

Oltre la dissincronia quali fattori determinano la risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca?

Donato Mele, Tiziano Toselli, Alessandro Dal Monte, Gabriele Guardigli, Claudio Ceconi, Roberto Ferrari

Cattedra e U.O. di Cardiologia, Azienda Ospedaliera Universitaria, Ferrara e IRCCS Fondazione Salvatore Maugeri, Gussago (BS)

Key words:
Cardiac dyssynchrony;
Cardiac resynchronization
therapy; Heart failure.

Although cardiac resynchronization therapy is currently used for treatment of refractory heart failure in patients with low ejection fraction and cardiac dyssynchrony, there is a substantial number of non-responders. This indicates that, in addition to cardiac dyssynchrony, there are other factors affecting response to cardiac resynchronization therapy. Pre-implant identification of these factors appears of crucial importance in order to finalize the resynchronization treatment to those patients who have the highest probability of a positive response. In this review the main non-dyssynchrony determinants of response to cardiac resynchronization therapy are presented and discussed.

(G Ital Cardiol 2008; 9 (5): 320-337)

© 2008 AIM Publishing Srl

Ricevuto il 27 agosto 2007; nuova stesura il 12 dicembre 2007; accettato il 20 dicembre 2007.

Per la corrispondenza:

Dr. Donato Mele

U.O. di Cardiologia
Azienda Ospedaliera
Universitaria
Corso Giovecca, 203
44100 Ferrara
E-mail:
donatomele@libero.it

Introduzione

La terapia di resincronizzazione cardiaca (TRC) è ormai entrata a far parte a pieno titolo del trattamento dello scompenso cardiaco. Le attuali linee guida internazionali, sia americane¹ che europee^{2,3}, pongono questa opzione terapeutica in classe I per i pazienti con scompenso cardiaco refrattario alla terapia medica convenzionale, sintomatici (classe funzionale NYHA III-IV), con frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro $\leq 35\%$ e durata del QRS dell'elettrocardiogramma (ECG) >120 ms. Numerosi trial clinici hanno documentato che la TRC è in grado di migliorare i sintomi, ridurre le ospedalizzazioni e anche diminuire la mortalità cardiovascolare ed in particolare quella dovuta alla progressione dello scompenso^{4,6}.

Il razionale della TRC consiste nella correzione della dissincronia cardiaca come causa di disfunzione meccanica atriale e ventricolare. Vi sono numerose evidenze, infatti, che la dissincronia atrioventricolare, interventricolare e intraventricolare sinistra peggiorano la funzione sistolica e diastolica dei ventricoli, compromettono l'emodinamica aumentando le pressioni intracavitarie e influiscono negativamente anche sulla prognosi a lungo termine⁷. Pertanto, la correzione della dissincronia cardiaca, effettuata mediante impianto di un pacemaker atrio-biventricolare, è un obiet-

tivo fondamentale da raggiungere nei pazienti con scompenso cardiaco nei quali la disfunzione meccanica dovuta alla dissincronia si somma a quella dovuta alla compromissione contrattile del miocardio. A sostegno dell'importanza di correggere la dissincronia cardiaca vi è l'osservazione che una risposta positiva dopo 6 mesi di TRC si osserva quasi esclusivamente nei pazienti in cui il pacing biventricolare determina una riduzione acuta della dissincronia ventricolare sinistra $\geq 20\%$ ⁸.

Inizialmente per lo studio della dissincronia ventricolare sono stati utilizzati parametri elettrocardiografici ed in particolare la durata del complesso QRS. Negli ultimi anni, tuttavia, è emerso che la durata del QRS non è un indicatore affidabile di dissincronia ventricolare e non è in grado di predire in modo accurato la risposta alla TRC⁹, come è stato confermato anche di recente¹⁰. Alcuni studi clinici, inoltre, hanno evidenziato che, al contrario del blocco di branca sinistra, la presenza di blocco di branca destra non è associata ad una risposta positiva alla TRC^{11,12}; ciò è sostenuto anche da recenti evidenze sperimentali¹³. Al fine di superare i limiti dell'ECG sono stati proposti parametri meccanici di dissincronia, valutati in genere mediante tecniche ecocardiografiche. I risultati pubblicati fino ad ora sembrano indicare che la dissincronia meccanica è un predittore mi-

gliore di outcome rispetto alla durata del QRS^{9,14} anche se il miglior parametro ecocardiografico di dissincronia non è stato ancora determinato. Purtroppo, nonostante l'introduzione delle metodiche ultrasonore nella valutazione della dissincronia cardiaca, una significativa quota di pazienti continua a non rispondere alla terapia. È evidente, pertanto, che oltre alla dissincronia cardiaca, che costituisce la base fisiopatologica del trattamento resincronizzante, vi sono anche altri fattori che condizionano la risposta alla TRC.

In epoca recente sono apparsi in letteratura numerosi studi che hanno cercato di stabilire l'impatto di fattori clinici, di parametri strumentali e laboratoristici nonché del sito e della modalità di pacing sulla risposta alla TRC. Tali studi hanno valutato sia la fase pre-impianto che quella dell'impianto e del follow-up. I dati pubblicati sono molti ma le numerose informazioni disponibili non sono state organizzate, fino ad ora, in modo tale da fornire una visione organica del problema. Solo la fase di follow-up è stata oggetto di una analisi strutturata nel tentativo di fornire un approccio pratico al controllo dei fattori che condizionano la risposta alla TRC dopo l'impianto del pacemaker¹⁵.

In questa rassegna intendiamo fare il punto sullo stato attuale delle conoscenze riguardanti i determinanti pre-impianto della risposta alla TRC, con l'esclusione dei fattori legati alla dissincronia che sono già stati oggetto di revisione in questo Giornale¹⁶.

Considerazioni preliminari sui determinanti della risposta

I principali fattori predittivi della risposta alla TRC prima dell'impianto del pacemaker biventricolare sono riassunti schematicamente nelle Tabelle 1-3. Prima di esaminare nel dettaglio i vari fattori, riteniamo utili alcune considerazioni generali.

Innanzitutto, va chiarito che l'identificazione dei determinanti dipende principalmente da come viene definita la risposta e cioè dall'endpoint utilizzato per valutare il successo della TRC. È ormai stabilito che la risposta clinica alla TRC intesa come variazione di classe funzionale NYHA, qualità della vita e distanza percorsa durante il test del cammino è inadeguata per valutare il successo della terapia¹⁷. Questi indicatori

Tabella 1. Predittori pre-impianto di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Parametro	Endpoint	Follow-up	Autori
Terapia medica	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco/morte	3 mesi	Fung al. ⁴² , 2007
Eziologia dello scompenso	FE, tolleranza all'esercizio	12 mesi	Mangiavacchi et al. ⁵⁵ , 2006
	Classe NYHA, ospedalizzazione per scompenso cardiaco	6 mesi	Yeim et al. ⁵⁷ , 2007
Classe NYHA IV	Morte cardiaca, trapianto di cuore, 6MWT	6 mesi	Diaz-Infante et al. ⁵⁶ , 2005
	Morte per tutte le cause/riospedalizzazione per cause cardiovascolari	23 ± 20 mesi	De Sisti et al. ⁴⁵ , 2005
	Morte per tutte le cause	3 anni	Gasparini et al. ⁴⁶ , 2005
Diametro telediastolico del VS	Morte cardiaca, trapianto di cuore, 6MWT	6 mesi	Diaz-Infante et al. ⁵⁶ , 2005
Diametro telesistolico del VS	Score clinico composito, FE	6 mesi	Achilli et al. ¹¹⁸ , 2006
	Classe NYHA, VTS	418 ± 350 giorni	Gradaus et al. ¹¹⁹
Riserva contrattile ventricolare globale	Morte per scompenso cardiaco, ospedalizzazione, trapianto cardiaco	12.1 ± 8.7 mesi	DaCosta et al. ⁵³ , 2006
	VTS	6 mesi	Ypenburg et al. ⁵⁴
Doppler DT, IVRT, E/E _m	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco, trapianto cardiaco, morte per causa cardiaca	20 ± 11 mesi	Waggoner et al. ⁵⁹ , 2006
Pattern restrittivo	Classe NYHA, diametro del VS	6 mesi	Salukhe et al. ¹²³ , 2005
	Classe NYHA, VTS	418 ± 350 giorni	Gradaus et al. ¹¹⁹
Insufficienza mitralica	Morte cardiaca, trapianto di cuore, 6MWT	6 mesi	Diaz-Infante et al. ⁵⁶ , 2005
Ipertensione polmonare (PAP sistolica >50 mmHg)	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco /morte per tutte le cause	12 mesi	Stern et al. ¹¹⁵ , 2007
Ipertensione ventricolare destra (PVD sistolica >35 mmHg)	Morte/trapianto cardiaco/assistenza ventricolare meccanica	367 ± 264 giorni	Tedrow et al. ¹⁰⁵ , 2006
Insufficienza renale	Morte/trapianto cardiaco/assistenza ventricolare meccanica	367 ± 264 giorni	Tedrow et al. ¹⁰⁵ , 2006
↑BNP	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco/morte	19 ± 12 mesi	Pitzalis et al. ¹³² , 2007
	Ospedalizzazione per scompenso cardiaco/morte	6 mesi	Lellouche et al. ¹³¹ , 2007
↑ANP	Classe NYHA, VTS	3 mesi	Boriani et al. ¹³³ , 2006
↑VO ₂ massimo	Variazioni del picco di VO ₂	6 mesi	Reynolds et al. ⁶⁶ , 2004
Storia di fibrillazione atriale	Morte/trapianto cardiaco/assistenza ventricolare meccanica	367 ± 264 giorni	Tedrow et al. ¹⁰⁵ , 2006

6MWT = test del cammino dei 6 min; ANP = peptide natriuretico atriale; BNP = peptide natriuretico cerebrale; DT = tempo di decelerazione; FE = frazione di eiezione; IVRT = tempo di rilasciamento isovolumetrico; PAP = pressione arteriosa polmonare; PVD = pressione ventricolare destra; VO₂ = consumo di ossigeno; VS = ventricolo sinistro; VTS = volume telesistolico.

Tabella 2. Cicatrice infartuale e risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Parametro	Endpoint	Follow-up	Autori
Elettrocardiogramma			
Evidenza di infarto anteriore	Variazione del picco di VO ₂	6 mesi	Reynolds et al. ⁶⁶ , 2004
Risonanza magnetica nucleare			
Cicatrice transmurale posterolaterale	Morte, classe NYHA, 6MWT	6 mesi	Bleeker et al. ⁶⁷ , 2006
	Morte per causa cardiaca, ospedalizzazione per scompenso cardiaco	741 giorni	Chalil et al. ⁷¹
Cicatrice transmurale settale	Classe NYHA, 6MWT, FE, QoL score	3 mesi	White et al. ⁶⁸ , 2006
Percentuale totale cicatriziale >15%			
Scar burden totale <1.20	VTS	6 mesi	Ypenburg et al. ⁶⁹ , 2007
Grandezza della cicatrice ≥33%	Classe NYHA, 6MWT	1.48 anni	Chalil et al. ⁷⁰
Cicatrice transmurale posterolaterale ≥51%			
Miocardioscintigrafia SPECT con ²⁰¹ Tl			
Scar burden totale	Incremento relativo di FE >15%	11 mesi	Adelstein et al. ⁷³ , 2007
N. segmenti con cicatrice transmurale			
Densità della cicatrice vicino all'elettrodo sinistro			
Miocardioscintigrafia SPECT con ⁹⁹ Tc			
Punteggio cicatriziale globale >15	Morte, classe NYHA, 6MWT	6 mesi	Ypenburg et al. ⁷⁴ , 2007
Cicatrice nella regione stimolata del ventricolo sinistro			

6MWT = test del cammino dei 6 min; FE = frazione di eiezione; QoL = qualità della vita; SPECT = tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo; Tl = tallio; Tc = tecnezio; VO₂ = consumo di ossigeno; VTS = volume telesistolico.

Tabella 3. Vitalità miocardica e risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca.

Parametro	Endpoint	Follow-up	Autori
Ecocontrasto			
Perfusion score index ≥1	Performance ventricolare sinistra, tolleranza all'esercizio, DTD	6 mesi	Hummel et al. ⁷⁸ , 2006
Tecniche nucleari			
PET con ¹⁸ F-FDG (≥11 segmenti vitali)	FE	6 mesi	Ypenburg et al. ⁷⁹ , 2006
Miocardioscintigrafia SPECT con ⁹⁹ Tc (<10 segmenti vitali)	Morte, classe NYHA, 6MWT	6 mesi	Ypenburg et al. ⁸⁰ , 2007

6MWT = test del cammino dei 6 min; DTD = diametro telediastolico del ventricolo sinistro; FDG = fluorodesossiglucosio; FE = frazione di eiezione; PET = tomografia ad emissione di positroni.

clinici, infatti, sono gravati da un importante effetto placebo che tende a sovrastimare l'entità della risposta. Ciò emerge in maniera molto evidente dall'analisi effettuata sui dati degli studi MIRACLE¹⁸. In questi studi la risposta alla TRC è stata definita solo sulla base di criteri clinici: ciò ha portato ad osservare un frequente miglioramento clinico anche nei gruppi di controllo e per questa ragione non è stato possibile identificare alcun predittore dotato di sufficiente accuratezza predittiva¹⁸.

