



אוגוסט 2004

## הנחיות למסמך ESC בנושא דלקת זיהומית של פנים הלב (Infective endocarditis).

[http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines\\_Infective\\_Endocarditis.htm](http://www.escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines_Infective_Endocarditis.htm)

ד"ר ירון שפירא,

מרפאת מסתמים ויחידת אקו לב ע"ש דן שיינגרטן, המערך הקרדיולוגי, מרכז רפואי רבין, קמפוס בילינסון  
בשם החוג לאקוקרדיוגרפיה, האיגוד הקרדיולוגי, ישראל

דר מרינה לייטמן,

מכון הלב, מרכז רפואי אסף הרופא, צריפין,  
בשם האיגוד הקרדיולוגי בישראל

מסמך זה מסכם המלצות "כח משימה" אירופאי בנושא דלקת זיהומית של פנים הלב (Infective endocarditis – IE), כפי שהתפרסמו במראי המקום לעיל. המסמך מפורט ומעמיק, עם ביבליוגרפיה הכוללת 390 מאמרים, מהם כ-60 שנכתבו לאחר "נעילת" ההנחיות האמריקאיות (AHA/ACC) בנושא מחלות מסתמיות מ-1998 (JACC 1998; 32: 1486-588). בסקירה זו מוצגות נקודות מרכזיות, ובמיוחד חידושים בהגדרת המחלה, מניעה, אמצעים אבחוניים (כולל שימוש בסרולוגיה וב-PCR), הגדרת קבוצות סיכון, וההוריות לטיפול הכירורגי.

### הגדרות:

המונח הישן subacute bacterial endocarditis (SBE) הוחלף זה מכבר במונח Infective endocarditis (IE), ללמדנו שמדובר לאו דווקא בחיידקים, וכי האיפיון הקליני של המחלה (חריפה או תת-חריפה) אינו נכלל בכותרת. IE מוגדר כזיהום של מבנה פנימי של הלב, מסתמים, כלי דם גדולים, אלקטרודות של קוצב או ICD. עבור זיהום של עירוים מרכזים הנמצאים בתוך הלב הוספה הגדרה חדשה - Polymer-associated infections.

### ההנחיות מגדירות 6 נבכים בטרמינולוגיה של IE:

- פעילות המחלה (Active לעומת healed).
- התקף ראשון לעומת התקף שנשנה (relapsing) או חוזר (recurrent) - לאחר החלמה מאירוע ראשון), או עיקש (persistent) - זיהום שאף פעם לא עבר עיקור.
- דרגת הוודאות (ודאי, חשוד, אפשרי). מישלב של זיהום סיסטמי ומעורבות האנדוקרד הוא למעשה אבחנתי, בעוד שהיעדר חלק מהמרכיבים הופך את דרגת הוודאות לחלשה יותר.
- פתולוגיה (מסתם נטיבי, מסתם תותב (מוקדם ומאוחר), נרקומנים - IVDA = IV drug abuse).
- מיקום הזיהום.
- מיקרוביולוגיה.

### **בהקשר למרכיבים הני"ל, ראוי להתייחס למספר נקודות:**

הגדרה הזיהום כ-Active healed, כאשר Active מוגדר אם קיים לפחות אחד מהבאים: תרבויות דם (+) וחום בעת הניתוח; תרבות חיובית מהתכשיר הכירורגי; תהליך דלקתי פעיל בעת הניתוח; ניתוח לפני השלמת טיפול אנטיביוטי. יש המחשיבים כל IE בטרם עברו חודשיים מאיבחון כ-Active. ההבחנה בין IE מוקדם ומאוחר על מסתם תותב (PVE) שונה מזו של AHA/ACC, ומבוססת על Cutoff של שנה מאז הניתוח (לעומת חודשיים בהנחיות האמריקאיות).

### **לא מובא מידע מהשנים האחרונות לתמוך בהרחבת פרק הזמן מהניתוח המוגדר Early PVE.**

במקום המינוח Culture negative, המבוסס על תרבויות דם, מוטבע המינוח Microbiologically negative IE, הכולל אמצעים אבחנתיים נוספים כגון סרולוגיה, היסטולוגיה, ו-PCR.

