INDICE

Introduzione **Pag. 2**

Materiali e Metodi **Pag. 7**

- Valutazione ecocardiografica
- Sopravvivenza
- Analisi statistica

Risultati **Pag. 12**

- Caratteristiche di base
- Sopravvivenza
- Sottostudio ecocardiografico
- Confronto responders – non responders

Discussione **Pag. 26**

Limitazioni **Pag. 33**

Conclusione **Pag. 34**

Bibliografia **Pag. 35**

"...ma misi me per l'alto mare aperto"

Dante Alighieri, Inferno, Canto XXVI

INTRODUZIONE

L'insufficienza cardiaca è definita come la "condizione fisiopatologica in cui, per un'anomalia strutturale o funzionale, il cuore è incapace di pompare il sangue in quantità sufficiente a soddisfare le richieste metaboliche dei tessuti conservando le normali pressioni di riempimento endocavitarie (o ne è capace esclusivamente a prezzo di un incremento delle stesse)" [1]. Nell'ambito di questa patologia si distinguono grossolanamente due estremi: uno in cui il cuore conserva la sua capacità contrattile globale e sviluppa un difetto di tipo quasi esclusivamente diastolico, l'altro in cui compaiono disfunzione contrattile ed ipertrofia eccentrica, accompagnata, anche in questo caso, dall'aumento delle pressioni di riempimento ventricolare [1,2] . Il secondo quadro caratterizza la cardiopatia ipocinetico-dilatativa. Queste due forme, pur non costituendo entità assolutamente separate, differiscono per caratteristiche demografiche, fattori di rischio e trattamento [2]: infatti la quasi totalità degli studi clinici randomizzati condotti a partire dagli anni 90 è stata effettuata in pazienti affetti da insufficienza cardiaca a ridotta frazione di eiezione (FE), e solamente in questa condizione è stato possibile dimostrare un chiaro beneficio del

trattamento farmacologico; nel caso dell'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata, invece, i pochi trial condotti non hanno dimostrato un significativo beneficio con la terapia medica [2].

Negli ultimi quindici anni il trattamento della cardiopatia ipocinetico-dilatativa ha visto affiancarsi alla terapia farmacologica con ACE-inibitori/sartani, β-bloccanti ed antagonisti dell'aldosterone, l'impiego della terapia di resincronizzazione elettrica cardiaca (CRT) per pazienti che presentano, oltre a severa disfunzione sistolica, anche un ritardo di conduzione elettrica ventricolare, preferibilmente con morfologia a blocco di branca sinistra [2,3] .

La CRT, infatti, ottimizzando la sincronia atrio-ventricolare, interventricolare ed intraventricolare, promuove l'inversione del processo di rimodellamento ventricolare, riduce il grado di insufficienza valvolare mitralica e migliora la funzione sistolica globale del ventricolo sinistro [4-7]. E' stato dimostrato che l'inversione del rimodellamento del ventricolo sinistro è più frequente nella cardiomiopatia ad eziologia non ischemica [8] e nelle donne [9].

Dal punto di vista clinico la CRT, rispetto alla sola terapia medica ottimale, migliora la qualità della vita, incrementa la capacità funzionale e la tolleranza allo sforzo [4], e, soprattutto, riduce significativamente il numero di ricoveri [4,10,11] e la mortalità per scompenso cardiaco [12], e la mortalità globale [4,10,13]. La sola CRT (CRT-P), anche senza l'associazione con un defibrillatore impiantabile (CRT-D), si è dimostrata capace di diminuire il tasso di morte improvvisa [12], grazie alla riduzione del rischio di insorgenza di tachiaritmie ventricolari maligne legata alla diminuzione dei volumi ventricolari [14].

L'impatto clinico e sociale della terapia di resincronizzazione elettrica è molto elevato, considerando che è sufficiente trattare sei pazienti con scompenso cardiaco di grado avanzato per evitare, in un periodo di 2 anni e mezzo, un'ospedalizzazione per scompenso o un decesso; per pazienti con scompenso di grado moderato, il numero di soggetti da trattare per evitare un evento nello stesso arco di tempo sale a dodici [2] .

Dal momento che la prognosi è legata alla riduzione del volume telesistolico del ventricolo sinistro [15], è stato ipotizzato che il vantaggio clinico in favore del sesso femminile, osservato nei registri [16,17] e negli studi randomizzati [18,19], possa essere conseguenza del fatto che fra le donne l'inversione del rimodellamento ventricolare sia più frequente e più accentuato [9,18]. In alternativa, potrebbe essere dovuto al fatto che la prevalenza di cardiopatia ischemica, che è legata ad un minor grado di risposta strutturale, sia meno frequente nelle pazienti di genere femminile [16] .

Esistono infatti differenze specifiche fra i due sessi nella modalità di presentazione dell'insufficienza cardiaca [20,21] e nel beneficio clinico dopo applicazione della CRT [9,16-19]. Rispetto agli uomini, le donne sviluppano insufficienza cardiaca in età più avanzata, presentano più frequentemente blocco di branca sinistra, riconoscono come causa prevalente la cardiopatia ipertensiva e le patologie valvolari, mentre meno frequente è l'eziologia ischemica [19-21] . Come conseguenza, l'insufficienza cardiaca a frazione di eiezione conservata prevale nel sesso femminile, ed in generale le donne mostrano valori di frazione di eiezione più elevati degli uomini [22-23] . Nell'ambito della cardiopatia ipocinetico-dilatativa, le donne traggono minor vantaggio dall'impianto di un defibrillatore in prevenzione primaria, con minor interventi appropriati del dispositivo [24], ma mostrano una miglior risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca sia in termini di miglior

rimodellamento inverso del ventricolo sinistro [9,18] , che di minori ospedalizzazioni e maggior sopravvivenza globale, soprattutto fra i pazienti con scompenso di grado moderato[10,11] . E' interessante constatare che, tanto nei trial clinici randomizzati [10,11,24], quanto negli studi osservazionali [11,17,25,26] , la percentuale di donne arruolate sia costantemente al di sotto del 30%.

Le differenze epidemiologiche e cliniche dell'insufficienza cardiaca nel sesso femminile trovano giustificazione a livello cellulare ed anatomo-patologico: è stato dimostrato che le donne, nel processo di invecchiamento fisiologico, conservano sostanzialmente inalterato il numero iniziale di miocardiociti, mentre gli uomini, a partire dalla fine della seconda decade di vita, vanno incontro per apoptosi alla perdita di circa 64 milioni di cellule l'anno, con ipertrofia compensatoria dei miocardiociti restanti [27]. Analoghe differenze sono state osservate nell'ambito della cardiomiopatia dilatativa [28,29], dove sono state descritte modalità diverse di rimodellamento ventricolare [30] . Anche nel caso di sovraccarico pressorio, l'ipertrofia concentrica reattiva appare più efficace nel sesso femminile [31,32].

Complessivamente è quindi legittimo supporre che, anche nel caso della risposta alla terapia di resincronizzazione cardiaca, il sesso giochi un ruolo importante, dal momento che il substrato anatomo-patologico che sottende la malattia è significativamente differente, nonostante le condizioni macroscopiche di partenza possano essere sostanzialmente comparabili.

Lo scopo della presente indagine è quello di esaminare, a distanza di 8-10 anni dall'applicazione della CRT, quale siano le condizioni di base associate ad una miglior sopravvivenza globale, ed a una minor mortalità per cause cardiache, ed in particolare se ci

sia un ruolo specifico del genere femminile. Un ulteriore obiettivo è di analizzare se la risposta ecocardiografica precoce alla CRT, in termine di riduzione dei volumi ventricolari, conservi anche a lunghissima distanza il proprio significato prognostico. Infine abbiamo voluto verificare se l'eventuale vantaggio del sesso femminile sia legato solamente ad un maggior grado di inversione del rimodellamento ventricolare, o se ulteriori meccanismi ne siano responsabili.

MATERIALI E METODI

Abbiamo arruolato, in un registro osservazionale prospettico, tutti i pazienti sottoposti a terapia di resincronizzazione elettrica cardiaca presso l'Unita` Operativa di Aritmologia (Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze, Italia) fra Gennaio 2003 e Gennaio 2005. Per ogni paziente, prima dell'impianto, sono stati raccolti i dati relativi alle caratteristiche demografiche, ecocardiografiche e cliniche, come la classe funzionale secondo la classificazione NYHA (New York Heart Association), l'autonomia di marcia con il test del cammino dei 6 minuti (6 min WCT) e la qualità della vita percepita, valutata con il Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHFQ); il primo controllo post-impianto è stato effettuato dopo 6 mesi, ed i controlli successivi sono stati programmati con cadenza semestrale. Qualora i pazienti non si siano presentati al follow-up, sono stati contattati telefonicamente, ed il successivo controllo è stato riprogrammato non appena possibile. I pazienti che nel corso degli anni hanno cessato di effettuare il follow-up presto il nostro Centro sono stati ricontattati telefonicamente, per accertarne lo stato di salute o l'eventuale decesso.

