

Diagnosi e terapia delle infezioni dei dispositivi elettronici cardiaci impiantabili (CIED): raccomandazioni di un gruppo di studio

Management of cardiac implantable electronic device infections: recommendations from a study panel

Emanuele Durante-Mangoni¹, Sergio Carbonara², Carmelo Iacobello³, Marie-Françoise Tripodi¹, Anna Carretta⁴, Vincenzo Caprioli⁵, Pierluigi Pellegrino⁶, Matteo Di Biase⁶, Stefano Favale⁷, Teresa Antonia Santantonio⁴, Silvano Esposito⁸, Gianantonio Nappi⁵, Gioacchino Angarano², Riccardo Utili¹

¹Cattedra di Medicina Interna, Seconda Università di Napoli ed U.O.C. Medicina Infettivologica e dei Trapianti, AORN dei Colli - Monaldi, Napoli, Italy;

²Cattedra e U.O.C. di Malattie Infettive, Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria "Policlinico", Bari, Italy;

³U.O. Malattie Infettive, AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania, Italy;

⁴U.O.C. Malattie Infettive, Ospedali Riuniti ed Università di Foggia, Italy;

⁵Cattedra di Cardiocirurgia, Seconda Università di Napoli ed U.O.C. Cardiocirurgia Generale e dei Trapianti, AORN dei Colli - Monaldi, Napoli, Italy;

⁶S.C. Cardiologia Universitaria, Ospedali Riuniti, Foggia, Italy;

⁷Cattedra ed U.O.C. Cardiologia, Azienda Mista Ospedaliero-Universitaria "Policlinico", Bari, Italy;

⁸U.O.D. Medicina Infettivologica, AOU San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona, Salerno, Italy

INTRODUZIONE

Le infezioni dei Dispositivi Elettronici Impiantabili Cardiaci (CIED) rappresentano una condizione clinica emergente. Si registra attualmente una sproporzione tra il progressivo incremento del numero di impianti di CIED e l'aumento, molto maggiore, dei casi di infezione degli stessi [1].

Ciò è dovuto all'espansione delle indicazioni all'impianto di CIED, alla elevata età media dei pazienti (circa 70 anni), peraltro spesso caratterizzati da plurime comorbidità, all'aumento delle procedure più complesse, quali l'impianto di defibrillatori e stimolatori tricamerale e alla diffusione sul territorio di centri di elettrostimolazione che non hanno ancora maturato adeguata esperienza.

Nelle diverse casistiche, l'endocardite su CIED ha oggi un ruolo emergente, e la sua prevalenza è passata in alcuni centri da meno del 5% ad

oltre il 30% dei casi negli ultimi dieci anni. La gestione clinica di questi pazienti è complessa e richiede lo sforzo interdisciplinare di più medici esperti.

La terapia si basa su una attenta somministrazione di antibiotici e sulla rimozione dell'intero dispositivo protesico.

Pertanto, alcuni centri dell'Italia Meridionale, che hanno accumulato notevole esperienza nella gestione medica e nell'estrazione percutanea dei CIED negli ultimi anni, si sono riuniti per mettere a confronto le proprie esperienze. Considerata la complessità del tema e la sua interdisciplinarietà, questo gruppo di studio ha sentito il bisogno di raccogliere in maniera organica l'esperienza acquisita e stilare raccomandazioni sulla gestione dei pazienti adulti con infezione e/o endocardite su CIED. Specifici aspetti scientifici relativi alle casistiche studiate saranno oggetto di altre pubblicazioni, in preparazione o in corso di stampa.

Come riconoscere il paziente con infezione di un Dispositivo Elettronico Impiantabile Cardiaco (CIED)

La recente rivisitazione delle casistiche personali da parte del gruppo di studio che propone queste raccomandazioni indica che i pazienti con infezione di un CIED sono oggi prevalentemente rappresentati da maschi anziani, portatori di defibrillatore (AICD) bicamerale o bi-ventricolare o di *pacemaker* (PMK) bicamerale, con segni e sintomi clinici spesso di modesta entità quali febbre, tumefazione o deiscenza o secrezione dalla tasca di alloggiamento sottocutaneo del CIED, lievi alterazioni bio-umorali e segni indiretti di compromissione funzionale cardiaca ed attivazione della fibrinolisi. In circa un quarto dei casi di endocardite su CIED la febbre non è presente né in anamnesi prossima né al momento della valutazione. Più spesso, tuttavia, i pazienti presentano picchi febbrili preceduti da brivido che recedono spontaneamente o con terapia antibiotica empirica e che poi ricorrono periodicamente. In un numero più limitato di casi si osservano forme acute con febbre persistente che si accompagna alle manifestazioni proprie della sepsi grave. L'esordio dei sintomi può risalire tipicamente a diverse settimane fino a molti mesi prima della diagnosi effettiva e spesso sono presenti segni di impegno flogistico delle vie respiratorie. Le vegetazioni associate ad endocardite su CIED sono tipicamente maggiori di 1 cm e spesso superano i 2 cm di lunghezza massima, probabilmente in ragione del loro sviluppo in un distretto circolatorio venoso a bassa pressione. Infine, si

tratta in genere di pazienti con importanti comorbidità cardio-respiratorie e dismetaboliche. Un importante e frequente elemento che deve far sospettare tempestivamente l'infezione del CIED è una storia clinica di febbre sensibile alla terapia antibiotica ma ricorrente alla sua sospensione.

Classificazione delle infezioni dei CIED

Una classificazione analitica delle diverse forme cliniche di infezione di CIED è riportata in Tabella 1.

Fattori di rischio per infezione di un CIED

Si distinguono fattori di rischio relativi al paziente, al dispositivo, alla procedura di impianto e all'operatore (Tabella 2) [2, 3]. Tra i primi vi sono uno stato di immunosoppressione (età avanzata, neoplasie, trattamento corticosteroido), la presenza di comorbidità mediche (insufficienza renale cronica, emodialisi, scompenso cardiaco cronico, diabete mellito, cirrosi epatica, processi infettivi attivi e/o accertati prima dell'impianto, presenza di focolai infettivi del cavo orale e/o parodontopatia cronica), e precedenti interventi di sostituzione del generatore per esaurimento dello stesso (aumento del rischio di 3 volte). I fattori di rischio correlati al dispositivo sono rappresentati dalla presenza di 2 o più cateteri endocavitari o di un defibrillatore.

Tra i fattori correlati alla procedura vi sono l'uso di un *pace-maker* temporaneo, il re-intervento precoce, l'impianto in emergenza/urgenza, un intervento più complesso, interventi di

Tabella 1 - Presentazioni cliniche di infezione di CIED

<i>Forma clinica</i>	<i>Manifestazioni principali</i>
Infezione di tasca	eritema, tumefazione, fluttuazione, fistola secernente, erosione cute, fuoriuscita generatore
Infezione di tasca con batteriemia senza endocardite	puntate febbrili, emocolture occasionalmente positive
Infezione della tasca con endocardite su CIED	febbre intermittente o continua, con emocolture costantemente positive, vegetazioni
Endocardite su CIED e/o valvola tricuspide, senza infezione della tasca	emocolture costantemente positive, vegetazioni
Endocardite valvolare su cuore sinistro senza coinvolgimento del CIED	vegetazioni su cuore sinistro ma non su tricuspide o CIED, emocolture costantemente positive
Batteriemia da <i>Staphylococcus aureus</i> in portatore di CIED	assenza di altri foci evidenti di infezione e che si risolve con l'estrazione del CIED

up-grading da PMK ad ICD o a resincronizzazione bi-ventricolare (CRT), esami emodinamici precedenti o concomitanti ed una errata profilassi antibiotica perioperatoria. Inoltre, una precedente terapia anticoagulante orale è un fattore di rischio aggiuntivo per la più frequente incidenza di ematoma della tasca post-impianto o dopo sostituzione: l'ematoma, infatti, comporta spesso la necessità di un intervento di evacuazione dello stesso con possibile inoculazione nella tasca di microrganismi cutanei; esso inoltre può ritardare la guarigione della ferita chirurgica che si può infettare.

Tra i fattori di rischio operatore-dipendenti, si riconoscono una minore esperienza casistica, una scarsa aderenza alle procedure chirurgiche di asepsi e la condivisione di sale operatorie di diversa specialità.

Raccomandazioni

1. In occasione dell'impianto o della revisione del CIED, e successivamente a tali procedure, devono essere individuati e possibilmente eliminati i fattori di rischio per infezione.
2. Una infezione del CIED deve essere sospettata ed indagata con appropriati esami diagnostici ogni volta che compare febbre di origine non chiara, anche in assenza di evidenze locali di infezione.
3. I pazienti a rischio devono essere istruiti accuratamente

sulla necessità di rivolgersi prontamente ad uno specialista (internista, cardiologo o infettivologo) in presenza di manifestazioni sistemiche o locali compatibili con una infezione del CIED.

Eziologia

Gli stafilococchi sono i microrganismi più frequentemente responsabili della infezione dei CIED (circa 70%-80% dei casi), sia nelle forme limitate alla tasca che nelle endocarditi su cateteri [4]. Tra questi, prevalgono lo *Staphylococcus epidermidis* e gli altri stafilococchi coagulasi negativi (CoNS), seguiti dallo *S. aureus*. I CoNS popolano abitualmente la cute ed esprimono numerosi fattori di adesione che facilitano la colonizzazione dei dispositivi protesici e la formazione sulla loro superficie del biofilm batterico. Il biofilm consente a questi microrganismi di evadere i meccanismi di difesa antimicrobica dell'ospite e limitare la penetrazione e, di conseguenza, l'attività dei farmaci antimicrobici.

