

## Kardiyak Resenkronizasyon Tedavisine Yanıt Vermeyen Hastalarda Neler Yapabiliriz?

### What Can We Do in Patients Non-Responsive to Cardiac Resynchronisation Therapy?

Düşük ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetersizliği (DEF-KY) olan uygun (uygulama endikasyonu olan) hastalarda; semptomları, hastaneye yatışları, mortaliteyi ve morbiditeyi azaltmak için kardiyak resenkronizasyon tedavisi (KRT) uygulanmaktadır.<sup>1-3</sup> En son yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda QRS süresi  $\geq 150$  msn olup sol dal bloku (LBBB) olanlarda sınıf I, LBBB olmayanlarda sınıf IIa, QRS süresi 130-149 msn olup LBBB olanlarda da sınıf IIa ile KRT uygulanması önerilmektedir. QRS süresi 130-149 msn olup LBBB olmayan grupta öneri derecesi sınıf IIb'dir.<sup>4</sup> KRT ile amaçlanan, öncelikle sağ ventrikülle birlikte sol ventrikülün de eş zamanlı uyarılması (biventriküler uyarı) ve daha iyi bir ventriküler aktivasyon paterni oluşturmaktır. İkincil amaç ise sinüs ritmindeki hastalarda atriyoventriküler senkronizasyonu sağlamaktır. KRT uygulanan hastaların yaklaşık %30-40'ında KRT'ye yanıt alınmaz (yetersiz yanıt) ise bu hastalar "yanıt vermeyenler" olarak sınıflandırılmaktadır.<sup>5,6</sup> Bu yazıda, elde olan veriler ışığında, KRT'ye yetersiz yanıtın en sık nedenleri ve yanıt vermeyen hastalarda nelerin yapılabileceği konusunun ele alınması amaçlandı.

#### KRT'ye yanıtın tanımlanması: Cihaz implantasyonu sonrası KRT'ye yanıt ne zaman değerlendirilmeli ve hangi parametre(ler) kullanılmalıdır?

KRT uygulanmış bir hastada yanıtı değerlendirmek için en uygun zaman konusunda fikir birliği yoktur; ancak en yaygın görüş, değerlendirmenin cihaz implantasyonundan altı ay sonra yapılması gerektiği görüşüdür.<sup>7-9</sup> KRT'ye yanıt için hangi parametrelerin (klinik veya ekokardiyografik) değerlendirilmesi gerektiği konusunda da bir fikir birliği yoktur. Yani kısacası yanıtın birleştirici-evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımı yoktur.<sup>7</sup> Yanıt; çeşitli klinik, fonksiyonel ve yapısal parametrelerle ölçülebilir ve hastalar çeşitli farklı parametreler açısından yanıt veremeyebilir. Randomize kontrollü çalışmaların çoğunda, yanıt kriteri için semptomatik iyileşme temel alınsa da semptomatik iyileşmenin değerlendirilmesi zor olabilir. Ayrıca semptomatik iyileşmeler her zaman ekokardiyografik iyileştirmelerle korele değildir.<sup>7</sup> Tüm bu belirsizliklere rağmen cihaz implantasyonu sonrası sol ventrikül sistol sonu hacminde  $\geq 15$  azalma KRT'ye yanıt olarak kabul edilmekte ve bu hastalar "yanıt verenler" (responder) olarak sınıflandırılmaktadır. KRT uygulanması sonrası sol ventrikül sistol sonu hacminde  $< 15$  azalma olan hastalar ise "yanıt vermeyenler" (non-responder) şeklinde tanımlanıyor.<sup>7-9</sup> Yanıt oranları, semptomların subjektif değerlendirmeleri gibi klinik ölçümler kullanıldığında daha yüksek, ekokardiyografik ölçümler kullanıldığında ise çok daha az olma eğilimindedir.<sup>7</sup>

#### KRT'ye Yanıtı Etkileyen En Önemli Faktörler

KRT'ye yanıt; hasta seçimi, sol ventrikül elektrodunun lokalizasyonu, cihaz programlanması, biventriküler uyarı oranı, aritmiler, komorbid hastalıklar, uygulanan medikal kalp yetersizliği tedavisi, sol ventrikül skar dokusu yükü, medikal tedaviye uyum, sağ ventrikül fonksiyonları, mekanik disenkroninin kalıcı olup olmaması gibi işlem öncesi ve işlem sonrası çok sayıda faktörden etkilenmektedir.<sup>10,11</sup>

Yanıtı belirleyen en önemli faktörlerden biri uygun hasta seçimidir. Bazı basit parametreler kullanılarak KRT'ye iyi yanıt verecek hastaları tahmin etmek mümkündür. Kadın cinsiyet, iskemik olmayan kardiyomiyopati, sol ventrikül skar dokusu yükünün az olması, 12 derivasyonlu yüzey elektrokardiyografide (EKG) LBBB'nin varlığı, QRS süresinin  $\geq 150$  msn olması ve düşük ( $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) beden kitle indeksi KRT'ye iyi yanıt verecek has-

#### NASIL YAPALIM? HOW TO?

Yalçın Velibey 

Department of Cardiology, Siyami Ersek Thoracic and Cardiovascular Surgery Center, Training and Research Hospital, Istanbul, Türkiye

#### Corresponding author:

Yalçın Velibey  
✉ dr\_yalchin\_dr@yahoo.com.tr

Received: December 24, 20233

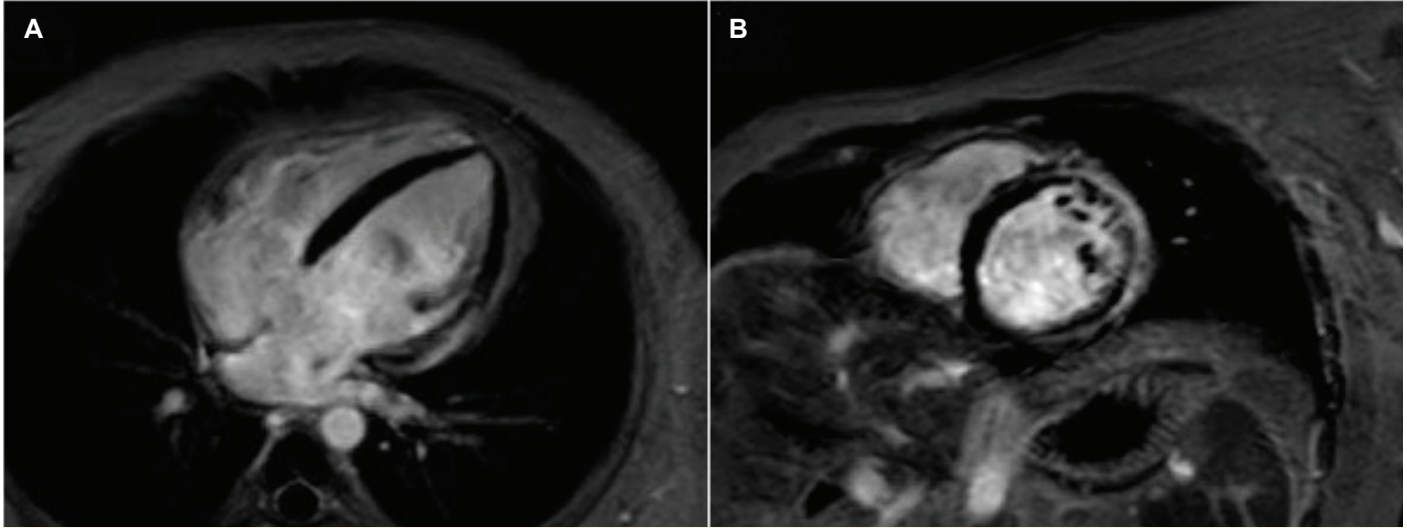
Accepted: February 28, 2024

Cite this article as: Velibey Y. What can we do in patients non-responsive to cardiac resynchronisation therapy? *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2024;52(4):274-283.

DOI:10.5543/tkda.2024.34560



Available online at [archivestsc.com](http://archivestsc.com).  
Content of this journal is licensed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.



**Şekil 1.** Belirgin SV disenkronisi olan ancak KRT'ye yanıt vermeyen bir hastanın KMR'si. Dört boşluk (A) ve kısa eksen (B) görüntüleri geniş SV skar dokusu görülmektedir. Bu görüntüler, KRT uygulanacak hastaların değerlendirilmesinde ekokardiyografiye göre KMR'nin önemini vurgulamaktadır. KMR'de sadece disenkroni ölçümü (miyokardiyal tagging yöntemiyle) sağlanmakla kalmaz, aynı zamanda skar dokusunun genişliği ve dağılımı hakkında da önemli bilgiler sağlanmaktadır. SV, Sol ventrikül; KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; KMR, Kardiyak manyetik rezonans

**Tablo 1. Geç faz kontrastlı KMR'nin ve MR-MT tekniğinin KRT'ye yanıtı öngörmesindeki değeri**

	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
Total skar dokusu yükü < % 15	91	57	77	80	78
MR-MT CURE < 0,75	100	71	87	100	90
Her ikisi mevcuttur	100	86	93	100	65

KMR, Kardiyak manyetik rezonans; MR-MT, Manyetik rezonans "miyokardiyal tagging"; KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; CURE, Circumferential uniformity ratio estimate; PPD, Pozitif prediktif değer; NPD, Negatif prediktif değer.

