



Pacemaker/ICD-infekció: fókuszban a prevenció

Benák Attila, Ságghy László

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

Levelezési cím:

Dr. Benák Attila, e-mail: benakattila@gmail.com

A pacemaker- és ICD-infekciók fokozatosan emelkedő incidenciája miatt egyre nagyobb figyelem fordítódik a primer prevencióra, illetve az alternatív, transzvenás elektróda nélküli rendszerekre. Az infekció megelőzése komplex, több szintű folyamat, amely során a beteghez-, eszkozhöz- és procedúrához köthető faktorokat is figyelembe kell venni. Jelen összefoglaló közlemény célja a lehetséges megelőzési gyakorlatoknak a rövid részletezése, amely magába foglalja többek között a perioperatív antikoaguláns és antibiotikumterápiát, műtéttechnikai tényezőket, antibakteriális tasak használatára vonatkozó evidenciákat, illetve rövid kitekintést ad a transzvenás elektróda extrakción átesett betegek reinfekciójának megelőzésére. Az közlemény alapját a közelmúltban megjelent, beültethető kardiális elektromos eszközök infekciójának prevenciójával, diagnózisával és kezelésével foglalkozó EHRA nemzetközi konszenzus dokumentum adja.

Kulcsszavak: pacemaker, defibrillátor, infekció, prevenció, antibakteriális tasak

Pacemaker/ICD infection: focusing on the prevention

The gradually increasing number of pacemaker and ICD infection requires more focus on primary prevention and alternative systems such as the leadless pacemakers and the subcutaneous ICDs. Infection prevention is a complex, multi-level process, which desires acknowledgments of the patient-, device- and periprocedural factors. The current review is aiming to provide an overview of the possible strategies of infection prevention, such as the perioperative anticoagulant and antibiotic therapy, surgical techniques, usage of the antibacterial envelope, and the prevention of reinfection after successful transvenous lead removal. The review is based on the recently published EHRA international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections.

Keywords: pacemaker, defibrillator, infection, prevention, antibacterial envelope

Bevezetés

A pacemaker (PM), illetve implantábilis kardioverter-defibrillátorok (ICD) fertőzése az egyik legveszélyesebb komplikáció, amivel ezen eszközök implantációját követően számolni kell. Jelentős mortalitása mellett komoly kihívást jelentenek az egészségügyi ellátórendszernek, ugyanis hosszas komplex kezelést igénylő kórházi bennfekvéssel járhatnak. Számuk nagyjából a kétezres évek közepe óta fokozatosan emelkedik. A sokáig viszonylag stagnáló 1,5% körüli arány jelenleg már

egyes nagy esetszámú vizsgálatokban meghaladja a 3%-ot (1). Ennek fő oka, hogy egyre több komorbiditással rendelkező betegek körében történik egyre komplexebb eszközök implantációja. Tekintettel az egyre nagyobb jelentőségű problémára, több multicentrikus vizsgálat folyt a primer prevenció témakörében, amelynek eredményei az utóbbi években kerültek nyilvánosságra. Ezen összefoglaló közlemény alapját a nemrégiben megjelent EHRA-konszenzus dokumentum adja, amely – többek között – kiterjedten foglalkozik a PM/ICD-infekciók megelőzésével (2).

A kézirat 2020. 06. 04-én érkezett a szerkesztőségbe, 2020. 06. 15-én került elfogadásra.

Infekcióprevenció

Az PM/ICD-infekciók eredményes megelőzése komplex, többtényezős folyamat. A beteghez köthető tényezőket (3, 4) az 1. táblázat mutatja, ezeket befolyásolni csak korlátozottan lehet. A közvetlen preprocedurális láz egyértelműen emeli a későbbi fertőzéses szövődmény előfordulását, így ilyen esetben a műtét halasztása feltétlenül indokolt. A procedúrához kapcsolható faktorok (2. táblázat) már a módosítható tényezők közé tartoznak, ezek magukba foglalják az implantációs indikáció helyes megválasztását, a perioperatív antikoaguláns kezelési stratégiát, a beteg műtéti előkészítését, preventív antibiotikus kezelést, műtéttechnikai tényezőket, megfelelő sebkezelést, illetve a korábbi fertőzés miatt reimplantált új eszközök „másodlagos” infekció prevencióját is.

