



יוני 2024

מסמך עמדה

הגישה לאבחון פרפור פרוזדורים בחולי שבץ מוחי קריפטוגני

מסמך עמדה משותף מטעם החברה הישראלית לשבץ מוחי של האיגוד הנירולוגי בישראל
והחוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה של האיגוד הקרדיולוגי בישראל

ד"ר אהוד חורין¹, ד"ר ג'רמי מולד², ד"ר רני ברנע², פרופ' איברהים מרעי¹
פרופ' מוטי חיים¹, פרופ' רונן לקר²

¹החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

²החברה הישראלית לשבץ מוחי, האיגוד הנירולוגי בישראל

הקדמה

שבץ מוח הינו גורם הנכות הראשון וגורם התמותה השלישי בשכיחותו בעולם המערבי. קיימת חשיבות רבה לזיהוי מטופלים הנמצאים בסיכון לשבץ מוח ולהתאמת טיפול מונע. זאת במיוחד כשמדובר במניעה שניונית של שבץ מוח איסכמי - מטופלים שכבר לקו בשבץ מוחי ומצויים בסיכון מוגבר לאירוע נוסף. שבץ מוח קריפטוגני (Cryptogenic stroke) מהווה כשליש מכלל אירועי שבץ המוח האיסכמי (כ-5000 מקרים בשנה בישראל). אבחון פרפור פרוזדורים (Atrial Fibrillation - AF) באוכלוסייה זו הינו בעל השלכות טיפוליות ופרוגנוסטיות הרות גורל מבחינת מניעה שניונית [1]. השימוש במכשירי ניטור קצב לב ארוכי טווח, מגדיל באופן משמעותי את ההסתברות לזיהוי פרפור פרוזדורים במטופלים אלו, ובהתאם מאפשר התחלה מהירה ויעילה יותר של טיפול בנוגדי קרישה ומניעת הישנות של שבץ מוחי [2-7]. לאור שיעור נמוך של גילוי פרפור פרוזדורים ע"י טלמטריה באשפוז ו/או ניטור של לפחות 24 שעות בהולטר במהלך האשפוז החרף לאחר שבץ קריפטוגני, מומלץ ניטור ממושך של קצב הלב בשאלת פרפור פרוזדורים [8]. היעילות של נוגדי קרישה למניעת שבץ במטופלים עם שבץ קריפטוגני הוכחה רק עבור חולים שבהם תועד לבסוף פרפור פרוזדורים [9], על כן הדיוק והאמינות של אמצעי הניטור לאבחנת פרפור פרוזדורים הינה קריטית. מטרת מסמך העמדה הנוכחי היא להתוות הנחיות לשימוש מיטבי בכלי ניטור אק"ג חיצוניים ומושטלים לטווח ארוך לאבחון של פרפור פרוזדורים סמוי או תת קליני ואפיזודי במטופלים לאחר שבץ קריפטוגני \ TIA.



רקע כללי וסקירת ספרות

שבץ מוח קריפטוגני מהווה 20-40% מכלל אירועי שבץ המוח האיסכמי עם היארעות שנתית של כ-300,000 מקרים באירופה ובצפון אמריקה [10]. המונח "קריפטוגני" מייצג היעדר אבחנה של מנגנון חולני המהווה סיכון גבוה להישנות שבץ מוחי, לאחר בירור רפואי בסיסי מקובל. מדובר בקבוצה הטרוגנית של מטופלים במונחים של פרופיל סיכון, תחלואה נלווית, פרוגנוזה ואפשרויות טיפול פוטנציאליות. שבץ מוח מוגדר כ"קריפטוגני" רק לאחר מילוי התנאים הבאים:

- שבץ מוח איסכמי לא לקונרי
- היעדר היצרות עורקית (Arterial Stenosis) של מעל 50% מנהור העורק, היכולה להסביר מבחינה אנטומית את שבץ המוח האיסכמי.
- היעדר מקור לבבי-תסחיפי (Cardio-Embolic) בסיכון גבוה בבדיקת אקו לב TTE ($EF > 30\%$, מקור מסתמי לתסחיפים וכו').
- היעדר פרפור עליות בניטור אלקטרוקרדיוגרפי למשך 24 שעות לפחות.