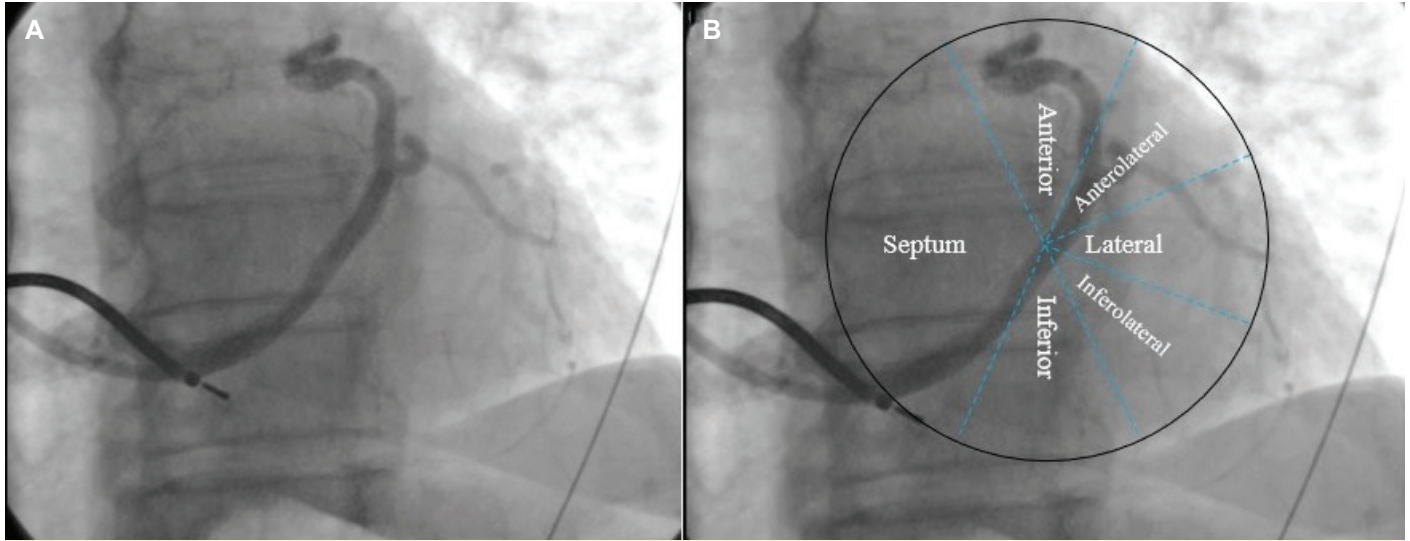
talari öngördüren en önemli parametrelerdir.<sup>12</sup> Kadınlarda yanıt yüksek olsa da kadınlar, KRT ile ilgili yapılan çalışmalara alınan hastaların sadece %20'sini oluşturmaktadır. Kadınlarda yanıtın yüksek olması, iskemik kardiyomiyopati sıklığının daha az olması, kadın kalbinin daha küçük ve gerçek LBBB'nin kadınlarda daha sık görülmesi ile ilişkilendirilmektedir.<sup>13-18</sup>

Yüze EKG'de LBBB morfolojisinin olmadığı hastalarda, sol ventrikül skar dokusu yükü fazla olanlarda, erkeklerde, iskemik kardiyomiyopati hikayesi olanlarda ve optimal medikal (farmakolojik) tedaviye rağmen New York Kalp Derneği [New York Heart Association (NYHA)] Sınıf IV fonksiyonel kapasiteli hastalarda KRT'ye yanıt daha düşük olur.<sup>7,19</sup> LBBB morfolojisi, daha iyi KRT yanıtıyla ilişkilidir ve hasta seçiminde önemli kriterlerdendir. Ancak 12 derivasyonlu yüze EKG'de LBBB varlığının belirlenmesi hiç de basit değildir ve LBBB tanımlaması hem gözlemci içi hem de gözlemciler arası önemli değişkenlik göstermektedir. Bunun en önemli nedenleri LBBB'nin birden fazla tanımının olması ve çalışmalarda farklı tanımlamaların kullanılmasıdır.<sup>20</sup> KRT'ye yanıt LBBB morfolojisi varlığında daha yüksektir, ancak LBBB görünümü olan bazı kişilerde gerçekte LBBB yoktur (yalancı LBBB). Kadınlarda normal QRS süresi daha kısa olduğundan, QRS süresi 130-150 msn arasında olanlarda "yalancı LBBB" olma ihtimali kadınlarda daha azdır. LBBB tanımında QRS süresini kadınlarda  $\geq$  130 msn, erkeklerde  $\geq$  140 ms alınmasını önerenler de vardır.<sup>21</sup>

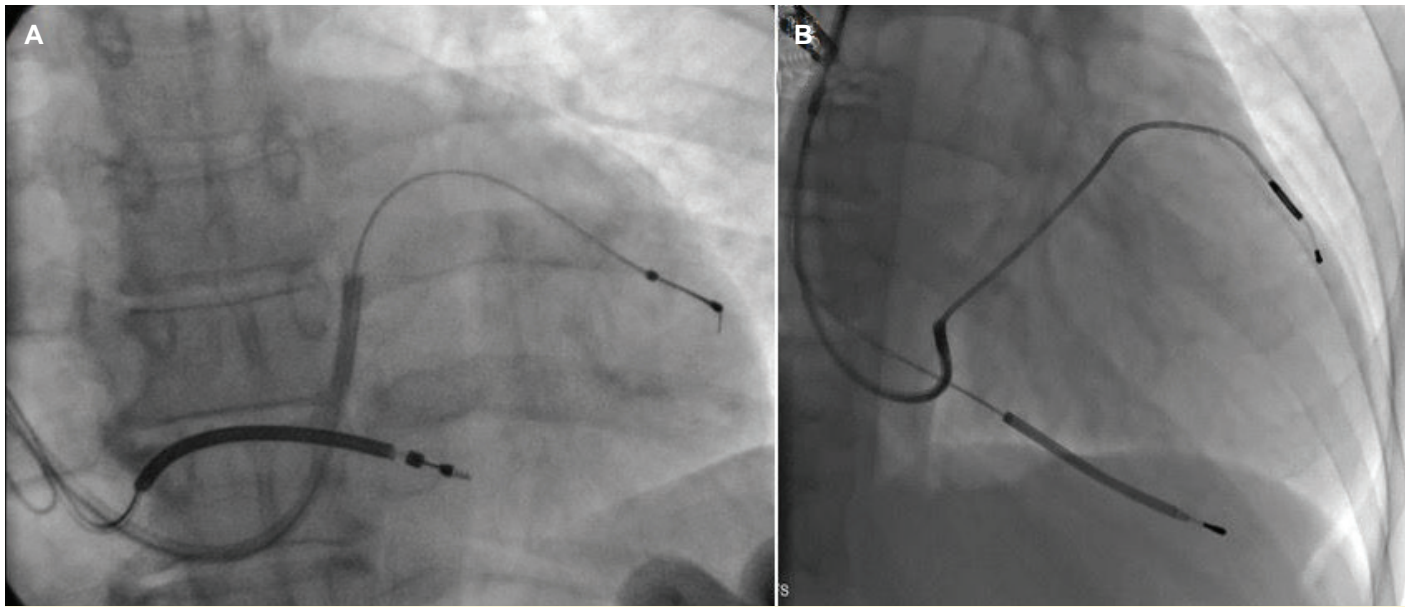
KRT uygulanacak hastaların yaklaşık olarak %50'sinde kalp yetersizliğinin nedeni miyokart iskemisidir ve iskemik etiyojli KRT'ye yanıtızılığın bağımsız bir belirleyicisidir.<sup>4,21-23</sup> İskemik kardiyomiyopati hikayesi olan hastalarda miyokardiyal skar dokusu nedeniyle sol ventrikülün yeniden şekillenmesi [ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerinde yükselme veya sol ventrikül sistol sonu hacminde  $\geq$  %15 azalma] daha az görülmektedir.<sup>24,25</sup> Sol ventriküldeki skar dokusu yükü ile yanıt arasında ters bir ilişki vardır (Şekil 1).<sup>26</sup>

