

ANALIZA CZYNNIKÓW RYZYKA ROZWOJU SEPSY WŚRÓD PACJENTÓW PO IMPLANTACJI STYMULATORÓW (PMs) I KARDIOWERTERÓW DEFIBRYLATORÓW SERCA (ICDs)

Aneta Skrzek¹, Andrzej Wysokiński¹, Maria Kozioł-Montewka³, Maciej Montewka²

¹Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

²Katedra i Klinika Chirurgii Ogólnej, Transplantacyjnej i Leczenia Żywnieniowego, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

³Katedra i Zakład Mikrobiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Skrzek A., Wysokiński A., Kozioł-Montewka M., Montewka M. (2013), *Analiza czynników ryzyka rozwoju sepsy wśród pacjentów po implantacji stymulatorów (PM) i kardiowerterów defibrylatorów serca (ICD)*. Człowiek i Zdrowie, 2 (VII), s. 45-50

Streszczenie

Cel pracy: Celem pracy było określenie czynników ryzyka oraz klinicznych efektów rozwoju sepsy, rodzajów patogenów stanowiących jej źródło oraz sposobów postępowania farmakologicznego w grupie pacjentów po zabiegach implantacji PMs/ICDs. Materiał i metody badawcze: W badaniach dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 107 pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii celem przezżylnego usunięcia PM/ICD. U 38 pacjentów (36%) wskazaniem do zabiegu były względy mikrobiologiczne.

Wyniki: Na podstawie retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej wykazano zakażenie miejscowe u 22 pacjentów (58%), odektrodowe zapalenie wsierdza u 26 (68%), a u 4 chorych doszło do rozwoju sepsy (10,5%). Stwierdzono, że bakteriami kolonizującymi elektrody były najczęściej: *S. epidermidis* - 58%, *S. aureus* - 16%, inne bakterie - 26%. Bakteriami wyizolowanymi z krwi były: *S. capitis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* i *E. coli*. Wykazano także występowanie czynników ryzyka korelujących z zakażeniem: u 9 pacjentów była to cukrzyca (33%), u 14 (37%) przewlekła choroba nerek, przewlekła niewydolność serca w klasie III/IV wg. NYHA wystąpiła u 8 chorych (21%).

Wnioski: Na podstawie przeprowadzonych badań wykazano, że główną przyczyną sepsy były zakażenia drobnoustrojami stanowiącymi fizjologiczną florę bakteryjną (*E. coli*, *S. capitis*) lub bytującą (*S. pneumoniae*, *S. agalactiae*) u pacjentów z czynnikami ryzyka m.in.: wiek, cukrzyca, przewlekła choroba nerek, hemodializoterapia, niedokrwistość. Stwierdzono, że stosowanie celowanej antybiotykoterapii w krótkim czasie po rozpoznaniu daje szansę na wyleczenie.

Słowa kluczowe: sepsa, stymulator, kardiowerter defibrylator, zakażenie

Wstęp

Stymulatory (*permanent pacemakers - PMs*) oraz kardiowertery – defibrylatory (*implantable cardioverter defibrillators - ICDs*) to wszczepialne urządzenia medyczne stosowane u pacjentów z zaburzeniami rytmu serca w przypadku PMs oraz z niską frakcją wyrzutową lewej komory serca w przypadku ICDs. Ich użycie w ostatnich latach znacznie wzrosło. Z dostępnych źródeł wynika, że na świecie żyje około 3,25 milionów pacjentów po implantacji układu stymulującego oraz 180 000 z wszczepionym ICD (Chua i in., 2000). Zdaniem badaczy coraz większa liczba wykonywanych zabiegów związana jest z poszerzaniem wskazań do stosowania implantów oraz z coraz dłuższym przeżyciem pacjentów obciążonych chorobami układu sercowo-naczyniowego (Sohail i in., 2007, Klug i in., 2007). Zjawisku temu towarzyszy wzrost liczby powikłań infekcyjnych, którą dla PMs szacuje się na poziomie 0,13-19,9% oraz 0,8% dla ICDs. Według dostępnych doniesień stwierdza się, że między 1990 a 1999 rokiem zaobserwowano zwiększenie częstości użycia urządzeń do elektroterapii o 42%, z równoczesnym wzrostem liczby zakażeń aż o 124%. Według Herce i wsp., zakażenia są bardzo poważnym powikłaniem i mogą prowadzić do komplikacji zakończonych zgonem. Wskaźnik śmiertelności u pacjentów z implantami, według aktualnych doniesień wynosi ponad 26% (Herce i in., 2011).

W literaturze wyróżnia się różne postacie kliniczne zakażeń. Najczęstszą formą jest wczesne zakażenie łoża PM/ICD rozwijające się w ciągu pierwszego roku po implantacji (do 3 miesięcy) oraz odektrodowe zapalenie wsierdza (*Cardiac Device Infective Endocarditis - CDIE*), stanowiące powikłanie późne. Rzadziej spotykane jest późne zapalenie kieszonki PM/ICD, które rozwija się po 1 roku od implantacji (zwykle od 1 do 10 lat po zabiegu) (Michałowski i in., 2009, Woźniakowska-Kapłon i in., 2011).

Miejscowe postacie zakażenia mogą szerzyć się przez ciągłość wzdłuż elektrod lub układu żylnego i mogą prowadzić do rozwoju CDIE, które nieleczone prowadzi do rozwoju bakteriemii oraz sepsy (Sohail i in., 2007, Klug i in., 2007). Nof i wsp. twierdzi, że sepsa jest najpoważniejszym powikłaniem infekcyjnym u pacjentów po zabiegach implantacji PM/ICD.