Indikáció helyes megválasztása

Egyszerűen fogalmazva „az az eszköz, ami nem került beültetésre, nem is lesz fertőzött”. Mi sem szemlélteti jobban ennek fontosságát, miszerint az infekció miatt eltávolított PM/ICD-rendszerek egyharmadában (egy-egy vizsgálatokban akár 52%-ban) definitív indikáció hiányában nem volt szükség az eszköz reimplantációjára (5). A leginkább érintettek az elsődleges megelőzés céljából javasolt ICD-k, amelyek széles körű alkalmazása egyre inkább megkérdőjeleződik bizonyos beteg populációkban, ahol – az inszufficiens rizikóbecslés következtében – az ICD-implantációtól várható haszon összemérhető az implantációval járó akut és hosszabb távú komplikációkkal. Ezen esetekben szimplán az ajánlásokhoz való szoros ragaszkodás nem feltétlenül a legjobb stratégia, kiemelten fontos a betegek részletes tájékoztatásán alapuló döntés, amely végső soron a betegek kezében van.

Perioperatív antikoaguláns és antitrombotikus terápia

A perioperatív antikoagulálás helyes menedzsmentjének célja a műtét alatti, illetve posztoperatív vérzéses

1. TÁBLÁZAT. Beteghez köthető PM/ICD-infekciós rizikófaktorok

Rizikófaktorok	Esélyhányados (odds ratio)
Kortikoszteroid-használat/egyéb immunszupprimált állapotok	13,9
Dializált beteg	13,4
Láz (<24 órával az implantáció előtt)	5,83
Veseelégtelenség (GFR <60 ml/min)	5,46
Malignus tumor	4,04
Diabetes mellitus	3,5
Krónikus obstruktív tüdőbetegség	3,37
Szívelégtelenség (NYHA III–IV. stádium)	2,57
Korábbi PM/ICD-fertőzés	N.A.

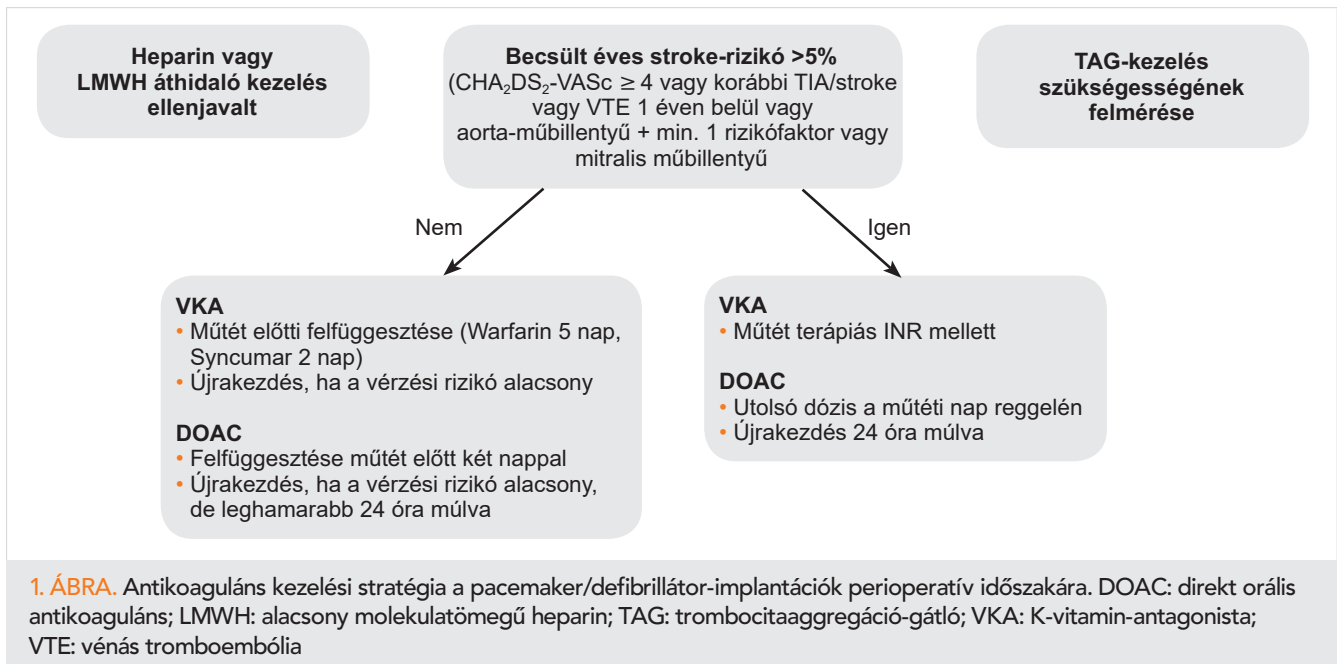
2. TÁBLÁZAT. Periprocedurális infekciórizikót csökkentő eljárások