Kardiyak manyetik rezonans (KMR) "miyokardiyal tagging" tekniğiyle belirlenen çevresel mekanik disenkroni indeksi [circumferential uniformity ratio estimate (CURE); 0 ila 1, 1 = senkron] KRT sonrası fonksiyonel kapasitedeki iyileşmeyi (altı ay içinde fonksiyonel kapasitenin en az NYHA II'ye yükselmesi) öngörmede oldukça duyarlıdır. CURE'nin < 0,75 olması fonksiyonel sınıftaki iyileşmeyi %90 doğrulukla (pozitif ve negatif öngörü değerleri sırasıyla %87 ve %100) tahmin edebilmektedir. Düşük (< %15) total skar dokusu yükünün de eklenmesi ile bu öngördürücü değer daha da artmaktadır (Tablo 1).<sup>27</sup>

KRT uygulanan hastaların yaklaşık %25'inde kalıcı atriyal fibrilasyon mevcuttur ve bu hastaların %50'sinden azında %90'ı aşan bir biventriküler uyarı sağlanabilmektedir.<sup>28,29</sup> Güncel kılavuzlar, seçilmiş bazı atriyal fibrilasyonlu hastalarda (özellikle QRS süresi  $\geq$  150 ms olanlarda) mümkün olduğu kadar yüksek (%100) bir biventriküler uyarı oranı sağlamak koşuluyla KRT uygulanmasını



**Şekil 2.** Retrograd koroner sinüs anjiyografisinde sol ön oblik floroskopik görüntülemelerde lateral kardiyak ven (A) ve bu venin anatomik konumu (B) izlenmektedir.



**Şekil 3.** Ön arka (A) ve sol ön oblik (B) floroskopik görüntülemelerde SğV ve SV elektrot aralıklarının yeterince açık olduğu görülmektedir.  
SğV, Sağ ventrikül; SV, Sol ventrikül.

önermektedirler.<sup>4</sup> Farmakolojik hız kontrolü girişimlerine rağmen ventriküler hız sürekli olarak yüksek olmadığı müddetçe atriyal fibrilasyon, KRT'li hastalarda atriyoventriküler düğüm ablasyonu için bir gösterge değildir.<sup>4</sup>

Yanıtın yüksek olmasında sol ventrikül elektrodunun pozisyonu da önemlidir. Sol ventrikül elektrodunun en uygun lokalizasyonu konusu tartışılmaya devam etse de genel görüş, optimal lokalizasyonun sol ventrikülün lateral veya posterolateral bölgesi yönündedir. Bu genel öneri LBBB varlığında, asenkron/disenkron sol ventrikülde lateral ve posterolateral duvarın genellikle en son kasılan sol ventrikül segmentleri olması gerçeğine dayanmaktadır. Bu nedenle sol ventrikül elektrodunun koroner sinüsün late-

ral veya posterolateral (inferolateral) kardiyak venlerine yerleştirilmesi önerilmektedir (Şekil 2).<sup>30-32</sup> Bunun dışında sol ventrikül elektrodu, apekse yakın olmamalı ve özellikle de sol anterior oblik görüntülemelerde sağ ventrikül ve sol ventrikül elektrotlarının aralığı yeterince açık olmalıdır (Şekil 3).<sup>33,34</sup> KRT'ye yanıtı belirleyen en önemli faktörlerden bir diğeri de optimal cihaz programlanması ve takibidir.<sup>7</sup>

Cihaz implantasyonu öncesi bilgisayarlı tomografi anjiyografi (BTA) ile koroner venöz anatomisinin görüntülenmesi uygun yan dalların belirlenerek sol ventrikül elektrodunun bu yan dallara yerleştirilmesine büyük katkı ve olanak sağlamaktadır. KRT planlanan olguların yaklaşık olarak %95'inde lateral ve postero-

**Tablo 2. KRT'ye yetersiz yanıtın olası nedenleri ve yanıtı artıran bazı müdahaleler**

KRT'ye yetersiz yanıtın olası nedenleri	KRT'ye yanıtı artıran müdahaleler
✓ Suboptimal atriyoventriküler zamanlama	- TTE, EKG veya cihaz aracılığıyla A-V veya V-V aralığının optimizasyonu
✓ Atriyal ve ventriküler aritmiler	- Aritmilere yönelik uygun tedavilerin (farmakolojik veya elektrofizyolojik) uygulanması
✓ Anemi	- İntravenöz demir replasmanı; transfüzyon; kronik hastalık anemisi tedavisi
✓ Azalmış (< %90) biventriküler uyarı oranı	- Aritmilerin tedavi edilmesi; cihazın yeniden programlanması; elektrot sorunlarının giderilmesi
✓ Suboptimal sol ventrikül elektrodu lokalizasyonu	- İmplantasyonu öncesi BTA ile koroner venöz anatominin detaylı görüntülenmesi ile uygun yan dalların belirlenmesi; SV elektrodunun repozisyonu; çok kutuplu elektrot yerleştirilmesi; çok bölgeli uyarı sağlanması; elektrotsuz sol endokardiyal uyarı sistemi
✓ Suboptimal medikal (farmakolojik) tedavi	- Sınıf I endikasyonla önerilen ilaç tedavilerinin başlanması veya ilaç dozlarının hedeflenen (veya tolere edilebilen) dozlara çıkılması. Komorbid durumlar tedavisi.
✓ Kalıcı mekanik disenkroni	- Çok kutuplu elektrot yerleştirilmesi; çok bölgeli uyarı sağlanması; elektrotsuz SV endokardiyal uyarı sistemi, sol demet dal alanı pacing (uyarısı)
✓ Bazal QRS'nin dar olması	- Biventriküler uyarının durdurulması
✓ Medikal tedaviye uyum sorunları	- Hasta eğitimi
✓ Primer sağ ventrikül disfonksiyonu	
✓ SV skar dokusu yükünün fazla olması	- İnvaziv (işlem esnasında koroner venöz elektroanatomik haritalama yaparak) veya invaziv olmayan yöntemler kullanılarak SV elektrodunun skar dokusundan uzaktaki en geç elektriksel aktivasyon bölgesine yerleştirilmesi

KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; TTE, Transtorasik ekokardiyografik; EKG, Elektrokardiyografi; AV, Atriyoventriküler; BTA, Bilgisayarlı tomografi anjiyografi; SV, Sol ventrikül.

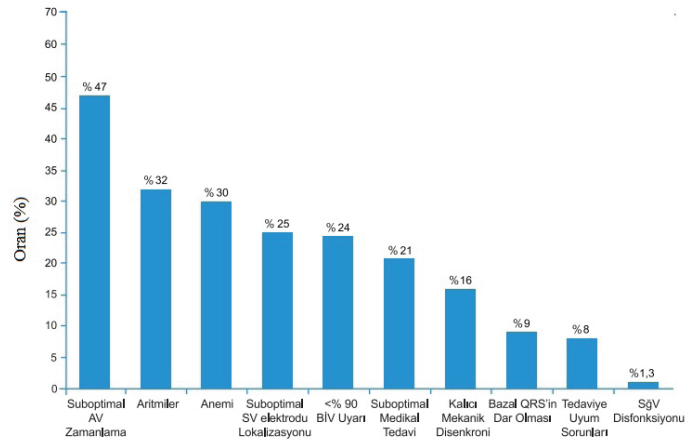
lateral duvardaki venler BTA ile görüntülenebilmektedir. Koroner venöz anatominin görselleştirilmesi açısından BTA ile floroskopik anjiyografi arasında yüksek bir uyum (%85) mevcuttur.<sup>35</sup> Sonuç olarak işlem öncesi yapılan BTA, hem işlem esnasındaki floroskopik anatomik görüntülemeyi temsil edebilmekte hem de uygun sol ventrikül uyarı bölgesinin belirlenmesinde yardımcı olmaktadır.

