

## PROTOCOLLO DI STUDIO

### TITOLO

# **Trial di intervento randomizzato controllato sull'uso di 25(OH) vitamina D in pazienti in emodialisi cronica.**

### BACKGROUND

Negli ultimi anni è emerso in grande evidenza come l'attivazione del VDR comporti azioni che vanno ben oltre il ben noto e classico effetto sulla secrezione paratiroidea e sul metabolismo minerale, estendendosi alla modulazione di importantissime funzioni cellulari coinvolte nei meccanismi proliferativi, immunomodulatori e regolatori della funzione cardiovascolare (1) (PMID: [19329830](#)). Ciò collima con dati osservazionali di associazione tra impiego di VDRA e migliore sopravvivenza osservata in vaste casistiche di pazienti uremici (2-5) (PMID: [12890843](#), [15728786](#), [16820797](#), [17021609](#)). Particolarmente importanti per queste funzioni "non-classiche" della vitamina D appaiono i precursori che vengono convertiti in vitamina D attiva ad opera di alfa-idrossilasi extra-renale, presente nelle cellule di alcuni tessuti e del sistema immunitario (6) (PMID: [8177981](#)). Tale formazione di vitamina D attiva condurrebbe, con meccanismo autocrino, all'espletamento di funzioni regolatorie cellulari attraverso l'attivazione/disattivazione di intere librerie genetiche delle medesime cellule, in risposta a stimoli ambientali di vario tipo (7) (PMID: [19494615](#)). Questi presupposti teorici sono in perfetta concordanza concettuale con quanto emerge da studi osservazionali che rilevano la presenza di una significativa associazione tra livelli circolanti di 25-OH-vitD e sopravvivenza, sia in pazienti con NC che nella popolazione generale (8, 9) (PMID: [16546242](#), [18843258](#)). Tali osservazioni hanno portato a far considerare i livelli circolanti di 25-OH-vitD un importante indicatore non solo dello stato nutrizionale della vitamina D ma anche di efficienza delle funzioni non-classiche. Cioè di quelle funzioni connesse con i meccanismi autocrini, di cui la 25-OH-vit D rappresenta il principale precursore e la migliore sopravvivenza la più auspicabile conseguenza. Per questo motivo si va affermando con sempre maggior vigore la consapevolezza che la vitamina D possa essere somministrata nei pazienti con NC con due finalità ben distinte e talora disgiunte: curare l'iperparatiroidismo con VDRA (possibilmente con il minore impatto negativo sul metabolismo minerale) e supplementare il deficit di 25-OH-vitD, deficit molto diffuso tra tali pazienti, obiettivo conseguibile anche con la somministrazione di precursori (10, 11) (PMID: [18579534](#), [18593741](#)).

La frequenza con cui il deficit di 25-OH-vitD circolante si manifesta nei pazienti in emodialisi è così elevato da indurre gli estensori delle linee guida KDIGO a consigliarne il dosaggio dei livelli circolanti nei pazienti con malattia renale cronica, sia in terapia conservativa sia in trattamento dialitico (12) (PMID: [19644521](#)). D'altro canto la supplementazione terapeutica con 25-OH-vitD o altri precursori è una pratica da tempo molto diffusa in altre patologie, come la osteoporosi ed è una pratica che, se adeguatamente condotta e correttamente monitorata, presenta bassi rischi per i pazienti.

Malgrado questi presupposti, è da sottolineare la mancanza di studi di intervento randomizzati controllati che evidenzino un effetto benefico sulla sopravvivenza e sulla morbilità cardiovascolare della supplementazione con 25-OH-vitD, o altri precursori, in pazienti in pazienti con malattia renale cronica.

