

SI RIPROPONE IL PACEMAKER SENZA FILI (WIRELESS); DALL'ELETTROSTIMOLAZIONE ALLA SINCRONIZZAZIONE

F. Stazi

**UOC Cardiologia d'Urgenza
Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma.**

Abstract

La stimolazione leadless del ventricolo destro è ormai realtà, soprattutto in pazienti con indicazioni e caratteristiche cliniche ben precise, anche in assenza di studi randomizzati a sostegno del suo utilizzo. La riduzione dei costi dei dispositivi e il raffinamento degli algoritmi di sincronizzazione atrioventricolare ne sanciranno in futuro la maggiore diffusione.

La possibilità di avvalersi della tecnologia leadless anche per la terapia di resincronizzazione, invece, è al momento opzione promettente ma, in attesa di studi randomizzati dotati di casistiche robuste e follow-up adeguati, va considerata ancora come una terapia di nicchia, da limitare ai centri ad elevata specializzazione ed in pazienti in cui la resincronizzazione convenzionale sia stata impossibile o inefficace.

L'introduzione dell'elettrostimolazione cardiaca transvenosa nella metà dello scorso secolo ha segnato uno dei principali progressi della medicina moderna, consentendo un miglioramento della qualità di vita e, in molti casi, una riduzione della mortalità dei pazienti affetti da bradiaritmie. Nel corso degli anni la tecnologia è evoluta significativamente, consentendo l'impianto di dispositivi atti alla prevenzione della morte improvvisa (defibrillatori) ed alla cura dello scompenso (resincronizzazione, CRT), ma ciò nonostante tale terapia rimane ancora associata ad un rischio significativo di complicanze, fondamentalmente legate alla presenza degli elettrocateri e della tasca in cui si alloggia il dispositivo. Le complicanze a breve termine oscillano tra il 9.5 ed il 12.6% e sono causate principalmente dalla dislocazione degli elettrodi e, meno frequentemente, da ematoma della tasca, pneumotorace o tamponamento cardiaco. Le complicanze a lungo termine costituiscono un ulteriore 9% e so-

no causate da malfunzionamento degli elettrocaterteri, endocardite, ostruzione venosa, insufficienza tricuspidale grave, problemi della tasca (infezione, erosione della cute), richiedono spesso un reintervento e sono possibili cause di un aumento di morbidità e mortalità. L'unica possibile soluzione di tali problemi è nell'eliminazione delle due principali fonti di complicazioni: gli elettrocaterteri e la tasca. A tal fine sono stati sviluppati i cosiddetti pacemaker senza fili. Il primo (Nanostim) ha ricevuto il marchio CE nel 2013 ed è in attesa dell'approvazione da parte della FDA, il secondo (MICRA) è stato approvato dalla Commissione Europea nel 2015 e dalla FDA l'anno dopo.

Il presente

Entrambi i dispositivi vengono impiantati nella parete del ventricolo destro ove giungono, tramite un catetere, attraverso la vena femorale e la cava inferiore. Il Nanostim viene fissato tramite un meccanismo a vite, il Micra attraverso quattro dentini. Sia il Nanostim che il Micra pesano 2 grammi ma il primo è più lungo (41.4 mm) e stretto e può pertanto essere impiantato con una sheath 18 F mentre il secondo è più corto (25.9 mm) ma più largo e richiede una sheath da 23 F. Entrambi sono MRI Conditional, il Nanostim a 1.5 Tesla, il Micra anche a 3 Tesla. Tutti e due i dispositivi hanno la funzione rate responsive. La longevità prevista ai parametri nominali di stimolazione è di 15 anni per il Nanostim e di 12.5 per il Micra. Al momento, dato il limitato numero di anni intercorsi dai primi impianti, non è però possibile essere certi di tali stime. Il Nanostim interagisce con il programmatore della casa produttrice e mostra l'elettrogramma endocavitario, lo status del device e può essere programmato. Il Micra interagisce con il programmatore della casa produttrice, ha l'algoritmo dell'autocattura e fornisce dati sulla percentuale di stimolazione, evoluzione dell'ampiezza di sensing, della soglia e dell'impedenza di stimolazione.

