



המכון הלאומי לחקר שרותי הבריאות ומדיניות הבריאות (ע"ר)

כותרת מלאה של המחקר (עברית):

סיבות אשפוז עיקריות ומנבאים לאשפוזים חוזרים בקרב חולים אמבולטוריים עם אי ספיקת לב כרונית

כותרת מלאה של המחקר (אנגלית):

Main causes and predictors for recurrent hospital admissions among ambulatory patients with chronic heart failure

Executive Summary- English :

Scientific Background

Heart failure (HF) is associated with a high morbidity and mortality risk, and inflicts a heavy burden on healthcare systems, mainly due to recurrent hospital admissions (1). Disease management programs have limited effectiveness in reducing recurrent hospital admissions in HF patients, because most of these admissions are not due to HF exacerbation. Effective interventions aimed at improving patient outcomes and reducing the burden of potentially preventable hospital admissions should be based on local data and should be tailored according to the patients' needs. Information on the frequency and causes of recurrent hospital admissions among patients with HF in Israel is scarce.

Objectives

To identify patients with a similar profile of recurrent hospital admissions (according to cause and frequency), and identify predictors for the individual profiles.

Methodology

The study cohort consisted of 1,360 community-dwelling HF patients insured by Maccabi Health Services (MHS). These patients were included in a randomized clinical trial testing the efficacy of a disease management program in reducing recurrent hospital admissions and mortality. The study intervention did not prove to be more effective than usual care in reducing recurrent hospital admissions or mortality (2). Information on demographic and clinical characteristics and patient physical functional capacity was collected by study nurses at 10 HF centers across Israel, and from MHS electronic databases (2). For the current study, all discharge summaries of hospital admissions with >1 in-hospital days

occurring during follow-up were reviewed by trained physicians, and the main cause of admission was identified and coded. Agreement among assessors was good (weighted Kappa=0.84). We employed cluster analysis to identify groups of patient with a similar profile of causes and rates of hospital admissions. Patient characteristics significantly associated with the individual clusters were identified, using multinomial logistic models, where the reference group consisted of patients who were not hospitalized during follow-up.

Findings

During a median follow-up of 2.6 years (range: 0-5), there were 5,192 hospital admissions among 1,158 patients, of which 82% were non-elective.

Fifteen percent of the patients were not hospitalized during follow-up, and 22% did not experience a non-elective hospital admission. HF was the main cause for 28% of all hospitalizations, and for 33% of the non-elective admissions. Four patient clusters were identified, both for all hospital admissions and for non-elective admissions, separately. The largest patient cluster of non-elective admissions accounted for 61% of the patients. These patients had, on average, about three non-elective admissions per patient during follow-up, of which less than one was due to acute exacerbation of HF. Other non-elective admissions were significantly less frequent in this patient cluster. The second patient-cluster, accounting for 3.6% of the patients, had about seven non-elective admissions per patient during follow-up, of which about two were due to acute event of ischemic heart disease, two were due to cardiac arrhythmia, and almost one due to acute exacerbation of HF. The third patient cluster accounting for 8.5% of the patients, had on average about 6.5 non-elective hospital admissions per patient during follow-up, of which about 3.6 admissions were due to acute HF exacerbations. Lastly, the fourth patient cluster, accounting for 4% of all patients, had, on average, twelve non-elective hospital admissions per patient during follow-up, of which about eight were due to HF and another two admissions were due to cardiac arrhythmia, ischemic heart disease, acute exacerbation of chronic lung disease, or acute bronchitis/pneumonia.

The mortality rate during follow-up in the first and second non-elective admissions patient clusters was about 37%, compared to 55% in the third and fourth patient clusters, and 8.5% in patients who did not have a non-elective hospital admission during follow-up.

Poor physical functioning and lower baseline hemoglobin level were associated with higher likelihood of being in each of the non-elective hospital admissions clusters. Higher burden of chronic morbidity was also associated with these clusters except for the second. Baseline loop diuretic treatment was associated with a very high likelihood of being in the

third and fourth clusters. HF due to ischemic heart disease was strongly associated with the second cluster, while younger age at start of follow-up was significantly associated with the fourth hospital admissions cluster.

Conclusions

We identified unique patient clusters having distinctive hospital admission profiles, and analyzed predictors for these individual profiles. Our study points at three patient subgroups (clusters 2, 3 and 4) that accounted for 16% of the patients and for 42% of all non-elective hospital admissions. These patients may benefit from intensified care aiming to prevent exacerbation of baseline conditions leading to hospital admissions. Most ambulatory HF patients will have about one non-elective hospital admission per year for various reasons and can be managed by their primary care physician and a consultant cardiologist. Finally, about one fifth of the patients (those with better physical functioning, lower burden of comorbidity, higher baseline hemoglobin level and lower requirement of diuretic treatment) are less likely to have non-elective hospital admissions and therefore are not candidates for any special care.

Policy Implications and Recommendation

Our findings provide evidence that focusing on disease management among all community-dwelling patients with HF will most probably not lower non-elective hospital admission rates amongst them. To increase the effectiveness of preventive actions aimed at reducing the burden of recurrent hospital admissions in HF patients, efforts should be targeted at those patients who have the highest risk of high admission burden and tailor these efforts according to the admission profile.

References (4)

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics— 2021 Update. *Circulation*, 2021; 143:e254–e743.
2. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, et al. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2017;15:90.

חלק ה': דוח מדעי מפורט - עברית

1. רקע מדעי

למרות שיפור ניכר שחל במהלך העשורים האחרונים בטיפול באי ספיקת לב (אס"ל), התסמונת עדיין כרוכה בשיעור גבוה של תחלואה ותמותה, נכות ופגיעה באיכות החיים (5-1). בארה"ב, שיעור התמותה השנתי בחולי אס"ל הוא כ-20%, ומדי שנה 390 מתוך 10^5 אשפוזים בארה"ב נושאים אבחנה עיקרית של אי-ספיקת לב (6, 7). אס"ל גם קשורה עם הוצאות גבוהות על טיפול, ואשפוזים חוזרים מהווים נתח משמעותי בהוצאות אלה (10-7). בקרב בני 65 ומעלה, אי ספיקת לב היא אחת מסיבות האשפוז השכיחות ביותר (10, 11). בארה"ב, אחד מכל ארבעה מבוטחים ב-Medicare שאושפזו בגין אס"ל, חוו אשפוז חוזר בתוך 30 יום. רק כשליש מהאשפוזים החוזרים הללו היו עקב אס"ל. הסיבות השכיחות ביותר לאשפוזים שאינם על רקע אס"ל היו בעיות כליה, דלקת ריאות, הפרעות קצב, והלם ספטי (12).

לעיתים קרובות קיים גורם שמוציא את חולי אס"ל מאיזון ומוביל לאשפוז בגין החמרה באס"ל. נתונים מרשם אשפוזים בארה"ב הראו שמעל 60% מהחולים המתאשפוזים עקב אס"ל היו בעלי גורם אחד או יותר שהחישו את האשפוז, מתוכם השכיחים ביותר היו דלקת ריאות ומחלות נשימתיות אחרות (15.3%), איסכמיה (14.7%) והפרעות קצב (13.5%) (13). דלקת ריאות ומחלות נשימתיות אחרות (28.2%), הפרעות קצב (21.7%), החמרה באי ספיקת כליות (14.7%) ויתר לחץ-דם שאינו מאוזן (14.5%) היו הגורמים המאיימים השכיחים ביותר לאשפוזים בגין אי ספיקת לב על פי מחקר מבסיס מידע גדול נוסף בארה"ב (14).

גם חולים הסובלים מאס"ל כרונית נמצאים בסיכון גבוה להתאשפז בבית-חולים, ונתח משמעותי מאשפוזים אלה אינם על רקע אס"ל. סקר אירופאי הראה ש-32% מהחולים האמבולטוריים עם אס"ל כרונית אושפזו לפחות פעם אחת במהלך מעקב של שנה; 24% מהם אושפזו עקב סיבות קרדיווסקולאריות, ו-11.4% עקב סיבות שאינן קרדיווסקולאריות. מתוך סך האשפוזים החוזרים במהלך שנת המעקב, 58.3% לא היו קשורים עם אס"ל. סקר זה גם הראה שבקרב חולים שאושפזו עקב אס"ל, 43.6% מהאשפוזים החוזרים היו מסיבות שאינן קשורות לאס"ל (15).

בשבדיה, אשפוזים עקב סיבות שאינן לבביות ואשפוזים עקב סיבות לבביות היו אחראיים, בהתאמה, ל-40% ו-30% מכלל ההוצאות לבריאות בטווח הארוך בחולי אס"ל (16).

בישראל, לא קיים מידע על הסיבות לאשפוזים חוזרים בקרב חולי אס"ל, ובמיוחד עבור אשפוזים דחופים. מידע זה חיוני על מנת להבין טוב יותר את העומס המוטל על מערכת הבריאות בגין אשפוזים חוזרים בקבוצת חולים זו, ועל מנת לתכנן מניעה אפקטיבית של אשפוזים חוזרים אקוטיים וברי-מניעה.

2. שאלות המחקר

- א. לבחון מהן סיבות האשפוז השכיחות ביותר בקרב חולי אס"ל, עבור כל האשפוזים ועבור אשפוזים דחופים, בנפרד;
- ב. לאפיין חולים אשר חולקים בפרופיל דומה של הסיבות העיקריות לאשפוזים חוזרים ומספר האשפוזים מכל אחת מהסיבות האלה;
- ג. לבחון מהם המאפיינים של החולים בתחילת המעקב הקשורים באופן מובהק ועצמאי עם כל אחד מהפרופילים הללו.