Tra gli stafilococchi responsabili di infezione dei CIED, la prevalenza di meticillina-resistenza (MR) riportata varia a seconda delle diverse casistiche (circa 50%-60% per i CoNS e 20%-30% per *S. aureus*) ed in Italia sembra attestarsi intorno al 30% (Studio Endocarditi Italiano, dati preliminari).

Lo *S. aureus* è attualmente il principale respon-

Tabella 2 - Principali fattori di rischio per infezione di CIED.

Relativi al paziente	Relativi al dispositivo	Relativi alla procedura	Relativi all'operatore
Immunocompromissione	Presenza di ≥ 2 elettrocateri	Mancata o errata profilassi antibiotica	Minore esperienza casistica
Diabete mellito	Presenza di defibrillatore		Maggiore durata dell'intervento
Insufficienza renale/emodialisi		Ematoma della tasca	Sala operatoria non dedicata
Scompenso cardiaco cronico		Uso di un pace-maker temporaneo	
Cirrosi epatica		Re-intervento precoce o revisione	
Neoplasie		Impianto in emergenza/urgenza	
Terapia anticoagulante		Concomitanti esami emodinamici	
Febbre 24 h prima impianto		Sostituzione del generatore scarico	
Febbre dopo l'impianto		<i>Up-grading</i> ad AICD o a CRT	
Focolai infettivi attivi			
Parodontopatia			

sabile di batteriemie da catetere venoso centrale ed è in grado di aderire e colonizzare il *device* anche in corso di batteriemia secondaria a procedure invasive non correlate al CIED.

Altri possibili patogeni responsabili di infezioni dei CIED sono rappresentati da corinebatteri, *Propionibacterium acnes*, peptococchi, bacilli Gram-negativi incluso lo *Pseudomonas aeruginosa* e le candide. Ugualmente poco frequenti (<5%) sono le infezioni streptococciche. In alcuni casi l'infezione del CIED può essere polimicrobica. Il *P. acnes* può essere presente come copatogeno assieme agli stafilococchi, ma può essere identificato solo se la coltura viene mantenuta in incubazione oltre i 7 giorni [5]. Circa il 10% dei casi di infezione dei CIED sono a colture negative, quasi sempre a causa di una precedente terapia antibiotica.

La netta prevalenza degli stafilococchi in tutte le casistiche di infezione dei CIED, così come la conoscenza della epidemiologia locale di ciascun centro, sono elementi importanti ed utili al fine di ottimizzare i protocolli di trattamento, in particolar modo per quanto attiene alla terapia antibiotica empirica iniziale e quella dei casi a colture negative.

Diagnostica microbiologica

Emocolture prima della terapia antibiotica

In presenza di sospetta infezione di un CIED, è obbligatorio ottenere subito almeno due set di emocolture, prima di iniziare il trattamento antibiotico, anche in assenza di febbre. È opportuno ottenere, per ciascun set, campioni per incubazione sia in aerobiosi che in anaerobiosi. La modalità di ottenimento delle emocolture deve conformarsi alle linee guida correnti [6, 7]. In particolare, si raccomanda di effettuare i prelievi in asepsi (10 ml di sangue per flacone). Se la terapia antibiotica è già in corso al momento della prima valutazione, essa dovrebbe essere sospesa, in particolare quando inefficace, e le emocolture dovrebbero essere ottenute dopo un adeguato intervallo temporale (*wash out* antibiotico) che dipende dall'emivita dell'antibiotico precedentemente assunto e dallo stato clinico del paziente. Talora l'interpretazione dei risultati delle emocolture non è agevole. Ad esempio, è da considerarsi dubbio il valore diagnostico di una singola emocoltura positiva per stafilococchi coagulasi-negativi, sebbene questa classe di microrganismi sia quella più prevalente nelle infezioni e nelle endocarditi su CIED.

Per la diagnosi di infezione da stafilococchi coagulasi-negativi è necessario ottenere 2 o 3 emo-

colture positive con uguale antibiotipo. La presenza di uno stesso batterio in almeno 2 emocolture eseguite a distanza di 12-24 ore rappresenta un criterio diagnostico di endocardite. In caso di isolamento batterico da una singola emocoltura, la distinzione tra endocardite, batteriemia transitoria o contaminazione viene effettuata in base a criteri ecocardiografici, microbiologici e clinici. L'isolamento anche in una sola emocoltura di patogeni tipici per endocardite (Stafilococco aureo, enterococchi o Streptococchi viridanti) è significativo della presenza di infezione in un portatore di CIED. L'isolamento di uno stafilococco coagulasi-negativo da un solo prelievo in un paziente sottoposto a più emocolture non ha valore diagnostico. Se tuttavia lo stesso germe con uguale antibiotipo è ritrovato anche nella coltura del *device* espianato esso potrebbe essere considerato responsabile della infezione del CIED. In caso di emocolture ripetutamente negative bisogna interpretare con cautela il risultato di eventuale positività delle colture dei cateteri estratti perché potrebbero essere stati contaminati durante la procedura di estrazione percutanea. Pertanto tale risultato non rappresenta criterio certo di endocardite.

Coltura dalla tasca pre-espianato

La coltura di materiale dalla tasca di alloggiamento di un CIED è molto spesso necessaria per una accurata definizione diagnostica microbiologica. Le modalità di esecuzione della coltura dalla tasca sono controverse, potendo essere tale procedura foriera di errori diagnostici [8]. Essa deve essere eseguita sempre in condizioni di massima asepsi, preferibilmente in camera operatoria, al fine di scongiurare l'inoculazione di microrganismi dall'esterno e la contaminazione del materiale.

La coltura può essere eseguita inizialmente mediante aspirazione, preferibilmente eco-guidata, di una raccolta liquida della tasca o mediante tampone profondo attraverso una deiscenza o un tramite fistoloso o, in sede di intervento, mediante prelievo di un frammento di tessuto sottocutaneo esposto. La coltura del fluido raccolto dalla tasca mediante aspirazione è caratterizzata da una maggiore specificità rispetto alla coltura del materiale ottenuto mediante tampone profondo del tragitto fistoloso, il cui risultato è meno attendibile (possibile isolamento di microrganismi colonizzatori) e va interpretato con cautela, sempre con la consulenza di un infettivologo.

In analogia con quanto raccomandato nelle infezioni delle protesi ortopediche, si ritiene che la coltura del fluido della tasca di alloggiamento di un CIED infetto mediante aspirazione ecoguidata sia una procedura efficace e utile per identificare tempestivamente il patogeno responsabile, purché eseguita in condizioni di massima asepsi.

Coltura del materiale protesico espantato

Quando un CIED viene espantato, è obbligatorio eseguire un esame colturale dalla tasca (preferibilmente da raccolta fluida o biopsia dei tessuti della tasca) ed una coltura dei cateteri estratti [9]. Un approccio rigoroso è rappresentato dall'invio per coltura, separatamente, di un segmento prossimale e della porzione terminale endocardica di ciascun catetere rimosso. Mentre il fluido può essere inviato in laboratorio dopo essere stato introdotto sterilmente in una provetta contenente terreno di trasporto, i frammenti di tessuto sottocutaneo e le porzioni dei cateteri devono essere collocati in recipienti sterili distinti e fatti pervenire al laboratorio di microbiologia nel più breve tempo possibile. È auspicabile che il catetere venga estratto mentre è ancora alloggiato nella cannula di estrazione per evitare che questo si contamini al passaggio attraverso la tasca infetta. Inoltre, è necessario che nel corso della estrazione si presti la massima attenzione alla possibile contaminazione dall'esterno (mani operatore, campo operatorio) del catetere stesso. A tal fine si raccomanda che l'operatore indossi nuovi guanti sterili al momento dell'estrazione degli elettrocateteri (vedi anche *Modalità di espianto*).

Inoltre, sui CIED espantati ove disponibile, analogamente a quanto effettuato per altre infezioni protesiche, si potrebbe adottare la procedura di identificazione microbiologica attraverso la Multiplex PCR [10]. Questa non solo aumenterebbe le probabilità di identificazione del patogeno, anche in pazienti pretrattati con antibiotici, ma potrebbe facilitare la diagnosi delle infezioni polimicrobiche, spesso sospettate ma difficili da accertare.

Emocolture di follow-up

L'effettuazione di emocolture di controllo o sorveglianza dopo l'inizio della terapia antibiotica e durante tutto il decorso dell'infezione di un CIED riveste una importanza notevole. In presenza di un iniziale isolamento microbiologico attendibile, una sola emocoltura di sorveglianza dovrebbe essere ottenuta ogni 24-48 ore do-

po l'inizio del trattamento fino alla dimostrata persistente negativizzazione della batteriemia. Similmente, è necessario ottenere una o più emocolture di sorveglianza dopo la rimozione del dispositivo e di tutto il materiale protesico al fine di escludere una persistente batteriemia secondaria a localizzazione endovascolare o extravascolare alternativa al CIED (strutture cardiache native, valvole protesiche del cuore sinistro, altre sedi). Infine, è indicata l'esecuzione di una o più emocolture a distanza di 4-6 settimane dal termine del trattamento antibiotico al fine di sancire l'effettiva guarigione dell'infezione (*test of cure*), a prescindere dall'effettiva rimozione di parte o di tutto il dispositivo protesico.