#### Yetersiz KRT Yanıtının En Sık Sebepleri

Sol ventrikül disenkronisi, kalp yetersizliğinin kötüleşmesine katkıda bulunan birçok faktörden yalnızca biridir ve optimal bir resenkronizasyon tedavisi tek başına kalp yetersizliğini iyileştiremeyebilir. KRT'ye yanıtı artırmak için implantasyon öncesi uygun hasta seçimine odaklanmakla birlikte, cihaz implantasyonu sonrası yetersiz yanıtı katkı sağlayan çeşitli sorunlar da ele alınmalıdır.<sup>36</sup> Kalp yetersizliği ile ilgili çeşitli faktörlerin, KRT'ye yetersiz yanıtı büyük ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yetersiz KRT yanıtının en sık sebepleri; anemi, yetersiz atriyoventriküler zamanlama, aritmiler, suboptimal sol ventrikül elektrodu lokalizasyonu, sol ventrikül skar dokusu yükünün fazla olması, etkili biventriküler uyarının olmaması, tedaviye uyum sorunları, primer sağ ventrikül disfonksiyonu, suboptimal medikal tedavi, kalıcı mekanik disenkroni, elektrotla ilgili nedenler (elektrot dislokasyonu, elektrot kırılması, elektrot arızası), bazal QRS'nin dar olması gibi faktörlerdir (Şekil 4).<sup>10</sup>

#### KRT'ye Yanıtı Artıran Müdahaleler

KRT'ye yanıtı artırmak için genellikle implantasyon öncesi uygun hasta seçimine odaklanılsa da cihaz implantasyonu sonrası yeter-



**Şekil 4. KRT'ye yetersiz yanıtın olası nedenleri. KRT, Kardiyak resenkronizasyon tedavisi; AV, Atriyoventriküler; SV, Sol ventrikül; BiV, Biventriküler; SğV, Sağ ventrikül.**

siz yanıtla ilişkili çeşitli sorunlar da ele alınmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla yanıtı artıran müdahalelerde bulunulmalıdır (Tablo 2).<sup>10</sup>

#### Optimal medikal (farmakolojik) tedavinin uygulanması

Farmakoterapi, DEF-KY tedavisinin "temel taşı"dır ve herhangi bir cihaz [implante edilebilir kardiyoverter defibrilatör (ICD), KRT, sol ventrikül destek cihazları vs.] tedavisi düşünülmeden önce ve medikal (farmakolojik) olmayan müdahalelerle birlikte uygulanmalıdır.<sup>4</sup> Optimal medikal tedavi güncel kılavuzların sınıf



I endikasyonla önerdiği ilaçları içermektedir.<sup>4</sup> En son yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda, ilaçlar kontrendike olmadıkça ve tolere edildikçe anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri [angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEI)] veya anjiyotensin reseptör blokerleri veya anjiyotensin reseptör neprilisin inhibitörü [ARNI (sakubitril/valsartan)], beta blokerler, mineralokortikoid reseptör antagonistleri (MRA), sodyum glukoz ko-transporter 2 inhibitörleri ve diüretikler (konjesyon varlığında) DEF-KY hastalarında "köşe taşı tedavileri" olarak, sınıf I endikasyonla önerilmektedir.<sup>4</sup> DEF-KY hastalarının tedavisinde muhakkak (sınıf I endikasyonla) şekilde önerilen ilaçların hedeflenen veya tolere edilebilen dozlarda olması oldukça önemlidir.<sup>4</sup> Sınıf I endikasyonla önerilen ilaçların (nörohormonal blokerlerin) hedeflenen dozlara çıkılmasının, mortalite ve morbiditedeki belirgin faydalarına rağmen cihaz implantasyonundan sonra bu ilaçların dozlarının yükseltilmesi hâlâ sıklıkla gözden kaçmaktadır.<sup>37-39</sup> Hâlbuki cihaz implantasyonundan sonra nörohormonal blokerlerin dozlarının artırılması, hastaların çoğunda mümkündür.<sup>40</sup> Bu nedenle KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda medikal (farmakolojik) tedavi mutlaka yeniden değerlendirilmeli ve hedeflenen veya tolere edilebilen dozlar açısından herhangi bir eksiklik durumunda tedavi yeniden düzenlenmelidir.

### ARNI (sakubitril/valsartan) tedavisi seçeneği

PARADIGM-HF çalışmasında, bir ARNI olan sakubitril/valsartanın, SVEF  $\leq$  %40 olan ambulatuvar DEF-KY'li hastalarda kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede ve kalp yetersizliğinin kötüleşmesine bağlı hastaneye yatışlarda azalma açısından enalapriliden üstün olduğu gösterildi.<sup>41</sup> En son yayımlanan Avrupa Kardiyoloji Derneği kılavuzunda, ACEI, beta bloker ve MRA tedavileri ile semptomatik kalan uygun hastalarda ACEI'nın yerine ARNI tedavisi sınıf I endikasyonla (muhakkak) önerilmektedir.<sup>4</sup> Chun ve ark.'nın<sup>42</sup> yaptığı geriye dönük bir çalışma sonucunda, KRT'ye yanıt vermeyen (sol ventrikül sistol sonu hacimde  $<$  %15 azalma saptanan) hastalarda sakubitril/valsartan tedavisinin, kardiyak ve tüm nedenlere bağlı mortaliteyi, kalp nakli ve sol ventrikül destek cihazı gereksinimini anlamlı derecede azalttığı belirlendi. Russo ve ark.'nın<sup>43</sup> yaptığı, 190 hastanın dâhil edildiği ileriye dönük gözlemsel çalışma sonucunda, KRT'ye yanıt vermeyen (altıncı ayda değerlendirilen sol ventrikül sistol sonu hacimde  $<$  %15 azalma saptanan) hastalarda sakubitril/valsartan tedavisi ile hastaların %19,5'inde ek yanıt elde edildiği ve ek yanıtın tek belirleyicisinin daha düşük bazal sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) değerlerinin olduğu belirlendi. Bu veriler ışığında KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda ACEI'ların yerine sakubitril/valsartan tedavisi düşünülebilir.

### Demir eksikliği ve aneminin düzeltilmesi

Kalp yetersizliği hastalarında sık görülen demir eksikliği ve anemi; egzersiz kapasitesinde azalma, tekrarlayan hastaneye yatışlar ve yüksek kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalite ile ilişkilidir.<sup>44,45</sup> Bu nedenle kalp yetersizliği olan tüm hastaların tam kan sayımı, serum ferritin konsantrasyonu ve transferrin saturasyonu ile anemi ve demir eksikliği açısından düzenli olarak taranması önerilir. SVEF  $<$  %45 ve serum ferritin değeri  $<$  100 ng/mL (veya serum ferritin değeri 100-299 ng/mL ve transferrin saturasyonu  $<$  %20 ise) olan semptomatik DEF-KY hastalarında, kalp yetersizliği semptomlarını hafifletmek, egzersiz kapasitesini ve yaşam kalitesini iyileştirmek için intravenöz ferrik karboksimaltoz ile demir takviyesi düşünülmelidir (sınıf IIa endikasyon).<sup>4</sup> Ayrıca

yakın zamanda kalp yetersizliği nedeniyle hastaneye yatırılan ve SVEF  $<$  %50 ve demir eksikliği olan semptomatik kalp yetersizliği hastalarında da intravenöz demir takviyesi düşünülmelidir.<sup>4</sup> Bunun dışında, kalp yetersizliği hastalarında saptanan kronik hastalık anemisi nedenleri belirlenmeli ve anemiye yönelik tedaviler uygulanmalıdır.

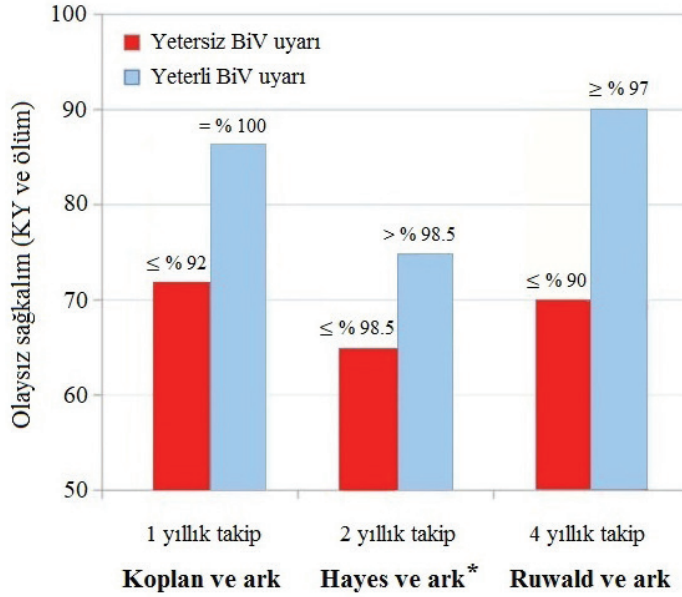
IRON-CRT çalışması sonucunda en az altı ay önce KRT uygulanmış, SVEF  $<$  %45 ve demir eksikliği olan semptomatik (NYHA  $\geq$  2) kalp yetersizliği hastalarına uygulanan intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisi sonrası üçüncü ayda SVEF değerinde anlamlı derecede artış belirlendi (demir tedavisi verilen grupta +%4,22, plasebo grubunda -%0,23;  $p <$  0,001). Ayrıca sol ventrikül sistol sonu hacimde de plaseboya göre anlamlı azalma izlendi (sırasıyla -9,72 mL'ye karşı -1,83 mL;  $p = 0,001$ ).<sup>46</sup> Sonuç olarak, KRT uygulandıktan altı ay sonra SVEF  $<$  %45 ve demir eksikliği olan hastalarda intravenöz ferrik karboksimaltoz tedavisiyle SVEF'de anlamlı iyileşme gösterildi. Bu nedenle KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda demir eksikliği ve anemi tedavisi oldukça önemlidir.

