואי בעוד מועד²⁷. מחשבונים מסוג זה ניתן למצוא גם באתרי האינטרנט של התרופות להורדת כולסטרול, סטטינים, המשווקות על ידי חברות התרופות הגדולות וכן באתרים אחרים הממומנים ע"י חברות התרופות. כל המחשבונים הללו מבוססים על מחקרים מוכרים כמו Framingham ומציגים את אסמכתא זו במקום בולט כעדות להימנעות. העובדה שחברת התרופות, אשר מרוויחה ממכירות הסטטינים, מפעילה מחשבונים שתוצאותיהם עשויות להורות על מכירת התרופה מעמידה סיכון לניגוד אינטרסים.

מטרת עבודה זו היא לבחון את מידת מהימנותם של המחשבונים המוצעים לשימוש באתרי חברות התרופות – נוצרה קבוצת נבדקים וירטואלית, הטרוגנית ורנדומלית, והפרמטרים שלהם הוצבו במחשבוני חברות התרופות ולעומתם במחשבוני האסמכתא. התוצאות השוו בעזרת מבחן Paired T-Test וכן בעזרת מבחן Mc-Nemar. בחלק נוסף של העבודה, מוקדה תשומת הלב לאותם חולים שעבורם תוצאת הסיכון לאירוע לבבי היא הגורם המכריע בהחלטה אם לקחת או שלא לקחת טיפול בסטטינים.

הממצאים המרכזיים במחקר הם חוסר האחידות והוריאבילית בערכי הסיכון לאירוע לבבי המחושבים עבור חולים עם פרמטרים זהים. ממצא זה היה נכון לכל אחד ואחד מהמחשבונים. במקרים מסוימים נראה שחוסר האחידות גרמה להערכת יתר של הסיכון לאירוע לבבי. כך היה המקרה במחשבון AOL/C-Health, אשר העריך ביתר את הצורך להתחיל בטיפול בסטטינים לעומת מחשבון האסמכתא שלו והורה ל- 60% מהמדגם לעשות כן, לעומת 20% של Framingham ($p < 0.001$). ממצא מעניין נוסף הוא טרנד שהיה קיים במחשבוני Lipitor ו-Mayo Clinic ליצור תוצאה של סיכון מוגבר בממוצע ממחשבון האסמכתא שלהם, NCEP, עבור החולים עם סיכון לאירוע לבבי של 10-20% במחשבון NCEP. מחשבוני Lipitor ו-Mayo Clinic יצרו תוצאה ממוצעת של 16% סיכון לאירוע לבבי,

בעוד שב-NCEP התוצאה הממוצעת הייתה 15%. הטרנד הזה לא היה סיגניפיקנטי ($p=0.12$) עבור Lipitor ו- ($p=0.22$) עבור Mayo Clinic).

במחקר נמצאה חוסר אחידות משמעותית בין המחשבונים השונים שבדקנו לבין מחשבוני האסמכתא שלהם. ברוב המקרים, לא היה טרנד משמעותי של מחשבוני חברת התרופות ליצור סיכון מוגבר לאירוע לבבי על פני מחשבוני האסמכתא. עם זאת, כאשר מיקדנו את תשומת הלב לחולים עבורם תוצאת הסיכון לאירוע לבבי משמעותית יותר עבור ההחלטה האם להתחיל או לא לקחת סטטינים, מצאנו שבחלק מהמקרים מחשבוני הממומנים ע"י חברות התרופות ייצרו סיכון גבוה יותר לאירוע לבבי, לרמה שעבורה לכמות משמעותית של חולים יומלץ להתחיל להתחיל טיפול תרופתי, וכך תעלה מכירת התרופה.

Poor reliability of Pharmaceutical sponsored web-based risk calculators

Assaf Kadar, Matan J Cohen, Mayer Brezis

We examined the accuracy and reliability the coronary heart disease (CHD) risk calculators. Specifically, we sought to examine how calculators sponsored by the pharmaceutical industry perform and might influence the assessment of CHD risk and recommendation to initiate statin therapy.

Methods Our study was designed as an analytic virtual cross sectional study. We generated 300 virtual patients with random values of CHD risk markers/factors. We then entered these variables into CHD risk calculators and compared the results of the same virtual patients between pharmaceutical sponsored calculators and their reference calculator (NCEP guidelines or the Framingham score).

We compared two calculators found on official pharmaceutical company statin sites, Crestor by AsteraZeneca (www.crestor.info/resources/calculators) and Lipitor by Pfizer (www.lipitor.com). Two additional calculators found on general health websites, Mayo Clinic (www.mayoclinic.com/health/heart-disease-risk) and AOL health (aol.mediresource.com), were examined, both sponsored by AsteraZeneca.

The calculators were compared using two tests: the McNemar test was applied in order to examine if the same proportion of patients were assigned risks higher than 30%; Among all patients assigned a risk lower than 30%, a paired t-test (Wilcoxon signed-rank test) was employed to compare the quantitative risk difference.

An additional analysis was performed in which we focused our attention on patients with two ATP III risk factors and differing assigned LDL levels. According to the ATP III

guidelines, patients with two risk factors have their LDL goal set according to the calculated 10-years risk of CHD. If indeed online risk calculators are biased to increase CHD risk, they will recommend this group to initiate statins, when they actually should not.

Results All calculators showed systemic differences in CHD risk estimation compared with their reference calculators.

