

Pacemaker és ICD-infekciók. A diagnózistól a kezelésig

Benák Attila, Sággy László

SZTE ÁOK, II. sz. Belgyógyászati Klinika és Kardiológiai Központ, Szeged

Levelezési cím: Dr. Benák Attila, E-mail: office.in2nd@med.u-szeged.hu

A kardiális implantált elektromos eszközök (CIED) infekciója az utóbbi időben egyre nagyobb számban beültetésre kerülő ICD és biventrikuláris készülékek miatt ugrásszerű növekedésnek indult. A fertőzések klinikai megjelenésük szerint lehetnek lokálisak, illetve szisztémásak. Mindkét típusban a patogén kórokozók döntően *Staphylococcus species*, ami a baktérium speciális virulenciafaktoraival magyarázható. A diagnózis sokszor egyszerű: decubitus, fistula, lead vegetáció és hemokultúra pozitívítás. Bizonytalan esetekben a 18FDG-PET/CT-vizsgálat nyújt segítséget. Kezelésként a teljes rendszer eltávolítása javasolt, elsősorban transzvenás úton. Sebészi extrakció magas rizikójú betegek és nagyméretű vegetációk kapcsán elsőként választandó. Prevencióként jelenleg a preoperatív antibiotikum-kezelés a bizonyítottan hatásos, széles körben alkalmazható eljárás. A resorbilis antibakteriális tasakok alkalmazása jelentheti a CIED-infekció kontroll jövőjét.

Kulcsszavak: CIED-infekció, *Staphylococcus species*, 18FDG-PET/CT, transzvenás lead extrakció, antibakteriális tasak

Pacemaker and ICD infections: From diagnosis to treatment

The cardiac implantable electronic devices (CIED) infections are increased in the past decade, due to the rising number of ICDs and biventricular devices. The infections can occur in local and systemic forms. The pathogen agents are the *Staphylococcus species* in the majority of cases, which can be explained by the special virulence factors. The diagnosis is simple in the following conditions: generator decubitus, fistule, lead vegetation with positive hemocultures. When the diagnosis is uncertain, 18FDG-PET/CT can help in the decision. In case of CIED infection, extraction of the complete system is recommended. Transvenous lead extraction should be the first choice, except for high risk patient or massive lead vegetation. Preoperative antibiotic prophylaxis is the only proven method for prevention. The widespread usage of the absorbable antibacterial envelope can be the future of CIED infection control.

Keywords: CIED infections, *Staphylococcus species*, 18FDG-PET/CT, transvenous lead extraction, absorbable antibacterial envelope

Bevezető

A kardiális implantált elektromos eszközök (CIED) száma a defibrillátor és reszinkronizációs terápia elterjedése óta folyamatos növekedésben van. Az egyre modernebb gyógyszeres és eszközös kezelésekkel a betegek élettartama növekszik, de az egyre komplexebb készülékek kibővült indikációs köre miatt ezen betegek egyre több komorbiditással is rendelkeznek. Többek között ezzel magyarázható, hogy CIED-fertőzésekben ugrásszerű, az implantációk számánál nagyobb arányú növekedés mutatkozott az elmúlt években. Ezen fertő-

zések magas mortalitási rátája, valamint költséges kezelése mind egészségügyi, mind gazdasági szempontból nagy terhet jelent, ami miatt a fertőzések számának csökkentése a jelen és közeljövő sürgető feladata.

Epidemiológia

Az implantált eszközökkel kapcsolatos infekciók már a kezdetektől leírásra kerültek, amelyek incidenciája különböző vizsgálatokban viszonylag széles spektrumon mozgott. Populáció alapú kohorsz vizsgálat alapján a

1. TÁBLÁZAT. CIED-fertőzés rizikótényezői

	Odds ratio
Korai reintervenció	15
Kortikoszteroid kezelés	14
Veseelégtelenség	12
CRT-D vs. ICD/Pacemaker	7,5
Láz <24 órával az implantáció előtt	5,8
>2 elektróda jelenléte	5,5
Generátorcsere	3,7
Diabetes mellitus	3,5
Orális antikoaguláns	2,8
Ideiglenes pacemaker-elektroda	2,5

lokális zsebinfekció incidenciája 1,37/1000 eszköz-év, a véráramfertőzéssel járó CIED-infekciónál pedig 1,14/1000 eszköz-év (1).