Non vi è dubbio che gli indicatori più appropriati di risposta ad un trattamento che migliora la prognosi, come la TRC, sono quelli legati agli eventi cardiovascolari: la mortalità, innanzitutto, ma anche la frequenza delle ospedalizzazioni per cause cardiache (per scompenso cardiaco in particolare), la necessità di trapianto di cuore e di assistenza meccanica al ventricolo sinistro. Un altro utile predittore prognostico è la variazione a

breve-medio termine del volume telesistolico (VTS) ventricolare sinistro: si accetta in genere come significativa una riduzione di VTS pari almeno al 10% dei valori basali. Ciò identifica il cosiddetto *reverse remodeling*, che costituisce l'espressione di una variazione biologica dovuta alla terapia e viene utilizzato come surrogato degli endpoint legati agli eventi cardiovascolari. L'uso di questi indicatori (eventi clinici e inversione del rimodellamento ventricolare) consente di evitare l'interferenza dell'effetto placebo legato invece a tutti gli indicatori basati sui sintomi¹⁹.

Un altro importante fattore da considerare nel definire la risposta alla TRC è la durata del follow-up. L'efficacia della TRC, infatti, va valutata nel lungo periodo e cioè ad almeno 6-12 mesi di distanza dall'impianto del pacemaker. Non è detto, infatti, che l'efficacia iniziale del trattamento resincronizzante sia necessariamente mantenuta a lunga distanza e ciò per ragioni di

varia natura¹⁵. Pertanto, un efficace predittore di successo della TRC deve essere in grado di predire la risposta a lungo termine e non (o non solo) quella immediata o a breve termine.

Età e sesso

I pazienti in età avanzata costituiscono un gruppo numericamente rilevante della totalità dei pazienti con scompenso cardiaco²⁰ ed è pertanto importante stabilire se l'età ha un ruolo nel condizionare l'efficacia della TRC²¹. L'analisi dei sottogruppi di pazienti di età maggiore e minore di 65 anni dello studio COMPANION e di quelli di età maggiore e minore di 66.4 anni dello studio CARE-HF ha mostrato che la TRC determina gli stessi benefici nei pazienti giovani ed anziani²². Bleeker et al.²³ hanno valutato gli effetti della TRC in pazienti con età maggiore e minore di 70 anni. Tali autori hanno osservato che fra i soggetti più anziani lo scompenso ha in genere un'origine ischemica ma, ciò nonostante, non vi sono differenze nella risposta alla TRC in termini clinici, ecocardiografici, di sopravvivenza ed anche nel numero di *non responders*. Analoghi risultati sono stati ottenuti da Zardkoohi et al.²⁴. Achilli et al.²⁵ hanno confrontato gli effetti della TRC in pazienti con età maggiore e minore di 80 anni. Anche in questo caso non sono state trovate differenze nei due gruppi per quanto riguarda l'effetto della TRC sui parametri clinici e funzionali e sull'inversione del rimodellamento ventricolare dopo 1 anno di trattamento; inoltre, anche l'effetto sulla mortalità cardiaca è stato simile.

Per quanto riguarda il sesso, alcuni studi hanno evidenziato differenze epidemiologiche, prognostiche e di risposta alla terapia medica nella cardiopatia ischemica²⁶⁻²⁸ e nello scompenso cardiaco²⁹⁻³¹. Per esempio, lo studio SOLVD ha mostrato che le donne avevano una minore riduzione di riospedalizzazione e mortalità dopo trattamento con enalapril in confronto agli uomini^{32,33}. Per ciò che concerne gli effetti della TRC nei due sessi, sono stati pubblicati fino ad oggi risultati contrastanti. Bleeker et al.³⁴ e Zardkoohi et al.²⁴ non hanno osservato differenze negli effetti della TRC nei due sessi. Al contrario, Lilli et al.³⁵ hanno mostrato che il sesso femminile è associato ad una maggiore riduzione del VTS indicizzato dopo 1 anno di TRC; inoltre la percentuale di *responders* in termini di inversione del rimodellamento ventricolare è maggiore nelle donne rispetto agli uomini (76.1 vs 59.3%, $p < 0.05$).

In definitiva, mentre l'età non pregiudica la risposta alla TRC, non appare chiaro, al momento, il ruolo del sesso nel condizionare tale risposta.

Terapia medica

Uno dei determinanti della risposta alla TRC di maggiore rilievo è la mancata ottimizzazione della terapia

medica prima dell'impianto del pacemaker biventricolare. A questo riguardo è noto che nel trattamento dello scompenso cardiaco vi è spesso una sottoutilizzazione di farmaci di provata efficacia. Nell'EuroHeart Failure Survey è stato riportato che i pazienti con scompenso cardiaco assumevano inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE-inibitori) solo nel 62% dei casi, betabloccanti nel 37% e la combinazione dei due farmaci nel 17%³⁶. Le ragioni della mancata prescrizione di tali farmaci o dell'uso di dosaggi più bassi rispetto a quelli utilizzati nei trial sono complesse e, almeno in parte, da ricondurre alla preoccupazione di incorrere in effetti collaterali (soprattutto per quanto riguarda l'uso dei betabloccanti nei pazienti con scompenso in fase avanzata)³⁷.

Se si analizzano i grossi studi effettuati con la TRC³⁸⁻⁴¹, si può osservare che la quasi totalità dei pazienti riceveva una combinazione di ACE-inibitori, sartani e betabloccanti prima dell'impianto del dispositivo. Tuttavia, mentre il 90% dei pazienti assumeva ACE-inibitori e sartani, solo il 62-70% di tali pazienti era in terapia betabloccante³⁸⁻⁴¹. Fung et al.⁴² hanno condotto un'analisi retrospettiva di 60 pazienti, 30 dei quali in terapia farmacologica di combinazione ottimizzata e 30 in trattamento non ottimizzato: nel gruppo in terapia non ottimizzata è stata osservata una minore risposta alla TRC dopo 3 mesi di trattamento in termini di aumento della FE e riduzione $>10\%$ del VTS ventricolare sinistro; inoltre, i pazienti in terapia medica non ottimizzata avevano una minore sopravvivenza libera da eventi dopo 18.3 ± 3.2 mesi di follow-up. Questi dati indicano che vi è un effetto sinergico nel trattamento dello scompenso cardiaco derivante dalla combinazione della TRC e del controllo neuromonale ottenuto con la terapia medica. Inoltre, è stato recentemente evidenziato che la terapia betabloccante è in grado di ridurre direttamente la disincronia meccanica intraventricolare nei soggetti con cardiomiopatia dilatativa idiopatica⁴³. Pertanto, va fatto ogni sforzo per ottimizzare la terapia medica prima dell'impianto del dispositivo biventricolare in modo da sfruttare a pieno i benefici conferiti dalla TRC.

Un aspetto spesso sollevato è se i pazienti con intolleranza o controindicazioni ai farmaci, nei quali non vi sono ulteriori possibilità di ottimizzazione del trattamento farmacologico, possano comunque essere sottoposti a TRC. Sulla base di quanto detto sopra, è possibile che anche in questi pazienti la TRC possa portare dei benefici ma è presumibile che i risultati saranno minori rispetto ai pazienti con terapia medica ottimizzata.

Gravità dello scompenso

Si è a lungo ritenuto che i pazienti in classe NYHA IV non beneficiassero della TRC ipotizzando che la procedura di impianto in questi pazienti molto malati potesse destabilizzare lo scompenso, causare prolungate ospedalizzazioni e aumentare la mortalità; in altri ter-

mini, il peggioramento dell'outcome a breve termine dovuto all'impianto del pacemaker condizionerebbe la prognosi prima della comparsa dei benefici a lungo termine della TRC. Alcune evidenze supportano in effetti la teoria che la gravità dello scompenso, ed in particolare la classe funzionale NYHA IV, sia un fattore in grado di pregiudicare la risposta alla TRC. In uno studio pilota su 50 pazienti⁴⁴ trattati con TRC (16 in classe NYHA III e 34 in classe NYHA IV), il tasso di mortalità era nettamente più basso in classe III (12.5%) rispetto ai pazienti in classe IV (52.5%) al follow-up di 15.4 ± 10.2 mesi. De Sisti et al.⁴⁵ hanno rivisto retrospettivamente i dati di 102 pazienti (21 in classe NYHA IV, pari al 20% del totale) sottoposti a TRC durante un periodo di follow-up di 23 ± 20 mesi: tali autori hanno osservato che la classe NYHA IV era il solo predittore indipendente di mortalità e riospedalizzazione per eventi cardiovascolari. Gasparini et al.⁴⁶ hanno analizzato i dati di 317 pazienti consecutivi arruolati nel registro italiano InSync/InSync ICD durante un follow-up mediano di 36 mesi: è emerso che la classe NYHA IV pre-impianto (presente in 52 pazienti, pari al 16% della popolazione studiata) era in grado, insieme all'eziologia ischemica dello scompenso, di predire la mortalità per tutte le cause e quella cardiaca non improvvisa. Tali studi, pertanto, sembrano indicare che lo scompenso in fase più avanzata risponde meno alla TRC ma vanno considerati alcuni limiti: l'analisi retrospettiva dei dati negli ultimi due studi, il numero relativamente esiguo dei pazienti in classe NYHA IV e soprattutto la mancanza di gruppi di controllo. D'altra parte, anche i grossi trial sulla TRC nello scompenso presentano limiti importanti relativamente ai pazienti con scompenso in fase più avanzata. Infatti, solo alcuni trial hanno arruolato pazienti in classe NYHA IV^{38,41,47}, per un numero complessivo inferiore a 200; inoltre, nessuno di questi trial ha esaminato separatamente questa sottopopolazione di pazienti con l'eccezione del CARE-HF, che non ha riportato differenze di outcome fra la classe III e IV analizzando un gruppo di soli 50 pazienti in classe NYHA IV⁴¹.

Recentemente sono stati pubblicati i dati relativi ad una rivalutazione dei pazienti in classe NYHA IV dello studio COMPANION⁴⁸. Si tratta di 217 pazienti distribuiti in tre classi di trattamento: terapia medica ottimizzata (55 pazienti, follow-up mediano 7.2 mesi), TRC (79 pazienti, follow-up mediano 14.2 mesi) e TRC più defibrillatore (83 pazienti, follow-up mediano 14.1 mesi). È emerso che l'endpoint primario costituito dalla sopravvivenza libera da eventi (morte e ospedalizzazioni per tutte le cause) è stato raggiunto dalla TRC sia da sola che in associazione con il defibrillatore. Questo trial, pur condividendo con alcuni degli studi prima citati il limite della valutazione retrospettiva, ha tuttavia il merito di esaminare complessivamente un ampio gruppo di pazienti in classe NYHA IV e soprattutto di avere un gruppo di controllo trattato con terapia medica nella stessa classe funzionale.

A supporto dell'efficacia della TRC anche nei pazienti con scompenso refrattario avanzato vi sono ulteriori evidenze. Cowburn et al.⁴⁹ e Herweg et al.⁵⁰ hanno osservato che la TRC è efficace in pazienti trattati con inotropi per via endovenosa. Vanderheyden et al.⁵¹ e Greenberg et al.⁵² hanno mostrato che la TRC migliora la classe NYHA e la capacità di esercizio nei candidati a trapianto cardiaco e ritarda anche il momento del trapianto: solo 5 dei 24 pazienti sottoposti a TRC della casistica di Vanderheyden et al.⁵¹ sono stati poi sottoposti a trapianto o sono rimasti nella lista di attesa mentre tutti gli altri non presentavano più i criteri per il trapianto dopo 1 anno di follow-up e sono usciti dalla lista⁵¹.

In definitiva, analizzando tutti i dati sopra riportati, emergono delle divergenze sul ruolo della gravità clinica dello scompenso pre-impianto nel condizionare la risposta alla TRC. I dati dello studio COMPANION, tuttavia, evidenziano l'efficacia della TRC anche nei pazienti in classe NYHA IV.

Riserva contrattile ventricolare globale

Un importante determinante di risposta favorevole alla TRC è la presenza di un'adeguata riserva contrattile globale del ventricolo sinistro. La TRC non è una terapia inotropica diretta (anche se indirettamente determina un aumento della forza di contrazione) e il presupposto per il suo successo è che il miocardio ventricolare sinistro sia in grado di rispondere positivamente, cioè con un aumento della forza contrattile, una volta attivato il processo di resincronizzazione.