### Aritmilerin kontrol altına alınması

Atriyal ve ventriküler aritmiler önemli derecede biventriküler uyarı kaybına sebep olduğu için KRT'li hastalarda cihazın belirlediği aritmiler gözden geçirilmeli ve uygun tedavi seçenekleri değerlendirilmelidir.<sup>7,10</sup> Uyarı kaybı dışında bazı aritmilerin (özellikle de atriyal taşiaritmiler) yaptığı hemodinamik bozukluklar da yanıtı azaltmaktadır.<sup>7</sup> Atriyal fibrilasyon ve kalp yetersizliği sıklıkla bir arada bulunur.<sup>47,48</sup> Kısa veya uzun süreli paroksizmal atriyal fibrilasyon ataklarının, atriyal yüksek hızlı epizotların ve sık atriyal erken atımların olduğu KRT'li hastalarda öncelikle hipertiroidizm, elektrolit bozuklukları, kontrol edilemeyen hipertansiyon ve enfeksiyon gibi olası nedenler veya tetikleyici faktörler belirlenmeli ve düzeltilmelidir.<sup>4</sup> Hedeflenen veya tolere edilebilen dozlarda beta bloker tedavisine rağmen devam eden atriyal aritmilerin baskılanmasında amiodaron tedavisi düşünülebilir.<sup>4</sup> Uygun antiaritmik tedaviye rağmen kalp yetersizliği semptomlarının kötüleşmesine neden olan paroksizmal veya kalıcı atriyal fibrilasyon durumlarında, atriyal fibrilasyonun önlenmesi veya tedavisi için kateter ablasyonu da düşünülmelidir.<sup>4</sup> Ventriküler aritmiler varlığında elektrolit anormallikleri (özellikle hipokalemi/hiperkalemi) ve proaritmik ilaçlar gibi potansiyel tetikleyicilerin belirlenerek düzeltilmesinin yanı sıra kalp yetersizliğine yönelik medikal tedavi optimize edilmelidir.<sup>4</sup> İskemi, tetikleyici bir faktör olabileceği de revaskülarizasyonun ventriküler aritmi riskini azalttığı gösterilemedi.<sup>49</sup> Hedeflenen veya tolere edilebilen dozlarda beta bloker tedavisine rağmen devam eden ventriküler aritmilerin baskılanmasında amiodaron veya mexiletin tedavisi de düşünülebilir.<sup>4</sup> Çok sık ventriküler erken atım varlığında radyofrekans ablasyon bir diğer tedavi seçeneğidir.<sup>4,50,51</sup> Sonuç olarak, etkili biventriküler uyarıyı önleyen aritmilere yönelik uygun tedavi seçenekleri (tıbbi veya elektrofizyolojik tedavi) KRT'ye yanıtı önemli ölçüde artıracaktır.

### Yeterli biventriküler uyarının sağlanması

KRT ile amaçlanan, öncelikle sağ ventrikülle birlikte sol ventrikülün de eş zamanlı uyarılması (biventriküler uyarı) ve daha iyi bir ventriküler aktivasyon paterni oluşturmaktır. Bu nedenle KRT'li hastalarda yeterli yanıt için biventriküler uyarı oranı oldukça önemlidir.<sup>7,10,52</sup> Ruwald ve ark.'nın<sup>53</sup> yaptığı bir çalışma sonucunda, genç hastalarda, böbrek fonksiyonları iyi olanlarda, ACEI tedavisi alanlarda ve daha geniş bazal QRS süresine sahip olan-



**Şekil 5. Normal sinüs ritmine sahip hastalarda daha fazla BiV uyarı, daha iyi klinik sonuçlarla ilişkilidir. BiV, Biventriküler.**

larda biventriküler uyarı oranlarının yüksek olduğu belirlendi. Daha da önemlisi, yüksek biventriküler uyarı oranlarının olduğu hastalarda atriyal ve ventriküler aritmiler daha az saptandı. KRT'ye yanıt olmamasının bilinen bir nedeni de yetersiz biventriküler uyarı oranıdır.<sup>7,10</sup> Bununla birlikte, hedeflenen bir biventriküler uyarı yüzdesi eşliğini belirlemek zordur, çünkü kalp yetersizliği hastalarında ICD'nin sağkalım üzerindeki faydaları ile biventriküler uyarının faydaları birleşmektedir.<sup>54-56</sup> Gözlemsel çalışmalar, daha yüksek oranlarda biventriküler uyarının daha iyi sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermektedir (Şekil 5).<sup>53,56,57</sup> Gözlemsel çalışmalara dayanan genel görüş, biventriküler uyarı oranının < %98 olduğu KRT'li hastalarda sağkalım sonuçlarının kötü olduğudur.<sup>57,58</sup> Ancak bu gözlem herhangi bir randomize çalışmayla doğrulanmamıştır.<sup>4</sup> Yetersiz biventriküler uyarının çeşitli nedenleri vardır, ancak KRT'li hastalarda azalmış biventriküler uyarının en sık nedenleri atriyal ve ventriküler aritmilerdir (Tablo 3).<sup>7,52</sup> KRT'ye yanıt vermeyenlerin yaklaşık 1/3'ünde sık ventriküler erken atım ve atriyal taşiaritmiler tanımlanmıştır.<sup>10</sup> KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda biventriküler uyarı oranları değerlendirilmeli, yetersiz biventriküler uyarı zamanı olası nedenler belirlenerek nedenlere yönelik medikal veya girişimsel tedaviler uygulanmalıdır.

### Cihaz programlanması ve optimizasyon

Cihaz programlanması ile ilgili bazı faktörler önemli derecede biventriküler uyarı kaybına neden olabilmektedir (Tablo 3).<sup>52</sup> Uygun cihaz programlanması, hem biventriküler uyarı oranını artırabilir hem de mekanik disenkroniyi düzeltebilir.<sup>7,10,36</sup> Optimizasyon zamanı yapılması gereken en önemli ayarlar; uyarı modu, A-V ve V-V aralıkları, üst ve alt hız sınırları, sol ventrikül yakalama voltajı ve uyarı vektörüdür.<sup>7</sup> Ventriküler hız için üst sınır yaş ve aktiviteye uygun bir şekilde belirlenmelidir. Yüksek bir üst hız programlanması, egzersiz sırasında etkili bir biventriküler uyarının korunmasını sağlamaktadır.<sup>7</sup> Bazı modern cihazlar bu parametreyi otomatik olarak ayarlayabilmektedir. Atriyovenriküler

**Tablo 3. Biventriküler uyarı kaybına neden olan aritmiler ve cihaz programlanmasıyla ilgili faktörler**

#### Aritmiler

##### Atriyal aritmiler

- ✓ Sık atriyal erken vuru
- ✓ Süreksiz atriyal fibrilasyon [kısa süreli (< 30 sn süren) irregüler atımlı supraventriküler taşikardi]]
- ✓ Paroksizmal atriyal fibrilasyon veya atriyal flutter
- ✓ Paroksizmal atriyal taşikardi

##### Ventriküler aritmiler

- ✓ Sık ventriküler erken vuru
- ✓ Sık füzyon vuruları
- ✓ Süreksiz ventriküler taşikardi atakları

#### Cihaz programlanmasıyla ilgili faktörler

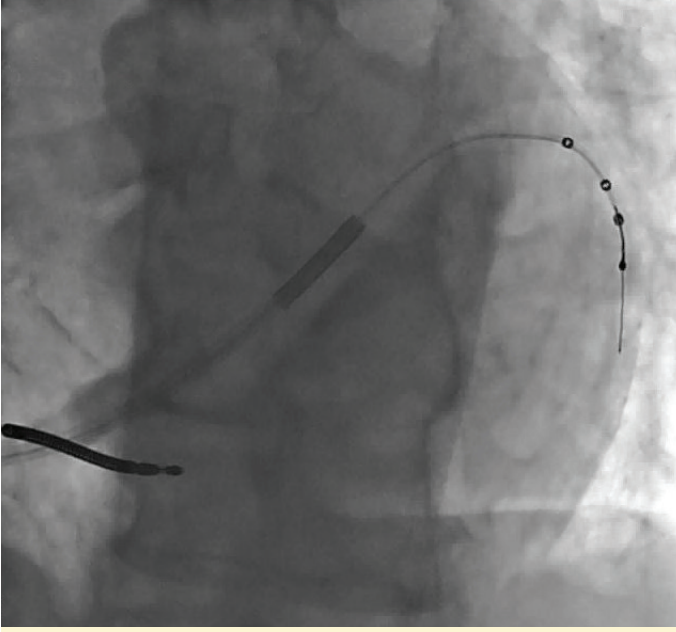
- ✓ Uygun olmayan üst ve alt kalp hızı programlanması
- ✓ Uzun *atriyovenriküler* interval
- ✓ Yetersiz atriyal algılama
- ✓ Uygun olmayan mod değişimi
- ✓ Aşırı postventriküler atriyal refrakter dönem

düğüm intrensek atriyovenriküler iletiye izin vermeyecek kadar kısa olmalıdır. KRT'ye yanıtız hastalarda Doppler ekokardiyografi kullanılarak A-V ve V-V aralıklarının yeniden optimizasyonu, sol ventrikülün optimal diyastolik dolumunu sağlayabilmektedir.<sup>10,36</sup> Bunların dışında, biventriküler uyarı kaybına neden olabilecek uygun olmayan mod değişimi ve yetersiz atriyal algılama gibi sorunlar da ortadan kaldırılmalıdır.<sup>52</sup>