Adres do korespondencji: Aneta Skrzek, Katedra i Klinika Kardiologii, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, ul. Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin

Objawami i wskaźnikami świadczącymi o rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej są gorączka ponad 38°C lub hipotermia poniżej 36°C, częstość akcji serca ponad 90/min, przyśpieszony oddech – ponad 20/min lub PaCO₂ < 32 mmHg, zaburzenia świadomości, znaczne obrzęki, dodatni bilans płynów, hiperglikemia >120mg/dl przy nieobecności cukrzycy, oraz typowe wykładniki stanu zapalnego tj.: leukocytoza >12tyś., leukopenia <4tyś. lub prawidłowa liczba krwinek białych z ilością form niedojrzałych >10%, stężenie CRP i prokalcytoniny > 2 odchylenia standardowe powyżej normy, SvO₂>70%, wskaźnik sercowy > 3,5l/min/m². Sepsa znacznie pogarsza stan pacjenta, może prowadzić do rozwoju ogólnoustrojowej niewydolności wielonarządowej, a w najgorszym wypadku do zgonu.

Rozpoznanie sepsy jest stawiane na podstawie ogólnoustrojowych objawów klinicznych oraz dwóch dodatnich posiewów krwi pobranych przed wdrożeniem antybiotykoterpii (Nof i in., 2012). Na podstawie literatury i zdaniem niektórych autorów, badaniem, które dodatkowo należy wykonać po otrzymaniu dodatnich wyników posiewów krwi oraz rozwoju objawów klinicznych jest przezprzetykowe badanie echokardiograficzne (*transthoracic echocardiography* - TEE). Używane jest ono przede wszystkim do oceny wielkości vegetacji oraz ich umiejscowienia, jak również wyklucza obecność wewnątrzsercowych ropni (Nof i in., 2012). TEE jest ponadto podstawowym badaniem ułatwiającym wykonanie zabiegu przezżylnego usunięcia układu stymulującego, który jest wykonywany u każdego pacjenta, u którego doszło do rozwoju zakażenia w tym sepsy.

Cel pracy

Celem pracy było określenie czynników ryzyka oraz klinicznych efektów rozwoju sepsy, rodzajów patogenów stanowiących jej źródło oraz sposobów postępowania farmakologicznego w grupie pacjentów po zabiegach implantacji PMs/ICDs

Materiał i metody

W badaniach dokonano retrospektywnej analizy dokumentacji medycznej 107 pacjentów przyjętych do Kliniki Kardiologii celem przezżylnego usunięcia układu stymulującego lub kardiowertera defibrylatora serca. Wykazano, że u 38 chorych (36%) wskazaniem do zabiegu były różne formy zakażenia rozpoznane na podstawie objawów klinicznych, przezprzetykowego badania echokardiograficznego oraz dodatnich wyników posiewów krwi lub wymazów pobranych z końcówki elektrody.

Wyniki badań

Analiza retrospektywna dokumentacji medycznej (Tabela I) pozwoliła stwierdzić, że wykazano rozwój zakażenia miejscowego u 22 pacjentów (58%), u 12 chorych (31%) zakażenie dotyczyło kieszonki urządzenia, a u 4 osób (10%) przetoki nad PM/ICD. Sześciu chorych (16%) doświadczyło odleżyny w miejscu przylegania generatora/elektrody. Odelektrodowe zapalenie wsierdzia (CDIE) dotyczyło 26 pacjentów (68%). U 4 osób (10,5%) doszło do rozwoju ogólnoustrojowej reakcji zapalnej – sepsy. U jednego pacjenta (2,6%) reakcja zapalna ograniczyła się do rozpoznania dodatniego posiewu krwi ale bez ewidentnych cech klinicznych infekcji (Tabela II). W niektórych przypadkach różne postacie powikłań infekcyjnych współwystępowały ze sobą. Stwierdzono, że bakteriami które najczęściej kolonizowały elektrody były *S. epidermidis* - 58% oraz *S. aureus* - 16%. Inne patogeny stanowiły 26%.

Tabela 1. Charakterystyka postaci zakażenia u pacjentów po implantacji PM/ICD

Rodzaj zakażenia	Liczba przypadków	% w stosunku do liczby zakażeń	Rodzaj drobnoustrojów
Zakażenie kieszonki	12	31	<i>S.epidermidis</i> , <i>S. cohnii</i>
Przetoka nad PM/ICD	4	10	<i>S.cohnii</i> ,
Odleżyna w miejscu przylegania urządzenia/ elektrody	6	16	<i>S.epidermidis</i>
Infekcyjne zapalenie wsierdzia	26	68	<i>S.epidermidis</i> , <i>S. aureus</i> <i>S. cohnii</i>
Sepsa	4	10,5	<i>E. coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S.agalactiae</i>
Bakteriemia	1	2,6	<i>S.capitis</i>

Źródło: opracowanie własne

Tabela II. Rodzaj powikłania infekcyjnego w analizowanej grupie pacjentów

	PACJENT 1	PACJENT 2	PACJENT 3	PACJENT 4	PACJENT 5
Bakteriemia	+	-	-	-	-
Sepsa	-	+	+	+	+

Źródło: opracowanie własne

Analiza uzyskanych wyników badań zawartych w dokumentacji wykazała, że wszyscy pacjenci byli poddani antybiotykoterapii okołozabiegowej w ramach wczesnej profilaktyki rozwoju zakażenia lub przyjmowali oni antybiotyki kilka dni przed zabiegiem jako terapia empiryczna. W grupie analizowanych przypadków wykazano występowanie czynników ryzyka, które korelowały z wystąpieniem zakażenia. Do najważniejszych z nich należą cukrzyca – u 9 pacjentów (33%), przewlekła choroba nerek (CKD - chronic kidney disease) u 14 (37%), przewlekła niewydolność serca w klasie III/IV wg. NYHA (CHF - chronic heart failure) u 8 pacjentów (21%). Pozostałe czynniki ryzyka wystąpiły w pojedynczych przypadkach (Tabela III).