In accordo ai criteri internazionali per la terapia di resincronizzazione elettrica (studio MIRACLE [33], studio COMPANION [13]), tutti i pazienti inclusi nel registro erano affetti da insufficienza cardiaca avanzata (classe funzionale NYHA III-IV) a causa della presenza di cardiopatia ipocinetico-dilatativa primitiva o secondaria, FE del ventricolo sinistro ≤35% e durata del QRS ≥120 millisecondi, ed erano in terapia medica ottimale stabile da almeno tre mesi. Sono stati esclusi pazienti affetti da patologia valvolare suscettibile di correzione

chirurgica, da miocardite acuta sospetta o accertata, da sindrome coronarica acuta nei precedenti tre mesi, e i pazienti che presentavano indicazione a rivascolarizzazione miocardica percutanea o chirurgica. La popolazione finale del registro è costituita da 266 pazienti consecutivi, sottoposti ad impianto di pacemaker biventricolare, associato o meno a defibrillatore. Il dispositivo è stato impiantato con tecnica standard da approccio transvenoso per via succlavia, ed il catetere per il ventricolo sinistro è stato preferenzialmente posizionato nella vena cardiaca laterale o posterolaterale. Il ritardo atrio-ventricolare è stato ottimizzato ecocardiograficamente in tutti i pazienti una settimana dopo l'impianto, per garantire il più lungo tempo di riempimento ventricolare, o il miglior valore di indice di performance cardiaca [34].

Lo studio è stato approvato dal Comitato Etico locale, e tutti i pazienti hanno fornito il proprio consenso alla raccolta dei dati e al loro utilizzo a fini di ricerca.

Valutazione ecocardiografica

I pazienti sono stati sottoposti a valutazione ecocardiografica completa prima dell'impianto e dopo 6 mesi. L'acquisizione delle immagini e la misura dei volumi ventricolari sinistri sono state effettuate in accordo alle Linee Guida della Società Americana di Ecocardiografia [35]. In breve, le proiezioni apicale quattro camere ed apicale due camere sono state ottenute con uno strumento disponibile in commercio (Vivid 7; General Electric-Vingmed, Milwaukee, WI, USA). Per ogni sequenza, sono stati registrati almeno tre cicli cardiaci in formato cine-loop; le immagini sono state successivamente analizzati off-line da un ecocardiografista esperto, all'oscuro dei dati demografici e clinici e degli scopi

dell'analisi. I volumi telediastolico (VTS) e telesistolico (VTS) e la frazione di eiezione (FE) del ventricolo sinistro sono stati calcolati secondo la regola di Simpson, come media di tre misurazioni. I volumi sono stati successivamente indicizzati rispetto alla superficie corporea stimata (BSA), come raccomandato.

Al controllo a sei mesi, è stata calcolata la variazione relativa del VTS, ed i pazienti sono stati classificati come "responders" o come "non-responders" in base a questo parametro. Nel presente studio sono state valutate due soglie di risposta ecocardiografica: oltre alla tradizionale riduzione del volume telesistolico di almeno il 15% [25,36], abbiamo testato anche un criterio più restrittivo, cioè una riduzione del TVS ≥25%. Questo secondo criterio ci ha permesso di rendere più omogeneo il grado di risposta nei due sessi, dal momento che l'entità del rimodellamento inverso è solitamente più elevato nelle donne, e che questo condiziona la sopravvivenza [18].

Sopravvivenza

I dati sulla sopravvivenza sono stati raccolti per tutti i pazienti nel Febbraio 2013. Per i pazienti deceduti presso altri Ospedali o a domicilio, o per coloro i quali non fosse direttamente disponibile la documentazione clinica relativa all'evento, la tempistica e le circostanze della morte sono state determinate attraverso un'intervista telefonica standardizzata con i parenti più prossimi, condotta da un cardiologo del nostro Centro, esperto nella gestione dell'insufficienza cardiaca. La morte è stata classificata come "cardiaca" se dovuta a scompenso cardiaco terminale o ad infarto miocardico, e nel caso di morte improvvisa. [37] Nel caso non fosse disponibile stabilire con certezza le ragioni del

decesso, la causa di morte è stata catalogata come “non-cardiaca”. Per l’analisi di sopravvivenza sono state considerate tutte le morti, per causa cardiaca e non-cardiaca. Eventuali trapianti cardiaci in emergenza per scompenso terminale, sono stati considerati come un evento. I dati dei pazienti che sono stati sottoposti a trapianto cardiaco in elezione, o ad impianto di un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra (LVAD), sono stati esclusi sette giorni dopo il trapianto.

Analisi statistica

I dati continui sono stati riportati come media e deviazione standard (DS), i dati categorici come percentuali. Il confronto tra variabili continue distribuite normalmente è stato effettuato con i test *t* di Student per dati indipendenti e per dati appaiati, o con gli equivalenti test non parametrici (Mann-Whitney U-test e test di Wilcoxon) per valori con distribuzione non-normale. Le variabili categoriche sono state confrontate con il test esatto di Fisher. Il tasso di mortalità rispetto al sesso e alla risposta ecocardiografica è stato confrontato con il log-rank test; il metodo di Kaplan-Meier e` stato impiegato per costruire le rispettive curve di sopravvivenza.

Per valutare le variabili associate ad una maggior sopravvivenza, è stata condotta un’analisi di regressione secondo Cox univariata e multivariata; i risultati sono stati presentati come Hazard Ratio (HR) ed intervallo di confidenza (CI) al 95%. Nel modello multivariato sono state incluse variabili di cui è nota, da studi precedenti, l’associazione con la sopravvivenza, ed in particolare il sesso, l’età, l’eziologia (ischemica/non ischemica), la classe NYHA (III/IV), i volumi telediastolico e telesistolico indicizzati del ventricolo

sinistro e la frazione di eiezione pre-impianto, il trattamento con ACE-inibitori o sartani, il trattamento con β-bloccanti, l'impianto di un pacemaker biventricolare-defibrillatore (CRT-D) o di un solo pacemaker biventricolare (CRT-P). Nel sottostudio ecocardiografico è stato incluso anche lo stato di responder/non-responder alla CRT, definito rispetto ai due valori pre-specificati di riduzione del VTS del ventricolo sinistro. Sono stati effettuati test di interazione fra le variabili risultate predittive all'analisi multivariata. Infine, è stato costruito un modello della sopravvivenza predetta per la nuova covariata sesso-risposta alla CRT. Per tutti i test è stato considerato significativo un valore di P a due code <0.05. L'analisi statistica è stata effettuata con un programma informatico (SPSS 12 per Windows, SPSS Inc., Chicago, Il, USA).

RISULTATI

Caratteristiche di base

La popolazione in studio è costituita da 266 pazienti consecutivi sottoposti, tra Gennaio 2003 e Gennaio 2005, ad impianto di CRT per insufficienza cardiaca a bassa frazione di eiezione. L'età media all'impianto era di 72.1±9.3 anni, 136 pazienti avevano una cardiopatia ad eziologia ischemica (51.1%). Le donne rappresentavano il 18% del totale, e presentavano una percentuale maggiore, benché non statisticamente significativa, di cardiopatia ad eziologia non ischemica (62% vs 46%, p =0.075). La durata media del complesso QRS era di 143.6±27.3 millisecondi, simile nei due sessi (146.5±24.3 versus 142.9±28.0 millisecondi, p =0.457). Uomini e donne non differivano inoltre per stato funzionale, prevalenza di fibrillazione atriale, impianto di un dispositivo CRT-D, terapia medica, valori di creatininemia e per volumi ventricolari indicizzati e frazione di eiezione del ventricolo sinistro. In tabella 1 sono riportate le caratteristiche cliniche e demografiche di base nei due sessi.

Tabella 1. Caratteristiche di base nei due sessi nella popolazione complessiva.

	Donne		Uomini		p value
Età (anni)	72.66	± 9.57	71.93	± 9.24	0.629
QRS (msec)	146.5	± 24.3	142.9	± 28.1	0.457
Classe NYHA IV	17	(38%)	62	(28%)	0.218
FA	9	(19%)	34	(15%)	0.540
Eziologia ischemica	18	(38%)	118	(54%)	0.075
6 minuti WCT (metri)	230.8	± 135.1	238.8	± 166.9	0.764
QoL (MLHFQ)	37.3	± 16.8	36.6	± 17.1	0.797
Creatinina (mg/dl)	1.28	± 0.39	1.42	± 0.53	0.198
eGFR (ml/min)	46.2	± 19.6	54.5	± 19.3	0.055
FE (%)	27.3	± 7.0	26.7	± 7.2	0.623
VTDi (ml/mq)	105.0	± 44.9	114.1	± 39.3	0.187
VTSi (ml/mq)	76.9	± 36.2	84.8	± 34.2	0.183
CRT-D	23	(49%)	124	(57%)	0.423
B-bloccanti	33	(70%)	119	(54.3%)	0.052
ACE-i/ARBs	39	(83%)	169	(77.2%)	0.381
Diuretici	43	(91%)	199	(91%)	0.98
Antialdosteronici	25	(53%)	98	(45%)	0.292
Amiodarone	10	(21%)	47	(21%)	0.978
Digossina	13	(28%)	74	(34%)	0.416

ACE-I: ACE-inibitori; **ARBs**: bloccanti del recettore dell'Angiotensina II; **CRT-D:** terapia di resincronizzazione cardiaca associata a defibrillatore impiantabile; **eGFR:** velocità di filtrazione glomerulare stimata; **FA:** fibrillazione atriale; **FE:** frazione di eiezione; **MLHFQ:** Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; **NYHA:** New York Heart Association; **VTDi:** volume telediastolico indicizzato; **VTSi:** volume telesistolico indicizzato; **WCT:** walk corridor test.

