

IMPIEGO DEL DEFIBRILLATORE NELLA CARDIOMIOPATIA NON ISCHEMICA: MARCIA INDIETRO?

F. Gaita, D. Castagno, M. Anselmino

**Divisione di Cardiologia, Città della Salute e della Scienza di Torino,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino.**

Abstract

L'impiego del defibrillatore impiantabile (ICD) in prevenzione primaria si è dimostrato efficace nel ridurre la mortalità tra i pazienti affetti da grave compromissione della funzione ventricolare sinistra secondaria a cardiopatia ischemica. Tuttavia, nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con grave disfunzione ventricolare sinistra ad eziologia non ischemica, le prove a favore dell'efficacia dell'ICD sono meno solide. Infatti, i dati a supporto derivano da trial randomizzati controllati che hanno arruolato pochi pazienti, sottogruppi di studi più ampi o meta-analisi dei precedenti. Recentemente, il Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH) trial, che ha arruolato 1.116 pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico con grave disfunzione sistolica ventricolare sinistra non secondaria a cardiopatia ischemica, non ha evidenziato benefici derivanti dall'impianto dell'ICD sull'endpoint primario di mortalità per tutte le cause e ha ulteriormente messo in dubbio il suo impiego in questa categoria di pazienti. I bassi tassi di mortalità osservati, così come l'impiego di una migliore terapia dello scompenso cardiaco rispetto agli studi precedenti, possono in parte spiegare i risultati dello studio DANISH, che devono comunque fare riflettere sull'importanza della corretta selezione dei candidati all'impianto di ICD per la prevenzione primaria della morte cardiaca improvvisa.

La Morte Cardiaca Improvvisa (MCI) è definita dall'Organizzazione Mondiale della Sanità come una morte naturale, non traumatica, inaspettata e caratterizzata da improvvisa perdita di coscienza seguita dal decesso entro un'ora dall'esordio dei sintomi¹. Tale limite temporale viene convenzionalmente esteso a 24 ore nel caso la morte avvenga in assenza di testimoni¹.

Complessivamente, si stima che gli episodi di MCI si verifichino - in una percentuale che varia tra il 30% e il 50% -, in pazienti con una nota e significativa disfunzione ventricolare sinistra^{2,3}, indipendentemente dall'eziologia (ischemica o non ischemica). È altresì noto che, tra i pazienti affetti da scompenso cardiaco con grave riduzione della frazione d'eiezione, la percentuale di decessi attribuibili alla MCI è più alta nei soggetti paucisintomatici (pari al 64% nei pazienti in classe NYHA II arruolati nel trial MERIT-HF) e tende a diminuire con l'aumento della severità della sintomatologia clinica (pari al 33% nei pazienti in classe NYHA IV arruolati nel trial MERIT-HF)⁴. Nei pazienti affetti da scompenso cardiaco e/o cardiomiopatia dilatativa con grave disfunzione ventricolare sinistra, la MCI è spesso dovuta all'insorgenza di aritmie maligne tra cui la Fibrillazione Ventricolare (FV) e la Tachicardia Ventricolare (TV) sostenuta che degenera in FV. Tuttavia, l'insorgenza di bradicardie maligne e di attività elettrica senza polso può determinare la MCI in una percentuale non trascurabile di pazienti affetti da scompenso cardiaco avanzato⁵. Dal punto di vista fisiopatologico, l'insorgenza della MCI nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con grave disfunzione ventricolare sinistra è spiegabile richiamando i tre fattori determinanti l'aritmogenesi proposti da Philippe Coumel sul finire del secolo scorso⁶. Infatti, la presenza di tessuto miocardico rimodellato, talvolta ipertrofico, alternato ad aree più o meno estese di fibrosi, funge da substrato per l'insorgenza di fenomeni aritmici su cui possono agire diversi trigger pro-aritmogeni, come l'extrasistolia ventricolare (isolata o ripetitiva), le disonie e le alterazioni emodinamiche e/o ischemiche, molto frequenti in questa categoria di pazienti. Inoltre, l'alterato bilanciamento tra sistema nervoso simpatico e parasimpatico (con l'iperattivazione del primo e la soppressione del secondo) può modulare negativamente tali interazioni favorendo ulteriormente l'insorgenza di fenomeni aritmici maligni e potenzialmente fatali (fig. 1).