Tabela III. Charakterystyka czynników ryzyka w różnych rodzajach zakażeń – częstość występowania

Postać zakażenia	wiek	cukrzyca	Niewydolność nerek	Niewydolność serca w klasie III-IV wg NYHA
Zakażenie kieszonki	24-78	4	5	3
Przetoka nad PM/ICD	59-75	0	0	0
Odleżyna w miejscu przylegania urządzenia/ elektrody	63-86	0	2	0
Infekcyjne zapalenie wsierdza	55-63	6	7	6
Sepsa	64-81	2	3	2
Bakteriemia	75	0	0	0

Źródło: opracowanie własne

Wykazano, że w grupie pacjentów, u których doszło do rozwoju sepsy u trzech osób współistniała CKD z czego dwie osoby były poddane przewlekłej hemodializoterapii. Stwierdzono, że choroby prowadzące do rozwoju zaburzeń metabolicznych, jak cukrzyca, zaburzenia funkcji tarczycy pod postacią nadczynności i niedoczynności rozpoznano u dwóch chorych, a przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POCHP) tylko u jednego chorego. Zaobserwowano także, że u każdego spośród badanych pacjentów występowała niedokrwistość z poziomem hemoglobiny w przedziale 6,8 – 8,8g/dl, a CHF NYHA III/IV współistniała w dwóch przypadkach. Stwierdzono, że jeden pacjent przebył w przeszłości zawału serca oraz operację pomostowania aortalno-wieńcowego, a dwóch przewlekłe przyjmowało antykoagulanty. U jednego pacjenta dodatkowo współistniało zapalenie płuc, a u dwóch zakażenie dróg moczowych (Tabela IV).

Tabela IV. Czynniki ryzyka u pacjentów z sepsą

Czynniki zależne od pacjenta	PACJENT 1	PACJENT 2	PACJENT 3	PACJENT 4	PACJENT 5
Przewlekła niewydolność nerek	-	+	+	-	+
Hemodializoterapia	-	+	+	-	-
Cukrzyca	-	+	+	-	-
Choroby tarczycy	-	+	-	-	-
POCHP	-	-	-	+	-
Niedokrwistość	-	+	+	+	+
Stan po zawale serca		+		-	-
Niewydolność serca NYHA III-IV	-	-	-	+	+
Stan po operacji kardiochirurgicznej	-	+	-	-	-
Otyłość	-	-	-	-	-
Antykoagulanty	-	-	-	+	+
Kortykosterydoterapia	-	-	-	-	-
Cewnik centralny	-	+	-		
Cewnik do pęcherza moczowego	-	+	-	+	-

Zakażenie dróg moczowych	-	+	-	-	+
Zapalenie płuc	-	-	+	-	-
Skrzeplina/wegetacja w TEE	-	-	+	+	-
wiek	75	81	72	70	64
płeć	M	K	K	M	M

Źródło: opracowanie własne

Na podstawie analizy dokumentacji zaobserwowano, że trzech pacjentów miało wszczepiony na stałe PM a jedna osoba ICD. Ilość elektrod wewnątrzsercowych w implantowanych układach u tych chorych wahała się w przedziale od 1-3 ale u żadnego nie stosowano elektrody do czasowej stymulacji (Tabela V)

Tabela V. Czynniki ryzyka zależne od zabiegu u pacjentów u których wystąpiła sepsa

Czynniki zależne od wykonania zabiegu	PACJENT 1	PACJENT 2	PACJENT 3	PACJENT 4	PACJENT 5
Rodzaj wszczepionego urządzenia	PM	PM	PM	PM	ICD
Ilość elektrod	2	1	2	3	1
Elektroda do czasowej stymulacji serca	NIE	NIE	NIE	NIE	NIE

Źródło: opracowanie własne

Tabela VI. Charakterystyka decydujących, najważniejszych czynników ryzyka pacjentów u których wystąpiła sepsa

Pacjenci	Rodzaj bakterii	Współistniejące cechy					
		Wiek	Cukrzyca	Hemodializo terapia	Niedokrwistość	Przewlekła niewydolność serca NYHA III/IV	Zgon
1	<i>E.coli</i>	81	+	+	+	-	+
2	<i>S.pneumoniae</i>	72	+	+	+	-	-
3	<i>S.agalactiae</i>	70	-	-	+	+	-
4	<i>E.coli</i>	64	-	-	+	+	-
5	<i>S.capitis</i>	75	-	-	-	-	-

Źródło: opracowanie własne

Stwierdzono, że spośród wykonanych obrazowych badań dodatkowych u dwóch chorych rozpoznano zmiany w przezprzetykowym badaniu echokardiograficznym pod postacią skrzepliny lub wegetacji (Tab. VII).

