

INFEZIONE DEL PACEMAKER E DELL'ICD: UN PROBLEMA IN ESPANSIONE?

M. G. Bongiorno, A. Di Cori

**UO Malattie Cardiovascolari 2, Ospedale Santa Chiara,
Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa.**

A livello mondiale, si contano circa 3.25 milioni di PaceMaker (PM) e 180.000 defibrillatori (ICD) impiantati e funzionanti¹. Ogni anno, infatti, vengono impiantati circa 400.000-500.000 PM, con 200 impianti per milione di abitanti nel Regno Unito, 420 per milione di abitanti negli Stati Uniti, fino ad un massimo di 600 per milione di abitanti nel Belgio². In Italia il numero degli impianti raggiunge i 300 per milione di abitanti. Negli ultimi anni si è inoltre osservato un significativo incremento del numero di impianti sia in Europa che negli USA, specialmente come conseguenza di più attente politiche di prevenzione della morte cardiaca improvvisa. Come tutte le protesi tuttavia, i dispositivi elettrici impiantabili sono soggetti a rischio di sovrainfezione, con possibili ripercussioni in termini di qualità e quantità di vita³⁻⁸.

Gli ultimi dati, inoltre, sembrano suggerire una significativa modificazione dei trend epidemiologici, parallelamente all'incremento del numero di impianti e all'invecchiamento della popolazione.

Epidemiologia

Tra il 1997 e il 2004 l'impianto di dispositivi elettrici negli USA ha visto un incremento del 19% per i PM e del 60% per gli ICD. Sebbene il numero assoluto rimanga maggiore per i PM, l'incremento relativo più consistente è stato osservato per gli ICD, anche in accordo all'estensione dell'indicazione in prevenzione primaria. L'incremento si è inoltre caratterizzato per l'utilizzo di protesi più complesse, come i dispositivi bi-camerale e bi-ventricolari, che implicano, oltre a tempi di impianto più lunghi e a procedure più articolate, anche l'utilizzo di una quota maggiore di hardware.

In genere il 70% dei portatori presenta un'età maggiore di 65 anni ed ha almeno una comorbidità associata, dato questo in linea con quanto già pubblicato nella survey dell'Olmsted County relativamente alle comorbidità associate

del paziente anziano. Non a caso, rispetto a quanto emerso da studi osservazionali degli anni '90, i pazienti di oggi sembrano essere più anziani e affetti, in media, da 2 comorbidità, come l'insufficienza renale cronica e la BPCO, e spesso presentano forme multiple di antibiotico-resistenza.

Pertanto, l'aumento del numero degli impianti associato all'aumentata fragilità del paziente, crea le condizioni ideali per una maggiore incidenza di complicanze infettive associate.

Tali complicanze infettive si presentano per lo più come locali, con un restante 10% di infezioni tuttavia sistemiche (con e senza endocardite). Nonostante il miglioramento tecnologico, infatti, se si fa eccezione per la riduzione degli eventi osservata al passaggio dagli impianti addominali (3%) a quelli prepettorali (0.5%), l'incidenza di infezioni è andata progressivamente aumentando, con un tasso di 1.37/1.000 device anno per le forme locali e 1.14/1.000 device anno per le forme sistemiche. Parallelamente, si è assistito ad un aumento vertiginoso dei ricoveri ospedalieri correlati e della mortalità nelle forme non trattate.

Infezioni legate a dispositivi elettrici impiantabili

Dal punto di vista classificativo, le complicanze infettive, che presentano un'incidenza estremamente variabile tra le varie casistiche, dallo 0.5% al 12.6%³⁻⁸, possono manifestarsi con localizzazioni extravascolari (sistema tasca-generatore), intravascolari (cateteri) o combinate.

Infezione locale

Le infezioni locali si manifestano con segni di flogosi locali quali tumefazione, eritema e dolore, talora associati a formazione di ascessi che possono evolvere in processi di fistolizzazione; meno frequentemente è possibile osservare erosioni cutanee che determinano deiscenza degli elettrocateri e/o del generatore. Normalmente sono assenti febbre ed altri segni di interessamento sistemico. Dal punto di vista clinico evolutivo, l'andamento è in genere cronico e la prognosi quoad vitam sostanzialmente conservata; il problema e la necessità di trattamento sono quindi legate soprattutto alla scarsa qualità di vita.