הפתופיזיולוגיה המשוערת של שבץ מוחי משפיעה באופן משמעותי על בחירת הטיפול האנטיתרומבוטי למניעה שניונית (שימוש בנוגדי טסיות יעיל יותר במנגנון של היווצרות פקקת של צימוד טסיות דם על גבי נגע מיוחס לטרשת עורקים, אל מול שימוש בנוגדי קרישה על רקע מנגנון קריש דם עשיר באריתרוציטים-פיברין האופייני לקריש ממקור לבבי והשכיח בהם – פרפור פרודוריים). קיימת חשיבות רבה להעלות את שיעור האבחון של האתיוולוגיה האחראית לשבץ המוח, על מנת לאפשר ליותר מטופלים לקבל טיפול מתאים אשר יפחית את הסיכון להישנות שבץ המוח. יש לציין כי שבץ מוח ממקור לבבי (Cardio-Embolic Stroke) קשור לסיכונים הישנות גבוהים יותר וכן לחומרה קשה יותר של האירוע בהשוואה לאתיוולוגיות אחרות. על כן, אבחנת מקור לבבי-תסחיפי לאחר שבץ מוח קריפטוגני הינה בעלת חשיבות ראשונה במעלה.

גילוי פרפור פרודוריים בשבץ מוח קריפטוגני

פרפור פרודוריים הינה הפרעת הקצב השכיחה ביותר ושכיחותה עולה עם הגיל, עד ליותר מ-10% בגיל 80 [11]. כשליש מאירועי שבץ המוח האיסכמי הינם משניים לפרפור פרודוריים. שבץ מוחי הקשור לפרפור פרודוריים קשור לשיעורי תמותה גבוהים יותר (שיעור התמותה של 30 יום משבץ מוחי הקשור ל-AF עומד על 22%, בהשוואה ל-10% בשבץ מוחי שאינו קשור ל-AF), ובסיכון גבוה יותר לנזק נירולוגי שאריתי [12]. הטיפול לאחר שבץ מוח איסכמי שאובחן ותועד כנגרם על רקע פרפור פרודוריים כולל מתן טיפול בנוגד קרישה (Anticoagulation), המעלה את השרידות ומשפר פרוגנוזה באופן משמעותי שכן מפחית את הסיכון להישנות שבץ מוח בכ-70%. לפיכך, צפויה תועלת גבוהה באסטרטגיות ממוקדות אבחון פרפור פרודוריים.



אבחון פרפור פרזדורים וזיהוי התדירות שבה הוא מתרחש עשוי להוות אתגר מכיוון שפרפור פרזדורים מתייצג לרוב כהפרעה התקפית ובלתי צפויה, המופיעה לסירוגין ובתדירויות משתנות, ובמקרים לא נדירים אינה מלווה כלל בסימפטומים [13]. האסטרטגיות המקובלות לאבחון של פרפור פרזדורים לאחר שבץ מוח קריפטוגני כוללות שילוב של ניטור לב לטווח קצר וממושך.