### **מינעת IE**

בסיס המידע לטיפול מונע ב-IE לא התרחב משמעותית בשנים האחרונות, והוא דל למדי. קבוצות הסיכון העיקריות הן חולים עם מסתם תותב, מומי לב מורכבים מלידה, IE בעבר, חולים עם Surgically constructed systemic or pulmonary conduits, מחלות מסתמיות נרכשות, צניחה של מסתם מיטרלי עם עיבוי קשה של המסתם או אי ספיקה מיטרלית, מומי לב לא כחלוניים מלידה (למעט ASD Secundum), קרדיומיופטיה היפרטרופית.

ההוריות לטיפול מונע IE בהנחיות האירופאיות דומות להנחיות של AHA/ACC משנת 1998, עם ההבדלים הבאים:

בהנחיות האירופאיות מפורט הצורך בטיפול מונע 12 ח' לאחר סגירת ASD או PFO באופן צינתורי (לא מופיע בהנחיות ACC/AHA).

### **במרבית המקומות נהוג לחת טיפול מונע IE ל-6 חודשים בלבד אחרי סגירת צינתורית של ASD**

בהנחיות האירופאיות אין איזכור לטיפול מונע 6 ח' לאחר סגירת ASD, VSD או PDA באופן כירורגי (צויין בהנחיות ACC/AHA).

### **קביעת האבחנה**

ההנחיות שמות דגש מיוחד על איבחון מוקדם של המחלה, ככלי העשוי לשפר את הפרוגנוזה באופן מהותי. החשד צריך להתעורר במקרי הופעת אוושה חדשה, ספטיסמיה ממקור עלום, תסחיף ממקור עלום, פגיעה כלייתית כגון המטוריה/ גלומרולונפריטיס, או חום בצירוף אחד או יותר מהבאים: חומר תותב בלב או מצבים אחרים בסיכון גבוה, הפרעות קצב / הולכה חדשות, ביטוי ראשון לאי ספיקת לב, תרבויות חיוביות (במיוחד אם המחולל טיפוס), נגעים עוריים או עיניים טיפוסיים, תסנינים ריאתיים רב-מוקדיים / מתחלפים, מורסות היקפיות, פעולה חודרנית לאחרונה.

לאבחנה קלינית משכנעת דרושים הוכחה של זיהום סיסטמי והוכחה של מעורבות האנדוקרד (אלו, למעשה, 2 הקריטריונים המאגוריים עפ"י Duke). כל אבחנה שאינה עונה על שילוב 2 הקריטריונים הללו יחדיו היא חלשה יותר, ומערכת ה-Scoring – לרבות זו של Duke – יכולות לסייע באפידמיולוגיה ובסטנדרטיזציה של האבחנה, אך לא בקביעתה המוחלטת. מודגש כי בשנים האחרונות הועלו מספר הצעות לשיפור רגישות קריטריוני Duke מבלי לפגוע בסגוליותם, ובהם: השימוש ב-Multiplane TEE, סרולוגיה וביולוגיה

מולקולרית כשהתרבויות שליליות, קריטריונים מינוריים נוספים (Clubbing חדש, שריעות הטחול, CRP>100), ושידרוג של בקטרמיה ע"י S. Aureus או סרולוגיה חיובית ל-Q fever מקריטריון מינורי למאגורי.