The AOL calculator, with references to the Framingham algorithm, overestimated the risk of CHD: When comparing recommendation to initiate statin therapy, the AOL calculator recommended 60% of the sample initiate statin therapy, while the Framingham score generated risks according to which 20% of the sample were to begin statins ($p < 0.001$).

When comparing Lipitor's and Mayo clinic's calculators to their reference, the NCEP calculator, we found a non significant trend towards over estimating CHD risk. In patients with risks 10-20% according to NCEP, the Lipitor and Mayo clinic calculators provided higher mean risks (16%, for both vs. 15% for NCEP, $p = 0.12$ and $p = 0.22$ respectively).

We found substantial variability and inconsistency between the online calculators we compared. Overall, there seems to be no trend leading the calculators sponsored by the pharmaceutical industry to generate increased risk of CHD. However, when focusing on patients among whom CHD risk assignments influences statin initiation, we found that three pharmaceutical sponsored calculators generated increased CHD risk. These patients might receive an unnecessary recommendation to initiate statin therapy.

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. *Lifetime risk of developing coronary heart disease*. Lancet 1999; 353: 89-92
2. Unal B, Critchley JA, Capewell S. *Explaining the decline in coronary heart disease mortality in England and Wales between 1981 and 2000*. Circulation 2004;109(9):1101-7
3. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. *Prediction of coronary heart disease using risk factor categories*. Circulation 1998;97(18):1837-1847.
4. Conroy, RM, Pyorala, K, Fitzgerald, AP, et al. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project*. Eur Heart J 2003; 24:987.
5. Pekkanen, J, Linn, S, Heiss, G, et al. *Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease*. N Engl J Med 1990; 322:1700.
6. Jukema, JW, Bruschke, AV, van Boven, AJ, et al. *Effects of lipid lowering by pravastatin on progression and regression of coronary artery disease in men with normal to moderately elevated serum cholesterol levels: The Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS)*. Circulation 1995; 91:2528.
7. Moynihan R, Heath I, Henry D. 2002. *Selling sickness: The pharmaceutical industry and disease mongering*. BMJ. 324:886–891
8. Brezis M. *Big Pharma and Health Care: Unsolvable Conflict of Interests between Private Enterprise and Public Health*, Accepted for publication in the Israel Journal of Psychiatry
9. Heart Protection Study Collaborative. *Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20 536 people* BMJ 2006; 333: 1145
10. Smith MA, Cox ED, Bartell JM. *Overprescribing of lipid lowering agents* Qual. Saf. Health Care 2006;15;251-257
11. Broedi UC, Geiss HC, Parhofer KG. *Comparison of Current Guidelines for Primary Prevention of Coronary Heart Disease* J GEN INTERN MED 2003;18:190-195
12. *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)*. Circulation 2002; 106:3143.
13. Crestor Calculator - http://www.crestor.info/3170_10460.aspx?mid=40&ch=Risk+Calculator (last visited 22/12/07).
14. Lipitor Calculator - <http://www.lipitor.com/about-heart-disease/assess-risk.jsp?setShowOn=../about-heart-disease/home.jsp&setShowHighlightOn=../about-heart-disease/assess-risk.jsp> (last visited 22/12/07).
15. Mayo Clinic Calculator - <http://www.mayoclinic.com/health/heart-disease-risk/HB00047> (last visited 22/12/07).

16. AOL calculator –
http://aol.mediresource.com/health_tools.asp?t=17&text_id=2704&channel_id=2002&relation_id=9108 (last visited 11/1/08).
17. C-Health calculator -
http://chealth.canoe.ca/health_tools.asp?channel_id=2002&relation_id=3823&t=17&calculate=1&text_id=2704&gender=1&age=55&ldl=150&ldl_radio=2&hdl=40&hdl_radio=2&SBP=160&DBP=110&diabetes=2&smoke=1 (last visited 11/1/08).
18. NCEP calculator - <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiiii/calculator.asp?usertype=prof> (last visited 22/12/07).
19. Gahlinger P, Abramson J. *PEPI: Computer Programs for Epidemiologic Analysis*. 2 ed: USD, Stone Mountain, USA; 1995.
20. McManus RJ, Mant J, Meulendijks CF et al. *Comparison of estimates and calculations of risk of coronary heart disease by doctors and nurses using different calculation tools in general practice: cross sectional study*. *Bmj* 2002;324:459-64.
21. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. *Accuracy and impact of risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review*. *Heart* 2006;92:1752-9.
22. Mackenzie DG, Wild SH, Rutledge P. *Are eligibility criteria for over the counter statins appropriate?* *Bmj* 2006;333:704.
23. Topol EJ. *Failing the public health--rofecoxib, Merck, and the FDA*. *N Engl J Med* 2004;351:1707-9.
24. Lenzer J, Brownlee S. *An untold story?* *Bmj* 2008;336:532-4.
25. Mihaylova B, Briggs A, Armitage J, Parish S, Gray A, Collins R. *Lifetime cost effectiveness of simvastatin in a range of risk groups and age groups derived from a randomised trial of 20,536 people*. *Bmj* 2006;333:1145.
26. *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.
27. Sheridan S, Pignone M, Mulrow C: *Framingham-based tools to calculate the global risk of coronary heart disease: a systematic review of tools for clinicians*. *J Gen Intern Med* 18:1039–1052, 2003