I dati disponibili

Il Nanostim è stato valutato negli studi LEADLESS ¹, LEADLESS II ² e LEADLESS Observational Study ³. Il Micra nel Micra Transcatheter Pacing Study ⁴ e nel Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry ⁵, per un totale di circa 1.500 pazienti. Per entrambi i dispositivi il successo dell'impianto avviene nel 95-99% dei casi. La libertà da complicanze è del 94% per il Nanostim e del 96-98.5% per il Micra. A maggior rischio di complicanze procedurali, soprattutto perforazioni, sono gli anziani, le donne fragili, i soggetti con basso body mass index, i pazienti in terapia steroidea cronica, quelli sottoposti a plurimi riposizionamenti dell'elettrodo nel tentativo di trovare la posizione migliore e quelli in cui il dispositivo è impiantato in posizione apicale. Il meccanismo a vite del Nanostim sembra aumentare sia il rischio di perforazione che di dislocazione: un'eccessiva penetrazione della vite, infatti, aumenta il rischio della perforazione mentre un difetto di penetrazione incrementa la possibilità della dislocazione. Entrambi questi eventi, comunque, diminuiscono parallelamente al miglioramento dell'esperienza degli operatori. Le complicanze più frequenti, oltre alla già citata perforazione, sono di tipo vascolare a livello della sede d'ingresso del sistema (ematoma, dolore, pseu-

doaneurisma, fistola arterovenosa). Non vi sono confronti diretti tra i due dispositivi, però i tassi di complicanze all'impianto e la performance a 6 mesi sembrano simili, a parte la dislocazione acuta del device che finora è stata riportata solo con il Nanostim (1.1% nel LEADLESS II). Le misure elettriche di sensing, cattura ed impedenza sono usualmente buone e tendono a mantenersi stabili nel corso del tempo, al pari di quanto succede con i pacemaker transvenosi. Il valore della soglia all'impianto è importante in quanto ne predice l'evoluzione successiva. Con Micra, ad esempio, è necessario ottenere all'impianto valori di soglia $<2 \text{ V}/0.24 \text{ msec}$ ⁶.

Nel 2016 sono emersi dei problemi connessi con la batteria del Nanostim che hanno coinvolto il 2.4% di tutti i dispositivi fino a quel momento impiantati. Tali difetti hanno causato una longevità dei dispositivi coinvolti inferiore ai due anni. Nel 2017, a seguito di un altro difetto del dispositivo relato alle procedure di espianto, il Nanostim è stato rimosso dal mercato ed al momento, quindi, il Micra è il solo pacemaker leadless disponibile.

Confronto con i pacemaker tradizionali

Non sono disponibili confronti randomizzati tra pacemaker leadless e dispositivi transvenosi. In assenza di questi sono stati condotti dei confronti con gruppi storici. Nel MICRA TPS Trial ⁷ il dispositivo leadless è stato confrontato con un gruppo di controllo storico di 2.667 pazienti impiantati con pacemaker transvenosi, sia mono- che bi-camerale. Il tasso di complicanze maggiori è risultato del 4.0% nel gruppo Micra e del 7.6% nel gruppo di controllo (hazard ratio 0.52, 95% CI 0.35-0.77; $P = 0.001$). Tale riduzione si associava ad un calo del 47% del prolungamento del ricovero e dell'82% delle revisioni del dispositivo. Il massimo vantaggio con i leadless si ha nella riduzione delle complicanze tardive (>3 mesi dall'impianto). Il tasso di perforazioni cardiache/versamento pericardico, invece, è maggiore nei pacemaker leadless. Una meta-analisi ⁸ di 28 studi, comprendenti 60.744 soggetti impiantati convenzionalmente, ha infatti mostrato un'incidenza di perforazioni dello 0.82% contro l'1.6% degli studi con i nuovi dispositivi. Il rischio d'infezione con i leadless è senz'altro inferiore rispetto ai dispositivi tradizionali e, in aggiunta, sembra gestibile con la terapia antibiotica, senza dover ricorrere all'espianto del device.

La durata della procedura di impianto con i leadless è in genere più corta e la ripresa funzionale è più rapida. L'assenza della ferita comporta poi indubbi vantaggi estetici, oltre che la possibilità di riprendere precocemente la guida degli autoveicoli. Sono inoltre consentite quelle attività (esempio il golf o la caccia) che i pacemaker tradizionali rendono difficoltose.

