

Prospettive della telemedicina e del monitoraggio mediante dispositivi nel paziente con scompenso cardiaco cronico: luci e ombre

Andrea Mortara¹, Fabrizio Oliva², Andrea Di Lenarda³

¹U.O. di Cardiologia Clinica e Scompenso Cardiaco, Dipartimento di Cardiologia, Fondazione Policlinico di Monza (MI), ²Cardiologia 2-Insufficienza Cardiaca e Trapianto, Dipartimento Cardiovascolare "A. De Gasperis", A.O. Niguarda Ca' Granda, Milano, ³Centro Cardiovascolare, Azienda per i Servizi Sanitari n. 1, Trieste

Key words:

Chronic heart failure;
Devices;
Hemodynamic monitoring;
Readmissions;
Telemedicine.

The complexity of an integrated approach, mandatory for chronic diseases such as heart failure, might be simplified by the availability of new technologies for remote data transmission at relatively low costs. Home telemonitoring for complex patients opens new perspectives for the safe discharge of chronically severe patients and intensive surveillance for unstable subjects, and shows potential benefits on patients' quality of life and cost containment. Systematic reviews and meta-analyses document a 30-35% decrease in mortality and a 15-20% reduction in hospital admissions. Critical issues remain the presence of health facilities and professionals both in hospital and in the community adequately prepared for patient management through the telemonitoring tool, the selection of patients who may benefit most from it, and financial reimbursement of remote monitoring. The main indication to telemonitoring is the patient at high risk of short-term hemodynamic deterioration, but psychosocial issues should also be considered.

New perspectives for tailored management of heart failure patients come from the recent availability of implantable devices able to record hemodynamic parameters. Current evidence is, however, insufficient to affirm their reliability, efficacy, cost-effectiveness, and management changes that may derive from their use.

(G Ital Cardiol 2010; 11 (5 Suppl 2): 335-375)

© 2010 AIM Publishing Srl

Per la corrispondenza:

Dr. Fabrizio Oliva

Cardiologia 2-
Insufficienza Cardiaca
e Trapianto
Dipartimento
Cardiovascolare
"A. De Gasperis"
A.O. Niguarda Ca' Granda
Piazza Ospedale
Maggiore, 3
20162 Milano
E-mail:
Fabri.oliva@gmail.com

Un approccio integrato al paziente con scompenso cardiaco (SC), imprescindibile per questa come per altre patologie croniche¹, deve garantire continuità assistenziale, cioè uniformità di criteri di valutazione e trattamento, e gestione condivisa del piano di cura, indipendentemente dalla struttura e dall'operatore con cui il paziente viene in contatto.

Fra gli elementi indispensabili per un'efficace gestione integrata, oltre all'individuazione del *case manager*, in grado di coordinare un'assistenza longitudinale e prolungata nel tempo, e alla stratificazione del rischio, focalizzata sull'identificazione dei bisogni e sulla risposta tempestiva agli stessi, vi è la condivisione delle informazioni fra i diversi livelli assistenziali, utilizzando tutti i supporti tecnologici: telefono, e-mail, accesso alle banche dati, cartelle cliniche, refertazioni e lettere di dimissione, ecc.

Lo SC determina continui accessi al Pronto Soccorso, frequenti ricoveri ospedalieri e richiede attenti controlli clinici e strumentali anche nelle fasi di stabilità. Sono quindi necessari programmi di gestione personalizzati, da estendere al maggior numero possibile di pazienti con SC nel mondo reale. All'inizio di

questo secolo lo studio TEMISTOCLE² documentava che nel nostro paese il follow-up dei pazienti con SC non è sistematico, manca un programma che garantisca continuità assistenziale ed un percorso diagnostico-terapeutico integrato tra ospedale e territorio, il 40% dei fattori precipitanti lo SC cronico sarebbe rimovibile e la mortalità (16%) e la morbilità (45%) a 6 mesi dopo un ricovero ospedaliero continuano ad essere elevate.

La complessità dell'intervento integrato potrebbe essere semplificata dalla recente disponibilità di tecnologie per la gestione a distanza delle informazioni a costi relativamente contenuti, che rendono possibile misurare e trasmettere i parametri clinici anche da aree remote, eseguire visite "virtuali" senza che il paziente, spesso anziano, con problemi di mobilità si debba recare dal proprio curante o all'ospedale di riferimento. Poter attivare il monitoraggio telematico domiciliare per i malati più complessi apre nuove prospettive di deospedalizzazione in sicurezza per pazienti cronicamente gravi, e di monitoraggio intensivo domiciliare per i pazienti più severi con grandi vantaggi potenziali non solo per la riduzione dei costi, ma anche per la qualità di vita dei pazienti.