3. שיטות העבודה

בין השנים 2007-2012 ערכנו ניסוי קליני מבוקר, רב-מרכזי, שנכללו בו חולים אמבולטוריים מבוטחי "מכבי שירותי בריאות" מכל הארץ, שסבלו מאס"ל כרונית בחומרה בינונית עד קשה (New York Heart Association Classification: II-IV; N=1,360). החולים שויכו באופן אקראי לטיפול המקובל (טיפול ההשוואה; N=678), או לטיפול בגישה של ניהול-מחלה (disease management; N=682) שניתן ע"י צוות רב-מקצועי של קרדיולוגים ואחיות מנהלות-מחלה שפעלו ב-10 מרכזי אי ספיקת לב בפריסה ארצית ובמוקד טלפוני מרכזי. תוצאות הניסוי לא הראו יתרון להתערבות שנבחנה בניסוי, ניהול מחלה, בהשוואה לטיפול המקובל, בצמצום מספר האשפוזים או בהפחתת התמותה (17).

משך המעקב החציוני אחר משתתפי הניסוי היה 2.6 שנים (טווח: 0-5). במהלך המעקב, היו 5,766 אשפוזים (כולל אשפוזי-יום) בקרב 1,184 חולים, ו-450 חולים נפטרו. למטה המחקר הועברו 5,748 סיכומי אשפוז (99.7% מכלל האשפוזים), וסיכומים אלה מהווים את בסיס המידע עבור המחקר הנוכחי (17).

במחקר הנוכחי, כל סיכומי האשפוז של אשפוזים בבתי החולים הכלליים אשר משכם היה לפחות יום (תאריך השחרור אינו זהה לתאריך הכניסה לאשפוז, למעט אשפוזים שבהם החולה נפטר ביום כניסתו לאשפוז), נקראו ע"י רופאים שהוכשרו לכך ע"י החוקרת הראשית. הרופאים העריכו את סיבת האשפוז העיקרית וקודדו אותה על פי International Classification of Diseases 9th Revision (ICD-9). יש להבהיר שסיבת האשפוז אינה כלולה בהכרח ברשימת האבחנות בשחרור הרשומות בסיכום המחלה, או שאינה מופיעה בהכרח כראשונה ברשימה. כל סיכום נקרא ע"י שני רופאים לפחות. בסך הכל היו במחקר 7 מעריכים, כולל החוקרת הראשית; מתוכם 4 קרדיולוגים והשאר עם רקע ברפואה פנימית. בבדיקה מדגמית עבור 575 אשפוזים, מידת ההסכמה בין המעריכים לגבי האבחנה הראשית הייתה טובה (weighted Kappa=0.84). במקרים בהם הייתה אי-הסכמה בין המעריכים לגבי סיבת האשפוז המקובצת, החוקרת הראשית יחד עם חוקרת נוספת דנו והגיעו להחלטה על סיבת האשפוז העיקרית הסופית. בהמשך, בדיון בין החוקרת הראשית לחוקרת נוספת, סיבות האשפוז העיקריות קובצו ל-43 קטגוריות (ראה נספח-א').

שיטות סטטיסטיות:

מספר האשפוזים הכולל (דחופים ושאינם דחופים) ומספר האשפוזים הדחופים לפי קבוצת האבחנות של סיבת האשפוז העיקרית מוין בסדר יורד לזיהוי 10 קבוצות האבחנות השכיחות ביותר.

ניתוח אשכולות (18): ביצענו שני ניתוחי אשכולות: (i) עבור כלל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים) (ii) עבור אשפוזים דחופים בלבד.

תחילה חושבה מטריצת מרחק אוקלידי בין כל זוג נבדקים, על סמך מספר אשפוזים מכל קבוצת האבחנות של סיבת האשפוז הראשית. לאחר מכן בוצע ניתוח אשכולות היררכי (19), בהתבסס על מטריצת המרחק האוקלידי, לצורך הגדרת קבוצות של חולים עם פרופיל ועוצמת אשפוזים דומה. כלומר, בהתבסס על מטריצת המרחק האוקלידי, התבצע חיבור (linkage) בין האובייקטים, עפ"י קריטריון של חישוב מרחק בין הקבוצות. דוגמאות לקריטריונים של חישוב מרחק בין קבוצות הן: (i) Single Linkage: מרחק מינימלי בין האובייקטים בכל שתי קבוצות. (ii) Complete Linkage: מרחק מקסימלי בין האובייקטים בכל שתי קבוצות. אנו השתמשנו בקריטריון של Ward (20), שממזער את השונות של האובייקטים בקבוצה המאוחדת. בניתוח היררכי מסוג זה, שמתחיל ממספר קבוצות כמספר הנבדקים ומסיים בקבוצה אחת, יש לקבוע בכמה קבוצות לעצור. מספר הקבוצות נקבע עפ"י Pseudo T-Squared, שהוא מדד המכמת את ההבדל ביחס של שונות בין קבוצות ושונות בתוך קבוצות. כאשר יש קפיצה בערך של המדד עם מספר מסוים של קבוצות X, מומלץ לחתוך ב- X+1 קבוצות. ניתן גם לבחון את הגרף של המדד הזה לפי מספר הקבוצות. בנוסף, בדקנו שמספר הקבוצות שנבחר הניב קבוצות בעלות משמעות גיונית.

בניתוח חד-משתני, הקשר בין מאפייני החולים בכניסה למחקר ובין הקבוצה אליה שויכו (קבוצת חולים שלא אושפזו או אחת מקבוצות החולים בעלות פרופיל אשפוזים דומה) נבדק בעזרת מבחן Chi-square עבור משתנים מסבירים קטגוריאליים (כגון: מין, NYHA classification) או מבחן Kruskal-Wallis עבור משתנים מסבירים רציפים (כגון: גיל, ערך המוגלובין בכניסה למעקב). קונטרסטים בין הקטגוריות נבחנו בעזרת מבחן Wilcoxon. בניתוח רב-משתני, בחנו בעזרת מודלים לוגיסטיים מולטי-נומיאליים מאפיינים בכניסה למעקב הקשורים באופן מובהק ועצמאי עם קבוצות החולים על פי פרופיל האשפוזים (עבור כל האשפוזים, ועבור האשפוזים הדחופים בנפרד). קטגוריית היחס כללה חולים שלא אושפזו בתקופת המעקב. עבור האשפוזים הדחופים ביצענו בנוסף ניתוח רגישות, שכלל גם את הערך של brain natriuretic peptide (BNP), אשר נבדק בקרב 750 משתתפים בלבד בכניסה למעקב. חולים שעבורם לא היה מידע על ערך BNP בכניסה למעקב נכללו בניתוח הרגישות בקטגוריה נפרדת (missing). המאפיינים המועמדים להיכללות בניתוח הרב-משתני היו אלה שנמצאו קשורים בניתוח חד-משתני עם המשתנה התלוי ברמת מובהקות של $p < 0.2$, למעט קבוצת הניסוי במחקר המקורי (disease).

usual care או management), מין, וגיל, אשר הוכנסו והושארו במודלים בכל מקרה. משתנים הוצאו מהמודל כאשר $p > 0.1$. כל המודלים תוקנו למשך המעקב.

4. הממצאים

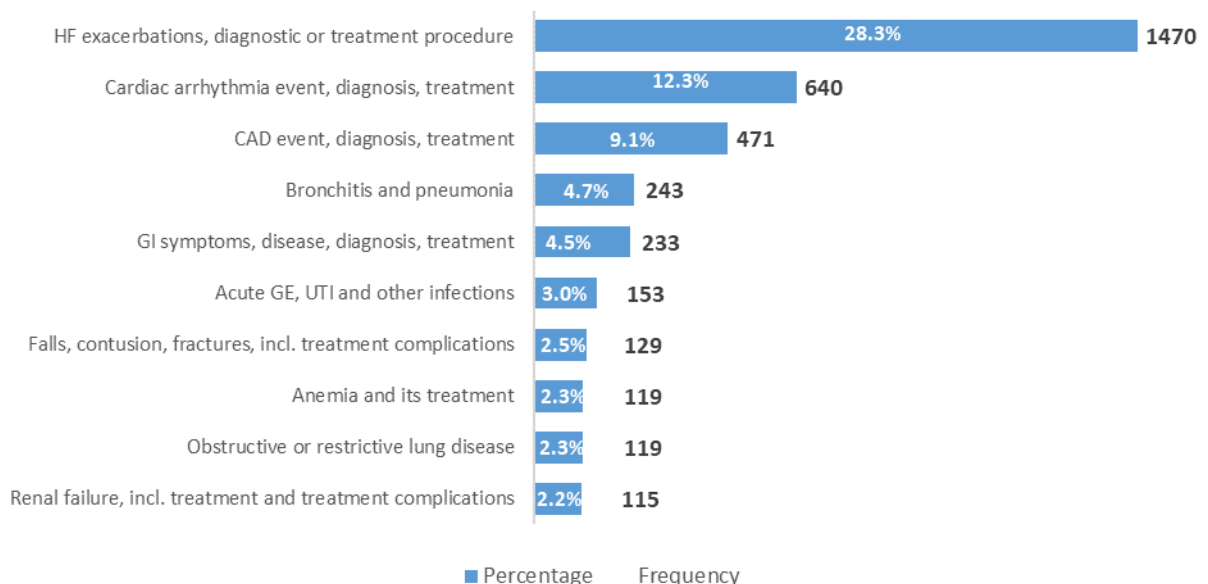
במהלך מעקב חציוני של 2.6 שנים (טווח: 0-5) אחר משתתפי הניסוי, היו 5,192 אשפוזים שמשכם יותר מיום אחד (דחופים ואלקטיביים) בקרב 1,158 חולים. עבור 21 אשפוזים (0.4%) לא אותר סיכום אשפוז; 202 חולים לא אושפזו במהלך המעקב ו-305 לא חוו אשפוז דחוף.

הסיבות השכיחות לאשפוזים חוזרים

עשר הסיבות השכיחות לכלל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים) כללו (בסדר יורד): אס"ל (28%), הפרעות בקצב הלב או הפרעות בהולכה (12%), מחלת לב כלילית (9%), דלקת ריאות וסמפונות בעיות של מערכת העיכול, זיהומים, נפילות ושברים, אנמיה, מחלות ריאה חסימתיות או פרנכימטיות, ואי ספיקת כליות. סיבות אלה היו אחראיות ל-3,692 (71%) מכלל האשפוזים (ראה גרף-1). עבור 21 אשפוזים לא אותר סיכום אשפוז.