Az ICD valamint reszinkronizációs terápia térhódítása óta a beültetett eszközök száma a 90'-es évek elejétől a 2000-es évek végéig közel duplájára emelkedett. E mellett a CIED-infekciós ráta több mint háromszoros növekedést mutatott, amelynek főbb okai között megemlíthető a készüléket kapó betegek magasabb életkora, több társbetegsége, halmozódó generátorcserek és a fertőzést okozó kórokozók fokozódó rezisztenciája (2). Számos infekciót fokozó rizikófaktor ismeretes, amelyek közül kiemelendő a korai reintervenció, és a tartós kortikoszteroid kezelése, valamint a krónikus veseelégtelenség és komplexebb eszköz (ICD, CRT-D) implantációja (1. táblázat). Nem elhanyagolható továbbá a generátorcsere, diabetes mellitus, antikoaguláns kezelés, ideiglenes pacemaker-terápia és az operátori tapasztalat fertőzésrizikóval való összefüggése (3, 4, 5).

Patogenezis

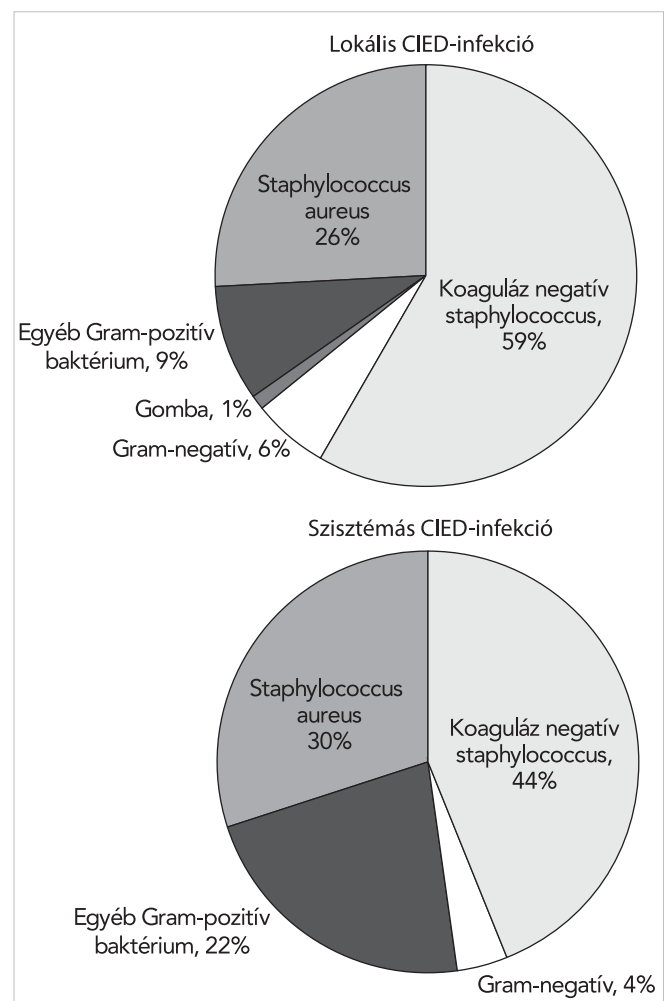
A fertőzést az esetek 80-90%-ában *Staphylococcus species* okozza, ezen belül is döntően koaguláz-negatív *Staphylococcusok* (60-70%-ban *S. epidermidis*). A *S. aureus* által okozott CIED-infekciók 15-25%-ban vannak jelen. Ezen felül kisebb arányban fordulnak elő *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, Gram-negatív bacillusok és bizonyos gombafajok által okozott fertőzések is (2) (1. ábra).