טבלה 1: פירוט הפרמטרים אשר דרשו המחשבונים השונים						
	Framingham	NCEP	Lipitor	crestor	Mayo Clinic	C-health / AOL
Sex	√	√	√	√	√	√
Age	√	√	√	√	√	√
HDL	√	√	√	√	√	√
LDL	√		√	√		√
Total cholesterol		√	√	√	√	
Triglyceride			√			
Systolic blood pressure	√	√	√	√	√	√
Diastolic blood pressure	√					√
Cigarette smoking	√	√	√	√	√	√
Tobacco/cigars smoking					√	
Receiving statins				√		
Receiving antihypertensive treatment		√	√	√	√	
Hypertension status				√		
Diabetes mellitus	√			√		√
Family history of heart diseases				√		
Coronary artery disease				√		
Carotid artery disease				√		
Abdominal aortic aneurysm				√		
Peripheral artery disease				√		
הטבלה מציגה את חוסר האחידות בקלט שדרשו המחשבונים השונים. יוצא דופן הוא מחשבון AOL/C-health אשר דרש את אותו הקלט של האסמכתא שלו, אלגוריתם Framingham.						

טבלה 2. מידע ופרמטרים נוספים לגבי המחשבונים השונים

הערות	ערכי התוצאות	מחשבון אסמכתא	תוצאות/המלצות	שייך/ממומן ע"י	שם המחשבון	
<ul style="list-style-type: none"> במהלך כתיבת העבודה, Pfizer שינתה את האתר של Lipitor ואת המחשבון שבו. המחשבון החדש דרש פרמטרים נוספים (כמו TG ו-LDL). האתר החדש דורש הכנסת שם משתמש וסיסמא. 	Minimal value – <1 Maximal value - >30	NCEP – ATP III	<ul style="list-style-type: none"> תוצאת הסיכון לאירוע לבבי מוצגת בצורה נומרית. קובע את ערך ה-LDL המתאים ביותר עבור כל חולה. ממליץ על התיעצות עם רופא. 	Pfizer	Lipitor	מחשבונים נבדקים
<ul style="list-style-type: none"> הזנת ערך חיובי לפרמטרים CAD, DM, PAD, AAA ומחלת עורקי התרדמה מפנה מיידית להמלצה להתחיל לקחת סטטינים. הזנת ערך חיובי לפרמטר "האם לוקח סטטינים או לא" מפנה מיידית להמלצה להתחיל לקחת סטטינים, וכן ממליצה על ערך LDL רצוי. את פרמטר ה-HDL ניתן להכניס רק בצורת טווח ערכים (לדוג. 40-50 mg/dL) ולא כערך ספציפי. במהלך כתיבת העבודה שונה האתר במבנהו ובצורת הצגת התוצאות. 	Minimal value – 1 Maximal value - >30	NCEP – ATP III	<ul style="list-style-type: none"> ב- 72% מהחולים המחשבון נתן ערך נומרי לתוצאת הסיכון לאירוע לבבי. ב- 28% מהחולים המחשבון נתן רק המלצה על ערך ה-LDL הרצוי ללא ערך נומרי לסיכון לאירוע לבבי. בכל התוצאות קיים חווי האם להתחיל או לא טיפול תרופתי. 	AsteraZeneca	Crestor	
את פרמטרי ה-SBP, LDL, HDL ניתן להכניס רק בצורת טווח ערכים ולא כערך ספציפי.	Minimal value – 1 Maximal value - >30	NCEP – ATP III	<ul style="list-style-type: none"> תוצאת הסיכון לאירוע לבבי מוצגת בצורה נומרית. בכל תוצאה – ממליץ אם כדאי להתחיל טיפול תרופתי או האם לטפל בשינוי אורחות חיים (TLC). 	AsteraZeneca	Mayo Clinic	
מחשבוני AOL ו-C-Health הינם זהים לגמרי, הן במבנה והן בצורת הצגת התוצאות. שניהם ממומנים ע"י AsteraZeneca ו-Innovapharm. במהלך כתיבת העבודה, שונו שני האתרים. על האתר של C-Health עדיין מצוין המימון ע"י AsteraZeneca. באתר של AOL לא מצוין מימון כלשהוא.	Minimal value – 1 Maximal value - >32 for women;>56 for men	Framingham study	<ul style="list-style-type: none"> תוצאת הסיכון לאירוע לבבי מוצגת בצורה נומרית. בנוסף לערך הסיכון הנומרי המחשבון מציג את ציון הנקודות, כפי שחושב לפי אלגוריתם Framingham. ממליץ על התיעצות עם רופא. 	AsteraZeneca and innovapharm.	AOL health/ C-health	
	Minimal value – <1	Framingham study	תוצאת הסיכון לאירוע לבבי	NHLBI	NCEP	מחשבוני

	Maximal value - >30	and ATP III	מוצגת בצורה נומרית.			אסמכתא
	Minimal value - 1 Maximal value - >32 for women;>5 6 for men	-	הטבלאות נותנות ציון נקודות שעל פיו נקבע הערך הנומרי של הסיכון לאירוע לבבי.	-	Framingham study tables	
הטבלה מציגה את חוסר האחידות בפלט של המחשבונים השונים						

טבלה 3. המאפיינים של מדגם החולים הרנדומלי שיצרנו (n=300)