גרף-1: עשרת הסיבות המובילות לכלל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים)

TOP-10 CAUSES OF ALL HOSPITAL ADMISSIONS

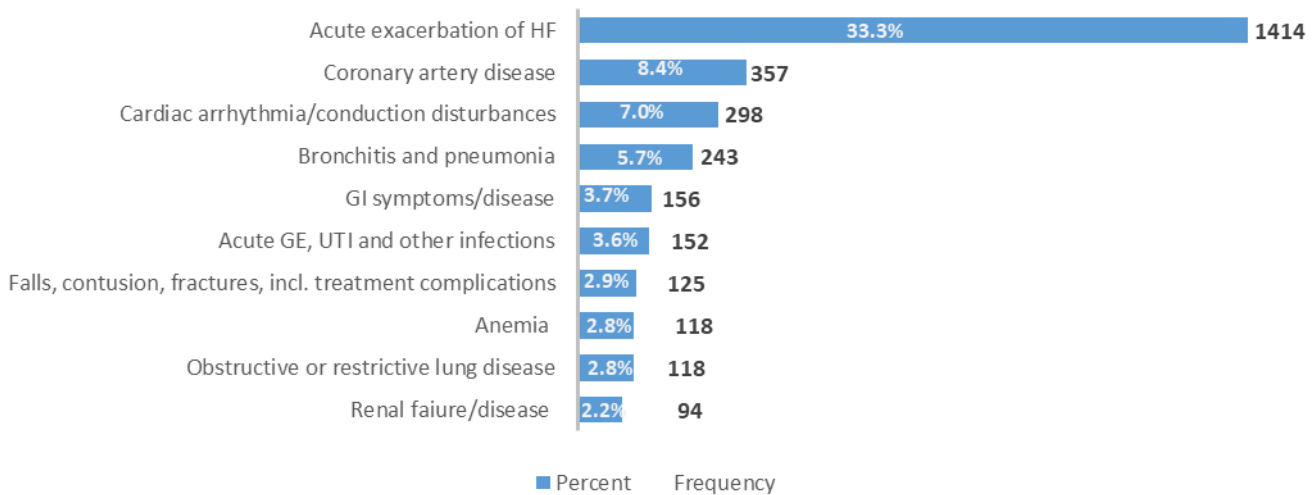


HF: heart failure; CAD: coronary artery disease; GI: gastrointestinal; GE: gastroenteritis; UTI: urinary tract infection.

מתוך כלל האשפוזים, 4,253 (82%) היו דחופים. עשר הסיבות השכיחות ביותר (בסדר יורד) היו אחראיות ל-3,075 (72.3%) מהאשפוזים הדחופים. סיבות אלה היו זהות לעשר הסיבות השכיחות עבור כלל האשפוזים, אולם חלקן היחסי מתוך סך האשפוזים הדחופים היה מעט שונה (ראה גרף-2). עבור שני אשפוזים לא אותר סיכום אשפוז.

גרף-2: עשרת הסיבות המובילות לאשפוזים דחופים

TOP-10 MAIN CAUSES FOR NON-ELECTIVE HOSPITAL ADMISSIONS



HF: heart failure; GI: gastrointestinal; GE: gastroenteritis; UTI: urinary tract infection.

זיהוי קבוצות חולי אס"ל בעלות פרופיל אשפוזים דומה


ניתוח אשכולות (cluster analysis) עבור כלל האשפוזים (דחופים ושאינם דחופים) העלה ארבע קבוצות חולים (clusters) בעלי פרופיל אשפוזים דומה (ראה טבלה-1). הקבוצה הראשונה, שכללה את מרבית החולים (N=932), אופיינה בקצב נמוך יחסית של אשפוזים עקב אס"ל (בממוצע 0.64 אשפוז במהלך המעקב), וקצב נמוך עוד יותר של אשפוזים עקב מחלת לב כלילית והפרעות קצב (כשליש אשפוז עבור כל סיבת אשפוז, בנפרד). הקבוצה השנייה שכללה 55 חולים אופיינה בעיקר באשפוזים עקב הפרעות קצב (3.2 אשפוזים בממוצע במהלך המעקב), יחד עם קצב מתון של אשפוזים עקב אס"ל ומחלת לב כלילית. הקבוצה השלישית שכללה 110 חולים אופיינה בעיקר בקצב גבוה של אשפוזים עקב אס"ל (3.9 אשפוזים בממוצע במהלך המעקב) יחד עם קצב מתון של אשפוזים עקב מחלת לב כלילית והפרעות קצב. הקבוצה הרביעית שכללה 50 חולים, אופיינה בקצב גבוה מאד של אשפוזים עקב אס"ל (8.1 בממוצע במהלך המעקב), יחד עם קצב מתון של אשפוזים על רקע מחלת לב כלילית, הפרעות קצב, מחלת ריאות חסימתית או פרנכימטית, ודלקת ריאות או סמפונות.


טבלה-1: אפיון קבוצות של חולי אי ספיקת לב, על פי סיבות אשפוז עיקריות ומספר אשפוזים ממוצע במהלך המעקב לפי סיבה: תוצאות cluster analysis עבור אשפוזים דחופים ואלקטיביים


Main cause of hospital admission	Mean number of hospital admissions/person during follow-up			
	Group-1 N=932	Group-2 N=66	Group-3 N=110	Group-4 N=50
Coronary artery disease	0.37	0.36	0.63	0.64
Arrhythmia and conduction disorders	0.37	3.21	0.36	0.78
Congestive heart failure	0.64	0.61	3.87	8.14
Obstructive or restrictive lung disease	0.10	0.03	0.03	0.50
Bronchitis and pneumonia	0.19	0.20	0.26	0.42

טבלה-2: אפיון קבוצות של חולי אי ספיקת לב, על פי סיבות האשפוז העיקריות ומספר אשפוזים ממוצע במהלך המעקב לפי סיבה: תוצאות cluster analysis עבור אשפוזים דחופים בלבד

Main cause of hospital admission	Mean number of hospital admissions/person during follow-up			
	Group-1 N=938	Group-2 N=49	Group-3 N=115	Group-4 N=56
Coronary artery disease	0.21	1.96	0.21	0.66
Arrhythmia and conduction disorders	0.15	2.12	0.22	0.45
Congestive heart failure	0.56	0.88	3.59	7.79
Anemia	0.08	0.06	0.30	0.11
Obstructive or restrictive lung disease	0.09	0.04	0.03	0.45
Bronchitis and pneumonia	0.19	0.04	0.24	0.45

פחות מ-0.3 אשפוזים במוצע במהלך תקופת המעקב 

0.3-1.0 אשפוזים במוצע במהלך תקופת המעקב 

>= 1.0 אשפוזים במוצע במהלך המעקב 

גם ניתוח אשכולות (cluster analysis) עבור האשפוזים הדחופים העלה ארבע קבוצות חולים (clusters) בעלי פרופיל אשפוזים דומה (ראה טבלה-2). הקבוצה הראשונה, שכללה את מרבית החולים (N=938), אופיינה בקצב נמוך יחסית של אשפוזים עקב החמרה של אס"ל (במוצע 0.56 אשפוז במהלך המעקב). הקבוצה השנייה שכללה 49 חולים אופיינה בעיקר באשפוזים עקב הפרעות קצב והסתמנות חדה של מחלת לב כלילית, וקצב מתון של אשפוזים בגין החמרה באס"ל (0.9 אשפוז במוצע). הקבוצה השלישית שכללה 115 חולים אופיינה בעיקר בקצב גבוה של אשפוזים עקב החמרה של אס"ל (3.6 אשפוזים במוצע במהלך המעקב), ואשפוזים בקצב נמוך עקב אנמיה. הקבוצה הרביעית שכללה 56 חולים, אופיינה בקצב גבוה מאד של אשפוזים עקב

החמרה של אס"ל (כ-8 בממוצע במהלך המעקב), יחד עם אשפוזים בקצב מתון על רקע הסתמנות חדה של מחלת לב כלילית, הפרעות קצב, מחלת ריאות חסימתית או פרנכימטית, ודלקת ריאות או סמפונות.

צריכה כוללת של אשפוזים יומי אשפוז לפי קבוצה

טבלה 3 מפרטת את סך האשפוזים וסך ימי האשפוז שנצרכו לפי קבוצת חולים, ואת הנתח שלהם מהצריכה הכוללת של אשפוזים יומי אשפוז, עבור כלל האשפוזים ועבור אשפוזים דחופים, בנפרד.

טבלה-3: הצריכה הכוללת של אשפוזים יומי אשפוז לפי צברים

Patient cluster	All hospital admissions (elective and non-elective)		Patient cluster	Non-elective hospital admissions	
	Total admission number, N (%)	Total admission days, N (%)		Total admission number, N (%)	Total admission days, N (%)
1 st , N=932 (68.5%)	3,310 (63.8)	18,506 (62.5)	1 st , N=835 (61.4%)	2,481 (58.3)	15,031 (58.1)
2 nd , N=66 (4.9%)	416 (8.0)	2,418 (8.2)	2 nd , N=49 (3.6%)	340 (8.0)	2,021 (7.8)
3 rd , N=110 (8.1%)	797 (15.4)	4,892 (16.5)	3 rd , N=115 (8.5%)	753 (17.7)	5,019 (19.4)
4 th , N=50 (3.7%)	66.9 (12.9)	3789 (12.8)	4 th , N=56 (4.1%)	679 (16.0)	3,805 (14.7)
Total, N=1,158 (85.1%)*	5,192 (100)	29,605 (100)	Total, N=1,055 (77.6%)**	4,253 (100)	25,876 (100)

*-202 (14.9%) patients did not have any hospital admission during follow-up.

** -305 (22.4%) patients did not have non-elective hospital admission during follow-up.

בהקשר לאשפוזים הדחופים, קבוצות 2 ו-3, אשר היוו יחד כ-12% מכלל החולים, צרכו כרבע מכלל האשפוזים הדחופים. קבוצה-4, אשר היוותה 4% מכלל החולים, צרכה 16% מכלל האשפוזים הדחופים, פי ארבעה מגודלה היחסי.