**המסמך ממעיט – ובצדק – את משקלם של הקריטריונים המינוריים והצירופים לקביעת אבחנה משכנעת של IE, אך מדגיש את חשיבותם בהעלאת החשד הקליני המצריך בידור אקוקרדיוגרפי ובקטרילוגי מוקדם.**

### דגשים לגבי אקו לב:

כלי האבחון הראשי הינו אקו לב חיצוני (TTE). אקו דרך הוושט (TEE) יתבצע בחולים עם המאפיינים הבאים: מסתם תותב, הדמייה ירודה ב-TTE, TTE שלילי אך חשד קליני גבוה, לפני ניתוח המסתם ב-IE פעילה, ולשלילת סיבוכים בעמדה אאורטלית. הקריטריונים העיקריים עפ"י אקו זהים לאלו שבשיטת Duke: מסה ניידת אקוגנית הקשורה למסתם או לאנדוקרד שאין לה הסבר אחר, מורסה / פיסטולה, או הינתקות חלקית (Dehiscence) חדשה של מסתם תותב. באקו לא ניתן להבדיל בוודאות בין וגטציה פעילה וישנה. באקו חוזר כעבור 3 שבועות עד 3 חודשים של טיפול באנטיביוטיקה כ- 30% מהוגטאציות נעלמות. אי ספיקה מסתמית משמעותית חדשה מהווה נדבך חשוב באבחנת IE, ויכולה להתפתח במספר מנגנונים: הרס של המסתם; קרע של כורדה; הפרעה לסגירה של המסתם על ידי וגטציה. חשוב לאפיין את המנגנון על מנת להעריך את אפשרות תיקון המסתם.

### דגשים לגבי תרבויות דם:

קיימת עדיפות לתרבויות מדם ורידי על פני דם עורקי. ניתן לקחת תרבויות דם ללא קשר לעלויות חום, מכיוון שהבקטרמיה ב Infective endocarditis קבועה. יש לקחת לפחות 3 תרבויות בהפרש של שעה זו מזו (לפחות 5 מ"ל דם בכל בקבוק, אך עדיף 10 מ"ל – יותר אבחנות). שכיחות Culture negative endocarditis היא כ- 5% מהמקרים, בעיקר עקב טיפול אנטיביוטי קודם. רצוי להפסיק טיפול ל 3 ימים במידת האפשר ורק לאחר מכן לקחת תרבויות דם.

### הטיפול האנטיביוטי:

הטיפול האנטיביוטי מכוון להחזיק רמה בקטריצידיית של האנטיביוטיקה למשך זמן רב ככל הניתן ככלל, מדיניות הטיפול האנטיביוטי דומה לזו המצויינת בהנחיות ACC/AHA, עם מספר הבדלים ודגשים שמקצתם מוצגת להלן: Ampicillin ירידה מרשימת התכשירים המומלצים כטיפול אמפירי עבור קבוצת HACEK, והן עבור Enterococci. תכשירי דור ראשון של צפלוספורינים אינם מוצגים יותר כחלופה טיפולית בסטאפילוקוקים. Ceftriaxone, המייצג דור שלישי של צפלוספורינים, נחשב כחלופה טובה כשמדובר בסטרפטוקוקים, למעט העמידים לפניצילין. סוגיית הטיפול החד-יומי באמינוגליקוזידים נבחנה באופן חלקי, ואין לה תמיכה באנדוקרדיטיס (קרי – יש לפצל הטיפול ל-3 מנות). הטיפול ב-Culture negative endocarditis על מסתם תותב יכלול גם Rifampin (בנוסף ל-Vancomycin ו-Gentamicin).

### מעקב אחרי מהלך קליני ותגובה לטיפול.

החום צפוי לרדת תוך 5 – 10 ימים מאז התחלת הטיפול באנטיביוטיקה. זיהום בעקבות *S. Viridans* מגיב לטיפול מהר יותר מאשר *S. Aureus* או *Enterococci*. חום מעל שבוע מחשיד להתפתחות סיבוכים. לעומת זאת, התחדשות החום בשבוע 3-4 בחולים יציבים אחרי תקופה ללא חום – לעיתים תכופות מבטא תגובה לאנטיביוטיקה ממשפחת Beta-lactam (עם או ללא פריחה).