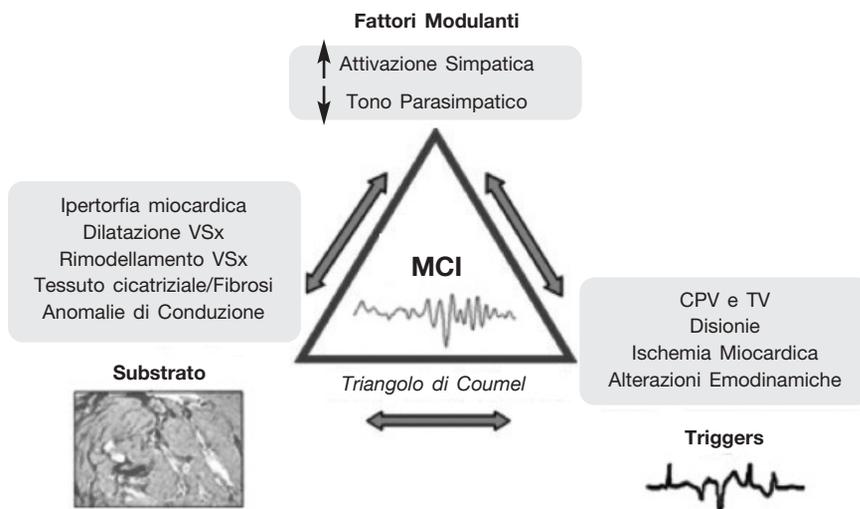


Fig. 1. Il triangolo dell'aritmogenesi proposto da Coumel è utile per descrivere i principali meccanismi fisiopatologici implicati nell'insorgenza della morte cardiaca improvvisa nel paziente affetto da scompenso cardiaco. MCI = Morte Cardiaca Improvvisa, VSx = Ventricolo Sinistro, CPV = Contrazione Prematura Ventricolare, TV = Tachicardia Ventricolare.

L'impiego dei farmaci antiaritmici nella prevenzione della MCI nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione è di limitata utilità: diversi studi hanno dimostrato che i farmaci di classe I aumentano il rischio di mortalità, mentre i farmaci di classe III, anche se tendenzialmente sicuri, non hanno evidenziato un impatto significativo sulla mortalità. Per tali motivi, il defibrillatore impiantabile (ICD), sviluppato negli anni '70 da Mirowski e Mower e testato per la prima volta nell'uomo nel febbraio del 1980, ha progressivamente preso piede per la prevenzione della MCI nei pazienti affetti da scompenso cardiaco con ridotta frazione d'eiezione. Le dimensioni contenute dei moderni ICD rendono possibile l'impianto di tali dispositivi in regione pettorale nel tessuto sottocutaneo dove vengono collegati con uno o più elettrocaterteri transvenosi endocavitari. Oltre a fornire supporto di pacing in caso di bradicardia, l'ICD è in grado di riconoscere e trattare le tachiaritmie maligne utilizzando l'overdrive pacing, la cardioversione e la defibrillazione. L'impatto sulla mortalità dell'ICD è stato dimostrato inizialmente in trial clinici randomizzati e controllati che hanno arruolato soggetti sopravvissuti a MCI (prevenzione secondaria) e che hanno comparato l'efficacia clinica dell'ICD con quella dei principali farmaci antiaritmici (e.g. *Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators [AVID]*, *Cardiac Arrest Survivor Hamburg [CASH]* e il *Canadian Implantable Defibrillator Study [CIDS]*)⁷. L'eziologia della cardiopatia sottostante nei pazienti arruolati in tali studi era, nella maggior parte dei casi, di natura ischemica. Più recentemente, trial clinici randomizzati e controllati hanno arruolato pazienti giudicati ad alto rischio di MCI a causa di una grave disfunzione ventricolare sinistra e sintomi da scompenso cardiaco senza pregressi eventi aritmici ventricolari maggiori (prevenzione primaria). In pazienti con pregresso infarto miocardico acuto determinante una grave riduzione della frazione d'eiezione ventricolare sinistra l'efficacia dell'ICD nel prevenire la MCI è stata dimostrata in diversi trial, come il *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT-I)*, il *Multicenter Un Sustained Tachycardia Trial (MUSTT)* e il *Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)*, che hanno evidenziato una riduzione relativa del rischio di mortalità per tutte le cause compresa tra il 28% e il 59%⁸. Sebbene i pazienti affetti da cardiomiopatia dilatativa ad eziologia non ischemica abbiano un rischio annuo di MCI all'incirca del 4%⁹, l'efficacia dell'ICD in prevenzione primaria, in questa specifica categoria di pazienti, sembrerebbe inferiore rispetto a quanto osservato nella cardiopatia ischemica¹⁰. Complessivamente, cinque studi prospettici randomizzati e controllati hanno testato l'ICD nella prevenzione primaria della MCI in pazienti affetti da cardiomiopatia non ischemica e le loro principali caratteristiche sono riassunte nella tabella I. I primi studi (i.e. *Cardiomyopathy Trial [CAT]* e *Amiodarone Versus Implantable Cardioverter Defibrillator Trial [AMIOVIRT]*), condotti su poco più di 200 pazienti affetti da cardiomiopatia non ischemica, non hanno dimostrato un significativo beneficio dell'ICD sull'endpoint primario di mortalità per tutte le cause^{11,12}.