## SCOPI

Lo studio prospettico di intervento, randomizzato controllato a due bracci di trattamento (assunzione orale di 25-OH-vitD vs non assunzione orale di 25-OH-vitD) viene effettuato in pazienti in emodialisi cronica da meno di 3 anni, affetti da iperparatiroidismo, per valutare eventuali vantaggi derivanti dalla somministrazione di 25-OH-vitD su un indicatore di esito composito rappresentato da

- **infarto acuto del miocardio non fatale, o**
- **ictus non fatale, o**
- **infarto acuto del miocardio fatale, o**
- **ictus fatale, o**
- **morte improvvisa cardiaca, o**
- **morte da altra causa (eccetto quella traumatica o accidentale) .**

Tale valutazione verrà effettuata in un periodo di osservazione di tre anni durante il quale è possibile in entrambi i bracci l'uso libero e senza vincoli di protocollo di vitamine D attive (calcitriolo o paracalcitolo) e/o calcimimetici, nonché di fosforochelanti mirati al conseguimento dei target di calcemia, fosforemia e PTH suggeriti dalle linee guida KDIGO.

## CARATTERISTICHE GENERALI

- Studio multicentrico italiano randomizzato controllato non in cieco.
- Confronto tra due bracci di trattamento (assunzione orale di 25-OH-vitD vs non assunzione orale di 25-OH-vitD)
- Durata del periodo di osservazione: 3 anni.
- End point-primario composito rappresentato dall'insorgenza di uno dei seguenti: infarto acuto del miocardio non fatale, ictus non fatale, infarto acuto del miocardio fatale, ictus fatale, morte improvvisa cardiaca, morte da altra causa (eccetto quella traumatica o accidentale)
- Dosaggio di: fibrinogeno, PCR, emocromo, assetto ferrico e lipidico (inizio e fine studio)
- Dosaggio di: PTH, calcemia, fosforemia, e albuminemia (inizio e fine studio + monitoraggio trimestrale); per calcemia e fosforemia è previsto un controllo mensile nel primo trimestre
- Dosaggio della fosfatasi alcalina totale (inizio e fine studio + monitoraggio semestrale)
- Dosaggio dei livelli circolanti di 25-OH-vitD (inizio studio e fine studio + monitoraggio due volte l'anno, ogni mese di febbraio ed settembre)
- Utilizzo di farmaci in commercio di uso consolidato e diffuso, con basso rischio clinico.
- Libero uso (senza vincoli di protocollo) per calcitriolo, paracalcitolo, calci mimetici e fosforochelanti., mirati al conseguimento dei target KDIGO
- Studio no-profit

## END-POINTS

### End-point primario:

- indicatore di esito composito rappresentato da uno dei seguenti: infarto acuto del miocardio non fatale, ictus non fatale, infarto acuto del miocardio fatale, ictus fatale, morte improvvisa cardiaca, morte da altra causa (eccetto quella traumatica o accidentale)

### End-points secondari:

- mortalità da causa non cardiovascolare (eccetto quella traumatica o accidentale)
- mortalità da causa cardiovascolare (infarto acuto del miocardio, ictus, morte improvvisa cardiaca)
- frequenza di episodi non fatali di infarto acuto del miocardio e/o di ictus
- frequenza di episodi di ipercalcemia durante lo studio (calcemia > 10.5 mg/dl)
- frequenza di episodi di iperfosforemia durante lo studio (fosforemia > 5.5 mg/dl)
- frequenza di rientro in target dei livelli circolanti di 25-OH-vitD (> 30 ng/ml)
- frequenza di episodi di incremento oltre la soglia dei 100 ng/ml dei livelli circolanti di 25-OH-vitD
- frequenza di riduzione posologica della terapia con VDRA (calcitriolo o paracalcitolo)
- frequenza di riduzione posologica della terapia con calci mimetico
- frequenza di riduzione posologica della terapia con fosforochelanti
- frequenza di paratiroidectomia

L'associazione della morte da ogni causa (eccettuata quella accidentale e/o traumatica) con hard outcomes cardiaci cardiovascolari, a costituire l'end-point primario composito, è giustificata dalla presenza in letteratura scientifica di studi osservazionali che rilevano un significativo effetto protettivo della assunzione di vitamina D su outcomes sia cardiovascolari che non cardiovascolari.

Per la scelta degli outcomes cardiovascolari da includere nell'end-point primario, si è scelto di fare esclusivo riferimento a quelli che sono usualmente definiti gli hard end-points cardiovascolari, così come indicato e suggerito dalla letteratura concernente più recente (13) ([PMID: 20082924](#)).