### טיפול שלא במסגרת אשפה:

אין עבודות פרוספקטיביות המשוות טיפול מלא בבית החולים לטיפול אמבולטורי לפרק זמן זה או אחר, אך מספר עבודות מצביעות על בטיחות הטיפול הביתי במקרים מסויימים, כאשר מדובר בזיהום מסתם טבעי ע"י חיידק הרגיש במידה מספקת לאנטיביוטיקה (קרי סטרפטוקוק שאינו אנטרוקוק עם  $MIC < 0.1$ ), המגיב במהירות יחסית לטיפול (תוך פחות משבוע), הוגטציה קטנה מ-10 מ"מ, אין סיבוכים כגון אי ספיקת לב, הפרעות הולכה, תסחיף, או רגורגיטציה יותר מטרוויאלית, ולחולה סביבה ביתית הולמת.

### הוריות לניתוח

טיפול ניתוחי ב-IE הכרחי בכ- 30% מהחולים במהלך הזיהום הפעיל ובעוד 20-40% ב- Healed endocarditis.

ההוריות לניתוח באנדוקרדיטיס על מסתם טבעי בהנחיות האירופאיות דומות בכללן להנחיות של AHA/ACC משנת 1998, ומבוססות על 3 המרכיבים הקלאסיים: (1) קיפוח המודינמי עקב נזק מבני למסתם; (2) היעדר יכולת להשתלט על הזיהום, מחמת סוג המחולל או מידת ההרס המקומי שכבר נגרם; (3) תסחיף או סכנה ממשית להתרחשותו.

### להלן עיקר ההוריות:

אי ספיקה אאורטלית / מיטראלית חריפה המלווה אי ספיקת לב. התפשטות הזיהום מחוץ למסתם (מקומית). זיהום הנמשך מעל 7-10 ימים לאחר מתן אנטיביוטיקה הולמת. יש לזכור כי ניתוח במהלך זיהום פעיל כרוך בסיכון מוגבר לזיהום על התותב החדש. זיהום על ידי מחוללים שידוע מראש שאינם מגיבים היטב לטיפול אנטיביוטי (פטירות, *Brucella*, *S. lugdunensis*, *Enterococci* עמידים גנטה-מיצין, *Coxiella*, חיידקים גראם שליליים ועוד). וגטציה ניידת באורך מעל 10 מ"מ לפני או במהלך השבוע הראשון לטיפול האנטיביוטי. תסחיפים חוזרים למרות טיפול אנטיביוטי הולם. וגטציה חסימתית.

יש לשים לב למספר הבדלים ודגשים בין 2 קבוצות ההנחיות (האירופאיות והאמריקאיות), תוך שמסתמנת גישה "אגרסיבית" יותר של ההנחיות האירופאיות לכיוון של פיתרון כירורגי, מקום שההנחיות האמריקאיות "שמרניות" יותר:

1) וגטציה גדולה (מעל 10 מ"מ) וניידת נחשבת בהנחיות האמריקאיות כהוריה חלשה (Class IIB) לניתוח, בעוד שבהנחיות האירופאיות יש לשקול ניתוח אם מאובחנת וגטציה כזו טרם טיפול או בשבוע הראשון לטיפול, במיוחד בעמדה מיטראלית. המסר: הגודל כן קובע!

**גישה זו מתיישבת עם מגמה המסתמנת בשנים האחרונות לראות באנדוקרדיטיס זיהומית מחלה שהיא ככלל "כירורגית". העבודה החשובה ביותר בתחום הקשר בין גודל הוגמציות לניבוי תסחיפים היא של DiSalvo מ-2001 (Ref 299).**

2) גוטציה הגדלה תחת טיפול, ווגטציות "נושקות" (אאורטלית-מיטראלית) נחשבות אף הן כהוריה לניתוח בהנחיות האירופאיות, ולא נזכרות ככל בהנחיות האמריקאיות.  
3) ההנחיות האירופאיות מוסיפות את המצב הנדיר של Obstructive vegetation כהוריה לניתוח (לא נזכר בהנחיות האמריקאיות).  
4) ההנחיות האמריקאיות מתייחסות גם למצב סובקליני של אי ספיקה אאורטלית חריפה המלווה בסגירה מוקדמת של המסתם המיטראלי כהוריה חד-משמעית לניתוח, נושא שלא מובלט בהנחיות האירופאיות. מאידך, את החולים הפחות סוערים מוצע בהנחיות האירופאיות לשמור על דופק מהיר (מעל 120) על מנת לקצר את המקטע החוזר (Regurgitant fraction) על ידי קיצור הדיאסטולות, ואף לשקול הכנסת קוצב על מנת להעלות את הדופק בחולים שאינם מסוגלים לעשות זאת בעצמם (בבחינת Relative chronotropic incompetence), במיוחד אם קיימת הפרעת הולכה פרוזודורית-חדרית.