Fino al 2016 il più grande studio prospettico randomizzato che ha arruolato esclusivamente pazienti affetti da cardiomiopatia a eziologia non ischemica è stato il *Defibrillator in Non-Ischemic Cardiomyopathy Treatment Evaluation (DEFINITE)* Trial, che ha randomizzato 458 pazienti con grave disfunzione ventricolare sinistra (cioè frazione d'eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$)

Tabella 1 - Trial clinici randomizzati controllati che hanno testato l'uso dell'ICD per la prevenzione primaria della MCI in pazienti affetti da cardiomiopatia ad eziologia non ischemica.

	CAT	AMIOVIRT	DEFINITE	SCD-HeFT	DANISH
Anno di pubblicazione	2002	2003	2004	2005	2016
Numero di pazienti arruolati	104	103	458	2521	1116
% pz con CMP non ischemica	100%	100%	100%	48%	100%
Età media (±DS)/mediana (RIQ)	52 (11)	59 (11)	58 (20-84)*	60 (51-68)	64 (56-72)
FE media (±DS)/mediana (RIQ)	24 (7)	23 (9)	21 (7-35)*	25 (20-30)	25 (20-30)
Comorbidità					
- Ipertensione	-	65 (63%)	-	1400 (55%)	348 (31%)
- Diabete mellito	-	35 (34%)	105 (23%)	767 (30%)	211 (19%)
Mortalità per tutte le cause					
Controllo vs. ICD	2 (4%) vs. 4 (8%)°	7 (14%) vs. 6 (12%)	40 (14%) vs. 28 (8%)	244 (29%) vs. 182 (22%)	131 (23%) vs. 120 (22%)
HR (95% CI)	-	-	HR 0.65 (0.40-1.06)	HR 0.77 (0.62-0.96)	HR 0.87 (0.68-1.12)
Mortalità per cause CV					
Controllo vs. ICD	1 (2%) vs 4 (8%)°	5 (10%) vs. 4 (8%)	26 (11%) vs. 12 (5%)	167 (20%) vs. 122 (15%)	95 (17%) vs. 77 (14%)
HR (95% CI)	-	-	-	HR 0.76 (0.60 - 0.95)	HR 0.77 (0.57-1.05)
Mortalità per MCI					
Controllo vs. ICD	0 vs. 0°	2 (4%) vs. 1 (2%)	14 (6%) vs. 3 (1%)	37 (5%) vs. 95 (11%)	46 (8%) vs. 24 (4%)
HR (95% CI)	-	-	HR 0.20 (0.06-0.71)	HR 0.40 (0.27-0.59)	HR 0.50 (0.31-0.82)

Legenda: CMP = CardioMioPatia; FE = Frazione d'Eiezione; CV = CardioVascolari; HR = Hazard Ratio; CI = Confidence Interval; DS = Deviazione Standard; RIQ = Range InterQuartile, ° = Follow-up a 1 anno, * = Range min - max.

e tachicardie ventricolari non sostenute all'impianto di ICD vs. terapia medica ottimizzata (rappresentata in circa l'85% dei pazienti da un ACE-inibitore e da un beta-bloccante)¹³. L'endpoint primario di mortalità per tutte le cause a un follow-up medio di 2.5 anni ha evidenziato solamente un trend di beneficio a favore dell'ICD senza raggiungere differenze statisticamente significative (mortalità a due anni pari all'8% nel braccio randomizzato ad ICD vs. 14% nel braccio randomizzato a terapia medica, $p=0.08$).