Age mean (SD)	54.23 (14.52)
Sex – male n (%)	152 (50.66%)
Tobacco use n (%)	154 (51.33%)
Cigarette use n (%)	154 (51.33%)
Diabetes mellitus n (%)	148 (49.33%)
Receiving HMG-CoA reductase inhibitors n (%)	169 (56.33%)
Receiving hypertension therapy n (%)	163 (54.33%)
Family history of heart disease n (%)	157 (52.33%)
LDL (mg/dL) (SD)	166.06 (48.8)
HDL (mg/dL) (SD)	55.93 (25.09)
Total cholesterol (mg/dL) (SD)	290.94 (59.87)
Triglyceride (mg/dL) (SD)	343.75 (90.05)
Systolic blood pressure (mmHg) (SD)	144.34 (31.93)
diastolic blood pressure (mmHg) (SD)	105.45 (35.07)

טבלה 4. השוואה בין מחשבוני Crestor, Lipitor ו-Mayo clinic לבין מחשבון האסמכתא, NCEP				
	NCEP	Crestor***	Lipitor	Mayo clinic
>30% risk n (%)	31 (10%)	31 (14%)	14 (4.6%)	42 (14%)
P-value*	-	0.5	<0.001	0.017
Risk Means (SD)**	11.1 (8.11)		10.9 (8.18)	
	10.3 (7.56)			9.8 (6.98)
	13.2 (7.61)	12.4(7.46)		
P-values ^φ	-	0.9	0.22	0.28
Risk Means 10-20% (SD) ℵ, ™	15 (8.21)		16 (8.72)	
	15 (7.59)	14 (7.45)		
	15 (8.21)			16 (7.3)
P-value ^φ		0.35	0.15	0.22
<p>* chi-square result – McNemar test ** Calculated for values up to and including 30% risk *** calculated only for numerical values (n=214) ^φ paired t-test result - wilcoxon signed-rank test ℵ values according to the NCEP calculator who are in the potential Zone of receiving statins (10-20% risk according to NCEP) ™ number of patients compared: NCEP-Mayo n=89; NCEP-Lipitor n=90; NCEP-Crestor n=73.</p>				

טבלה 5. השוואה בין המלצת המחשבוניים להתחלת טיפול בסטטינים עבור קבוצת החולים עם שני גורמי סיכון לפי ATP III (n=100)				
		Initiate	Do not initiate	P-value
		Ac. To Framingham		
Ac. To C-Health/AOL	Initiate	18 (20%)	36 (40%)	<0.001
	Do not initiate	0 (0%)	36 (40%)	
		Ac. To NCEP		
Ac. To Lipitor	Initiate	0 (0%)	0 (0%)	<0.001
	Do not initiate	25 (28%)	65 (72%)	
Ac. To Mayo clinic	Initiate	16 (18%)	1 (1%)	<0.001
	Do not initiate	9 (10%)	64 (71%)	

תרשים 1. מחשבוני לחישוב סיכון לאירוע לבבי המופיעים באתר הרשמי של הסטין. A. המחשבון של Pfizer באתר הסטין Lipitor. B. המחשבון של AstraZeneca באתר הסטין Crestor. (מסומן בריבוע אדום – האסמכתא המצוינת).

A.

*NCEP Expert Panel. 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). Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health; 2001. NIH publication 01-2570. Uses Framingham projections of 10-year absolute CHD risk (i.e., the percent probability of having a CHD event in 10 years) to identify certain patients with multiple (2+) risk factors for more intensive treatment.

†This value is used to assess heart attack risk.

This tool is not intended to replace discussions with your doctor. After you complete the test, print out a copy to discuss with your doctor. You might be surprised to see how this information can help you better manage your risk for heart disease.

My Profile	My Risk Assessment	Add/Edit My Test	My Chart
Your risk assessment was calculated from guidelines set by the National Cholesterol Education Program (NCEP) to help predict a person's risk for developing heart disease in the next 10 years. It is designed to be used by adults 20 years of age or older.			
RISK	Based on the data you entered, your risk for heart attack or heart disease in the next 10 years is 6%.		
GOAL	According to current treatment guidelines, your LDL ("bad" cholesterol) goal should be: Less than 160 mg/dL.		
TALK TO YOUR DOCTOR	Talk to your doctor. Work together to set target goals for your immediate and long-term heart health.		
Add Another Test			

This tool is not intended to replace discussions with your doctor. After you complete the test, print out a copy to discuss with your doctor. You might be surprised to see how this information can help you better manage your risk for heart disease.

B.

תרשים 2. מחשבונים לחישוב סיכון לאירוע לבבי המצוים באתרי בריאות כללי וממומנים ע"י חברות תרופות. מוצג האתר של Mayo Clinic הממומן ע"י AstraZeneca (מסומן בריבוע אדום – האסמכתא המצוינת, מסומן בריבוע שחור – חברת התרופות המממנת).

Heart disease risk calculator

Calculate your heart disease risk score
Use this tool to find out your risk of having a heart attack or dying of heart disease within the next 10 years.

Age

Sex Male Female

Do you take blood pressure medication?
 Yes No

Do you smoke cigarettes?
 Yes No

Do you smoke pipes or cigars, or use snuff or chewing tobacco?
 Yes No

next >>

Note: If you've been diagnosed with heart disease or diabetes, this tool will not accurately assess your risk. Work with your doctor to determine your risk.