Tabela VII. Obecność skrzeplin/wegetacji w przezprzetykowym badaniu echokardiograficznym u pacjentów z sepsą

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5
Skrzeplina/wegetacja w TEE	-	-	+	+	-

Źródło: opracowanie własne

Tabela VIII. Gatunek wyizolowanego drobnoustroju i stosowana antybiotykoterapia

	Pacjent 1	Pacjent 2	Pacjent 3	Pacjent 4	Pacjent 5
Rodzaj bakterii	<i>S.capitis</i>	<i>E.coli</i>	<i>S. pneumonia</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>E.coli</i>
Antybiotyk 1	Klindamycyna	Cefamandol	Wankomycyna	Cefazolin	Imipenem
Antybiotyk 2	-	Cyprofloksacyna	-	Wankomycyna	-
Antybiotyk 3	-	Wankomycyna	-	-	-

Źródło: opracowanie własne

Dyskusja

Główną przyczyną rozwoju sepsy w analizowanych przypadkach były zakażenia drobnoustrojami stanowiącymi fizjologiczną florę bakteryjną (*E.coli*, *S.capitis*) lub bytującą (*S.pneumoniae*, *S.agalactiae*) u pacjentów z czynnikami ryzyka. Pacjentami predysponowanymi do zakażenia były osoby obciążone chorobami przewlekłymi jak cukrzyca, przewlekła choroba nerek i związana z tym hemodializoterapia, przewlekła niewydolność serca w klasie III/IV wg NYHA oraz niedokrwistość. Literatura światowa na ten temat, potwierdza powyższe spostrzeżenia, wskazując również jako istotny czynnik ryzyka otyłość (Johansen i in., 2011). Analiza powyższych przypadków nie wykazała jednak korelacji między otyłością a rozwojem sepsy. BMI chorych wahało się w granicach od 20 do 25, a w jednym przypadku BMI wyniosło 30. Wykazano korelację pomiędzy rozwojem sepsy a współistnieniem innych zakażeń jak: zakażenie dróg moczowych oraz zapalenie płuc. U pacjentów z objawami zakażenia dróg moczowych w posiewach z krwi wyhodowano *E.coli*, a u chorego z obecnym we krwi *S. pneumoniae* występowały objawy ciężkiego zapalenia płuc. Potwierdza to fakt, że sepsa występuje u pacjentów predysponowanych z towarzyszącymi infekcjami układowymi.

W badanej grupie chorych, w pierwszym etapie leczenia stosowano antybiotykoterapię empiryczną, a następnie celowaną zgodnie z antybiogramem. Stosowano u chorych antybiotyki z grupy cefalosporyn - Cefamandol, Cefazolin jak również Wankomycynę, Imipenem, Klindamycynę oraz Cyprofloksacynę. Stosowane antybiotyki w trzech przypadkach były skuteczne i terapia zakończyła się całkowitym wyzdrowieniem. Tylko w jednym przypadku pomimo stosowania celowanej antybiotykoterapii Cyprofloksacyną oraz Wankomycyną doszło do zgonu.

Zdaniem badaczy, w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat zwiększa się liczba chorych, u których rozwija się ogólnoustrojowa reakcja zapalna tj. sepsa i są to zarówno chorzy hospitalizowani, jak również osoby leczone się w warunkach ambulatoryjnych. Zdaniem badaczy metodą, która stanowi podstawę leczenia sepsy oraz wstrząsu septycznego jest antybiotykoterapia podana w jak najkrótszym czasie po rozpoznaniu. Zgodnie z wytycznymi *International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock* antybiotyki powinny być wprowadzone do leczenia w ciągu godziny od rozpoznania choroby i ważne jest aby wykazywały aktywność wobec czynników bakteryjnych stanowiących prawdopodobną przyczynę sepsy. Według Plewińskiej, antybiotyki powinny być stosowane maksymalnie 10 dni a ich skuteczność należy ocenić w każdym dniu terapii celem zoptymalizowania efektywności oraz zapobiegania narastania oporności (Plewińska 2013).

Aktualne zalecenia profilaktyki zakażeń w tym sepsy wskazują, że aby zapobiec powikłaniom infekcyjnym zalecane jest właściwe przygotowanie miejsca zabiegu tj.: zdezynfekowanie skóry w okolicy rany dwoma preparatami antyseptycznymi z różnymi substancjami czynnymi, stosowanie antybiotykoterapii na około 30-60minut przed zabiegiem. Zaleca się również aby stężenie antybiotyków w tkankach było utrzymywane podczas trwania zabiegu jak i na kilka godzin po nim celem redukcji ryzyka infekcji. W przedłużającym się zabiegu tj. gdy trwa on ponad 2 godziny, zaleca się podanie dodatkowej dawki antybiotyku. Według badaczy, większe dawki powinno się stosować także u pacjentów obciążonych ciężkimi chorobami współistniejącymi, jak również podczas kolejnych zabiegów w tej okolicy. Postępowanie to, redukuje w sposób istotny prawdopodobieństwo wystąpienia zakażenia (Michałowski i in., 2009, Da Costa i in., 1998).

Wnioski

Sepsa jest ogólnoustrojową reakcją zapalną wywołaną przez działanie bakterii lub ich toksyn. Na podstawie analizy dokumentacji chorych przyjętych do Kliniki Kardiologii celem przeżyłnego usunięcia układu PM/ICD z powodu powikłań, w tym powikłań infekcyjnych, postawiono następujące wnioski:

1. Wykazano, że główną przyczyną sepsy u pacjentów z czynnikami ryzyka były zakażenia drobnoustrojami stanowiącymi fizjologiczną florę bakteryjną (*E.coli*, *S.capitis*) lub bytującą (*S.pneumoniae*, *S.agalactiae*).
2. Podstawowymi czynnikami ryzyka zależnymi od pacjenta w analizowanej grupie były wiek, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, hemodializoterapia, niedokrwistość.
3. Wykazano, że w krótkim czasie po rozpoznaniu były stosowane antybiotykoterapii zgodnie z antybiogramem, co pozwoliło zwalczyć objawy kliniczne i poprawić rokowanie u tych pacjentów.
4. Choroby współistniejące mogą być przyczyną złego rokowania ze zgonem włącznie pomimo włączenia celowanej antybiotykoterapii.