Tuttavia, non è possibile escludere che l'infezione a livello della tasca del generatore possa dar luogo ad una contaminazione per contiguità, estendendosi alla porzione intravascolare del catetere. Le infezioni locali della tasca infatti possono essere associate ad endocardite infettiva dal 25% al 55% dei casi.

Infezione sistemica

L'infezione degli elettrocateri rappresenta una condizione differente dall'infezione locale in sede di tasca, per quanto riguarda il quadro clinico e le implicazioni prognostiche. Il processo infettivo infatti, interessando il sistema intravascolare, determina generalmente uno stato di sepsi. L'infezione in genere avviene per via metastatica, con partenza da un focolaio infettivo primario (tasca infetta, infezioni genito-urinarie ricorrenti, patologie gastro-intestinali ricorrenti, procedure diagnostico-terapeutiche ad elevata carica batteriemia). Non è infrequente che la formazione di vegetazioni possa presentarsi come una complicanza di un'infezione locale di tasca trascurata o in cui è stata pro-

tratta la terapia antibiotica con sviluppo di specie resistenti. La contaminazione per contiguità permette la formazione di vegetazioni di dimensioni variabili lungo tutto il decorso dell'elettrocattetero, dal sito di ingresso (vena succlavia, anonima, cava superiore) fino in ventricolo destro, con frequenti aderenze intracardiache (parete atriale, seno coronarico, valvola tricuspide). Il quadro clinico si caratterizza spesso per i segni ed i sintomi tipici dell'infezione sistemica, con accessi ricorrenti di febbre ($>39^{\circ}$), brividi scuotenti, sudorazione e fasi di defervescenza⁹. Gli esami emato-chimici dimostrano in genere anemia ipocromica-microcitica, leucocitosi, incremento degli indici di flogosi e delle proteine di fase acuta. Multiple emocolture dovrebbero essere inviate durante gli accessi febbrili per l'identificazione dell'agente patogeno.

È raccomandata, inoltre, l'esecuzione di un esame ecocardiografico (trans-toracico, transesofageo o intravascolare) per l'identificazione e la caratterizzazione dimensionale delle vegetazioni. La diagnosi di endocardite viene posta mediante l'applicazione dei criteri di Duke modificati. La diagnosi differenziale include tutte le condizioni patologiche caratterizzate da focolai settici in grado di determinare batteriemie, inclusi gli ascessi in sede di tasca fistolizzata con il compartimento intravascolare. L'identificazione del focolaio settico è di fondamentale importanza per ottenere la rimozione della causa e la guarigione: nei casi più complessi, in presenza di un quadro clinico-sintomatologico sospetto ma in assenza di riscontro ecografico di vegetazioni (infezione sistemica occulta) la scintigrafia con leucociti radio-marcati e l'ecografia cardiaca intravascolare possono rivelarsi strumenti preziosi¹. L'andamento evolutivo è variabile, con prognosi infausta nella stragrande maggioranza dei casi (fino al 66%) con e senza terapia antibiotica. Pertanto, in accordo con le attuali Linee Guida, la rimozione degli elettrocatteteri è necessaria in tutti i pazienti, anche in quelli anziani o comunque ad alto rischio procedurale (classe I^a)¹⁰.

“TIMING” e trattamento delle infezioni dei dispositivi elettrici impiantabili

Dal punto di vista evolutivo, il sito di localizzazione dell'infezione presenta implicazioni estremamente diverse dal punto di vista prognostico, potendo delineare quadri clinici estremamente variabili, dall'infezione locale alla sepsi da endocardite su elettrocatteteri. Pertanto, la gestione cardiologica del paziente e della protesi, ed il “timing” procedurale devono tenere significativamente conto della diagnosi clinica all'ammissione.

Gestire le complicanze infettive rappresenta una situazione complessa e difficile, tale da configurare negli ultimi vent'anni una vera e propria sottospecialità interventistica. A differenza delle altre complicanze chirurgiche tardive, legate ai dispositivi elettrici impiantabili, in cui la conservazione dell'asepsi consente di prendere in considerazione revisioni loco-regionali (con sostituzione o meno del generatore), con conservazione del sito di ingresso (preservazione degli elettrocatteteri), in corso di infezione della protesi, una volta perduta la sterilità del sistema organismo-dispositivo, se si vuole ottenere una guarigione completa, è necessario procedere con una completa rimozione del sistema di stimolazione-defibrillazione.

Il trattamento si presenta complesso e articolato, e schematicamente può essere strutturato in tre momenti: il trattamento antibiotico, la revisione o ri-

mozione (chirurgica o transvenosa) della protesi ed infine l'eventuale reimpianto di un nuovo dispositivo.