Sopravvivenza

Il periodo di osservazione è stato compreso tra 8 e 10 anni per tutti i pazienti. La sopravvivenza mediana è stata di 5.78 anni (I.C. 95% 4.46-7.10, massimo 9.69 anni). La sopravvivenza complessiva a un anno è stata del 76.9%, a cinque anni del 49.4% e a nove anni del 30.3%. Le curve di Kaplan-Meier mostrano una significativa differenza fra i due sessi, con un vantaggio delle donne per sia per la mortalità complessiva (log-rank 5.23, p =0.022), che per la mortalità per causa cardiaca (log-rank 10.51, p =0.001) (Figura 1). L'analisi di regressione multivariata secondo Cox, comprendente età, sesso, eziologia, classe NYHA, durata del QRS, terapia con ACE-inibitori/sartani, terapia con β-bloccanti, presenza di un dispositivo CRT-D o CRT-P, ha mostrato che il sesso femminile è un fattore predittivo indipendente sia di minor mortalità complessiva (HR 0.493, 95% CI 0.285-0.852), che di mortalità cardiaca (HR 0.285, 95% CI 0.131-0.623). Altri fattori indipendentemente associati con la mortalità globale e cardiaca sono risultati l'età all'impianto (per ogni anno, HR 1.037, 95% CI 1.013-1.061 per mortalità totale; HR 1.039, 95% CI 1.010-1.068 per mortalità cardiaca) e lo stato funzionale (classe NYHA III, HR 0.571, 95% CI 0.381-0.856 per mortalità totale; HR 0.464, 95% CI 0.293-0.734 per mortalità cardiaca).

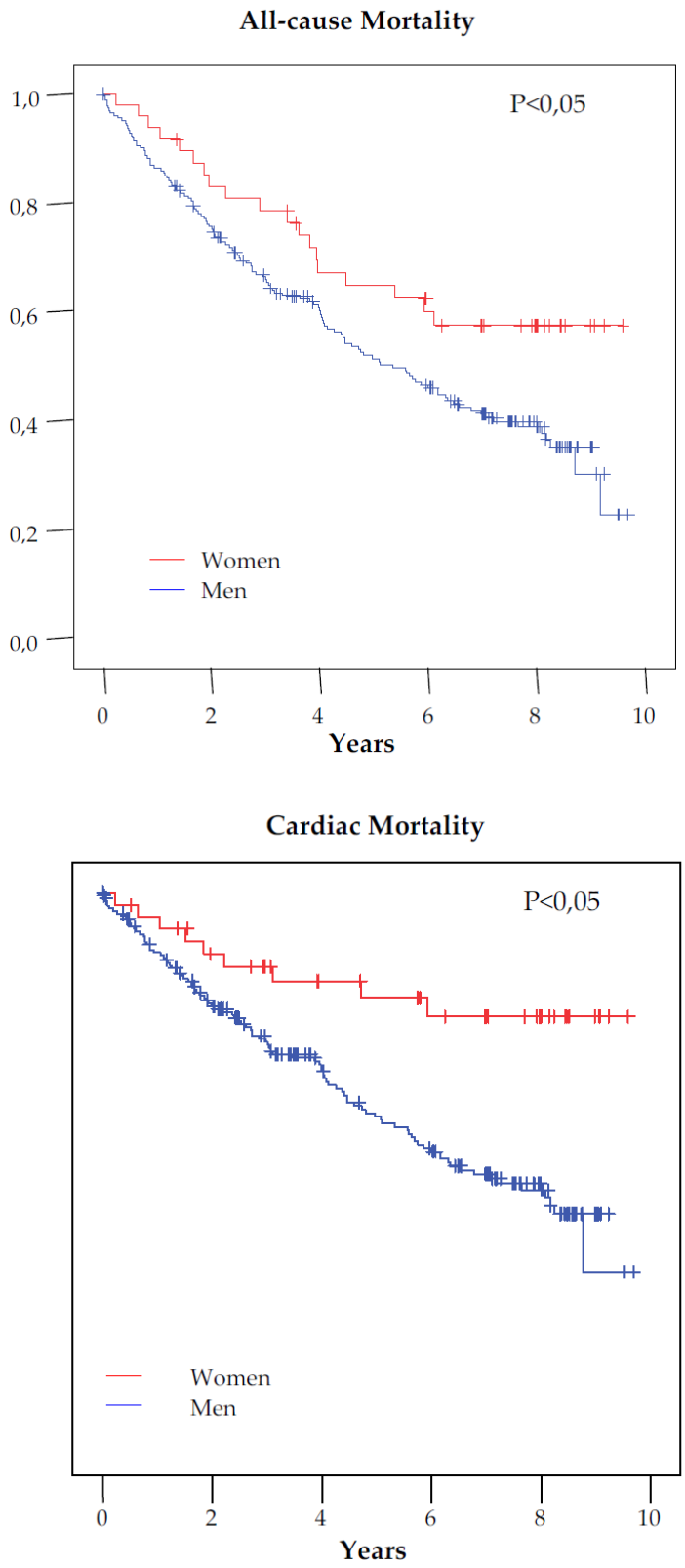
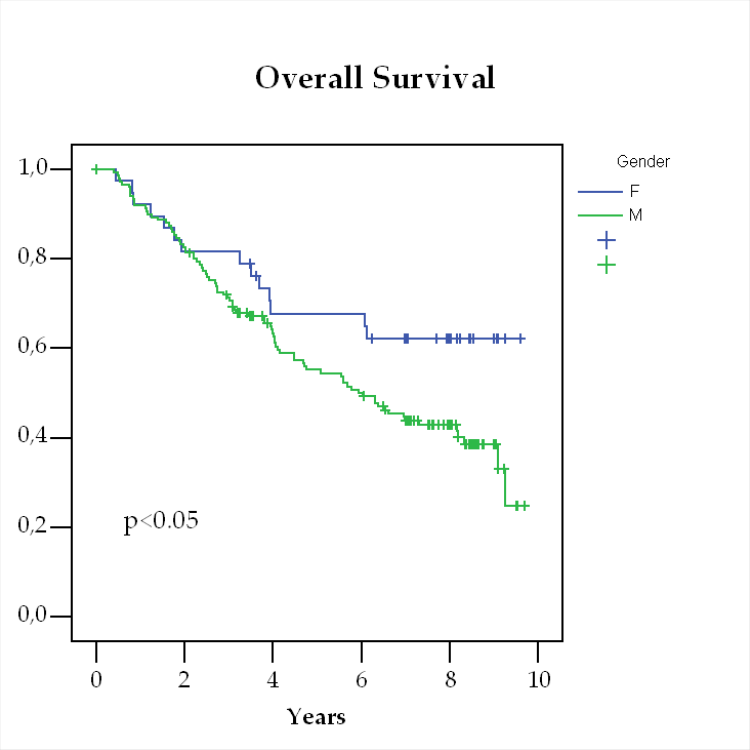


Figura 1: mortalità complessiva (grafico in alto) e mortalità cardiaca (grafico in basso) nei due sessi dopo impianto di pacemaker biventricolare (266 pazienti): in entrambi i casi la sopravvivenza è significativamente maggiore per le donne ($p < 0.05$). Le donne sono rappresentate dalla linea rossa, gli uomini dalla linea blu.

SOTTOSTUDIO ECOCARDIOGRAFICO

Dei 266 pazienti sottoposti ad impianto di pacemaker biventricolare, 189 (71%) hanno effettuato un follow-up ecocardiografico completo 6 mesi dopo l'impianto. Sedici pazienti sono deceduti prima del sesto mese, i restanti pazienti non compresi nel sottostudio ecocardiografico erano seguiti presso altri centri o hanno effettuato il primo follow-up presso il nostro centro dopo il settimo mese dall'impianto, oppure non presentavano finestre acustiche adeguate per l'analisi. Le caratteristiche cliniche e demografiche dei pazienti con follow-up ecocardiografico non differiscono da quelle della popolazione globale. In particolare, i tassi di mortalità sono comparabili, con una sopravvivenza pari allo 82.5% dopo un anno, al 53.7% a cinque anni e al 33.3% a nove anni. Anche in questo caso le donne mostrano una ridotta mortalità complessiva (log-rank 4.02, p =0.04) e cardiaca (log-rank 6.22, p =0.01) (figura 2). Il valore del sesso femminile come predittore indipendente di sopravvivenza rimane inalterato, sia per quanto riguarda la mortalità globale (HR 0.440, 95% CI 0.233-0.831), che per quella relativa a cause cardiache (HR 0.287, 95% CI 0.132-0.624). Ancora una volta, classe funzionale ed età si confermano le due sole altre variabili indipendentemente associate alla mortalità.