Meggyőződni az indikáció helytállóságáról
Aktív infekció, láz esetén a beavatkozás halasztása
Minimalizálni a perifériás/centrális vénás kanülök számát
Haematomaképződés esélyének csökkentése (ld. 1. ábra)
Tapasztalt operátor és asszisztencia
Antibiotikumprofilaxis
Műtéti terület előkészítése klórhexidin-alkohollal
Antibakteriális tasak magas rizikójú betegeknél
Korai reintervenció kerülése

szövődmények minimalizálása. A klinikailag szignifikáns haematoma kialakulása majd hétszeres infekció rizikót jelent (6), így ennek megelőzése kiemelten fontos a későbbi fertőzések megelőzésében. Azon betegeknél, ahol a becsült éves stroke-rizikó 5% alatti (CHA₂DS₂-VASc Score <4, vénás tromboembólia >12 hónapja, aorta-műbillentyű, egyéb stroke-rizikó hiányában) a perioperatív időszakokra az antikoaguláns terápia felfüggesztése javasolt. Ahol a magas stroke-rizikó ezt nem teszi lehetővé, ott az orális antikoaguláns terápia folytatása indokolt. Ezen ajánlásnak az alapját a BRUISE CONTROL-vizsgálat adja, amelyben a heparinátidaló kezelést hasonlították össze a terápiás INR mellett végzett operációkkal (7). Míg az utóbbi csoportban klinikailag szignifikáns haematoma 3,5%-ban fordult elő, addig a heparinátidalásnál 16%-ban. Ennek egyik magyarázata lehet a szerzők által „antikoaguláns stressz-tesztnek” nevezett koncepció, amely szerint a folyamatos antikoagulálás mellett végzett műtét alatt minden jelentős vérzés ellátható, míg heparinátidalásnál ezek „rejtve” maradhatnak és a későbbi terápia heparindózis mellett jelentős méretű haematomát okozhatnak. A BRUISE CONTROL-2 a folyamatos, illetve a perioperatív időszakokra megszakított direkt orális antikoaguláns (DOAC) kezelést vizsgálta (8). Mindkét csoportban hasonlóan alacsony (2,1% vs. 2,1%) volt a posztoperatív haematoma kialakulása, így a klinikai körülmények függvényében mindkét stratégia elfogadható választás.

Az antitrombotikus terápia vonatkozásában leginkább veszélyeztetettek a kettős aggregációgátlás (DAPT) alatt álló betegek, akiknél a haematoma kialakulásának esélye 10% feletti (9). Kiemelten fontos tehát – főleg elektív beavatkozások esetén – hogy a feleslegesen, nem ajánlásszerűen DAPT-kezelésben részesülőknél a műtét előtt legalább öt nappal az egyik aggregációgátló elhagyásra kerüljön.

A vérzéses rizikót az előbb említetteken felül egyéb beteghez-, illetve procedúrához köthető tényezők is növelik (9). Ezek közül kiemelendő a szisztolés szívelégtelenség, illetve a defibrillátor beültetése, amely esetekben fokozott a haematomaképződés esélye, függetlenül a meglévő antikoaguláns kezeléstől. Összes-



ségében tehát elmondható, hogy a perioperatív antikoaguláns kezelés egy komplex, individualizált döntés, amely kapcsán a tromboembóliás és a vérzéses rizikó összevetésével kell meghatározni a beteg számára legideálisabb stratégiát.

A kialakult haematoma punkciója az infekció kialakulását tovább fokozhatja, így ennek elvégzése szigorúan ellenjavallt. A zsebrevízió és haematoma-evakuáció csak igen indokolt esetben (feszülő, fájdalmas, illetve fenyegető dehiscencia) javasolt (2). Mindezek alapján a javasolt perioperatív kezelési stratégiát az 1. ábra foglalja össze.

