

Infekcje systemów stymulujących serca i kardiowerterów-defibrylatorów

Infections associated with permanent pacemakers and implantable cardioverters-defibrillators

Maciej Mazurek, Bogusław Grzegorzewski, Włodzimierz Kargul

Oddział Elektrokardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Medyczne, Katowice

Kardiologia Pol 2009; 67: 305-309

Wstęp

Szacunkowe dane dotyczące częstości występowania infekcji implantowanych stymulatorów serca lub kardiowerterów-defibrylatorów (ang. *cardiac device infection*, CDI) pokazują jej wzrost o 124% w ciągu ostatniej dekady [1]. Ponieważ rośnie znacznie liczba implantowanych urządzeń, infekcje stanowią coraz częstszy problem. Leczenie zachowawcze bez usuwania urządzeń nie przynosi zadowalających wyników [2–5].

Przeważa opinia, że zainfekowane urządzenia należy usuwać, dlatego że chorobowość i śmiertelność związana z infekcją stymulatorów serca i kardiowerterów-defibrylatorów (ang. *implantable cardioverter-defibrillators*, ICD) jest duża [6, 7]. Częstość infekcji stymulatorów wynosiła w przeszłości 0,13–19,9%, a ICD do 0,8% [8, 9].

Ocena infekcji układu stymulującego lub kardiowertera-defibrylatora

Przy ocenie, czy doszło do infekcji układu stymulującego lub ICD, należy wziąć pod uwagę stan miejscowy kieszonki i okolicy, bakteriemię (ang. *blood stream infection*, BSI) z lub bez zapalenia wsierdza, potencjalne wrota infekcji.

Stan miejscowy

W ocenie stanu miejscowego postępujemy się następującymi kryteriami: rumień, podwyższona temperatura, chęłbotanie, rozejście się brzegów rany, tkliwość przy ucisku (ból), obecność ropnej wydzieliny, nadżerki przy styku stymulatora lub elektrody ze skórą, przebicie się urządzenia przez skórę. Ważne są posiewy z kieszeni urządzenia, ponieważ potwierdzenie ma miejsce znacznie częściej niż

dotądnie posiewy krwi, zapalenie wsierdza czy objawy ogólnoustrojowe [10].

Przyjmuje się jednak, że przy braku cech miejscowego zapalenia kieszonki pobieranie posiewów z kieszonki nie jest uzasadnione, tym bardziej że u ponad 98% chorych nie rozwiną się objawy infekcji w późniejszej obserwacji.

U chorych z miejscowymi cechami klinicznymi infekcji wskazane są posiewy tkanek torebki (2 cm² lub więcej), ponieważ są one czulsze w wykrywaniu obecności patogenów niż posiewy za pomocą wacików (69% wyników pozytywnych vs 31%), natomiast w razie braku objawów miejscowego stanu zapalnego wyniki obu metod są zbliżone – odpowiednio 10,3 i 8,2% [11]. Technika posiewania za pomocą wacika jest też krytykowana ze względu na częste nadkażenia i wysychanie oraz nieadekwatną liczbę przenoszonych bakterii [12]. Badania wykazują też, że posiewy za pomocą suchych wacików przenoszą ok. 19% mikroorganizmów z podłoża z bakteriami do niezakażonych podłoży, a wacik zwilżony solą zwiększa tę liczbę do 39% [13]. Istnieje co najmniej 5 przyczyn niepowodzeń identyfikacji patogenów:

- intensywne leczenie antybiotykami przed rozpoznaniem i usunięciem układów stymulujących lub ICD (należy w takich przypadkach zdecydowanie preferować technikę posiewu tkanek),
- zapalenie wysiękowe, gdzie często w płynie wysiękowym nie ma bakterii,
- wolno rosnące bakterie w posiewie (np. *mycobacterium*),
- niewłaściwie zabezpieczony materiał,
- zagubienie informacji z laboratorium [14].

