

Indicatie richtlijn primaire preventie ICD plaatsing bij NICM 2023

Inhoud

1. Kaderstelling
2. Samenvatting aanscherping van de ESC richtlijnen (Nederland)
3. Inleiding
4. Algoritme voor diagnostiek, risicostratificatie en therapie voor primaire preventie ICD therapie bij NICM
5. Toelichting op de aanbevelingen
6. Referenties

Kaderstelling

In 2015 werd door het Zorginstituut Nederland (ZiN) het screeningsrapport over het zorggebied 'ziekten van het hart- en vaatstelsel' gepubliceerd. Daaruit werd onder meer het onderwerp Implanteerbare Cardioverter Defibrillator (ICD) geselecteerd voor verdere verdieping. Vanuit de door betrokken partijen ondersteunde gedachte dat de doelmatigheid van plaatsing van ICD's in belangrijke mate verbeterd kon worden, werd in de daarop volgende jaren in samenwerking met de beroepsgroep nader onderzoek verricht met als doel de identificatie van patiënten bij wie het plaatsen van een ICD geen toegevoegde waarde heeft (Do-It studie). De uitkomsten van de Do-It studie en de op basis daarvan ontwikkelde predictiemodellen werden echter, zowel door de beroepsgroep als door het ZiN, onvoldoende robuust geacht om te dienen als basis voor een nieuwe klinische leidraad.

Nadien hebben verdere verdiepende en aanvullende evaluaties, op basis van onder meer nieuw beschikbaar gekomen onderzoek, geleid tot hernieuwde discussie aangaande de indicatiestelling voor ICD's, in het bijzonder bij non-ischemische cardiomyopathieën (NICM) met verminderde linker ventrikelfunctie. Dit verdiepend onderzoek heeft geleid tot verschil van inzicht tussen het ZiN en de beroepsgroep. Op basis van de beschikbare literatuur stelt het ZiN dat, met uitzondering van een zeer beperkte subgroep, primaire preventie ICD implantatie voor deze patiëntengroep niet zinvol is. Hoewel de beroepsgroep onderschrijft dat verdere verfijning van de in 2022 aangepaste ESC richtlijn mogelijk is, is zij van mening dat het standpunt van het ZiN onvoldoende recht doet aan de complexiteit van de onderliggende materie, aangezien NICM een veelheid aan onderliggende oorzaken kent en de beschikbare literatuur onvoldoende uitsluitsel geeft over de optimale behandelwijze van deze subgroepen.

Het voorliggende document is tot stand gekomen na intensief overleg van de beroepsgroep met het ZiN over aanscherping van de ESC richtlijnen voor de Nederlandse patiëntenpopulatie. In dit document worden de ESC richtlijnen, daar waar mogelijk op basis van de huidige literatuur en interpretatie daarvan, verfijnd zonder de complexiteit van de onderliggende aandoeningen uit het oog te verliezen. De NVVC ondersteunt derhalve onverkort de invoering van deze indicatierichtlijn in de klinische praktijk. Overigens hecht de NVVC eraan te benadrukken dat deze indicatierichtlijn niet kan worden ingevoerd zonder een adequaat evaluatieprogramma, ten minste in de vorm van adequate registratie maar op onderdelen bij voorkeur in de vorm van prospectief gerandomiseerd onderzoek.

Deze indicatierichtlijn richt zich specifiek op de indicatiestelling voor ICD plaatsing bij patiënten met NICM en verminderde linkerventrikelfunctie. Indicaties voor ICD implantatie bij andere cardiomyopathieën zijn hier buiten beschouwing gelaten; in principe gelden voor patiënten met

hypertrofische cardiomyopathie, aritmogene rechterventrikel cardiomyopathie, sarcoïdose en primair elektrische aandoeningen de vigerende richtlijnen van de ESC.

Samenvatting van de aanscherping van de ESC richtlijnen (Nederland)

- A. De indicatie voor ICD implantatie dient tot stand te komen door afweging van het risico op kamer-aritmie én het risico op overlijden aan een niet-aritmische oorzaak.
- Bij hoog risico op overlijden aan niet-aritmische dood (hoog “competing risk”; 1-jaars overlijdensrisico > 35% op basis van de Heart Failure Meta-Score*) dient te worden afgezien van ICD implantatie.

* <http://www.hfmetascore.org>

- B. Ter diagnostiek en risicostratificatie dient bij NICM LGE-MRI analyse verricht te worden.