Raccomandazioni

1. In tutti i pazienti con sospetta infezione di CIED è necessario ottenere prima dell'inizio di una terapia antibatterica almeno 2-3 coppie di emocolture (aerobi/anaerobi).
2. I prelievi per emocolture vanno effettuati comunque, anche in assenza di febbre.
3. Negli adulti, prelevare 10 mL di sangue per ciascuna bottiglia di emocoltura.
4. Effettuare i prelievi in condizioni accurate di sterilità da una vena periferica piuttosto che da linee venose centrali.
5. All'espianto di un CIED potenzialmente infetto, eseguire coltura della punta degli elettrocateteri e di campioni di tessuto dalla tasca del generatore ed esame batterioscopico con colorazione di Gram.
6. L'aspirazione percutanea della tasca del generatore anche se non consigliata routinariamente dalla linee guida per la possibilità di falsi positivi e per il rischio di inoculare germi nella tasca stessa, può essere presa in considerazione in casi individuali che presentino franche raccolte purulente. Essa deve essere effettuata in assoluta asepsi.

Diagnostica ecocardiografica

I pazienti con segni locali di infezione di un CIED (tumefazione della tasca, eritema o erosione della cute sovrastante, formazione di una fistola secernente) associati o meno a febbre, con emocolture positive o negative per recente terapia antibiotica devono eseguire un ecocardiogramma per accertare la presenza di una endocardite su CIED. Un esame ecografico dei tessuti molli, con sonda lineare, può permettere di identificare una raccolta nella sede di alloggiamento del generatore e guidare nella sua evacuazione percutanea per l'esame colturale del liquido drenato.

Ruolo del TTE e del TEE

L'ecocardiogramma trans-toracico (TTE) ha una minore sensibilità diagnostica nel rivelare la presenza di vegetazioni endocarditiche rispetto all'ecocardiogramma trans-esofageo (TEE). Ciò è particolarmente vero nei soggetti anziani (i più frequenti portatori di CIED), nei portatori di protesi valvolari biologiche o meccaniche, e nei pazienti con elevata impedenza acustica del torace (enfisema, obesità) casi nei quali il TEE è senz'altro da preferire. Il TEE è particolarmente indicato nelle infezioni da *Staphylococcus aureus*, perché rivela meglio la formazione di ascessi, e consente di studiare meglio gli elettrocateri, la vena cava superiore, la valvola tricuspide, ma anche il possibile coinvolgimento delle strutture del cuore sinistro. Si raccomanda pertanto che, laddove possibile, anche se al TTE si osservano vegetazioni sui cateteri, tutti i pazienti adulti con endocardite su CIED eseguano anche un TEE, in assenza di controindicazioni (varici esofagee, grave cervico-artrosi, malattie dell'esofago), per escludere un concomitante coinvolgimento delle valvole del cuore sinistro [2, 3].

Un importante ruolo riveste il TTE nel monitoraggio delle vegetazioni e della funzionalità cardiaca in corso di trattamento antibiotico pre e post-estrazione del CIED. In particolare, è opportuno che il paziente venga monitorato per quanto attiene al numero e alla dimensione delle vegetazioni (che nelle endocarditi su CIED sono in genere voluminose e quasi sempre maggiori di 1,5 cm) ai parametri di funzione cardiaca (in particolare delle sezioni destre) e ai livelli di pressione polmonare, allo scopo di identificare e trattare eventuali eventi embolici nel circolo arterioso polmonare. Il TTE consente di valutare, inoltre, la presenza di dissincronia e l'eventuale coesistenza di versamento pericardico. È necessario sottolineare che una massa in atrio destro in assenza di segni di infezione può rappresentare un trombo o una neoplasia. D'altra parte, l'assenza di vegetazioni certe anche al TEE non esclude in maniera assoluta l'infezione dell'elettrocaterete (possibile colonizzazione del catetere da parte di un sottile biofilm batterico).

Nuove tecniche di immagine (IVUS, PET-TC, cardio-TC)

Sebbene l'esperienza sia ancora molto limitata, nei casi dubbi (ecocardiogramma e colture non dirimenti), è possibile ipotizzare un ruolo per la PET total body nella identificazione di infezioni

della tasca o degli elettrocateri. Parimenti, l'utilizzo di altre metodiche di immagine, quali l'ecocardiogramma tridimensionale, l'ecografia intravascolare (IVUS) o la cardio-TC, potrebbero apportare un ulteriore miglioramento delle capacità diagnostiche. L'IVUS sembra avere una maggiore accuratezza rispetto al TEE nella stima della dimensione delle vegetazioni [11].

Raccomandazioni

1. *Tutti i pazienti adulti con sospetta infezione di CIED devono essere sottoposti anche a TEE per una migliore sensibilità diagnostica.*

2. *Un esame TEE negativo per vegetazioni non esclude in maniera assoluta una endocardite su CIED.*

Terapia antimicrobica

Principali molecole disponibili e loro caratteristiche

Le infezioni dei CIED sono causate prevalentemente da stafilococchi e, in misura minore, da streptococchi, enterobatteri o bacilli Gram-negativi non fermentanti. Pertanto, esse trovano negli antibiotici attivi sulla parete batterica la classe di molecole più appropriata. Gli antibiotici che possono essere utilizzati nella terapia delle infezioni dei CIED da Gram-positivi sono l'oxacillina e l'amoxicillina-acido clavulanico per i ceppi meticillina-sensibili (MS), la vancomicina, la teicoplanina e il linezolid per i ceppi meticillina-resistenti (MR), e la daptomicina sia per i ceppi MS che per quelli MR [12]. Sono invece generalmente attive nei confronti dei Gram-negativi, responsabili di infezione dei CIED, il ceftazidime, la piperacillina-tazobactam ed i carbapenemici. Nei pazienti estremamente critici, queste ultime molecole dovrebbero essere usate, in terapia empirica iniziale, in aggiunta alla terapia anti-Gram-positivi. Nelle infezioni fungine, le echinocandine stanno emergendo come farmaci di prima scelta. In generale, nel paziente critico con sepsi grave e disfunzione multiorgano è necessario utilizzare gli antimicrobici alle dosi massime possibili relativamente alla funzione renale effettiva [13]. Nella esposizione seguente, le dosi indicate si riferiscono a soggetti adulti con funzionalità renale normale (fare riferimento alla scheda tecnica di ciascun farmaco per le caratteristiche dettagliate).

L'**oxacillina** è una molecola attiva e battericida nei confronti dei ceppi di stafilococco meticillina-sensibili (MS) e degli streptococchi penicillina-sensibili. Essa presenta una elevata escrezione epatica e non richiede un significativo ag-

giustamento posologico in presenza di disfunzione renale lieve o moderata. Deve essere somministrata alla dose iniziale di 2 grammi e.v. ogni 4-6 ore, a seconda del peso corporeo [3]. Può causare epatotossicità e rash cutanei.

L'**amoxicillina-acido clavulanico** è anch'essa attiva e battericida nei confronti dei ceppi di stafilococco MS, oltre che degli streptococchi, dei corinebatteri sensibili, di *P. acnes*, di molti bacilli Gram-negativi non produttori di beta-lattamasi a spettro esteso e di numerose specie di anaerobi. È escreta per via renale e richiede una riduzione di dose in presenza di ridotta funzionalità renale. Alte dosi di acido clavulanico possono causare molto raramente tossicità epato-biliare e renale. La dose giornaliera iniziale è pari a 8,8-13,2 grammi a seconda del peso corporeo, in dosi refratte ogni 4-6 ore.

La **cefazolina** è attiva sugli stafilococchi MS ed è stata utilizzata in passato per il trattamento dell'endocardite alla dose di 2 g ogni 6 ore. Essa è poco utilizzata oggi rispetto alle penicilline resistenti alle penicillinasi, ma può rappresentare una valida alternativa a queste, nei casi di allergia ai beta-lattamici che non comprenda le cefalosporine.

La **vancomicina** è attiva nei confronti degli stafilococchi MR, mentre è meno attiva dei beta-lattamici, *in vitro* e *in vivo*, nei confronti degli stafilococchi MS. Ha attività battericida nei confronti degli streptococchi viridanti e del gruppo D (*Streptococcus bovis*), mentre è batteriostatica nei confronti degli enterococchi suscettibili. È escreta per via renale e causa frequentemente tossicità renale soprattutto se somministrata in associazione ad aminoglicosidi o altri agenti nefrotossici.

Numerosi studi hanno dimostrato l'insuccesso terapeutico della vancomicina per infezioni causate da ceppi di stafilococchi con MIC ≥ 1 mg/l [14]. In questi casi, pertanto, è opportuno considerare alternative terapeutiche in quanto per ottenere livelli sierici terapeutici sarebbe necessario utilizzare dosi eccessivamente elevate e tossiche del farmaco [15, 16]. La vancomicina è in genere somministrata alla dose di 30 mg/kg die, in 2 o 4 dosi refratte, con una dose di carico di 15-20 mg/kg. Al fine di ottimizzare le probabilità di successo terapeutico è altamente raccomandato un monitoraggio periodico delle concentrazioni sieriche di valle del farmaco, che dovrebbero essere mantenute tra 15 e 20 mg/L. Non è ad oggi provato il vantaggio dell'infusione continua rispetto a quella intermittente [15, 17].

La **teicoplanina** può essere in alcuni casi una alternativa alla vancomicina in quanto gravata da una minore nefrotossicità [18]. Ha infatti un buon profilo di tollerabilità con tossicità renale ed epatica dose-dipendente. Possiede una buona attività nei confronti dello stafilococco MR con MIC < 2 mg/L e attività batteriostatica verso gli enterococchi suscettibili. Ha perso gran parte della sua efficacia nei confronti di CoNS che mostrano frequentemente MIC ≥ 2 mg/L. È escreta per via renale e richiede una riduzione di dose in presenza di insufficienza renale. Possiede una lunga vita media per cui viene somministrata una sola volta al giorno, alla dose di 12 mg/kg die, con un carico iniziale di pari dose ogni 12 ore per le prime 3 somministrazioni. È raccomandato un monitoraggio periodico della concentrazione di valle del farmaco, che dovrebbe essere mantenuta ad almeno 20 mg/L (e comunque mai al di sotto di 10 mg/L) [19].