1. Terapia antibiotica

Le comuni esperienze multicentriche hanno chiaramente dimostrato l'inefficacia della sola terapia medica nell'ottenere la guarigione completa; infatti, nonostante i talora accettabili risultati precoci, la sospensione della terapia si accompagna a frequenti ricorrenze, spesso da parte di batteri pluri-resistenti. Gli obiettivi sono generalmente due: il controllo del processo infettivo-infiammatorio della tasca (i.e. cellulite), in caso di infezione locale, ed il controllo della sepsi, in caso di infezione sistemica (con o senza endocardite documentata).

In mancanza di isolamento colturale, si consiglia generalmente di iniziare con un antibiotico a largo spettro, per os, in caso di infezione locale, e endovena, in caso di infezione sistemica. In quest'ultimo caso, sarebbe consigliabile iniziare con somministrazione sistemica intra-ospedaliera di vancomicina o teicoplanina (efficaci verso la stragrande maggioranza dei gram positivi), e introducendo successivamente antibiotici mirati sulle analisi colturali effettuate sugli elettrocateri rimossi. In presenza di sospetta infezione da gram negativi, viene di solito associata la gentamicina. La durata della terapia antibiotica pre e post-espanto dovrebbe essere valutata in base al tipo di infezione e alle condizioni cliniche del paziente.

2. Trattamento chirurgico

Nel corso degli anni ottanta, prima cioè dell'avvento delle tecniche di rimozione percutanea a bassa mortalità, in presenza di infezione locale, le difficoltà legate alla rimozione degli elettrocateri (conseguenti al processo fibrotico intravascolare di incapsulamento), la prognosi quoad vitam conservata e l'elevata mortalità conseguente alla rimozione chirurgica, suggerivano che ogni tentativo venisse effettuato nella speranza di preservare il sito cronico di impianto e gli elettrocateri. L'inefficacia di tale approccio ha portato, negli anni novanta, allo sviluppo e all'affinamento di tecniche di rimozione transvenosa percutanea con alte percentuali di successo e bassa mortalità, e ha esteso l'indicazione alla rimozione completa non solo in presenza di sepsi ma anche in presenza di infezione locale recidivante (classe I^a)¹⁰.

L'elevata mortalità e la percentuale di complicanze legata alle tecniche di rimozione chirurgica, hanno portato allo sviluppo di metodologie transvenose che, in considerazione dell'elevata percentuale di successi e del contenuto numero di complicanze, rappresentano ad oggi il "gold standard" per la rimozione delle protesi elettriche impiantabili¹⁰. Le procedure di rimozione transvenosa generalmente sono eseguite in anestesia locale, sotto controllo fluoroscopico, e prevedono, in caso di inefficacia della trazione manuale, l'utilizzo di dilatatori meccanici o "powered" (laser e con radiofrequenza)^{12,13} ed approcci venosi multipli (sito di ingresso, vena giugulare, vena femorale)¹⁴.

Introdotta da Byrd et al.¹¹⁻¹³ nella seconda metà degli anni '80, rimane ancora la tecnica più diffusamente utilizzata in tutto il mondo. Essa consiste nella dissezione delle aderenze mediante l'utilizzo di dilatatori (sheaths), ossia di "manicotti" di vario diametro che avanzano lungo il corpo dell'elettrocatero mentre questo viene mantenuto in tensione. Il loro utilizzo permette di ledere

le aderenze e di progredire fino alla punta dell'elettrocattetero.

L'estrazione dei cateteri, nonostante l'elevata percentuale di successi, rimane tuttavia una procedura potenzialmente pericolosa, con possibili complicanze quali la mancata estrazione di un catetere infetto, la riduzione della gittata cardiaca, fratture dei cateteri e migrazione di frammenti nel sistema vascolare, avulsione di vene e di tessuto miocardico (muscolo, valvola tricuspide), rottura delle vene e della parete cardiaca con conseguenti emotorace, tamponamento e morte.