Posiewy

Zasadnicze dla rozwoju i utrzymania infekcji jest tworzenie tzw. biofilmu, czyli kolonii bakterii w okolicy implan-

Adres do korespondencji:

dr n. med. Maciej Mazurek, Oddział Elektrokardiologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, Górnośląskie Centrum Medyczne, ul. Złotowa 45/47, 40-635 Katowice, tel.: +48 32 359 80 00, faks: +48 32 202 87 54, e-mail: mazurekmaciej@interia.pl

Praca wpłynęła: 25.09.2008. Zaakceptowana do druku: 01.10.2008.

towanych urządzeń – po implantacji elektroda pokrywa się adhezynami – m.in. fibrynogenem, fibronektyną, koloagenem, do których z kolei przyczepiają się dzielące się i wydzielające różne substancje (m.in. glikokaliks) bakterie [15]. W biofilmie istnieją skomplikowane struktury ciasno upchanych bakterii. Komunikacja między nimi zachodzi w obrębie polimerowej macierzy z kanałami umożliwiającymi pobór substancji odżywczych i wydalanie produktów przemiany materii. Wtedy namnażanie bakterii jest wolne, a penetracja antybiotyku słaba [16]. Sporadycznie infekcje nie dotyczą torebki, ale innych miejsc, np. jedwabnych nici użytych w czasie zabiegu, skąd rozpoczyna się proces infekcji tkanek. Nadżerki przy styku stymulatora lub elektrody ze skórą mogą mieć również przyczynę niedokrwienną, a nadkażenie jest wtedy procesem wtórnym (brak przewlekłej komórkowej reakcji zapalnej).

Elektrody przechodzą proces neoendotelizacji przez ok. 8 tygodni po implantacji, podobny jest czas włóknienia w obrębie końcówki elektrody w komorze [17].

Bakteriemia

Infekcja krwi może towarzyszyć infekcji urządzenia. Źródłem BSI może być zarówno pierwotna infekcja urządzenia, jak też infekcje wtórne wewnątrznaczyniowej części elektrod, spowodowane zakażonymi cewnikami naczyniowymi oraz infekcjami pochodzącymi z układu oddechowego, pokarmowego i dróg żółciowych. Do chwili obecnej ani częstość BSI, ani też jej wpływ na infekcję urządzenia nie były przedmiotem odpowiednio zaprojektowanych, prospektywnych badań. Duże retrospektywne badanie – 30 lat obserwacji – pokazuje, że częstość infekcji urządzenia to 1,9 na 1000 tzw. urządzeniolat. Większa jest w wypadku ICD – 10 na 1000 urządzeniolat (długa mediana do wystąpienia BSI, tj. 1140 dni), bez BSI częstość infekcji urządzenia wynosi ok. 1,37 na 1000 urządzeniolat.

Odpowiada to infekcji 1–7% układów [18]. Istotne jest wykazanie tego samego rodzaju bakterii we krwi i w okolicy urządzenia, tym bardziej że liczba zanieczyszczeń próbek krwi jest duża (do 50%) [19, 20]. Wielu autorów, w tym cytowany powyżej Bekeris i wsp., twierdzi, że jednorazowe stwierdzenie we krwi bakterii (inne próbki jałowe) nie ma większego znaczenia.

Diagnozę dodatkowo komplikuje fakt, że w ok. 60% przypadków przy potwierdzonym CDI nie ma klinicznych cech CDI oraz że posiewy krwi w większości przypadków CDI są negatywne, chyba że rozwinęło się zapalenie wsierdza [21]. Negatywne posiewy mogą wynikać również z obecności wolno rosnącej *mykobakterium*. W czasie bakteriemii bardzo istotnym „filtrem bakteryjnym” są płuca, dlatego po implantacji często występują objawy pseudogrypowe. Osadzanie się bakterii na elektrodach lub zastawkach żylnych jest zwiększone przy zmniejszonym przepływie żylnym [14].

Rodzaje bakterii

Najczęstszą przyczyną infekcji układów stymulujących i ICD są: *Staphylococcus epidermidis* (do 60%), *Staphylococcus aureus* (35–45%), *Escherichia coli* (do 22%), *Klebsiella* (do 9%), *Enterococcus* (do 8%), *Streptococcus* (ok. 6%), inne (14%) [22, 23]. *Staphylococcus aureus* wywołuje infekcje wcześniej po implantacji, *Staphylococcus epidermidis* później [24]. Profil bakterii różni się w zależności od badanych populacji.