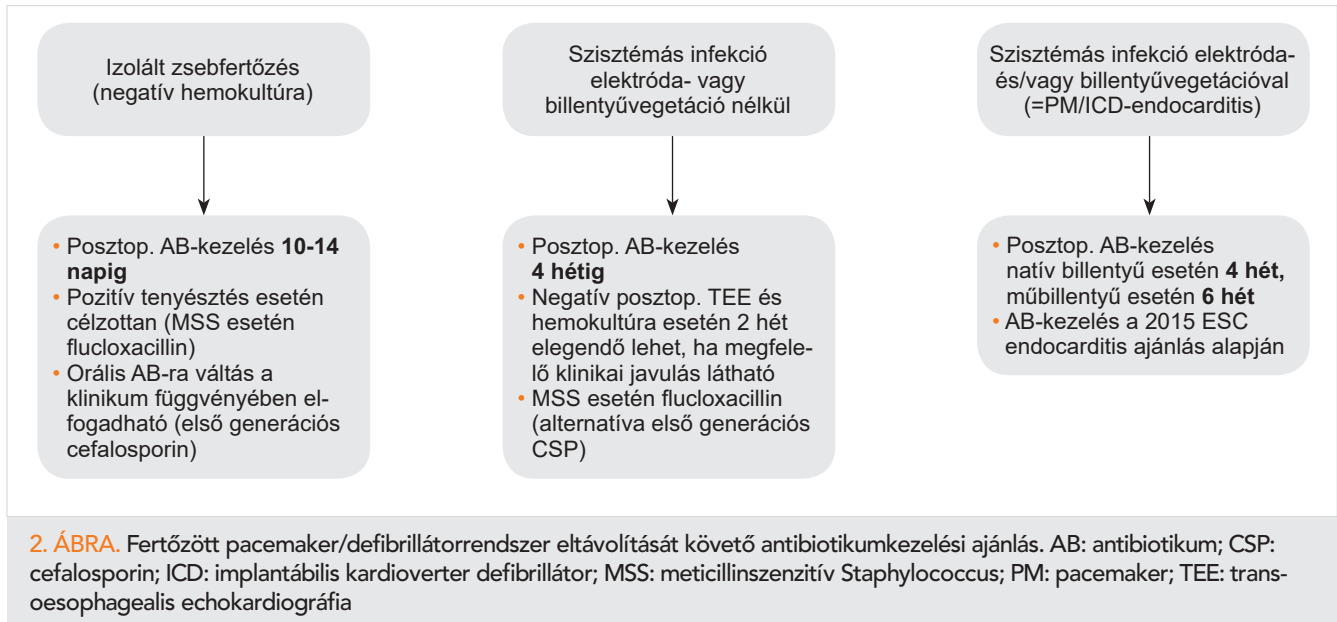
Preventív antibiotikus kezelés

Mára már széles körben elfogadott módszer a műtét előtti antibiotikus (AB) profilaxis, amelynek alapját a 2008-ban publikált randomizált, kontrollált vizsgálat adja (10). Ebben a kettős vak vizsgálatban a preoperatív cefazolinkezelés szignifikánsan csökkentette mind a zsebre lokalizálódó, mind pedig a szisztémás infekciókat. Az antibiotikumkezelés lényege, hogy a metszés pillanatában megfelelő szöveti koncentrációban legyen jelen, így helyes gyakorlat szerint az AB beadásának ideje iv. cefazolin esetén 60 perccel, míg iv. vancomycin esetében pedig 120 perccel a bőrmetszés előtt történik. A preoperatív kezeléssel ellentétben az intra-, illetve posztoperatív AB-profilaxis erősen megkérdőjelezhető. A PADIT-vizsgálat a konvencionális kezelést hasonlította össze az inkrementális AB-kezeléssel, amely magában foglalta a preoperatív cefazolin és vancomycin adását, intraoperatív bacitracinos zseböblítést, illetve posztoperatív orális cefalosporin adását. A két csoport között infekció tekintetében nem sikerült statisztikailag szignifikáns különbséget kimutatni (kontrollcsoport 1,03% vs. inkrementális csoport 0,78%), így

