

ארגון פרקטיקה יום ג 18/11/25

הזמן המוקצב: 20 דקות

מחברות השאלה: ד"ר לימור אדלר, ד"ר גליה זכאי

עורכות: ד"ר גלית מנחם צמח, ד"ר אורית כהן קסטל

בכל סעיף יש לתת לנבחן ציון בין 0-4

כאשר 4 – מעולה 0- גרוע שים לב במידה ונתת ציון בין 0-2 עליך לנמק

חלק ראשון: ניתוח מאמר ומושגים אפידמיולוגיים

יש להציג לנבחן את נספח 1, להקריא את המשפט הבא:

בוצע מחקר שחלק מהתקציר שלו מוצג לפניך.

נספח 1

Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk

BACKGROUND

High triglyceride levels are associated with increased cardiovascular risk, but whether reductions in these levels would lower the incidence of cardiovascular events is uncertain. Pemafibrate reduces triglyceride levels and improves other lipid levels.

METHODS

In a double-blind, randomized, controlled trial, we assigned patients with type 2 diabetes, mild-to-moderate hypertriglyceridemia (triglyceride level, 200 to 499 mg per deciliter), and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels of 40 mg per deciliter or lower to receive pemafibrate (0.2-mg tablets twice daily) or placebo. The primary efficacy end point was a composite of nonfatal myocardial infarction, ischemic stroke, coronary revascularization, or death from cardiovascular causes.

RESULTS

Among 10,497 patients (66.9% with previous cardiovascular disease), the median baseline fasting triglyceride level was 271 mg per deciliter, HDL cholesterol level 33 mg per deciliter, and LDL cholesterol level 78 mg per deciliter. The median follow-up was 3.4 years. As compared with placebo, the effects of pemafibrate on lipid levels at 4 months were –26.2% for triglycerides, –25.8% for very-low-density lipoprotein (VLDL) cholesterol. A primary endpoint event occurred in 572 patients in the pemafibrate group and in 560 of those in the placebo group (hazard ratio, 1.03; 95% confidence interval, 0.91 to 1.15), with no apparent effect modification in any prespecified subgroup.

שאלה מס' 1: על פי התקציר (נספח 1), תאר:

- מהו סוג המחקר?
- מה מטרת המחקר?
- מהי אוכלוסיית המחקר?

פירוט התשובה המצופה והנחיות לקביעת הציון

לבוחן.ת: יש לסמן את הערכתך לסעיף זה בגיליון הציונים

- **סוג המחקר:** מחקר התערבותי מבוקר כפול סמיות. RCT (randomized control trial)
אם הנבחנת לא מציינים כי מדובר ב-RCT הציון יהיה 2 לכל היותר.
- **מטרת המחקר:** השוואת יעילות הטיפול בפיבראט אל מול פלצבו כאשר התוצא הסופי הראשי הינו תוצא משולב שמכיל אירוע לבבי לא פטאלי, שבץ איכסמי, רה-וסקולריזציה קורונרית (צינתור), או מוות כתוצאה מתחלואה קרדיו-וסקולרית.
- **אוכלוסיית המחקר:** מטופלים עם סכרת סוג 2, עם TG גבוהים בצורה קלה-בינונית (200-499) ו $HDL \leq 40$.

שאלה מס' 2: בהתייחס לאבסטרקט (נספח 1)

- מה היו תוצאות המחקר?
- מה תמליץ למטופל עם טריגליצרידים 450 שאחיו מטופל בתרופה זו וגם הוא מעוניין בטיפול זה? מדוע?

פירוט התשובה המצופה והנחיות לקביעת הציון לבוחן. ת: יש לסמן את הערכתך לסעיף זה בגיליון הציונים

נבחן שמציין כי לא יתן את הטיפול באופן מוחלט בגלל תוצאות מחקר זה, לא יקבל ציון גבוה מ-2 על סעיף זה.