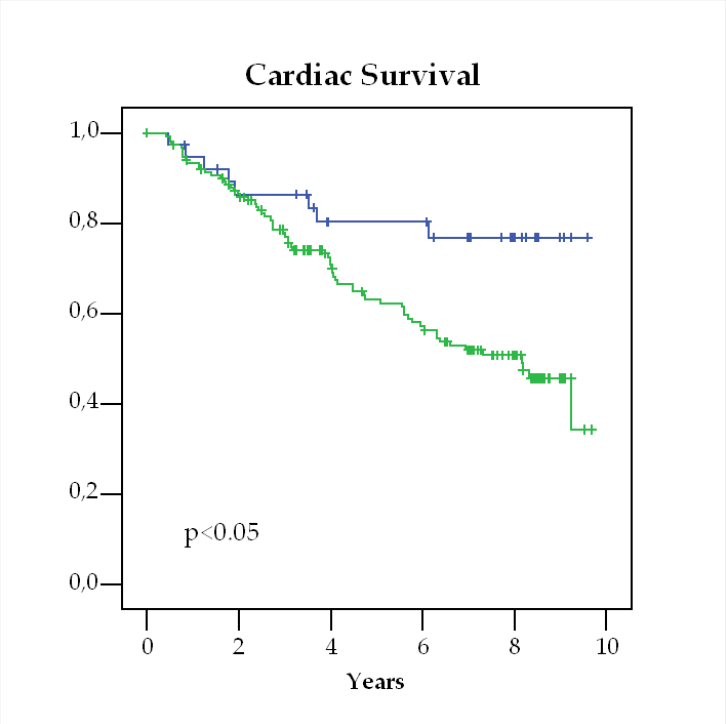


Figura 2: mortalità complessiva (grafico in alto) e mortalità cardiaca (grafico in basso) nei due sessi dopo impianto di pacemaker biventricolare per i 189 pazienti che hanno completato il follow-up ecocardiografico a 6 mesi: in entrambi i casi la sopravvivenza è significativamente maggiore per le donne ($p < 0.05$). La linea blu rappresenta le donne, le linea verde gli uomini.

Confronto responders – non responders

Nei primi sei mesi dopo l'impianto, la terapia di resincronizzazione elettrica è stata capace di indurre la comparsa di una significativa inversione del processo di rimodellamento del ventricolo sinistro, sia negli uomini che nelle donne, con riduzione dei volumi telesistolico e telediastolico e incremento del valore di frazione di eiezione ($p < 0.01$ per tutti i valori); i pazienti mostravano inoltre una migliore capacità funzionale, intesa come riduzione di classe NYHA e come maggior autonomia di marcia, e un miglioramento della qualità della vita percepita ($p < 0.001$ per tutti) (Tabella 2). Al controllo ecocardiografico, il VTDi e il VTSi delle donne erano entrambi significativamente più piccoli di quello degli uomini ($p < 0.05$ per entrambi), nonostante valori di FE comparabili (tabella 2); la percentuale di pazienti definibili responders per una riduzione del VTS ≥15% è risultata significativamente maggiore tra le donne che tra gli uomini (63.2% versus 46.4%, $p < 0.05$). Analogamente, fra i pazienti responders con questo valore di soglia, la riduzione media del VTS del ventricolo sinistro è stata significativamente più elevata nelle donne che negli uomini (-71±42.5% versus -51.9 ±37.4%, $p < 0.05$). Quando invece è stato utilizzato un cut-off di ≥25%, l'entità del rimodellamento inverso non è stato significativamente diverso fra i responders dei due sessi (donne -73.3%±41.9%, uomini 61.2%±37.6%, $p > 0.05$), mentre la percentuale di donne responder è comunque rimasta più elevata (pari al 57.9%, rispetto al 35.8% degli uomini, $p < 0.05$).

Tabella 2. Variazioni a 6 mesi dei parametri clinici ed ecocardiografici nei 189 pazienti del sottostudio ecocardiografico.

		IMPIANTO			6 MESI			p value
POPOLAZIONE COMPLESSIVA	Classe NYHA	3.3	±	0.4	2.2	±	0.8	<0.001
	6 min WCT (metri)	244.3	±	161.9	354.2	±	143.3	<0.001
	QoL (MLHFQ)	34.3	±	16.8	19.6	±	36.8	<0.001
	QRS (msec)	143.4	±	31.6	135.5	±	31.4	0.017
	VTDi (ml/mq)	112.0	±	39.1	103.7	±	37.4	<0.001
	VTSi (ml/mq)	82.9	±	33.3	71.9	±	32.7	<0.001
	FE (%)	27.1	±	7.3	32.0	±	10.2	<0.001
DONNE	Classe NYHA	3.3	±	0.5	2.31	±	0.9	<0.001
	6 min WCT (metri)	223.9	±	138.3	325.8	±	122.7	<0.001
	QoL (MLHFQ)	36.2	±	17.1	19.4	±	18.6	<0.001
	QRS (msec)	149.6	±	25.1	135.7	±	27.6	0.026
	VTDi (ml/mq)	104.7	±	44.0	91.4	±	42.8	0.027
	VTSi (ml/mq)	77.0	±	35.6	60.6	±	32.4	<0.001
	FE (%)	28.1	±	7.1	33.7	±	9.8	<0.001
UOMINI	Classe NYHA	3.2	±	0.4	2.2	±	0.8	<0.001
	6 min WCT (metri)	252.4	±	170.5	365.5	±	149.9	<0.001
	QoL (MLHFQ)	33.7	±	16.8	19.7	±	41.3	0.001
	QRS (msec)	141.7	±	33.0	135.5	±	32.5	0.105
	VTDi (ml/mq)	113.9	±	37.7	106.7	±	35.4 *	<0.001
	VTSi (ml/mq)	84.4	±	32.7	74.8	±	32.2 *	<0.001
	FE (%)	26.9	±	7.3	31.6	±	10.3	<0.001

∗ P <0.05 uomini versus donne

FE: frazione di eiezione; **MLHFQ:** Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; **NYHA:** New York Heart Association; **VTDi:** volume telediastolico indicizzato; **VTSi:** volume telesistolico indicizzato; **WCT:** walk corridor test.

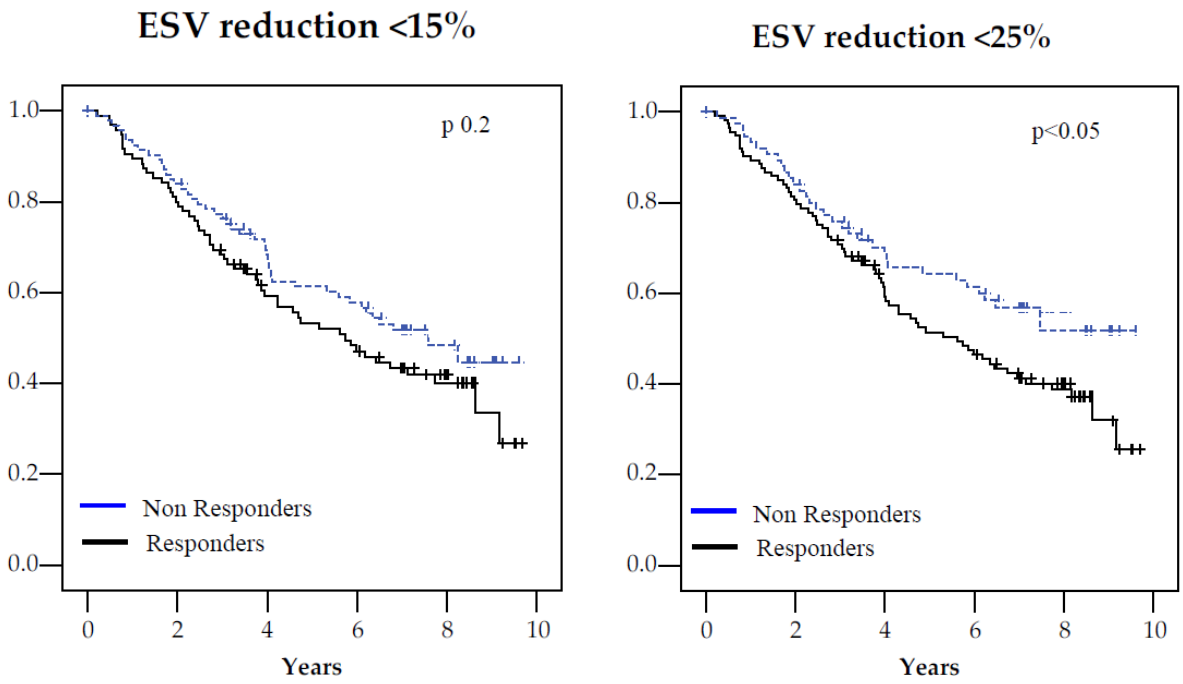


Figura 3: Differenza nella sopravvivenza globale dei responders nei confronti dei non responders, rispetto ai due valori di risposta: riduzione dello ESV≥15% (riquadro a sinistra, differenza non significativa), e riduzione dello ESV≥25% (riquadro a destra, differenza statisticamente significativa). **ESV:** volume telesistolico ventricolare.

Le curve di Kaplan-Meier con entrambi i cut-off sono presentate nella figura 3: solamente i pazienti con una riduzione del VTS≥25% hanno goduto di un vantaggio significativo al follow-up decennale (p =0.048), con una differenza che comincia ad emergere dopo il terzo anno, mentre i pazienti responders con un criterio di riduzione inferiore hanno mostrato un trend di maggior sopravvivenza non statisticamente significativo (p 0.2). In tabella 3 sono presentati i valori dell'analisi di sopravvivenza di Cox univariata. L'analisi multivariata, comprensiva anche della risposta ecocardiografica, ha mostrato che l'età (HR 1.043, 95% CI 1.019-1.068), la classe NYHA III (HR 0.591, 95% CI 0.379-0.921) il sesso femminile (HR 0.526, 95% CI 0.294-0.941) e la riduzione del VTS≥25% (HR 0.595, 95% CI 0.385 - 0.919) erano le sole condizioni indipendentemente associate con una miglior sopravvivenza globale e cardiaca (figura 4).