Punti chiave

- Revisioni sistematiche della letteratura stimano complessivamente l'impatto gestionale della telemedicina nel paziente con scompenso cardiaco nella riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni. I diversi studi sono peraltro eterogenei per strumentazione e tempi di intervento e i risultati non sono sempre così favorevoli.
- I benefici derivano dalla promozione dell'autocontrollo e della compliance del paziente al trattamento e nel riconoscimento precoce dei segni di instabilizzazione emodinamica.
- Premessa fondamentale per ottenere risultati positivi è una struttura organizzativa che definisca compiti di controllo e modalità di attivazione dei processi decisionali nell'ospedale e sul territorio.
- L'indicazione principale al telemonitoraggio domiciliare è il paziente ad alto rischio di instabilizzazione emodinamica a breve termine, ma è indispensabile affiancare a questo criterio valutazioni socio-assistenziali, particolarmente nel paziente anziano.
- Se i dispositivi impiantabili di ultima generazione sono in grado di consentire un approccio globale al paziente con aritmie complesse, preziosi per la programmazione ottimale e le modificazioni della terapia antiaritmica, le evidenze oggi disponibili non consentono risposte univoche sull'attendibilità, efficacia, sostenibilità economica e sull'impatto gestionale di dispositivi impiantabili dotati di funzionalità per il monitoraggio dei parametri emodinamici.

Le prospettive della telemedicina nel monitoraggio del paziente con scompenso cardiaco

Negli ultimi anni sono stati intrapresi numerosi studi per dimostrare che l'applicazione dei nuovi sistemi di cura con l'ausilio della telemedicina sono non solo efficaci, ma anche economicamente vantaggiosi. Nelle ultime e più complete metanalisi e revisioni della letteratura il beneficio appare indiscutibile: una riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni³⁻⁶. Tuttavia il dato non è uniforme e proprio nei trial multicentrici cominciano ad apparire le prime ombre; i risultati sulle ospedalizzazioni, spesso endpoint primario degli studi, appaiono meno convincenti di quanto ipotizzato^{7,8}. Una motivazione importante è che conoscere le tecniche di telemedicina e telemonitoraggio non significa apprendere anche, e nello stesso tempo, come curare i malati a distanza. Prendersi carico dei segni iniziali di instabilizzazione di un paziente con SC a distanza richiede un'importante professionalità ed esperienza, che inizia con la conoscenza approfondita del malato in tutti i suoi aspetti, dall'eziologia della patologia, alle caratteristiche cliniche ed emodinamiche, alle comorbidità associate, alla presenza di fragilità caratteriali o di adeguato supporto familiare. A volte lo stesso stato di allerta generato dal sistema di monitoraggio ha determinato in modo inatteso ospedalizzazioni non appropriate dovute alla difficoltà di gestione dell'evento da parte di un personale non ancora adeguatamente preparato. La diversità dei sistemi impiegati nei vari studi e quindi la mancanza di uno standard tecnologico, la disomogeneità dei tem-

pi di intervento (monitoraggio quotidiano o settimanale o su richiesta del paziente) che ha reso difficile il confronto delle esperienze, hanno creato dubbi e incertezze intorno alla telemedicina. La riesamina di alcuni degli aspetti più importanti legati proprio alla telemedicina e alle sue applicazioni possono contribuire a chiarire queste ombre.

Cosa si intende per telemedicina nello scompenso cardiaco e cosa può essere monitorato

Teoricamente le tecniche di telemedicina e monitoraggio dei parametri clinici possono contribuire a ridurre le ospedalizzazioni perché creano una continuità assistenziale fra paziente, ospedale e medico di medicina generale (MMG), promuovono l'autocontrollo della malattia e la compliance al trattamento farmacologico e permettono il riconoscimento anche precoce dei segni iniziali di instabilizzazione emodinamica. Sono monitorati al domicilio del paziente sia i parametri clinici, peso, pressione arteriosa, frequenza cardiaca, saturazione di ossigeno, che alcuni indici descrittivi dello stato di salute, come *score* di astenia, dispnea e congestione periferica. Inoltre può essere trasmesso il segnale elettrocardiografico e messaggi di testo per raccomandazioni educazionali e di aderenza alla terapia. Tutte le informazioni sono raccolte in database informatici consultabili con le usuali regole di rispetto della *privacy* dagli operatori sanitari che hanno in cura il malato. I software gestionali permettono poi di impostare dei limiti soglia che automaticamente attivano segnali di allarme con richiesta di un intervento specifico di risposta. Il telemonitoraggio tuttavia può portare benefici solo se inserito in un contesto di cura dove al personale dedicato dell'Unità Scompenso dell'ospedale si affianca un MMG informato ed un paziente che ha ricevuto un'adeguata educazione sulla sua malattia in un programma organizzativo che definisca compiti di controllo e modalità di attivazione dei processi decisionali.