תוצאות המחקר

התרופה הורידה לאחר 4 חודשים את רמות ה-TG ב-26.2%, ואת רמות ה-VLDL ב-25.8% . בקבוצת המחקר היו 572 אירועים ובקבוצת הביקורת היו 560 אירועים. הסיכון בקבוצת הביקורת היה 1.03 95% CI 0.91-1.15. המחקר לא הראה הבדל בין קבוצת הטיפול בתרופה ובין קבוצת הפלצבו.

לגבי ההמלצות למטופל

1. לא ברור מהן מחלות הרקע של המטופל המדובר (האם סכרתי? מה רמת ה-HDL שלו?), ולכן לא ברור האם המחקר הזה רלוונטי עבורו.
2. בכל מקרה, על פי המחקר המצורף התרופה אינה יעילה להפחתת אירועים קרדיווסקולריים בקרב חולי סוכרת עם רמות TG 200-499 ורמת HDL 40 ומטה.

יש להציג לנבחן את נספח 2, ולהקריא את המשפט הבא:
לפניך תרשים מהמאמר:

נספח 2

Table 4. Investigator-Reported Safety Outcomes and Other Tertiary Efficacy Outcomes.*

Event	Pemafibrate (N=5240)		Placebo (N=5257)		Hazard Ratio (95% CI) [†]	P Value
	Event	Incidence Rate	Event	Incidence Rate		
	no. of patients	per 100 person-yr	no. of patients	per 100 person-yr		
Any serious adverse event	1970	14.74	1914	14.18	1.04 (0.98–1.11)	0.23
Any infection-related adverse event	2797	25.86	2877	26.65	0.97 (0.92–1.02)	0.26
Covid-19 infection	646	4.00	621	3.81	1.05 (0.94–1.17)	0.41
Confirmed Covid-19–related death‡	101	0.60	106	0.62	0.96 (0.72–1.27)	0.81
Any musculoskeletal adverse event	1605	12.29	1693	13.06	0.94 (0.88–1.01)	0.08
Myopathy	22	0.13	35	0.21	0.63 (0.35–1.11)	0.12
Rhabdomyolysis	4	0.02	2	0.01	2.01 (0.29–22.26)	0.68
Any renal adverse event	1463	10.67	1347	9.55	1.12 (1.04–1.20)	0.004
Chronic kidney disease	180	1.11	117	0.71	1.56 (1.23–1.99)	<0.001
Acute kidney injury	160	0.97	106	0.64	1.53 (1.19–1.97)	0.001
Proteinuria	110	0.67	101	0.61	1.10 (0.83–1.45)	0.55
Diabetic nephropathy§	848	5.73	779	5.16	1.11 (1.01–1.23)	0.04
Other protocol-defined events of clinical interest§						
Cholelithiasis	125	0.76	119	0.72	1.06 (0.82–1.37)	0.70
Acute pancreatitis	26	0.16	28	0.17	0.94 (0.53–1.65)	0.91
Atrial fibrillation	220	1.35	209	1.27	1.06 (0.88–1.29)	0.55
Venous thromboembolism	71	0.43	35	0.21	2.05 (1.35–3.17)	<0.001
Pulmonary embolism	40	0.24	19	0.11	2.13 (1.20–3.89)	0.008
Deep-vein thrombosis	45	0.27	19	0.11	2.39 (1.37–4.33)	0.001
Diabetic neuropathy	266	1.65	287	1.77	0.93 (0.79–1.10)	0.43
Diabetic retinopathy	140	0.86	161	0.98	0.87 (0.69–1.10)	0.27

שאלה מס' 3: בהתייחס לתרשים שלפניך (נספח 2):

- האם היה הבדל מבחינת אירועים חריגים משמעותיים (serious adverse event) בין קבוצות המחקר?
- אילו תופעות לוואי הופיעו בקבוצת המחקר באופן משמעותי יותר מאשר בקבוצת הביקורת?