I criteri di definizione degli eventi, da utilizzare per la loro validazione, sono riportati nel paragrafo "VALIDAZIONE DEGLI EVENTI" (v. oltre)

## **CENTRI PARTECIPANTI**

Possono partecipare allo Studio:

- Centri che effettuino **routinariamente, per il normale monitoraggio clinico dei loro pazienti**, gli esami di laboratorio non opzionali inclusi nella scheda elettronica di raccolta dati (CRF.xls): *PTH, calcemia, fosforemia, fosfatasi alcalina totale, albuminemia, fibrinogeno, proteina C reattiva, emocromo, sideremia, transferrina, ferritina, colesterolemia totale e trigliceridi*.
- Centri che abbiano il supporto informatico per la compilazione e l'invio mail delle schede raccolta dati (serve computer, software Office Excel, connessione Internet)
- Centri in cui sia possibile eseguire il dosaggio della 25(OH) vitamina D

I centri partecipanti aderiranno sulla base di una richiesta scritta redatta dal Responsabile del Centro che è tenuto ad individuare un referente ed a fornire il numero di pazienti eleggibili.

Il responsabile ed il referente dovranno comunicare per posta elettronica: esatta denominazione della istituzione di appartenenza, recapito telefonico mobile ed indirizzo email. Dovranno inoltre impegnarsi a comunicare ogni variazione di recapito per la durata dello studio.

A questo punto verrà fornita documentazione per il comitato etico e per il consenso informato.

## **CONSENSO INFORMATO E COMITATO ETICO.**

Necessario il consenso informato secondo le vigenti indicazioni internazionali della Dichiarazione di Helsinki.

Necessaria l'approvazione d autorizzazione del comitato etico.

## **CLINICAL RESEARCH ORGANIZATION (CRO)**

1. Avrà i contatti con i Comitati dello Studio (Steering Committee, Event Validation Committee) e gestirà il kick-off meeting
2. Gestirà l'invito ai Centri e la raccolta delle adesioni
3. Appronterà idonea CRF (in formato elettronico) compilabile online
4. Avrà la piena gestione della randomizzazione
5. Avrà ogni necessario contatto (telefonico, postale, mail) con i Centri partecipanti
6. Avrà i necessari contatti con le Amministrazioni ospedaliere, i Comitati etici e le Autorità regolatorie, inclusa la gestione del sito AIFA (in interazione con l'Amministrazione Ospedaliera interessata).
7. Fornirà Helpline clinica (in interazione con il Coordinatore) e tecnica
8. Gestirà la parte burocratica dovuta ad eventuali avventi avversi, come da normativa vigente
9. Si farà carico del monitoraggio
10. Ordinerà i dati raccolti, depurandoli nel miglior modo possibile da incongruità derivanti da cattiva raccolta dati, in un datafile excel.
11. Gestirà il writing committee

## PAZIENTI

Saranno arruolabili **pazienti in emodialisi cronica da meno di tre anni**.

### Criteri di elegibilità:

- età > 18 anni
- in emodialisi cronica da non più di tre anni consecutivi
- con livelli circolanti di PTH 2-9 volte i livelli massimi previsti dal laboratorio
- con ipovitaminosi D, intesa come livelli circolanti di 25-OH-vitD < 30 ng/ml

### Criteri di esclusione:

- precedente dialisi peritoneale o trapianto renale
- gravidanza ed allattamento

I Centri dovranno comunicare i pazienti arruolabili entro due settimane dall'assenso del Comitato etico

## ANALISI STATISTICA

I dati relativi alla sopravvivenza saranno stimati, con analisi intention to treat, attraverso modelli statistici "time to event" applicando il metodo Kaplan-Meier, utilizzando il "log-rank" test per confrontare la sopravvivenza tra i due bracci di studio.

Il test statistico del Chi-square sarà invece utilizzato per valutare comparativamente gli end-points secondari rappresentati da frequenze.