Conclusioni

Dai dati presenti in letteratura emerge che le infezioni, siano esse locali che sui cateteri o sistemiche, hanno un tasso che varia dallo 0.5% al 12%. In assenza di espianto, la mortalità può raggiungere il 66%, riducendosi al 24-28% in caso di rimozione del sistema di stimolazione. In particolare, in presenza di un'infezione che interessi l'apparato di stimolazione, sia esso PM o ICD, la terapia conservativa con antibiotico, revisione o plastica della tasca ha dato risultati assai deludenti che portano, per l'elevato tasso di recidiva, ad interventi ripetuti, ospedalizzazioni prolungate e quindi ad un innalzamento dei costi gestionali. È ormai opinione comune nella letteratura scientifica che il metodo più efficace per eradicare qualsiasi infezione correlata al dispositivo o le complicanze derivanti dal malfunzionamento consista nella rimozione completa del sistema¹⁵⁻¹⁹. Le tecniche attuali di rimozione per via transvenosa, rappresentano ad oggi il "gold standard", consentendo elevate percentuali di successo con una bassa percentuale di complicanze. Esistono diversi approcci endovascolari per l'estrazione dei cateteri, e la possibilità di averli a disposizione tutti e di associarli rende la metodica ancor più efficace e sicura. La rimozione della protesi di per sé non può ritenersi tuttavia sufficiente per un'adeguata gestione del paziente. Una gestione complessa e articolata, che combini diverse competenze specialistiche (cardiologo clinico, cardiologo interventista, infettivologo), è auspicabile per una valutazione ottimale delle scelte terapeutiche farmacologiche e non, e per la scelta del timing ottimale di espianto ed eventuale reimpianto della protesi.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *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; 133:604-8
- 2) *Eggimann P, Waldvogel F.* Pacemaker and defibrillator infections. In: Waldvogel F, Bisno AL, eds. *Infections associated with indwelling medical devices.* Washington, DC: American Society for Microbiology Press 2000; 247
- 3) *Lai KK, Fontecchjo SA.* Infections associated with implantable cardioverter defibrillators placed transvenously and via thoracotomies: epidemiology, infection control, and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27:265-9
- 4) *Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE.* Nonvalvular infections of the cardiovascular system. *Ann Intern Med* 1994; 121:219-30

- 5) *Bluhm GL*. Pacemaker infections. A 2-year follow-up of antibiotic prophylaxis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 19:231-5
- 6) *Frame R, Brodman RF, Furman S, Andrews CA, Gross JN*. Surgical removal of infected transvenous pacemaker leads. *Pacing Clin Electrophysiol* 1993; 16:2343-8
- 7) *Hill PE*. Complications of permanent transvenous cardiac pacing: a 14-year review of all transvenous pacemakers inserted at one community hospital. *Pacing Clin Electrophysiol* 1987; 10 (3 Pt 1):564-70
- 8) *Smith PN, Vidaillet HJ, Hayes JJ, et al*. Infections with nonthoracotomy implantable cardioverter defibrillators: can these be prevented? Endotak Lead Clinical Investigators. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21 (1 Pt 1):42-55
- 9) *Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al*. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104:1029-33
- 10) *Wilkoff BL, Love CJ, Byrd CL, et al*. Transvenous Lead Extraction: Heart Rhythm Society Expert Consensus on Facilities, Training, Indications, and Patient Management. *Heart Rhythm* 2009; 7:1085-1104
- 11) *Byrd CL*. In: *Ellenbogen, Kay, Lau, Wilkoff*. Clinical cardiac pacing, defibrillation, and resynchronization therapy. Philadelphia: Saunders Elsevier 2007; 855-930
- 12) *Byrd CL, Wilkoff BL, Love CJ, Sellers TD, Reiser C*. Clinical study of the laser sheath for lead extraction: the total experience in the United States. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25:804-8
- 13) *Byrd CL, Schwartz SJ, Hedin NB, Goode LB, Fearnot NE, Smith HJ*. Intravascular lead extraction using locking stylets and sheaths. *Pacing Clin Electrophysiol* 1990; 13 (12 Pt 2): 1871-5
- 14) *Bongiorni MG, Soldati E, Zucchelli G 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. *Eur Heart J* 1998; 29(23):2886-93
- 15) *Borek PP, Wilkoff BL*. Pacemaker and ICD leads: Strategies for long-term management. *J Interv Card Electrophysiol* 2008 Oct; 23(1):59-72
- 16) *Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH, et al*. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1851-9
- 17) *Bohm A, Banyai F, Preda I, et al*. The treatment of septicemia in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19:1105-11
- 18) *Tascini C, Bongiorni MG, Gemignani G, et al*. Management of cardiac device infections: a retrospective survey of a non surgical approach combining antibiotic therapy with transvenous removal. *J Chem* 2006; 18(2):157-163
- 19) *Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al*. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95:2098-107