Literatura:

1. Chua J.D., Wilkoff B.L., Lee I. i wsp., (2000), *Diagnosis and Management of Infections Involving Implantable Electrophysiologic Cardiac Devices*. Ann Intern Med. 133, 604-608.
2. Da Costa A., Lelievre H., Kirkorian G. (1998), *Role of the Preaxillary Flora in Pacemaker Infections. A prospective study*. Circulation. 97, 1791-1795.

3. Herce B., Nazeyrollas P., Lesaffre F. i wsp. (2012), *Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients*. Europace.
4. Johansen J.B., Jorgensen O.D. (2011), *Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population based cohort study of 46299 consecutive patients*. Eur. Heart J. 32, 991-998.
5. Klug D., Mamadou B., Pavin D. (2007), *Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter Defibrillators. Results of a Large Prospective Study*. Circulation. 116, 1349-1355.
6. Michałowski D., Kutarski A. *Infekcja loży po pierwszej implantacji układu oraz po zabiegu powtórny - różnice. Specyfika postępowania antyseptycznego przy implantacji i reoperacji układu stymulującego - elementy dyskusyjne*. Fol. Cardiol. 4,2, 73-77, (2009).
7. Nof E., Epstein L.M. (2012), *Complication of cardiac implants: handling device infections*. Eur. Heart J.
8. Plewińska A. (2013), *Antimicrobial therapy in sepsis. Sepsis*.
9. Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H. i wsp. (2007), *Management and Outcome of Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter - Defibrillator Infections*. J. Am. Coll. Cardiol. 49: 1851-1859.
10. Wożakowska-Kapłon B., Wesołowska K., Kutarski A. (2011), *Odektrodowe zapalenie wsierdza jako późne powikłanie po implantacji stymulatora*. Kardiol. Pol. 69, 3, 265-269.

THE ANALYSIS OF RISK FACTORS OF DEVELOPMENT OF SEPSIS IN PATIENTS AFTER IMPLANTATION OF PACEMAKERS (PM) AND CARDIOVERTERS-DEFIBRILLATORS (ICD)

Aneta Skrzek¹, Andrzej Wysokiński¹, Maria Kozioł-Montewka³, Maciej Montewka²

¹Chair and Department of Cardiology, Medical University of Lublin

²I Chair and Department of General and Transplant Surgery and Nutritional Treatment,
Medical University of Lublin

³Chair and Department of Medical Microbiology, Medical University of Lublin

Skrzek A., Wysokiński A., Kozioł-Montewka M., Montewka M. (2013), *The analysis of risk factors of development of sepsis in patients after implantation of pacemakers (PM) and cardioverters-defibrillators (ICD)*. Human and Health, 2 (VII), p. 51-56

Summary:

Objective of the work: The objective was to identify the risk factors, clinical effects of sepsis, kinds of pathogens which contribute to the development of the infection and their sources, as well as pharmacological practices in patients after implantation of pacemakers and cardioverters-defibrillators (PMs/ICDs).

Materials and research methods: The study was a retrospective analysis of medical documentation of 107 patients admitted to the Clinic of Cardiology in order to undergo a transvenous removal of PM/ICD. In 38 patients (36%) the indications for surgery were microbiological reasons.

Results: On the basis of the retrospective analysis it was shown that 22 patients (58%) had local infections, 26 patients (68%) had Cardiac Device Infective Endocarditis, and 4 patients (10,5%) developed sepsis. It was found that the bacteria which colonised the electrodes were most commonly *S. epidermis* – 58%, *S. aureus* – 16%, other bacteria – 26%. Bacteria cultured from blood were *S. capitis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* and *E. coli*. The study also showed which risk factors correlated with the infection: in 9 patients it was diabetes (33%), in 14 patients (37%) it was a chronic renal disease, and a chronic heart failure (NYHA class III/ IV) occurred in 8 patients (21%).

Conclusions: The examinations showed that the main cause of sepsis were infections with microorganisms which form the physiological bacterial flora (*E.coli*, *S.capitis*) or live (*S. pneumoniae*, *S. agalactiae*) in patients with risk factors such as age, diabetes, chronic renal disease, haemodialysis and anaemia. It was found that the use of antibiotic therapy shortly after diagnosis provides a chance of recuperation.

Key words: sepsis, pacemaker, cardioverter-defibrillator, infection

Introduction

Permanent pacemakers (PMs) and implantable cardioverters-defibrillators (ICDs) are implantable medical devices used in patients with cardiac arrhythmias. Their use has significantly increased in recent years. The available sources indicate that there are around 3.25 million patients with implanted pacing system and 180 000 with an ICD (Chua et al., 2000). According to the researchers, a growing number of surgeries performed is related to the expansion of indications for the use of implants and to the increasingly longer survival of patients with diseases of the cardiovascular system (Sohail et al., 2007, Klug et al., 2007). This phenomenon is accompanied by a rise in the number of infectious complications, which for PMs is estimated at 0,13-19,9% and 0.8% for the ICD. According to available reports it is concluded that between 1990 and 1999 there was an increase in the frequency of the use of electrotherapy devices by 42%, and a simultaneous increase in the number of infections by as much as 124%. According to Herce et al., infections are a very serious complication and can lead to fatal complications. The mortality rate in patients with implants, according to recent reports, is over 26% (Herce et al., 2011).