Credits: Based on the National Cholesterol Education Program (NCEP), ATP III Executive Summary, 2001. Adapted by Mayo Foundation for Medical Education and Research.

Heart disease risk calculator

Calculate your heart disease risk score
Use this tool to find out your risk of having a heart attack or dying of heart disease within the next 10 years.

switch to **International Units**

Total cholesterol (mg/dL)

High density lipoprotein (HDL) cholesterol (mg/dL)

Systolic blood pressure (mm Hg)

back **submit >**

Note: If you've been diagnosed with heart disease or diabetes, this tool will not accurately assess your risk. Work with your doctor to determine your risk.

Heart disease risk calculator

Your results

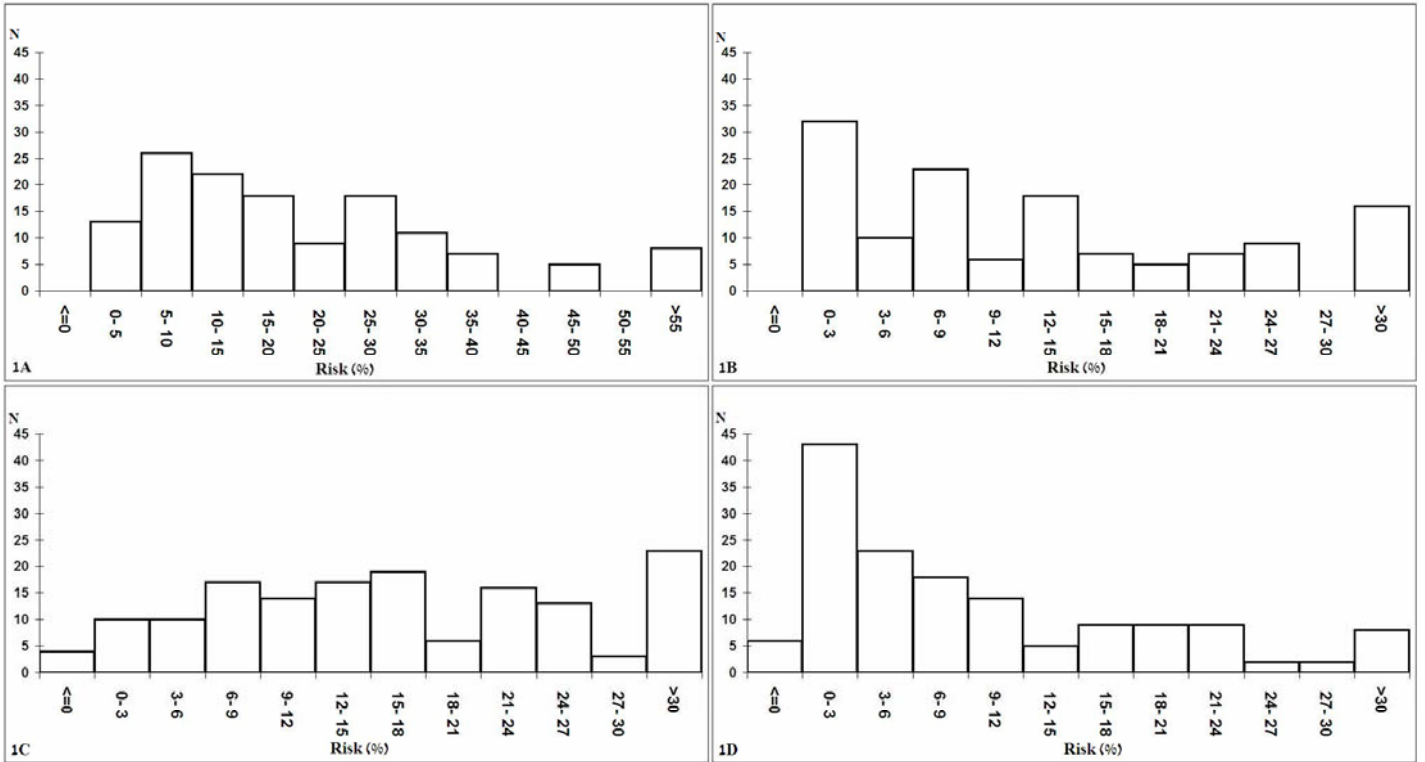
Your risk score is 3 percent. That means about 3 of 100 people with this level of risk will have a heart attack or die of heart disease within the next 10 years.