Altri dati a supporto dell'impiego dell'ICD in prevenzione primaria in questa tipologia di pazienti provengono dallo *Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT)*, che ha arruolato pazienti con severa disfunzione ventricolare sinistra sia ad eziologia ischemica (52%) sia ad eziologia non ischemica (48%)¹⁴. Il disegno dello studio prevedeva che pazienti in terapia medica ottimizzata venissero randomizzati in tre gruppi di trattamento: placebo vs. amiodarone vs. ICD. Dopo un follow-up mediano di 45.5 mesi, la mortalità globale era inalterata nel gruppo randomizzato ad amiodarone (HR = 1.06, 97.5% CI 0.86-1.30, $p=0.53$), mentre risultava significativamente ridotta nei pazienti sottoposti a impianto di ICD (HR = 0.77, 97.5% CI 0.62-0.96, $p=0.007$), con una riduzione assoluta del rischio del 7.2% a 5 anni se confrontata con il gruppo di controllo. Tra le analisi di sottogruppo pre-spezifcate nel disegno dello studio, l'efficacia dell'ICD in prevenzione primaria è stata anche testata nei pazienti con eziologia non ischemica: la riduzione della mortalità per tutte le cause era comparabile a quella osservata nell'intera popolazione arruolata nello studio (HR = 0.73, 97.5% CI 0.50-1.07, $p=0.06$) anche se non raggiungeva la significatività statistica.

Sulla base di queste evidenze, le recenti Linee Guida emanate dalla Società Europea di Cardiologia per il trattamento dei pazienti affetti da scompenso cardiaco raccomandano l'impianto dell'ICD per la prevenzione primaria della MCI in pazienti con eziologia non ischemica della cardiopatia di base con una classe di raccomandazione di tipo I ed un livello di evidenza B (mentre per i pazienti con eziologia ischemica della cardiomiopatia l'evidenza a supporto è considerata di qualità più elevata, livello A) se sintomatici (classe NYHA II-III) con severa disfunzione ventricolare sinistra (i.e. frazione d'eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) nonostante almeno 3 mesi di terapia medica ottimale¹⁵.

Tali raccomandazioni andrebbero tuttavia rivisitate alla luce dei risultati del *Danish Study to Assess the Efficacy of ICDs in Patients with Non-Ischemic Systolic Heart Failure on Mortality (DANISH)*, i cui risultati sono stati presentati al congresso della Società Europea di Cardiologia ad agosto del 2016¹⁶. In questo studio sono stati arruolati 1.116 pazienti affetti da scompenso cardiaco sintomatico con severa disfunzione sistolica ventricolare sinistra (i.e. frazione d'eiezione ventricolare sinistra $\leq 35\%$) non secondaria a cardiopatia ischemica (che è stata esclusa in quasi la totalità dei pazienti mediante coronarografia o, in alternativa, mediante TC coronarica o scintigrafia miocardica perfusionale). La presenza di extrasistolia ventricolare frequente o di pregressi episodi di tachicardia ventricolare non sostenuta, il cui impatto prognostico è variabile (fig. 2), non rappresentava un criterio di arruolamento (a differenza di quanto previsto in altri trial come l'AMIOVIRT o il DEFINITE). I pazienti inclusi nello studio sono stati randomizzati con modalità 1:1 ad impianto di ICD in corso di terapia medica ottimale vs. sola terapia medica ottimale. Al momento della randomizzazione non erano evidenti differenze significative tra i due bracci

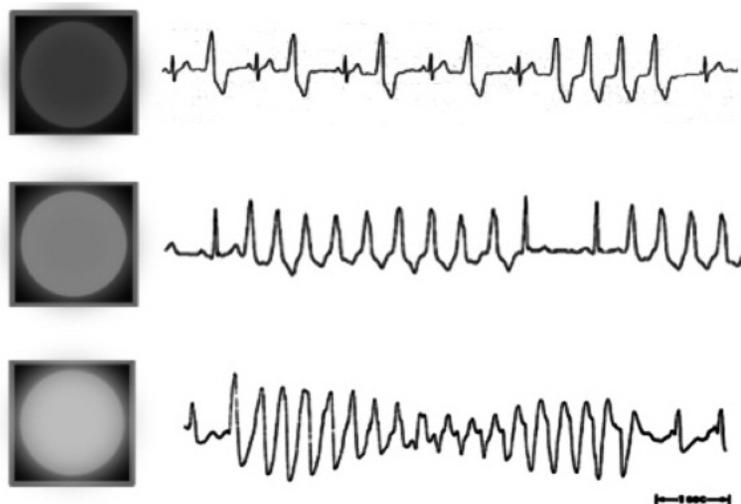


Fig. 2. Gli eventi ventricolari non sostenuti possono avere un significato prognostico profondamente diverso nel paziente con scompenso cardiaco. Le extrasistoli ventricolari non precoci, monomorfe e le tachicardie ventricolari non sostenute di breve durata e lente sono solitamente di natura benigna (grigio scuro); le tachicardie ventricolari non sostenute con insorgenza precoce, di maggior durata e frequenza possono essere potenzialmente pericolose (grigio medio), mentre sicuramente maligne sono le tachicardie ventricolari non sostenute rapide e polimorfe (grigio chiaro).