La **daptomicina** è un lipopeptide ciclico che agisce con meccanismo battericida non litico, creando canali per l'efflusso del potassio nella parete batterica dei Gram-positivi. Il suo spettro d'azione è simile a quello dei glicopeptidi e ha attività battericida rapida anche nei confronti di germi con ridotta suscettibilità a questi ultimi [20]. Ha una elevata attività antimicrobica nei confronti degli stafilococchi, con uguale efficacia sia nei confronti dei ceppi sensibili che di quelli resistenti alla meticillina. È escreta per via renale, ha un alto legame farmaco-proteico e un basso volume di distribuzione. È indicata per la terapia delle endocarditi su cuore destro e nella batteriemia da *S. aureus* alla dose di 6 mg/kg in bolo lento e.v. ogni 24 ore, anche se vengono comunemente utilizzate dosi più alte [21, 22]. La daptomicina possiede un ottimo profilo di tollerabilità, tuttavia per la possibilità di tossicità muscolare dose-dipendente è richiesto un monitoraggio almeno settimanale della creatinina kinasi (CK). Per la sua dimostrata efficacia verso i batteri associati al biofilm e per la elevata efficacia verso stafilococchi MR e MS, la daptomicina rappresenta un farmaco di prima scelta nel trattamento iniziale [23, 24]. Nella nostra esperienza in pazienti anziani con infezioni del CIED, la daptomicina a dosi di 8-10 mg/kg al giorno ha mostrato elevata efficacia con effetti collaterali non rilevanti [25].

Sebbene non sia attiva nelle polmoniti perché inattivata dal surfactante polmonare, la daptomicina è efficace nelle infezioni polmonari secondarie in cui i batteri si localizzano per via ematogena nello spazio extra-alveolare.

Il **linezolid** è una molecola batteriostatica della classe degli ossazolidinoni. Attiva nei confronti di tutti i cocci Gram-positivi ed in particolare dello *S. aureus* MR (MRSA), è stata utilizzata nell'endocardite [26]. Possiede un ampio volume di distribuzione e non raggiunge pertanto elevate concentrazioni ematiche. Per tale motivo non è un farmaco di prima scelta nelle infezioni batteriemiche. È prevalentemente metabolizzato a livello epatico e pertanto non richiede significativi aggiustamenti posologici nell'insufficienza renale. La dose giornaliera è di 600 mg ogni 12 ore, somministrati indifferente-mente per via e.v. o per os, per la elevata biodisponibilità orale. La tossicità è prevalentemente ematologica con insorgenza di anemia e piastrinopenia.

La **rifampicina** è una molecola molto efficace nei confronti dei batteri indovati nel biofilm ed è attiva nei confronti della quasi totalità degli stafilococchi comunitari e di circa la metà di quelli meticillina-resistenti. Non può essere tuttavia utilizzata in monoterapia per il rapido sviluppo di resistenza. Può provocare epato-tossicità reversibile, con aumento della bilirubina e/o delle transaminasi, ed interferisce con il metabolismo di molti farmaci, tra cui i dicumarolici, per la attività di induzione del sistema enzimatico del citocromo P450. Nelle infezioni "difficili" quali le endocarditi su CIED la posologia raccomandata è di 900-1200 mg/die [3]. La rifampicina è particolarmente indicata nei casi in cui non sia possibile la rimozione del CIED o coesistano altri impianti protesici (es. protesi valvolari meccaniche).

Scelta dell'antibiotico appropriato

La caratteristica delle infezioni dei CIED è la formazione di un tenace biofilm batterico a livello del generatore e dei cateteri, ad eziologia prevalentemente stafilococcica. Pertanto, le molecole più appropriate per l'impiego in terapia empirica iniziale sono quelle caratterizzate da potente attività anti-stafilococcica, elevata batteriocidia, alte concentrazioni sieriche e buona penetrazione nel biofilm.

Nelle infezioni dei CIED la scelta dell'antimicrobico deve basarsi sull'identificazione e sulla suscettibilità *in vitro* del patogeno isolato. Tuttavia, specialmente nei pazienti critici e ad elevato rischio di complicanze, è spesso necessario iniziare un trattamento antibatterico empirico ragionato, dopo aver avviato le opportune indagini microbiologiche, come precedentemente indicato.

La daptomicina, per le sue caratteristiche farmacocinetiche e farmacodinamiche prima esposte, si fa preferire come farmaco di prima scelta anche in considerazione della possibilità di sviluppo di resistenza crociata con la vancomicina quando quest'ultima è stata utilizzata in prima istanza [27]. Pertanto, una possibile linea di condotta, una volta eseguite le appropriate colture, è quella di iniziare la terapia con daptomicina, associata ad una molecola anti-Gram-negativi, soprattutto nelle forme con sepsi grave e per la possibile eziologia polimicrobica. Nel caso di eziologia stafilococcica è possibile associare la rifampicina, se attiva e non controindicata da disfunzione epatica, facendo attenzione alle interferenze farmacologiche (dicumarolici, etc.). La rifampicina, molto utile per l'elevata attività nel biofilm, deve essere aggiunta dopo 2-3 giorni dall'inizio della terapia con daptomicina perché potrebbe interferire con la clearance batterica iniziale e per la minore possibilità di indurre resistenza quando la carica batterica si è ridotta. Essa va sospesa allorché il dispositivo protesico è stato rimosso.

Una volta ottenuta la risposta delle emocolture, se si è in presenza di stafilococchi suscettibili alla meticillina, è possibile passare ad una terapia con oxacillina, cefazolina o amoxicillina-acido clavulanico. In presenza di stafilococchi resistenti alla meticillina, deve essere considerata la MIC dei glicopeptidi: in caso di elevata suscettibilità ($MIC \leq 0,5$ mg/L), è possibile passare a vancomicina o teicoplanina. Altrimenti, è necessario proseguire la terapia con la daptomicina (28).

In caso di isolamento di altri patogeni, la terapia antimicrobica va adeguata alla specie identificata e al profilo di sensibilità *in vitro*. Infine, la scelta del trattamento, sia empirico che guidato dai risultati delle indagini microbiologiche, deve tener conto anche di eventuali altre sedi di infezione (es. polmone, encefalo, ossa), privilegiando molecole a valida penetrazione nelle stesse, e delle caratteristiche del paziente (es. età, comorbidità, storia o fattori di rischio di reazioni avverse a farmaci, terapie concomitanti). In tutti i casi, si raccomanda che la terapia venga definita con la consulenza di uno specialista in Malattie Infettive.

Monitoraggio dell'efficacia

In presenza di un isolamento microbiologico attendibile, dovrebbe essere ottenuta un'emocoltura di sorveglianza ogni 24-48 ore dopo l'inizio del trattamento, fino a dimostrazione della per-

sistente negativizzazione delle colture. L'efficacia del trattamento sarà valutata sulla base della negativizzazione delle emocolture di sorveglianza, della riduzione e scomparsa della febbre (se presente all'esordio), e della riduzione fino alla progressiva normalizzazione degli indici di flogosi (leucociti neutrofili, proteina C reattiva, fibrinogenemia, procalcitonina).

Durata del trattamento antibiotico

La durata del trattamento antibiotico dipende da vari fattori, quali il *timing* di estrazione, la specie microbica responsabile, i farmaci utilizzati, le eventuali comorbidità, le complicanze ed il coinvolgimento di altre sedi da parte del processo infettivo. La durata deve essere guidata dai parametri anzidetti di efficacia e, in generale, non è inferiore alle 2-4 settimane, fino a 6 settimane nelle infezioni gravi da MRSA.

Infezione di tasca

Nelle infezioni limitate alla tasca, con emocolture negative in assenza di terapia antibiotica, il trattamento deve essere mirato all'isolato microbiologico dalla tasca ed effettuato per un totale di 15 giorni circa, con almeno 7 giorni di terapia dopo la rimozione del CIED infetto.

Infezione di tasca con batteriemia senza evidenza di endocardite

Nelle infezioni di tasca batteriemiche con TEE negativo il CIED dovrebbe essere estratto appena possibile e la terapia antibiotica somministrata per almeno 14-21 giorni dopo la rimozione del CIED.

Endocardite su CIED con o senza infezione di tasca

La durata totale della terapia antibiotica (pre- e post-estrazione) dovrebbe essere di almeno 4-6 settimane a seconda dell'eziologia. La durata della terapia antibiotica dopo la rimozione del CIED dovrebbe essere di almeno 14 giorni.

Se i cateteri estratti risultano positivi alla coltura per lo stesso microrganismo isolato dalle emocolture iniziali, la durata appropriata del trattamento antibiotico post-estrazione dovrebbe essere di almeno 4 settimane.

Una volta che si sia raggiunto il completo controllo dell'infezione e il paziente sia stabile dal punto di vista emodinamico e metabolico e con indici di flogosi in netta riduzione, è possibile continuare con ragionevole prudenza una terapia domiciliare sequenziale con farmaci per via orale alle dosi massime tollerate, se è disponibile un agente attivo (scelta guidata da antibio-

gramma) o, in alternativa, in regime di terapia parenterale domiciliare, ambulatoriale o in day-hospital terapeutico.