A *Staphylococcusok* dominanciájában döntő szerepe van a baktérium biofilmképző tulajdonságának. Ezen specíesek rendelkeznek specifikus adhezín molekulákkal, amelyek segítenek az eszközhöz való hozzátapadásban és az intercelluláris kapcsolatok kialakításában is. Ezen biofilmformátum ellenállóbbá teszi a baktériumokat mind az antibiotikumok, mind pedig a szervezet védekező mechanizmusaival szemben is. Továbbá az intercelluláris kapcsolatok révén a baktériumok egységesen működő génregulációja elősegíti az esetleges

rezisztencia-mechanizmusok gyors elterjedését (6, 7). CIED-infekció leggyakrabban primer fertőződés kapcsán alakul ki. A bőr normálfórájában megtalálható baktériumok még a legszigorúbb sterilítási körülmények között is inokulálhatják a műtéti területet. Azt hogy későbbiekben mely esetekben lesz klinikailag manifesztálódó infekció azt a baktérium tulajdonságai és a korábban már említett rizikófaktorok együttesen fogják meghatározni. Jólal ritkább a másodlagos, hematogén szórás által az elektródákon megtapadó baktériumok okozta CIED-fertőzés.

Diagnózis

CIED-fertőzés klinikai megjelenés alapján két csoportra osztható, egyrészt szisztémás fertőzés jelei nélkül zajló lokális infekciókra, valamint szisztémás fertőzésekre (egyértelmű zsebinfekció jeleivel vagy a nélkül). Mindkét csoportban előfordulnak egyértelmű, illetve diagnosztikus nehézséget okozó esetek is.



1. ÁBRA. Az SZTE ÁOK II. sz. Belgyógyászati Klinikán 2012 óta CIED-extrakción átesett betegek (n=122) patogén kórokozóinak eloszlása szisztémás és lokális fertőzésben



2. ÁBRA. ICD-generátor decubitus



3. ÁBRA. Pacemaker-elektroda decubitus

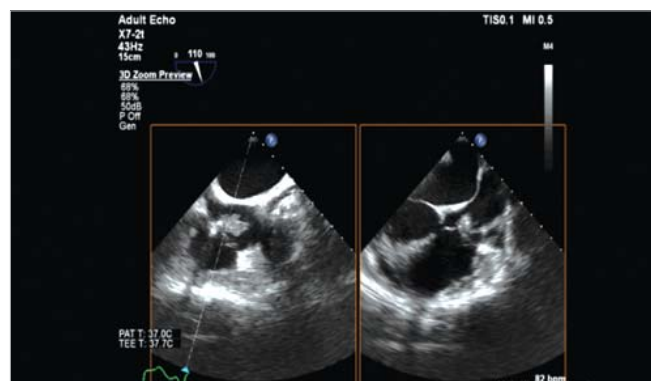
Lokális infekció járhat a beültetett eszköz decubitációjával, preeróziójával, a zseb sipolyjáraton keresztüli váladékozásával vagy tályogos folyamatával (2. ábra). Ezen egyértelmű esetek mellett gyakran előfordul a bőrgenerátorhoz történő fixáltsága, valamint – főleg generátorcserét követő – zsebduzzanat vagy erythemás bőrelváltozás, amelyhez szisztémás infekciós tünetek nem társulnak. Ezen megjelenési formákban a diagnózis felállítására sokszor csak szoros obszervációt követően, a klinikai kép függvényében kerül sor. Az utóbbi években kezdett elterjedni a CIED-infekciók kapcsán az 18FDG-PET/CT-vizsgálat, amely az előzőleg említett bizonytalan esetekben jó szenzitivitással és specifitással tudja elkülöníteni a bőrre lokalizált fertőzéseket a tényleges zsebinfekcióktól (2, 8, 9).

A zsebinfekciók nagy része észlelésük idején még szisztémás tünetekkel nem jár. Ismeretlen eredetű vizs-

tált eszköz (ezen esetekben az elektróda/elektrodák) fertőzésének kizárása feltétlenül szükséges (3. ábra). A diagnózis felállításában kulcsfontosságú a sorozatban vett hemokultúrák tenyésztési eredménye. Minden gyanús esetben javasolt transoesophageális echokardiográfia elvégzése, azonban az alacsony szenzitivitás és specificitás miatt ennek a vizsgálati eljárásnak a diagnosztikus értéke alacsony (4. ábra). A már említett 8FDG-PET/CT-vizsgálat ismeretlen eredetű láz, illetve CIED-infekció gyanú esetén is javasolt a diagnózis felállítására, azonban lead endocarditis kapcsán a szenzitivitás, illetve a reprodukálhatóság alacsonyabb a zsebre lokalizált fertőzésekkel összehasonlítva (2, 8, 9).