Take action to reduce your risk

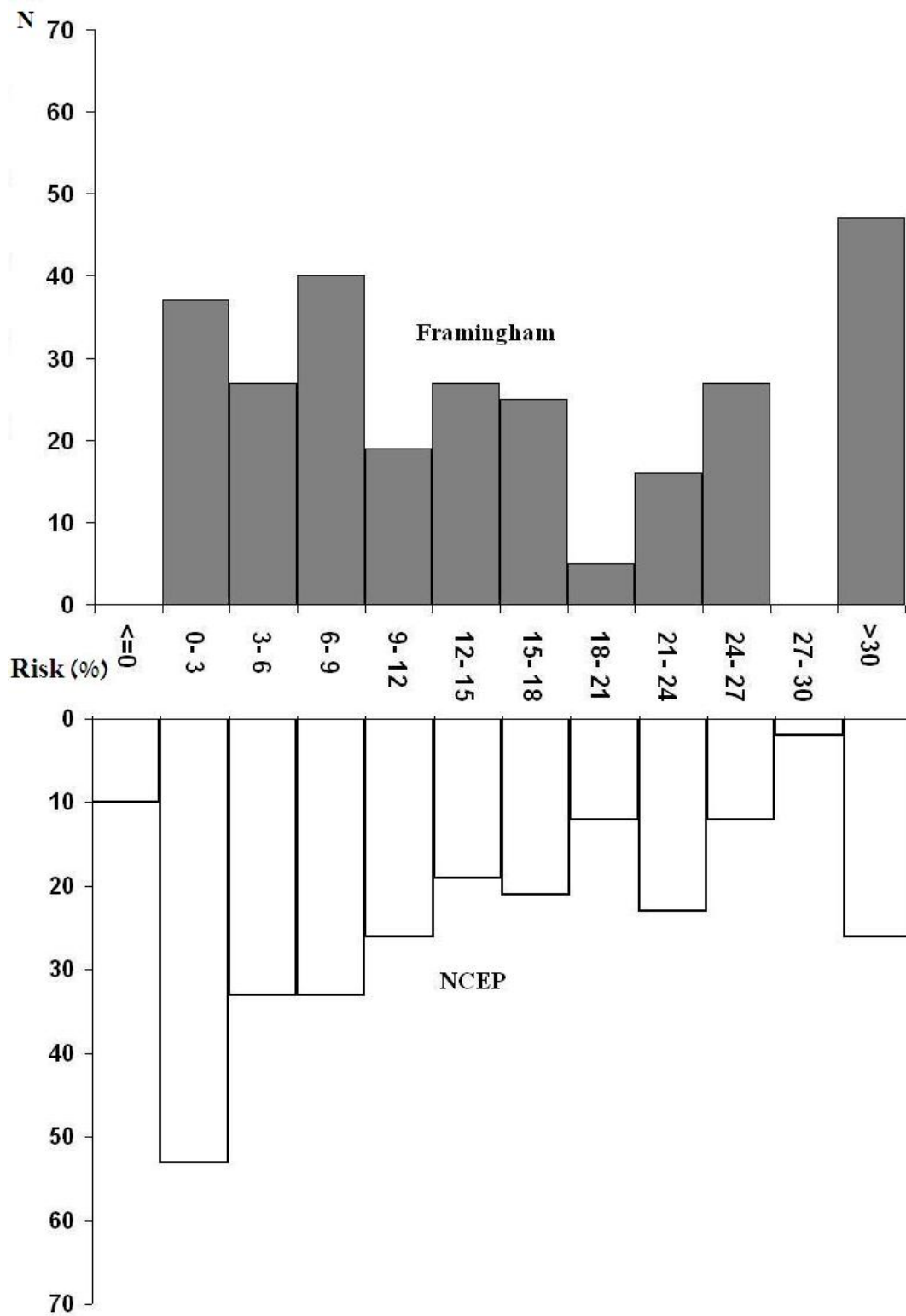
The good news is that you can improve your risk score. Depending on your specific risk factors, you may need to make lifestyle changes or in some cases take medication to help reduce your risk of having a heart attack or dying of heart disease within the next 10 years.

What you can do

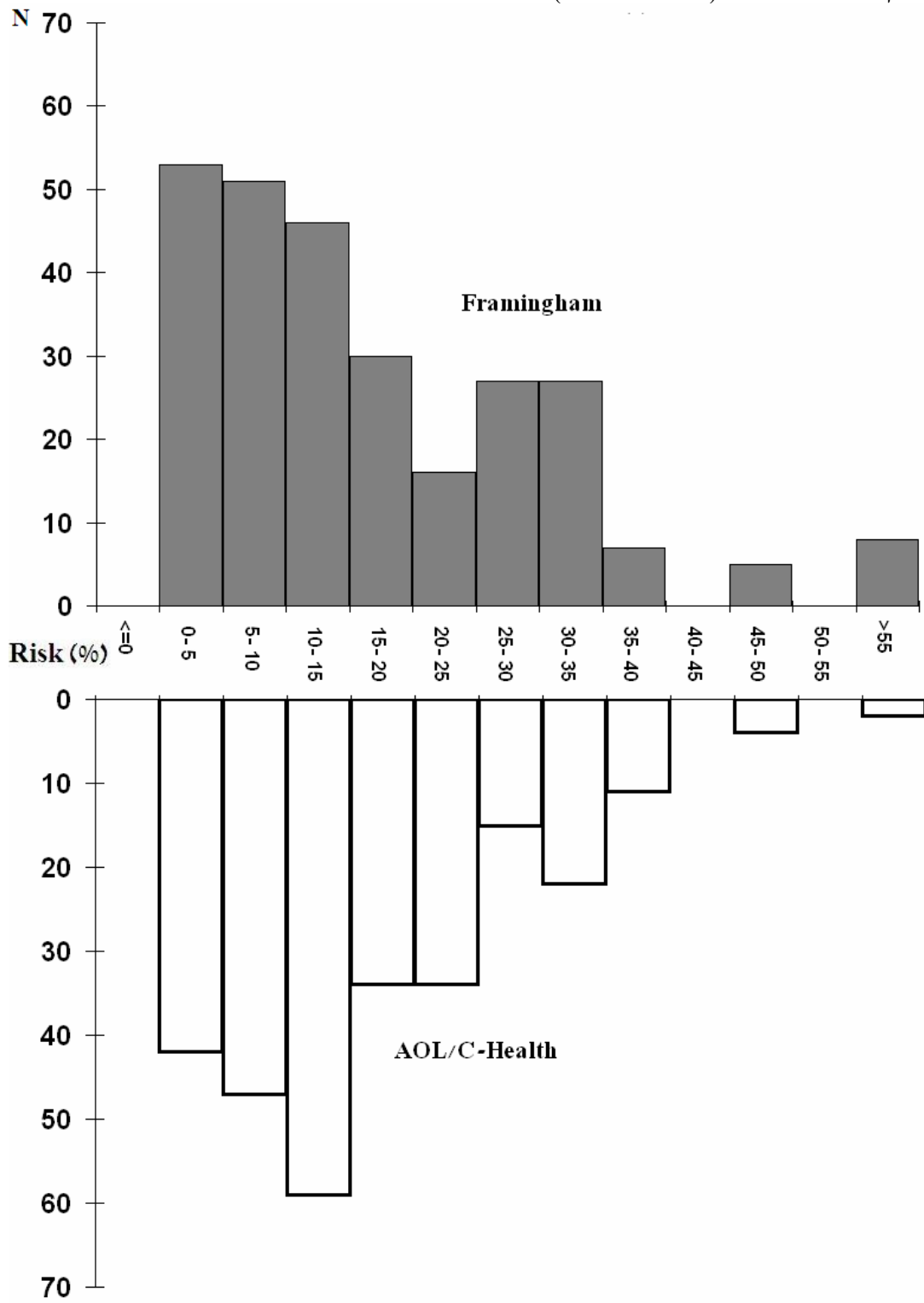
גרף 1. פיזור אחוזי הסיכון לאירוע לבבי ל- 10 השנים (N – מס' החולים). A. עבור גברים לפי אלגוריתם Framingham. B. עבור נשים לפי אלגוריתם Framingham. C. עבור גברים לפי מחשבון NCEP. D. עבור נשים לפי מחשבון NCEP.