Endocardite valvolare su cuore sinistro senza coinvolgimento del CIED

L'approccio terapeutico deve seguire le vigenti linee guida sull'endocardite valvolare. Come specificato più avanti, in caso di intervento chirurgico il CIED deve comunque essere rimosso e sostituito.

Batteriemia da S. aureus in portatore di CIED

Nel caso di batteriemia prolungata da *S. aureus*, anche in assenza di evidenza certa di coinvolgimento del CIED, e con ricerca di altri foci sepsigeni negativa, l'infezione del CIED deve essere fortemente sospettata, soprattutto se si tratta di infezione precoce dopo l'impianto (<3 mesi) e coinvolge un defibrillatore. Tuttavia, poiché solo in circa la metà di questi pazienti viene confermata la diagnosi di endocardite certa, è ragionevole praticare una terapia antibiotica mirata per 4-6 settimane (29). Successivamente, è obbligatorio un attento *follow-up* e in caso di recidiva dell'infezione è indicata la rimozione del dispositivo.

Raccomandazioni

1. La terapia antibatterica deve essere intrapresa solo dopo l'avvio di appropriati esami colturali.
2. La scelta della terapia antibiotica deve essere basata:
 - sul patogeno isolato e identificato e sulla sua sensibilità *in vitro* ai farmaci
 - sulle caratteristiche delle sedi di infezione (es. esistenza di endocardite o altre complicanze, quali localizzazioni settiche polmonari)
 - sulle caratteristiche del paziente (es. età, patologie associate, disfunzione renale o epatica, intolleranza a determinati farmaci, terapie concomitanti, ecc.)
3. La terapia empirica iniziale di un'infezione di CIED dovrebbe comprendere sempre farmaci attivi contro le specie di stafilococco, anche meticillina-resistenti.
4. Può essere presa in considerazione una terapia empirica iniziale con daptomicina ad alte dosi (8-10 mg/Kg/die), associata ad una molecola attiva verso i patogeni Gram-negativi, specie in presenza delle seguenti condizioni:
 - paziente critico, con sepsi grave e/o insufficienza renale
 - paziente con fattori di rischio per infezioni da stafilococchi con ridotta sensibilità ai glicopeptidi (pregressa terapia con glicopeptidi, ripetute recenti ospedalizzazioni)

5. In caso di isolamento di stafilococchi meticillina-sensibili (*S. aureus*, CoNS), si raccomanda di utilizzare:

- Oxacillina o Amoxicillina-clavulanato o Cefazolina
- nei pazienti allergici alla penicillina, utilizzare la Daptomicina

6. In caso di isolamento di stafilococchi meticillina-resistenti (*S. aureus*, CoNS):

Utilizzare Vancomicina (o Teicoplanina) [+ Rifampicina finché è presente il CIED] se ricorrono le seguenti condizioni:

- Ceppo con Vancomicina o Teicoplanina MIC <1 mg/L

- Assenza di fallimenti terapeutici con glicopeptidi nei tre mesi precedenti

L'impiego della Daptomicina in sostituzione dei glicopeptidi è **raccomandato**, se ricorrono una o più delle seguenti condizioni:

- Ceppi con vancomicina MIC \geq 1 mg/L

- Batteriemia o Endocardite da MRSA (6)

- Paziente in condizioni critiche o con insufficienza renale

- Storia, nei tre mesi precedenti, di fallimenti terapeutici con glicopeptidi per infezioni stafilococciche

- Precedente inadeguata risposta clinica e/o microbiologica (emoculture di follow-up positive) in corso di terapia con glicopeptidi

- Controindicazioni o intolleranza ai glicopeptidi

7. Quando il CIED non può essere rimosso, o in presenza di protesi valvolare, associare rifampicina (900-1.200 mg/die, PO o EV), se attiva, facendo attenzione all'interferenza con il dicumarolo

8. Dopo la rimozione del CIED, la durata della terapia antibatterica deve essere la seguente:

- Infezione della tasca non complicata e senza batteriemia: 14 giorni

- Infezione della tasca con batteriemia: il CIED dovrebbe essere estratto appena possibile e la terapia antibiotica somministrata per almeno 14-21 giorni dopo la rimozione del CIED.

- Infezione complicata (es. endocardite, tromboflebite settica, batteriemia persistente nonostante la rimozione del dispositivo e una terapia antimicrobica appropriata): 4-6 settimane, secondo il tipo di patogeno isolato. Dopo la rimozione del CIED, la durata della terapia antibiotica dovrebbe essere di almeno 14 giorni.

Terapia chirurgica di rimozione del CIED infetto (percutanea o cardiocirurgica)

Tutti i pazienti con endocardite su CIED, o infezione della tasca di alloggiamento del generatore, o erosione cutanea con esternalizzazione del CIED anche in assenza di infiammazione, vegetazioni intracardiache e batteriemia, devono essere sottoposti alla rimozione dell'intero dispo-

sitivo (generatore e cateteri). In assenza di rimozione, il rischio di recidiva e conseguente mortalità e mortalità è estremamente alto [30-33].

Quando espiantare il device

La terapia antimicrobica è determinante nel controllo della infezione ed in particolare della fase batteriemia, ma la guarigione della malattia si basa sulla rimozione completa del device. Il solo trattamento medico è infatti associato ad un elevato tasso di recidive e mortalità [2, 30-33]. Come per l'EI valvolare, esistono tre diversi approcci: urgente, precoce o dilazionato. Il primo approccio consiste nella rimozione immediata del device, prima della diagnosi microbiologica e dopo inizio di una terapia antimicrobica empirica; il secondo, invece, prevede una fase iniziale di terapia antibiotica, prima empirica e poi mirata dopo l'ottenimento delle colture, per eliminare la batteriemia, fronteggiare lo stato settico e ridurre la carica batterica nella vegetazione; la terza opzione è quella di prolungare la terapia antibiotica, anche a domicilio e per via orale, associandola ad una terapia anticoagulante, per un periodo di 4-8 settimane, ed intervenire quando il processo è quasi del tutto spento e la vegetazione si è possibilmente ridotta di dimensioni. I vantaggi e gli svantaggi di ciascun approccio sono riportati nella Tabella 3.

Noi riteniamo che il primo approccio sia necessario nelle forme ad esordio acuto con sepsi grave o shock settico, specie se sostenute da *S. aureus* o Gram-negativi nosocomiali. In questo caso predomina il rischio legato alla gravità dell'infezione che non può essere fronteggiata in maniera efficace se non con la rapida rimozione del corpo estraneo fonte della infezione. La permanenza dei cateteri, infatti, è un fattore di rischio per il fallimento della terapia antibiotica. Le possibili complicanze post-estrazione sono rappresentate da un maggiore rischio procedurale in pazienti compromessi, da infarto settico polmonare e formazione di ascesso, necessità di prolungato intervallo tra estrazione e reimpianto del CIED mantenendo quindi a lungo in situ un catetere di *pace-maker* temporaneo con conseguente rischio di reinfezione precoce o tardiva.

Il secondo approccio è da noi considerato ragionevole nelle forme ad esordio subacuto, spesso sostenute da stafilococchi coagulasi-negativi a bassa virulenza; esso prevede una terapia antibiotica mirata pre-estrazione di almeno 7-10 giorni. In questo caso, l'espianto di cateteri

con vegetazioni adese, anche di grosse dimensioni, difficilmente causerà infarto settico del polmone e sarà inoltre minore il rischio di reinfezione del catetere temporaneo e del nuovo impianto. Poiché l'intervento di estrazione non è scevro da possibili complicanze ed i pazienti affetti sono spesso anziani con molteplici patologie associate, è intuitivo che eseguire questa procedura in assenza di sepsi attiva e con la possibilità di aver corretto eventuali squilibri metabolici, circolatori o respiratori, riduce i rischi ad essa legati. Nel terzo caso l'intervento viene eseguito per prevenire la recidiva. Questo approccio è da noi meno preferito sia per la possibile insorgenza di embolie polmonari durante la fase di terapia domiciliare, sia per la possibile ripresa della febbre per una subottimale terapia antibiotica domiciliare, sia infine per la possibilità della perdita di contatto con il paziente. In tutti i casi, è buona regola eseguire emocolture prima e dopo l'espianto, oltre che la coltura degli elettrocateri estratti.

Trattamento conservativo

È possibile in alcuni casi particolari conservare il *device*? Pochi studi hanno valutato specificamente questo problema.

In rari casi, un approccio conservativo è l'unica opzione quando il paziente è portatore di comorbidità talmente gravi da rendere non praticabile qualsiasi approccio chirurgico, percutaneo o tradizionale, e ancor più quando l'aspettativa di vita è breve per altre patologie. In questi casi, la terapia antibiotica soppressiva a lungo termine è l'unica possibilità terapeutica [34]. Un approccio conservativo è altresì possibile in

caso di infezioni incisionali superficiali della tasca senza coinvolgimento del CIED, e in caso di batteriemia da Gram-negativi responsiva alla terapia medica senza evidente coinvolgimento del CIED [2].

Inoltre, un tentativo di salvataggio del CIED, con aggressivo *debridement* chirurgico associato ad un tempestivo ciclo prolungato di terapia antibiotica mirata, potrebbe essere giustificato quando l'infezione sia limitata alla tasca di alloggiamento, sia essa insorta precocemente, entro pochi giorni o settimane dall'intervento, e/o sia essa sostenuta da un patogeno poco virulento e facile da trattare con terapia orale domiciliare. Tuttavia, in questi casi, se si osserva una recidiva, bisogna immediatamente procedere all'espianto dell'intero dispositivo, come descritto in seguito.