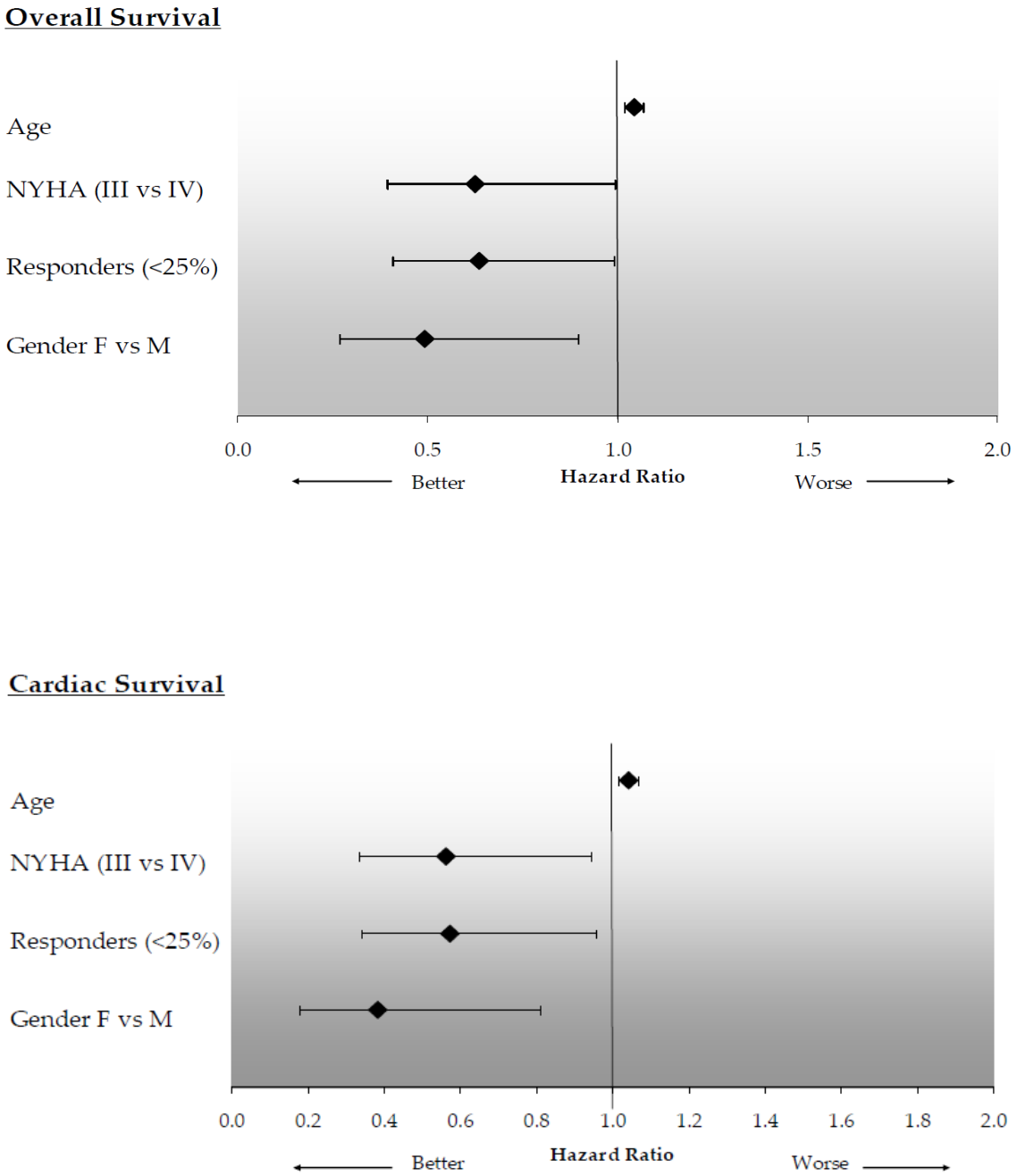


Figura 4: Adjusted Hazard Ratio per mortalità globale (in alto) e per mortalità cardiaca (in basso) all'analisi di regressione multivariata di Cox. In entrambi i casi, un aumento di un anno dell'età all'impianto risulta associata con una prognosi più sfavorevole, mentre un miglior stato funzionale, l'inversione del rimodellamento ventricolare (ΔVTS$\geq$25%) e il sesso femminile risultano protettivi. Valori corretti per eziologia, volumi telediastolico e telesistolico e frazione di eiezione ventricolari sinistri pre-impianto, trattamento con ACE-inibitori, sartani e β-bloccanti, e tipo di dispositivo (CRT-D/ CRT-P).

Il test di interazione fra sesso femminile e risposta ecocardiografica (con soglia ≥25%) è risultato statisticamente significativo per la morte cardiaca ($p < 0.05$), ed ha mostrato un'associazione ai limiti della significatività statistica per la mortalità globale (p 0.06). Questo conferma la presenza di una specificità del sesso femminile, in cui il beneficio del rimodellamento ventricolare inverso è più accentuato. A conferma di ciò, in un modello multivariato in cui sesso e risposta ventricolare sono stati inseriti come covariata, questa è risultata indipendentemente associata alla sopravvivenza, con un HR per i maschi/non responders rispetto alle donne/responders di 3.10 (95% CI 1.40-6.86, p 0.01) per la mortalità globale e di 4.39 (95% CI 1.57-12.33, $p < 0.01$) per la mortalità per causa cardiaca (figura 5). La specificità del sesso femminile è confermata anche dalla presenza di significativa interazione tra sesso ed età per la morte cardiaca ($p < 0.05$); anche in questo caso l'interazione è risultata ai limiti della significatività nei confronti della mortalità totale ($p = 0.07$).

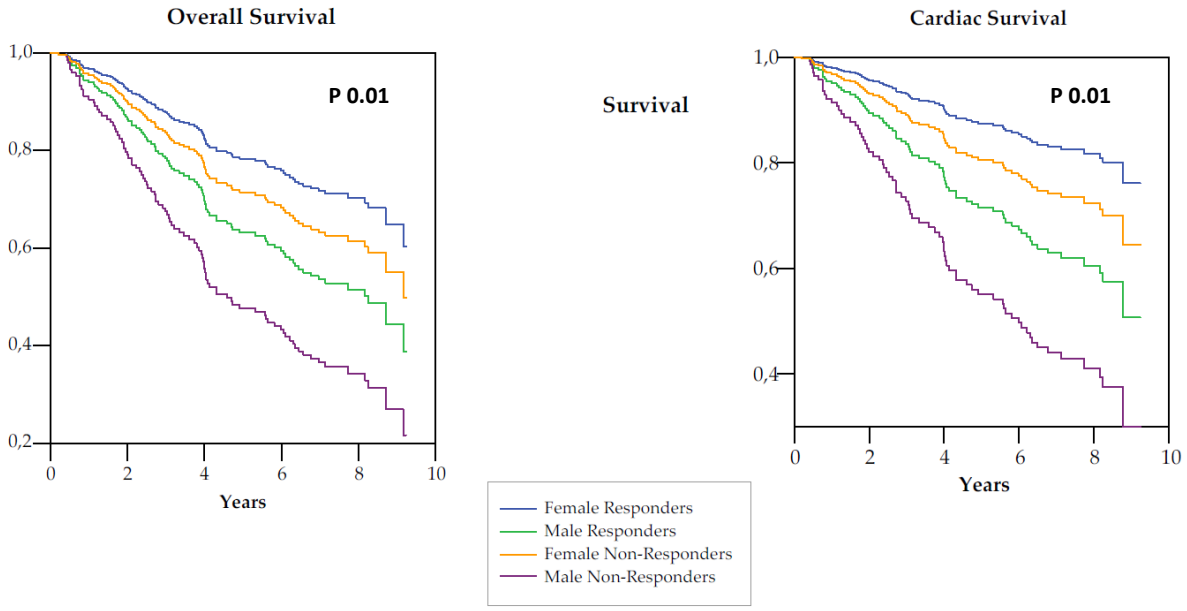


Figura 5: grafico della regressione multivariata secondo Cox per sopravvivenza globale (a sinistra) e cardiaca (a destra) in base al sesso ed alla risposta ecocardiografica (ΔVTS ≥25%). Valori corretti per età, classe NYHA (III/IV), eziologia, volumi telediastolico e telesistolico e frazione di eiezione ventricolari sinistri pre-impianto, trattamento con ACE-inibitori, sartani e β-bloccanti, e tipo di dispositivo (CRT-D/ CRT-P).

Tabella 3: regressione univariata secondo Cox (unadjusted HR) per mortalità globale e cardiaca nella popolazione complessiva.