גורמים הקשורים בחולי אס"ל בעלי פרופיל דומה של כלל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים)

טבלה-4 מציגה את תוצאות הניתוח החד-משתני של התפלגות מאפיינים קליניים ודמוגרפים שנמדדו בתחילת המעקב לפי קבוצה.

החולים שאושפזו בעיקר על רקע הפרעות קצב (קבוצה-2) היו צעירים בממוצע ב-3.6 שנים מחולים ששייכו לקבוצה-1, שהיוותה את מרבית הקוהורט.

שיעור החולים שנפטרו במהלך המעקב היה גבוה במיוחד בחולים ששייכו לקבוצה-3 ו-4 (47% ו-58%, בהתאמה). שיעור הפטירות הנמוך ביותר נצפה בקרב חולים שלא אושפזו במהלך המעקב (11%), ושיעור זה היה כמחצית משיעור הפטירות בקרב חולים מקבוצה-2 (23%).

המספר החציוני הכולל של אשפוזים מכל הסוגים במהלך המעקב גדל באופן מונוטוני, מ-3 אשפוזים בקבוצה-1, ועד 12 בקבוצה-4. ממצא דומה נראה עבור סך ימי האשפוז. עבור תת-הקבוצה של חולים בהם נבדק BNP בתחילת המעקב (N=748), הפרופורציה של חולים בעלי ערך גבוה (>300 pg/mL) בקבוצת החולים שלא אושפזו הייתה נמוכה בהשוואה לארבעת קבוצות החולים שאושפזו (38%, לעומת 52-71%, בהתאמה).

המרחק החציוני (במטרים) אותו חולים היו מסוגלים לעבור במבחן הליכה של 6 דקות היה גדול ב-40-60 מטר לערך, בקרב חולים אשר לא אושפזו במהלך המעקב (קבוצה-1) או אצל חולים המשתייכים לקבוצה-2, בהשוואה לחולים אשר השתייכו לקבוצות 1, 3 ו-4.

השיעור הגבוה ביותר של חולים בעלי ירידה במקטע הפליטה של חדר שמאל ($LVEF < 40\%$) נמצא בקרב חולים שהשתייכו לקבוצה-2 (82%), לעומת 58-67% בקרב שאר החולים.

השיעור הנמוך ביותר של חולים שמחלת לב איסכמית היוותה את הגורם לאס"ל נמצא בקרב חולים שלא אושפזו במהלך המעקב (62%), לעומת 72-79% בקרב חולים שאושפזו.

הערך הממוצע של המוגלובין בתחילת המעקב בקרב חולים מקבוצה-4 היה נמוך בכמעט 1 גר/דל"ל לעומת חולים שלא אושפזו במהלך המעקב.

חולים שהשתייכו לקבוצה 1, 3 ו-4 היו בעלי ערך ממוצע נמוך יותר של המוגלובין בתחילת המעקב, שיעור גבוה יותר בקרבם היו בעלי פגיעה בתפקוד הכלייתי ($GFR < 60$ mL/min/1.73m²) וציון חציוני גבוה יותר של תחלואה נלווית, בהשוואה לחולים שהשתייכו לקבוצה-2 ואלה אשר לא אושפזו במהלך המעקב.

כמעט כל החולים שהשתייכו לקבוצה-3 ו-4 טופלו ב-loop diuretics בכניסה למעקב, לעומת כ-90% מהחולים מקבוצה-1, ו-80% מקבוצת החולים שלא אושפזו כלל.

לא היה קשר בין מין החולים וקב' הניסוי אליה השתייכו לבין הקבוצות לעיל.

טבלה-4: מאפייני החולים על פי קבוצות חולים המאופיינות על פי פרופיל כלל האשפוזים: ניתוח חד-משותף

	Had no hospital admission during follow-up N=202	Had one or more hospital admission during follow-up				P (Chi square or Kruskal Wallis)
		Group-1 N=932	Group-2 N=66	Group-3 N=110	Group-4 N=50	
Age, yrs. mean (SD)	68.9 (12.9)	71.5 (11.1)	67.9 (9.5)	70.2 (11.2)	69.6 (10.0)	0.004 Ω
Male, N (%)	138 (68.3)	680 (73.0)	53 (80.3)	77 (70.0)	38 (76.0)	0.34
Length of follow-up, yrs., median (IQR)*	2.4 (1.7, 3.2)	2.7 (1.8, 3.7)	3.2 (2.3, 4.0)	2.8 (1.7, 3.8)	2.8 (2.0, 3.6)	0.002 €
Died during follow-up	23 (11.4)	331 (35.5)	15 (22.7)	52 (47.3)	29 (58.0)	<0.0001
Total number of hospital admissions, median (IQR)	—	3 (2, 5)	5 (4, 8)	7 (5, 9)	12 (9, 18)	<0.0001 ¥
Total number of in-hospital days, median (IQR)	—	12 (5, 27)	16 (10, 45)	39 (25, 58)	67 (43, 90)	<0.0001 ¥
Brain natriuretic peptide (BNP) >300**, N (%)	56/146 (38.4)	260/497 (52.3)	15/29 (51.7)	40/56 (71.4)	11/20 (55.0)	0.0007
NYHA classification, N (%)						0.078
I+II	40 (19.8)	142 (15.3)	5 (7.6)	14 (12.7)	5 (10.0)	
III	157 (77.7)	725 (78.0)	59 (89.4)	89 (80.9)	41 (82.0)	
IV	5 (2.5)	62 (6.7)	2 (3.0)	7 (6.4)	4 (8.0)	
6-minute walk test, m, median (IQR)	223 (108, 324)	180 (80, 285)	242 (108, 360)	162 (69, 280)	180 (72, 260)	0.0006 ♣
LVEF%, median (IQR)	33 (25, 45)	33 (25, 45)	30 (23, 36)	30 (23, 45)	37 (27, 50)	0.04 £
LVEF >50%, N (%)	36 (18.1)	168 (18.2)	10 (15.4)	22 (20.4)	11 (22.0)	0.89
LVEF <40%, N (%)	130 (65.3)	579 (62.9)	53 (81.5)	72 (66.7)	29 (58.0)	0.034
Main cause of HF: IHD	126 (62.4)	666 (71.5)	52 (78.8)	83 (75.5)	39 (78.0)	0.021
Study arm: Disease management, N (%)	105 (52.0)	467 (50.1)	35 (53.0)	53 (48.2)	22 (44.0)	0.84
Recent hospital admission for HF, N (%)	69 (34.2)	364 (39.1)	15 (22.7)	51 (46.4)	22 (44.0)	0.016
BMI kg/m ² , mean (SD)	30.1 (5.7)	29.7 (5.6)	29.8 (5.5)	30.7 (6.5)	30.6 (5.6)	0.56
Diabetes mellitus, N (%)	91 (45.1)	480 (51.7)	33 (50.8)	55 (50.0)	34 (68.0)	0.065
Baseline hemoglobin, gr/dL, mean (SD) ***	13.0 (1.6)	12.7 (1.7)	12.9 (1.4)	12.2 (1.6)	12.1 (1.6)	<0.0001♦
eGFR <60 mL/min/1.73 m ² , N (%)	81 (41.3)	538 (58.9)	26 (39.4)	77 (71.3)	33 (67.4)	<0.0001
Charlson's comorbidity index, median (IQR)	3 (2, 5)	4 (3, 6)	3 (4, 5)	5 (4, 6)	5 (4, 6)	<0.0001 ♥
Baseline drug therapy, N (%):						
Beta adrenergic blocker	167 (82.7)	698 (74.9)	52 (78.8)	85 (77.3)	38 (76.0)	0.21
ACE-I/ARB	166 (82.2)	775 (83.2)	62 (93.9)	93 (84.6)	41 (82.0)	0.22
Spironolactone	83 (41.1)	350 (37.6)	21 (31.8)	45 (40.9)	20 (40.0)	0.66
Loop diuretic	162 (80.2)	834 (89.5)	57 (86.4)	106 (96.4)	49 (98.0)	<0.0001
Statin	155 (76.7)	721 (77.4)	57 (86.4)	90 (81.8)	38 (76.0)	0.39

*עד-מוות או סוף המעקב (31/7/2012); המוקדם משניהם).
**רמת BNP נבדקה בתחילת המעקב ב-748 (55.0%) משתתפים.

***-מידע על ערכי המוגלובין בתחילת המעקב היה זמין עבור 1,322 (97.2%) משתתפים.
 Ω Group-2 differed significantly from group-1 (p=0.017).
 € Group-2 significantly differed from group-1 and from participants who were not hospitalized during follow-up.
 ¥ All subgroup comparisons were statistically significant (Wilcoxon test).
 ♣ Group-2 differed significantly from group-1 and group-3. Group-1 and group-3 differed significantly from participants who were not hospitalized during follow-up.
 £ Group-2 vs. group-4 (P=0.07).
 ♦ Group-4 differed significantly from people who were not hospitalized during follow-up (p=0.026).
 ♥ Groups 1, 2 and participants who were not hospitalized during follow-up differed significantly from groups 3 and 4.
 SD: standard deviation
 IQR: interquartile range (25th, 75th percentile)
 LVEF: left ventricular ejection fraction
 ACE-I/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker

מאפיינים הקשורים עם פרופיל האשפוזים: תוצאות ניתוח רב-משתני

טבלה-5: מאפיינים בתחילת המעקב הקשורים עם קבוצות החולים בעלות פרופיל דומה עבור כל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים): ניתוח רב-משתני*

	Odds Ratio (95% confidence interval)				P**
	Group-1	Group-2	Group-3	Group-4	
Age (10-yr increment)	1.02 (0.88, 1.19)	0.90 (0.69, 1.19)	0.84 (0.66, 1.06)	0.75 (0.55, 1.03)	0.100
Female vs. male	0.70 (0.47, 1.04)	0.58 (0.27, 1.24)	0.77 (0.43, 1.40)	0.50 (0.22, 1.13)	0.31
6-min. walk-test (50m increment)	0.91 (0.85, 0.97)	0.98 (0.87, 1.10)	0.89 (0.80, 0.98)	0.89 (0.77, 1.02)	0.034
Hemoglobin, gr/dL (1unit increment)	0.95 (0.85, 1.06)	0.90 (0.74, 1.09)	0.80 (0.68, 0.94)	0.74 (0.60, 0.92)	0.0087
Charlson's comorbidity score (1-point increment)	1.23 (1.11, 1.37)	1.15 (0.95, 1.39)	1.35 (1.16, 1.58)	1.32 (1.08, 1.62)	0.0006
LVEF =>40% vs. <40%	1.18 (0.82, 1.69)	0.51 (0.25, 1.06)	0.91 (0.53, 1.57)	1.45 (0.73, 2.89)	0.086
Treatment with loop diuretic at baseline, vs. no treatment	1.78 (1.15, 2.74)	1.57 (0.70, 3.53)	6.72 (1.99, 22.68)	9.40 (1.24, 71.29)	0.0035

*multinomial regression model מתוקנן למשך המעקב ולקבוצת המחקר (disease management/usual care). קבוצת ההשוואה: חולים שלא אושפזו; הקשר בין זרוע המחקר וקבוצת החולים לא היה מובהק (p=0.51).