Kezelés

CIED-infekció esetén a teljes rendszer eltávolítása javasolt, függetlenül attól, hogy lokális vagy szisztémás folyamatról van szó. Az implantált eszköz komplett extrakciója (5. ábra) javasolt továbbá okkult *Staphylococcus bacteraemia*, valamint billentyű endocarditis esetén, még akkor is, ha egyértelmű lead endocarditisre utaló jelek nincsenek (2). A műtéti radikalitás oka, hogy – a már említett bakteriális faktorok miatt – az elektródák szisztémás infekciós jelek hiányában is fertőzöttnek tekinthetők. Ezt bizonyítja, hogy az elektródákról és a zsebből történő tenyésztések közel azonos arányban mutattak pozitivitást, valamint ezek bakteriális



4. ÁBRA. Pacemaker-elektrodán lévő vegetáció transthoracalis és transoesophagealis echokardiográfias képe



5. ÁBRA. Passzív fixációs kamrai elektróda transzvéna extrakció után

spektruma jól korrelál egymással (10, 11). Számos vizsgálat bizonyította a konzervatív terápia hatástalanságát, amelynek főbb okai között említendő az antibiotikumok alacsony szöveti penetranciája, a pacemakerzseb izolált volta, valamint a kórokozók védekező mechanizmusai. Intermittáló antibiotikum-kezeléssel szinte minden esetben relapszus várható, de élethosszan tartó antimikrobiális kezeléssel is 7,3%-ban az infekció progressziójára lehet számítani. Ezzel szemben a teljes extrakcióval 96-98%-ban teljes gyógyulás érhető el (10–14). Elsődlegesen választandó eljárás a transzvéna úton történő eltávolítás (TLE), amelynek elvégzése csak gyakorlott centrumokban ajánlott, ahol megfelelő eszközös és szívsebészeti háttér biztosított. Előbbi magában foglalja az elektródák merevítésére szolgáló locking styletet, valamint az elektróda felszabadítására használható aktív energiaközlő (elsősorban lézer) vagy mechanikus elven működő extrakciós eszközöket. Nagyszámú TLE-n átesett betegpopulációt feldolgozó közleményekben 3,6-5,1% minor szövődményarány mellett 0,2-1,8%-ban fordult elő major komplikáció, elentétben a szívsebészeti eljárásokkal, ahol az átlagos műtéti mortalitás lényegesen magasabb (15–18).

Szívsebészeti műtét választandó korábbi sikertelen extrakció, illetve szignifikáns méretű remnant eltávolítására, valamint 2 cm-nél nagyobb vegetáció esetén. Ezen felül számos tényező figyelembe vétele szükséges a primer műtéti típus megválasztása előtt, többek között az elektródák száma és életkora, a beteg általános állapota és társbetegségei, valamint egyéb olyan faktorok, amelyek a transzvéna úton történő eltávolítást műtéttechnikailag komplikálttá teszik (elektródák lefutása, korábbi extrakciós kísérlet, csonkolt elektródák vagy dual-coil sokk-elektroda jelenléte stb.).

Prevenció

Az emelkedő infekciós ráta és az ezzel járó magas mortalitás a fertőzések megelőzésére fokozott hangsúlyt helyez. A műtétek során alkalmazott aseptikus technika és sterilitási szabályok betartása alapvető

követelmény. Törekedni kell továbbá a zsebhaematoma elkerülésére, amelynek redukciójában fontos az antikoagulált betegek esetében a perioperatív heparin kezelés elkerülése. A beavatkozás előtt egy órával alkalmazott intravénás cefazolin/vancomycin infekciót csökkentő hatását randomizált, kontrollált kettős vak vizsgálat támasztotta alá (19). Ezzel szemben a zseb povidon-jodiddal (Betadine) vagy antibiotikummal történő irrigációja, valamint posztoperatív antibiotikum-kezelés nem csökkenti szignifikánsan a CIED-fertőzés incidenciáját (20, 21). A preventív antibiotikum-kezelés időtartamáról szóló vizsgálatok és konszenzusok ellentmondásosak, egyértelmű ajánlás ezen területen nem fogalmazódott meg. Ugyancsak kérdéses a műtéti terület izolálására használt antiszeptikum választása is. A REPLACE-regiszter a povidin-jodid esetében magasabb infekciós rátát mutatott a chlorhexidinnel szemben, viszont egy friss, nagy esetszámú obszervációs vizsgálat nem mutatott különbséget a két csoport között (22, 23).