### Sol ventrikül elektrodunun skar dokusundan uzak bölgeye yerleştirilmesi

KMR'de fokal skar belirlenen hastalarda yeni bir yöntem olan işlem esnasında koroner venöz elektroanatomik haritalama yaparak sol ventrikül elektrodunun skar dokusundan uzaktaki en geç elektriksel aktivasyon bölgesine yerleştirilmesi KRT'ye yanıtı artırabilir. Bu yöntemi kullanarak, Nguyen ve ark.'nın<sup>59</sup> yaptığı ileriye dönük bir çalışma sonucunda, tek kutuplu elektrot kullanılarak elde edilen voltaj değerlerinin ortalama olarak skar dokusu alanında skar dokusunun olmadığı bölgeye kıyasla daha düşük (sırasıyla  $6,71 \pm 3,45$  mV ve  $8,18 \pm 4,02$  mV,  $p < 0,001$ ) olduğu gözlemlendi. Voltaj düşüklüğü ile skar dokusu genişliği arasında anlamlı ( $p < 0,001$ ) ancak zayıf bir korelasyon belirlendi.

Nguyen ve ark.'nın<sup>59</sup> invaziv olmayan bir yöntem kullanarak yaptığı başka bir ileriye dönük çalışma sonucunda ise sol ventrikül elektrodunun yerleştirilmesine rehberlik etmesi için KMR (skar dokusunun değerlendirilmesi için), elektrokardiyografik görüntüleme ve BTA (koroner venöz anatomisinin belirlenmesi için) birlikte kullanılarak KRT yol haritası geliştirildi. Bu yöntemin en önemli avantajı, yüksek çözünürlüklü epikardiyal elektriksel aktivasyon modellerinin oluşturulmasının yanı sıra skar dokusu lokalizasyonuna göre koroner damarların ayrıntılı görüntülenmesini içermesidir. Bu yöntem kullanılarak hastaların %79'unda sol ventrikül elektrodu skar dokusundan uzaktaki en geç elektriksel aktivasyon bölgesine uygun şekilde yerleştirilebildi.<sup>60</sup>



**Şekil 6. İmplant edilmiş çok kutuplu (quadripolar) elektrot.**

### Alternatif Uyarı (Pacing) Yaklaşımları

#### Sol ventrikülün çok noktalı veya çok bölgeli uyarı yöntemi ile uyarılması

Sol ventrikülün çok noktalı veya çok bölgeli uyarısı KRT'ye yanıtın artırılması amacıyla uygulanan pacing (uyarı) yöntemleridir. Çok noktalı uyarı (multipoint pacing) bir koroner sinüs bölgesinden çoklu sol ventrikül uyarı alanları sağlayabilen çok kutuplu (quadripolar) tek bir elektrot kullanımı ile sağlanabilir. Çok kutuplu elektrotlar birden fazla sol ventrikül uyarı alanları sağlayabilen, implantasyon başarı oranları yüksek, dislokasyon oranları ve optimal uyarı eşiği açısından istikrarlı elektrotlardır. Bu elektrotlarla daha fazla uyarı (pacing) programlanması ve konfigürasyonu sağlanabilmektedir. Daha fazla uyarı programlanması yapılarak hem uyarı eşiği hem de frenik sinir uyarımı insidansı belirgin şekilde düşer. İlk quadripolar (elektrot teli boyunca dört entegre uyarı katodu mevcuttur) elektrotlar 2010 yılında kullanılmaya başlanmıştır (Şekil 6).

Çok bölgeli uyarı (multisite pacing) ise sol ventrikülün birden fazla koroner sinüs bölgesinden aynı anda uyarılması ile sağlanabilir. Saba ve ark.'nın<sup>61</sup> yaptığı ileriye dönük çok merkezli (60 merkez) bir çalışma (SMART-MSP çalışması) sonucunda, daha önce konvansiyonel KRT uygulanmış ancak KRT'ye yanıt vermeyen [altıncı ayda değerlendirilen klinik bileşik skoruna (clinical composite score) göre tanımlanmıştır] ve bu nedenle ilave sol ventrikül elektrodu yerleştirilerek "multisite pacing" sağlanan 102 hastanın %51,3'ünde 12. ayda ek yanıt elde edilmiştir. Ayrıca bu çalışma sonucunda, "multisite pacing" için gerekli ilave sol ventrikül elektrodu yerleştirilmesi güvenilir bulunmakla birlikte, jeneratör ömründe küçük bir azalma [jeneratör ömründe tahmini ortalama azalma yaklaşık 3,6 ay (tahmini pil ömrü altıncı ayda 8,87 ± 2,08 yıl ve 12. ayda 8,07 ± 2,23 yıl)] saptanmıştır. Bu veriler ışığında KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda ilave sol ventrikül elektrodu yerleştirilmesi ile "multisite pacing" de düşünülebilir.<sup>7,10</sup>

#### Sol ventrikül endokardiyal uyarı sistemi

Endokardiyal uyarının epikardiyal uyarıya kıyasla daha fizyolojik bir miyokardiyal aktivasyon paterni oluşturduğu, akut hemodinamik fonksiyonları daha fazla iyileştirdiği, daha dar bir QRS kompleksi sağladığı ve daha az aritmojenik olduğu gösterildi.<sup>62,63</sup>

Elektrotsuz sol ventrikül endokardiyal uyarı (pacing) sistemi (WiSE-CRT sistemi), bir sol ventrikül endokardiyal elektrot, bir cilt altı jeneratör ve bir cilt altı vericiden oluşmaktadır. İmplantasyon, birbirini izleyen iki gün boyunca, jeneratörün ve vericinin göğüs kafesi üzerinde cilt altına cerrahi yolla implantasyonu ve ardından kateter aracılığıyla kablosuz (wireless) sol ventrikül endokardiyal elektrodu normal venöz yolla implante ediliyor. İşlemin başarı oranı yaklaşık olarak %97 civarındadır.<sup>64</sup> Transseptal sol ventrikül endokardiyal stimülasyondan (LOT-CRT) farklı olarak, bu yaklaşım; tromboembolik risk, ömür boyu sistemik antikoagülasyon ihtiyacı ve mitral kapak üzerinde mekanik etkiler gibi endişeler taşımamaktadır.<sup>64</sup> Biventriküler uyarı, sağ ventrikül uyarısının algılanması ve ardından akustik enerjinin sol ventrikül elektroduna anında iletilmesi ve böylece her iki ventrikülün neredeyse eş zamanlı (5 ms zaman farkı ile) uyarılması ile elde edilir.<sup>64</sup> Reddy ve ark.'nın<sup>64</sup> KRT'ye yanıt vermeyen hastaları da (altıncı ayda semptomlarda veya NYHA fonksiyonel kapasitede kötüleşme şeklinde tanımlanmıştır) dâhil ederek yaptıkları ileriye dönük, çok merkezli (altı merkez), randomize olmayan bir çalışma (The SELECT-LV çalışması) sonucunda, altıncı ayda hastaların 2/3'ünde yaşam kalitesinde ve NYHA fonksiyonel kapasitede iyileşme (sırasıyla %69,7 ve %66,7), %52'sinde sol ventrikül sistol sonu hacminde  $\geq$  %15 azalma, %66'sında SVEF değerinde  $\geq$  %5 mutlak artış belirlendi. Bu çalışmayla elektrotsuz sol ventrikül endokardiyal uyarının, uygun koroner sinüs dalının olmaması, üst ekstremite venöz sisteminin tıkanıklığı veya frenik sinir stimülasyonu gibi nedenlerden dolayı sol ventrikül elektrodunun implante edilemediği veya KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda klinik ve ekokardiyografik iyileşme sağlandığı gösterildi. Bunun dışında Okabe ve ark.'nın<sup>65</sup> KRT'ye yanıt vermeyen hastaları da (altıncı ayda SVEF değerinde  $<$  %5 iyileşme ve semptomlarda veya NYHA fonksiyonel kapasitede kötüleşme veya değişmeme şeklinde tanımlanmıştır) dâhil ederek yaptıkları ileriye dönük, çok merkezli (19 merkez), randomize olmayan bir diğer çalışma (The SOLVE-CRT çalışması) sonucunda da altıncı ayda hem SVEF değerinde hem de sol ventrikül sistol ve diyastol sonu hacimlerde anlamlı derecede iyileşme belirlendi. Bu çalışmalarla KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda WiSE-CRT sisteminin uygulanabilir bir yöntem olduğu gösterildi ( $p < 0,001$ ).