## POWER AND SAMPLE SIZE

### **Sample size: 524 pazienti (242 pazienti per braccio)**

Il sample size è stato calcolato per l'end-point primario (logrank test) considerando una proportion surviving nel gruppo di controllo di 0.54 a tre anni (calcolato in base al tasso annuale di mortalità 2008 del registro lombardo di dialisi e trapianto, che è stato del 15.3%), per detectare un effect size di 0.66, ad un livello di significatività di 0.05 (test a due code), con un power 0.80 ed un withdrawal del 10% (scelto in base all'analisi intention to treat che si intende impiegare). Sono calcolati 188 eventi nei tre anni di osservazione.

## RANDOMIZZAZIONE

La randomizzazione sarà centralizzata.

L'assegnazione dei casi ai due bracci di trattamento avverrà casualmente con utilizzo di apposito software per la randomizzazione.

Verrà impostata una procedura di randomizzazione 1:1 stratificata per centro ed a blocchi per:

- età (< 65 anni e ≥ 65 anni)
- precedente assunzione di 25-OH-vit D (si e no).
- Tecnica di dialisi (emodialisi standard e tecnica emodiafiltrativa).

### **Ogni Centro Partecipante avrà un numero uguale di pazienti randomizzato nei due bracci**

Verrà generato un adeguato report di dettaglio sull'allocation concealment .

## BRACCI DI STUDIO

I pazienti verranno seguiti in due bracci:

### Braccio A:

Numerosità campionaria: 262casi.

Farmaco test: **25-OH-vitamina D per os** (somministrato open label)

Somministrazione del farmaco test: a fine dialisi ed in presenza del medico o infermiere.

Posologia del farmaco test: 40 mcg/dialisi (equivalenti a VIII gtt di didrogyl) Questa posologia fa riferimento a dati di letteratura PMID 18724068 e PMID 18579534.

Vitamina D attiva (calcitriolo o paracalcitolo) e/o calcimimetici: possono essere somministrati sulla base dell'intenzione di ottenere il target di PTH previsto dalle linee-guida KDIGO (stabilmente 2-9 volte il limite massimo di laboratorio). Strategie posologiche o di associazione saranno libere.

Fosforochelanti possono essere somministrati sulla base dell'intenzione di ottenere il target di calcemia e fosforemia previsti dalle linee-guida KDIGO (entro il range di valore normale di laboratorio). Fosforochelanti contenenti calcio o alluminio potranno essere somministrati con le cautele della buona pratica clinica e sulla base dei suggerimenti delle linee guida KDIGO 2009.

Il contenuto di calcio nel dialisato potrà essere compreso tra 1.25 e 1.50 mmol/L.

### Braccio B:

Numerosità campionaria: 262 casi.

Caratteristiche uguali al braccio A, ad eccezione del fatto che **NON** viene somministrato farmaco-test (25-OH-vitamina D per os) per tutta la durata dello studio

## CRITERI DI INTERRUZIONE DEL FARMACO-TEST

- a) Ipercalcemia stabile ( $\geq 11.5$  mg/dl), malgrado ogni adeguato intervento (sospensione di sali di calcio, dieta, riduzione del calcio nel dialisato, eventuale impiego di calci mimetici)
- b) Livelli di 25-OH-vitD  $> 100$  ng/ml
- c) Trasferimento ad altro Centro
- d) Rifiuto del paziente a continuare lo studio
- e) Eventi avversi seri scaturiti dal farmaco test

I pazienti con sospensione del farmaco-test ai punti a) e b) continueranno a far parte dello studio e saranno inclusi nell'analisi intention to treat.

I pazienti con sospensione del farmaco-test ai punti c), d) e e) saranno considerati drop-out con perdita al follow-up alla data della sospensione.

## PAZIENTI CHE DURANTE LO STUDIO VADANO INCONTRO A PARATIROIDECTOMIA, TRAPIANTO RENALE O PASSAGGIO A DIALISI PERITONEALE

Per tali pazienti la prosecuzione del trattamento con 25-OH-vitD resta opzionale ed affidata al contesto clinico ed alla politica di Centro. Il dato va comunque registrato nella scheda esiti della CRF.

Il paziente continua comunque ad essere considerato incluso nello studio e sottoposto ad osservazione sino a completamento dello studio, ad esito o a perdita al follow-up.