פירוט התשובה המצופה והנחיות לקביעת הציון

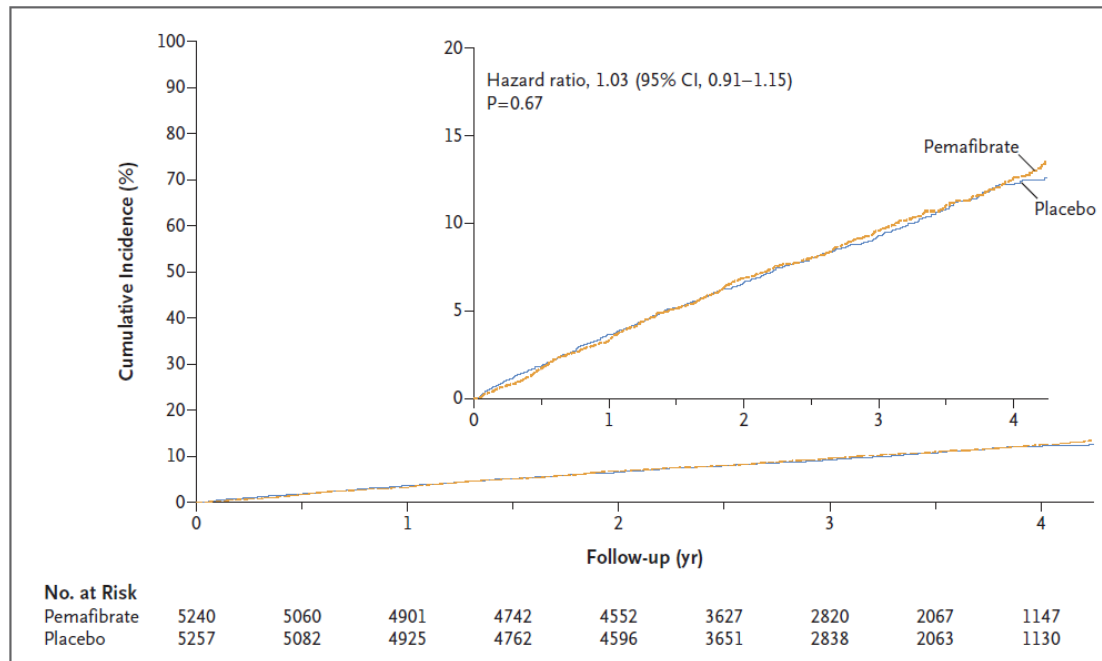
לבוחן.ת: יש לסמן את הערכתך לסעיף זה בגיליון הציונים

- לא היה הבדל בין קבוצת המחקר לקבוצת הפלצבו **מבחינת אירועים חריגים משמעותיים** (Hazard ratio 1.04, 95% CI 0.98-1.11).
- תופעות הלוואי המשמעותיות בקבוצת המחקר היו
 - אירועים רנליים (כל אירוע רנלי כולל אי ספיקת כליות כרונית, אי ספיקת כליות חריפה, נפרופטיה סכרתית)
 - טרומבו-אמבוליום ורידי
 - PE ו-DVT

שאלה מס 4:

יש להציג לנבחן את נספח 3, ולהקריא את המשפט הבא:
לפניך תרשים מהמאמר:

נספח 3



שאלה מס' 4: בהתייחס לתרשים שלפניך (נספח 3):

- מהו הגרף המוצג בתרשים זה?
- מה המשמעות של cumulative incidence? מה ההבדל בינה לבין עקומת השרדות (survival curve)?

פירוט התשובה המצופה והנחיות לקביעת הציון לבוחן.ת: יש לסמן את הערכתך לסעיף זה בגיליון הציונים

- הגרף הנ"ל הינו גרף Kaplan Meier .
- Cumulative incidence היא היארעות מצטברת לאורך זמן. היא מקבילה (אך הפוכה) להשרדות (survival curve) שכן היא מתארת את ההיארעות המצטברת- האחוז **המצטבר** של הנבדקים שחוו אירוע בכל קבוצה (מתוך הנבדקים בסיכון באותה שנה) בעוד עקומת השרדות מתארת את אחוז הנבדקים ששרדו **ללא** אירוע בכל קבוצה (מתוך הנבדקים בסיכון באותה שנה).

לבוחן.ת - נא לסמן את הערכתך המסכמת לחלק הראשון בדף התשובות.