Literature distinguishes different clinical forms of infection. The most common form is the early infection of PM/ICD field, which develops within the first year following the implantation (first 3 months) and Cardiac Device Infective Endocarditis (CDIE), which is a late complication. Less common is the late PM/ICD pocket inflammation, which develops one year after the treatment (1-10 years) (Michałowski et al., 2009, Woźakowska-Kapłon et al., 2011).

Local forms of infection may spread along the electrodes or the venous system and may lead to the development of CDIE, which leads to the development of bacteraemia and sepsis if untreated (Sohail, et al., 2007, Klug et al., 2007). Nof states that sepsis is the most serious infectious complication in patients with PMs/ICDs.

Adress for correspondence: Aneta Skrzek, Chair and Department of Cardiology, Medical University of Lublin, Jaczewskiego 8, 20-954 Lublin, e-mail: askrzek@interia.pl.

Symptoms and indicators of the development of the systemic inflammatory response include fever over 38°C or hypothermia below 36°C, heart rate above 90/min, tachypnoea - more than 20/min or PaCO₂ <32 mmHg, confusion, significant oedema, positive fluid balance, hyperglycaemia > 120mg/dl in the absence of diabetes, and typical markers of inflammation such as: leucocytosis > 12 thousand, leukopenia <4 thousand or normal white blood cell count with immature forms amount > 10%, the concentration of CRP and procalcitonin > 2 standard deviations above normal, SvO₂ > 70%, cardiac index > 3.5 L/min/m². Sepsis deteriorates patient's condition, leads to the development of systemic multi-organ failure and in the worst case, to death.

The diagnosis is determined on the basis of systemic symptoms and two positive blood cultures taken before the implementation of the antibiotic therapy (Nof et al., 2012). Symptoms and indicators of the development of the systemic inflammatory response include fever over 38°C or hypothermia below 36°C, heart rate above 90/min, tachypnoea - more than 20/min or PaCO₂ <32 mmHg, confusion, significant oedema, positive fluid balance, hyperglycaemia > 120mg/dl in the absence of diabetes, and typical markers of inflammation such as: leucocytosis > 12 thousand, leukopenia <4 thousand or normal white blood cell count with immature forms amount > 10%, the concentration of CRP and procalcitonin > 2 standard deviations above normal, SvO₂ > 70%, cardiac index > 3.5 L/min/m². Sepsis deteriorates patient's condition, leads to the development of systemic multi-organ failure and in the worst case, to death. According to the literature and some authors, the examination which also should be done after receiving positive blood cultures and the development of clinical symptoms is transesophageal echocardiography (TEE). It is used primarily to evaluate the extent and the localization of the vegetations and it excludes the presence of intracardiac abscesses (Nof et al., 2012). Moreover, TEE is the basic examination facilitating the surgery to remove transvenous pacing system which is performed in all patients who developed an infection, including septic state.

The objective of the work

The objective was to identify the risk factors, clinical effects of sepsis and kinds of pathogens which contribute to the development of the infection and their sources, as well as pharmacological practices in patients after implantation of pacemakers and cardioverters-defibrillators (PMs/ICDs).

The material and research methods

The study was a retrospective analysis of medical documentation of 107 patients admitted to the Clinic of Cardiology in order to undergo a transvenous removal of PM/ICD. It was found that in 38 patients (36%) the indications for surgery were various forms of infection recognised on the basis of clinical signs, transesophageal echocardiography and positive blood cultures or swabs taken from the tip of an electrode.

The findings of the study

Retrospective analysis of medical records (Table 1) showed that there was a development of local infection in 22 patients (58%), infection related to pocket devices in 12 patients (31%), and a fistula over PM/ICD in 4 patients (10%). Six patients (16%) experienced bedsores where the device/electrode adhered. CDIE was found in 26 patients (68%). 4 patients (10.5%) developed systemic inflammatory response – sepsis. In one patient (2.6%) the inflammatory response was reduced to the recognition of positive blood cultures but with no obvious clinical signs of infection (Table 2). In some cases, various forms of infectious complications co-occurred. It was found that the bacteria which colonized the electrodes most commonly were *S. epidermidis* - 58%, and *S. aureus* - 16%. Other pathogens accounted for 26%.

Table 1. Characteristics of infection in patients after the implantation of PMs / ICDs

Type of infection	The number of cases	% relative to the number of infections	Type of microorganisms
Infection of the pocket	12	31	<i>S.epidermidis</i> , <i>S. cohnii</i>
Fistula over PM/ICD	4	10	<i>S. cohnii</i>
Bedsores where the device/electrode adhered	6	16	<i>S.epidermidis</i>
Infective endocarditis	26	68	<i>S.epidermidis</i> , <i>S.aureus</i> , <i>S. cohnii</i>
Sepsis	4	10,5	<i>E.coli</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>S.agalactiae</i>
Bacteraemia	1	2,6	<i>S.capitis</i>

Source: own data

Table 2. Type of infectious complications in the study group

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
Bacteraemia	+	-	-	-	-
Sepsis	-	+	+	+	+