I vari sistemi oggi disponibili

Attualmente sono reperibili commercialmente diversi sistemi di controllo a distanza dei parametri vitali che si interfacciano direttamente con database dedicati implementati su siti in rete⁹. A questi sistemi con trasmissione automatica in modalità *wireless* o con inserimento manuale, sono collegabili sia una bilancia che un apparecchio automatico di controllo della pressione arteriosa, della frequenza cardiaca, e un saturimetro. Più utenti, digitando delle chiavi identificative, possono avere un accesso riservato ai dati e monitorare, anche con l'aiuto di rappresentazioni grafiche, le variazioni temporali dei parametri di interesse.

Quali pazienti potrebbero beneficiare di questi sistemi?

La risposta è solo apparentemente semplice, tutti coloro che sono a rischio di instabilizzazione emodinamica a breve termine. Tuttavia non solo va utilizzato un criterio di gravità clinica, ma anche criteri relativi alla sfera del sociale, alla stabilità caratteriale e, soprattutto per quanto riguarda gli anziani, alla fragilità personale. Questo appare un punto critico, perché la maggioranza dei pazienti affetti da SC hanno più di 75 anni, difficoltà di autogestione e deficit cognitivi di varia gravità e spesso non dispongono di un sufficiente supporto familiare, rendendo diffi-

cile l'applicazione efficace di un programma di gestione tradizionale e soprattutto telematica della loro patologia. Per un ottimale utilizzo delle risorse disponibili sta agli operatori sanitari identificare, caso per caso, coloro che potrebbero beneficiare maggiormente di sistemi di controllo domiciliare. Altri campi di applicazione della telemedicina nello SC più studiati in letteratura sono stati la titolazione dei farmaci ed il controllo e la valutazione del *training* fisico.

Il rapporto costo/beneficio è convincente?

In una revisione generale degli studi disponibili il risparmio risultava del 20-30% rispetto ai pazienti trattati con terapia convenzionale¹⁰. Purtroppo non sempre l'analisi considerava anche l'aumento dei costi indotti dalla telemedicina non solo per apparecchiature e servizi, ma anche per maggiore consumo di farmaci, esami strumentali e tempo-uomo impegnato nel controllo remoto. I vantaggi della telemedicina appaiono più evidenti man mano che ci si sposta verso i pazienti con malattia più severa, ad esempio in classe III e IV e con disfunzione sistolica¹¹.

L'importanza della corretta organizzazione del sistema

Tecniche di monitoraggio remoto non possono essere proposte se nell'ospedale di riferimento non è operativa una unità dedicata allo SC, se non si coinvolgono i MMG, e se non si definiscono le *flow-chart* comportamentali e decisionali. Spesso proprio per questo motivo gli studi monocentrici, dove vi era una forte motivazione e una preesistente organizzazione di cura, hanno fornito risultati più rilevanti degli studi policentrici, nei quali i centri periferici importavano la metodica e la tecnologia dal centro coordinatore con limitati spazi educazionali e formativi.

Il problema principale rimane la sostenibilità economica di questo intervento sulla patologia cronica. Un'esperienza interessante è stata iniziata in Lombardia con la definizione di un progetto che prevede per la prima volta l'istituzione di un DRG di percorso per i pazienti dimessi dopo un episodio di scompenso acuto, con un programma di controllo domiciliare della stabilità clinica mediante tecniche di telemedicina.

L'utilizzo dei dispositivi impiantabili nella gestione clinica dello scompenso cardiaco

Un campo di grande interesse per i potenziali sviluppi è l'impiego per la monitoraggio del paziente con SC di strumentazione annessa a dispositivi impiantabili quali defibrillatori e pacemaker.