- C. Groep I: Niet-erfelijke NICM met chronisch hartfalen (NYHA II/III), LVEF <35% en OMT (volgens de meest recente ESC richtlijnen) voor minimaal 3 maanden

- Indien indicatie voor CRT (klasse I of IIA: QRS duur > 150ms of QRS duur > 130ms én LBTB)
 - CRT-P
 - Indien geen indicatie voor CRT:
 - Indicatie voor ICD bij:
 - LGE op cardiale MRI én
 - Geen hoog “competing risk”
- NB: NYHA klasse IV alleen als bridge-to-transplant

- D. Groep II: Erfelijke cardiomyopathie met LVEF <50%:

- *PLN* mutatie: ICD indicatie volgens risicomodel (p.Arg14del risk calculator, afkapwaarde >5% 5-jaars risico op SCD)
- *LMNA* mutatie: ICD indicatie conform risicomodel (LMNA-risk VTA calculator, afkapwaarde >5% 5-jaars risico op SCD)
- *FLNC* mutatie: ICD indicatie indien LVEF <45%, NSVT op holter
- *RBM20* en *DSP* mutatie

* Mutatie is, conform de ESC richtlijnen, gedefinieerd als een klasse IV of V pathogene variant.

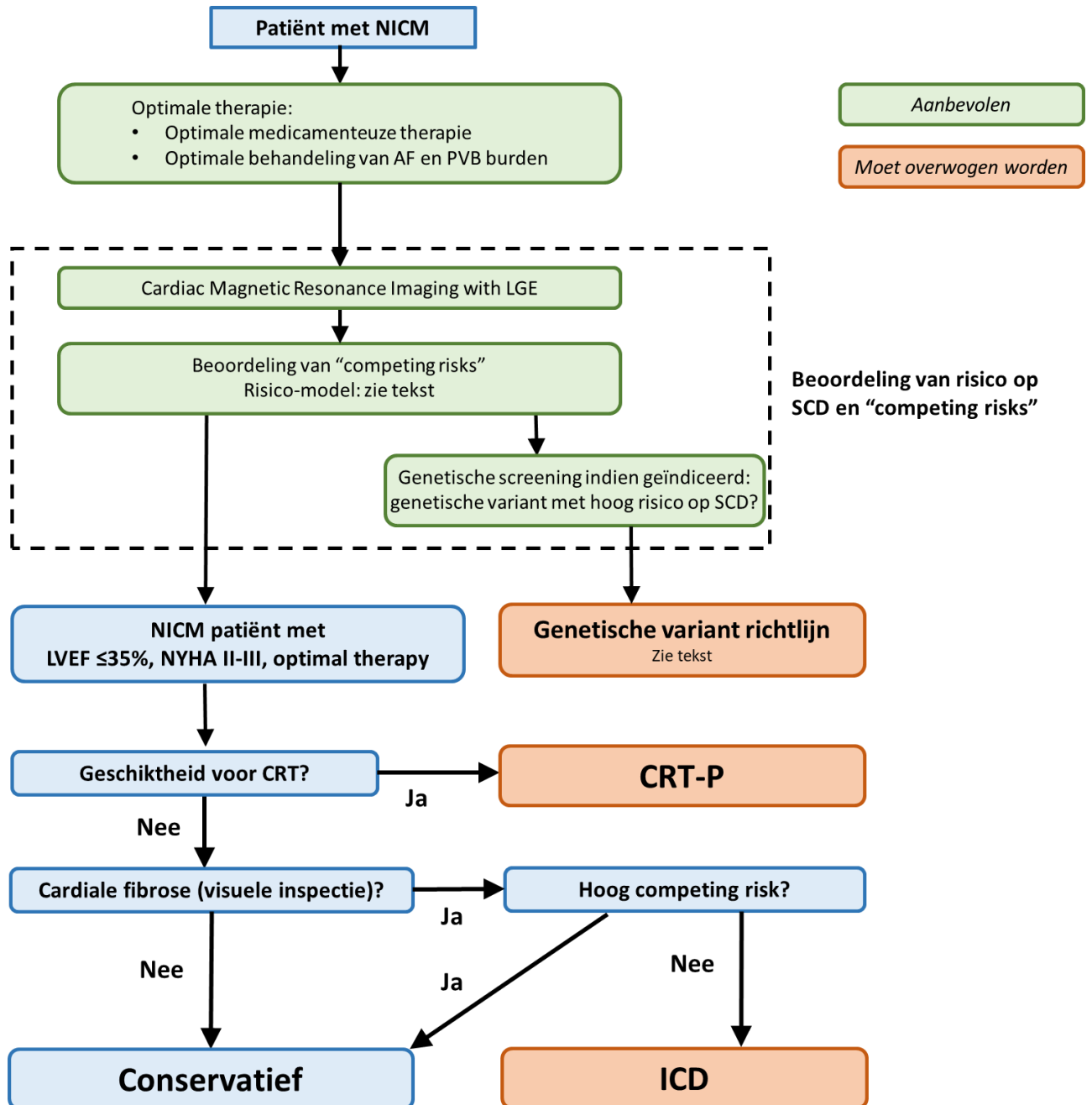
Inleiding

Patiënten met hartfalen en een verminderde ejectiefractie (HFrEF) hebben een verhoogd mortaliteitsrisico, waarbij progressie van hartfalen en ventriculaire aritmie de belangrijkste oorzaken van overlijden zijn.[1] Ter preventie van aritmisch overlijden adviseren internationale richtlijnen implantatie van een Implanteerbare Cardioverter-Defibrillator (ICD) voor symptomatische patiënten met een linker ventrikel ejectiefractie (LVEF) < 35% ondanks optimale medicamenteuze therapie, en met een levensverwachting met goede kwaliteit van > 1 jaar.[2,3] Voor patiënten met HFrEF op basis van ischemische cardiomyopathie zijn deze richtlijnen gebaseerd op meerdere gerandomiseerde klinische studies die overtuigend een verbeterde overleving laten zien.[4-7] Studies gericht op patiënten met HFrEF bij een niet-ischemische cardiomyopathie (NICM) laten echter minder eenduidige uitkomsten zien, en de aanbevelingen voor deze patiëntengroep berusten op meta-analysen.[3, 5-8] Risicostratificatie bij deze laatste patiëntengroep is uitdagend omdat –per definitie- NICM een breed scala aan etiologieën omvat.