La ricerca della riserva contrattile può essere effettuata con l'esame eco-dobutamina a basse dosi sia nel contesto di un test eseguito per la diagnosi di ischemia residua sia con un test mirato. Da Costa et al.⁵³ hanno osservato in un gruppo di 67 pazienti con cardiomiopatia dilatativa ischemica e idiopatica sottoposti a TRC che un aumento relativo della FE >25% durante eco-dobutamina a basse dosi ($10 \mu\text{g/kg/min}$) prima dell'impianto ha un elevato valore predittivo negativo nei confronti degli eventi legati allo scompenso cardiaco (ospedalizzazioni, trapianto, morte) durante un follow-up di 12.1 ± 8.7 mesi⁵³. Ypenburg et al.⁵⁴ hanno sottoposto 35 pazienti con scompenso cardiaco (il 35% di origine ischemica) a test eco-dobutamina a basse dosi prima dell'impianto del pacemaker biventricolare e hanno osservato che un aumento di FE >7.5% era in grado di predire l'inversione del rimodellamento ventricolare dopo 6 mesi di TRC con una sensibilità del 76% e una specificità dell'86%.

A nostro avviso la ricerca di riserva contrattile globale è necessaria soprattutto in presenza di una FE pre-impianto particolarmente ridotta. Tale valutazione, inoltre, può essere accoppiata alla ricerca di riserva contrattile regionale nella sede caratterizzata dal maggiore ritardo elettromeccanico⁵⁴, come sarà chiarito più avanti.

Eziologia dello scompenso

È stato ripetutamente osservato che i soggetti con origine ischemica dello scompenso cardiaco rispondono meno alla TRC rispetto a quelli con eziologia non ischemica. Per quanto riguarda l'outcome, nei pazienti del registro InSync/InSync ICD⁴⁶ sottoposti a TRC è stato osservato che la mortalità per tutte le cause, la mortalità cardiaca e la mortalità cardiaca non improvvisa erano più frequenti nel gruppo con eziologia ischemica rispetto al gruppo con origine non ischemica dello scompenso. Mangiavacchi et al.⁵⁵ hanno evidenziato che l'eziologia non ischemica è il solo predittore indipendente di successo della TRC dopo 12 mesi di trattamento in termini di aumento della FE e della tolleranza allo sforzo. Analogamente, Diaz-Infante et al.⁵⁶ e Yeim et al.⁵⁷ hanno osservato che l'eziologia ischemica è un predittore indipendente di insuccesso della TRC. I dati dello studio MIRACLE⁵⁸ evidenziano che l'effetto a lungo termine della TRC sul volume telediastolico e telesistolico e sulla FE del ventricolo sinistro è quantitativamente minore (circa 2-3 volte) nei soggetti con eziologia ischemica dello scompenso; inoltre, mentre nelle forme dilatative di origine non ischemica l'effetto sulla riduzione dei volumi ventricolari osservato dopo 6 mesi persiste anche dopo 12 mesi, nei pazienti con eziologia ischemica l'effetto antirimodellamento valutato a distanza di 1 anno scompare. Waggoner et al.⁵⁹ hanno mostrato che nei pazienti con scompenso di eziologia ischemica sottoposti a TRC non si aveva dopo 4 mesi di terapia alcun miglioramento della funzione diastolica valutata con vari parametri Doppler (fra cui il tempo di decelerazione e il rapporto E/E_m settale). Tutti questi risultati sono in linea con la maggior parte delle osservazioni pubblicate precedentemente⁶⁰⁻⁶² anche se non con tutte⁶³.

Non vi sono evidenze, fino ad ora, che nei pazienti con scompenso di origine ischemica il minor effetto della TRC sui volumi e la funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro sia la conseguenza di un minore effetto correttivo della dissincronia. È invece probabile che la perdita dell'effetto antirimodellamento osservata a lungo termine sia, almeno in parte, dovuta a ripetuti episodi di ischemia e ad una perdita regionale progressiva di tessuto miocardico vitale, fenomeni ben noti nello scompenso di origine ischemica⁵⁸. Pertanto, appare di cruciale importanza caratterizzare adeguatamente i pazienti con cardiomiopatia ischemica prima dell'impianto al fine di identificare i possibili *responders*. Tale caratterizzazione dovrebbe considerare vari aspetti ed in particolare la presenza di ischemia miocardica residua, cicatrici infartuali e vitalità.

Ischemia residua

I pazienti con cardiomiopatia dilatativa postinfartuale possono andare incontro ad episodi di ischemia miocardica non solo sintomatica ma anche silente, il che rende necessario l'uso di un test provocativo strumentale per effettuare la diagnosi. La ricerca di ischemia residua

può essere condotta mediante eco-stress o metodiche nucleari mentre il test da sforzo non è in genere eseguibile in questi pazienti a causa delle alterazioni della conduzione presenti nell'ECG. In caso di positività del test, la possibilità di una rivascolarizzazione miocardica (mediante angioplastica coronarica o bypass aortocoronarico) andrebbe considerata prima dell'impianto del pacemaker. Non è detto, tuttavia, che la rivascolarizzazione sia possibile in tutti i pazienti per cause diverse (anatomia coronarica non adatta alla rivascolarizzazione chirurgica o all'angioplastica, rischio chirurgico troppo elevato, ecc.). In questi casi la scelta di effettuare comunque la TRC non è sostenuta da evidenze. Anche se è stato osservato che la TRC riduce la frequenza degli episodi anginosi⁶⁴, non è chiaro se l'outcome di questi pazienti venga modificato dalla resincronizzazione mentre può invece essere condizionato dalla persistenza dei fenomeni ischemici, i quali espongono al rischio di eventi cardiovascolari anche maggiori.

Cicatrici infartuali

Il danno miocardico postinfartuale consiste nella formazione di tessuto cicatriziale (subendocardico o transmurale) che può condizionare non solo l'evoluzione della cardiopatia verso il rimodellamento ventricolare⁶⁵ ma anche la risposta alla TRC. Il danno miocardico residuo può essere valutato con metodiche diverse.

Reynolds et al.⁶⁶ hanno osservato che la presenza di segni di necrosi anteriore all'ECG pre-impianto è associata ad un outcome sfavorevole (valutato come variazione del massimo consumo di ossigeno) nei pazienti sottoposti a TRC dopo 6 mesi di trattamento.

Studi eseguiti con risonanza magnetica nucleare (RMN) hanno mostrato che la presenza di un'ampia cicatrice residua ad un infarto transmurale predice l'insuccesso della TRC anche in presenza di dissincronia ventricolare sinistra^{67,68}. Ciò vale indipendentemente dalla sede della cicatrice (settale o posterolaterale) ma dipende invece dall'estensione del danno. La presenza di una cicatrice transmurale posterolaterale (*hyperenhancement* >50% dello spessore parietale)⁶⁷ o settale (*hyperenhancement* >40% dell'area del setto)⁶⁸ nelle sezioni asse corto del ventricolo sinistro predice la mancata risposta alla TRC; inoltre, una percentuale totale di tessuto cicatriziale >15% dell'intero miocardio ventricolare sinistro si osserva nei pazienti che non rispondono al trattamento resincronizzante⁶⁸. Ypenburg et al.⁶⁹ hanno valutato mediante RMN l'estensione del danno cicatriziale transmurale in relazione alla variazione di VTS ventricolare sinistro dopo 6 mesi di TRC. La trasмурalità della cicatrice era definita da un *hyperenhancement* >76% dello spessore parietale. È emerso che l'estensione del danno cicatriziale ventricolare sinistro pre-impianto correlava con l'entità della risposta alla TRC ($r = -0.91$, $p < 0.05$) e che uno *scar burden* totale >1.20 era in grado di identificare i pazienti con completa mancanza di risposta. Chalil et al.⁷⁰ utilizzando la RMN hanno confermato che sia la grandezza che

la transmuralità della cicatrice infartuale condizionano la risposta alla TRC; in un altro studio⁷¹ gli stessi autori hanno riportato che la presenza di una cicatrice infartuale in sede posterolaterale si associa ad un outcome peggiore in termini sia di mortalità che di morbidità nei pazienti sottoposti a TRC. Recentemente Jansen et al.⁷² hanno pubblicato risultati contrastanti con quelli sopra esposti. Questi autori, infatti, in un gruppo di 57 pazienti sottoposti a TRC hanno osservato che all'analisi multivariata solo la dissincronia pre-impianto e non la presenza di cicatrici infartuali valutate con RMN era in grado di predire la risposta alla resincronizzazione dopo 3 mesi di trattamento⁷².

Altri studi hanno valutato la cicatrice infartuale con metodiche nucleari. Adelstein et al.⁷³ utilizzando in 50 pazienti la miocardioscintigrafia SPECT con ²⁰¹Tl hanno calcolato un punteggio globale di perfusione (SPS) come surrogato dello *scar burden* totale miocardico. Il punteggio di SPS variava da 0 a 68 in un modello a 17 segmenti miocardici del ventricolo sinistro. È emersa una correlazione negativa significativa fra i valori di SPS prima dell'impianto e l'aumento di FE sia in termini assoluti ($r = -0.63$, $p = 0.000$) che in termini relativi ($r = -0.53$, $p = 0.000$) dopo un follow-up mediano di 11 mesi. Inoltre, un cut-off di 27 era in grado di discriminare i *responders* dai *non responders* con una sensibilità dell'82% ed una specificità del 77%. Ypenburg et al.⁷⁴ hanno studiato 51 pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica con miocardioscintigrafia SPECT con ⁹⁹Tc. È stato utilizzato un modello di ventricolo sinistro a 17 segmenti ed uno score segmentario a 4 livelli (da 0 a 3). I segmenti miocardici con captazione del tracciante <50% erano considerati sede di cicatrice trasmurale. Tali autori hanno calcolato un punteggio cicatriziale globale sommando i punteggi relativi ai singoli segmenti miocardici: maggiore il punteggio globale, maggiore l'estensione del tessuto cicatriziale. È stato osservato che il punteggio cicatriziale globale pre-impianto aveva una correlazione negativa significativa con la variazione assoluta di FE ($r = -0.63$, $p < 0.001$), di volume telediastolico ($r = -0.61$, $p < 0.001$) e di VTS ($r = -0.71$, $p < 0.001$) del ventricolo sinistro dopo 6 mesi di TRC. Il valore mediano del punteggio cicatriziale globale è risultato 15. Nei pazienti con punteggio cicatriziale globale >15 la percentuale di *responders* era molto bassa, pari al 12%.

Ad oggi non vi sono studi pubblicati sulla capacità dell'ecocardiografia di predire l'outcome dei pazienti sottoposti a TRC quantificando il tessuto cicatriziale. Alcuni autori, tuttavia, hanno osservato che nei pazienti con cardiomiopatia dilatativa di origine ischemica che non rispondono alla TRC (in termini di aumento della FE dopo 6 mesi di trattamento) il numero di segmenti cicatriziali identificati con criteri ecocardiografici è maggiore (3.09 ± 2.79 vs 1.35 ± 2.6 , $p = 0.02$)⁵⁵. Noi riteniamo che la valutazione del tessuto cicatriziale andrebbe effettuata con l'ecocardiografia tutte le volte in cui il paziente non può essere studiato con RMN o

metodiche nucleari prima dell'impianto. Le aree cicatriziali transmurali sono riconoscibili per la contemporanea presenza di asinergia (acinesia o discinesia), di assottigliamento diastolico (spessore parietale ≤ 5 mm) e di iperrifrangenza parietale con incapacità di distinguere il miocardio dall'endocardio e dall'epicardio^{75,76}.

Infine, alcuni autori hanno recentemente segnalato che la presenza di anomalie della cinetica parietale in sede apicale prima dell'impianto è associata ad una minore probabilità di risposta alla TRC dopo 6 mesi di trattamento⁷⁷. Questo dato, tuttavia, necessita di ulteriori conferme.

Vitalità miocardica

Informazioni complementari a quelle morfologiche sono ottenibili con studi di vitalità. Anche in questo caso è possibile impiegare tecniche diverse.

Utilizzando l'ecocontrastografia miocardica, Hummel et al.⁷⁸ hanno diviso il ventricolo sinistro in 15 segmenti ed attribuito ad ogni segmento un punteggio di vitalità (0 = assente, 1 = ridotta, 2 = normale); tali autori hanno quindi calcolato un indice di vitalità globale definito come la somma dei punteggi assegnati divisa per il numero di segmenti interpretati. È stato osservato che l'entità dell'indice di vitalità globale prima dell'impianto correlava con la variazione di vari indici di funzione sistolica e diastolica del ventricolo sinistro (FE, gettata sistolica, picco dell'onda E_m , indice di performance miocardica globale o di Tei) subito dopo l'impianto e con la riduzione delle dimensioni diastoliche ventricolari dopo 6 mesi di TRC⁷⁸.