I dispositivi impiantabili di ultima generazione consentono un approccio globale al paziente con aritmie complesse mediante sofisticati algoritmi di stimolazione in grado di prevenire l'insorgenza di tachiaritmie, di evitare la stimolazione non fisiologica del ventricolo destro, di interrompere le aritmie e di memorizzare dati relativi agli episodi aritmici e alle terapie erogate. Queste informazioni possono essere di grande rilevanza nel follow-up per evidenziare eventi misconosciuti al paziente, per la scelta della programmazione ottimale, per evidenziare scariche inappropriate del defibrillatore e per eventuali modificazioni della terapia antiaritmica.

In aggiunta, i dispositivi oggi disponibili sono in grado di rilevare e memorizzare parametri di interesse per la gestione puramente clinica del paziente con insufficienza cardiaca, quali la frequenza cardiaca media, la variabilità della frequenza cardiaca, la percentuale di pacing biventricolare e l'attività del paziente. La frequenza cardiaca media nelle 24h può darci indicazioni importanti per l'ottimizzazione del trattamento farmacologico (titolazione del betabloccante o in caso di somministrazione di più farmaci con effetto bradicardizzante). La variabilità della frequenza cardiaca e la frequenza cardiaca notturna forniscono indicazioni indirette sullo stato emodinamico del paziente. La percentuale di pacing biventricolare può suggerire modifiche nella programmazione del dispositivo e/o della terapia farmacologica per evitare gli effetti deleteri della stimolazione ventricolare destra. Il livello di attività del paziente, misurato attraverso sensori specifici (di attività o accelerometrici), associato alla variabilità della frequenza cardiaca, potrebbe aiutarci a predire e quindi evitare le recidive di ospedalizzazione, con un maggior grado di accuratezza¹².

Parallelamente all'affermazione della terapia di resincronizzazione cardiaca nella pratica clinica, sono stati progettati e sperimentati anche dispositivi impiantabili in grado di misurare e registrare alcuni parametri emodinamici. Sulla base delle evidenze oggi disponibili non è possibile dare risposte univoche sull'attendibilità, efficacia, sostenibilità economica di questi dispositivi e sulle modifiche gestionali che potrebbero derivare dal loro uso. In alcuni dispositivi di ultima generazione sono disponibili diagnostiche studiate specificatamente per lo SC, quali la ricezione di misure di peso e pressione arteriosa da connessioni periferiche esterne connesse mediante radiofrequenza; i dati possono poi essere ritrasmessi anche quotidianamente con sistema *wireless* ad una centrale di controllo remoto.

In soggetti con SC avanzato (classe NYHA III-IV) l'impedenza intratoracica, rilevata dall'elettrodo di defibrillazione, si è dimostrata inversamente correlata con la pressione di incuneamento capillare e il contenuto di acqua polmonare; una sua riduzione sembra predire e precedere la comparsa dei segni clinici di scompenso¹³. Un allarme sonoro emesso da questo dispositivo (sistema Optivol Medtronic) e la lettura dei dati, integrata dalle informazioni anamnestiche, potrebbe segnalare iniziali quadri di scompenso, favorire correzioni del trattamento farmacologico e ridurre le ospedalizzazioni. È attesa a breve la presentazione dei dati relativi a 516 pazienti arruolati nello studio SENSE-HF¹⁴.

L'impressione clinica è che il numero di falsi positivi non sia irrilevante, che vi sia lo spazio per miglioramenti tecnologici, ma soprattutto che sia sempre necessario associare un'attenta valutazione obiettiva e di altri parametri strumentali e di laboratorio prima di modificare la terapia farmacologica.

Infine altri sensori deputati alla valutazione dello stato emodinamico puro del paziente con SC sono già stati valutati: dP/dt del ventricolo destro, pressione del ventricolo destro, impedenza del ventricolo destro, saturazione venosa mista, ventilazione. Nello studio COMPASS-HF, 274 pazienti in classe funzionale NYHA III-IV, con disfunzione sistolica o diastolica, con recente ricovero per SC, in terapia farmacologica ottimizzata, sono stati sottoposti ad im-

pianto di un dispositivo di monitoraggio continuo della pressione ventricolare destra e della pressione arteriosa polmonare che si correla a quella di incuneamento capillare¹⁵. Il dispositivo si è dimostrato sicuro, senza complicanze correlate all'impianto. Tuttavia una riduzione degli eventi di oltre il 50% rispetto al periodo pre-arruolamento, verosimilmente correlata ad un più stretto follow-up, non usuale nella pratica clinica quotidiana, si è osservata sia nei pazienti randomizzati ad una strategia di gestione guidata dai dati emodinamici che nel gruppo di controllo.