A legfőbb probléma az antibiotikumok alacsony szöveti penetranciája, amelynek főleg a generátor körül kialakult fibrotikus tok szab gátat. Másrészt a koaguláz negatív staphylococcusok jelentős hányada cefazolinra rezisztenciát mutatnak. Tekintettel ezen speciális helyzetre, kifejlesztésre kerültek resorbilis, antibiotikum kombinációval (minocyclin és rifampicin) bevont tasakok, amelyeket alkalmazva a megfelelő helyen, a megfelelő időtartamra lehet biztosítani effektív koncentrációban, széles bakteriális spektrumot lefedő antibiotikum-hatást. Több retrospektív tanulmányt követően már prospektív randomizált vizsgálat is alátámasztotta ezen preventív eljárás infekciót csökkentő hatását (24).

Következtetések

A pacemaker valamint defibrillátor-beültetések számának fokozatos emelkedésével egyre több esetben kell számolni ezen rendszerek fertőzésével. Figyelembe véve a jelen tendenciákat, a fertőzések arányának növekedése meg fogja haladni az implantációs számok növekedéséből elméletileg várható arányt. Tekintve a már kialakult fertőzések kezelési nehézségeit és költséges voltát, a primer prevencióra fokozott hangsúly helyeződik. Ebben főleg a magas rizikójú betegek körében alkalmazandó új infekciókontroll-stratégiák létrehozása és az antibakteriális tasakok széles körű elterjedése hozhat előrelépést.

A diagnosztika tekintetében az egyre szélesebb körben alkalmazott PET/CT nagy segítséget tud nyújtani a nem egyértelmű, diagnosztikus kihívást jelentő esetekben.

A már kialakult fertőzés kezelése – a transzvéna úton történő eltávolítás dinamikusan fejlődő eszköztárával és specializálódott centrumok tapasztalatának növekedésével – egyre hatékonyabban és biztonságosabban kivitelezhető.