Infine, in caso di batteriemia senza evidenza di vegetazioni all'ecocardiogramma trans-esofageo né di infezione della tasca di alloggiamento, un singolo tentativo di conservazione del CIED è giustificato, purché la terapia antibiotica sia adeguata per tipologia (mirata e battericida), durata, dosi e modalità di somministrazione [35]. Anche in questi casi, se si osserva una recidiva, bisogna immediatamente procedere all'espianto dell'intero dispositivo.

Modalità di espianto

Le principali modalità di espianto di un CIED infetto sono quella cardiocirurgica tradizionale, mediante sternotomia mediana e circolazione extracorporea (CEC), anche a cuore battente, e quella percutanea o transvenosa [33]. Per le caratteristiche di assai minore invasività, l'ese-

Tabella 3 - Timing dell'estrazione di un CIED infetto: vantaggi e svantaggi dei differenti approcci

	<i>Vantaggi</i>	<i>Rischi e Svantaggi</i>
Urgente	Eliminazione rapida del focolaio settico e del biofilm batterico	Embolia settica polmonare Complicanze post-procedurali Lungo intervallo rimozione-reimpianto Prolungato impianto di PMK provvisorio
Precoce	- Possibilità di stabilizzare il paziente - Minori rischi di embolia settica polmonare Riduzione dei tempi di degenza	Limitata efficacia della terapia antibiotica finché non viene rimosso il catetere Impianto di PMK provvisorio
Dilazionato	Possibile riduzione della dimensione delle vegetazioni Minimo rischio di embolia settica ed infezione secondaria Possibilità di reimpianto immediato (<i>one stage exchange</i>)	Prolungamento della terapia antibiotica Possibile tossicità da antibiotici Ricovero in 2 tempi Rischio di embolia polmonare a domicilio non controllata Perdita di aderenza alla terapia prescritta

guibilità in analgo-sedazione controllata senza intubazione, la rapida ripresa post-operatoria, i minori rischi di disfunzione cardiaca acuta post-CEC, l'estrazione transvenosa è attualmente la modalità preferita per rimuovere in maniera rapida ed efficace, nella loro interezza, i CIED infetti. Essa è gravata, in molteplici studi, da una mortalità estremamente bassa, quando eseguita in centri di comprovata esperienza, e per questo è considerata oggi la metodica di scelta. È però obbligatorio uno *stand-by* cardiocirurgico ed il paziente deve essere preparato come se dovesse essere sottoposto ad una sternotomia d'urgenza. Anche se in alcuni centri una dimensione della vegetazione superiore a 2 cm è considerata una controindicazione alla estrazione percutanea, la dimensione della vegetazione non sembra essere un fattore limitante [36]. Nella nostra esperienza non sono state osservate complicanze gravi in pazienti sottoposti a questa procedura anche con vegetazioni fino a 3 cm di lunghezza, purché dopo adeguata terapia antimicrobica [25].

L'opzione cardiocirurgica tradizionale è pertanto oggi riservata ai casi caratterizzati da vegetazioni particolarmente voluminose, o a quelli in cui si è verificato un fallimento della procedura transvenosa e ai pazienti che presentano indicazione cardiocirurgica aggiuntiva a quella dell'infezione su CIED (cardiopatía ischemica, endocardite valvolare con grave insufficienza, ecc.). Le possibili complicanze legate alla procedura percutanea sono rappresentate da emotorace, lacerazione della vena cava o del cuore con tamponamento cardiaco, asportazione di frammenti di muscolo cardiaco. Tali complicanze hanno una incidenza relativamente bassa, intorno all'8-10% nelle casistiche pubblicate in centri specializzati, con una mortalità inferiore all'1%, e anche nella nostra esperienza esse si verificano raramente (4, 36). Le complicanze sono strettamente correlate alla complessità della procedura, al numero di cateteri presenti, al numero di precedenti procedure sul CIED e alla compromissione delle condizioni cliniche del paziente.

La procedura richiede la presenza di almeno due operatori sterili al campo operatorio al fine di assicurare che tutte le manovre, compresa la coltura del catetere estratto, siano eseguite in massima asepsi [33]. Al fine di evitare la contaminazione della punta del catetere, nel passaggio durante l'estrazione attraverso la tasca infetta, è opportuno eseguire tale procedura attraverso una incisione più a monte che non

coinvolga i tessuti della tasca francamente infetti. È inoltre opportuno estrarre il catetere all'interno delle cannule di dissezione. Per dettagli tecnici sulle modalità e procedure della estrazione dei CIED si rimanda alle recenti pubblicazioni specialistiche [33, 36].

La gestione peri-operatoria dei farmaci anti-trombotici deve essere esercitata con cautela. Un significativo aumento delle perdite ematiche può essere osservato nel corso degli interventi di espianto per via transvenosa se l'intensità del trattamento anti-trombotico non viene ridotta nei giorni precedenti. Inoltre, in occasione del reimpianto controlaterale del CIED, è necessario evitare la formazione dell'ematoma di tasca, che come già detto rappresenta un fattore di rischio per l'infezione della stessa. A questo scopo una terapia anticoagulante orale modulata su un INR di circa 1,8 sembra essere gravata da rischi di complicanze emorragiche post-impianto inferiori rispetto ad una terapia con dosi standard di eparina a basso peso molecolare per via sottocutanea [37].

Quando re-impiantare il device

Non tutti gli individui sottoposti ad espianto di un CIED infetto richiedono il reimpianto di un nuovo dispositivo. In alcune casistiche, costoro rappresentano circa un terzo dei pazienti [4, 36]. Questo è dovuto principalmente ad una inappropriata indicazione clinica iniziale o ad un miglioramento delle condizioni cardiache, per cui non sempre persiste l'indicazione iniziale all'impianto. In questi casi è necessaria una completa ed accurata rivalutazione elettrofisiologica ed una approfondita discussione con il paziente per raggiungere un consenso informato scritto al non reimpianto.

In mancanza di dati sul *timing* ottimale del reimpianto, noi riteniamo che quando l'espianto è avvenuto in condizioni di urgenza ed in presenza di sepsi e/o batteriemia attiva, si debba aspettare almeno 7-10 gg [32]. È necessario comunque attendere che le emocolture siano negative prima di procedere al reimpianto. In questi casi mantenere il paziente con un dispositivo temporaneo comporta un rischio aggiuntivo di infezione, oltre alla possibilità di una non corretta stimolazione dell'attività cardiaca o di altre complicanze legate alla immobilizzazione a letto.

Quando invece l'espianto è avvenuto in fase precoce ma comunque dopo un'adeguata terapia antibiotica mirata ed efficace, con paziente non più settico e stabilizzato, il reimpianto può

avvenire anche precocemente, 2-3 giorni dopo l'espianto, per evitare il rischio di infezione del PMK temporaneo nei pazienti CIED dipendenti. L'estrazione e il reimpianto nella stessa seduta (*one stage, side to side exchange*) è anche possibile in casi selezionati senza segni di infezione attiva, ma bisogna esercitare cautela ed escludere complicanze emboliche o cardiache (rottura, lacerazione) che possono avvenire ed essere identificabili durante la procedura [38]. In generale, il reimpianto dovrebbe essere controlaterale al sito di posizionamento del pregresso CIED infetto. Tuttavia, quando ciò non è possibile (es. fistola arterovenosa, occlusione del vaso controlaterale), il reimpianto omolaterale deve essere eseguito il più lontano possibile dal sito anatomico della tasca infetta (oppure per via epicardica) [33]. Il reimpianto deve essere eseguito in costanza di terapia antibiotica rivolta al patogeno responsabile dell'infezione del CIED, e che deve comunque comprendere un agente anti-stafilococcico. Se la struttura operativa presenta un'alta incidenza di isolamenti di stafilococchi meticillina-resistenti, e questi non siano coperti dalla terapia in corso, è opportuno associare una profilassi perioperatoria con vancomicina.

Raccomandazioni

È necessaria la rimozione completa del CIED in tutti i pazienti con una infezione certa del dispositivo (endocardite valvolare o su cateteri, sepsi).

La rimozione completa del CIED è necessaria nei pazienti con infezione di tasca e formazione di ascesso, erosione con fuoriuscita del device, aderenza cutanea o fistola secernente, anche in assenza di evidente interessamento dei cateteri.

Il tentativo di trattamento conservativo dei pazienti con infezione limitata alla tasca è sconsigliato per l'elevato rischio di insuccesso e recidiva. Può essere considerato solo in speciali condizioni, quali infezione precoce da patogeno poco virulento, paziente molto compromesso o con ridotta aspettativa di vita.

È raccomandata la rimozione completa del CIED in tutti i pazienti con endocardite valvolare, anche in assenza di franco coinvolgimento del CIED.

È necessaria la rimozione completa del CIED in tutti i pazienti con batteriemia occulta da stafilococco che recidiva dopo una terapia antibiotica adeguata.

La rimozione completa del CIED è ragionevole nei pazienti con batteriemia occulta da Gram-negativi che recidiva nonostante una appropriata terapia antibiotica in assenza di evidenti focolai intra-addominali. La rimozione del CIED non è indicata nelle infezioni superficiali o dei margini della ferita o nei casi di batteriemia recidivante che origina da fonti ex-

tracardiache accertate (es. protesi extra-cardiache) e per la quale è richiesta una terapia antibiotica soppressiva a lungo termine.