Le indicazioni

In considerazione della capacità del dispositivo di stimolare solo la camera ventricolare l'indicazione principale risiede nella fibrillazione atriale con bassa risposta ventricolare. Il pacemaker leadless può comunque essere preso in considerazione anche in caso di blocchi AV parossistici, malattia del nodo del seno o sincope, in cui non sia attesa un'elevata percentuale di pacing. Altri casi in cui il leadless può essere la scelta migliore sono i pazienti ad alto rischio d'infezione sistemica o che hanno già sperimentato un'infezione di un dispositivo cardiaco impiantabile. Il pacing leadless, inoltre, è la sola possibi-

lità (eccetto l'accesso epicardico con le sue intrinseche difficoltà ad ottenere soglie basse e stabili) quando il sistema venoso centrale superiore è danneggiato, come nel caso di precedente impianto di pacemaker transvenoso, infezione di cateteri a permanenza, chirurgia toracica, radioterapia per tumori toracici o traumi. I nuovi dispositivi andrebbero poi fortemente considerati in caso di dialisi sia per risparmiare gli accessi venosi necessari per le fistole, sia perchè l'aumentato tasso di betteriemie transitorie durante la dialisi, può portare ad infezione ematogena degli elettrocateri. I pacemaker leadless, invece, sono meno prone a tali infezioni, probabilmente per le loro piccole dimensioni e per l'essere incapsulati all'interno della parete del cuore.

Estrazione ed esaurimento della batteria

I dati relativi all'estrazione di device cronicamente impiantati sono limitati ed assenti per dispositivi impiantati da più di 3 anni e provengono in gran parte dall'esperienza maturata con i Nanostim che sono andati incontro ad esaurimento precoce della batteria. La procedura sembra tuttavia sicura e fattibile, indipendentemente dalla durata dell'impianto e dal tipo di dispositivo utilizzato. La percentuale di successo della manovra sembra lievemente più alta con il Micra e tende a diminuire con l'aumentare della distanza temporale dall'impianto. Un confronto tra i due dispositivi non è corretto viste le significative differenze nel tempo all'estrazione degli studi riportati in letteratura, ma è possibile che il differente meccanismo di fissaggio dell'elettrodo renda più agevole la rimozione del Micra. Non sono state riportate perforazioni cardiache con nessuno dei due device. In caso di mancata rimozione è sempre possibile riprogrammare i dispositivi in modalità OOO ed abbandonarli all'interno della parete ventricolare, impiantandone uno nuovo in una differente posizione. Si stima infatti che, date le ridotte dimensioni del device, corrispondenti a meno del 2% del suo volume normale, il ventricolo destro possa ospitarne fino a tre senza conseguenze negative e ciò, alle previste longevità di circa 15 anni per dispositivo, dovrebbe garantire la copertura per tutta la spettanza di vita prevista per i soggetti sottoposti all'impianto di tali dispositivi.

Il futuro

Stimolazione VDD

Per ovviare alle limitazioni imposte dalla sola stimolazione VVI, il Micra è stato arricchito con un accelerometro tridimensionale capace di sentire la contrazione atriale e di permettere, conseguentemente, la stimolazione VDD, ossia di sincronizzare il pacing ventricolare con l'attività atriale. L'uso di un algoritmo dedicato scaricabile ha mostrato la sua efficacia, sia a riposo che durante cammino, nello studio MARVEL⁹ in cui, in acuto, la sincronia atrioventricolare passava dal 37.5% della stimolazione VVI all'80% di quella VDD. Il successivo MARVEL 2¹⁰ in 75 pazienti con blocco atrioventricolare persistente, ha confermato un aumento della sincronia atrioventricolare, dal 26.8 all'89.2%, passando dalla stimolazione VVI 50 a quella VDD. Tale percentuale si riduceva al 69.8% quando i pazienti erano in ortostatismo. Il 95% dei pazienti aveva comunque $\geq 70\%$ di coordinazione tra atrio e ventricolo. Non si

sono, inoltre, osservate pause o tachicardie indotte da oversensing atriale. È però da tenere presente che il sistema non permette di mantenere il sincronismo per frequenze cardiache maggiori di 105 bpm e quindi al momento non è la scelta ottimale nei soggetti giovani o comunque fisicamente attivi. Inoltre, l'algoritmo, a causa del suo elevato consumo energetico, è al momento solo scaricabile, per un uso temporaneo e non incorporato fisicamente nel dispositivo. È stato recentemente pubblicato un caso clinico¹¹ in cui il Micra impiantato in ventricolo destro è stato sincronizzato con un pacemaker transvenoso posizionato in atrio destro.