Interessanti, seppure da considerare molto preliminari, i dati sull'utilizzo di un sistema impiantabile in grado di monitorare la pressione atriale sinistra in 40 pazienti con severa disfunzione di pompa, in classe NYHA III-IV¹⁶. La disponibilità del dato emodinamico era associata ad un significativo aumento del dosaggio utilizzato di inibitore dell'enzima di conversione dell'angiotensina/antagonista recettoriale dell'angiotensina e di betabloccante, e ad una riduzione del diuretico con un numero significativamente inferiore di episodi di incremento della pressione atriale sinistra oltre 20 mmHg e dell'endpoint combinato ospedalizzazioni per scompenso e mortalità da tutte le cause.

Infine oggi alcuni dispositivi impiantabili offrono la possibilità di affiancare alla gestione clinica ambulatoriale una gestione remota del paziente; sono tutt'ora in corso alcuni studi per valutare l'ipotesi che tale modalità possa migliorare il rapporto costo-beneficio e l'outcome clinico.

Nel caso dei pazienti che hanno posizionato un dispositivo per resincronizzazione cardiaca e defibrillazione dotato di sistemi di controllo e trasmissione a distanza di parametri clinici, le stesse case produttrici potrebbero sostenere parte dei costi della tecnologia di monitoraggio e dei servizi di supporto compresi i database in rete, facilitando la diffusione di questi nuovi modelli assistenziali e permettendo finalmente di integrare il lavoro dei medici delle Unità Scompenso e degli elettrofisiologi¹⁷.

Considerazioni finali

La telemedicina non è un modello di gestione della patologia cronica, ma un sistema di comunicazione fra paziente ed operatori sanitari che favorisce la continuità assistenziale e la presa di coscienza ed il coinvolgimento attivo del paziente e dei suoi familiari e permette l'intensificazione del follow-up. La disponibilità in tempo reale di dati oggettivi fisiologici e di dati soggettivi del paziente con SC costituisce un approccio nuovo e potenzialmente vantaggioso.

L'ipotesi principale è che per i pazienti con SC avanzato ed elevato grado di compromissione funzionale, un follow-up clinico e strumentale più stretto associato alla monitoraggio delle pressioni di riempimento possa ottenere una riduzione degli eventi cardiovascolari maggiori.

La telemedicina non può porsi come alternativa al modello classico di gestione integrata ma complementare, da utilizzare in modo diverso a seconda delle necessità del singolo caso e della fase della sua malattia. Il problema non è la tecnologia, ormai disponibile ed efficace, ma piuttosto il contesto di organizzazione dell'assistenza al paziente scompensato che sta attorno al programma di telemedicina. Se è assodata la possibilità di trasmettere dati

e immagini, la scelta del paziente più adatto, la presenza di personale addestrato, di *flow-chart* operative chiare, di capacità di intervento pronto ed appropriato sono i fattori decisivi perché il sistema di comunicazione possa produrre i massimi vantaggi per il paziente. Infine un problema centrale per la diffusione della telemedicina rimane la necessità di un rimborso adeguato delle prestazioni erogate a distanza.

La sempre maggior diffusione di dispositivi elettrici, indicati per la resincronizzazione cardiaca e la profilassi di aritmie maligne, offre ulteriori possibilità di acquisire dati utili nella gestione dei pazienti con SC, anche a distanza. Vi è la necessità di ulteriori conferme scientifiche su quali siano i parametri realmente utili e in quale tipologia di paziente, ma sicuramente il supporto tecnologico anche in questo caso non può sostituire la valutazione clinica ma deve necessariamente integrarsi con essa.

Riassunto

La disponibilità di tecnologie per la gestione a distanza delle informazioni a costi relativamente contenuti potrebbe semplificare la complessità dell'intervento integrato nello scompenso cardiaco. Poter attivare il monitoraggio telematico domiciliare per malati più complessi apre nuove prospettive di deospedalizzazione in sicurezza per pazienti cronicamente gravi e di monitoraggio intensiva domiciliare per i malati instabili con grandi vantaggi potenziali per qualità di vita dei pazienti e contenimento dei costi. Revisioni sistematiche e metanalisi sulla gestione in telemedicina di questi pazienti documentano una riduzione del 30-35% della mortalità e del 15-20% delle ospedalizzazioni. Criticità fondamentali sono la presenza di strutture e operatori formati alla gestione dell'intervento utilizzando lo strumento tecnologico, la selezione del paziente che ne trae maggior beneficio, la sostenibilità economica attraverso un adeguato rimborso per le prestazioni a distanza.