Recente ontwikkelingen hebben echter geleid tot nieuwe inzichten en meer terughoudendheid met betrekking tot ICD implantatie bij NICM patiënten. Ten eerste is de medicamenteuze behandeling voor hartfalen in de afgelopen decennia sterk verbeterd, met als gevolg een belangrijke afname zowel van algemene mortaliteit als van SCD, en daarmee ook een afname van de effectiviteit van ICD plaatsing bij NICM. Ten tweede zijn in aanvulling op LVEF nieuwe risico-stratificatoren geïdentificeerd voor SCD bij NICM. Naast specifieke genetische varianten met een verhoogd aritmisch risico is ook aangetoond dat meer algemeen LGE-MRI aritmisch risico voorspelt. Ten derde is het concept “competing risks” meer uitgewerkt en zijn comorbiditeiten geïdentificeerd die de kans op niet-aritmische dood doen toenemen (onder meer leeftijd, nierfunctie, diabetes mellitus en longlijden). Tenslotte is, deels door de Do-It studie, meer aandacht ontstaan voor complicaties van ICD-therapie.

Het effect van deze ontwikkelingen is zichtbaar in de meest recente ESC richtlijnen, waarbij aanbevelingen voor ICD implantatie bij NICM patiënten minder strikt geworden zijn en meer ruimte bieden voor afweging van bovengenoemde factoren.[2,3] Een informele peiling onder Nederlandse cardiologen (NHRA congres november 2022) ondersteunde deze ontwikkeling en bood ruimte voor verdergaande verfijning. Deze indicatierichtlijn is daarvan de neerslag.

Algoritme voor diagnostiek, risicostratificatie en therapie voor primaire preventie ICD therapie bij patiënten met non-ischemische cardiomyopathie en verminderde linker ventrikelfunctie



Toelichting op de aanbevelingen

Zoals in de inleiding reeds beschreven heeft de geleidelijke verandering van inzicht met betrekking tot primaire preventie ICD implantatie van patiënten met NICM geleid tot recente aanpassing van de ESC richtlijnen.[2,3] Op instigatie van, en in samenwerking met het ZiN heeft voor Nederland verdere uitwerking van deze richtlijnen plaatsgevonden. De voorliggende Nederlandse indicatierichtlijn onderschrijft de ESC richtlijnen volledig, maar scherpt op basis van wetenschappelijk onderzoek op onderdelen de adviezen aan. Figuur 1 toont het algoritme voor risicostratificatie en primaire preventie van patiënten met NICM en een verminderde LVEF.