Type-3 analysis-**. קשר מובהק בין המשתנה הבלתי תלוי ל-cluster הספציפי

טבלה-5 מציגה את הגורמים הקשורים באופן מובהק ועצמאי עם פרופיל האשפוזים מכל הסוגים (דחופים ואלקטיביים). קבוצת השוואה במודל היו חולים שלא אושפזו כלל. ערך גבוה יותר של המוגלובין בתחילת המעקב, ויכולת תפקודית טובה יותר שנמדדה בעזרת מבחן הליכה של 6 דקות, נמצאו קשורות באופן הפוך ל-likelihood להשתייך לאחת מ-4 קבוצות החולים המאופיינות על פי פרופיל האשפוזים. לעומת זאת, ציון גבוה יותר של תחלואה נלווית נמצא קשור בעליה ב-likelihood להשתייך לקבוצות 1, 3 ו-4, אך לא לקבוצה-2. טיפול ב-loop diuretics בתחילת המעקב נמצא מנבא באופן חזק את ההשתייכות לקבוצות 3 ו-4, שאופיינו בשיעורים גבוהים של אשפוזים חוזרים בגין אס"ל.

מאפיינים בתחילת המעקב הקשורים בחולי אס"ל בעלי פרופיל דומה של אשפוזים דחופים

טבלה-6 מציגה את תוצאות הניתוח החד-משתני של מאפיינים קליניים ודמוגרפים שנמדדו בתחילת המעקב לפי קבוצה המאופיינת בפרופיל אשפוזים דחופים דומה. חולים אשר השתייכו לקבוצה-1 ו-3 היו מבוגרים יותר בממוצע ב-4 שנים לערך, מחולים שלא אושפזו במהלך המעקב (72, לעומת 68, בהתאמה). למעלה ממחצית החולים שהשתייכו לקבוצות 3 ו-4 נפטרו במהלך המעקב, לעומת כשליש מהחולים אשר שויכו לקבוצה-1 ו-2, ופחות מ-9% מהחולים שלא אושפזו באופן דחוף במהלך המעקב. התמותה הגבוהה ביותר (55%) נצפתה בקרב חולים המשתייכים לקבוצה-4, על אף גילם הצעיר יחסית (68). המספר החציוני הכולל של אשפוזים דחופים במהלך המעקב היה 2 עבור חולים מקבוצה-1, לעומת 6 בחולים מקבוצה 2 ו-3, ו-11 בחולים מקבוצה-4. הערך החציוני של סך ימי האשפוז הדחופים בקרב חולים מקבוצה-4 היה גדול פי-5 מאשר בקבוצה-1 (56 ו-11, בהתאמה). עבור תת-הקבוצה של חולים בהם נבדק BNP בתחילת המעקב (N=748), הפרופורציה של חולים בעלי ערך גבוה (>300 pg/mL) בקרב חולים מקבוצה-3 ו-4 הייתה גבוהה ב-16-29% בהשוואה לפרופורציה הזו בקרב חולים ששויכו לקבוצה-2 או שלא אושפזו כלל במהלך המעקב. המרחק החציוני (במטרים) אותו חולים היו מסוגלים לעבור במבחן הליכה של 6 דקות בקרב חולים אשר לא אושפזו במהלך המעקב היה גדול ב-60-80 מטר, לערך, מזה שנצפה בקרב חולים אשר השתייכו לקבוצות 1-3, וב-170 מטר מהמרחק שנצפה בקרב חולים אשר השתייכו לקבוצה-4. הפרופורציה הגדולה ביותר של חולים בהם מחלת לב איסכמית הייתה הגורם העיקרי לאי-ספיקת הלב נצפתה בחולים ששויכו לקבוצה 2 (86%), לעומת 72-78% בקרב חולים ששויכו לקבוצות 1, 3 ו-4, וחולים שלא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב (63%).

חולים ששייכו לקבוצות 3 ו-4 היו בעלי ערך המוגלובין נמוך יותר בתחילת המעקב ופרופורציה גדולה יותר מתוכם היו בעלי פגיעה בתפקוד הכלייתי, בהשוואה לחולים מקבוצה 1 ו-2, או אלה שלא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב.

חולים אשר השתייכו לקבוצה 1, 3 או 4 היו בעלי ציון גבוה יותר של תחלואה נלווית בהשוואה לחולים שלא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב.

לבסוף, הפרופורציה של חולים שטופלו ב-loop diuretics בתחילת המעקב הייתה 98% בחולים מקבוצה 3 ו-4, לעומת 90-92% בחולים מקבוצה 1 ו-2, ו-81% בקרב חולים שלא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב.

טבלה-6: מאפייני החולים על פי קבוצות חולים המאופיינות על פי פרופיל אשפוזים הדחופים: ניתוח חד-משתני

	Had no non-elective hospital admission during follow-up N=305	Had one or more hospital admission during follow-up				P (Chi square or Kruskal Wallis)
		Group-1 N=835	Group-2 N=49	Group-3 N=115	Group-4 N=56	
Age, yrs. mean (SD)	68.1 (12.1)	71.8 (11.1)	69.3 (10.4)	72.1 (10.6)	68.1 (11.1)	<0.0001 Ω
Male, N (%)	221 (72.5)	603 (72.2)	37 (75.5)	81 (70.4)	44 (78.6)	0.82
Length of follow-up, yrs., median (IQR)*	2.6 (2.0, 3.5)	2.7 (1.7, 3.7)	3.3 (2.3, 4.1)	2.7 (1.9, 3.8)	2.8 (1.7, 3.5)	0.06 €
Died during follow-up	26 (8.5)	312 (37.4)	18 (36.7)	63 (54.8)	31 (55.4)	<0.0001
Total number of non-elective hospital admissions, median (IQR)	—	2 (1, 4)	6 (5, 9)	6 (4, 8)	11 (8, 16)	<0.0001 ¥
Total number of non-elective in-hospital days, median (IQR)	—	11 (5, 24)	27 (17, 41)	39 (22, 58)	56 (40, 84)	<0.0001 ¥
Brain natriuretic peptide (BNP) >300**, N (%)	87/211 (41.2)	236/445 (53.0)	7/15 (46.7)	37/53 (69.8)	15/24 (62.5)	0.0014
NYHA classification, N (%)						0.07
I+II	58 (19.0)	122 (14.7)	7 (14.3)	14 (12.2)	5 (8.9)	
III	240 (78.7)	653 (78.5)	39 (79.6)	93 (80.9)	46 (82.1)	
IV	7 (2.3)	57 (6.9)	3 (6.1)	8 (7.0)	5 (8.9)	
6-minute walk test, m, median (IQR)	240 (108, 333)	180 (77, 285)	166 (100, 282)	162 (70, 270)	69 (60, 77)	<0.0001 ♣
LVEF%, median (IQR)	32 (25, 40)	35 (25, 45)	30 (25, 46)	30 (23, 45)	35 (25, 46)	0.22
LVEF >50%, N (%)	47 (15.6)	158 (19.2)	7 (14.6)	24 (21.2)	11 (19.6)	0.54
LVEF <40%, N (%)	208 (68.9)	514 (62.4)	34 (70.8)	71 (62.8)	36 (64.3)	0.28
Main cause of HF: IHD	192 (62.9)	599 (71.7)	42 (85.7)	90 (78.3)	43 (76.8)	0.0008
Study arm: Disease management, N (%)	154 (50.5)	421 (50.4)	23 (46.9)	59 (51.3)	25 (44.6)	0.91

טבלה-6: מאפייני החולים על פי קבוצות חולים המאופיינות על פי פרופיל אשפוזים הדחופים: ניתוח חד-משתני (המשך)

	Had no non-elective hospital admission during follow-up N=305	Had one or more hospital admission during follow-up				P (Chi square or Kruskal Wallis)
		Group-1 N=835	Group-2 N=49	Group-3 N=115	Group-4 N=50	
Hospital admission for HF within 2 month before baseline, N (%)	102 (33.4)	326 (39.0)	23 (46.9)	42 (36.5)	28 (50.0)	0.085
BMI kg/m ² , mean (SD)	30.3 (5.5)	29.7 (5.7)	29.7 (4.9)	30.4 (6.1)	30.5 (5.5)	0.31
Diabetes mellitus, N (%)	140 (45.9)	432 (51.9)	27 (56.3)	59 (51.3)	35 (62.5)	0.14
Baseline hemoglobin, gr/dL, mean (SD) ***	13.1 (1.6)	12.7 (1.7)	12.6 (1.5)	12.1 (1.7)	12.2 (1.7)	<0.0001♦
eGFR<60 mL/min/1.73 m ² , N (%)	127 (42.5)	483 (59.1)	22 (44.9)	87 (76.3)	36 (66.7)	<0.0001
Charlson's comorbidity index, median (IQR)	3 (2, 5)	4 (3, 6)	4 (3, 6)	5 (4, 6)	4 (4, 6)	<0.0001 ♥
Baseline drug therapy, N (%):						
Beta adrenergic blocker	249 (81.6)	617 (73.9)	39 (79.6)	91 (79.1)	44 (78.6)	0.076
ACE-I/ARB	263 (86.2)	690 (82.6)	45 (91.8)	93 (80.9)	46 (82.1)	0.26
Spirolactone	126 (41.3)	308 (36.9)	15 (30.6)	46 (40.0)	24 (42.9)	0.44
Loop diuretic	248 (81.3)	747 (89.5)	45 (91.8)	113 (98.3)	55 (98.2)	<0.0001
Statin	242 (79.3)	642 (76.9)	41 (83.7)	93 (80.9)	43 (76.8)	0.65

*עד מוות או סוף המעקב (31/7/2012); המוקדם מהם).