Bakterie skóry okolicy kieszonki

Pomimo odpowiedniej aseptyki posiewy ze skóry okolicy kieszonki są dodatnie przed przemyciem płynem dezynfekcyjnym w 88,3%, z kieszonki bezpośrednio po jej wypreparowaniu w 48%, bezpośrednio przed zaszcyciem w 37%. Najczęściej izolowano gronkowce koagulazoujemne, a z tego rodzaju *Staphylococcus epidermidis* – relatywnie do częstości izolacji rzadko odpowiedzialne za stwierdzone potem infekcje układów stymulujących (mediana wystąpienia infekcji 10–12 miesięcy), w badaniach molekularnych identyczne ze stwierdzanymi na skórze. Tak więc w przypadku *Staphylococcus epidermidis* mamy do czynienia z drogą „od góry wzdłuż elektrody”. Prawdopodobnie są to bakterie obecne w cebulkach włosowych lub gruczołach skóry.

Pomimo rzadkiego występowania na skórze (5 na 267), za infekcje układu stymulującego w 50% odpowiadał *Staphylococcus schleiferi*, ale o innym wzorze biomolekularnym niż stwierdzany w okolicy lub w kieszonce. Bakteria ta ze względu na sposób identyfikacji bakteriologicznej może być mylona ze *Staphylococcus aureus* [25]. Wcześniejsze prace, z lat 80., badające również bakterie z okolicy rany, łoża, nosa i gardła ze względu na dostępną wtedy metodykę bakteriologiczną są bez konkluzji.

Gronkowce

Gronkowce są bakteriami Gram-dodatnimi, ropotwórczymi, wytwarzają tzw. *slime* – tj. chroniący je płyn. Dzielimy je na koagulazoujemne (relatywnie mało patogenne – główny przedstawiciel to *Staphylococcus epidermidis*) i koagulazododatnie (e.g. *Staphylococcus aureus*) [26]. Gronkowce koagulazoujemne, głównie *Staphylococcus epidermidis*, są przyczyną największej liczby CDI (średnio ok. 52%). Bakterie te należą do fizjologicznej flory skóry i śluzówek (oka, ucha, nosa, gardła, ust, cewki moczowej). Wytwarzając tzw. *slime layer*, powodują, że penetracja antybiotyku zmniejsza się lub zanika, dlatego też niektórzy proponują intensywną profilaktykę okołozabiegową. Posiewy z ropnia wytworzonego przez gronkowce koagulazoujemne są z reguły ujemne [14].

Gronkowiec złocisty

Jeżeli we krwi obecny jest gronkowiec złocisty (ang. *Staphylococcus aureus bacteremia*, SAB), częstość infekcji urządzeń jest bardzo duża – do roku 75%, potem 28%,

średnio 45%, przy czym w wypadku bakteriemii występujących do roku objawy kliniczne są bardziej nasilone – w ok. 40%, a po roku objawy kliniczne są rzadsze, na co wskazuje jedno duże badanie prospektywne [27]. Podobne wyniki w czasie przewlekłej bakteriemii *Staphylococcus aureus* lub *Staphylococcus epidermidis* stwierdzono wiele lat wcześniej w badaniach retrospektywnych [2].

W przypadku SAB proponuje się usuwanie urządzeń niezależnie od tego, czy kliniczne lub echokardiograficzne cechy CDI są obecne czy nie, szczególnie przy braku źródła SAB. Autorzy zalecają również usuwanie urządzeń w razie nawrotowych SAB – przy zainfekowanych urządzeniach powtórna infekcja występuje najczęściej do 12 tygodni po przerwaniu antybiotykoterapii [28].

Bakterie Gram-ujemne

Oprócz *Serratia* są normalną florą jelit, nie wydzielają toksyn w odróżnieniu od bakterii Gram-dodatnich, toksyny zawarte są w ścianie bakterii i wydzielane jedynie przy rozpadzie komórek lub przy podziale. Tworzą tzw. biofilm (ang. *biofilm* lub *capsule forming mukoid colony*) (*Klebsiella*, *Proteus*, *Serratia*) lub *slime layer* (*Pseudomonas*). Po pewnym czasie, podobnie jak bakterii Gram-dodatnich, nie można ich zwalczyć antybiotykami [14].

Mycobacterium

Bakteria znajdująca w glebie i okazjonalnie na skórze, trudna do hodowania, wzrastająca na pożywkach po okresie 2 tygodni lub więcej. Wolne podziały i mała penetracja antybiotyku przez ścianę komórki utrudniają leczenie.

Charakterystyczną cechą infekcji kieszonki jest obecność ziarnistej tkanki przy braku materiału ropnego [14].