dello studio ed entrambi i gruppi erano trattati in maniera ottimale sia dal punto di vista farmacologico (97% in trattamento con ACE-I o ARB, 92% con beta-bloccante, 58% con antagonista recettoriale dei mineralcorticoidi) sia dal punto di vista interventistico elettrofisiologico (ben il 58% dei pazienti era portatore di un dispositivo di resincronizzazione cardiaca [CRT-P]).

Ad un follow-up mediano di 5.6 anni non sono state evidenziate differenze significative nell'endpoint primario dello studio (mortalità per tutte le cause) tra i pazienti che avevano ricevuto un ICD ed il gruppo di controllo (120 eventi [21.6%] vs. 131 eventi [23.4%], HR = 0.87, 95% CI 0.68-1.12, $p=0.28$, riduzione assoluta del rischio dell'1.8%). Anche nell'endpoint secondario di mortalità cardiovascolare non sono state evidenziate delle differenze significative tra i due gruppi (77 eventi [13.8%] vs. 95 eventi [17.0%], HR 0.77, 95% CI 0.57-1.05, $p=0.10$, riduzione assoluta del rischio del 3.2%) mentre l'occorrenza della MCI era significativamente ridotta tra i pazienti che ricevevano l'ICD rispetto al gruppo di controllo (24 eventi [4.3%] vs. 46 eventi [8.2%], HR 0.50, 95% CI 0.31-0.82, $p=0.005$, riduzione assoluta del rischio del 3.9%).

All'analisi per sottogruppi non sono state evidenziate differenze significative riguardo l'occorrenza dell'endpoint primario nelle diverse categorie considerate, con l'eccezione dell'età, dal momento che nei pazienti d'età inferiore ai 68 anni sottoposti a impianto di ICD è stata osservata una riduzione significativa della mortalità globale rispetto al gruppo di controllo (HR=0.64, 95% CI 0.45-0.90). Nell'interpretare i risultati del DANISH trial sono doverose alcune considerazioni:

- 1) in confronto ai precedenti studi che hanno valutato l'efficacia dell'ICD in prevenzione primaria, i tassi di mortalità osservati nel più recente studio so-

- no stati decisamente inferiori, riflettendo probabilmente l'impiego di una migliore terapia medica e l'efficacia della terapia di resincronizzazione biventricolare, non disponibile quando i primi trial dell'ICD in prevenzione primaria sono stati condotti; tuttavia, questi dati dimostrano anche che la prognosi dei pazienti affetti da scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica trattati in modo ottimale è probabilmente migliore di quanto comunemente ritenuto;
- 2) tenendo in considerazione il tasso di eventi inferiore rispetto all'atteso, è probabile che la dimensione campionaria dello studio DANISH sia stata insufficiente per dimostrare un beneficio dell'ICD sulla mortalità per tutte le cause; tuttavia occorre considerare che i pazienti arruolati in un trial clinico sono solitamente più giovani e caratterizzati da un minor numero di comorbidità rispetto a quanto comunemente osservato nella pratica: è pertanto probabile che il rischio di morire per una causa cardiovascolare rispetto a una causa non-cardiovascolare (su cui l'ICD non ha effetto) sia maggiore nel contesto di un trial clinico e non è escludibile che in tale contesto l'efficacia dell'ICD venga sovrastimata;
 - 3) l'esistenza di plurime cause che concorrono nel determinare la morte, specialmente nei soggetti più anziani, è sempre da tenere in considerazione nel momento in cui è necessario valutare la necessità di impiantare un ICD in prevenzione primaria; in altre parole, è possibile che il beneficio derivante dall'impianto di un ICD in prevenzione primaria sia minore nei pazienti più anziani, tipicamente caratterizzati da una notevole fragilità clinica e gravati da un elevato numero di comorbidità, che aumentano il rischio di morte per cause non cardiovascolari.