Questo approccio trova supporto in altri studi eseguiti con l'impiego delle metodiche nucleari. Ypenburg et al.⁷⁹ utilizzando la tomografia ad emissione di positroni con ¹⁸F-fluorodesossiglucosio hanno osservato che la presenza nel ventricolo sinistro di almeno 11 segmenti vitali (in un modello a 17 segmenti) è in grado di predire il successo della TRC a distanza di 6 mesi dall'impianto del pacemaker. Gli stessi autori impiegando la miocardioscintigrafia *gated*-SPECT con ⁹⁹Tc hanno riscontrato che l'estensione pre-impianto del miocardio vitale era direttamente correlata con l'aumento di FE e la riduzione di volume telediastolico e telesistolico del ventricolo sinistro dopo 6 mesi di TRC⁸⁰. Il numero mediano di segmenti vitali nei pazienti esaminati è risultato 10. Nei pazienti con numero mediano di segmenti <10 la percentuale di *responders* era bassa, pari al 29%.

Conclusioni sull'eziologia ischemica

Alla luce di quanto sopra esposto, emerge che la cardiomiopatia dilatativa di origine ischemica va considerata, ai fini del trattamento con TRC, un'entità patologica diversa da quella di eziologia non ischemica e che, conseguentemente, i pazienti che ne sono affetti vanno sottoposti ad una valutazione strumentale specifica al fine di riconoscere il sottogruppo con la maggiore probabilità di risposta alla resincronizzazione. In partico-

lare, è necessario escludere la presenza di ischemia miocardica residua e caratterizzare il ventricolo sinistro dal punto di vista dell'estensione del tessuto cicatriziale transmurale e/o di quello vitale. La maggior parte degli studi pubblicati mostra che la persistenza di ischemia residua e la presenza di ampie cicatrici infartuali con scarsa vitalità miocardica pregiudicano la risposta alla TRC indipendentemente dalla presenza di dissincronia ventricolare in quanto favoriscono la progressione della malattia dal punto di vista del rimodellamento e della disfunzione ventricolare sinistra e il verificarsi di eventi cardiovascolari.

Importanza del sito di stimolazione

La problematica relativa al sito di stimolazione come determinante della risposta alla TRC va affrontata sotto tre aspetti: 1) l'identificazione del segmento miocardico del ventricolo sinistro con il maggior ritardo elettromeccanico; 2) la presenza di riserva contrattile all'interno di tale segmento; 3) la possibilità di stimolare tale segmento per via transvenosa.

Identificazione del sito più ritardato

Studi effettuati utilizzando tecniche ecocardiografiche^{81,82} hanno mostrato che nel 55-58% dei pazienti con scompenso cardiaco, dilatazione e disfunzione ventricolare sinistra il maggiore ritardo elettromeccanico si verifica a livello della parete posterolaterale ma nei casi restanti la localizzazione varia notevolmente da paziente a paziente. Ad esempio, la parete inferiore costituisce la sede meno comune del maggiore ritardo (16%) in alcune casistiche⁸¹ e quella più frequente (45%) in altre⁸² (Figura 1). Alcuni autori hanno anche valutato la sede del maggiore ritardo elettromeccanico in relazione all'eziologia dello scompenso. In uno studio di Sogaard et al.⁸³, nonostante tutti i pazienti esaminati fossero portatori di blocco di branca sinistra, il maggiore ritardo era localizzato prevalentemente (ma non esclusivamente) nella regione posterolaterale nelle forme idiopatiche e soprattutto (ma non in tutti i casi) nella regione settale e in quella inferiore nelle forme di eziologia ischemica. Complessivamente le osservazioni sopra riportate indicano che la sede del maggior ritardo elettromeccanico non può essere assunta *a priori* ma va ricercata nel singolo paziente.

Vari studi hanno valutato gli effetti della TRC in relazione al sito di stimolazione con risultati contrastanti. Gasparini et al.⁸⁴ hanno riportato che gli effetti della TRC sono indipendenti dal sito di stimolazione nel ventricolo sinistro. Analoga osservazione è stata recentemente riportata da Yeim et al.⁵⁷. Altri autori hanno osservato che il beneficio della TRC è maggiore stimolando la parete laterale⁸⁵ o posterolaterale^{86,87} rispetto alla parete anteriore, anche se la localizzazione del catetere stimolatore nello studio di Rossillo et al.⁸⁷ non ha influenzato la mortalità. In questi studi, tuttavia, non era noto quale fosse il sito con il maggiore ritardo elet-

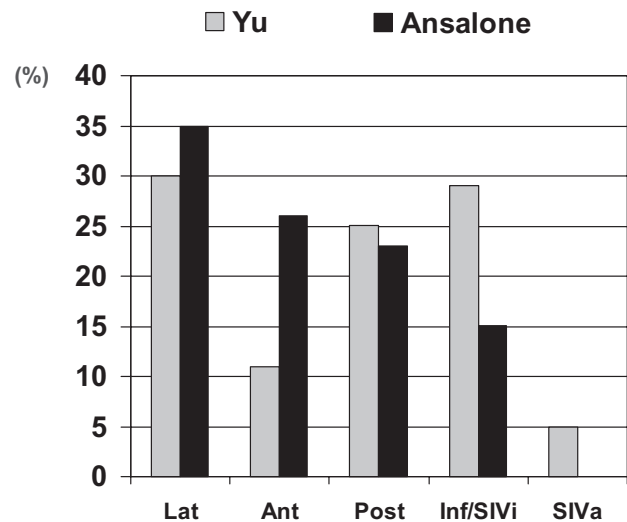


Figura 1. Siti di massimo ritardo elettromeccanico nel ventricolo sinistro in due diverse casistiche di pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica del ventricolo sinistro (Ansalone et al.⁸¹; Yu et al.⁸²). Nel grafico è rappresentata la frequenza del massimo ritardo elettromeccanico (ordinata) a livello delle varie pareti del ventricolo sinistro (ascissa). Lat, ant, post, inf = parete laterale, anteriore, posteriore, inferiore; SIVa = setto interventricolare anteriore; SIVi = setto interventricolare inferiore.

tromeccanico: pertanto, i dati sopra riportati non consentono di stabilire il ruolo della concordanza fra sito di stimolazione e sito più ritardato nel determinare la risposta alla TRC. Alcuni ricercatori hanno cercato di chiarire questo aspetto^{81,88-90} ed è emerso che la concordanza fra sito di stimolazione e quello di maggiore ritardo elettromeccanico stabilito mediante tecniche ultrasonore determina una migliore risposta alla TRC in termini di: 1) variazione immediata^{80,91}, a medio⁹² e a lungo termine^{88,89,93} dei volumi e della FE del ventricolo sinistro; 2) inversione del rimodellamento ventricolare sinistro dopo 6-10 mesi di TRC^{89,90}. Pertanto, la realizzazione di tale concordanza appare un obiettivo fondamentale da raggiungere per migliorare la risposta alla TRC e può essere ottenuta attraverso il posizionamento eco-guidato del catetere stimolatore sinistro⁹⁴.

Riserva contrattile regionale

Lim et al.⁹⁵ hanno valutato mediante eco-dobutamina a bassa dose la presenza di riserva contrattile nella sede di stimolazione ventricolare sinistra in pazienti con scompenso cardiaco di origine ischemica e non ischemica. Questi autori hanno osservato che la mancata risposta alla TRC dopo 6 mesi di trattamento (in termini di peggioramento della classe NYHA, comparsa di episodi di scompenso acuto e necessità di trapianto di cuore) era in relazione con l'assenza di riserva contrattile del segmento miocardico stimolato. Inoltre, nei pazienti con assenza di riserva contrattile nella zona di pacing si verificava un minor aumento (<5%) della gettata sistolica in acuto e un minor effetto antirimodellamento dopo 6 mesi di TRC (riduzione del VTS <10%). Analoghi risultati sono stati riportati da altri autori⁵⁴. Secondo Lim et al.⁹⁵, le osservazioni sopra riportate si ac-

cordano con la teoria che la fibrosi e la perdita di materiale contrattile cellulare possono alterare le proprietà contrattili e di conduzione del miocardio, impedendo un'efficace stimolazione biventricolare. Occorre sottolineare come la valutazione della cinetica regionale miocardica a riposo, ed in particolare la presenza di acinesia, non possa invece essere utilizzata per identificare l'assenza di riserva contrattile nella sede di stimolazione, come evidenziato da Arzola-Castaner et al.⁹⁶.

Valutazione del sistema venoso

Purtroppo la posizione dell'elettrodo ventricolare sinistro è condizionata, come è noto, dall'anatomia del sistema venoso cardiaco, che mostra notevole variabilità da paziente a paziente^{97,98}. Pertanto, l'identificazione del sito miocardico con il maggior ritardo elettromeccanico e la ricerca al suo interno di riserva contrattile vanno integrate con la valutazione dell'anatomia venosa cardiaca prima dell'impianto per stabilire la fattibilità dell'approccio transvenoso. Lo studio del sistema venoso cardiaco può essere effettuato mediante venografia^{97,99} o, in modo non invasivo, utilizzando la tomografia computerizzata multistrato ad alta risoluzione⁹⁹, anche nei pazienti con scompenso cardiaco¹⁰⁰ e cardiopatia ischemica¹⁰¹; studi preliminari indicano la possibilità di usare a questo scopo anche la RMN¹⁰², evitando così l'esposizione a radiazioni ionizzanti. Se la sede del maggior ritardo elettromeccanico è in una regione tributaria di una vena giudicata non adatta all'incannulazione occorrerebbe prendere in considerazione da subito il posizionamento chirurgico (epicardico) dell'elettrodo ventricolare sinistro al fine di ottenere il maggior beneficio dalla TRC¹⁰³. Inoltre, la correlazione fra le diverse regioni del ventricolo sinistro e l'albero venoso coronarico richiede una preliminare standardizzazione della nomenclatura del sistema venoso stesso¹⁰⁴.

Approccio integrato

Le osservazioni sopra riportate lasciano intravedere la possibilità di un uso integrato delle tecniche non invasive di imaging per l'ottimizzazione della sede di impianto dell'elettrodo stimolatore nel ventricolo sinistro. Ad esempio, una volta riconosciuto il sito con il maggiore ritardo elettromeccanico mediante ecocardiografia, questa stessa tecnica potrebbe essere utilizzata per la verifica di vitalità; in caso positivo, si passerebbe alla tomografia computerizzata ad alta definizione per valutare la possibilità del posizionamento transvenoso dell'elettrodo stimolatore. Al momento, tuttavia, non vi sono studi che abbiano valutato la validità di questo approccio nell'ottimizzare la risposta alla TRC.

Comorbidità

È ragionevole supporre che pazienti con gravi comorbidità croniche sottoposti a TRC possano avere un outcome peggiore indipendentemente dal grado di dissin-

cronia cardiaca pre-impianto, vanificando così gli effetti benefici della resincronizzazione a livello della funzione ventricolare sinistra. Non vi sono, tuttavia, molte informazioni pubblicate a riguardo.

Insufficienza renale

Tedrow et al.¹⁰⁵ hanno mostrato in un gruppo di 75 pazienti consecutivi sottoposti a TRC che coloro i quali avevano una storia di insufficienza renale presentavano anche un outcome più sfavorevole. È noto, del resto, che i pazienti con scompenso cardiaco e insufficienza renale hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con normale funzione renale¹⁰⁶. Ciò, almeno in parte, può essere dovuto al fatto che i pazienti con insufficienza renale hanno un rischio maggiore di malattia coronarica aterosclerotica, di eventi cardiovascolari e di morte cardiaca improvvisa. È anche interessante notare che, fra i pazienti portatori di defibrillatore automatico, quelli con insufficienza renale hanno una mortalità maggiore rispetto a quelli senza¹⁰⁷.

Diabete

Kies et al.¹⁰⁸ hanno studiato 97 pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a TRC, 32 con diabete mellito e 65 senza. Sono stati valutati vari parametri clinici ed ecocardiografici (fra cui i volumi telediastolico e telesistolico e la FE del ventricolo sinistro) prima dell'impianto e dopo 6 mesi di TRC; inoltre è stato valutato l'outcome dopo 2 anni di trattamento. Non sono emerse differenze significative tra i pazienti diabetici e non diabetici in termini clinici, ecocardiografici e di outcome. Ghali et al.¹⁰⁹ hanno documentato in un'ampia popolazione di 622 pazienti sottoposti a TRC che non vi erano differenze di outcome a lungo termine legate alla coesistenza di diabete; inoltre, anche le complicanze legate alla procedura di impianto del pacemaker e la durata del ricovero erano simili nei pazienti diabetici e non diabetici.