egyelőre erős evidencia nem támasztja alá ezen preventív eljárások hatékonyságát. Ezzel ellentétben a felszívódó, antibakteriális tasak (TYRX, Medtronic) hatékonyságát – számos retrospektív vizsgálatot követően – egy közelmúltban publikált randomizált kontrollált vizsgálat (WRAP-IT) is sikerült alátámasztani (11). Ezen felszívódó polimerből készült tasak a PM/ICD-infekciókért felelős baktériumok széles spektrumát lefedő monocyclint és rifampicint tartalmaz, amelyeknek egyenletes koncentrációját biztosítja a generátorzsebben egy héten keresztül. Infekció szempontjából magasabb rizikójú beavatkozásnak számít a generátorcsere, zsebrevízió, ICD vagy biventricularis eszközre történő upgrade, illetve de novo reszinkronizációs defibrillátor-implantáció. Ezen beavatkozások után az antibakteriális tasak használata közel felére csökkentette a PM/ICD-fertőzés előfordulását (0,7% vs. 1,2%). Ami mindkét előbb említett vizsgálatból szembetűnő, hogy a kontrollcsoportban jóval alacsonyabb volt az infekció előfordulása, mint a bevezetőben említett nagy regiszterek alapján várni lehetett volna. Ez feltehetően azzal a jelenséggel magyarázható, hogy a vizsgálatba bevont betegnél sokkal szigorúbban betartották az egyébként is használatos infekciókontroll-stratégiákat. Ez arra a fontos tényre hívja fel a figyelmet, hogy pusztán a konvencionális eljárások szigorú betartásával majd felére lehetne csökkenteni a fertőzések incidenciáját.

Műtéttechnikai tényezők

Az aszepszis és antiszepszis technikák szigorú betartása minden invazív beavatkozásnál, így PM- és ICD-implantációk esetében is elengedhetetlen. Sebési, illetve centrális vénás és artériás kanülök esetében a bőr klórhexidin-alkohollal történő antiszeptikus előkészítése után kevesebb fertőzést észleltek, mint a



povidin-jodid esetében (12). Ugyan hasonló tanulmány PM/ICD-implantációk esetében mindezidáig nem történt, de előbbi eredmények alapján az EHRA-konszenzus-dokumentum a klórhexidinnel történő előkészítést javasolja. A generátor körül kialakult kapszula eltávolítása a későbbi vérzéses komplikációkat növelheti, így ennek rutinszerű alkalmazása nem javasolt. A már korábban említett antibiotikus és antiszeptikus zsebirrigáció hasznát a PADIT-vizsgálat nem igazolta, így ezek klinikai gyakorlata szintén nem ajánlott.

Fertőzött rendszer eltávolítása utáni „másodlagos” prevenció

A fertőzött PM/ICD-rendszer komplett eltávolítását követően a reimplantáció szükségességének alapos elbírálása elengedhetetlen. Mint már korábban említésre került, az esetek közel felében elkerülhető volt a reoperáció. Ennek lehetséges okai: az indikáció jelen ismereteink szerint már megkérdőjelezhető, érvényét veszítette vagy akár már a kezdetektől foga sem volt helytálló. Ismert tény, hogy a sikeres transzvenás vagy sebészi extrakción és reimplantáción átesett betegek körében magasabb a reinfekciós arány, amely magyarázható a már korábban is meglévő predisponáló társbetegségekkel, extrakciót követően észlelhető remnantokkal („ghost”-ok), illetve a reimplantáció és/vagy a posztoperatív antibiotikumkezelés idejének helytelen megválasztásával (13–15). Utóbbira az EHRA-konszenzus egyértelmű útmutatás ad, ennek részleteit a 2. ábra mutatja. A reimplantáció idejére vonatkozó erős evidencia nem áll rendelkezésre, így a meglévő konszenzus alapján akkor ajánlott elvégezni, ha már lokális és szisztémás infekciós jelek nincsenek, illetve a hemokultúrák legalább 72 órája negatívak. Billentyűn lévő vegetáció esetén leg-

alább 14 napot javasolt várni, a pontos reimplantáció időpontja komplex döntési folyamat, amely során figyelembe kell venni a klinikai, mikrobiológiai és képalkotó vizsgálatok eredményeit. Megfontolandó továbbá, hogy a konvencionális PM/ICD-rendszerek helyett, az utóbbi években egyre nagyobb számban alkalmazott szubkután ICD, illetve elektróda nélküli ún. „leadless pacemaker” (LPM) kerüljön implantációra. Előbbi egyértelmű előnye, hogy nem kerül idegen test a véráramba, így a potenciálisan magas mortalitású szisztémás infekciók előfordulása minimális, a lokális infekciók pedig könnyebben menedzselhetők. Az utóbbi esetében az eddig rendelkezésre álló adatok alapján szisztémás infekció előfordulása lényegesen alacsonyabb a konvencionális rendszerekéhez képest (16). Ennek oka részben, hogy az LPM felülete töredéke a PM/ICD-elektrodákhoz hasonlítva (~546 mm² vs. ~3500 mm²), illetve a részleges vagy teljes endothelizáció meggátolja a bakteriális biofilmképződést (16–18).