Zapalenie wsierdzia

Zapadalność w populacji ogólnej wynosi 1,7–6,2 przypadków na 100 000 osobolat, jest 1,7 razy większa u mężczyzn [29]. Zapalenie najczęściej dotyczy wsierdzia zastawek, może również występować w otworach pomiędzy przedsionkami lub komorami, na pozostałej części wsierdzia i strunach ścięgniętych. Obecnie grupy ryzyka to narcomani, starsi ludzie ze zmianami degeneracyjnymi zastawek, osoby ze sztucznymi zastawkami, chorzy długo lub często przebywający w szpitalach oraz hemodializowani [30–32]. Częstość zapalenia wsierdzia po implantacji układu stymulującego lub ICD prawdopodobnie jest większa niż w populacji ogólnej, co spowodowane jest również wzrostem częstości występowania CDI w ostatnim 10-leciu. Dane z roku 1994 mówią o 0,5% chorych, należy pamiętać także, że badanie echokardiograficzne przezprętykowe (TEE) było wtedy mało rozpowszechnione, a kryteria z Duke nieznane [33].

Nie rozstrzygnięto, które – mechaniczne czy biologiczne – zastawki są bardziej podatne na infekcje po ok. 2 miesiącach, kiedy pokrywają się śródbłonkiem, i w jakim cza-

sie zapalenie wsierdzia jest porównywalnie częste w obu typach zastawek [34].

Najczęstszą przyczyną zapaleń wsierdzia są *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus* spp. i *Enterococcus* – 80% przypadków zapalenia wsierdzia. W pierwszych 2 miesiącach od implantacji zastawek serca zapalenie wywołane jest głównie przez *Staphylococcus epidermidis* i *Staphylococcus aureus*, po tym czasie głównie przez streptokoki i Gram-ujemne bakterie tzw. grupy HACEK (*Haemophilus* spp., *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens* i *Kingella Kingae*). Czynnikiem inicjującym jest uszkodzenie śródbłonka, które może spowodować kolonizację przez bakterie w tym miejscu – wystarczy krótkotrwała bakteriemia, końcowym efektem tego procesu mogą być wegetacje [35].

Proces kolonizacji przez *Staphylococcus aureus* jest dobrze poznany [36], podobnie procesy patofizjologiczne związane z kilkoma innymi bakteriami [37].

Przejściowe bakteriemie występują w czasie ekstrakcji zębów, żucia, mycia zębów, co wyjaśnia, dlaczego większość przypadków infekcyjnego zapalenia wsierdzia nie jest poprzedzona procedurami inwazyjnymi, tłumaczy też dużą liczbę zapaleń streptokokowych wsierdzia. Higiena jamy ustnej jest więc sprawą zasadniczą w prewencji infekcyjnego zapalenia wsierdzia [38]. Nie wiadomo, jaką rolę odgrywa w przypadku CDI.

System obrony poprzez układ dopełniacza atakuje błonę wewnętrzną, którą mają jedynie bakterie Gram-ujemne, znikoma ich grupa jest odporna na ten atak. Bakterie Gram-dodatnie są odporne na działanie układu dopełniacza.

Infekcyjne zapalenie wsierdzia nie występuje częściej u osób z upośledzoną odpornością, a podawanie profilaktyczne antybiotyków jest efektywne, ale dotyczy niewielkiej grupy osób [36, 37].

Kryteria diagnostyczne infekcyjnego zapalenia wsierdzia opracowano w Uniwersytecie w Duke w 1994 r., a zmodyfikowano je w 2000 r. [39]. Rozprzestrzenienie się procesu zapalnego poza pierścienie zastawek wiąże się z większą śmiertelnością i częstszym rozwinięciem się zastoinowej niewydolności serca, konieczne jest leczenie operacyjne, rokowanie zależy też od rodzaju bakterii powodujących zapalenie [7, 40].

Śmiertelność w razie wystąpienia zapalenia wsierdzia skojarzonego z ICD waha się w granicach 31–66%, gdy układ nie jest usuwany, i 18% lub mniej po usunięciu z następczą antybiotykoterapią [3, 6]. Terapia antybiotykami trwa z reguły 6–8 tygodni, należy dokładnie usunąć układ stymulujący lub ICD i zainfekowane tkanki. Po tym okresie niektórzy reimplantują elektrody nasierdziowe, rezygnując z ponownych prób implantacji elektrod wsierdziowych [14].