Mortalità Globale Popolazione totale

	unadjasted HR	95 % CI		p value
Sesso femminile	0.57	0.35	0.93	0.024
NYHA IV	1.54	1.07	2.20	0.019
Eziologia	0.84	0.65	1.08	0.181
QRS (millisecondi)	1.00	1.00	1.01	0.329
FA	1.31	0.87	1.98	0.201
Età	1.04	1.02	1.06	<0.001
CRT-D	0.83	0.63	1.08	0.168
β-bloccanti	1.53	1.10	2.11	0.011
ACE-i	0.70	0.48	1.03	0.069
Antispironolattonici	0.83	0.60	1.15	0.267
VTDi	1.00	1.00	1.01	0.235
VTSi	1.00	1.00	1.01	0.167
FE	0.99	0.96	1.01	0.372

Mortalità Cardiaca Popolazione totale

	unadjasted HR	95 % CI		p value
Sesso femminile	0.34	0.17	0.67	0.002
NYHA IV	1.77	1.18	2.67	0.006
Eziologia	0.97	0.73	1.30	0.867
QRS (millisecondi)	1.00	1.00	1.01	0.035
FA	1.23	0.76	2.00	0.398
Età	1.04	1.01	1.06	0.002
CRT-D	0.79	0.58	1.08	0.139
β-bloccanti	0.66	0.45	0.97	0.033
ACE-i	0.68	0.44	1.05	0.084
Antispironolattonici	0.79	0.54	1.15	0.224
VTDi	1.00	1.00	1.01	0.169
VTSi	1.00	1.00	1.01	0.106
FE	0.98	0.95	1.00	0.103

ACE-i:inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina I (ACE) **CRT-D:** terapia di resincronizzazione cardiaca associata a defibrillatore impiantabile; **NYHA:** New York Heart Association; **FA: f**ibrillazione atriale; **FE:**frazione di eiezione; **VTDi:**volume telediastolico indicizzato; **VTSi:** volume telesistolico indicizzato.

Tabella 3 (continua): regressione univariata secondo Cox (unadjusted HR) per mortalità globale e cardiaca nella popolazione del sottostudio ecocardiografico.

Mortalità Globale sottostudio ecocardiografico

	unadjasted HR	95 % CI		p value
Sesso femminile	0.56	0.32	0.99	0.048
NYHA IV	1.38	0.89	2.14	0.152
Eziologia	0.88	0.59	1.30	0.521
QRS (millisecondi)	1.00	1.00	1.01	0.198
Età	1.03	1.01	1.06	0.004
CRT-D	0.87	0.59	1.30	0.503
β-bloccanti	0.67	0.45	0.99	0.043
ACE-i	0.86	0.53	1.41	0.563
Antispironolattonici	0.95	0.64	1.41	0.809
FE	0.99	0.96	1.02	0.441
VTDi	1.00	1.00	1.01	0.169
VTSi	1.00	1.00	1.01	0.106
Responder (ΔVTS ≥15%)	0.76	0.51	1.13	0.169
Responder (ΔVTS ≥25%)	0.65	0.43	1.00	0.050

Mortalità Cardiaca sottostudio ecocardiografico

	unadjasted HR	95 % CI		p value
Sesso femminile	0.40	0.19	0.84	0.016
NYHA IV	1.45	0.88	2.38	0.146
Eziologia	1.06	0.68	1.67	0.785
QRS (millisecondi)	1.01	1.00	1.01	0.070
Età	1.03	1.00	1.06	0.027
CRT-D	0.81	0.52	1.28	0.377
β-bloccanti	0.66	0.42	1.05	0.077
ACE-i	0.88	0.50	1.56	0.669
Antispironolattonici	1.00	0.64	1.58	0.981
FE	0.98	0.95	1.01	0.180
VTDi	1.00	1.00	1.01	0.196
VTSi	1.00	1.00	1.01	0.120
Responder (ΔVTS ≥15%)	0.72	0.45	1.14	0.164
Responder (ΔVTS ≥25%)	0.59	0.36	0.97	0.039

ACE-i:inibitori dell'enzima di conversione dell'Angiotensina I (ACE) **CRT-D:** terapia di resincronizzazione cardiaca associata a defibrillatore impiantabile; **NYHA:** New York Heart Association; **FA: f**ibrillazione atriale; **FE:**frazione di eiezione; **VTDi:** volume telediastolico indicizzato.**VTSi:** volume telesistolico indicizzato.

DISCUSSIONE

Il risultato principale del nostro studio consiste nella dimostrazione che, nei pazienti affetti da cardiopatia ipocinetico-dilatativa sottoposti a terapia di resincronizzazione elettrica cardiaca, il sesso femminile e la riduzione del volume ventricolare sinistro, realizzata nei primi mesi di trattamento, hanno un impatto positivo sulla sopravvivenza a lunghissimo termine, e che i due fattori presentano un'interazione positiva che ne amplifica il beneficio.

Rispetto ai precedenti studi che hanno indagato la prognosi dei pazienti trattati con CRT, la nostra ricerca presenta molti elementi di novità. Innanzitutto, il nostro periodo di osservazione è uno dei più lunghi riportati in letteratura: la valutazione della sopravvivenza, infatti, è stata effettuata per tutti i pazienti a distanza di 8-10 anni dall'impianto del pacemaker biventricolare. La nostra indagine, con un follow-up mediano di 5.8 anni, ha permesso di confermare anche a lunghissimo termine la validità delle conclusioni di precedenti studi limitati a un periodo di osservazione di 3-4 anni [15,25,38,39]. Anche nella nostra popolazione, infatti, la presenza di una riduzione dei volumi ventricolari nei primi mesi di trattamento con CRT ha dimostrato di possedere un valore prognostico significativo ed indipendente nei confronti del principale obiettivo clinico, cioè la diminuzione della mortalità complessiva, attraverso il calo della mortalità cardiaca. L'entità di riduzione del volume sistolico ventricolare necessaria per apprezzare un vantaggio clinico varia in letteratura dal 10% identificato da Yu [(11)], che fu il primo a dimostrare che è il rimodellamento strutturale, e non il miglioramento funzionale, a condizionare la prognosi, a più del 30%, proposto da Ypenburg [38] come criterio per identificare il gruppo di pazienti a

miglior prognosi; anche Goldstein e Colleghi, in una recente analisi del trial MADIT-CRT mirata ad individuare i fattori che determinassero la riduzione della mortalità dei pazienti arruolati nello studio, ha utilizzato come criterio di risposta ecocardiografica la soglia del 30%. [39]

Nella nostra popolazione la riduzione del volume ventricolare sistolico ≥25% è risultata associata in modo indipendente ad una miglior sopravvivenza globale e ad una minor mortalità cardiaca, mentre una riduzione inferiore (≥15%) non ha raggiunto la significatività statistica. E' verosimile che ciò sia principalmente dovuto alla numerosità della popolazione studiata; tuttavia, come precedentemente dimostrato [38] , il legame tra entità della risposta ecocardiografica e risultato clinico appare un fenomeno di tipo incrementale, piuttosto che categorico, con il massimo vantaggio conseguito dai pazienti in cui le dimensioni ventricolari si riducono al punto da normalizzarsi: infatti tali pazienti, definiti super-responders, hanno un'aspettativa di vita paragonabile a quella di soggetti sani di pari età [40]. Un aspetto particolarmente rilevante è il fatto che la risposta ecocardiografica precoce alla CRT, valutata dopo solo sei mesi, sia capace di influenzare la prognosi a distanza di 8-10 anni: questo dato dimostra inequivocabilmente l'efficacia della terapia di resincronizzazione, un trattamento che, nei paziente responder, è in grado di incidere sostanzialmente e stabilmente sulla storia naturale della malattia.

Un secondo risultato della nostra indagine è stata la conferma del ruolo del sesso femminile come determinante dell'entità della risposta strutturale alla CRT, e come fattore di per sé legato ad una prognosi migliore. Molti autori hanno potuto osservare una miglior sopravvivenza delle donne sottoposte a terapia di resincronizzazione elettrica, sia in trial clinici prospettici e randomizzati [18,41], che in studi osservazionali [16,17,25]; in altri studi,

tuttavia, questa differenza non è emersa [42], o non è comunque risultata statisticamente significativa [10]. Nella nostra ricerca abbiamo analizzato la sopravvivenza a lunghissimo termine (8-10 anni), includendo parametri clinici ed ecocardiografici. Come previsto, ed in accordo alla letteratura[25], l'età e lo stato funzionale al momento dell'impianto hanno dimostrato di essere associati in modo significativo ed indipendente alla sopravvivenza; il sesso, tuttavia, è apparso una variabile di base indipendente anche dopo correzione per questi fattori. D'altra parte, l'eziologia non-ischemica ha perso il suo valore prognostico all'analisi multivariata. Questo fenomeno è stato osservato anche da Zabarovskaja e Colleghi [17] nel loro ampio registro osservazionale, e può essere almeno in parte attribuito al follow-up estremamente lungo dei due registri. Va rilevato che l'assenza di beneficio significativo per la cardiopatia non-ischemica fa perdere consistenza all'ipotesi che il vantaggio delle donne trattate con CRT dipenda soprattutto dal fatto che nel sesso femminile la cardiopatia ischemica abbia una prevalenza nettamente inferiore [21].