**ה-Reference לרעיון זה הינו מאמר בגרמנית מ-1992, ואין בספרות, כולל ב-Guidelines על הכנסת קוצבים, כל תימוכין נוספים לרעיון זה. על פניו נראה שמי שזקוק לדופק מעל 120 על מנת להשיג יציבות קלינית באי ספיקה אאורטלית חריפה, זקוק להחלפה של המסתם.**

להבדיל מאי ספיקה אאורטלית, במקרי אי ספיקה מיטראלית ניתן להשתמש בבלון תוך-וותיני כגשר להתערבות כירורגית, במקרי אי יציבות המודינמית.  
5) חום ממושך ועדות לזיהום מתמשך למרות טיפול אנטיביוטי נזכרים בשני מסמכי ההנחיות כהוריה לניתוח. ואולם, בעוד שבהנחיות האמריקאיות מודגש כי בנוסף צריכה להיות עדות לנזק בתפקוד המסתם, דבר זה אינו מצויין בהנחיות האירופאיות. יש לזכור כי תיתכנה סיבות נוספות (מלבד הזיהום המסתמי) לחום תוך טיפול ב-IE, שחלקן לא זיהומיות (Drug fever, glomerulonephritis), וחלקן נובעות מזיהומים מטסטטיים (מוח, ריאות, כליות, טחול...) או מזיהום של צנתרים וורידיים.  
ההוריות לטיפול כירורגי בזיהום על מסתם תותב לא שונות מהותית מההנחיות האמריקאיות, למעט סוגיות Obstructive vegetation הנוכרת רק בהנחיות האירופאיות, ומהווה הוראה לניתוח דחוף. ככלל, ההוריות דומות לאלו שנוגעות למסתם טבעי, למעט הכללת הוריה לניתוח ב-Early prosthetic valve endocarditis (ללא קשר למצב ההמודינמי, מידת ההתפשטות והתגובה לטיפול).  
אין צורך בצינתור כלילי רוטיני בחולים המועמדים לניתוח עקב אנדוקרדיטיס, אלא רק באלו בהם יש חשד קליני למחלה איסכמית פעילה או חולים בפרופיל סיכון גבוה, תוך זהירות יתר בחולים עם ווגטציות אאורטליות, ונסיון לשלול מחלה כללית באמצעי הדמיה אחרים.  
ל-TEE תוך ניתוחי נודעת חשיבות הן על מנת לוודא זיהוי כל מוקדי הזיהום והתפשטותו, והן לוודא תוצאה ניתוחית הולמת, במיוחד שאשר נעשה נסיון לשמר מסתם ולא להחליפו.  
אם הניתוח נעשה תוך זיהום פעיל או בזיהום של מסתם תותב - הטיפול האנטיביוטי צריך להימשך לאחר הניתוח, וללא התחשבות במשך הטיפול עד לניתוח (קרי - ספירה מחדש).  
יש חשיבות עליונה לניקוי כל איזורי הזיהום הלבבי. ההנחיות מדגישות את השאיפה לתקן את המסתם הפגוע - אם הדבר אפשרי, תוך נכונות לקבל דלף שאריתי עם קריטריונים הדומים לתיקון מסתם לא מזוהם. באשר להחלפת מסתם - כח המשימה אינו נוקט עמדה באשר לתחליף הרצוי (מסתם מכאני, ביולוגי או הומוגרפט) - אם כי במצבים של צורך לשחזר את שורש האאורטה מסתמנת עליונות לשימוש בהומוגרפט.