כיום מקובל שמטופלים שחוו שבץ מוחי עוברים בדיקת אק"ג שגרתית וטלמטריה / הולטר אק"ג ל-24 שעות במהלך האשפוז. ברם, מחקרים רבים הוכיחו כי שימוש בטלמטריה או הולטר אק"ג למשך 24 שעות אינם מספקים לאבחון פרפור פרזדורים במטופלים עם שבץ מוח קריפטוגני וכי שימוש בניטור ממושך מביא לעליה דרמטית בשיעור אבחנת פרפור פרזדורים (עד פי 10) [2-6]. עבור ניטור לטווח ארוך יותר נעשה שימוש במכשירים חיצוניים דוגמת הולטר לביש של 24 שעות לפחות ועד 30 ימים. יחד עם זאת, מחקר CRYSTAL-AF הדגים כי הזמן החציוני לאבחון פרפור פרזדורים באמצעות ניטור הוא 8.4 חודשים. לאור זאת נראה כי אמצעי ניטור לטווח קצר אינם יעילים דיים באבחון של פרפור פרזדורים [8, 13]. מוניטור לבבי מושתל - (ICM) Implantable Cardiac Monitor או Recorder (ILR) Implantable Loop הינו מכשיר רפואי המשמש לניטור קצב הלב. המכשיר מושתל מתחת לעור באזור החזה ומנטר את קצב הלב באופן מתמשך ורציף לטווח ארוך ועד 3 שנים. שיעור גילוי פרפור פרזדורים בניטור חולים עם שבץ קריפטוגני עם ICM הוא גבוה באופן משמעותי מזה שמאובחן בניטור באמצעים חיצוניים. במחקר CRYSTAL-AF שבדק חולים לאחר שבץ מוח קריפטוגני, שיעור הגילוי של פרפור פרזדורים אסימפטומטי בעזרת ICM לאחר שלוש שנים עמד על 30%, לעומת 3% בלבד עם ניטור באמצעים חיצוניים. במספר מטה-אנליזות שנערכו נראה כי בחולים עם שבץ מוח קריפטוגני בהם זוהה פרפור פרזדורים בעזרת ICM ולאחריו ניתן טיפול עם נוגד קרישה השתלת ICM הביאה לשיעור גבוה יותר של זיהוי AF ותחילת טיפול בנוגדי קרישה ולירידה בשיעורי אירוע מוחי חוזר במרבית העבודות [2].

המלצות איגודים מקצועיים בעולם:

הודות לשיעורי ההצלחה הגבוהים של ICM בזיהוי פרפור פרזדורים בחולים לאחר שבץ מוח קריפטוגני, נכללה המלצה לניטור קצב לב ארוך טווח בחולים אלה בהנחיות הטיפול של האיגודים הרלוונטיים:

- האיגוד האירופאי לשבץ מוח (ESO) European Stroke Organization – [14]
- האיגוד האמריקאי למחלות לב ושבץ מוח American Heart Association/American
- Stroke Association (AHA/ASA) [15]
- המלצות ארגון NICE הבריטי [16]
- נייר עמדה ייעודי של האיגוד האירופאי לקרדיולוגיה (ESC) [17].

לאחרונה פותחו מדדי HAVOC [18] ו-BROWN ESUS-AF [19] לקביעת ההסתברות ל- פרפור פרזדורים תת-קליני וקביעת מי מהמטופלים יפיק תועלת מניטור לבבי ארוך טווח.