Come ricordato, la capacità della CRT di indurre l'inversione del rimodellamento ventricolare è uno dei meccanismi più importanti per determinare la prognosi dei pazienti[15,25,38-40]. In una nostra precedente pubblicazione, abbiamo potuto dimostrare fra i primi che la riduzione dei volumi ventricolari è significativamente più accentuata nelle donne che negli uomini [9]. Tale differenza non si accompagnava ad un vantaggio paragonabile in termini di sopravvivenza, probabilmente a causa della brevità del follow-up. La nostra osservazione è stata successivamente confermata da altri Autori [17,18,40]. In generale, il miglior rimodellamento strutturale ottenuto dalle donne è stato finora considerato la ragione principale della differente sopravvivenza nei due sessi. Anche nel presente studio le donne hanno mostrato una maggior risposta ecocardiografica, ed i

pazienti classificabili come responder hanno mostrato una minor mortalità a lungo termine, con le curve di sopravvivenza che cominciano a separarsi definitivamente dopo il terzo anno dall'impianto. La scelta di una soglia di risposta più elevata ($\Delta VTS \geq 25\%$), peraltro già utilizzata in precedenti studi [43], ci ha permesso di analizzare il ruolo del sesso di per sé, al di là della maggior risposta ecocardiografica, pur nel contesto di una variabile dicotomizzata: infatti, con questo criterio, l'entità della riduzione dei volumi non era più statisticamente diversa fra uomini e donne. All'analisi multivariata, sia la condizione di responder, che il sesso femminile, insieme ad età e un miglior stato funzionale all'impianto, sono risultate indipendentemente associate con una minor mortalità cardiaca e globale, dopo correzione per eziologia, durata del QRS, volumi ventricolari e frazione di eiezione pre-impianto, terapia con β-bloccanti e ACE-inibitori/sartani, ed impianto di defibrillatore. Inoltre, abbiamo potuto dimostrare una significativa interazione tra sesso femminile e risposta alla CRT rispetto alla morte cardiaca, con un'associazione ai limiti della significatività statistica per la mortalità globale. Questo dato conferma la presenza di una specificità del sesso femminile, in cui il beneficio derivante del rimodellamento ventricolare inverso appare più accentuato. In particolare, la sopravvivenza predetta per le donne è maggiore di quella per gli uomini indipendentemente dall'essere ecocardiograficamente responder o meno. Al meglio delle nostre conoscenze, questo è il primo studio che abbia dimostrato il valore prognostico della combinazione di questi fattori ad un follow-up tanto lungo. La specificità del sesso femminile è confermata anche dalla presenza di significativa interazione tra sesso ed età per la morte cardiaca; anche in questo caso l'interazione è risultata ai limiti della significatività nei confronti della mortalità totale.

La ragione per cui le donne mostrano una miglior sopravvivenza è ancora in gran parte sconosciuta, e si possono solamente avanzare ipotesi. Gli investigatori del trial MADIT-CRT hanno potuto osservare una significativa interazione positiva tra sesso femminile e CRT, anche nei sottogruppi di soli pazienti con blocco di branca sinistra o con durata del QRS ≥150 millisecondi [18]. Tra le ipotesi fatte, è stata avanzata quella che il grado di asincronia nelle donne possa essere più accentuato a parità di ritardo di conduzione, dal momento che nelle donne il complesso QRS normale è circa 10 millisecondi più breve che negli uomini. Anche nel nostro studio la durata del QRS è risultata lievemente, sebbene non significativamente, maggiore nelle donne che negli uomini, il che potrebbe esprimere una certa maggior asincronia elettrica per le prime. Recentemente Vaillant et al. hanno proposto l'esistenza di una forma di cardiomiopatia indotta esclusivamente dalla presenza di blocco di branca sinistra isolato, quando si escluda ogni altra causa di cardiopatia: in questa patologia il difetto è, per definizione, reversibile con la terapia di resincronizzazione elettrica [44] . E' possibile che una certa percentuale di pazienti sia affetta da questa patologia, e che una sua differente prevalenza fra i due sessi possa influenzare la sopravvivenza globale dopo applicazione della CRT. Nello studio SMART-AV[19] , a parità di durata del QRS, le donne presentavano più frequentemente blocco di branca sinistra ed eziologia non ischemica; anche dopo correzione per queste differenze, tuttavia, il grado di risposta rimaneva più accentuato nelle donne. Gli autori hanno potuto osservare che la percentuale di stimolazione biventricolare fosse maggiore nelle donne arruolate nello studio, e che esse ricevessero un beneficio maggiore a seguito dell'ottimizzazione dell'intervallo atrio-ventricolare, due condizioni che potrebbero, almeno in parte, spiegare la maggior risposta alla CRT. Nella nostra indagine non è possibile escludere che le

percentuali di pacing biventricolare fossero diverse nei due sessi, mentre il ruolo giocato dall'ottimizzazione dell'intervallo A-V è stato verosimilmente marginale, dal momento che, per protocollo, è stato eseguito in tutti i pazienti solamente ad una settimana dall'impianto.

La differente risposta al trattamento con CRT può essere almeno in parte attribuibile alla note differenze presenti fra uomini e donne nel processo di invecchiamento e di rimodellamento fisiologico. Olivetti e Colleghi [27] hanno potuto dimostrare, in soggetti senza patologia cardiaca e deceduti in seguito ad eventi traumatici, che il cuore umano maschile, a differenza di quello femminile, a partire dai 17 anni d'età va incontro ad una consistente fisiologica perdita di miocardiociti, stimata in circa un grammo all'anno, pari a 64 milioni di cellule; in conseguenza di questo fenomeno, i miocardiociti superstiti subiscono un processo di ipertrofia reattiva, con modifica del rapporto fra cellule mononucleate e cellule binucleate. Inoltre, in condizioni patologiche come la stenosi aortica[31] e l'ipertensione arteriosa essenziale [32], il sesso influenza la risposta del cuore, inducendo nelle donne un rimodellamento concentrico più accentuato, e preservando la funzione sistolica globale. L'esistenza di una "riserva ipertrofica" nel sesso femminile è stata inoltre specificamente dimostrata da Tamura in un modello sperimentale animale [45].

Differenze sono state descritte fra uomini e donne nella modalità di rimodellamento nel contesto della disfunzione ventricolare sinistra [30], ed in particolare nella cardiopatia post-ischemica [29], patologia in cui sono state dimostrate alterazioni significative del volume dei cardiomiociti dei soggetti maschi; inoltre, nell'insufficienza cardiaca il tasso di morte cellulare complessivo per apoptosi e necrosi è significativamente maggiore negli uomini [28]. Questi dati, nel complesso, indicano che il sesso influenza il processo di rimodellamento

cardiaco fisiologico e patologico, producendo sostanziali differenze a livello cellulare, e concordano nel suggerire che, globalmente, il cuore delle donne sia maggiormente protetto. Benché indirettamente ed in modo del tutto speculativo, è lecito supporre che questa condizione rappresenti il substrato fisiopatologico che giustifica la differenze riscontrate fra i sessi dopo l'applicazione della CRT.

Infine i nostri risultati, derivati da un registro con follow-up esteso fino a 10 anni, mostrano che, nonostante un trattamento medico ottimale e l'aggiunta della CRT, eventualmente associata a defibrillatore impiantabile, la mortalità globale rimane alta, per una categoria di pazienti ad elevato rischio intrinseco di exitus. Questo dato non è inatteso: in una recente indagine su una popolazione di 322 pazienti sottoposti a CRT, simile alla nostra per età e percentuale di donne rappresentate, Foley et al. [25] hanno riscontrato un tasso di mortalità pari al 37% ad un follow-up mediano di 36 mesi, mentre Zabarovskaja et al., che hanno prolungato il periodo di osservazione fino a 10 anni dall'impianto, hanno osservato una sopravvivenza lievemente superiore a quella dei nostri pazienti nei primi anni, ma comparabile al follow-up esteso [17]. E' possibile però che tali risultati migliorino in futuro, poiché i criteri di selezione dei pazienti candidati a terapia di resincronizzazione elettrica sono cambiati nel corso degli anni [46]; inoltre sono state identificate alcune condizioni cliniche, cardiache e generali, associate ad un'alta probabilità di mancata risposta [26,47], che, entrando a far parte di una valutazione integrata del paziente, potranno in futuro limitare l'uso più estensivo di questa terapia, con l'intento di aumentarne la percentuale di successo.

LIMITAZIONI

Alcune limitazioni devono essere aggiunte ai risultati da noi riportati.

In primo luogo, la natura osservazionale dello studio implica la possibilità di un'inadeguata raccolta dei dati e quella della presenza di bias di selezione; i risultati perciò dovrebbero essere considerati come generatori di ipotesi, piuttosto che conclusivi.

La bassa percentuale di donne presenti nel registro si è verificata nonostante avessimo arruolato pazienti consecutivi; il dato tuttavia è in linea con l'esperienza internazionale [18,48], ed è espressione da una parte delle differenze fisiopatologiche e cliniche dell'insufficienza cardiaca nei due sessi, dall'altra della riconosciuta mancanza di attenzione nei confronti delle donne da parte della comunità medica e scientifica in ambito cardiovascolare [20]. Nonostante l'esiguità numerica, tuttavia, il sesso femminile è risultato un predittore indipendente in tutte le analisi effettuate, ed è ragionevole supporre quindi che un numero maggiore di donne potesse rafforzare, piuttosto che contraddire, i nostri risultati. Va osservato che, in questa indagine, non sono stati raccolti dati sullo stato di fertilità né sull'eventuale terapia ormonale sostitutiva, condizioni che, almeno in teoria, potrebbero condizionare in qualche grado l'entità della risposta nelle donne.

Infine, l'attribuzione finale delle morte a una causa cardiaca è stata fatta da un cardiologo della nostra équipe, in base al proprio giudizio clinico ed alla documentazione disponibile: potrebbe perciò risultare in parte inaccurata; ciò comunque non può aver inficiato in alcun modo la mortalità globale.