**רמת BNP נבדקה בתחילת המעקב ב-748 (55.0%) משתתפים.

***מידע על ערכי המוגלובין בתחילת המעקב היה זמין עבור 1,322 (97.2%) משתתפים.

Ω Group-1, and 3 differed significantly from people with no non-elective admission during follow-up (p<0.0001 and 0.03, respectively).

€ Group-2 significantly differed from participants who did not have non-elective hospital admission during follow-up.

¥ All subgroup comparisons were statistically significant, except for group 2 vs. group 3 (Wilcoxon test).

♣ Groups 1, 3 and 4 differed significantly from participants with no non-elective hospital admission during follow-up. Group 1 differed significantly from group 3.

♦ Groups 1, 3 and 4 differed significantly from participants with no non-elective hospital admission during follow-up.

♥ Groups 1, 3 and 4 differed significantly from participants with no non-elective hospital admission during follow-up.

SD: standard deviation

IQR: interquartile range (25th, 75th percentile)

LVEF: left ventricular ejection fraction

HF: heart failure

IHD: ischemic heart disease

ACE-I/ARB: angiotensin converting enzyme inhibitor/ angiotensin receptor blocker

מאפיינים הקשורים עם פרופיל האשפוזים הדחופים: תוצאות ניתוח רב-משתני

טבלה-7: גורמים הקשורים עם קבוצות החולים בעלות פרופיל דומה עבור האשפוזים הדחופים: ניתוח רב-משתני*

	Odds Ratio (95% confidence interval)				P**
	Group-1	Group-2	Group-3	Group-4	
Age (10-yr increment)	1.08 (0.95, 1.24)	0.92 (0.68, 1.24)	0.98 (0.79, 1.23)	0.73 (0.54, 0.97)	0.041
Female vs. male	0.88 (0.62, 1.26)	0.80 (0.36, 1.78)	0.84 (0.48, 1.46)	0.59 (0.27, 1.28)	0.75
6-min. walk-test (50m increment)	0.91 (0.86, 0.97)	0.90 (0.79, 1.02)	0.88 (0.80, 0.97)	0.86 (0.76, 0.98)	0.012
Baseline hemoglobin, gr/dL (1 unit increment)	0.93 (0.85, 1.02)	0.82 (0.67, 1.01)	0.75 (0.65, 0.88)	0.74 (0.61, 0.90)	0.0005
Charlson's comorbidity score (1-point increment)	1.18 (1.07, 1.29)	1.00 (0.80, 1.23)	1.25 (1.08, 1.45)	1.19 (0.98, 1.46)	0.0035
Treatment with beta adrenergic blockers at baseline, vs. no treatment	0.61 (0.43, 0.87)	0.72 (0.33, 1.57)	0.72 (0.41, 1.27)	0.70 (0.33, 1.48)	0.103
Treatment with loop diuretic at baseline, vs. no treatment	1.69 (1.15, 2.49)	2.67 (0.90, 7.90)	10.19 (2.41, 43.04)	10.81 (1.44, 80.99)	0.0006
Main cause for HF: IHD	1.23 (0.88, 1.71)	3.70 (1.49, 9.17)	1.73 (0.97, 3.07)	1.44 (0.68, 3.06)	0.038

* multinomial regression model מתוקן למשך המעקב ולזרוע המחקר (disease management/usual care). קבוצת ההשוואה: חולים שלא אושפזו; הקשר בין זרוע המחקר וקבוצות החולים לא היה מובהק (p=0.66).
** Type-3 analysis. קשר מובהק בין המשתנה הבלתי תלוי ל-cluster הספציפי

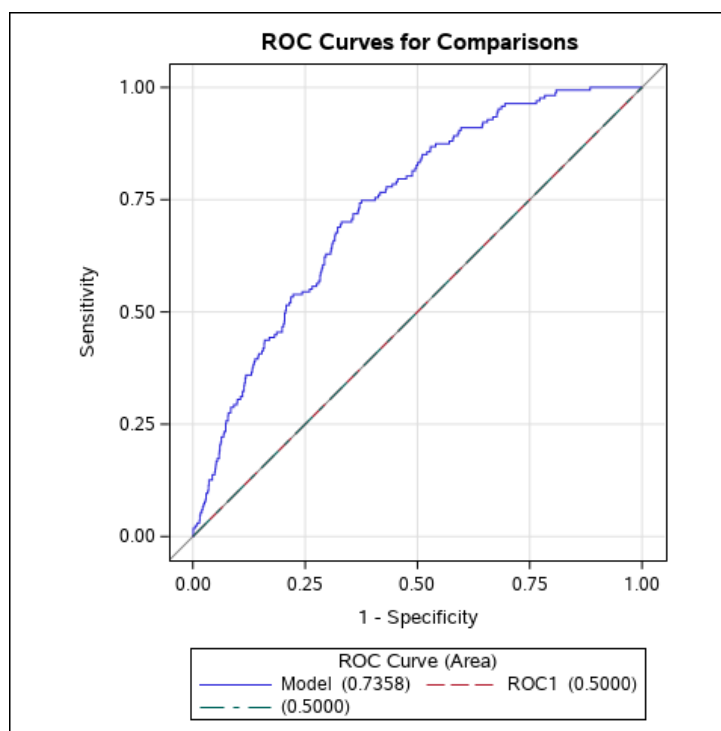
טבלה-7 מציגה את הגורמים הקשורים באופן מובהק ועצמאי עם פרופיל האשפוזים הדחופים. קבוצת ההשוואה במודל היו חולים שלא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב. ערך גבוה יותר של המוגלובין בתחילת המעקב, ויכולת תפקודית טובה יותר שנמדדה בעזרת מבחן הליכה של 6 דקות, נמצאו קשורות באופן הפוך ל-likelihood להשתייך לאחת מ-4 קבוצות החולים המאופיינות על פי פרופיל האשפוזים. לעומת זאת, ציון גבוה יותר של תחלואה נלווית נמצא קשור בעליה ב-likelihood להשתייך לקבוצות 1, 3 ו-4, אך לא לקבוצה-2. טיפול ב-loop diuretics בתחילת המעקב נמצא מנבא השתייכות לקבוצה-1, ובמיוחד לקבוצות 3 ו-4, שאופיינו בשיעורים גבוהים של אשפוזים חוזרים בגין אס"ל. לעומת זאת, נראתה מגמה, אף על פי שלא הייתה מובהקת, שטיפול ב- beta adrenergic receptor blocker מגן בפני השתייכות לקבוצות 1-4.

עליה של 10 שנים בגיל החולים בתחילת המעקב הייתה קשורה בירידה של 27% ב-likelihood שלהם להשתייך לקבוצה-4, ואס"ל על רקע מחלת לב איסכמית ניבא השתייכות לקבוצה-2.

טיב הניבוי של המודל:

גרף-3 מראה את היכולת של המודל להבחין בין קבוצות 3 ו-4 (קבוצות בעלות נטל אשפוזים דחופים גבוה עקב אס"ל) לעומת קבוצות 1, 2 וקבוצת החולים שלא אושפזו כלל; Area Under the ROC Curve (AUC)=0.736 (95%CI: 0.699, 0.772)

גרף-3:



המודל גם מבחין היטב בין חולים שלא אושפזו או שהשתייכו לקבוצה מספר-1 (נטל אשפוזים מתון), לבין חולים שהשתייכו לקבוצות בעלות נטל אשפוזים גבוה או גבוה מאד (קבוצות 2-4):
AUC=0.722 (95%CI: 0.687, 0.756)

ניתוח רגישות שכלל את רמת ה-BNP בתחילת המעקב העלה תוצאות דומות (ראה נספח-ב').

המחקר הנוכחי מספק לראשונה בישראל, מידע על הסיבות העיקריות לאשפוזים חוזרים בעוקבה מאופיינת היטב של חולים אמבולטוריים הסובלים מאס"ל כרונית בחומרה בינונית עד קשה. מידע על הסיבות העיקריות לכלל האשפוזים (דחופים ואלקטיביים) חשוב על מנת לכמת את הנטל הכולל על מערך האשפוז בבתי החולים הציבוריים בגין הטיפול בחולי אס"ל, בעוד שמידע על אשפוזים דחופים ותחקור הגורמים הקשורים בהם חשוב לצורך תכנון התערבויות אפקטיביות המיועדות להפחית את נטל האשפוזים ברי-מניעה.

תוצאות המחקר הראו שמרבית האשפוזים (מעל-80%) בחולים אלה אינם אלקטיביים. החמרה באי ספיקת הלב הייתה הסיבה העיקרית לאשפוז רק בשליש מהאשפוזים הדחופים. כמו כן, נצפתה שונות משמעותית בסיבות האשפוז ובמספר האשפוזים החוזרים; בעוד ש-15% מהחולים לא חוו אשפוז כשלהו ו-22% מהם לא חוו אשפוז דחוף במהלך המעקב, קרוב ל-70% מהחולים חוו בממוצע אשפוז דחוף אחד לשנה, בדרך כלל עקב אס"ל או בעיה לבבית אחרת.