Diagnostiek en risico-stratificatie

NICM omvat een breed scala aan aandoeningen, met verschillende etiologie en ook verschillende prognose. Conform de ESC richtlijnen dient bij patiënten met NICM diagnostiek verricht te worden naar de onderliggende etiologie.[2,3] Naast de gebruikelijke evaluatie is daarbij genetische analyse aanbevolen bij patiënten met een verhoogd risico op een pathogene genetische variant: DCM in de familie, leeftijd < 50 jaar, geleidingsstoornissen dan wel pacemaker < 50 jaar.[3] Bovendien dient overwogen te worden om een Cardiale MRI met Late Gadolinium Enhancement (LGE-CMR) te verrichten voor onderzoek naar onderliggende etiologie, bepaling van de aanwezigheid van LGE en nauwkeurige bepaling van de LVEF.[3] De voorliggende richtlijn beveelt aan voor iedere patient een LGE-MRI te laten verrichten (Aanscherping van de ESC richtlijn van klasse IIa -> klasse I).

Individuele risicostratificatie van de patiënt met NICM dient te bestaan uit een inschatting van het risico op aritmisch overlijden (op basis van bovenstaande), maar daarnaast dient inzicht verkregen te worden in het risico op niet-aritmisch overlijden. In het algemeen kan gesteld worden dat bij patienten met een hoog risico op overlijden aan niet-aritmische dood ("competing risk"; o.a. gevorderde leeftijd, nierfunctie stoornis, diabetes, , atriumfibrilleren, COPD) overwogen dient te worden om af te zien van ICD implantatie. Vermeldenswaard is dat meerdere recente studies geen mortaliteitsvoordeel zien van ICD implantatie bij niet geselecteerde NICM patiënten ouder dan 70 tot 75 jaar.[8, 9]

De ESC richtlijnen wegen "competing risks" mee met de stelling dat alleen "*Patients who have an expectation of good quality survival >1 year*" in aanmerking komen voor ICD implantatie. In de huidige richtlijn wordt deze stelling aangevuld met een gevalideerde klinische risico-score: de Heart Failure Meta-Score (<http://www.hfmetascore.org>). De HF Meta-Score werd recent ontwikkeld vanuit een meta-analyse van 72 studies (ruim 250.000 ICD patiënten), en berekent op basis van 12 pre-implantatie parameters het overlijdensrisico van een individuele patiënt. Validatie in meerdere separate cohorten toonde een goede voorspellende waarde, vergelijkbaar met of beter dan andere risico modellen.[1015] Hoewel geen algemeen geaccepteerde afkapwaarden beschikbaar zijn, toonde evaluatie van de HF Meta-Score in implantatie-databases van verschillende Nederlandse ziekenhuizen dat boven een 1jaars overlijdensrisico van 35% zelden of nooit een ICD geïmplantéerd wordt. De huidige richtlijn adviseert daarom niet te implanteren bij 1-jaars overlijdensrisico > 35%, waarmee dus gekozen wordt voor een afkapwaarde passend bij de huidige klinische praktijk. Eventuele verdere precisering van "competing risks" dient te gebeuren op basis van aanvullende gegevens verkregen uit het evaluatieprogramma van deze richtlijn.

Overigens dient risicostratificatie pas plaats te vinden na optimalisatie van de behandeling van hartfalen, inclusief eventuele behandeling van concomitante aritmie (PVC's, atriumfibrilleren).

Indicatie voor primaire preventie ICD implantatie bij NICM

Zoals hierboven reeds benoemd, dient de indicatie voor primaire preventie ICD implantatie voor iedere patiënt individueel gesteld te worden op basis van de afweging van de kansen op aritmisch- en nietaritmisch overlijden. Conform de ESC richtlijnen dient het besluit tot implantatie genomen te worden in overleg met en met instemming van patiënt, na zorgvuldige afweging van beschikbare gegevens. Daarbij dienen uitdrukkelijk de risico's en complicaties van ICD therapie te worden meegewogen en besproken.[2,3]