#### Sol demet dal alanı pacingi (uyarısı)

Sol demet dal alanı pacingi (LBBP) son yıllarda hızlı bir gelişme göstermiş, resenkronizasyon tedavisinde biventriküler uyarıya alternatif olabilecek hale gelmiştir. Çalışma sonuçları his demeti uyarısından farklı olarak bu uyarı yönteminde elektrot ve uyarı eşiğinin daha stabil olduğunu göstermektedir. Wang ve ark.'nın<sup>66</sup> iskemik nedenli olmayan DEF-KY'li hastaların dahil edilerek yaptıkları ileriye dönük, randomize bir çalışma (LBBP-RESYNC çalışması) sonucunda, konvansiyonel KRT ile kıyaslandığında SVEF'deki iyileşmenin LBBP sağlanmış hasta grubunda daha fazla olduğu gösterildi. Vijayaraman ve ark.'nın<sup>67</sup> yaptıkları geriye dönük, çok merkezli (15 merkez), randomize olmayan bir diğer çalışma (I-CLAS çalışması) sonucunda biventriküler KRT ile



kiyaslandığında ölüm veya kalp yetersizliğiyle hastaneye yatış toplamı olan primer sonlanımın, kalp yetersizliğinin kötüleşmesi nedeniyle hastaneye yatışların ve SVEF'deki iyileşmenin LBBP sağlanmış hasta grubunda daha az olduğu ( $p < 0,001$ ) gösterildi. Bu veriler ışığında konvansiyonel KRT'ye yanıt vermeyen hastalarda LBBP düşünülebilir.

Sonuç olarak, KRT uygulanan hastaların önemli bir bölümünde KRT'ye yanıt alınmadığı ve çeşitli faktörlerin KRT'ye yetersiz bir yanıtı büyük ölçüde katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Yanıtı artırmak için genellikle implantasyon öncesi uygun hasta seçimine odaklanılsa da cihaz implantasyonu sonrası yetersiz yanıtı katkı sağlayan çeşitli sorunlar da ele alınmalı ve multidisipliner bir yaklaşımla yanıtı artıran bazı müdahalelerde bulunulmalıdır (Tablo 2).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Çıkar Çatışması:** Yazar çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazar, herhangi bir ticari ilişkisi veya destek kaynağı olmadığını beyan eder.