במחקר הנוכחי השתמשנו בניתוח אשכולות כל מנת לאפיין קבוצות של חולי אס"ל בעלי פרופיל אשפוזים דומה. איתרנו שתי קבוצות המהוות יחד כ-12% מכלל החולים וצורכות פי 2-4 אשפוזים דחופים מגודלן היחסי. קבוצות אלה מאופיינות במספר גבוה של אשפוזים חוזרים על רקע אס"ל, ומחלות לבביות (מחלת לב כלילית והפרעות קצב) ושאיין-לבביות (כגון: אנמיה, דלקות ריאה וסמפונות) נוספות. קבוצה נוספת בעלת עניין, המהווה כ-4% מהחולים, מאופיינת בעיקר במספר גבוה של אשפוזים דחופים על רקע הפרעות קצב ומחלת לב כלילית וצורכת פי-2 אשפוזים דחופים מגודלה היחסי.

ראינו שעומס וסוג האשפוזים חוזרים היוו סמן פרוגנוסטי גרוע, במיוחד עבור אשפוזים דחופים. בהקשר לכך בולטת במיוחד קבוצת החולים המשתייכת לצבר הרביעי, שצרכה פי-4 אשפוזים דחופים מגודלה היחסי, ובה שיעור התמותה היה גבוה במיוחד על אף גילה הצעיר יחסית.

מצאנו שיכולת תפקוד פיזי, שנמדדה במבחן הליכה של 6 דקות, נמצאה בקשר הפוך עם השתייכות לקבוצות החולים שאושפזו במהלך המעקב, למעט קבוצת החולים מספר 2, שאושפזו בעיקר על רקע מחלת לב כלילית והפרעות קצב. ממצאים אלה דומים לממצאי סקירה שיטתית של 44 מחקרי עוקבה, בה נמצא שתפקוד גרוע יותר במבחן הליכה היה קשור בשיעור אשפוזים גבוה יותר ובפרוגנוזה גרועה יותר בחולי אס"ל (21).

ראינו שעלייה בציון התחלואה הנלווית קשורה בהסתברות גבוהה יותר להשתייך לקבוצות החולים שהתאשפזו, למעט קבוצת החולים מספר-2, שהתאשפזה בעיקר עקב הפרעות קצב וביטויים חריפים של תחלואה כלילית. כמו כן, ירידה בהמוגלובין נמצאה קשורה במיוחד באשפוזים מרובים בגין אי-ספיקת לב (קבוצות 3 ו-4). Gulea וחבריה אפיינו לאחרונה צברים של תחלואה נלווית

בקרב חולי אס"ל, ובחנו את הקשר שלהם עם תוצאים קליניים ושימוש בשירותי בריאות. הם מצאו שחולי אס"ל הסובלים מהשמנה, סוכרת ומחלה וסקולארית היו בסיכון הגבוה ביותר לאשפוזים חוזרים ולמוות, ולחולי אס"ל עם אנמיה היה סיכון בינוני לאשפוזים חוזרים ולמוות (22). מצאנו שטיפול במשתני לולאה בתחילת המעקב היה מנבא חזק להשתייכות לקבוצות החולים המאופיינים בריבוי אשפוזים חוזרים (כלל האשפוזים ואשפוזים דחופים) בעיקר על רקע אס"ל (קבוצות 3 ו-4). משתני לולאה אינם נכללים במסגרת התרופות המשנות את מהלך המחלה, והשפעתם לא נבדקה בניסויים קליניים מבוקרים. הם מומלצים לטיפול בעודף נוזלים בחולי אס"ל עם ירידה בתפקוד הסיסטולי של חדר שמאל (23). מינון גבוה יותר של משתני לולאה במועד השחרור מאשפוז בחולי אס"ל קשישים נמצא קשור בעליה בסיכון לתמותה ואשפוזים חוזרים (24). מחקר שפורסם לאחרונה הראה שהמלצה לטיפול במשתני לולאה במועד שחרור מאשפוז עקב אס"ל הייתה קשורה בירידה באשפוזים חוזרים ובתמותה בחולים עם פגיעה בתפקוד הסיסטולי של חדר שמאל, אולם בקרב חולים עם תפקוד שמור של החדר השמאלי, המלצה זו הייתה קשורה דווקא עם עלייה במספר האשפוזים ובסיכון לתמותה (25). קשה לומר בוודאות האם הטיפול במשתני לולאה בתחילת המעקב היה אכן גורם סיכון לאשפוזים חוזרים, אולי בשל תופעות לוואי ידועות כגון היפו-ולמיה או הפרעה אלקטרוליטרית, או שהטיפול מהווה סמן לפגיעה מתקדמת יותר בתפקוד הלבבי.

לעומת זאת, טיפול בתחילת המעקב ב-beta-adrenergic receptor blockers, תרופה שנכללת ברשימת ה-disease modifying drugs בחולי אס"ל, היה קשור להגנה מאשפוזים חוזרים במהלך המעקב, וקשר זה היה מובהק בהקשר לקבוצת החולים מספר-1, קרוב לוודאי בשל גודלה היחסי, שסיפק עצמה סטטיסטית גבוהה יותר.

למחקר הנוכחי יש מספר מגבלות, ביניהן העובדה שהוא מסתמך על אנליזה מסוג post-hoc של נתוני ניסוי קליני מבוקר, שכלל חולים בעלי מאפיינים שהוכתבו ע"י הקריטריונים להיכללות ואי-היכללות. כך לדוגמא, לא נכללו בניסוי חולים עם אס"ל קלה (NYHA-I), אולם חולים אלה לרוב אינם מתאשפזים לעיתים קרובות, ואינם מועמדים טבעיים להתערבויות למניעת אשפוזים חוזרים. מאידך, לא נכללו במחקר זה חולים עם אס"ל סופנית או חולים עם תחלואה נלווית קשה שהפכה אותם למרותקי-בית. חולים מסוג זה נמצאים לעיתים קרובות במסגרת טיפולית פליאטיבית וגם הם אינם מועמדים לתוכניות התערבות למניעת אשפוזים ברי-מניעה.

הפריסה הכלל-ארצית של 10 מרכזי המחקר הקטינה את הסלקטיביות בגיוס קבוצות אוכלוסייה שהיו בתוך קריטריוני ההיכללות, כגון: חולים מהחברה הערבית ומהפריפריה. בנוסף, המחקר מסתמך על עוקבת חולים שהיו במעקב עד 2012. בשנים האחרונות חל שינוי בטיפול התרופתי של חולי אס"ל, במיוחד באלה הסובלים מתפקוד סיסטולי ירוד של חדר שמאל.

רשימת התרופות החדשות שהוכנסו כוללת (Sacubitril) Nephilysin Inhibitors, Ivabradin ו-SGLT-2 Inhibitors (dapagliflozin, empagliflozin). תרופות אלה הוכחו בניסויים קליניים כמפחיתות את הסיכון לאשפוזים חוזרים ותמותה (26). דרוש מחקר נוסף בעוקבת חולים המטופלים בתרופות אלה כיום, על מנת לבחון את הקשר בין הטיפול בהן לפרופיל האשפוזים החוזרים בעולם האמתי.

למחקר זה יש מספר חוזקות, כולל איסוף מוקפד ומלא של מידע, שכלל בין היתר גם מידע שאינו נאסף ו/או מתועד באופן שיטתי ברשומה הרפואית (כגון: מבחן הליכה של 6-דקות, מקטע-פליטה של חדר שמאל, וזיהוי שיטתי של סיבת האשפוז), ומעקב ארוך-טווח בחולים אמבולטוריים הסובלים מאס"ל.

לסיכום:

מחקר זה הדגים בעוקבה מאופיינת היטב של חולי אס"ל שכללה איסוף מוקפד ומלא של מידע, שיש תת-קבוצות בקרב חולי אס"ל המאופיינות על פי פרופיל שונה של אשפוזים (לפי סיבת האשפוזים ומספרם), וזיהתה את הגורמים המנבאים להשתייך לקבוצה ספציפית זו או אחרת. במחקר זה זוהו תת קבוצות קטנות יחסית של חולים הצורכות נתח משמעותי מכלל האשפוזים, ותת-קבוצה שאינה צורכת כלל שירותי אשפוז.

מידע זה יכול לסייע בהקצאה יעילה יותר של המשאבים המוגבלים, ולהתמקד בניטור ובאיזון גורמי הסיכון לצורך מניעה יעילה ומותאמת אישית של אשפוזים ברי-מניעה בקרב חולי אס"ל בקהילה, הנמצאים בסיכון מוגבר לאשפוזים חוזרים ולתמותה.

7. רשימת מקורות

1. Hoekstra T, Jaarsma T, van Veldhuisen DJ, Hillege HL, Sanderman R, Lesman-Leegte I. Quality of life and survival in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 2013; 15:94–102.
2. Goldberg RJ, Glatfelter K, Burbank-Schmidt E, Farmer C, Spencer FA, Meyer T. Trends in mortality attributed to heart failure in Worcester, Massachusetts, 1992 to 2001. *Am J Cardiol* 2005; 95:1324–8.
3. Stewart S, MacIntyre K, Hole DJ, Capewell S, McMurray JJV. More 'malignant' than cancer? Five-year survival following a first admission for heart failure. *Eur J Heart Fail* 2001; 3:315–22.
4. Roger VL, Weston SA, Redfield MM, et al. Trends in heart failure survival in a community-based population. *JAMA* 2004; 292:344-50.
5. Park D, McManus D, Darling C, et al. Recent trends in the characteristics and prognosis of patients hospitalized with acute heart failure. *Clin Epidemiol* 2011; 3:295–303.
6. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart disease and stroke statistics— 2021 Update. *Circulation*, 2021; 143:e254–e743.
7. Cook C, Cole G, Asaria P, Jabbour R, Francis DP. The annual global economic burden of heart failure. *Int J Cardiol* 2014; 171:368-76.
8. Biermann J, Neumann T, Angermann CE, et al. Economic burden of patients with various etiologies of chronic systolic heart failure analyzed by resource use and costs. *Int J Cardiol* 2012; 156:323-5.
9. Stewart S, Jenkins A, Buchan S, McGuire A, Capewell S, McMurray JJ. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK. *Eur J Heart Fail* 2002; 4:361–71.
10. Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, Chioncel O, Greene SJ, Vaduganathan M, et al. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure: Lessons learnt from hospitalized heart failure registries. *Am Coll Cardiol* 2014;63:1123–33.
11. Massie BM, Shah NB. Evolving trends in the epidemiologic factors of heart failure: rationale for preventive strategies and comprehensive disease management. *Am Heart J* 1997; 133:703-12.