Ipertensione polmonare

Come è noto, l'ipertensione polmonare secondaria è un predittore di morbidità e mortalità nei pazienti con scompenso cardiaco^{110,111} e condiziona l'outcome dei soggetti sottoposti a chirurgia e trapianto cardiaco¹¹². È stato osservato che la TRC può ridurre il livello di ipertensione polmonare^{113,114}. Tuttavia, una pressione sistolica arteriosa polmonare pre-impianto ≥ 50 mmHg si associa ad un outcome peggiore dopo TRC¹¹⁵. Questa osservazione si accorda con i risultati dello studio di Tedrow et al.¹⁰⁵ sopra citato nel quale è stato evidenziato che la presenza di aumentata pressione sistolica del ventricolo destro (>35 mmHg) compromette l'outcome dei pazienti sottoposti a TRC. È stato ipotizzato che il malposizionamento fisso del setto interventricolare dovuto all'aumentata pressione sistolica intraventricolare destra rende inefficace dal punto di vista meccanico l'effetto della resincronizzazione setto-laterale nel ventricolo sinistro¹⁰⁵.

Broncopneumopatia cronica ostruttiva

Contrariamente a quanto si potrebbe ipotizzare, la presenza di una broncopneumopatia cronica ostruttiva non è risultata un fattore prognostico negativo nei pazienti sottoposti a TRC¹⁰⁵. Non si può escludere, tuttavia, che tale comorbidità possa giocare un ruolo sfavorevole se associata a ipertensione polmonare.

Sindrome delle apnee notturne

È interessante il fatto che la TRC induce un miglioramento del respiro di Cheyne-Stokes, cioè delle apnee notturne di origine centrale che si riscontrano spesso nei pazienti con scompenso cardiaco avanzato^{116,117}. L'effetto benefico sul respiro della TRC è probabilmente mediato dal miglioramento della funzione miocardica ventricolare. Pertanto, la presenza di apnee notturne di tipo Cheyne-Stokes associata allo scompenso cardiaco non controindica l'impianto del pacemaker bi-ventricolare ma, al contrario, costituisce una condizione patologica potenzialmente trattabile con la TRC.

Altri predittori di risposta

Alcuni autori hanno identificato altri determinanti cardiaci in grado di condizionare la risposta alla TRC indipendentemente dalla presenza di dissincronia ventricolare prima dell'impianto. Fra questi vi sono le dimensioni cavitari del ventricolo sinistro, l'insufficienza mitralica severa, la disfunzione diastolica, i peptici natriuretici atriali e la storia di fibrillazione atriale.

Grandezza del ventricolo sinistro

Non vi sono molte informazioni sulla capacità predittiva delle dimensioni cavitari del ventricolo sinistro nei confronti della risposta alla TRC. Diaz-Infante et al.⁵⁶ hanno riportato che un diametro telediastolico ≥ 75 mm è un predittore di risposta negativa alla TRC dopo 6 mesi di trattamento. Achilli et al.¹¹⁸ hanno osservato che un diametro telesistolico < 60 mm predice una risposta positiva alla TRC dopo 6 mesi con una sensibilità del 66% e una specificità del 61%. In questo studio la risposta era definita sulla base di uno score clinico composito associato ad un aumento di FE $\geq 5\%$. Gradaus et al.¹¹⁹ hanno osservato che i pazienti con diametro telesistolico aumentato avevano un outcome peggiore dopo TRC in termini di classe NYHA e inversione del rimodellamento ventricolare. In linea con questi risultati vi è l'osservazione che il sovraccarico volumetrico del ventricolo sinistro, valutato attraverso il volume telediastolico indicizzato, modula gli effetti della TRC sulla funzione ventricolare sinistra¹²⁰.

Insufficienza mitralica

I pazienti con scompenso cardiaco presentano spesso un'insufficienza mitralica di origine funzionale la quale può essere sostenuta da meccanismi diversi, fra i quali anche la dissincronia ventricolare. Diaz-Infante et

al.⁵⁶ hanno osservato che l'efficacia della TRC dopo 6 mesi di trattamento dipende anche dal grado di severità dell'insufficienza mitralica pre-impianto. In particolare, in pazienti con scompenso di eziologia non ischemica e diametro telediastolico del ventricolo sinistro < 75 mm, la probabilità di rispondere favorevolmente alla TRC è del 92% se l'insufficienza mitralica è al massimo moderata ma scende all'80% se l'eziologia dello scompenso è ischemica. Se il grado di insufficienza mitralica è moderato-severo o severo, la probabilità di risposta alla TRC si riduce ulteriormente al 77% nelle forme non ischemiche e al 54% nelle forme ischemiche⁵⁶. Se oltre l'eziologia ischemica e l'insufficienza mitralica severa il paziente presenta anche un diametro telediastolico del ventricolo sinistro > 75 mm, la probabilità di rispondere alla TRC è estremamente bassa, pari solo al 27%⁵⁶. I risultati dello studio di Diaz-Infante et al.⁵⁶ contrastano con quelli precedentemente pubblicati da Reuter et al.¹²¹ sul valore prognostico dell'insufficienza mitralica. Tuttavia, va considerato che l'endpoint dello studio di Reuter et al.¹²¹ era solo clinico (classe funzionale NYHA e valutazione della qualità della vita) mentre lo studio di Diaz-Infante et al.⁵⁶ ha usato un endpoint più forte basato anche sul verificarsi di eventi cardiovascolari come la morte cardiaca e la necessità di trapianto di cuore. Non è chiaro se la presenza di insufficienza mitralica severa vada interpretata come marker di una cardiopatia in fase più avanzata e quindi con una prognosi peggiore.

Disfunzione diastolica

La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro è stata anch'essa valutata come determinante prognostico nei pazienti sottoposti a TRC. In effetti è stato osservato che la TRC migliora la disfunzione diastolica e in particolare il pattern di riempimento ventricolare¹²², soprattutto nei pazienti con eziologia non ischemica dello scompenso⁵⁹: il beneficio della TRC, pertanto, potrebbe dipendere dal grado e dal tipo di disfunzione diastolica pre-impianto. Salukhe et al.¹²³ hanno osservato in 40 pazienti con scompenso cardiaco sottoposti a TRC che quelli con pattern restrittivo pre-impianto avevano una minore risposta alla TRC dopo 6 mesi di trattamento in termini di classe NYHA e dimensioni ventricolari. Il ruolo predittivo del pattern restrittivo pre-impianto è stato confermato da Gradaus et al.¹¹⁹ in 122 pazienti durante un follow-up di 418 ± 350 giorni: la presenza del pattern restrittivo si associava ad un miglioramento della classe NYHA e ad una riduzione del VTS ventricolare sinistro $\geq 10\%$. Waggoner et al.⁵⁹ hanno riscontrato che gli indici Doppler di disfunzione diastolica ventricolare sinistra sono in grado di predire l'insuccesso della TRC dopo 20 ± 11 mesi di trattamento in termini di eventi cardiovascolari. In particolare, il tempo di decelerazione mitralico e il rapporto E/E_m a livello settale sono risultati predittori indipendenti negativi⁵⁹. Soliman et al.¹²⁴ hanno confermato la capacità predittiva del rapporto E/E_m , valutato però a li-

vello della parete laterale. Questi parametri esprimono un aumento delle pressioni di riempimento ventricolare e sono anche importanti indicatori prognostici nei pazienti con scompenso cardiaco e disfunzione sistolica ventricolare sinistra¹²⁵⁻¹²⁷. In aggiunta al pattern di riempimento ventricolare (restrittivo o meno) e al rapporto E/E_m , va considerata anche la durata del tempo di rilasciamento isovolumetrico e quella del riempimento ventricolare in relazione alla durata del ciclo cardiaco. Alcuni studi^{128,129} hanno in effetti mostrato che nei *responders* alla TRC la durata del riempimento ventricolare è inferiore in confronto ai *non responders*: 40 ± 7 vs $44 \pm 5\%$ nello studio di Jansen et al.¹²⁸ e 38 ± 8 vs $45 \pm 6\%$ nello studio di Sassone et al.¹²⁹. In quest'ultimo studio la durata del riempimento ventricolare costituiva anche un fattore predittivo di risposta positiva alla TRC all'analisi multivariata. Analoga capacità predittiva è stata anche attribuita all'aumento del tempo di rilasciamento isovolumetrico sommato a quello di contrazione isovolumetrica¹²⁸. Tutto ciò si spiega considerando che la dissincronia ventricolare dovuta al blocco di branca sinistra prolunga il tempo di rilasciamento isovolumetrico e riduce di conseguenza la durata del riempimento ventricolare: in questa condizione la correzione della dissincronia corregge anche le alterazioni di durata delle varie fasi della diastole sopra descritte.

Peptidi natriuretici atriali

Per quanto riguarda i peptidi natriuretici atriali, che sono noti indicatori prognostici nello scompenso cardiaco¹³⁰, vari studi hanno evidenziato anche la loro capacità predittiva nei confronti della risposta alla TRC. Lellouche et al.¹³¹ in uno studio retrospettivo su 164 pazienti hanno osservato che i *responders* alla TRC avevano valori più alti di peptide natriuretico cerebrale (BNP) in confronto ai *non responders* (800 ± 823 vs 335 ± 348 pg/ml, $p = 0.0002$). La concentrazione di BNP pre-impianto era il solo predittore indipendente di risposta alla TRC dopo 6 mesi di trattamento in termini di assenza di ospedalizzazioni per scompenso e miglioramento della classe NYHA. In particolare, un valore pre-impianto di BNP ≥ 447 pg/ml aveva una sensibilità del 62% e una specificità del 79% nell'identificare i *responders* al trattamento resincronizzante. Ulteriori dati a favore della capacità predittiva del BNP sono stati forniti da Pitzalis et al.¹³². Anche i valori di peptide natriuretico atriale pre-impianto hanno consentito di predire il successo della TRC dopo 3 mesi di trattamento: una concentrazione di peptide natriuretico atriale ≤ 150 pg/ml è risultata in grado di predire il miglioramento della classe NYHA e l'inversione del rimodellamento ventricolare valutato mediante ecocardiografia¹³³.

Storia di fibrillazione atriale

Tedrow et al.¹⁰⁵ hanno osservato che i pazienti con storia di tale aritmia sottoposti a TRC hanno un outcome peggiore. Ciò si accorda con l'osservazione che i pa-

zienti con scompenso cardiaco e fibrillazione atriale hanno una peggiore prognosi rispetto a quelli senza fibrillazione¹³⁴. I pazienti con storia di fibrillazione atriale potrebbero continuare ad avere episodi parossistici anche dopo l'impianto: ciò potrebbe portare ad una perdita del pacing, soprattutto in presenza di tachi-fibrillazione, e quindi di efficacia della TRC. I risultati di alcuni studi, tuttavia, non sembrano sostenere questa visione del problema. Infatti, è stato evidenziato che la TRC riduce l'incidenza di fibrillazione atriale^{135,136} e comunque migliora l'outcome dei pazienti con scompenso cardiaco indipendentemente dal verificarsi di fibrillazione¹³⁷.

È possibile riconoscere i *responders* alla terapia di resincronizzazione cardiaca prima dell'impianto?

Dall'analisi della letteratura effettuata in questa rassegna emerge chiaramente che, in aggiunta alla dissincronia cardiaca, molti altri fattori possono condizionare il successo della TRC. Non è facile, tuttavia, sintetizzare le informazioni disponibili in uno schema utile per arrivare a identificare i potenziali *responders* alla TRC nella pratica clinica. La ragione principale è nel fatto che i vari fattori predittivi sopra discussi sono stati identificati in studi diversi, il che significa in riferimento a popolazioni, endpoint e periodi di follow-up differenti. Un confronto diretto fra tutti i vari indici che hanno mostrato di possedere una capacità predittiva non è stato effettuato.

Recentemente è comparsa in letteratura un'analisi dello studio CARE-HF che ha cercato di stabilire quali fossero i predittori di risposta alla TRC nella stessa popolazione di pazienti¹³⁸. Si tratta, precisamente, di 813 pazienti con scompenso cardiaco refrattario in classe NYHA III-IV, FE $<35\%$, diametro telediastolico ventricolare sinistro ≥ 30 mm (indicizzato per l'altezza) e QRS >120 ms; 404 pazienti sono stati randomizzati a sola terapia medica e 409 a terapia medica più TRC. Il follow-up medio è stato di 29,4 mesi e l'endpoint primario era costituito dalla mortalità per tutte le cause o da impreviste ospedalizzazioni per cause cardiovascolari maggiori. Questa analisi ha valutato la predittività di 10 fattori in aggiunta alla dissincronia interventricolare: età, eziologia dello scompenso (ischemica e non ischemica), uso di betabloccanti, pressione arteriosa sistolica in posizione supina, durata del QRS, VTS indicizzato, FE, insufficienza mitralica, velocità di filtrazione glomerulare, proBNP. Come si vede, tali fattori corrispondono a molti di quelli esaminati in questa rassegna; fra i fattori non considerati vi sono soprattutto la sede di pacing e le sue caratteristiche (ma anche la pressione arteriosa polmonare, la funzione diastolica e la riserva contrattile del ventricolo sinistro, la presenza di ischemia residua, cicatrici postinfartuali e vitalità). I risultati ottenuti nell'analisi del CARE-HF sono, pur-

troppo, piuttosto deludenti. Infatti, a parte la dissincronia interventricolare e la pressione arteriosa sistolica, nessun altro fattore è risultato predittivo della risposta alla TRC. Peraltro, anche la capacità predittiva dell'indice di dissincronia e della pressione arteriosa sistolica appaiono discutibili in quanto ai limiti della significatività statistica [*hazard ratio* rispettivamente di 0.99 (intervallo di confidenza al 95%: 0.98-1.00) e di 1.02 (intervallo di confidenza al 95%: 1.00-1.03)]. Gli stessi autori, a questo proposito, affermano¹³⁸: “*These findings must be treated with a degree of caution as the model is exploratory and the interactions between CRT and either interventricular mechanical delay or systolic blood pressure were not particularly strong*”.