CONCLUSIONI

Il nostro studio dimostra che, anche ad un follow-up estremamente lungo, le donne, rispetto agli uomini, traggono un maggior beneficio dalla CRT in termini di ridotta mortalità cardiaca e globale. La prognosi rimane legata alla precoce riduzione dei volumi ventricolari indotta dalla CRT; tuttavia siamo stati in grado di dimostrare che la maggior sopravvivenza delle donne è legata a fattori intrinseci che prescindono da eziologia, terapia, età, stato funzionale, grado di dilatazione ventricolare pre-impianto e risposta alla CRT.

I nostri dati perciò suggeriscono che nell'ambito della terapia di resincronizzazione cardiaca si debba fare ogni sforzo per correggere il noto sottoutilizzo di risorse nei confronti delle donne.

BIBLIOGRAFIA

1. Colucci WS, Braunwald E. Pathophysiology of heart failure, Chapter 21, in "Braunwald's Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine", di Zipes, Libby, Bonow e Braunwald. VII edizione, pag. 509. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2005.

2. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. for the ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J. 2012;33:1787-847.

3. Van Veldhuisen DJ, Maass AH, Priori SG, et al. Implementation of device therapy (cardiac resynchronization therapy and implantable cardioverter defibrillator) for patients with heart failure in Europe: changes from 2004 to 2008. Eur J Heart Fail 2009;11:1143–1151.

4. Cleland JGF, Daubert JC, Erdmann E, et al. for the 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; 352:1539–1549.

5. Saxon LA, De Marco T, Schafer J, et al. VIGOR Congestive Heart Failure Investigators. Effects of long-term biventricular stimulation for resynchronization on echocardiographic measures of remodeling. Circulation. 2002;105:1304 –10.

6. Sutton MGST, 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; 107:1985–1990.

7. Di Biase L, Auricchio A, Mohanty P, et al. Impact of cardiac resynchronization therapy on the severity of mitral regurgitation. Europace. 2011;13:829-38.

8. Goldenberg I, Moss AJ, Hall WJ, et al. MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of response to cardiac resynchronization therapy in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy (MADIT-CRT). Circulation. 2011;124:1527-36.

9. 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.

10. Tang AS, Wells GA, Talajic M, et al. Cardiac-resynchronization therapy for mild-to-moderate heart failure. N Engl J Med. 2010;363:2385-95.

11. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. for the MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. N Engl J Med. 2009;361:1329-38.

12. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. Longer-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality in heart failure [the CArdiac REsynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial extension phase]. Eur Heart J. 2006;27:1928-32.

13. Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al. 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.

14. Barsheshet A, Wang PJ, Moss AJ, et al. Reverse remodeling and the risk of ventricular tachyarrhythmias in the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial-Cardiac Resynchronization Therapy). J Am Coll Cardiol. 2011;57:2416-23.

15. Yu CM, Bleeker GB, Fung JWH, et al. Left ventricular reverse remodeling but not clinical improvement predicts long-term survival after cardiac resynchronization therapy. Circulation 2005; 112:1580–1586.

16. Mooyaart EA, Marsan NA, van Bommel RJ, et al. Comparison of long-term survival of men versus women with heart failure treated with cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2011;108:63-8.

17. Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. Europace. 2012;14:1148-55.

18. Arshad A, Moss AJ, Foster E, et al. MADIT-CRT Executive Committee. Cardiac resynchronization therapy is more effective in women than in men: the MADIT-CRT (Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial with Cardiac Resynchronization Therapy) trial. J Am Coll Cardiol. 2011;57:813-20.

19. Cheng A, Gold MR, Waggoner AD, et al. Potential mechanisms underlying the effect of gender on response to cardiac resynchronization therapy: insights from the SMART-AV multicenter trial. Heart Rhythm. 2012;9:736-41.

20. Opasich C, De Feo S, Ambrosio GA, et al. The 'real' woman with heart failure. Impact of sex on current in-hospital management of heart failure by cardiologists and internists. Eur J Heart Fail. 2004;6:769-79.

21. Barsheshet A, Brenyo A, Goldenberg I, Moss AJ. Sex-related differences in patients' responses to heart failure therapy. Nat Rev Cardiol. 2012;9:234-42.

22. Adams KF Jr, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. J Am Coll Cardiol. 1996, 28:1781-88.

23. Masoudi FA, Havranek EP, Smith G, et al. Gender, age, and heart failure with preserved left ventricular systolic function. J Am Coll Cardiol. 2003;41:217-23.

24. Santangeli P, Pelargonio G, Dello Russo A, et al. Gender differences in clinical outcome and primary prevention defibrillator benefit in patients with severe left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Heart Rhythm. 2010;7:876-82.

25. Foley PW, Chalil S, Khadjooi K, et al. Left ventricular reverse remodelling, long-term clinical outcome, and mode of death after cardiac resynchronization therapy. Eur J Heart Fail. 2011;13:43-51.

26. Paoletti Perini A, Bartolini S, Pieragnoli P, et al. CHADS2 and CHA2DS2-VASc scores to predict morbidity and mortality in heart failure patients candidates to cardiac resynchronization therapy. Europace. 2014;16:71-80.

27. Olivetti G, Giordano G, Corradi D, et al. Gender differences and aging: Effects on the human heart. J Am Coll Cardiol 1995; 26:1068–1079.

28. Guerra S, Leri A, Wang X, et al. Myocyte death in the failing human heart is gender dependent. Circ Res. 1999;85:856-66.

29. Crabbe DL, Dipla K, Ambati S, et al. Gender differences in post-infarction hypertrophy in end-stage failing hearts. J Am Coll Cardiol. 2003;41:300-6.

30. Luchner A, Brockel U, Muscholl M, et al. Gender-specific differences of cardiac remodeling in subjects with left ventricular dysfunction: A population-based study. Cardiovasc Res 2002; 53:720–727.

31. Kostkiewicz M, Tracz W, Olszowska M, et al. Left ventricular geometry and function in patients with aortic stenosis: gender differences. Int J Cardiol. 1999;71:57-61.

32. Gerdts E, Zabalgoitia M, Björnstad H, et al. Gender differences in systolic left ventricular function in hypertensive patients with electrocardiographic left ventricular hypertrophy (the LIFE study). Am J Cardiol. 2001;87:980-3; A4.

33. Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, et al. MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. N Engl J Med. 2002;346:1845-53.

34. Porciani MC, Dondina C, Macioce R, et al. Echocardiographic examination of atrioventricular and interventricular delay optimization in cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2005;95:1108-10.

35. Lang RM, Bierig M, Devereux MB, et al. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee; European Association of Echocardiography. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. J Am Soc Echocardiogr. 2005;18:1440-63.

36. Bleeker GB, Bax JJ, Fung JW, et al. Clinical versus echocardiographic parameters to assess response to cardiac resynchronization therapy. Am J Cardiol. 2006;97:260-263.

37. Myerburg RJ, Castellanos A. Cardiac arrest and sudden cardiac death, Chapter 33, in “Braunwald’s Heart Disease. A textbook of cardiovascular medicine”, di Zipes, Libby, Bonow e Braunwald. VII edizione, pag. 865. Elsevier Saunders, Philadelphia, Pennsylvania, USA, 2005.

38. Ypenburg C, van Bommel RJ, Borleffs CJ, et al. Long-term prognosis after cardiac resynchronization therapy is related to the extent of left ventricular reverse remodeling at midterm follow-up. J Am Coll Cardiol. 2009;53:483-90.

39. Goldstein RE, Haigney MC, Krone RJ, et al. Differing effects of cardiac resynchronization therapy on long-term mortality in patient subgroups of MADIT-CRT defined by baseline conduction and 1-year post-treatment left ventricular remodeling. Heart Rhythm. 2013;10:366-73.

40. Manne M, Rickard J, Varma N, et al. Normalization of left ventricular ejection fraction after cardiac resynchronization therapy also normalizes survival. Pacing Clin Electrophysiol 2013;36:970-977.

41. Schuchert A, Muto C, Maounis T, et al. Gender-Related Safety and Efficacy of Cardiac Resynchronization Therapy. Clin Cardiol. 2013 Sep 17. doi: 10.1002/clc.22203. [Epub ahead of print]

42. Cleland JG, Abraham WT, Linde C, et al. An individual patient meta-analysis of five randomized trials assessing the effects of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in patients with symptomatic heart failure. Eur Heart J. 2013;34:3547-56.

43. Ouellet G, Huang DT, Moss AJ, et al. Effect of cardiac resynchronization therapy on the risk of first and recurrent ventricular tachyarrhythmic events in MADIT-CRT. J Am Coll Cardiol 2012;60:1809-16.

44. Vaillant C, Martins RP, Donal E, et al. Resolution of left bundle branch block-induced cardiomyopathy by cardiac resynchronization therapy. J Am Coll Cardiol. 2013;61:1089-95.

45. Tamura T, Said S, Gerdes AM. Gender-related differences in myocyte remodeling in progression to heart failure. Hypertension. 1999 Feb;33(2):676-80.

46. Brignole M, Auricchio A, Baron-Esquivias G, et al. 2013 ESC Guidelines on cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: the Task Force on cardiac pacing and resynchronization therapy of the European Society of Cardiology (ESC). Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association (EHRA). Eur Heart J. 2013;34:2281-329

47. Padeletti L, Paoletti Perini A, Gronda E. Cardiac resynchronization therapy: the issue of non-response. Heart Fail Rev. 2012;17:97-105.

48. Sheppard R, Behlouli H, Richerd H, et al. Effect of gender on treatment, resource utilization, and outcomes in congestive heart failure in Quebec, Canada. Am J Cardiol 2005;95:955-959.