Stimolazione DDD leadless

Una stimolazione bicamerale (atrio e ventricolo) richiede la presenza di due dispositivi, uno impiantato nella parete atriale e l'altro in quella ventricolare, che siano capaci di dialogare tra di loro in tempo reale, mediante l'emissione e la ricezione di segnali. Al fine di assicurare una congrua longevità della batteria tale comunicazione deve richiedere un minimo consumo energetico. Bereuter¹² ha sperimentato nell'animale un prototipo del genere in cui il sangue e il miocardio costituiscono il mezzo di trasmissione dei segnali elettrici. Ognuno dei due dispositivi emette piccoli segnali di corrente alternata, che vengono trasmessi ai tessuti attraverso cui si propagano e vengono rilevati quasi simultaneamente dall'altro device, così da fornire una stimolazione sincronizzata atrioventricolare. Il consumo energetico sembra di modesta entità, circa lo 0.1% del consumo totale, e non tale, quindi, da ridurre significativamente la durata della batteria. La trasmissione del segnale non ha indotto aritmie né surriscaldamento dei tessuti. Il sistema deve ovviamente essere testato nell'uomo prima di poter esprimere ulteriori commenti al riguardo. Restano ancora da fugare, tra l'altro, i giusti timori legati al rischio di perforazione di una parete sottile come quella dell'atrio durante la procedura d'impianto.

Pacemaker leadless e defibrillatore sottocutaneo

In alcuni casi clinici è stata dimostrata la possibilità dell'uso combinato di un pacemaker leadless e di un defibrillatore sottocutaneo¹³. In particolare, il pacing del sistema di stimolazione viene correttamente interpretato dal defibrillatore, la contemporanea comunicazione dei due dispositivi coi rispettivi programmatori non interferisce con il loro corretto funzionamento; la comunicazione tra il pacemaker leadless ed il suo programmatore non induce fenomeni di oversensing nel defibrillatore sottocutaneo e, infine, lo shock erogato dal defibrillatore non ha modificato posizione e funzione del device leadless.

Leadless CRT

La CRT tradizionale ha una significativa percentuale di insuccesso, sia per l'impossibilità di posizionare il catetere destinato alla stimolazione epicardica del ventricolo sinistro sia per mancata risposta alla stimolazione. Tali aspetti negativi potrebbero essere superati dal ricorso alla stimolazione endocardica del ventricolo sinistro che offre i vantaggi di un'attivazione più fisiologica, dall'endocardio all'epicardio, e quindi più efficace, di una maggiore libertà nel posizionamento dell'elettrodo e dell'assenza di stimolazione del nervo frenico, una delle cause più frequenti di fallimento dell'impianto della CRT transvenosa.

Attualmente è in corso di avanzata sperimentazione una metodologia wireless di stimolazione endocardica del ventricolo sinistro mediante il sistema WISE-CRT. Tale sistema fornisce una stimolazione wireless trasmettendo energia acustica da un trasmettitore generatore di impulsi, impiantato sottocute, ad un elettrodo ricevitore, impiantato nella parete del ventricolo sinistro. Questo converte l'energia acustica in energia elettrica e la utilizza per il pacing. Il generatore di impulsi è costituito da una batteria e dal trasmettitore collegati tra loro via cavo. Il sistema WISE-CRT può essere impiantato con qualsiasi dispositivo capace di stimolare il ventricolo destro. La stimolazione biventricolare è ottenuta attraverso il sensing del segnale prodotto dal pacing del ventricolo destro operato dal device coimpiantato. Tale segnale viene utilizzato come trigger della stimolazione ventricolare sinistra. L'impianto del WISE-CRT è in due step successivi: nel primo il generatore è chirurgicamente impiantato in uno spazio intercostale, in genere tra il quarto e il sesto, lungo la linea parasternale; nel secondo l'elettrodo wireless è impiantato nella parete del ventricolo sinistro, dove viene fissato con un sistema di ancoraggio a barbe, per via transaortica retrograda o, in alternativa, mediante approccio transettale.