Klasyfikacja zakażeń układów stymulujących

W świetle przedstawionych powyżej zagadnień istotne staje się opracowanie jednolitej klasyfikacji zakażeń układów stymulujących. Autorzy publikacji w periodykach

medycznych stosują własne, szcążkowe klasyfikacje, w podręcznikach jedną z najczytelniejszych klasyfikacji podaje Charles L. Byrd [14], dzieląc infekcje układów stymulujących na następujące grupy:

- zapalenie wsierdza,
- zapalenie tkanek serca,
- zainfekowane węzły, zainfekowane implantowane ciało obce,
- bakteremia bez cech zapalenia wsierdza,
- podskórne infekcje miejscowe,
- przewlekłe infekcje ograniczone do torebki,
- nadkażona przewlekła infekcja torebki,
- przewlekła infekcja torebki z tkanką ziarnistą.

Usunięcie układu stymulującego lub kardiowertera-defibrylatora

Większość autorów proponuje usunięcie całego układu w sytuacji, gdy obecna jest bakteremia i nieprawidłowe obrazy w wielopłaszczyznowym badaniu TEE (rozpoznanie lub podejrzenie węzła) lub przy jednoczesnym występowaniu bakteremii i stanu zapalnego okolicy łoża, natomiast w razie obecności jedynie bakteremii bez wyżej wymienionych – przedłużoną antybiotykoterapię. Nie ma jednoznacznych opinii w przypadku SAB.

Przeważa pogląd, że w razie obecności wyłącznie zmian w TEE lub infekcji kieszonki bez bakteremii należy usunąć cały układ [20, 41].

Definitywnym leczeniem CDI jest usunięcie urządzenia i elektrod z następczą dożylną antybiotykoterapią i implantacją układu po drugiej stronie. Usuwanie zainfekowanych systemów jest stosunkowo bezpieczne, tym niemniej liczba powikłań nie jest mała – przy najnowszych technikach ok. 11%, nawroty po procedurze są rzadkie lub nie występują [42].

Czas do ponownej implantacji urządzenia jest przedmiotem debaty, zależy przy tym od stwierdzonego patogenu i stanu klinicznego, wynosi najczęściej 36–72 godz., w niektórych przypadkach do 2 tygodni.

Według niektórych autorów chorzy z cechami infekcji kieszonki powinni być leczeni antybiotykami przez 14 dni, a z objawami infekcyjnego zapalenia wsierdza przez 6 tygodni [20]. Inni preferują krótsze okresy, tj. 7 i 13 dni [13].

Układ powinien być usuwany w całości, nawet gdy objawy dotyczą jedynie kieszonki, dlatego że istnieje wysokie prawdopodobieństwo kolonizacji elektrody, a reinfekcje są znacznie częstsze przy leczeniu zachowawczym lub przy usunięciu jedynie stymulatora [43]. Do momentu implantacji po przeciwnej stronie u chorych bezwzględnie zależnych od stymulatora można zastosować czasową stymulację. Postuluje się zmianę elektrod co 5–6 dni [21]. Dwa badania wskazują jednak, że czasowa stymulacja może być przyczyną następczych CDI [44, 45]. Wielu chorych (13–58%) nie wymaga ponownych implantacji [3, 7, 46].

Wszystkie CDI powinny być leczone antybiotykami przed usunięciem układu, najczęściej stosuje się 1 g wanko-

mycyny (większość gronkowców jest wrażliwa) i 60 mg gentamycyny – dawka profilaktyczna (wrażliwa większa część bakterii Gram-ujemnych), po wyniku posiewu wdraża się leczenie zależnie od antybiogramu [14]. Ze względu na częste negatywne posiewy i kryterium czasowe warto wiedzieć, że większość gronkowców i wiele bakterii Gram-ujemnych, a także niektóre szczepy mykobakterii są z reguły wrażliwe na chinolony. Gronkowce, szczególnie *Staphylococcus epidermidis*, są wrażliwe również na doksycyklinę [14].

Warto też pamiętać, że antybiotykoterapia jest najczęściej przygotowaniem do usunięcia zainfekowanego układu – jedynie hamuje namnażanie bakterii i zmniejsza reakcje zapalne organizmu. Chorzy z reguły otrzymują płyny lub leki dożylnie, nie powinny być one podawane po tej samej stronie, gdzie wszczepia się urządzenie (potencjalna infekcja układu przez niesterylny płyn lub lek).