**Peer-review:** Externally peer-reviewed.

**Conflict of Interest:** The author have no conflicts of interest to declare.

**Funding:** The author declare that he have no commercial associations or sources of support.

## Kaynaklar

- Cleland JG, Freemantle N, Erdmann E, et al. Long-term mortality with cardiac resynchronization therapy in the Cardiac Resynchronization-Heart Failure (CARE-HF) trial. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(6):628–634. [CrossRef]
- 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(46):3547–3556. [CrossRef]
- Sohaib SM, Finegold JA, Nijjer SS, et al. Opportunity to increase life span in narrow QRS cardiac resynchronization therapy recipients by deactivating ventricular pacing: evidence from randomized controlled trials. *JACC Heart Fail.* 2015;3(4):327–336. [CrossRef]
- McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al.; ESC Scientific Document Group. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2021;42(36):3599–3726. Erratum in: *Eur Heart J.* 2021.
- McAlister FA, Ezekowitz J, Hooton N, et al. Cardiac resynchronization therapy for patients with left ventricular systolic dysfunction: a systematic review. *JAMA.* 2007;297(22):2502–2514. [CrossRef]
- Zhang Q, Zhou Y, Yu CM. Incidence, definition, diagnosis, and management of the cardiac resynchronization therapy nonresponder. *Curr Opin Cardiol.* 2015;30(1):40–49. [CrossRef]
- Sieniewicz BJ, Gould J, Porter B, et al. Understanding non-response to cardiac resynchronization therapy: common problems and potential solutions. *Heart Fail Rev.* 2019;24(1):41–54. [CrossRef]
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76(1):44–51. [CrossRef]
- Park MY, Altman RK, Orencole M, et al. Characteristics of responders to cardiac resynchronization therapy: the impact of echocardiographic left ventricular volume. *Clin Cardiol.* 2012;35(12):777–780. [CrossRef]
- Mullens W, Grimm RA, Verga T, et al. Insights from a cardiac resynchronization optimization clinic as part of a heart failure disease management program. *J Am Coll Cardiol.* 2009 Mar 3;53(9):765–773. [CrossRef]
- Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al.; MADIT-CRT Trial Investigators. Cardiac-resynchronization therapy for the prevention of heart-failure events. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1329–1338. [CrossRef]
- Hsu JC, Solomon SD, Bourgoun M, et al.; MADIT-CRT Executive Committee. Predictors of super-response to cardiac resynchronization therapy and associated improvement in clinical outcome: the MADIT-CRT (multicenter automatic defibrillator implantation trial with cardiac resynchronization therapy) study. *J Am Coll Cardiol.* 2012;59(25):2366–2373. [CrossRef]
- Woods B, Hawkins N, Mealing S, et al. Individual patient data network meta-analysis of mortality effects of implantable cardiac devices. *Heart.* 2015;101(22):1800–1806. [CrossRef]
- Zusterzeel R, Selzman KA, Sanders WE, et al. Cardiac resynchronization therapy in women: US Food and Drug Administration meta-analysis of patient-level data. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1340–1348. [CrossRef]
- Linde C, Ståhlberg M, Benson L, et al. Gender, underutilization of cardiac resynchronization therapy, and prognostic impact of QRS prolongation and left bundle branch block in heart failure. *Europace.* 2015;17(3):424–431. [CrossRef]
- Zusterzeel R, Curtis JP, Caños DA, et al. Sex-specific mortality risk by QRS morphology and duration in patients receiving CRT: results from the NCDR. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(9):887–894. [CrossRef]
- Zabarovskaja S, Gadler F, Braunschweig F, et al. Women have better long-term prognosis than men after cardiac resynchronization therapy. *Europace.* 2012;14(8):1148–1155. [CrossRef]
- Xu YZ, Friedman PA, Webster T, et al. Cardiac resynchronization therapy: do women benefit more than men? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2012;23(2):172–178. [CrossRef]
- Cunnington C, Kwok CS, Satchithananda DK, et al. Cardiac resynchronization therapy is not associated with a reduction in mortality or heart failure hospitalisation in patients with non-left bundle branch block QRS morphology: meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart.* 2015;101(18):1456–1462. [CrossRef]
- van Stipdonk AMW, Vanbelle S, Ter Horst IAH, et al. Large variability in clinical judgement and definitions of left bundle branch block to identify candidates for cardiac resynchronization therapy. *Int J Cardiol.* 2019;286:61–65. [CrossRef]
- Daubert C, Behar N, Martins RP, Mabo P, Leclercq C. Avoiding non-responders to cardiac resynchronization therapy: a practical guide. *Eur Heart J.* 2017;38(19):1463–1472. [CrossRef]
- Díaz-Infante E, Mont L, Leal J, et al.; SCARS Investigators. Predictors of response to resynchronization therapy. *Am J Cardiol.* 2005;95(12):1436–1440. [CrossRef]
- 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(3):346–350. [CrossRef]
- 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(1P2):175–180. [CrossRef]
- St John Sutton MG, Plappert T, Abraham WT, et al.; 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(15):1985–1990. [CrossRef]
- Sciagrà R, Giaccardi M, Porciani MC, et al. Myocardial perfusion imaging using gated SPECT in heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *J Nucl Med.* 2004;45(2):164–168.
- Bilchick KC, Dimaano V, Wu KC, et al. Cardiac magnetic resonance assessment of dyssynchrony and myocardial scar predicts function class improvement following cardiac resynchronization therapy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1(5):561–568. [CrossRef]
- Dickstein K, Bogale N, Priori S, et al.; Scientific Committee; National Coordinators. The European cardiac resynchronization therapy survey. *Eur Heart J.* 2009;30(20):2450–2460. [CrossRef]
- Leclercq C, Walker S, Linde C, et al. Comparative effects of permanent biventricular and right-univentricular pacing in heart failure patients with chronic atrial fibrillation. *Eur Heart J.* 2002;23(22):1780–1787. [CrossRef]
- 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(24):1845-1853. [CrossRef]
31. Gras D, Leclercq C, Tang AS, Bucknall C, Luttikhuis HO, Kirstein-Pedersen A. Cardiac resynchronization therapy in advanced heart failure the multicenter InSync clinical study. *Eur J Heart Fail*. 2002;4(3):311-320. [CrossRef]
  32. Singh JP, Klein HU, Huang DT, et al. Left ventricular lead position and clinical outcome in the multicenter automatic defibrillator implantation trial-cardiac resynchronization therapy (MADIT-CRT) trial. *Circulation*. 2011;123(11):1159-1166. [CrossRef]
  33. Thébault C, Donal E, Meunier C, et al.; REVERSE study group. Sites of left and right ventricular lead implantation and response to cardiac resynchronization therapy observations from the REVERSE trial. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2662-2671. [CrossRef]
  34. Butter C, Auricchio A, Stellbrink C, et al.; Pacing Therapy for Chronic Heart Failure II Study Group. Effect of resynchronization therapy stimulation site on the systolic function of heart failure patients. *Circulation*. 2001;104(25):3026-3029. [CrossRef]
  35. Nguyễn UC, Cluitmans MJM, Luermans JGLM, et al. Visualisation of coronary venous anatomy by computed tomography angiography prior to cardiac resynchronisation therapy implantation. *Neth Heart J*. 2018;26(9):433-444. [CrossRef]
  36. Mullens W, Nijst P. Leadless Left Ventricular Pacing: Another Step Toward Improved CRT Response. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2130-2133. [CrossRef]
  37. Mantziari L, Guha K, Khaliq Z, McDonagh T, Sharma R. Relation of dosing of the renin-angiotensin system inhibitors after cardiac resynchronization therapy to long-term prognosis. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1619-1625. [CrossRef]
  38. Schmidt S, Hürlimann D, Starck CT, et al. Treatment with higher dosages of heart failure medication is associated with improved outcome following cardiac resynchronization therapy. *Eur Heart J*. 2014;35(16):1051-1060. [CrossRef]
  39. Heywood JT, Fonarow GC, Yancy CW, et al. Comparison of medical therapy dosing in outpatients cared for in cardiology practices with heart failure and reduced ejection fraction with and without device therapy: report from IMPROVE HF. *Circ Heart Fail*. 2010;3(5):596-605. [CrossRef]
  40. Martens P, Verbrugge FH, Nijst P, et al. Feasibility and Association of Neurohumoral Blocker Up-titration After Cardiac Resynchronization Therapy. *J Card Fail*. 2017;23(8):597-605. [CrossRef]
  41. McMurray JJ, Packer M, Desai AS, et al.; PARADIGM-HF Investigators and Committees. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 11;371(11):993-1004. [CrossRef]
  42. Chun KH, Oh J, Yu HT, et al. The role of sacubitril/valsartan in the management of cardiac resynchronization therapy non-responders: a retrospective analysis. *ESC Heart Fail*. 2020;7(6):4404-4407. [CrossRef]
  43. Russo V, Ammendola E, Gasperetti A, et al. Add-on Therapy With Sacubitril/Valsartan and Clinical Outcomes in CRT-D Nonresponder Patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2022;79(4):472-478. [CrossRef]
  44. Iorio A, Senni M, Barbati G, et al. Prevalence and prognostic impact of non-cardiac co-morbidities in heart failure outpatients with preserved and reduced ejection fraction: a community-based study. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(9):1257-1266. [CrossRef]
  45. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation*. 2018;138(1):80-98. [CrossRef]
  46. Martens P, Dupont M, Dauw J, et al. The effect of intravenous ferric carboxymaltose on cardiac reverse remodelling following cardiac resynchronization therapy-the IRON-CRT trial. *Eur Heart J*. 2021;42(48):4905-4914. [CrossRef]
  47. Carlisle MA, Fudim M, DeVore AD, Piccini JP. Heart Failure and Atrial Fibrillation, Like Fire and Fury. *JACC Heart Fail*. 2019;7(6):447-456. [CrossRef]
  48. Ling LH, Kistler PM, Kalman JM, Schilling RJ, Hunter RJ. Comorbidity of atrial fibrillation and heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(3):131-147. [CrossRef]
  49. Mondésert B, Khairy P, Schram G, et al. Impact of revascularization in patients with sustained ventricular arrhythmias, prior myocardial infarction, and preserved left ventricular ejection fraction. *Heart Rhythm*. 2016;13(6):1221-1227. [CrossRef]
  50. Cronin EM, Bogun FM, Maury P, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 HRS/EHRA/APHRs/LAHRs expert consensus statement on catheter ablation of ventricular arrhythmias. *Europace*. 2019;21(8):1143-1144. Erratum in: *Europace*. 2019;21(8):1144. Erratum in: *J Arrhythm*. 2020;36(1):214. Erratum in: *Europace*. 2020;22(3):505. [CrossRef]
  51. Berruezo A, Penela D, Jáuregui B, et al. Mortality and morbidity reduction after frequent premature ventricular complexes ablation in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Europace*. 2019;21(7):1079-1087. [CrossRef]
  52. Lubitz SA, Singh JP. Biventricular pacing: more is better! *Eur Heart J*. 2015;36(7):407-409. [CrossRef]
  53. Ruwald AC, Kutyla V, Ruwald MH, et al. The association between biventricular pacing and cardiac resynchronization therapy-defibrillator efficacy when compared with implantable cardioverter defibrillator on outcomes and reverse remodelling. *Eur Heart J*. 2015;36(7):440-448. [CrossRef]
  54. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med*. 2005;352(3):225-237. Erratum in: *N Engl J Med*. 2005;352(20):2146. [CrossRef]
  55. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al.; Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med*. 2002;346(12):877-883. [CrossRef]
  56. Hayes DL, Boehmer JP, Day JD, et al. Cardiac resynchronization therapy and the relationship of percent biventricular pacing to symptoms and survival. *Heart Rhythm*. 2011;8(9):1469-1475. [CrossRef]
  57. Koplan BA, Kaplan AJ, Weiner S, Jones PW, Seth M, Christman SA. Heart failure decompensation and all-cause mortality in relation to percent biventricular pacing in patients with heart failure: is a goal of 100% biventricular pacing necessary? *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(4):355-360. [CrossRef]
  58. Stavrakis S, Garabelli P, Reynolds DW. Cardiac resynchronization therapy after atrioventricular junction ablation for symptomatic atrial fibrillation: a meta-analysis. *Europace*. 2012;14(10):1490-1497. [CrossRef]
  59. Nguyễn UC, Mafi-Rad M, Aben JP, et al. A novel approach for left ventricular lead placement in cardiac resynchronization therapy: Intraprocedural integration of coronary venous electroanatomic mapping with delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging. *Heart Rhythm*. 2017;14(1):110-119. [CrossRef]
  60. Nguyễn UC, Cluitmans MJM, Strik M, et al. Integration of cardiac magnetic resonance imaging, electrocardiographic imaging, and coronary venous computed tomography angiography for guidance of left ventricular lead positioning. *Europace*. 2019;21(4):626-635. [CrossRef]
  61. Saba S, Nair D, Ellis CR, et al; Strategic Management to Improve CRT Using Multi-Site Pacing (SMART-MSP) Investigators. Usefulness of Multisite Ventricular Pacing in Nonresponders to Cardiac Resynchronization Therapy. *Am J Cardiol*. 2022;164:86-92. [CrossRef]
  62. Garrigue S, Jaïs P, Espil G, et al. Comparison of chronic biventricular pacing between epicardial and endocardial left ventricular stimulation using Doppler tissue imaging in patients with heart failure. *Am J Cardiol*. 2001;88(8):858-862. [CrossRef]
  63. Bordachar P, Ploux S, Lumens J. Endocardial pacing: the wave of the future? *Curr Cardiol Rep*. 2012;14(5):547-551. [CrossRef]
  64. Reddy VY, Miller MA, Neuzil P, et al. Cardiac Resynchronization Therapy With Wireless Left Ventricular Endocardial Pacing: The SELECT-LV Study. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(17):2119-2129. [CrossRef]
  65. Okabe T, Hummel JD, Bank AJ, et al. Leadless left ventricular stimulation with WiSE-CRT System - Initial experience and results from phase I of SOLVE-CRT Study (nonrandomized, roll-in phase). *Heart Rhythm*. 2022;19(1):22-29. [CrossRef]

66. Wang Y, Zhu H, Hou X, et al.; LBBP-RESYNC Investigators. Randomized Trial of Left Bundle Branch vs Biventricular Pacing for Cardiac Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2022;80(13):1205-1216. [\[CrossRef\]](#)
67. Vijayaraman P, Sharma PS, Cano Ó, et al. Comparison of Left Bundle Branch Area Pacing and Biventricular Pacing in Candidates for Resynchronization Therapy. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(3):228-241. [\[CrossRef\]](#)