Source: own data

The analysis of the obtained results included in the documentation showed that all patients were treated with periprocedural therapy in the framework of early prevention of the development of the infection or were taking antibiotics a few days prior to the surgery as empirical therapy. Risk factors correlated to the infection were determined in the group of the analysed cases. The most important ones include: diabetes – in 9 patients (33%), chronic renal failure (CRF) in 14 (37%), congestive heart failure (CHF) NYHA class III/ IV in 8 patients (21%). Other risk factors occurred in isolated cases (Table 3)

Table 3. Characteristics of the risk factors in the different types of infection – frequency of occurrence

The form of infection	Age	Diabetes	Renal failure	Heart failure (NYHA class III/ IV)
Infection of the pocket	24-78	4	5	3
Przetoka nad PM/ICD	59-75	0	0	0
Bedsore where the device/electrode adhered	63-86	0	2	0
Infective endocarditis	55-63	6	7	6
Sepsis	64-81	2	3	2
Bacteraemia	75	0	0	0

Source: own data

It has been shown that in the group of patients who developed sepsis, three patients had also chronic renal failure, of which two persons were subjected to chronic haemodialysis. It was found that diseases leading to the development of metabolic disorders, such as diabetes, thyroid dysfunction in the form of hyperthyroidism and hypothyroidism, were diagnosed in two patients, whereas chronic obstructive pulmonary disease (COPD) was diagnosed in one patient only. It was also observed that each of the patients had anaemia with haemoglobin levels in the range of 6.8 - 8.8 g / dl, and congestive heart failure (CHF; NYHA class III/ IV) coexisted in two cases. It was found that one patient had a history of a heart attack and coronary artery bypass grafting, and two patients chronically took anticoagulants. Pneumonia coexisted in one patient and two patients had urinary tract infection (Table 4; 6).

Table 4. Risk factors in patients with sepsis

Factors depending on the patient	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
CRF	-	+	+	-	+
Hemodialysis	-	+	+	-	-
Diabetes mellitus	-	+	+	-	-
Thyroid diseases	-	+	-	-	-
COPD	-	-	-	+	-
Anaemia	-	+	+	+	+
Condition after a heart attack	-	+	-	-	-
Heart failure (NYHA class III-IV)	-	-	-	+	+
Condition after a cardiac surgery	-	+	-	-	-
Obesity	-	-	-	-	-
Anticoagulants	-	-	-	+	+

Corticosteroids	-	-	-	-	-
Central catheter	-	+	-		
A catheter into the bladder	-	+	-	+	-
Urinary tract infection	-	+	-	-	+
Pneumonia	-	-	+	-	-
Thrombus / vegetation in TEE	-	-	+	+	-
Age	75	81	72	70	64
Sex	M	F	F	M	M

Source: own data

On the basis of the analysis of the documentation it has been observed that three patients had a permanently implanted PM and one person had an ICD. The number of intracardiac electrodes in the implanted systems in these patients ranged from 1-3 but the electrode for temporary pacing was not used in any patient (Table 5).

Table 5. Risk factors depending on the surgery in patients who developed sepsis

Factors dependent on the surgery	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
Type of the implanted device	PM	PM	PM	PM	ICD
Number of electrodes	2	1	2	3	1
Electrode for temporary cardiac pacing	NO	NO	NO	NO	NO

Source: own data

Table 6. Characteristics of crucial, major risk factors of patients who developed sepsis

Patients	Type of bacteria	Coexisting features					
		Age	Diabetes	CRF + Hemodialysis	Anaemia	CHF (NYHA class III/IV)	Death
1	<i>E.coli</i>	81	+	+	+	-	+
2	<i>S.pneumoniae</i>	72	+	+	+	-	-
3	<i>S.agalactiae</i>	70	-	-	+	+	-
4	<i>E.coli</i>	64	-	-	+	+	-
5	<i>S.capitis</i>	75	-	-	-	-	-

Source: own data

It was found that out of the additional imaging tests, two patients were diagnosed with changes in transesophageal echocardiography in the form of a thrombus or vegetation (Table 7).

Table 7. The presence of thrombus / vegetation on transesophageal echocardiography in patients with sepsis

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
Thrombus/vegetation in TEE	-	-	+	+	-

Source: own data

The information contained in medical documentation made it possible to demonstrate that the pathogens isolated from blood were *S.capitis*, *S. agalactiae*, *S. pneumoniae* and *E. coli* (Table 8). Antibiotics from the groups Cephalosporin, Vancomycin, Ciprofloxacin, Clindamycin and Imipenem were used in these patients, but despite the intensive treatment which was implemented, one patient died due to multi-organ failure. In the remaining patients a stabilization of the condition and a relief of the symptoms of systemic inflammatory response was achieved after an antibiotic therapy in accordance with the antibiogram.

Table 8. The types of isolated microorganisms and the antibiotic therapy applied

	PATIENT 1	PATIENT 2	PATIENT 3	PATIENT 4	PATIENT 5
Type of bacteria	<i>S. capitis</i>	<i>E. coli</i>	<i>S. pneumonia</i>	<i>S. agalactiae</i>	<i>E. coli</i>
Antibiotic 1	Clindamycin	Cefamandole	Vancomycin	Cefazolin	Imipenem
Antibiotic 2	-	Ciprofloxacin		Vancomycin	-
Antibiotic 3	-	Vancomycin	-	-	-

Source: own data

Discussion

The main cause of the development of sepsis in the analysed cases were microbial infections with microbes forming physiological bacterial flora (*E. coli*, *S. capitis*) or living (*S. pneumoniae*, *S. agalactiae*) in patients with risk factors. Patients predisposed to the infection were individuals with chronic diseases such as diabetes, CRF, haemodialysis, CHF (NYHA class III / IV) and anaemia. World literature on this subject confirms these findings and also shows obesity as a significant risk factor (Johansen et al., 2011). However, the analysis of these cases showed no correlation between obesity and the development of sepsis. BMI of the patients ranged from 20 to 25, and in one case it was 30. It was demonstrated the correlation between the development of sepsis and coexistence of other infection such pneumonia and urinary tract infection. *E. coli* was cultured in the blood of patient's with symptoms of urinary tract infection and *S. pneumoniae* was cultured in the blood patient's with symptoms of severe pneumonia. This is confirmed by the fact, that sepsis occurs more frequently in patients with serious chronic disease and associated systemic infection.