Podsumowanie

Chorzy z układem stymulującym lub ICD i objawami zapalenia wsierdza w TEE lub objawami infekcji w obrębie kieszeni urządzenia powinni mieć usunięte te układy, podobnie jak chorzy z nawrotowymi bakteremiemi. U chorych z pierwszym epizodem bakteremii można zastosować jedynie celowaną terapię antybiotykami. Należy wykonać posiewy tkanek okolicy zapalnie zmienionej łoża, a nie posiewy z wymazów.

Pomimo odpowiedniej aseptyki liczne rodzaje bakterii są obecne w kieszonce stymulatora, jednak rzadko w stosunku do częstości ich występowania są odpowiedzialne za infekcje układu stymulującego, mimo to z powodu powszechności występowania stanowią istotną część późniejszych infekcji układów stymulujących. *Staphylococcus schleiferi* są prawdopodobnie bardzo częstą przyczyną infekcji układów stymulujących.

Niezbędna jest współpraca ośrodków implantujących układy stymulujące i ICD z laboratorium bakteriologicznym.

Piśmiennictwo

1. Cabell CH, Heindenreich PA, Chu VH, et al. Increasing rates of cardiac device infections among Medicare beneficiaries 1990-1999. *Am Heart J* 2004; 147: 582-6.
2. Camus C, Lepout C, Raffi F, et al. Sustained bacteremia in 26 patients with a permanent endocardial pacemaker: assessment of wire removal. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 46-55.
3. Cacoub P, Leprine P, Natal P, et al. Pacemaker infective endocarditis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 480-4.
4. Molina JE. Undertreatment and overtreatment of patients with infected antiarrhythmic implantable devices. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 504-9.
5. Chamis AL, Peterson GE, Cabell CH, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104: 1029-33.
6. Klug D, Lacroix D, Savoye C, et al. Systemic infection related to endocarditis on pacemaker leads: clinical presentation and management. *Circulation* 1997; 95: 2098-07.
7. Chua JD, Wilkoff BL, Lee I, et al. Diagnosis and management of infections involving implantable electrophysiologic cardiac devices. *Ann Intern Med* 2000; 133: 604-8.