*Nelle forme di endocardite acuta su CIED da *S. aureus*, la rimozione percutanea del dispositivo deve essere precoce e tempestiva per l'elevata virulenza del germe e lo stato settico, pur considerando la possibile complicanza di embolia settica polmonare. Nelle infezioni da stafilococchi coagulasi-negativi con buona risposta alla terapia antibiotica, è consigliato di effettuare una terapia di almeno due settimane prima della rimozione del device per ridurre il rischio di embolia settica polmonare. La rimozione del CIED deve prevedere una valutazione attenta della effettiva necessità di un reimpianto, nonché della tempistica e della modalità più appropriata per quest'ultimo.*

Nei pazienti sottoposti ad estrazione urgente in presenza di emocolture positive, dopo l'espianto del CIED devono essere effettuate emocolture di follow-up. Il posizionamento del nuovo dispositivo dovrebbe essere attuato dopo almeno 72 ore di negatività di tali emocolture e di terapia antimicrobica appropriata.

Prevenzione e trattamento delle complicanze

Interessamento valvolare

In corso di EI su CIED è possibile osservare il concomitante interessamento delle valvole cardiache, native o protesiche. L'evenienza più frequente è la presenza di vegetazioni sui lembi della valvola tricuspide, che avviene nella nostra esperienza in circa un terzo dei casi. Più raro (circa 5%) è il concomitante interessamento delle valvole aortica o mitrale. Il coinvolgimento della tricuspide più spesso conduce ad insufficienza valvolare che se grave può anche richiedere la correzione chirurgica. Nel caso di vegetazioni tricuspidaliche piccole, con insufficienza valvolare lieve-media, si può procedere alla estrazione percutanea. In presenza di coinvolgimento delle valvole del cuore sinistro, la strategia terapeutica (estrazione percutanea *vs.* cardiocirurgia) è dettata dalla compromissione delle valvole stesse e dallo stato emodinamico del paziente. In entrambi i casi l'intervento deve essere associato alla terapia medica dell'endocardite valvolare, congrua per tipologia, durata e dosi relativamente al microrganismo isolato, secondo le vigenti linee guida [3].

Embolia e localizzazione settica polmonare

Il coinvolgimento polmonare in corso di endocardite su CIED è molto frequente e, quando presente, deve far sospettare la diffusione del processo infettivo ai cateteri endocavitari, indipendentemente dalla presenza o meno di segni

di infezione della tasca. Esso è spesso caratterizzato da esiti infartuali periferici multipli con possibile escavazione centrale, senza necessariamente configurare una tipica embolia polmonare. Tali esiti possono essere evidenziati alla TC senza mezzo di contrasto e.v.

Spesso l'impegno polmonare secondario alla EI su CIED rappresenta la manifestazione di esordio della malattia. Esso si presenta con sintomi compatibili con una infezione delle basse vie respiratorie e può portare ad un ritardo diagnostico. Pertanto, in un portatore di CIED che presenta manifestazioni respiratorie bisogna sospettare in prima istanza l'endocardite. La daptomicina è attiva nelle infezioni polmonari che avvengono per via ematogena. Tuttavia, se l'impegno polmonare diviene preminente, con formazione di ascessi, la terapia antimicrobica dovrà includere anche in associazione molecole dotate di elevata penetrazione nel parenchima polmonare, quali i beta-lattamici e il linezolid.

Terapia antitrombotica

Come per altre forme di embolia polmonare, l'embolia settica in corso di endocardite su cateteri di CIED richiede un attento trattamento anticoagulante sistemico con eparina a basso peso molecolare, volto a impedire l'estensione della trombosi vasale arteriosa polmonare e a ridurre il rischio di recidive emboliche. Non è noto se il trattamento anticoagulante o quello antiaggregante piastrinico contribuiscano alla riduzione di dimensione delle vegetazioni endocarditiche quando associato alla terapia antibiotica mirata, battericida, ad alte dosi (39). Anche se utilizzato in alcuni centri, l'uso dell'anticoagulante in assenza di embolia polmonare non è basato su prove di efficacia.

Tromboflebite settica

È una temibile complicanza delle infezioni dei CIED e si verifica più spesso in presenza di molteplici cateteri inseriti nello stesso vaso o a seguito di precedenti interventi di revisione conservativa della tasca o upgrading del CIED (ad esempio a CRT). La tromboflebite settica, che può coinvolgere il circolo venoso superficiale dell'arto superiore, il circolo axillo-succlavio, quello giugulare interno o esterno o le vene anonime, è ad elevatissimo rischio di embolia polmonare. Per questo, pur rappresentando una chiara indicazione all'espianto del *device* nella sua interezza, è raccomandato di posticipare tale intervento alla risoluzione almeno della trombosi, che deve essere trattata con una ag-

gressiva terapia anti-trombotica [40]. Tale trattamento deve essere iniziato tempestivamente con eparina a basso peso molecolare, a dosaggio pieno, poi eventualmente embriacato con dicumarolico orale, secondo le vigenti linee guida di trattamento, e monitorato con ecocolor-Doppler-grafia. Il trattamento antimicrobico battericida, mirato e a dosi piene, va proseguito ininterrottamente per tutta la durata del necessario trattamento anti-trombotico.

Sorveglianza post-dimissione e prevenzione delle recidive

La terapia antimicrobica ed antitrombotica deve essere proseguita a domicilio a completamento del ciclo previsto e può anche avvalersi di un approccio parenterale ambulatoriale o in cura ospedaliera diurna. È necessario prescrivere esami ematochimici di controllo volte a monitorare eventuali eventi avversi della terapia (funzionalità renale ed epatica, enzimi muscolari, crasi ematica) e verificare la normalizzazione degli indici di infiammazione. È buona norma eseguire una o due emocolture a distanza di 4-6 settimane dal termine del ciclo di terapia antimicrobica al fine di dimostrare la eradicazione dell'infezione. È altresì opportuno prescrivere un controllo TTE ed un elettrocardiogramma dinamico delle 24 ore a distanza di 4-8 settimane dalla dimissione, oltre a periodici controlli della funzionalità del CIED. Nei pazienti dimessi entro i primi 7-10 giorni dall'intervento di espianto e/o reimpianto, è obbligatorio monitorare con diligenza le ferite chirurgiche, in particolare per quanto attiene la formazione di deiscenze, tumefazioni, fluttuazioni, raccolte o perdite liquide. I pazienti con dispositivi protesici debbono essere istruiti a rivolgersi subito ad uno specialista infettivologo o cardiologo nel caso di febbre con brividi senza sintomi di localizzazione d'organo.

Profilassi delle infezioni dei CIED

Profilassi pre-impianto

La profilassi delle infezioni di un CIED si basa sulla assoluta e rigorosa aderenza a protocolli di asepsi (accurato lavaggio della cute e delle ascelle del paziente con soluzione a base di clorexidina o iodio-povidone) da parte dell'operatore e del personale di camera operatoria e sulla somministrazione di antibiotici in profilassi [41]. Una dose profilattica somministrata 1 ora prima del taglio cute si è dimostrata in numerosi studi efficace nel ridurre in maniera statisticamente significativa il rischio di infezione del CIED. Sono da preferire la cefazolina, o

l'amoxicillina-acido clavulanico. L'uso della vancomicina in profilassi può essere proposto in presenza di allergia documentata ai beta-lattamici, nei casi di colonizzazione nasale o ascellare da parte di MRSA o in strutture sanitarie nelle quali l'epidemiologia locale è caratterizzata da una elevata prevalenza di ceppi di stafilococco meticillina-resistente.

Profilassi in caso di procedure invasive nei portatori di CIED

Non vi sono dati di letteratura a supporto dell'uso di una profilassi antibiotica nei portatori di CIED sottoposti a procedure invasive quali endoscopie, manovre odontoiatriche o interventi di piccola chirurgia "pulita". Le recenti linee guida non considerano questi pazienti a rischio elevato e pertanto non è prevista profilassi [42]. Tuttavia, nei pazienti portatori di CIED, si raccomanda di mantenere una buona igiene orale, anche mediante regolari visite odontoiatriche, e di implementare misure di asepsi particolarmente accurate durante la manipolazione di cateteri venosi o procedure invasive.

Conclusioni

La maggiore esperienza accumulata nei centri che effettuano estrazione percutanea consente oggi di trattare con maggiore confidenza i pazienti più difficili e le condizioni più estreme, caratterizzate dalla presenza di numerosi cateteri, grosse vegetazioni, microrganismi resistenti. Nelle infezioni dei CIED è necessaria una accurata valutazione interdisciplinare, di tipo internistico per gestire in maniera ottimale la patologia di esordio e le comorbidità associate, di tipo infettivologico per la corretta terapia antibiotica, e di tipo cardiocirurgico e di elettrostimolazione per le scelte terapeutiche, con il supporto microbiologico (patogeni resistenti) e cardiologico (ecocardiogramma TT e TE). È fondamentale che gli specialisti coinvolti nella gestione delle infezioni dei CIED abbiano una adeguata curva di apprendimento da effettuarsi presso centri che già operano in tal senso. Ci auguriamo che le raccomandazioni qui presentate possano contribuire a tal fine.

Key words: CIED, infection, management.

RIASSUNTO

Le infezioni dei Dispositivi Elettronici Impiantabili Cardiaci (CIED) rappresentano un problema clinico emergente. Non esistono raccomandazioni italiane sulla gestione di queste infezioni, che peraltro sono state caratterizzate da un limitato numero di studi clinici di qualità. Per questo, alcuni centri dell'Italia Meridionale hanno deciso di raccogliere l'esperienza accumulata in quest'ambito e stilare le presenti raccomandazioni pratiche per la diagnosi e la terapia dei pazienti adulti con infezione e/o endocardite su CIED. In questa rassegna sono presi in considerazione i fattori di rischio, la diagnostica microbiologica ed ecocardiografica e l'eziologia delle infezioni dei CIED, ed è quindi presentato nel dettaglio l'approccio terapeutico ottimale. Vengono infine discusse la gestione delle complicanze, il *follow-up* dopo l'ospedalizzazione e la profilassi delle infezioni dei CIED. Nelle infezioni dei CIED è fondamentale l'approccio multidisciplinare, di tipo internistico per gestire in maniera ottimale la patologia di esordio e le comorbidità associate, di tipo infettivologico per l'impostazione di una corretta terapia antibiotica e di elettrostimolazione per l'estrazione percutanea, con il supporto microbiologico ed ecocardiografico.