Irodalom

1. Uslan DZ, Sohail MR, St Sauver JL, Friedman PA, Hayes DL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; *c167*:c669–675. DOI: 10.1001/archinte.167.7.669
2. Larry M. Baddour, Andrew E. Epstein, Christopher C. Erickson, Bradley P. Knight, Matthew E. Update on Cardiovascular Implantable Electronic Device Infections and Their Management: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2010; *121*: 458–477, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192665
3. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007; *45*: 166–173. DOI: 10.1086/518889
4. Klug D, Balde M, Pavin D, Hidden-Lucet F, Clementy J, et al. PEOPLE Study Group. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; *116*: 1349–1355. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664
5. Lekkerkerker JC, van Nieuwkoop C, Trines SA, van der Bom JG, Bernards A, et al. Risk factors and time delay associated with cardiac device infections: Leiden device registry. *Heart* 2009; *95*: 715–720. DOI:10.1136/hrt.2008.151985
6. Maria Grazia Bongiorno, Carlo Tascini, Enrico Tagliaferri, Andrea Di Cori, Ezio Soldati, et al. Microbiology of cardiac implantable electronic device infections. *Europace* 2012; *14*: 1334–1339, DOI:10.1093/europace/eus044
7. Christine Heilmann, Oliver Schweitzer, Christiane Gerke, Nong-nuch Vanittanakom, Dietrich Mack2, Friedrich Gotz. Molecular basis of intercellular adhesion in the biofilm-forming *Staphylococcus epidermidis*. *Molecular Microbiology* 1996; *20*(5): 1083–1091.
8. Vaidyanathan SA, Patel CN, Scarsbrook AF, Chowdhury FU. FDG PET/CT in infection and inflammation current and emerging clinical applications. *Clinical Radiology* 2015; *70*: 787e800. DOI: 10.1016/j.crad.2015.03.010
9. Cherie Millar B, Bernard D. Prendergast, Abass Alavi, John E. Moore. 18FDG-positron emission tomography (PET) has a role to play in the diagnosis and therapy of infective endocarditis and cardiac device infection. *International Journal of Cardiology* 2013; *167*: 1724–1736. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.005
10. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, Juratli N, Longworth DL, Gordon SM. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; *133*: 604–608. 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00011
11. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, Friedman PA, Hayes DL, et al. Infective endocarditis complicating permanent pacemaker and implantable cardioverterdefibrillator infection. *Mayo Clin Proceed* 2008; *83*: 46–53. DOI: 10.4065/83.1.46
12. Molina JE. Undertreatment and overtreatment of patients with infected antiarrhythmic implantable devices. *Ann Thorac Surg* 1997; *63*: 504–509. DOI: 10.1016/S0003-4975(96)01033-8
13. del Rio A, Anguera I, Miró JM, Mont L, Fowler VG Jr, et al. Hospital Clinic Endocarditis Study Group. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 2003; *124*: 1451–1459. DOI: 10.1378/chest.124.4.1451
14. Baddour LM. Infectious Diseases Society of America's Emerging Infections Network. Long-term suppressive antimicrobial therapy for intravascular device-related infections. *Am J Med Sci* 2001; *322*: 209–212. DOI: 10.1097/00000441-200110000-00011
15. Luca Bontempi MD, Francesca Vassanelli MD, Manuel Cerini MD, Lorenza Inama MD, Francesca SalghettiMD, et al. Predicting the difficulty of a transvenous lead extraction procedure: Validation of the LED index. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2017; *1–8*. DOI: 10.1111/jce.13223
16. Oussama Wazni, Laurence M. Epstein, Roger G. Carrillo, Charles Love, Stuart W. Adler, David W. Riggio, et al. Lead Extraction in the Contemporary Setting: The LExICon Study. An Observational Retrospective Study of Consecutive Laser Lead Extractions. *Journal of the American College of Cardiology* 2010; *55*(6): DOI:10.1016/j.jacc.2009.08.070
17. Maria Grazia Bongiorno, Ezio Soldati, Giulio Zucchelli, Andrea Di Cori, Luca Segreti, et al. Transvenous removal of pacing and implantable cardiac defibrillating leads using single sheath mechanical dilatation and multiple venous approaches: high success rate and safety in more than 2000 leads. *European Heart Journal* 2008; *29*: 2886–2893. DOI:10.1093/eurheartj/ehn461
18. Michael P. Brunner, Edmond M. Cronin, Valeria E. Duarte, Changhong Yu, Khaldoun G. Tarakji, et al. Clinical predictors of adverse patient outcomes in an experience of more than 5000 chronic endovascular pacemaker and defibrillator lead extractions. *Heart Rhythm* 2014; *11*: 799–805. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.01.016
19. de Oliveira JC, Martinelli M, D'Orio Nishioka SA, Varejão T, Uipe D, et al. Efficacy of antibiotic prophylaxis before the implantation of pacemakers and cardioverter defibrillators: results of a large, prospective, randomized double blinded, placebo-controlled trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2009; *2*: 29–34. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.795906
20. Lakkireddy D, Valasareddi S, Ryschon K, Basarkodu K, Rovang K, Mohiuddin SM, et al. The impact of povidone-iodine pocket irrigation use on pacemaker and defibrillator infections. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; *28*: 789–94. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2005.00173.x
21. Khalighi K, Aung TT, Elmi F. The role of prophylaxis topical antibiotics in cardiac device implantation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; *37*: 304–11. DOI: 10.1111/pace.12280
22. Uslan DZ, Gleva MJ, Warren DK, Mela T, Chung MK, Gottipaty V, et al. Cardiovascular implantable electronic device replacement infections and prevention: results from the REPLACE registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2012; *35*: 81–7. DOI: 10.1111/j.1540-8159.2011.03257.x
23. Qintar M, Zardkoohi O, Hammadah M, Hsu A, Wazni O, Wilkoff BL, et al. The impact of changing antiseptic skin preparation agent used for cardiac implantable electronic device (CIED) procedures on the risk of infection. *Pacing Clin Electrophysiol* 2015; *38*: 240–6. DOI: 10.1111/pace.12514
24. Khaldoun G. Tarakji, MPH, Suneet Mittal, Charles Kennergren, Ralph Corey, Jeanne Poole, Kurt Stromberg, et al. Worldwide Randomized Antibiotic EnveloPe Infection PreventiOn Trial (WRAP-IT). *Am Heart J* 2016; *180*: 12–21. DOI: 10.1016/j.ahj.2016.06.010