L'indicazione principale alla telesorveglianza è il rischio elevato di instabilizzazione emodinamica a breve termine, ma questo criterio deve associarsi a considerazioni di tipo psico-sociale e assistenziale. Prospettive per una gestione personalizzata si aprono poi con i dispositivi impiantabili in grado di misurare e registrare alcuni parametri emodinamici, anche se sulla base delle evidenze oggi disponibili è prematuro dare certezze su attendibilità, efficacia, sostenibilità economica e sulle modifiche gestionali che potrebbero derivare dal loro uso.

Parole chiave: Dispositivi; Monitoraggio emodinamico; Riospedalizzazioni; Scompenso cardiaco cronico; Telemedicina.

Bibliografia

1. Federazione Italiana di Cardiologia. Struttura e organizzazione funzionale della Cardiologia. G Ital Cardiol 2009; 10 (Suppl 3-6): 15-84S.
2. Di Lenarda A, Scherillo M, Maggioni AP, et al, for the TEMISTOCLE Investigators. Current presentation and management of heart failure in cardiology and internal medicine hospital units: a tale of two worlds - the TEMISTOCLE study. Am Heart J 2003; 146: E12.
3. Polisen J, Tran K, Cimon K, et al. Home telemonitoring for congestive heart failure: a systematic review and meta-analysis. J Telemed Telecare 2010; 16: 68-76.
4. Klersy C, De Silvestri A, Gabutti G, Regoli F, Auricchio A. A meta-analysis of remote monitoring of heart failure patients. J Am Coll Cardiol 2009; 54: 1683-94.

5. Clark RA, Inglis SC, McAlister FA, Cleland JG, Stewart S. Telemonitoring or structured telephone support programmes for patients with chronic heart failure: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334: 942.
6. Chaudhry SI, Phillips CO, Stewart SS, et al. Telemonitoring for patients with chronic heart failure: a systematic review. *J Card Fail* 2007; 13: 56-62.
7. Cleland JG, Louis AA, Rigby AS, Janssens U, Balk AH, for the TEN-HMS Investigators. Noninvasive home telemonitoring for patients with heart failure at high risk of recurrent admission and death: the Trans-European Network-Home-Care Management System (TEN-HMS) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1654-64.
8. Mortara A, Pinna GD, Johnson P, et al, for the HHH Investigators. Home telemonitoring in heart failure patients: the HHH study (Home or Hospital in Heart Failure). *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 312-8.
9. Maric B, Kaan A, Ignaszewski A, Lear SA. A systematic review of telemonitoring technologies in heart failure. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 506-17.
10. Seto E. Cost comparison between telemonitoring and usual care of heart failure: a systematic review. *Telemed J E Health* 2008; 14: 679-86.
11. Smith B, Hughes-Cromwick PF, Forkner E, Galbreath AD. Cost-effectiveness of telephonic disease management in heart failure. *Am J Manag Care* 2008; 14: 106-15.
12. Fantoni C, Raffa S, Regoli F, et al. Cardiac resynchronization therapy improves heart rate profile and heart rate variability of patients with moderate to severe heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 1875-82.
13. Yu CM, Wang L, Chau E, et al. Intrathoracic impedance monitoring in patients with heart failure: correlation with fluid status and feasibility of early warning preceding hospitalization. *Circulation* 2005; 112: 841-8.
14. Cowie MR, Conraads V, Tavazzi L, Yu CM, for the SENSE-HF Investigators. Rationale and design of a prospective trial to assess the sensitivity and positive predictive value of implantable intrathoracic impedance monitoring in the prediction of heart failure hospitalizations: the SENSE-HF study. *J Card Fail* 2009; 15: 394-400.
15. Bourge RC, Abraham WT, Adamson PB, et al, for the COMPASS-HF Study Group. Randomized controlled trial of an implantable continuous hemodynamic monitor in patients with advanced heart failure: the COMPASS-HF study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1073-9.
16. Ritzema J, Troughton R, Melton I, et al, for the HOMEOSTASIS Study Group. Physician-directed patient self-management of left atrial pressure in advanced chronic heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1086-95.
17. Burri H, Senouf D. Remote monitoring and follow-up of pacemakers and implantable cardioverter defibrillators. *Europace* 2009; 11: 701-9.