## הטיפול בסיבוכים

שיעור התסחיפים 22-43%, וחלק הארי – למוח. ניתן להגדיר אוכלוסיה בסיכון עפ"י המאפיינים הבאים: המחולל (Enterococci, Staphylococci, Abiotrophia, HACEK, פטריות). מאפיינים מורפולוגיים, ובמיוחד גודל (מעל 10 מ"מ, ובמיוחד מעל 15 מ"מ), בעיקר על מסתם מיטראלי, תנועתיות, צפיפות אקוקרדיוגרפית נמוכה באקו לב הראשון זמן מתחילת הזיהום – במיוחד טרם הטיפול ובמהלך השבועיים הראשונים לטיפול. מיקום הזיהום – יותר בעמדה מיטראלית מאאורטלית (במסתם טבעי).

למרות המרכיב התרומבוטי החשוב בווגטציות, אין הוריה לטיפול נוגד קרישה בתהליך מניעת התסחיפים. יתר על כן, חולה שכבר היה מטופל בקומדין – יש להעבירו להפרין. ברגע שהתרחשה אמבוליה אחת – יש סיכון גבוה להישנותה, ולכן יש מקום לשקילת ניתוח. במידה והתרחש אירוע מוחי, מודגש מקומו של ניתוח הלב מוקדם (תוך 72 שעות), בטרם נפגע המחסום דם-מוח (BBB), וזאת לאחר שנשלל אוטם מוחי המורגי. המסתם המיטראלי עלול להיפגע משנית מוגטציה אאורטלית גדולה, הצונחת בדיאסטולה לאפיק מוצא חדר שמאל, ונוגעת באספקט החדרי של העלה המיטראלי הקדמי. זיהוי מוקדם של kissing vegetation זה עשוי לזרז ניתוח אשר ימנע נזק למסתם המיטראלי.

הפרוגנוזה של IE על מסתמי הלב הימני היא טבה, וגם תסחיפים חוזרים לריאות אינם מהווים הוריה לניתוח עפ"י מסמך זה. פחות מ-2% מהחולים יזדקקו לניתוח, ובהם חולים עם מחולל שקשה לעקור אותו או בקטרמיה הנמשכת מעל שבוע למרות טיפול אנטיביוטי הולם, וחולים עם ווגטציות שגודלן מעל 20 מ"מ הנצפות גם לאחר תסחיף, בין אם לחולה אי ספיקת לב ימנית ובין אם לאו.

## טיפול בחומר זר תוך-לבבי שאינו מסתם

סעיף זה עוסק בעיקר בקוצבים ודפיברילטורים אוטומטי (AICD). הזיהום יכול להיות בכל אחד מחלקי מסלול האלקטרודה או סביב הגנטור, וכן על המסתם הטריקוספידי או דפנות חללי הלב הימניים. המחולל השכיח – Staph aureus, ואחריו Coagulase negative staphylococcus (CONS). משערים שהזיהומים נרכשים עפ"י בעת ההשתלה, עם תקופת חביון ארוכה. אין מחקרים מבוקרים המשווים טיפול אנטיביוטי בלבד מול שילוב אנטיביוטיקה עם סילוק האלקטרודות, אך הנטיה היא לסלק את האלקטרודות. החולה יכול לקבל בה-בעת או מאוחר יותר אלקטרודת קוצב חדשה, בד"כ מהצד השני, או – במקרה של זיהום קשה – אלקטרודה אפיקרדיאלית. בזיהום ב-CONS יש הנוטים להשאיר את האלקטרודה. לגבי Ventricular Assist Device (VAD) – המידע על הטיפול המיטבי – דל. הסרת הצנרת בדרך כלל איננה מעשית. הטיפול האנטיביוטי צריך להיות ממושך. הטיפול הדפניטיבי יהיה השתלת לב, שניתן לבצעו גם טרם השלמת הקורס האנטיביוטי, במידה ותרביות הדם הופכות לעקרות.