I risultati dello studio DANISH sono stati recentemente incorporati in una meta-analisi che ha raggruppato i risultati dei principali studi condotti sino ad ora per testare l'efficacia dell'ICD nella prevenzione primaria della MCI tra i pazienti con scompenso cardiaco ad eziologia non ischemica¹⁷. Considerando complessivamente 2.970 pazienti, l'ICD vs. la sola terapia medica era associato ad una riduzione relativa del rischio di morte per tutte le cause del 24% (HR = 0.76, 95% CI 0.62-0.94). Nello stesso studio, l'analisi congiunta dei risultati del DANISH trial con quelli del *Comparison of Medical Therapy, Pacing, and Defibrillation in Heart Failure (COMPANION) Study*¹⁸ sembra inoltre suggerire che l'ICD possa ridurre la mortalità anche nei pazienti candidati a terapia di resincronizzazione biventricolare.

In conclusione, i recenti risultati dello studio DANISH sottolineano l'importanza della corretta selezione dei candidati all'impianto di ICD per la prevenzione primaria della MCI e mettono in discussione, almeno in parte, le attuali conoscenze e convinzioni. Per la selezione dei candidati è imprescindibile soppesare potenziali rischi e benefici attesi dell'impianto dell'ICD considerando che nella prevenzione primaria della MCI i pazienti più anziani con eziologia non ischemica della cardiopatia di base sono probabilmente quelli che si giovano meno di tale strategia terapeutica. Le raccomandazioni incluse nelle attuali Linee Guida andranno auspicabilmente riviste alla luce di queste recenti osservazioni.

BIBLIOGRAFIA

- 1) *Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al.* Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44(6):1268-75
- 2) *Chugh SS, Reinier K, Teodorescu C, et al.* Epidemiology of sudden cardiac death: clinical and research implications. *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51(3):213-28
- 3) *Stecker EC, Vickers C, Waltz J, et al.* Population-based analysis of sudden cardiac death with and without left ventricular systolic dysfunction: two-year findings from the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(6):1161-6
- 4) Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353 (9169):2001-7
- 5) *Luu M, Stevenson WG, Stevenson LW, Baron K, Walden J.* Diverse mechanisms of unexpected cardiac arrest in advanced heart failure. *Circulation* 1989; 80(6): 1675-80
- 6) *Coumel P.* Cardiac arrhythmias and the autonomic nervous system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 1993; 4:338-355
- 7) *Connolly SJ, Hallstrom AP, Cappato R, et al.* Meta-analysis of the implantable cardioverter defibrillator secondary prevention trials. AVID, CASH and CIDS studies. Antiarrhythmics vs Implantable Defibrillator study. Cardiac Arrest Study Hamburg. Canadian Implantable Defibrillator Study. *Eur Heart J* 2000; 21(24):2071-8
- 8) *Hohnloser SH, Israel CW.* Current evidence base for use of the Implantable Cardioverter-Defibrillator. *Circulation* 2013; 128:172-183
- 9) *Grimm W, Christ M, Bach J, Müller HH, Maisch B.* Noninvasive arrhythmia risk stratification in idiopathic dilated cardiomyopathy: results of the Marburg Cardiomyopathy Study. *Circulation* 2003 Dec 9; 108(23):2883-91
- 10) *Theuns DA, Smith T, Hunink MG, Bardy GH, Jordaens L.* Effectiveness of prophylactic implantation of cardioverter-defibrillators without cardiac resynchronization therapy in patients with ischaemic or non-ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Europace* 2010 Nov; 12(11):1564-70
- 11) *Bansch D, Antz M, Boczor S, et al.* Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT). *Circulation* 2002; 105:1453-58
- 12) *Strickberger SA, Hummel JD, Bartlett TG, et al.* Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia – AMIO-VIRT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1707-12
- 13) *Kadish A, Dyer A, Daubert JP, et al.* Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *N Engl J Med* 2004; 350:2151-58
- 14) *Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al.* Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:225-237
- 15) *Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al.* The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2016; 37:2129-2200
- 16) *Kober L, Thune JJ, Nielsen JC, et al.* Defibrillator implantation in patients with nonischemic systolic heart failure. *N Engl J Med* 2016; 375:1221-30
- 17) *Golwala H, Bajaj NS, Arora G, Arora P.* Implantable cardioverter-defibrillator for non ischemic cardiomyopathy: an updated meta-analysis. *Circulation* 2016 [Epub ahead of print]
- 18) *Bristow MR, Saxon LA, Boehmer J, et al.* Cardiac-resynchronization therapy with or without an implantable defibrillator in advanced chronic heart failure. *N Engl J Med* 2004; 350:2140-50