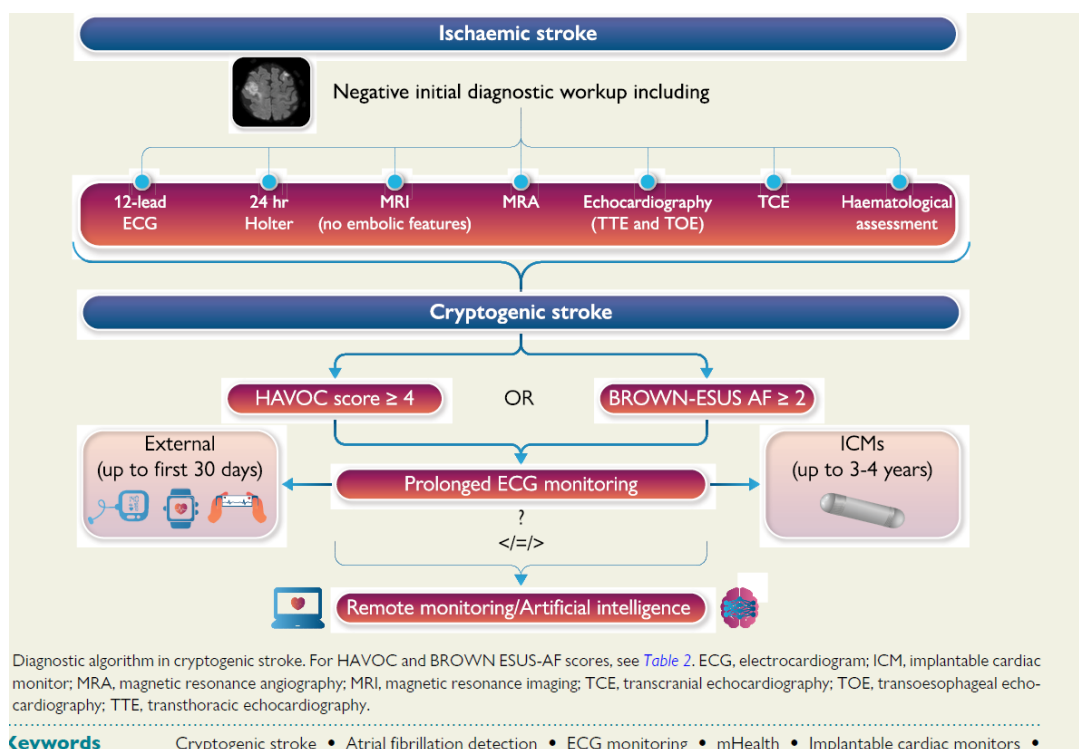


Risk-stratification score	Components	Range	Proposed cut-off for prolonged cardiac monitoring
HAVOC ⁷⁹	- Hypertension: 2 points - Age ≥ 75 years: 2 points - Valvular heart disease: 2 points - Vascular disease (peripheral): 1 point - Obesity (BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$): 1 point - Congestive heart failure: 4 points - Coronary artery disease: 2 points	0–14 points	≥ 4
BROWN ESUS-AF ⁸⁰	- Age 65–74 years: 1 point - Age ≥ 75 years: 2 points - Moderate/severe left atrial enlargement^a (left atrial volume index $> 34 \text{ mL/m}^2$): 2 points	0–4 points	≥ 2

לאור כל האמור לעיל להלן מסקנות/המלצות משותפות לחברה לשבץ מוחי ולחברה לאלקטרופיזיולוגיה של הלב לזיהוי פרפור פרודורים במטופלים לאחר שבץ מוח קריפטוגני:

זיהוי פרפור פרודורים במטופלים לאחר שבץ מוח קריפטוגני הינו קריטי מכיוון שהוא מכתוב את אסטרטגיית הטיפול המונע השניוני. מטופלים עם שבץ מוח איסכמי זקוקים לבירור מקיף ורב תחומי על מנת לאבחן את האתיולוגיה שבעטיה נגרם אירוע שבץ המוח, לצורך התאמת הטיפול המונע והפחתת הסיכון להישנות. מומלץ שבירור זה יכלול:

1. בקרב מטופלים עם שבץ מוח קריפטוגני ולצורך אבחנה/שליטה של פרפור פרודורים, יש לבצע בדיקת אק"ג שגרתית וטלמטריה רציפה בבית החולים / הולטר אק"ג במשך 24 שעות בימים הראשונים שלאחר השבץ.
2. ככלל במטופלים עם שבץ ממקור לא ברור החשוד להיות אמבולי (ESUS) מומלץ לבצע ניטור ממושך שיכול לכלול ניטור חיצוני רציף ל 30 יום ולאחריו השתלת ILR במידה ולא נמצא AF בניטור הראשוני כאשר במקרים מסוימים בחשד גבוה ניתן יהיה להשתיל ישירות ICM לאחר ייעוץ של מומחה שבץ ו/או מומחה לאלקטרופיזיולוגיה של הלב.