In the study group empirical antibiotic therapy was used in the first stage of the treatment, and then a targeted antibiotic therapy according to the antibiogram was implemented. Cephalosporin antibiotics were used in patients, including Cefamandole, Cefazolin and Vancomycin, Imipenem, Clindamycin and Ciprofloxacin. The antibiotics used were effective in three cases and the treatment finished with a full recovery. Only in one case the therapy was fatal, despite the use of targeted antibiotic therapy with Ciprofloxacin and Vancomycin.

According to the researchers, the number of patients who develop systemic inflammatory response i.e. sepsis has been growing in the past few decades, and these are both hospitalized patients and persons treated in an out-patient setting. According to the researchers, the method which is the basis for the treatment of sepsis and septic shock is giving antibiotics as soon as possible after diagnosis. In accordance with the guidelines of *International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock*, antibiotics should be implemented to the treatment within an hour following the diagnosis of the disease and it is important that they should exhibit activity against bacterial agents which are among probable causes of sepsis. According to Plewińska, antibiotics should be used up to 10 days and their effectiveness should be assessed on each day of the therapy in order to optimize efficiency and to prevent the rise of resistance (Plewińska 2013).

Current recommendations as to infections prophylaxis (including sepsis) indicate that in order to prevent infectious complications it is recommended to prepare the surgical site properly, i.e. disinfect the skin around the wound using two antiseptic formulations with different active substances, and use antibiotics for about 30-60 minutes prior to surgery. It is also recommended that the concentration of antibiotics in the tissues should be maintained during surgery and for a few hours after the surgery to reduce the risk of infection. In a prolonged surgery, i.e. when it lasts longer than two hours, it is recommended to administer an additional dose of antibiotics. According to the researchers, higher doses should be used also in patients who are burdened with heavy comorbidities, as well as during subsequent surgeries in the area. This procedure significantly reduces the likelihood of infection (Michalowski et al., 2009, Da Costa et al., 1998).

Conclusions

Sepsis is a systemic inflammatory response induced by the action of bacteria or their toxins. On the basis of analysis of the documentation of patients admitted to the Clinic of Cardiology in order to undergo a transvenous removal of the PM/ICD due to complications including infectious complications, the following conclusions have been drawn:

1. It has been shown that the main cause of sepsis in patients with risk factors were microbial contamination, caused by microbes forming physiological bacterial flora (*E. coli*) or lives (*S. pneumoniae*).
2. The primary risk factors dependent on the patient in the study group were age, insulin-dependent diabetes mellitus, chronic renal failure, haemodialysis, anaemia.

3. It has been shown that in a short time after diagnosis antibiotic therapy in accordance with the antibiogram was implemented, which allowed to fight the clinical symptoms and to improve the prognosis in these patients.
4. Comorbidities may contribute to death despite the introduction of antibiotic therapy.

References:

1. Chua J.D., Wilkoff B.L., Lee I. i wsp., (2000), *Diagnosis and Management of Infections Involving Implantable Electrophysiologic Cardiac Devices*. Ann Intern Med. 133, 604-608.
2. Da Costa A., Lelievre H., Kirkorian G. (1998), *Role of the Preaxillary Flora in Pacemaker Infections. A prospective study*. Circulation. 97, 1791-1795.
3. Herce B., Nazeyrollas P., Lesaffre F. i wsp. (2012), *Risk factors for infection of implantable cardiac devices: data from a registry of 2496 patients*. Europace.
4. Johansen J.B., Jorgensen O.D. (2011), *Infection after pacemaker implantation: infection rates and risk factors associated with infection in a population based cohort study of 46299 consecutive patients*. Eur. Heart J. 32, 991-998.
5. Klug D., Mamadou B., Pavin D. (2007), *Risk Factors Related to Infections of Implanted Pacemakers and Cardioverter Defibrillators. Results of a Large Prospective Study*. Circulation. 116, 1349-1355.
6. Michałowski D., Kutarski A. *Infekcja łóży po pierwszej implantacji układu oraz po zabiegu powtórny - różnice. Specyfika postępowania antyseptycznego przy implantacji i reoperacji układu stymulującego - elementy dyskusyjne*. Fol. Cardiol. 4,2, 73-77, (2009).
7. Nof E., Epstein L.M. (2012), *Complication of cardiac implants: handling device infections*. Eur. Heart J.
8. Plewińska A. (2013), *Antimicrobial therapy in sepsis*. Sepsis.
9. Sohail M.R., Uslan D.Z., Khan A.H. i wsp. (2007), *Management and Outcome of Permanent Pacemaker and Implantable Cardioverter - Defibrillator Infections*. J. Am. Coll. Cardiol. 49: 1851-1859.
10. Wożakowska-Kapłon B., Wesołowska K., Kutarski A. (2011), *Odektrodowe zapalenie wsierdza jako późne powikłanie po implantacji stymulatora*. Kardiologia Polska. 69, 3, 265-269.