## EVENTI AVVERSI SERI

Sono eventi avversi seri quelli scaturiti da farmaco test o da altra terapia in atto che:

- siano fatali ed oggettivamente attribuibili alla terapia in corso
- mettano in serio e reale pericolo di vita (es. shock anafilattico, fibrillazione ventricolare)
- determinino inabilità permanente o temporanea significativa
- richiedano ospedalizzazione o prolunghino significativamente una ospedalizzazione
- provochino anomalie congenite

In caso di evento avverso serio le azioni da compiere sono:

- 1) avvisare il clinical monitor telefonicamente, 2) compilare un apposito modulo di segnalazione (SAE) entro 24 ore da quando se ne viene a conoscenza, 3) registrare il drop-out .

## SICUREZZA PER IL PAZIENTE

Il farmaco test è fornito di Autorizzazione all'Immissione in Commercio in Italia da molti anni ed ha un profilo di rischio molto basso. E' un farmaco da tempo in diffuso uso nella terapia della osteoporosi e in scheda tecnica (scheda riassuntiva delle caratteristiche del prodotto depositata presso L'Agenzia Italiana del Farmaco AIFA) trova specifica indicazione anche nella "osteodistrofia renale ed emodialisi", cioè nella categoria di pazienti in studio.

Inoltre si tratta di un farmaco per il quale, si recita in scheda, "alle dosi terapeutiche consigliate e con le precauzioni d'uso e le avvertenze di cui ai rispettivi punti, non sono stati segnalati sino ad oggi effetti indesiderati". Per questo motivo nello studio particolare attenzione è stata riservata alle precauzioni d'uso ed avvertenze indicate in scheda tecnica. Le posologie previste dallo studio sono considerevolmente più basse di quelle indicate in scheda. Inoltre, durante lo studio, è previsto uno stretto monitoraggio laboratoristico per tenere costantemente sotto controllo i parametri maggiormente indicativi di sovradosaggio del farmaco in pazienti in emodialisi. Tale monitoraggio è ispirato da linee guida internazionali. (linee guida KDIGO) (12). In ogni caso gli effetti del sovradosaggio sono definiti in scheda tecnica reversibili in 2-4 settimane.

## SCHEDA RACCOLTA DATI CRF

Vedere file allegato (CRF.xls)

- Include dati raccolti ad inizio studio (entro 15 giorni dalla randomizzazione): caratteristiche generali dei pazienti, notizie sui trattamenti in atto e sui principali dati di laboratorio.
- Include dati mensili di calcemia e fosforemia per il primo trimestre dopo la randomizzazione
- Include dati trimestrali di follow-up laboratoristico (relativi al metabolismo minerale)
- Include dati semestrali relativi alle terapie attuate per controllare l'iperparatiroidismo e la iperfosforemia
- Include dati stagionali semestrali (mesi di febbraio e settembre) relativi ai livelli circolanti di 25(OH) vitamina D.
- Include dati raccolti a fine studio: notizie sui trattamenti in atto e sui principali dati di laboratorio al 36° mese dalla randomizzazione
- Include informazioni sugli esiti, sui drop-out e sugli eventi avversi

Include dati opzionali di laboratorio, radiologici ed ecocardiografici

## LABORATORIO

Gli esami di laboratorio da registrare possono essere effettuati in modo routinario presso i Centri Partecipanti, privilegiando laboratori di strutture ospedaliere.

Le determinazioni successive dovrebbero essere effettuate sempre presso lo stesso laboratorio.

Nei pazienti che hanno un intervallo interdialitico lungo, il prelievo andrà effettuato all'inizio della seduta dialitica successiva all'intervallo lungo

## KT/V

Per il calcolo del Kt/V utilizzare la seguente formula logaritmica di Daugirdas (JASN 1993; 4: 1205-1213):

---

$$\text{SpKt/V} = -\ln(\text{Ct/Co} - 0.008 \times T) + (4 - 3.5 \times \text{Ct/Co}) \times \text{dBW/BWt}$$

---

Dove:

- Azotemia predialisi (Co):immediatamente prima della dell'inizio della dialisi dalla linea arteriosa.
- Azotemia postdialisi (Ct):tecnica dello "Slow-flow" dalla linea arteriosa consistente nel regolare l'ultrafiltrazione a 0 o al minimo, nel ridurre il flusso ematico a 50 ml /min e nel prelevare dopo 15 secondi dal tappo perforabile della linea arteriosa
- Durata della dialisi (T)
- Decremento ponderale durante la seduta dialitica (dBW)
- Peso corporeo a fine dialisi (BWt)

## VALIDAZIONE DEGLI EVENTI

### Definizione di infarto acuto del miocardio

Si farà riferimento alla definizione di infarto acuto del miocardio tipo I e II.