Következtetések

Összefoglalásként elmondható, hogy a PM/ICD-fertőzések megelőzéséhez számos tényező figyelembevétele szükséges, amelyek pontos és szigorú betartása vezethet a jelenleg növekvő incidenciák megállításához. Fontos lenne a hazai gyakorlatban rutinszerűen bevezetni az antibakteriális tasak használatát magas infekcióriskó esetén, valamint válogatott esetekben a szubkután ICD és az LPM előnyben részesítését „prevenciós” indikációval.

Nyilatkozat

A szerzők kijelentik, hogy az összefoglaló közlemény megírásával kapcsolatban nem áll fenn velük szemben

pénzügyi vagy egyéb lényeges összeütközés, összeférhetetlenségi ok, amely befolyásolhatja a közleményben bemutatott eredményeket, az abból levont következtéseket vagy azok értelmezését.

Irodalom

1. Joy PS, et al. Cardiac implantable electronic device infections: Who is at greatest risk? *Heart Rhythm* 2017; 14(6): 839–845. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.03.019
2. Blomström-Lundqvist C, et al. European Heart Rhythm Association (EHRA) international consensus document on how to prevent, diagnose, and treat cardiac implantable electronic device infections—endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), the Asia Pacific Heart Rhythm Society (APHRS), the Latin American Heart Rhythm Society (LAHRS), International Society for Cardiovascular Infectious Diseases (ISCVI), and the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020. DOI: 10.1093/europace/euz246
3. Klug D, et al. Risk factors related to infections of implanted pacemakers and cardioverter-defibrillators: results of a large prospective study. *Circulation* 2007; 116(12): 1349–55. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.678664
4. Sohail MR, et al. Risk factor analysis of permanent pacemaker infection. *Clin Infect Dis* 2007; 45(2): 166–73. DOI: 10.1086/518889
5. Sohail MR, et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(18): 1851–9. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.072
6. Essebag V, et al. Clinically Significant Pocket Hematoma Increases Long-Term Risk of Device Infection: BRUISE CONTROL INFECTION Study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(11): 1300–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.009
7. Birnie DH, et al. Pacemaker or defibrillator surgery without interruption of anticoagulation. *N Engl J Med* 2013; 368(22): 2084–93. doi: 10.1056/NEJMoa1302946
8. Birnie DH, et al. Continued vs. interrupted direct oral anticoagulants at the time of device surgery, in patients with moderate to high risk of arterial thrombo-embolic events (BRUISE CONTROL-2). *Eur Heart J* 2018; 39(44): 3973–3979. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy413
9. Yang X, et al. The safety and efficacy of antithrombotic therapy in patients undergoing cardiac rhythm device implantation: a meta-analysis. *Europace* 2015; 17(7): 1076–84. DOI: 10.1093/europace/euu369
10. de Oliveira JC, 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(1): 29–34. DOI: 10.1161/CIRCEP.108.795906
11. Tarakji KG, et al. Antibacterial Envelope to Prevent Cardiac Implantable Device Infection. *N Engl J Med* 2019; 380(20): 1895–1905. DOI: 10.1056/NEJMoa1901111
12. Mimoz O, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine–alcohol versus povidone iodine–alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *The Lancet* 2015; 386(10008): 2069–2077. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00244-5
13. Saeed O, et al. Rate of cardiovascular implantable electronic device (CIED) re-extraction after recurrent infection. *Pacing Clin Electrophysiol* 2014; 37(8): 963–8. DOI: 10.1111/pace.12407
14. Chew D, et al. Timing of device reimplantation and reinfection rates following cardiac implantable electronic device infection: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019; 9(9): e029537. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-029537
15. Diemberger I, et al. Predictors of long-term survival free from relapses after extraction of infected CIED. *Europace* 2018; 20(6): 1018–1027. DOI: 10.1093/europace/eux121
16. El-Chami MF, et al. Incidence and outcomes of systemic infections in patients with leadless pacemakers: Data from the Micra IDE study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42(8): 1105–1110. DOI: 10.1111/pace.13752
17. Vamos M, et al. MICRA Leadless Pacemaker on Autopsy. *JACC Clin Electrophysiol* 2016; 2(5): 636–637. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.014
18. Kypta A, et al. Complete encapsulation of a leadless cardiac pacemaker. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(1): 94. DOI: 10.1007/s00392-015-0929-x