Alla luce dei dati del CARE-HF, che sembrano contraddire gran parte delle evidenze accumulate nel corso degli ultimi anni sulla capacità di numerosi fattori di predire la risposta alla TRC, la caratterizzazione preimpianto dei pazienti candidati alla TRC potrebbe diventare ancora più problematica. Tuttavia noi riteniamo che, nonostante i risultati dello studio CARE-HF, sia possibile comunque identificare alcuni fattori predittivi (fra tutti quelli proposti in letteratura) da usare per caratterizzare i pazienti da sottoporre a TRC. I criteri da utilizzare per selezionare tali fattori sono, secondo noi, di due tipi: da una parte una convincente base fisiopatologica e dall'altra l'evidenza di capacità predittiva dimostrata in base ad endpoint forti (eventi e/o inversione del rimodellamento ventricolare), follow-up adeguato (≥ 6 mesi) e, possibilmente, in più di uno studio. Te-

nendo conto di ciò, abbiamo elaborato un approccio in tre fasi al problema dei *non responders* (Figura 2): si tratta di un approccio non validato ma che costituisce un tentativo iniziale di organizzare in modo schematico le informazioni oggi disponibili in letteratura.

Fase I: verifica delle indicazioni all'impianto

Comprende la valutazione della classe NYHA, della FE e della dissincronia, oltre che la valutazione della terapia farmacologica per accertarsi che essa sia stata effettivamente ottimizzata e non sottoutilizzata. Sulla base di quanto precedentemente discusso, anche nei pazienti in classe NYHA IV (soprattutto quella definita come “ambulatoriale”) la TRC è indicata. L'età del paziente non influenza la risposta alla TRC per cui questi trattamenti appaiono indicati anche nei pazienti di età avanzata.

Fase II: valutazione della probabilità di risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca a lungo termine

Comprende, innanzitutto, la differenziazione dei pazienti in base all'eziologia dello scompenso. I pazienti con cardiomiopatia dilatativa non ischemica in genere rispondono di più e più frequentemente alla TRC, come si è detto in precedenza. In questi pazienti è possibile che i principali determinanti di insuccesso della TRC siano, oltre alla mancata ottimizzazione della terapia medica, la mancanza di sufficiente riserva contrattile globale del ventricolo sinistro, la presenza di avanzata disfunzione diastolica e di gravi comorbidità (soprattut-

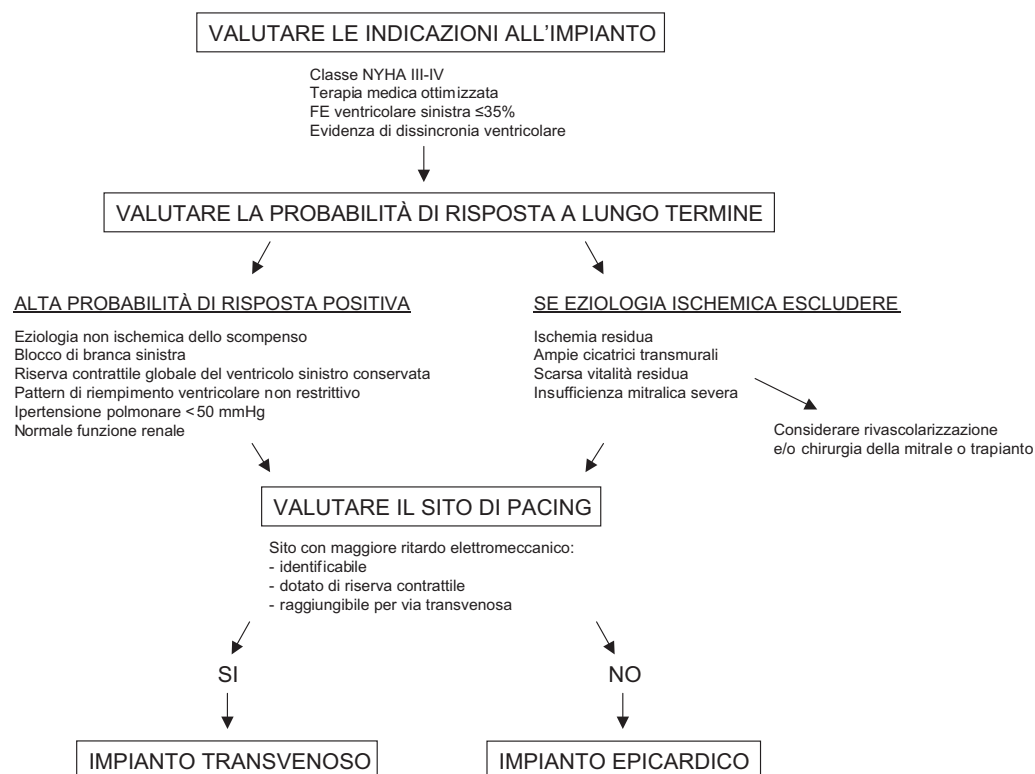


Figura 2. Approccio in tre fasi per la caratterizzazione del potenziale candidato alla terapia di resincronizzazione cardiaca. FE = frazione di eiezione.

to l'insufficienza renale e l'ipertensione polmonare). I pazienti con cardiomiopatia dilatativa di eziologia ischemica costituiscono un gruppo diverso, caratterizzato da una scarsa risposta alla TRC. In questi pazienti, in aggiunta ai possibili predittori di risposta sopra citati, giocano verosimilmente un ruolo nel determinare la risposta la presenza di ischemia residua (sintomatica o silente), di estese cicatrici infartuali, di ridotta vitalità miocardica, di insufficienza mitralica severa e marcata dilatazione ventricolare sinistra. Alcuni dei fattori sopra esposti sono correggibili (come la terapia medica non ottimizzata e l'ischemia residua) e va fatto ogni sforzo per identificarli e correggerli prima dell'impianto in modo da ottenere il massimo beneficio dalla TRC. Alcuni pazienti con scompenso cardiaco avanzato sono candidati al trapianto cardiaco. Il ruolo della TRC in questi pazienti non è chiaramente definito anche se vi sono dimostrazioni di efficacia.

Fase III: identificazione e caratterizzazione del sito ottimale di pacing

Il sito ottimale di pacing è quello, come si è detto in precedenza, con il maggiore ritardo elettromeccanico. La sola identificazione di tale sito, tuttavia, non è sufficiente: occorre, infatti, dimostrare anche la presenza di riserva contrattile a tale livello e valutare preventivamente il sistema venoso cardiaco per stabilire l'opportunità di una stimolazione transvenosa o epicardica (chirurgica). Anche se non vi sono linee guida al riguardo, è evidente che, se si attribuisce un'importanza cruciale alla stimolazione del sito con maggiore ritardo elettromeccanico nel condizionare la risposta alla TRC, occorre essere consequenziali nelle scelte: pertanto, se il sito più ritardato non appare raggiungibile sulla base dell'anatomia del sistema venoso cardiaco, l'impianto del pacemaker non va effettuato per via transvenosa e il paziente va inviato all'impianto epicardico.

Conclusioni

La TRC è ormai entrata a pieno titolo a far parte del trattamento dello scompenso cardiaco in fase avanzata per il controllo dei sintomi, delle ospedalizzazioni e della mortalità. La base fisiopatologica di questa terapia risiede nella presenza di dissincronia cardiaca come concausa di disfunzione ventricolare: pertanto, l'evidenza di dissincronia ventricolare costituisce un elemento fondamentale per porre l'indicazione alla TRC. Nella pratica clinica la dissincronia cardiaca può essere valutata sia dal punto di vista elettrico utilizzando la durata del QRS sull'ECG che dal punto di vista meccanico mediante tecniche ecocardiografiche. I parametri meccanici sembrano più accurati nel predire la risposta alla TRC rispetto a quelli elettrici ma non vi è accordo su quale sia il parametro migliore da utilizzare né il loro uso è attualmente previsto dalle linee guida europee ed americane in mancanza di grossi studi prospettici e

controllati¹⁻³. Il NICE¹³⁹ suggerisce l'utilizzazione dell'ecocardiografia quando la durata del QRS è compresa fra 120 e 150 ms e l'AIAC¹⁴⁰ quando tale durata è ≤ 120 ms con un'indicazione di classe II.

Nonostante la provata efficacia della TRC nei pazienti con scompenso cardiaco associato a dissincronia ventricolare, un numero non trascurabile di pazienti non risponde a questa terapia. Le cause della mancata risposta sono diverse e coinvolgono le diverse fasi del trattamento: la caratterizzazione del paziente pre-impianto, la fase di impianto e quella di follow-up. Nella fase di impianto hanno un ruolo fondamentale i fattori legati al pacing (cioè la possibilità di stimolare efficacemente il miocardio ventricolare) e l'ottimizzazione dell'intervallo AV (il beneficio derivante dall'ottimizzazione dell'intervallo VV è invece meno chiaro¹⁴¹). Nella fase di follow-up giocano probabilmente un ruolo cruciale il mantenimento dell'ottimizzazione del pacing e della terapia medica nonché la correzione di eventuali aritmie o tachiaritmie sopraventricolari ad alta frequenza, anche se asintomatiche: tutto ciò allo scopo di mantenere in cronico l'eventuale vantaggio ottenuto nelle fasi iniziali. La caratterizzazione pre-impianto del paziente candidato alla TRC è complessa e richiede una serie di valutazioni cliniche, laboratoristiche e strumentali. In questa rassegna abbiamo proposto un approccio per affrontare il problema dell'identificazione dei *responders* prima dell'impianto: al centro di questo approccio vi è la distinzione fra l'origine ischemica e non ischemica dello scompenso cardiaco.

Vogliamo anche sottolineare che nella fase pre-impianto la figura del cardiologo clinico ha, a nostro avviso, un ruolo centrale. In questa fase le figure più "tecniche" (elettrofisiologo, ecocardiografista) sono chiamate a contribuire con valutazioni specifiche ma, in definitiva, l'indicazione finale all'impianto è compito del cardiologo clinico, che ha presente il quadro d'insieme del paziente avendone gestito fino a quel momento l'inquadramento clinico, la caratterizzazione anatomo-funzionale cardiaca e ovviamente anche il trattamento medico nel corso del tempo. Il cardiologo clinico, inoltre, è colui che riprenderà la gestione del paziente dopo l'impianto, con il supporto degli altri colleghi specialisti per quanto riguarda le rivalutazioni ecocardiografiche e di ottimizzazione del pacing durante il follow-up.

In conclusione, è oggi evidente la necessità di studiare approfonditamente i pazienti potenzialmente candidati alla TRC senza limitarsi alla sola valutazione della dissincronia cardiaca: quest'ultima, infatti, costituisce una condizione necessaria ma molto probabilmente non sufficiente per garantire il successo della TRC in tutti i pazienti. Questa approfondita caratterizzazione del candidato alla TRC richiede certamente un impegno non trascurabile di tempo e di risorse: essa, tuttavia, va sicuramente effettuata in funzione di una decisione che non comporta solo possibili benefici clinici per il paziente ma anche rischi, complicanze e costi.

Riassunto

La terapia di resincronizzazione cardiaca attuata mediante impianto di un pacemaker biventricolare è oggi utilizzata nel trattamento dello scompenso cardiaco refrattario con bassa frazione di eiezione e dissincronia ventricolare. Tuttavia, nonostante la provata efficacia di questa terapia, vi è un numero considerevole di pazienti che non risponde positivamente. Molto probabilmente ciò è dovuto al fatto che, in aggiunta alla dissincronia ventricolare, altri fattori condizionano in modo significativo la risposta a tale trattamento. Il riconoscimento preventivo di questi fattori, pertanto, è di cruciale importanza al fine di riservare la terapia di resincronizzazione cardiaca a quei pazienti che hanno la maggiore probabilità di rispondere positivamente. In questa rassegna vengono discussi i principali fattori che hanno mostrato di essere in grado di condizionare, indipendentemente dalla dissincronia cardiaca, la risposta alla terapia resincronizzante prima dell'impianto del pacemaker.

Parole chiave: Dissincronia cardiaca; Scompenso cardiaco; Terapia di resincronizzazione cardiaca.