Comparsa di incremento della troponina circolante con almeno un valore oltre il 99° percentile di una popolazione normale di riferimento (che costituisce il limite superiore di laboratorio) insieme con almeno uno dei seguenti:

- sintomi clinici di ischemia del miocardio
- alterazioni ECG indicative di ischemia di nuova insorgenza (alterazioni ST-T, o blocco di branca sinistra di nuova insorgenza)
- comparsa all'ECG di onde Q
- dimostrazione con diagnostica di immagine di comparsa di perdita di vitalità miocardica o di anomalie di contrattilità di parete cardiaca

Thygesen K et al. Circulation. 2007 Nov 27;116(22):2634-53. (PMID [17951284](#))

### Definizione morte improvvisa cardiaca

Morte che si manifesta inaspettatamente entro 1 ora dall'insorgenza di nuovi sintomi e segni riportabili a patologia cardiaca oppure

morte improvvisa inaspettata, anche non testimoniata da presenza medica al momento del decesso, senza che sia confermata una specifica causa di morte non cardiaca.

Pratt CM et al. Circulation. 1996 Feb 1;93(3):519-24. (PMID [8565170](#))

No authors listed. N Engl J Med. 1989 Aug 10;321(6):406-12. (PMID [2473403](#))

### Definizione di ictus

Comparsa di segni clinici indicativi, accompagnati da segni CT e/o angiografici di infarto o di emorragia cerebrale

Kunitz SC et al. Stroke 1984;15(4):740-6. (PMID [6464070](#))

## BIBLIOGRAFIA

1. Shoji T, Nishizawa Y. Chronic kidney disease (CKD) and bone. Pleiotropic actions of vitamin D and survival advantage]. *Clin Calcium*. 2009;19(4):514-21. (PMID: [19329830](#)).
2. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 200 ; 349(5):446-56. (PMID: [12890843](#)).
3. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(4):1115-25. (PMID [15728786](#)).
4. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DI et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2006 Aug;70(4):771-80. (PMID [16820797](#)).
5. Tentori F, Hunt WC, Stidley Caet al. Medical Directors of Dialysis Clinic Inc. Mortality risk among hemodialysis patients receiving different vitamin D analogs. *Kidney Int*. 2006; 70(10):1858-65. (PMID [17021609](#)).
6. Dusso A, Brown A, Slatopolsky E. Extrarenal production of calcitriol. *Semin Nephrol*. 1994; 14(2):144-55. (PMID: [8177981](#)).
7. Valdivielso JM. The physiology of vitamin D receptor activation. *Contrib Nephrol*. 2009;163:206-12. (PMID: [19494615](#))
8. Grant WB. Epidemiology of disease risks in relation to vitamin D insufficiency. *Prog Biophys Mol Biol*. 2006 Sep;92(1):65-79. (PMID: [16546242](#))
9. Ravani P, Malberti F, Tripepi G et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;75(1):88-95. (PMID: [18843258](#))
10. Jean G, Terrat JC, Vanel T et al. Daily oral 25-hydroxycholecalciferol supplementation for vitamin D deficiency in haemodialysis patients: effects on mineral metabolism and bone markers. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(11):3670-6. (PMID: [18579534](#)).
11. Tokmak F, Quack I, Schieren G et al. High-dose cholecalciferol to correct vitamin D deficiency in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):4016-20. (PMID: [18593741](#)).
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*. 2009; (113):S1-130. (PMID: [19644521](#)).
13. Nissen SE. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2009;54;2363-2365 (PMID: [20082924](#))