8. Baddour LM, Bettmann MA, Bolger AF, et al. Nonvalvular cardiovascular device – related infections. *Circulation* 2003; 108: 2015-31.
9. Lai KK, Fontecchio SA. Infections associated with implantable cardioverter defibrillators placed intravenously and via thoracotomies: epidemiology, infection control and management. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 265-9.
10. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851-9.
11. 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* 2005; 28: 1276-81.
12. Bowler PG, Duerden PI, Armstrong DG. Wound microbiology and associated approaches to wound management. *Clin Microbiol Rev* 2001; 14:2 44-69.
13. Nynström PO. The microbiological swab sampler – a quantitative experimental investigation. *Acta Pathol Microbiol Scand [B]* 1978; 86: 361-7.
14. Ellenbogen KA, Kay GN, Lau CP, Wilkoff BL (eds.). Clinical cardiac pacing, defibrillation, and resynchronization therapy. *Saunders Elsevier*, Philadelphia 2007, 912-30.
15. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infection. *Science* 1999; 284: 1318-22.
16. Donlan MR, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 167-93.
17. Laguno M, Miro O, Font C, et al. Pacemaker-related endocarditis. Report of 7 cases and review of the literature. *Cardiology* 1998; 90: 244-8.
18. Kearney RA, Eisen HJ, Wolf JE. Nonvalvular infections of the cardiovascular system. *Ann Intern Med* 1994; 121: 2343-8.
19. Bates DW, Goldman L, Lee Th. Contaminated blood cultures and resource utilization: the true consequences of false – positive results. *JAMA* 1991; 265: 365-9.
20. Bekeris LG, Tworek JA, Walsh MK, et al. Trends in blood culture contamination: a College of American Pathologists Q-Tracs study of 356 institutions. *Arch Pathol Lab Med* 2005; 129: 1222-5.
21. Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004; 350: 1422-9.
22. Uslan DZ, Sohail S, Sauver JL, et al. Permanent pacemaker and implantable cardioverter defibrillator infection: a population-based study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 669-75.
23. Sohail MR, Uslan DZ, Khan AH. Management and outcome of permanent pacemaker and implantable cardioverter-defibrillator infections. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1851-9.
24. Bluhm G. Pacemaker infections: a clinical study with special reference to prophylactic use of some isoxazolyl penicillins. *Acta Med Scand* 1985; 699: 1-62.
25. Da Costa A, Levievre H, Kirkorian G, et al. Role of preaxillary flora in pacemaker infections: a prospective study. *Circulation* 1998; 97: 1791-5.
26. Prescott LM, Harley JM, Klein DA. Human diseases caused primarily by gram-positive and gram-negative bacteria. In: *Microbiology*, 4th ed. *WBC/McGraw-Hill*, Boston 1999, 766-96.
27. Chamis AL, Peterson GE, Cabell H, et al. Staphylococcus aureus bacteremia in patients with permanent pacemakers or implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation* 2001; 104: 1029-33.
28. Fowler VG Jr, Kong LK, Corey GR, et al. Recurrent Staphylococcus aureus bacteremia: pulsed-field gel electrophoresis findings in 29 patients. *J Infect Dis* 1999; 179: 1157-61.
29. Hogevis H, Olaison L, Andersson R, et al. Epidemiologic aspects of infective endocarditis in an urban population: a 5 year prospective study. *Medicine (Baltimore)* 1995; 74: 324-39.
30. Bouza V, Menasalvas E, Munoz A, et al. Infective endocarditis: a prospective study at the end of the twentieth century-new predisposing conditions, new etiologic agents, and still high mortality. *Medicine (Baltimore)* 2001; 80: 298-307.
31. Hoen B, Alla F, Selton-Sury C, et al. Changing profile of infective endocarditis, results of a 1-year survey in France. *JAMA* 2002; 288: 75-81.
32. Mathew J, Addai T, Anand A, et al. Clinical features, site of involvement, bacteriologic findings and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 1995; 155: 1641-48.
33. Arber N, Pras E, Capperman Y, et al. Pacemaker endocarditis: report of 44 cases and review of the literature. *Medicine* 1994; 73: 299-305.
34. Sidhu P, O’Kane H, Ali N, et al. Mechanical or bioprosthetic valves in elderly: a 20-year comparison. *Ann Thorac Surg* 2001; 71 (5 Suppl.): 257-60.
35. Moreillon P, Que YA, Bayer AS. Pathogenesis of streptococcal and staphylococcal endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 2002; 16: 297-318.
36. Sinha B, Francois P, Que YA, et al. Heterogously expressed Staphylococcus aureus fibronectin-binding proteins are sufficient for invasion of host cells. *Infect Immun* 2000; 68: 6871-8.
37. Moreillon P, Que YA. Infective endocarditis. *Lancet* 2004; 363: 139-49.
38. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al. Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis. A population based, case control study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 761-9.
39. Li JS, Sexton GJ, Mick N, et al. Proposed modifications to the Duke criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2000; 30: 633- 8.
40. Mylonakis E, Calderwood SB. Infective endocarditis in adults. *N Engl J Med* 2001; 345: 1318-30.
41. Dumont E, Camus C, Victor F, et al. Suspected pacemaker or defibrillator transvenous lead infection. *Eur Heart J* 2003; 24: 1779-87.
42. Post JJ, Alexopoulos C, Fewtrell C, et al. Outcome after complete percutaneous removal of infected pacemaker systems and implantable cardiac defibrillators. *In Med J* 2006; 36: 790-2.
43. Mela T, Govern BA, Garan H, et al. Long-term infection rate associated with the pectoral versus abdominal approach to cardioverter-defibrillator implants. *Am J Cardiol* 2001; 88: 750-3.
44. Klug D, Balde M, Pavin D, et al. Prospective evaluation of pacemaker leads endocarditis (People study): 12 month incidence and risk factors of pacemakers-related infections. *Eur Heart J* 2004; 25 (Suppl.): 27.
45. Sohail MR, Khan AH, Freidman PA, et al. Electrophysiologic cardiac deviceinfections: risk factor analysis using a case-control study. Abstract no 43 presented at Infectious Diseases Society of America, San Francisco 2005.
46. Bohm A, Banay F, Preda I, et al. The treatment of septicemia in pacemaker patients. *Pacing Clin Electrophysiol* 1996; 19: 1105-11.