Bibliografia

- Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: e1-e82.
- Swedberg K, Cleland JG, Dargie H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005). The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26: 1115-40.
- Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy. The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association. *Eur Heart J* 2007; 28: 2256-95.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA* 2007; 297: 2502-14.
- Rivero-Ayerza M, Theuns D, Garcia-Garcia HM, Boersma E, Simoons M, Jordaens LJ. Effects of cardiac resynchronization therapy on overall mortality and mode of death: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur Heart J* 2006; 27: 2682-8.
- Mele D, Toselli T, Pratola C, Artale P, Ferrari R. Terapia di resincronizzazione e riduzione di mortalità nello scompenso cardiaco: un'associazione provata. *G Ital Cardiol* 2007; 8: 760-9.
- Bader H, Garrigue S, Lafitte S, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 248-56.
- Bleeker GB, Mollema SA, Holman ER, et al. Left ventricular resynchronization is mandatory for response to cardiac resynchronization therapy: analysis in patients with echocardiographic evidence of left ventricular dyssynchrony at baseline. *Circulation* 2007; 116: 1440-8.
- Hawkins NM, Petrie MC, MacDonald MR, Hogg KJ, Murray JJ. Selecting patients for cardiac resynchronization therapy: electrical or mechanical dyssynchrony? *Eur Heart J* 2006; 27: 1270-81.
- Mollema SA, Bleeker GB, van der Wall EE, Schalij MJ, Bax JJ. Usefulness of QRS duration to predict response to cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1665-70.
- Bax JJ, Abraham WT, Barold S, et al. Cardiac resynchronization therapy. Part 1 - Issues before device implantation. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2153-67.
- Egoavil CA, Ho RT, Greenspon AJ, Pavri BB. Cardiac resynchronization therapy in patients with right bundle branch block: analysis of pooled data from the MIRACLE and Contak CD trials. *Heart Rhythm* 2005; 2: 611-5.
- Byrne MJ, Helm RH, Daya S, et al. Diminished left ventricular dyssynchrony and impact of resynchronization in failing hearts with right versus left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1484-90.
- Aranda JM, Conti JB, Johnson JW, Petersen-Stejskal S, Curtis AB. Cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure and conduction abnormalities other than left bundle-branch block: analysis of the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE). *Clin Cardiol* 2004; 27: 678-82.
- Aranda JM, Woo GW, Schofield RS, et al. Management of heart failure after cardiac resynchronization therapy: integrating advanced heart failure treatment with optimal device function. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2193-8.
- Badano LP, Baldassi M, Ghio S, et al. Selection of patients undergoing cardiac resynchronization therapy: role of echocardiography. *G Ital Cardiol* 2006; 7: 724-38.
- Packer M. Proposal for a new clinical end point to evaluate the efficacy of drugs and devices in the treatment of chronic heart failure. *J Card Fail* 2001; 7: 176-82.
- Pires LA, Abraham WT, Young JB, Johnson KM. Clinical predictors and timing of New York Heart Association class improvement with cardiac resynchronization therapy in patients with advanced chronic heart failure: results from the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) and Multicenter InSync ICD Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE-ICD) trials. *Am Heart J* 2006; 151: 837-43.
- Saxon LA. Defining response and defining how to measure response to CRT. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1020-1.
- Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, et al. Congestive heart failure in the community. A study of all incident cases in Olmsted County, Minnesota, in 1991. *Circulation* 1998; 98: 2282-9.
- Kron J, Conti JB. Cardiac resynchronization therapy for treatment of heart failure in the elderly. *Heart Fail Clin* 2007; 3: 511-8.
- Grimm W. Outcomes of elderly heart failure recipients of ICD and CRT. *Int J Cardiol* 2008; 125: 154-60.
- Bleeker GB, Schalij MJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients <70 versus ≥70 years of age. *Am J Cardiol* 2005; 96: 420-2.
- Zardkoobi O, Nandigam V, Murray L, et al. The impact of age and gender on cardiac resynchronization therapy outcome. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1344-8.
- Achilli A, Turreni F, Gasparini M, et al. Efficacy of cardiac resynchronization therapy in very old patients: the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Europace* 2007; 9: 732-8.
- Lansky AJ, Pietras C, Costa RA, et al. Gender differences in outcomes after primary angioplasty versus primary stenting with and without abciximab for acute myocardial infarction: results of the Controlled Abciximab and Device Inves-

- tigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *Circulation* 2005; 111: 1611-8.
27. Vaccarino V, Lin ZQ, Kasl SV, et al. Sex differences in health status after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 2003; 108: 2642-7.
28. Shekelle PG, Rich MW, Morton SC, et al. Efficacy of angiotensin-converting enzyme inhibitors and beta-blockers in the management of left ventricular systolic dysfunction according to race, gender, and diabetic status: a meta-analysis of major clinical trials. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1529-38.
29. Lee WY, Capra AM, Jensvold NG, Gurwitz JH, Go AS. Epidemiology, Practice, Outcomes, and Cost of Heart Failure (EPOCH) Study. Gender and risk of adverse outcomes in heart failure. *Am J Cardiol* 2004; 94: 1147-52.
30. Sheppard R, Behloul H, Richard H, Pilote L. Effect of gender on treatment, resource utilization, and outcomes in congestive heart failure in Quebec, Canada. *Am J Cardiol* 2005; 95: 955-9.
31. Petrie MC, Dawson NF, Murdoch DR, Davie AP, McMurray JJ. Failure of women's hearts. *Circulation* 1999; 99: 2334-41.
32. The SOLVD Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91.
33. Wenger NK, Speroff L, Packard B. Cardiovascular health and disease in women. *N Engl J Med* 1993; 329: 247-56.
34. Bleeker GB, Schalij MJ, Boersma E, Steendijk P, van der Wall EE, Bax JJ. Does a gender difference in response to cardiac resynchronization therapy exist? *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1271-5.
35. Lilli A, Ricciardi G, Porciani MC, et al. Cardiac resynchronization therapy: gender related differences in left ventricular reverse remodeling. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1349-55.
36. Komajda M, Follath F, Swedberg K, et al, for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure Survey programme - a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 2: treatment. *Eur Heart J* 2003; 24: 464-74.
37. Wikstrand J, Hjalmarson A, Waagstein F, et al, for the MERIT-HF Study Group. Dose of metoprolol CR/XL and clinical outcomes in patients with heart failure: analysis of the experience in Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Chronic Heart Failure (MERIT-HF). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 491-8.
38. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al, for the MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 1845-53.
39. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al, for the Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Investigators. Cardiac resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350: 2140-50.
40. Young JB, Abraham WT, Smith AL, et al. Combined cardiac resynchronization and implantable cardioversion defibrillation in advanced chronic heart failure. *JAMA* 2003; 289: 2685-94.
41. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) Study Investigators. The effect of cardiac resynchronization on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 1539-49.
42. Fung JW, Chan JY, Kum LC, et al. Suboptimal medical therapy in patients with systolic heart failure is associated with less improvement by cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol* 2007; 115: 214-9.
43. Takemoto Y, Hozumi T, Sugioka K, et al. Beta-blocker therapy induces ventricular resynchronization in dilated cardiomyopathy with narrow QRS complex. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 778-83.
44. Leclercq C, Cazeau S, Ritter P, et al. A pilot experience with permanent biventricular pacing to treat advanced heart failure. *Am Heart J* 2000; 140: 862-70.
45. De Sisti A, Toussaint JF, Lavergne T, et al. Determinants of mortality in patients undergoing cardiac resynchronization therapy: baseline clinical, echocardiographic, and angioscintigraphic evaluation prior to resynchronization. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005; 28: 1260-70.
46. Gasparini M, Lunati M, Santini M, et al, for the InSync/InSync ICD Italian Registry Investigators. Long-term survival in patients treated with cardiac resynchronization therapy: a 3-year follow-up study from the InSync/InSync ICD Italian Registry. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29 (Suppl 2): 2-10.
47. Young JB. Cardiac transplantation 2003. *Curr Opin Cardiol* 2003; 18: 127-8.
48. Lindenfeld J, Feldman AM, Saxon L, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy with or without a defibrillator on survival and hospitalizations in patients with New York Heart Association class IV heart failure. *Circulation* 2007; 115: 204-12.
49. Cowburn PJ, Patel H, Jolliffe RE, Wald RW, Parker JD. Cardiac resynchronization therapy: an option for inotrope-supported patients with end-stage heart failure? *Eur J Heart Fail* 2005; 7: 215-7.
50. Herweg B, Ilercil A, Cutro R, et al. Cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage inotrope-dependent class IV heart failure. *Am J Cardiol* 2007; 100: 90-3.
51. Vanderheyden M, Wellens F, Bartunek J, et al. Cardiac resynchronization therapy delays heart transplantation in patients with end-stage heart failure and mechanical dyssynchrony. *J Heart Lung Transplant* 2006; 25: 447-53.
52. Greenberg JM, Leon AR, Book WM, et al. Benefits of cardiac resynchronization therapy in outpatients with indicators for heart transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2003; 22: 1134-40.
53. Da Costa A, Thévenin J, Roche F, et al. Prospective validation of stress echocardiography as an identifier of cardiac resynchronization therapy responders. *Heart Rhythm* 2006; 3: 406-13.
54. Ypenburg C, Sieders A, Bleeker GB, et al. Myocardial contractile reserve predicts improvement in left ventricular function after cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2007; 154: 1160-5.
55. Mangiavacchi M, Gasparini M, Faletra F, et al. Clinical predictors of marked improvement in left ventricular performance after cardiac resynchronization therapy in patients with chronic heart failure. *Am Heart J* 2006; 151: 477.e1-477.e6.
56. Diaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al. Predictors of lack of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2005; 95: 1436-40.
57. Yeim S, Bordachar P, Reuter S, et al. Predictors of a positive response to biventricular pacing in patients with severe heart failure and ventricular conduction delay. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 970-5.
58. Sutton MG, Plappert T, Hilpisch KE, Abraham WT, Hayes DL, Chinchoy E. Sustained reverse left ventricular structural remodeling with cardiac resynchronization at one year is a function of etiology: quantitative Doppler echocardiographic evidence from the Multicenter InSync Randomized

- Clinical Evaluation (MIRACLE). *Circulation* 2006; 113: 266-72.
59. Waggoner AD, Rovner A, de las Fuentes L, et al. Clinical outcomes after cardiac resynchronization therapy: importance of left ventricular diastolic function and origin of heart failure. *J Am Soc Echocardiogr* 2006; 19: 307-13.
60. St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al, for the Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation (MIRACLE) Study Group. Effect of cardiac resynchronization therapy on left ventricular size and function in chronic heart failure. *Circulation* 2003; 107: 1985-90.
61. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the outcome of cardiac resynchronization therapy related to the underlying etiology? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 175-80.
62. Woo GW, Petersen-Stejskal S, Johnson JW, Conti JB, Aranda JA, Curtis AB. Ventricular reverse remodeling and 6-month outcomes in patients receiving cardiac resynchronization therapy: analysis of the MIRACLE study. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 12: 107-13.
63. Molhoek SG, Bax JJ, van Erven L, et al. Comparison of benefits from cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy versus idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004; 93: 860-3.
64. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, Ceriotti C, Simonini S, Mangiacavalli M, Gronda E. Relief of drug refractory angina by biventricular pacing in heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26 (1 Pt 2): 181-4.
65. Orn S, Manhenke C, Anand IS, et al. Effect of left ventricular scar size, location, and transmural extent on left ventricular remodeling with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1109-14.
66. Reynolds MR, Joventino LP, Josephson ME, et al. Relationship of baseline electrocardiographic characteristics with the response to cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1513-8.
67. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 969-76.
68. White JA, Yee R, Yuan X, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1953-60.
69. Ypenburg C, Roes SD, Bleeker GB, et al. Effect of total scar burden on contrast-enhanced magnetic resonance imaging on response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 657-60.
70. Chalil S, Foley PW, Muhyaldeen SA, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance as a predictor of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Europace* 2007; 9: 1031-7.
71. Chalil S, Stegmann B, Muhyaldeen SA, et al. Effect of posterolateral left ventricular scar on mortality and morbidity following cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 1201-9.
72. Jansen AH, Bracke F, Dantzig JM, et al. The influence of myocardial scar and dyssynchrony on reverse remodeling in cardiac resynchronization therapy. *Eur J Echocardiogr*, in press.
73. Adelstein EC, Saba S. Scar burden by myocardial perfusion imaging predicts echocardiographic response to cardiac resynchronization therapy in ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J* 2007; 153: 105-12.
74. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 33-41.
75. Faletra F, Crivellaro W, Pirelli S, et al. Value of transthoracic two-dimensional echocardiography in predicting viability in patients with healed Q-wave anterior wall myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995; 76: 1002-6.
76. Cwajg JM, Cwajg E, Nagueh SF, et al. End-diastolic wall thickness as a predictor of recovery of function in myocardial hibernation: relation to rest-redistribution T1-201 tomography and dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1152-61.
77. Buch E, Lellouche N, De Diego C, et al. Left ventricular apical wall motion abnormality is associated with lack of response to cardiac resynchronization therapy in patients with ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2007; 4: 1300-5.
78. Hummel JP, Lindner JR, Belcik JT, et al. Extent of myocardial viability predicts response to biventricular pacing in ischemic cardiomyopathy. *Heart Rhythm* 2005; 2: 1211-7.
79. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Extent of viability to predict response to cardiac resynchronization therapy in ischemic heart failure patients. *J Nucl Med* 2006; 47: 1565-70.
80. Ypenburg C, Schalij MJ, Bleeker GB, et al. Impact of viability and scar tissue on response to cardiac resynchronization therapy in ischaemic heart failure patients. *Eur Heart J* 2007; 28: 33-41.
81. Ansalone G, Giannantoni P, Ricci R, et al. Doppler myocardial imaging to evaluate the effectiveness of pacing sites in patients receiving biventricular pacing. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 489-99.
82. Yu CM, Zhang Q, Fung JW, et al. A novel tool to assess systolic asynchrony and identify responders of cardiac resynchronization therapy by tissue synchronization imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 677-84.
83. Sogaard P, Egeblad H, Pedersen AK, et al. Sequential versus simultaneous biventricular resynchronization for severe heart failure: evaluation by tissue Doppler imaging. *Circulation* 2002; 106: 2078-84.
84. Gasparini M, Mantica M, Galimberti P, et al. Is the left ventricular lateral wall the best lead implantation site for cardiac resynchronization therapy? *Pacing Clin Electrophysiol* 2003; 26: 162-8.
85. Rovner A, de Las Fuentes L, Faddis MN, Gleva MJ, Davila-Roman VG, Waggoner AD. Relation of left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy to left ventricular reverse remodeling and to diastolic dyssynchrony. *Am J Cardiol* 2007; 99: 239-41.
86. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation* 2001; 104: 3026-9.
87. Rossillo A, Verma A, Saad EB, et al. Impact of coronary sinus lead position on biventricular pacing: mortality and echocardiographic evaluation during long-term follow-up. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2004; 15: 1120-5.
88. Suffoletto MS, Dohi K, Cannesson M, et al. Novel speckle-tracking radial strain from routine black-and-white echocardiographic images to quantify dyssynchrony and predict response to cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2006; 113: 960-8.
89. Becker M, Kramann R, Franke A, et al. Impact of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy on left ventricular remodeling. A circumferential strain analysis based on 2D echocardiography. *Eur Heart J* 2007; 28: 1211-20.
90. Murphy RT, Sigurdsson G, Mulamalla S, et al. Tissue synchronization imaging and optimal left ventricular pacing site in cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1615-21.
91. Bedi M, Suffoletto M, Tanabe M, Gorcsan J, Saba S. Effect of concordance between sites of left ventricular pacing and