Aritmisch risico bij pathogene mutaties

Genetisch onderzoek en aanbevelingen voor behandeling hebben zich overwegend gericht op patiënten met DCM, het meest voorkomende subtype van NICM. Ongeveer 17-25% van de patiënten met DCM heeft een erfelijke oorzaak waarbij een pathogene variant kan worden gevonden.[16] Inmiddels zijn meer dan 50 genen geïdentificeerd die mono-genetisch zijn geassocieerd met DCM, maar het aritmisch risico wisselt sterk per pathogene mutatie. Op dit moment bestaan, in aanvulling op de gebruikelijke criteria voor ICD implantatie, voor een aantal specifieke genetische varianten aanvullende aanbevelingen. Voor twee van deze genetische varianten is een risico calculator beschikbaar: de Phospholamban (PLN) p.Arg14del variant die veel in Nederland voor komt (Nederlandse founder mutatie) [17], en de pathogene Lamine A/C mutaties [18]. Voor deze mutaties wordt ICD implantatie geadviseerd bij een 5-jaars risico op SCD > 5% (volgens de risico-calculator). Daarnaast worden Filamin C mutaties en RBM20 mutaties of pathogene DSP mutaties beschouwd als hoog aritmisch risico; voor de eerste groep wordt ICD implantatie geadviseerd bij een LVEF <45% én NSVT op een Holter [19,20], en bij de laatste bestaan op dit moment (nog) geen specifieke criteria [16].

Cardiale resynchronisatie therapie (CRT)

Ongeveer 35-50% van de patiënten met NICM en een LVEF <35% heeft geleidingsstoornissen die in aanmerking komen voor behandeling met CRT.[8, 12] CRT kan resulteren in significante verbetering van LVEF en reverse remodeling, waarmee zowel het mortaliteitsrisico als het risico op SCD belangrijk beïnvloed worden [21], en toevoeging van een defibrillator (CRT-D) aan een CRT pacemaker (CRT-P) mogelijk overbodig wordt. Hoewel nooit randomized controlled trials (RCT's) zijn verricht met als doel CRT-P met CRT-D te vergelijken, laten twee recente meta-analyses zien dat toevoeging van een defibrillator niet leidde tot verlaging van mortaliteit.[22,23]. Het merendeel van de studies opgenomen in de meta analyses dateert van enkele decennia geleden. Met de uitbreiding van het medicamenteuze arsenaal voor de behandeling van hartfalen en de daarmee gepaard gaande verdere daling van zowel aritmisch als non-aritmisch overlijden,[24] mag verwacht worden dat voor patiënten die geschikt zijn voor CRT de effectiviteit van een toegevoegde defibrillator in het algemeen niet significant zal zijn. Aangezien CRT-D implantatie leidt tot significant meer complicaties dan CRT-P implantatie [25] dient derhalve bij patiënten die in aanmerking komen voor CRT in het algemeen een CRT-P device te worden geïmplant. Alleen voor een zeer beperkte groep van patiënten, waarbij de verwachte benefit van CRT beperkt zal zijn (hoog percentage onbehandelbare PVC's) kan een CRT-D overwogen worden.

LVEF en myocardiale fibrose

LVEF is de traditionele risicofactor die het sterkst geassocieerd is met SCD, en de sleutelparameter ter beoordeling van geschiktheid voor ICD implantatie. [3] De specificiteit van LVEF voor de beoordeling van het aritmisch risico is echter beperkt omdat het ook gerelateerd is aan algemene (en dus nietaritmisch) overlijden. Recent onderzoek laat zien dat myocardiale fibrose, verkregen met LGE-MRI onderzoek, in NICM patiënten meer specifiek het risico op ventriculaire aritmie voorspelt. Myocardiale fibrose (visuele beoordeling) is aanwezig in ongeveer 45% van de patiënten met NICM, en kan het substraat vormen voor ventriculaire aritmie.[26,27] Meerdere grote prospectieve studies en een review (met 34 studies, 4554 patiënten) hebben laten zien dat myocardiale fibrose, onafhankelijk van LVEF, is geassocieerd met mortaliteit.[26,28-30] Bovendien bleek dat myocardiale fibrose, in tegenstelling tot LVEF, sterk geassocieerd was met het optreden van ventriculaire aritmie.[26,28] Onderzoek bij NICM patiënten met een relatief behouden LVEF (>40%) toonde een negen maal zo hoog risico op SCD bij de aanwezigheid van myocardiale fibrose.[29]