La fattibilità e la sicurezza del dispositivo sono stati valutati nel WISE-CRT (Wireless Stimulation Endocardially for CRT) Study ¹⁴ che ha arruolato 17 pazienti. In 7 di questi era precedentemente fallito l'incannulamento del seno coronarico, 2 non avevano avuto beneficio da una CRT convenzionale e, infine, 8 erano candidati ad upgrade, in quanto già portatori di pacemaker o defibrillatore. La procedura è riuscita in 13 dei 17 soggetti (76%) ed a 6 mesi tutti i 13 pazienti che erano stati impiantati erano vivi, sebbene 7 eventi avversi maggiori si fossero verificati in 6 pazienti (35%). A 6 mesi, per quanto riguardava la performance del sistema, il pacing ventricolare era rilevato nel 92% dei soggetti. In aggiunta, due terzi dei malati presentavano il miglioramento di almeno una classe funzionale ed un aumento significativo di almeno 6 punti della frazione d'eiezione del ventricolo sinistro. A causa, però, di un'alta (18%) incidenza di tamponamenti cardiaci periprocedurali, lo studio è stato precocemente interrotto dopo i primi 17 arruolamenti. È stato quindi messo a punto un dispositivo di generazione successiva, con l'aggiunta di un pallone sulla punta del catetere utilizzato per l'impianto dell'elettrodo del ventricolo sinistro, finalizzato ad indurre un minore traumatismo della parte ventricolare. Il nuovo sistema è stato testato nel SELECT-LV (Safety and performance of Electrodes implanted in the Left Ventricle) study ¹⁵: 35 dei 39 pazienti arruolati sono stati sottoposti alla procedura che è stata coronata da successo in 34 (94.4%). Non si è verificato nessun tamponamento cardiaco. Dopo 6 mesi il pacing biventricolare era ottenuto nel 93.9% dei pazienti e l'84.8% aveva presentato un miglioramento clinico. Nel corso di questo periodo di follow-up si sono osservati un ematoma della tasca, due casi d'infezione del dispositivo sottocutaneo ed in un paziente è stato rimosso il device. Attualmente è in corso il primo studio randomizzato, il SOLVE-CRT (Stimulation Of the Left Ventricular Endocardium for Cardiac Resynchronization Therapy in Non-Responders and previously Untreatable Patients) Study ¹⁶ mirato a valutare sicurezza ed efficacia del sistema in una coorte di 350 pazienti, che dopo l'impianto saranno randomizzati a stimolazione ON o OFF, al fine di valutare gli effetti della metodica sia sintomatologici che ecocardiografici.

Il WISE-CRT si è rivelato compatibile sia con i dispositivi di stimolazione ventricolare destra convenzionali che con il Micra¹⁷, e può pertanto permettere una vera terapia di resincronizzazione leadless. In un caso¹⁸ è stato associato anche il defibrillatore sottocutaneo.

Il WISE-CRT è un dispositivo interessante e ricco di potenzialità ma, al momento, ancora frenato da importanti limitazioni. Innanzitutto per ottenere un'ottimale stimolazione del ventricolo sinistro il trasmettitore deve riuscire a concentrare sull'elettrodo ricevente l'energia acustica prodotta. Una severa angolazione tra i due componenti del sistema, una distanza tra loro superiore a 10 cm o l'assenza di una buona finestra acustica (evento che si verifica in circa il 10% dei pazienti) tra i due dispositivi riduce pertanto l'efficienza del sistema. Inoltre, in soggetti con marcata dilatazione ventricolare può essere difficile posizionare l'elettrodo in alcuni segmenti della parete laterale del ventricolo, in quanto la delivery sheath al momento prevede un solo tipo di curva. Altro aspetto da considerare è il possibile rischio di eventi tromboembolici a seguito dell'impianto dell'elettrodo nella parete del ventricolo sinistro. Poiché il tasso di complicanze, anche gravi, non è trascurabile, per il momento la procedura è da limitare ai centri con maggiore expertise e avvalendosi sempre dello stand-by cardiocirurgico. Altro aspetto che necessita di un miglioramento tecnologico è l'impossibilità del dispositivo di determinare la percentuale di effettiva stimolazione biventricolare. Infine, bisogna considerare la possibilità di esaurimenti delle batterie in tempi diversi, con la conseguente necessità di multipli interventi di sostituzione.

Conclusione

La stimolazione leadless del ventricolo destro è ormai realtà, soprattutto in pazienti con indicazioni e caratteristiche cliniche ben precise, anche in assenza di studi randomizzati a sostegno del suo utilizzo. La riduzione dei costi dei dispositivi e il raffinamento degli algoritmi di sincronizzazione atrioventricolare ne sanciranno in futuro la maggiore diffusione.