- dyssynchrony on acute electrocardiographic and echocardiographic parameters in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy. *Clin Cardiol* 2006; 29: 498-502.
92. Becker M, Franke A, Breithardt OA, et al. Impact of left ventricular lead position on the efficacy of cardiac resynchronization therapy: a two-dimensional strain echocardiography study. *Heart* 2007; 93: 1197-203.
93. Becker M, Hoffmann R, Schmitz F, et al. Relation of optimal lead positioning as defined by three-dimensional echocardiography to long-term benefit of cardiac resynchronization. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1671-6.
94. Bleeker GB, Schalij MJ, Bax JJ. Importance of left ventricular lead position in cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J* 2007; 28: 1182-3.
95. Lim P, Bars C, Mitchell-Heggs L, et al. Importance of contractile reserve for CRT. *Europace* 2007; 9: 739-43.
96. Arzola-Castaner D, Taub C, Kevin Heist E, et al. Left ventricular lead proximity to an akinetic segment and impact on outcome of cardiac resynchronization therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 623-7.
97. Meisel E, Pfeiffer D, Engelmann L, et al. Investigation of coronary venous anatomy by retrograde venography in patients with malignant ventricular tachycardia. *Circulation* 2001; 104: 442-7.
98. Jongbloed MR, Lamb HJ, Bax JJ, et al. Noninvasive visualization of the cardiac venous system using multislice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 749-53.
99. Blendea D, Mansour M, Shah RV, et al. Usefulness of high-speed rotational coronary venous angiography during cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 1561-5.
100. Chen JJ, Lee WJ, Wang YC, et al. Morphologic and topologic characteristics of coronary venous system delineated by noninvasive multidetector computed tomography in chronic systolic heart failure patients. *J Card Fail* 2007; 13: 482-8.
101. Van der Veire NR, Schuijff JD, De Sutter J, et al. Non-invasive visualization of the cardiac venous system in coronary artery disease patients using 64-slice computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1832-8.
102. Nezafat R, Han Y, Peters DC, et al. Coronary magnetic resonance vein imaging: imaging contrast, sequence, and timing. *Magn Reson Med* 2007; 58: 1196-206.
103. Shinbane JS, Girskey MJ, Mao S, Budoff MJ. Thebesian valve imaging with electron beam CT angiography: implications for resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2004; 27: 1566-7.
104. Singh JP, Houser S, Heist EK, Ruskin JN. The coronary venous anatomy: a segmental approach to aid cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 68-74.
105. Tedrow UB, Kramer DB, Stevenson LW, et al. Relation of right ventricular peak systolic pressure to major adverse events in patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1737-40.
106. Dries DL, Exner DV, Domanski MJ, Greenberg B, Stevenson LW. The prognostic implications of renal insufficiency in asymptomatic and symptomatic patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 681-9.
107. Eckart RE, Gula LJ, Reynolds MR, Shry EA, Maisel WH. Mortality following defibrillator implantation in patients with renal insufficiency. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 940-3.
108. Kiès P, Bax JJ, Molhoek SG, et al. Comparison of effectiveness of cardiac resynchronization therapy in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005; 96: 108-11.
109. Ghali JK, Boehmer J, Feldman AM, et al. Influence of diabetes on cardiac resynchronization therapy with or without defibrillator in patients with advanced heart failure. *J Card Fail* 2007; 13: 769-73.
110. Abramson SV, Burke JF, Kelly JJ, et al. Pulmonary hypertension predicts mortality and morbidity in patients with dilated cardiomyopathy. *Ann Intern Med* 1992; 116: 888-95.
111. Rickenbacher PR, Trindade PT, Haywood GA, et al. Transplant candidates with severe left ventricular dysfunction managed with medical treatment: characteristics and survival. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1192-7.
112. Butler J, Stankewicz MA, Wu J, et al. Pre-transplant reversible pulmonary hypertension predicts higher risk for mortality after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24: 170-7.
113. Healey JS, Davies RA, Tang AS. Improvement of apparently fixed pulmonary hypertension with cardiac resynchronization therapy. *J Heart Lung Transplant* 2004; 23: 650-2.
114. Bleeker GB, Schalij MJ, Nihoyannopoulos P, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts right ventricular remodeling after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2264-9.
115. Stern J, Heist EK, Murray L, et al. Elevated estimated pulmonary artery systolic pressure is associated with an adverse clinical outcome in patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 603-7.
116. Gabor JY, Newman DA, Barnard-Roberts V, et al. Improvement in Cheyne-Stokes respiration following cardiac resynchronization therapy. *Eur Respir J* 2005; 26: 95-100.
117. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 68-71.
118. Achilli A, Peraldo C, Sassara M, et al. Prediction of response to cardiac resynchronization therapy: the selection of candidates for CRT (SCART) study. *Pacing Clin Electrophysiol* 2006; 29 (Suppl 2): 11-9.
119. Gradaus R, Stuckenberg V, Löher A, et al. Diastolic filling pattern and left ventricular diameter predict response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *Heart*, in press.
120. Gimelli A, Stanislao M, Valle G, et al. Volume overload modulates effects of cardiac resynchronization therapy independently of myocardial reperfusion: results of the RE-SYNC study. *J Cardiovasc Med* 2007; 8: 575-81.
121. Reuter S, Garrigue S, Barold SS, et al. Comparison of characteristics in responders versus nonresponders with biventricular pacing for drug-resistant congestive heart failure. *Am J Cardiol* 2002; 89: 346-50.
122. Waggoner AD, Faddis MN, Gleva MJ, de las Fuentes L, Dávila-Román VG. Improvements in left ventricular diastolic function after cardiac resynchronization therapy are coupled to response in systolic performance. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 2244-9.
123. Salukhe TV, Francis DP, Clague JR, Sutton R, Poole-Wilson P, Henein MY. Chronic heart failure patients with restrictive LV filling pattern have significantly less benefit from cardiac resynchronization therapy than patients with late LV filling pattern. *Int J Cardiol* 2005; 100: 5-12.
124. Soliman OI, Theuns D, ten Cate FJ, et al. Baseline predictors of cardiac events after cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure secondary to ischemic or nonischemic etiology. *Am J Cardiol* 2007; 100: 464-9.
125. Xie GY, Berk MR, Smith MD, Gurley JC, DeMaria AN. Prognostic value of Doppler transmitral flow patterns in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 132-9.

126. Hansen A, Haass M, Zugck C, et al. Prognostic value of Doppler echocardiographic mitral inflow patterns: implications for risk stratification in patients with chronic congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1049-55.
127. Penicka M, Bartunek J, De Bruyne B, et al. Improvement of left ventricular function after cardiac resynchronization therapy is predicted by tissue Doppler imaging echocardiography. *Circulation* 2004; 109: 978-83.
128. Jansen AH, Peels KH, Bracke F, et al. Relation of isovolumic times after cardiac resynchronization therapy to improvement in exercise capacity. *Am J Cardiol* 2007; 99: 75-8.
129. Sassone B, Capecchi A, Boggian G, et al. Value of baseline left lateral wall postsystolic displacement assessed by M-mode to predict reverse remodeling by cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 470-5.
130. Feola M, Aspromonte N, Canali C, et al. Prognostic value of plasma brain natriuretic peptide, urea nitrogen, and creatinine in outpatients >70 years of age with heart failure. *Am J Cardiol* 2005; 96: 705-9.
131. Lellouche N, De Diego C, Cesario DA, et al. Usefulness of preimplantation B-type natriuretic peptide level for predicting response to cardiac resynchronization therapy. *Am J Cardiol* 2007; 99: 242-6.
132. Pitzalis MV, Iacoviello M, Di Serio F, et al. Prognostic value of brain natriuretic peptide in the management of patients receiving cardiac resynchronization therapy. *Eur J Heart Fail* 2006; 8: 509-14.
133. Boriani G, Regoli F, Saporito D, et al. Neurohormones and inflammatory mediators in patients with heart failure undergoing cardiac resynchronization therapy: time courses and prediction of response. *Peptides* 2006; 27: 1776-86.
134. Dries DL, Exner DV, Gersh BJ, Domanski MJ, Waclawiw MA, Stevenson LW. Atrial fibrillation is associated with an increased risk for mortality and heart failure progression in patients with asymptomatic and symptomatic left ventricular systolic dysfunction: a retrospective analysis of the SOLVD trials. *Studies of Left Ventricular Dysfunction. J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 695-703.
135. Hügl B, Bruns HJ, Unterberg-Buchwald C, et al. Atrial fibrillation burden during the post-implant period after CRT using device-based diagnostics. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 813-7.
136. Fung JW, Yu CM, Chan JY, et al. Effects of cardiac resynchronization therapy on incidence of atrial fibrillation in patients with poor left ventricular systolic function. *Am J Cardiol* 2005; 96: 728-31.
137. Hoppe UC, Casares JM, Eiskjaer H, et al. Effect of cardiac resynchronization on the incidence of atrial fibrillation in patients with severe heart failure. *Circulation* 2006; 114: 18-25.
138. Richardson M, Freemantle N, Calvert MJ, Cleland JG, Gavazzi L, on behalf of the CARE-HF Study Steering Committee and Investigators. Predictors and treatment response with cardiac resynchronization therapy in patients with heart failure characterized by dyssynchrony: a pre-defined analysis from the CARE-HF trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1827-34.
139. Barnett D, Phillips S, Longson C. Cardiac resynchronisation therapy for the treatment of heart failure: NICE technology appraisal guidance. *Heart* 2007; 93: 1134-5.
140. Lunati M, Bongiorni MG, Boriani G, et al. Linee guida AIAC 2006 all'impianto di pacemaker, dispositivi per la resincronizzazione cardiaca (CRT) e defibrillatori automatici impiantabili (ICD). *Giornale Italiano di Aritmologia e Cardioritmo* 2005; 8: 29-34.
141. Rao RK, Kumar UN, Schafer J, Vilorio E, De Lurgio D, Foster E. Reduced ventricular volumes and improved systolic function with cardiac resynchronization therapy: a randomized trial comparing simultaneous biventricular pacing, sequential biventricular pacing, and left ventricular pacing. *Circulation* 2007; 115: 2136-44.