12. Dharmarajan K, Hsieh AF, Lin Z, Bueno H, Ross JS, Horwitz LI, et al. Diagnoses and timing of 30-day readmissions after hospitalization for heart failure, acute myocardial infarction or pneumonia. *JAMA* 2013;309(4):355-363.
13. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Gattis Stough W, Gheorghiade M, Greenberg BH, et al. Factors identified as precipitating hospital admissions for heart failure and clinical outcomes: Findings from OPTIMIZE-HF. *Arch Intern Med* 2008;168:847-54.
14. Kapoor JR, Kapoor R, Ju C, Heidenreich PA, Eapen ZJ, Hernandez AF, et al. Precipitating clinical factors, heart failure characterization, and outcomes in patients hospitalized with heart failure with reduced, borderline, and preserved ejection fraction. *J Am Coll Cardiol HF* 2016; 4:464–72.
15. Maggioni AP, Dahlström U, Filippatos G, Chioncel O, Crespo Leiro M, Drozd J, et al. EURObservational Research Program: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail* 2013; 15:808-17.
16. Mejhert M, Lindgren P, Schill O, Edner M, Persson H, Kahan T. Long term health care consumption and cost expenditure in systolic heart failure. *Eur J Intern Med.* 2013; 24(3):260-265.
17. Kalter-Leibovici O, Freimark D, Freedman LS, Kaufman G, Ziv A, Murad H, et al. Disease management in the treatment of patients with chronic heart failure who have universal access to health care: a randomized controlled trial. *BMC Med.* 2017;15:90.
18. Beckstead JW. Using hierarchical cluster analysis in nursing research. *Western J Nurs Res.* 2002; 24:307-19.
19. a. <https://people.revoledu.com/kardi/tutorial/Clustering/Distance%20Matrix.htm>
b. <https://people.revoledu.com/kardi/tutorial/Clustering/Linkages.htm>
20. Ward, J. Hierarchical grouping to optimize an objective function. *J Am Stat Assoc* 1963; 58:236-244.
21. Fuentes-Abolafio IJ, Stubbs B, Pérez-Belmonte LM, Bernal-López MR, Gómez-Huelgas R, Cuesta-Vargas AI. Physical functional performance and prognosis in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovascular Disorders* 2020; 20:512. <https://doi.org/10.1186/s12872-020-01725-5>.

22. Gulea C, Zakeri R, Quint JK. Model-based comorbidity clusters in patients with heart failure: association with clinical outcomes and healthcare utilization. *BMC Med*, 2021; 19:9. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01881-7>
23. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*, 2021; 00, 1-128. doi:10.1093/eurheartj/ehab368.
24. Abdel-Qadir HM, Tu JV, Yun L, Austin PC, Newton GE, Lee DS, et al. Diuretic dose and long-term outcomes in elderly patients with heart failure after hospitalization. *Am Heart J* 2010;160:264-271.
25. Faselis C, Lam PA, Patel S, Arundel C, Filippatos G, Deedwania P, et al. Loop diuretic prescription and long-term outcomes in heart failure: Association modification by congestion. *Am J Med*, 2021; 134:797–804.
26. Maddox TM, Januzzi JL, Allen LA, Breathett K, Butler J, Davis LL, et al. 2021 Update to the 2017 ACC expert consensus decision pathway for optimization of heart failure treatment: Answers to 10 pivotal issues about heart failure with reduced ejection fraction. *J Am Col Cardiol*, 2021; 77(6):772-810.

- maindiag1 = CV risk factors and their complications
- maindiag2 = CAD event, diagnostic or treatment procedure
- maindiag3 = Cardiac arrhythmia event, diagnosis, treatment
- maindiag4 = HF event, diagnostic or treatment procedure
- maindiag5 = Valvular event, diagnosis, treatment, complications
- maindiag6 = Other heart disease morbidity diagnosis and treatment
- maindiag7 = Renal failure, renal disease treatment, treatment complications
- maindiag8 = Electrolyte fluid and osmolarity imbalance
- maindiag9 = Obstructive or restrictive lung disease
- maindiag10= Pulmonary symptoms and diagnostic procedures
- maindiag11= Respiratory failure or arrest
- maindiag12= Accidents and other trauma
- maindiag13= CNS atherosclerosis (TIA/stroke, incl. Rx)
- maindiag14= Other neurological disease treatment, diagnostic procedures
- maindiag15= URTI including viral
- maindiag16= Bronchitis and pneumonia
- maindiag17= Acute gastroenteritis, UTI and other infections
- maindiag18= Cellulitis and erysipelas
- maindiag19= Bacteremia and sepsis
- maindiag20= Syncope, W/O falls
- maindiag21= Falls, contusion, fractures, incl. treatment complications
- maindiag22= Ophthalmological diseases and treatment
- maindiag23= Dermatological diseases incl. tumors and inflammation
- maindiag24= Lower limb ulcer
- maindiag25= Urological diseases incl. treatment
- maindiag26= Other musculoskeletal disorders
- maindiag27= Anemia and its treatment
- maindiag28= Platelet or other hematological disorders
- maindiag29= Malignancy and myeloproliferative disorders, incl. diagnosis or Rx
- maindiag30= PVD, incl. diagnosis, treatment and treatment complications
- maindiag31= Thromboembolic events
- maindiag32= Other vascular diseases
- maindiag33= Venous and lymphatic system disorders
- maindiag34= Ear Nose and Throat incl. treatment
- maindiag35= Endocrine disorders
- maindiag36= GI symptoms, disease, diagnosis, treatment
- maindiag37= GI, cranial and other bleeding
- maindiag38= Cognitive and mental disorders
- maindiag39= General deterioration incl. weight loss
- maindiag40= Hypotension
- maindiag41= Side-effects of drugs
- maindiag42= Other disorders, complications
- maindiag43= Vertigo

CV-Cardiovascular; CAD-coronary artery disease; HF-heart failure; CNS-central nervous system;

TIA-transient ischemic attack; Rx-treatment; URTI-upper respiratory tract infection; UTI-urinary tract infection; W/O-without; PVD-peripheral vascular disease

טבלה: גורמים הקשורים עם קבוצות החולים בעלות פרופיל דומה עבור האשפוזים הדחופים: ניתוח רגישות: מודל רב-משתני הכולל BNP בבסיס*

	Odds Ratio (95% confidence interval)				P**
	Group-1	Group-2	Group-3	Group-4	
Age (10-yr increment)	1.07 (0.94, 1.22)	0.90 (0.66, 1.22)	0.96 (0.76, 1.20)	0.71 (0.53, 0.95)	0.039
Female vs. male	0.89 (0.62, 1.27)	0.81 (0.36, 1.81)	0.84 (0.48, 1.47)	0.59 (0.27, 1.30)	0.76
6-min. walk-test (50m increment)	0.91 (0.86, 0.97)	0.90 (0.79, 1.02)	0.88 (0.80, 0.97)	0.87 (0.76, 0.98)	0.015
Comorbidity score (1-point increment)	1.16 (1.06, 1.28)	0.97 (0.78, 1.20)	1.23 (1.06, 1.43)	1.15 (0.94, 1.41)	0.008
Hemoglobin, gr/dL (1 unit increment)	0.94 (0.86, 1.03)	0.83 (0.68, 1.02)	0.77 (0.66, 0.90)	0.75 (0.62, 0.92)	0.0015
BNP, pg/mL*** (ref. cat<=300)					<0.0001
>300	1.26 (0.88, 1.79)	1.02 (0.35, 2.97)	2.18 (1.11, 4.27)	1.43 (0.56, 3.63)	
Missing	2.42 (1.66, 3.54)	4.75 (1.91, 11.78)	4.29 (2.19, 8.41)	4.88 (2.09, 11.43)	
Treatment with beta adrenergic receptor blockers at baseline, vs. no treatment	0.63 (0.44, 0.90)	0.76 (0.35, 1.66)	0.75 (0.42, 1.31)	0.72 (0.34, 1.54)	0.15
Treatment with loop diuretic at baseline, vs. no treatment	1.58 (1.07, 2.34)	2.41 (0.81, 7.21)	8.99 (2.12, 38.11)	9.72 (1.29, 73.12)	0.0025
Main cause for HF: IHD	1.24 (0.89, 1.72)	3.78 (1.51, 9.46)	1.69 (0.95, 3.02)	1.44 (0.67, 3.08)	0.041

* multinomial regression model מתוקן למשך המעקב ולזרוע המחקר (disease management/usual care). קבוצת השוואה: חולים שלא אושפזו; הקשר בין זרוע המחקר וקבוצת החולים לא היה מובהק ($p=0.64$).

** Type-3 analysis.

*** BNP (brain natriuretic peptide) נבדק בבסיס עבור 750 ממשתפי המחקר.

חלק ו': תכנית מאושרת מול הביצוע בפועל
במסגרת שלבי המחקר יש לכלול פירוט כמותי מדויק – מה תוכנן במקור ע"פ הצעת המחקר
ומה בוצע בפועל (כגון מספר נבדקים, מספר שאלונים וכד').

שלב מס'	שלבי התוכנית המאושרת	שלבי ביצוע בפועל
1	Preparation of the data entry program and study forms	ברצע
2	Pilot testing of the data entry program and study forms; Modification of the study forms and program according to findings.	ברצע
3	Classification of the hospital discharge summaries by two independent assessors.	ברצע
4	Data entry	ברצע
5	Resolving disagreements between assessors	ברצע
6	Data management, including production of progress reports, quality checks, data cleaning, and preparation of working file which includes the new variables merged to the trial's database,	ברצע
7	Preparation of statistical analysis plan and data analysis	ברצע
8	Writing the final report	ברצע