De laatste decennia is het absolute risico op overlijden en SCD bij NICM patiënten afgenomen door uitbreiding van bewezen effectieve medicamenteuze therapieën.[24] De relatief recente DANISH trial toonde een laag risico op SCD vergeleken met studies van 2 decennia eerder.[8] Bovendien werd in deze gerandomiseerde studie met 1116 patiënten geen mortaliteitsvoordeel gezien van ICD implantatie. De studie is echter bekritiseerd wegens het samenvoegen van twee behandelstrategieën (meer dan de helft van de patiënten kreeg een CRT device), waarmee uitspraken over de populatie met alleen een ICD indicatie relatief underpowered zijn. Andere recente (niet gerandomiseerde) studies laten in subgroep analyses wisselende effecten op mortaliteit zien, maar verschaffen geen informatie over myocardiale fibrose. [12,15,31] Vermeldenswaard is nog dat sinds de aangehaalde recente studies het therapeutisch arsenaal opnieuw is uitgebreid met bewezen effectieve middelen (Entresto, SGLT2 remmers), waarmee de mortaliteit verder wordt verlaagd.

Op basis van bovenstaande lijkt voor NICM patiënten zonder myocardiale fibrose een zodanig laag risico op SCD te bestaan dat geen voordeel te verwachten valt van ICD implantatie. patiënten met myocardiale fibrose hebben een hoger aritmisch risico; bij deze patiënten kan ICD implantatie overwogen worden, afhankelijk van de afweging met betrekking tot "competing risks".

Evaluatie programma

Met name voor deze laatste patiënten categorie (NICM met myocardiale fibrose) bestaat onzekerheid over nut en noodzaak van ICD implantatie. Maar ook voor de overige aanbevelingen in deze indicatierichtlijn bestaat, net als in de ESC richtlijnen, niet altijd een ondubbelzinnige onderbouwing. Zeker in de context van de snelle ontwikkelingen in de medicamenteuze behandeling van hartfalen blijft daarom continue evaluatie noodzakelijk. Voor deze evaluatie is tenminste een goede registratie vereist van de parameters die leiden tot een indicatiestelling, en dienen zowel patiënten waarbij een ICD geïmplanteed wordt als diegenen bij wie van implantatie wordt afgezien adequaat vervolgd te worden. Bij voorkeur dient evaluatie echter plaats te vinden in onderzoeksverband, zo mogelijk in een gerandomiseerde studie.