SUMMARY

Cardiac Implantable Electronic Device (CIED) infections are an emerging clinical issue. There are no national recommendations on the management of these infections, also due to the limited number of dedicated and high quality clinical studies. Therefore, researchers from southern Italian centres have decided to share the clinical experience gathered so far in this field and report practical recommendations for the diagnosis and treatment of adult patients with CIED infection or endocarditis. Here we review the risk factors, diagnostic is-

sues (microbiological and echocardiographic) and aetiology, and describe extensively the best therapeutic approach. We also address the management of complications, follow-up after discharge and the prevention of CIED infections. In this regard, a multidisciplinary approach is fundamental to appropriately manage the initial diagnostic process and the comorbidities, to plan proper antimicrobial treatment and complete percutaneous hardware removal, with the key support of microbiology and echocardiography.

■ BIBLIOGRAFIA

- [1] Voigt A., Shalaby A., Saba S. Continued rise in rates of cardiovascular implantable electronic device infections in the united states: temporal trends and causative insights. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 33, 414-419, 2010.
- [2] Baddour L.M., Epstein A.E., Erickson C.C., et al. American Heart Association. Update on cardiovascular implantable electronic device infections and their management: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121, 458-477, 2010.
- [3] Habib G., Hoen B., Tornos P., et al. ESC Committee for Practice Guidelines. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis. *Eur. Heart J.* 30, 2369-2413, 2009.
- [4] Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H., et al. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J. Am. Coll. Cardiol.* 49, 1851-1859, 2007.
- [5] Sohail M.R., Gray A.L., Baddour L.M., Tleyjeh I.M., Virk A. Infective endocarditis due to Propionibacterium species. *Clin. Microbiol. Infect.* 15, 387-394, 2009.
- [6] Towns M.L., Jarvis W.R., Hsueh P.R. Guidelines on blood cultures. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 43, 347-349, 2010.
- [7] Mermel L.A., Allon M., Bouza E., et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin. Infect. Dis.* 49, 1-45, 2009.
- [8] Dy Chua J., Abdul-Karim A., Mawhorter S., et al. The role of swab and tissue culture in the diagnosis of implantable cardiac device infection. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 28, 1276-1281, 2005.
- [9] Golzio P.G., Vinci M., Anselmino M., et al. Accuracy of swabs, tissue specimens, and lead samples in diagnosis of cardiac rhythm management device infections. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 32 (Suppl. 1), S76-80, 2009.
- [10] Achermann Y., Vogt M., Leunig M., Wüst J., Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex pcr of sonication fluid from removed implants. *J. Clin. Microbiol.* 48, 1208-1214, 2010.
- [11] Bongiorni M.G., Di Cori A., Soldati E., et al. Intracardiac echocardiography in patients with pacing and defibrillating leads: a feasibility study. *Echocardiography* 25, 632-638, 2008.
- [12] Utili R. Treatment of multiresistant Gram positive endocarditis. *Infez. Med.* 17, suppl. 3, 13-24, 2009.
- [13] Pea F., Viale P. Bench-to bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock -does the dose matter? *Crit. Care* 13, 214, 2009.
- [14] Soriano A., Marco F., Martínez J.A., et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin. Infect. Dis.* 46, 193-200, 2008.
- [15] Rybak M.J., Lomaestro B.M., Rotschafer J.C., et al. Vancomycin therapeutic guidelines: a summary of consensus recommendations from the infectious diseases Society of America, the American Society of Health-System Pharmacists, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Clin. Infect. Dis.* 49, 325-327, 2009.
- [16] Hidayat L.K., Hsu D.I., Quist R., Shriner K.A., Wong-Beringer A. High-dose vancomycin therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: efficacy and toxicity. *Arch. Intern. Med.* 166, 2138-2144, 2006.
- [17] Liu C., Bayer A., Cosgrove S.E., et al. Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin. Infect. Dis.* 52, 285-292, 2011.
- [18] Svetitsky S., Leibovici L., Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: systematic review and meta-analysis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 4069-4079, 2009.
- [19] Harding I., MacGowan A.P., White L.O., Darley E.S., Reed V. Teicoplanin therapy for *Staphylococcus aureus* septicaemia: relationship between pre-dose serum concentrations and outcome. *J. Antimicrob. Chemother.* 45, 835-841, 2000.
- [20] Stefani S., Esposito S. Daptomycin, the first cydal antibiotic of a new class active against Gram positive pathogens. *Infez. Med.* 4, 179-196, 2006.
- [21] Fowler V.G., Boucher H.W., Corey G.R., et al. Daptomycin versus standard therapy for bacteremia and endocarditis caused by *Staphylococcus aureus*. *N. Engl. J. Med.* 355, 653-665, 2006.
- [22] Figueroa D.A., Mangini E., Amodio-Groton M., et al. Safety of high-dose intravenous daptomycin treatment: three-year cumulative experience in a clinical proGram. *Clin. Infect. Dis.* 49, 177-180, 2009.
- [23] Raad I., Hanna H., Jiang Y., et al. Comparative activities of daptomycin, linezolid, and tigecycline against catheter-related methicillin-resistant *Staphylococcus bacteremic* isolates embedded in biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 1656-1660, 2007.
- [24] Stewart P.S., Davison W.M., Steenbergen J.N. Daptomycin rapidly penetrates a *Staphylococcus epidermidis* biofilm. *Antimicrob. Agents Chemother.* 53, 3505-3507, 2009.
- [25] Durante-Mangoni E., Casillo R., Bernardo M., et al. High-dose daptomycin for infective endocarditis on cardiac implantable electronic devices. *Clin. Infect. Dis.* 2011; doi: 10.1093/cid/cir805.
- [26] Tascini C., Bongiorni M.G., Doria R., et al. Linezolid for endocarditis: a case series of 14 patients. *J. Antimicrob. Chemother.* 66, 679-682, 2011.
- [27] Julian K., Kosowska-Shick K., Whitener C., et al. Characterization of a daptomycin-nonsusceptible vancomycin-intermediate *Staphylococcus aureus* strain in a patient with endocarditis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 51, 3445-3448, 2007.
- [28] Gould I.M., Cauda R., Esposito S., Gudiol F.,

- Mazzei T., Garau J. Management of serious methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections: what are the limits? *Int. J. Antimicrob. Agents.* 37, 202-209, 2011.
- [29] Usilan D.Z., Dowsley T.F., Sohail M.R., et al. Cardiovascular implantable electronic device infection in patients with *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 33, 407-413, 2010.
- [30] del Río A., Anguera I., Miró J.M., et al; Hospital Clínic Endocarditis Study Group. Surgical treatment of pacemaker and defibrillator lead endocarditis: the impact of electrode lead extraction on outcome. *Chest* 124, 1451-1459, 2003.
- [31] Rundstrom H., Kennergren C., Andersson R., Alestig K., Hogevik H. Pacemaker endocarditis during 18 years in Goteborg. *Scand. J. Infect. Dis.* 36, 674-679, 2004.
- [32] Sohail M.R., Sultan O.W., Raza S.S. Contemporary management of cardiovascular implantable electronic device infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 8, 831-839, 2010.
- [33] Wilkoff B.L., Love C.J., Byrd C.L., et al; Heart Rhythm Society; American Heart Association. Transvenous lead extraction: Heart Rhythm Society expert consensus on facilities, training, indications, and patient management: this document was endorsed by the American Heart Association (AHA). *Heart Rhythm.* 6, 1085-1104, 2009.
- [34] Utili R., Durante-Mangoni E., Tripodi M.F. Infection of intravascular prostheses: how to treat other than surgery. *Int. J. Antimicrob. Agents.* 30 Suppl 1, S42-50, 2007.
- [35] Dumont E., Camus C., Victor F., et al. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. Prospective assessment of a TEE-guided therapeutic strategy. *Eur. Heart J.* 24, 1779-1787, 2003.
- [36] Bongiorno M.G., 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.* 29, 2886-2893, 2008.
- [37] Ghanbari H., Feldman D., Schmidt M., et al. Cardiac resynchronization therapy device implantation in patients with therapeutic international normalized ratios. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 33, 400-406, 2010.
- [38] Nandyala R., Parsonnet V.. One stage side-to-side replacement of infected pulse generators and leads. *Pacing Clin. Electrophysiol.* 29, 393-396, 2006.
- [39] Anavekar N.S., Tleyjeh I.M., Anavekar N.S., et al. Impact of prior antiplatelet therapy on risk of embolism in infective endocarditis. *Clin. Infect. Dis.* 44, 1180-1186, 2007.
- [40] Santangelo L., Russo V., Ammendola E., et al. Superior vena cava thrombosis after intravascular AICD lead extraction: a case report. *J. Vasc. Access.* 7, 90-93, 2006.
- [41] de Oliveira J.C., Martinelli M., D'Orio Nishioka S.A., 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.* 2, 29-34, 2009.
- [42] Hong C.H., Allred R., Napenas J.J., Brennan M.T., Baddour L.M., Lockhart P.B. Antibiotic prophylaxis for dental procedures to prevent indwelling venous catheter-related infections. *Am. J. Med.* 123, 1128-1133, 2010.