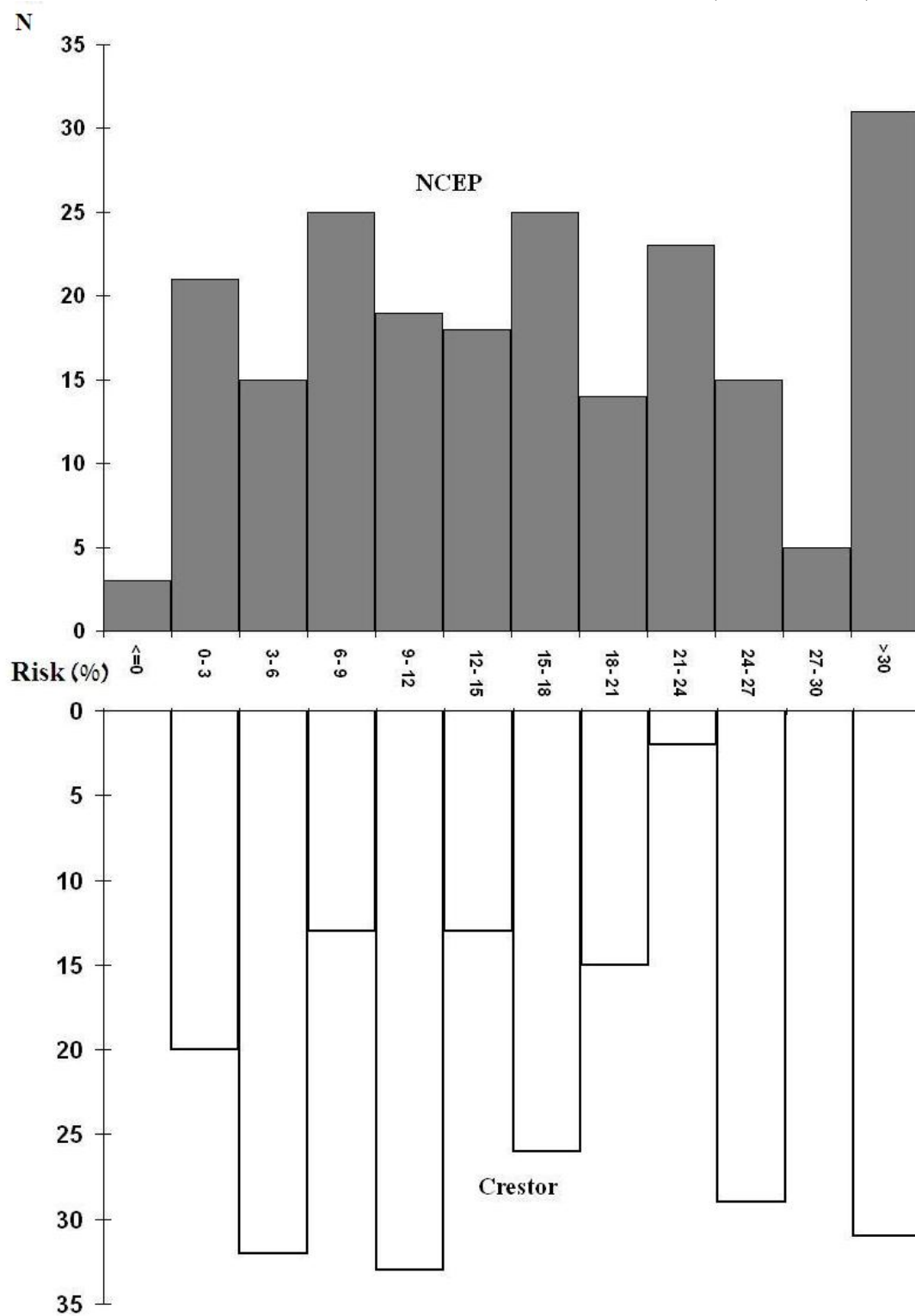
גרף 2. השוואה של הסיכון לאירוע לבבי עבור כל אוכלוסיית המדגם – אלגוריתם Framingham משווה למחשבון NCEP (N – מס' החולים)