Referenties

1. Schultheiss, H.P., et al., *Dilated cardiomyopathy*. Nat Rev Dis Primers, 2019. **5**(1): p. 32.
2. McDonagh, T.A., et al., *2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure*. Eur Heart J, 2021. **42**(36): p. 3599-3726.
3. Zeppenfeld, K., et al., *2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death*. Eur Heart J, 2022. **43**(40): p. 3997-4126.
4. Bardy, G.H., et al., *Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure*. N Engl J Med, 2005. **352**(3): p. 225-37.
5. Bansch, D., et al., *Primary prevention of sudden cardiac death in idiopathic dilated cardiomyopathy: the Cardiomyopathy Trial (CAT)*. Circulation, 2002. **105**(12): p. 1453-8.
6. Kadish, A., et al., *Prophylactic defibrillator implantation in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy*. N Engl J Med, 2004. **350**(21): p. 2151-8.
7. Strickberger, S.A., et al., *Amiodarone versus implantable cardioverter-defibrillator: randomized trial in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy and asymptomatic nonsustained ventricular tachycardia--AMIOVIRT*. J Am Coll Cardiol, 2003. **41**(10): p. 1707-12.
8. Kober, L., et al., *Defibrillator Implantation in Patients with Nonischemic Systolic Heart Failure*. N Engl J Med, 2016. **375**(13): p. 1221-30.
9. Zabel, M., et al., *Clinical effectiveness of primary prevention implantable cardioverter-defibrillators: results of the EU-CERTICD controlled multicentre cohort study*. Eur Heart J, 2020. **41**(36): p. 3437-3447.
10. Alba, A.C., et al., *Predicting Survival in Patients With Heart Failure With an Implantable Cardioverter Defibrillator: The Heart Failure Meta-Score*. J Card Fail, 2018. **24**(11): p. 735-745
11. Theuns, D.A., *Application of the heart failure meta-score to predict prognosis in patients with cardiac resynchronization defibrillators*. Int J Cardiol, 2021. **330**: p. 73-79
12. Verstraelen, T.E., et al., *Development and external validation of prediction models to predict implantable cardioverterdefibrillator efficacy in primary prevention of sudden cardiac death*. Europace, 2021. **23**(6): p. 887-897.
13. Bilchick, K.C., et al., *Seattle Heart Failure and Proportional Risk Models Predict Benefit From Implantable CardioverterDefibrillators*. J Am Coll Cardiol, 2017. **69**(21): p. 2606-2618.
14. Lee, D.S., et al., *Clinical Risk Stratification for Primary Prevention Implantable Cardioverter Defibrillators*. Circ Heart Fail, 2015. **8**(5): p. 927-37.
15. Weber, D., et al., *Predicting defibrillator benefit in patients with cardiac resynchronization therapy: A competing risk study*. Heart Rhythm, 2019. **16**(7): p. 1057-1064.
16. Akhtar, M. and P.M. Elliott, *Risk Stratification for Sudden Cardiac Death in Non-Ischaemic Dilated Cardiomyopathy*. Curr Cardiol Rep, 2019. **21**(12): p. 155.
17. Verstraelen, T.E., et al., *Prediction of ventricular arrhythmia in phospholamban p.Arg14del mutation carriers-reaching the frontiers of individual risk prediction*. Eur Heart J, 2021. **42**(29): p. 2842-2850.
18. Wahbi, K., et al., *Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies*. Circulation, 2019. **140**(4): p. 293-302.
19. Ortiz-Genga, M.F., et al., *Truncating FLNC Mutations Are Associated With High-Risk Dilated and Arrhythmogenic Cardiomyopathies*. J Am Coll Cardiol, 2016. **68**(22): p. 2440-2451.
20. Gigli, M., et al., *Phenotypic Expression, Natural History, and Risk Stratification of Cardiomyopathy Caused by Filamin C Truncating Variants*. Circulation, 2021. **144**(20): p. 1600-1611.
21. Killu, A.M., et al., *Super-response to cardiac resynchronization therapy reduces appropriate implantable cardioverter defibrillator therapy*. Europace, 2018. **20**(8): p. 1303-1311.
22. Patel, D., et al., *Cardiac Resynchronization Therapy With or Without Defibrillation in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy A Systematic Review and Meta-Analysis*. Circulation-Arrhythmia and Electrophysiology, 2021. **14**(6).
23. Theuns, D.A., et al., *Implantable defibrillator therapy and mortality in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy: An updated meta-analysis and effect on Dutch clinical practice by the Task Force of the Dutch Society of Cardiology*. Neth Heart J, 2022.
24. Shen, L., et al., *Declining Risk of Sudden Death in Heart Failure*. N Engl J Med, 2017. **377**(1): p. 41-51.
25. Kirkfeldt RE, et al. Complications after cardiac implantable electronic device implantations: an analysis of a complete, nationwide cohort in Denmark. Eur Heart J. 2014 May;35(18):1186-94
26. Becker, M.A.J., et al., *The Prognostic Value of Late Gadolinium-Enhanced Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Nonischemic Dilated Cardiomyopathy: A Review and Meta-Analysis*. JACC Cardiovasc Imaging, 2018. **11**(9): p. 1274-1284.
27. Anderson, K.P., et al., *Myocardial electrical propagation in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy*. J Clin Invest, 1993. **92**(1): p. 122-40.
28. Klem, I., et al., *Relationship of LVEF and Myocardial Scar to Long-Term Mortality Risk and Mode of Death in Patients With Nonischemic Cardiomyopathy*. Circulation, 2021. **143**(14): p. 1343-1358.
29. Halliday, B.P., et al., *Association Between Midwall Late Gadolinium Enhancement and Sudden Cardiac Death in Patients With Dilated Cardiomyopathy and Mild and Moderate Left Ventricular Systolic Dysfunction*. Circulation, 2017. **135**(22): p. 2106-2115.

30. Guaricci, A.I., et al., *CarDiac magnEtic Resonance for prophylactic Implantable-cardioVerter defibrillAtor ThErapy in NonIschaemic dilated CardioMyopathy: an international Registry*. *Europace*, 2021. **23**(7): p. 1072-1083.
31. Schrage, B., et al., *Association Between Use of Primary-Prevention Implantable Cardioverter-Defibrillators and Mortality in Patients With Heart Failure: A Prospective Propensity Score-Matched Analysis From the Swedish Heart Failure Registry*. *Circulation*, 2019. **140**(19): p. 1530-1539.