La possibilità di avvalersi della tecnologia leadless anche per la terapia di resincronizzazione, invece, è al momento opzione promettente ma, in attesa di studi randomizzati dotati di casistiche robuste e follow-up adeguati, va considerata ancora come una terapia di nicchia, da limitare ai centri ad elevata specializzazione ed in pazienti in cui la resincronizzazione convenzionale sia stata impossibile o inefficace.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Reddy VY, Knops, Sperzel J et al. Permanent Leadless Cardiac Pacing Results of the LEADLESS Trial. *Circulation* 2014;129:1466-71
- 2) Reddy VY, Exner DV, Cantillon DJ et al. Percutaneous Implantation of an Entirely Intracardiac Leadless Pacemaker. *New Engl J Med* 2015; 373:1125-35
- 3) Sperzel J, Defaye P, Delnoy PP et al. Primary safety results from the LEADLESS Observational Study. *Europace* 2018; 20:1491-97
- 4) Reynolds D, Duray GZ, Omar R et al. A Leadless Intracardiac Transcatheter. Pa-

- cing System N Engl J Med 2016; 374:533-41
- 5) Roberts PR, Clementy N, Al Samadi F *et al.* A leadless pacemaker in the real-world setting: The Micra Transcatheter Pacing System Post-Approval Registry. *Heart Rhythm* 2017; 14:1375-79
 - 6) Piccini JP, Stromberg K, Jackson KP, *et al.* Long-term outcomes in leadless Micra transcatheter pacemakers with elevated thresholds at implantation: results from the Micra Transcatheter Pacing System Global Clinical Trial. *Heart Rhythm* 2017; 14:685-691
 - 7) Duray GZ, Ritter P, El-Charmi M, *et al.* Long-term performance of a transcatheter pacing system: 12-month results from the Micra transcatheter Pacing Study. *Heart Rhythm* 2017; 14:702-9
 - 8) Vamos M, Erath JW, Benz AP, Bari Z, Duray GZ, Hohnloser SH. Incidence of cardiac perforation with conventional and with leadless pacemaker systems: a systematic review and meta-analysis. *J cardiovasc Electrophysiol* 2017; 28:336-46
 - 9) Garweg C, Splett V, Sheldon TJ *et al.* behavior of leadless Av synchronous pacing during atrial arrhythmias and stability of the atrial signals over time. Results of the MARVEL evolve subanalysis. *Pacing Clin Electrophysiol* 2019; 42:381-387
 - 10) Steinwender C, Khelae SK, Garweg C *et al.* Atrioventricular Synchronous Pacing Using a Leadless Ventricular Pacemaker. Results From the MARVEL 2 Study. *J Am Coll Cardiol EP* 2020; 6:94-106
 - 11) Siroky GP, Bisht D, Huynh H *et al.* Synchronization of the new leadless transcatheter pacing system with a transvenous atrial pacemaker: A case report. *Heart Rhythm Case Reports* 2020; 6:899-902
 - 12) Bereuter L, Gysin M, Kueffer T *et al.* Leadless Dual-Chamber Pacing. A novel communication method for wireless pacemaker synchronization. *J Am Coll Cardiol Basic Trans Science* 2018; 3:813-823
 - 13) Tjong FVY, Brouwer TF, Smeding L *et al.* Combined leadless pacemaker and subcutaneous implantable defibrillator therapy: feasibility, safety and performance. *Europace* 2016; 18:1740-47
 - 14) Auricchio A, Delnoy PP, Butter C, *et al.* Feasibility, safety, and short-term outcome of leadless ultrasound-based endocardial left ventricular resynchronization in heart failure patients: results of the wireless stimulation endocardially for CRT (WiSE-CRT) study. *Europace* 2014; 5:681-688
 - 15) 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; 69:2119-29
 - 16) Singh JP, Abraham WT, Auricchio A *et al.* Design and rationale for the Stimulation Of the Left Ventricular Endocardium for Cardiac Resynchronization Therapy in non-responders and previously untreatable patients (SOLVE-CRT) trial. *Am Heart J* 2019; 217:13-22
 - 17) Carabelli A, Jabeur M, Jacon P *et al.* European experience with a first totally leadless cardiac resynchronization therapy pacemaker system. *Europace* 2021; 23:740-747
 - 18) Sidhu BS, Gould J, Porter B *et al.* Completely Leadless Cardiac Resynchronization Defibrillator System. *JACC: Clinical Electrophysiology* 2020; 6:588-589