3. מומלץ שימוש במדדי HAVOC ו- BROWN ESUS-AF לקביעת ההסתברות ל- פרפור פרזודורים תת-קליני, בכדי להעריך אילו מטופלים יפיקו תועלת מניטור לבבי ארוך טווח.
4. בחולים בהם מתקיים ציון HAVOC של 4 ומעלה או BROWN ESUS-AF של 2 ומעלה ולאחר קביעה או ע"י נירולוג מומחה לשבץ או קרדיולוג מומחה בהפרעות קצב, מומלץ לבצע ניטור ממושך כמו למשל על ידי השתלת ICM.
5. משתנים נוספים דוגמת מספר פעימות עלייתיות מוקדמות, נוכחות של טכיקרדיה על חדרית, גודל פרזודור שמאלי, נוכחות קרדיומיופטיה בבדיקת הדמיית לב, ומאפיינים תסחיפיים של שבץ מוח בהדמיה מוחית, עשויים לתמוך בהחלטה לניטור לבבי ארוך טווח במקרים גבוליים.
6. יש לבצע אופטימיזציה והתאמה אישית של הגדרות הניטור של ICM הקשורים לזיהוי פרפור פרזודורים, בהתאם להמלצות היצרן, על מנת להגביר את דיוק האבחון.
7. במטופלים מושטלי קוצב \ ICD בעלי יכולת לחישה פרזודורית, מומלץ לבצע ניטור סדיר לזיהוי אירועי AHREs
8. נהלים הנוגעים לחסיון רפואי, בעלות על נתונים, ניהולם, כמו גם אחריות כלפי מטופלים חייבים להיות מוצגים ברמה מוסדית, ארגונית ומערכתית.
9. מאחר ומשך ועומס פרפור הנחשב קריטי אינו מוסכם עדיין בספרות הקיימת הרי שסף כמות ה AF לתחילת טיפול תיוותר בידי הרופא המטפל ותוחלט באופן פרטני לכל מטופל לפי המידע העדכני בספרות.
10. אנו מעריכים שיידרשו כ-1000 בדיקות ניטור ממושך לשנה בישראל אך כיוון שהמספרים הסופיים לא ברורים אנו מציעים שיוקם מאגר נתונים ארצי שיכלול את כלל המרכזים הרפואיים ויבנה במימון החברות יצרניות ה ICM. מאגר זה יאגד את המידע של מטופלים עם שבץ מוחי קריפטוגני שיעברו השתלת ICM בהתוויה זו כחלק מפיילוט ארצי לבחינת השימוש בטכנולוגיה, יעילותה והתועלת בה.