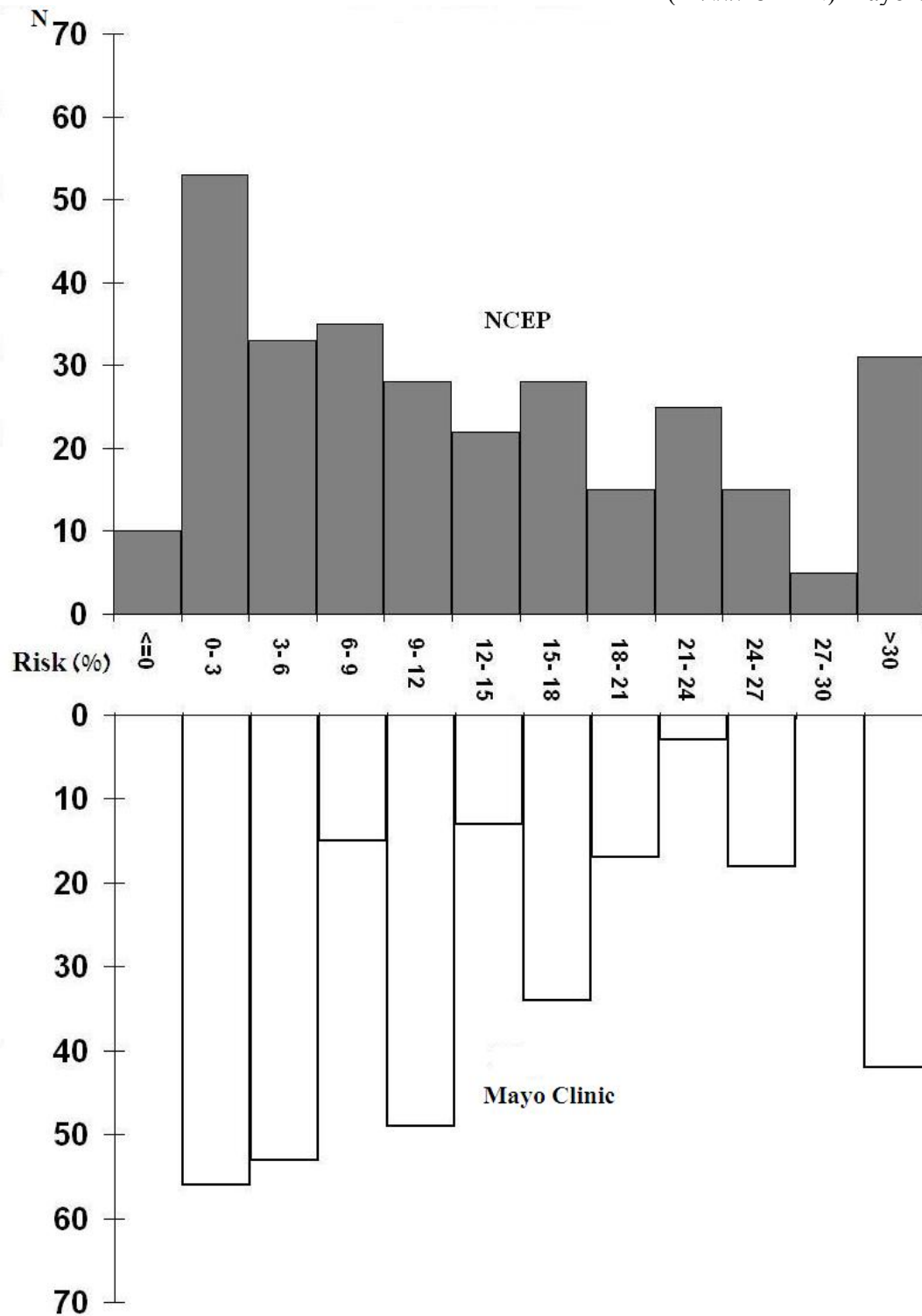
גרף 3. השוואה של הסיכון לאירוע לבבי עבור כל אוכלוסיית המדגם – אלגוריתם Framingham משווה למחשבון AOL/C-health (N – מס' החולים)



גרף 4. השוואה של הסיכון לאירוע לבבי עבור כל אוכלוסיית המדגם – מחשבון NCEP משווה למחשבון Crestor (N – מס' החולים)



גרף 5. השוואה של הסיכון לאירוע לבבי עבור כל אוכלוסיית המדגם – מחשבון NCEP משווה למחשבון Mayo Clinic (N – מס' החולים)



גרף 6. השוואה של הסיכון לאירוע לבבי עבור כל אוכלוסיית המדגם – מחשבון NCEP משווה למחשבון Lipitor (N – מס' החולים)