בברכה,

החוג לקיצוב ואלקטרופיזיולוגיה, האיגוד הקרדיולוגי בישראל

החברה הישראלית לשבץ מוחי

דר' אהוד חורין
פרופ' איברהים מרעי
פרופ' מוטי חיים

דר' ג'רמי מולד
דר' רני ברנע
פרופ' רונן לקר



References

1. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Grory BM, Köhrmann M, Ricci BA, Tsioufis K, Cutting S, Krogias C, Schellinger PD, Campello AR, Cuadrado-Godia E, Gladstone DJ, Sanna T, Wachter R, Furie K, Alexandrov AV, Yaghi S. Prolonged cardiac rhythm monitoring and secondary stroke prevention in patients with cryptogenic cerebral ischemia. *Stroke* 2019;50:2175–2180.
2. Tsivgoulis G, Triantafyllou S, Palaodimou L, Grory BM, Deftereios S, Köhrmann M, Dilaveris P, Ricci B, Tsioufis K, Cutting S, et al. Prolonged Cardiac Monitoring and Stroke Recurrence: A Meta-analysis. *Neurology*. 2022;98:e1942-e1952.
3. Bernstein RA, Kamel H, Granger CB, Piccini JP, Sethi PP, Katz JM, Vives CA, Ziegler PD, Franco NC, Schwamm LH. Effect of Long-term Continuous Cardiac Monitoring vs Usual Care on Detection of Atrial Fibrillation in Patients With Stroke Attributed to Large- or Small-Vessel Disease: The STROKE-AF Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325:2169-2177
4. Boriani G, Auricchio A, Botto GL, Joseph JM, Roberts GJ, Grammatico A, Nabutovsky Y, Piccini JP. Insertable cardiac monitoring results in higher rates of atrial fibrillation diagnosis and oral anticoagulation prescription after ischaemic stroke. *Europace*. 2023;25. doi: 10.1093/europace/euad212
5. Buck BH, Hill MD, Quinn FR, Butcher KS, Menon BK, Gulamhusein S, Siddiqui M, Coutts SB, Jeerakathil T, Smith EE, et al. Effect of Implantable vs Prolonged External Electrocardiographic Monitoring on Atrial Fibrillation Detection in Patients With Ischemic Stroke: The PER DIEM Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2021;325:2160-2168.
6. Dahal K, Chapagain B, Maharjan R, Farah HW, Nazeer A, Lootens RJ, Rosenfeld A. Prolonged Cardiac Monitoring to Detect Atrial Fibrillation after Cryptogenic Stroke or Transient Ischemic Attack: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2016;21:382-388. doi: 10.1111/anec.12319
7. Rybak K, G DA, Glück S, Haerer W, Goss F. Detection of atrial fibrillation using an implantable loop recorder in patients with previous cryptogenic stroke: the SPIDER-AF registry (Stroke Prevention by Increasing DEtection Rates of Atrial Fibrillation). *Clin Res Cardiol*. 2023;112:1848-1859. doi: 10.1007/s00392-023-02283-4
8. Sanna T, Diener HC, Passman RS, Di Lazzaro V, Bernstein RA, Morillo CA, Rymer MM, Thijs V, Rogers T, Beckers F, Lindborg K, Brachmann J; CRYSTAL AF Investigators. Cryptogenic stroke and underlying atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2014;370:2478–2486
9. Diener HC, Sacco RL, Easton JD, Granger CB, Bernstein RA, Uchiyama S, Kreuzer J, Cronin L, Cotton D, Grauer C, Brueckmann M, Chernyatina M, Donnan G, Ferro JM, Grond M, Kallmünzer B, Krupinski J, Lee BC, Lemmens R, Masjuan J, Odinak M, Saver JL, Schellinger PD, Toni D, Toyoda K; RE-SPECT ESUS Steering Committee and Investigators. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source. *N Engl J Med* 2019;380:1906–1917.
10. Hart RG, Diener HC, Coutts SB, Easton JD, Granger CB, O'Donnell MJ, Sacco RL, Connolly SJ; Cryptogenic Stroke/ESUS International Working Group. Embolic strokes of undetermined source: the case for a new clinical construct. *Lancet Neurol* 2014;13:429–438.
11. Yiin GSC, Li L, Bejot Y, Rothwell PM. Time trends in atrial fibrillation-associated stroke and premorbid anticoagulation. *Stroke* 2018;50:Strokeaha118022249
12. Marini C, De Santis F, Sacco S, Russo T, Olivieri L, Totaro R, Carolei A. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study. *Stroke* 2005;36:1115–1119.
13. Brachmann et al. Uncovering Atrial Fibrillation Beyond Short-Term Monitoring in Cryptogenic Stroke Patients Three-Year Results From the Cryptogenic Stroke and



- Underlying Atrial Fibrillation Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol.* 2016 Jan;9(1):e003333
14. Rubiera et al. European Stroke Organisation (ESO) guideline on screening for subclinical atrial fibrillation after stroke or transient ischaemic attack of undetermined origin. *Eur Stroke J.* 2022 Sep;7(3):VI
 15. NICE guideline: Implantable cardiac monitors to detect atrial fibrillation after cryptogenic stroke
 16. Dilaveris et al. ESC Working Group on e-Cardiology Position Paper: accuracy and reliability of electrocardiogram monitoring in the detection of atrial fibrillation in cryptogenic stroke patients In collaboration with the Council on Stroke, the European Heart Rhythm Association, and the Digital Health Committee. *European Heart Journal - Digital Health* (2022) 00, 1–18
 17. Kwong C, Ling AY, Crawford MH, Zhao SX, Shah NH. A clinical score for predicting atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke or transient ischemic attack. *Cardiology* 2017;138:133–140.
 18. Ricci B, Chang AD, Hemendinger M, Dakay K, Cutting S, Burton T, Mac Grory B, Narwal P, Song C, Chu A, Mehanna E, McTaggart R, Jayaraman M, Furie K, Yaghi S. A simple score that predicts paroxysmal atrial fibrillation on outpatient cardiac monitoring after embolic stroke of unknown source. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2018;27:1692–1696