

Medicina e Nefrologia dai social networks

Nefrologia e social networks

Vincenzo Montinaro¹, Emanuela Cataldo², Francesca Cianciotta², Vincenza Colucci², Giuseppina D'Ettore², Giulia Fontò², Davide Gianfreda¹, Marica Giliberti², Enrica Gintoli², Silvia Martino², Adriano Montinaro², Paolo Protopapa², Paola Suavo-Bulzis²



Vincenzo Montinaro

¹ U.O. Nefrologia e Dialisi, "Pia Fondazione Card. G. Panico", Tricase (LE)

² U.O. Nefrologia e Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Dipartimento dell'Emergenza e Trapianto di Organi, Azienda Ospedaliero-Universitaria "Consortiale Policlinico" e Università degli Studi "Aldo Moro" di Bari

Corrispondenza a:

Vincenzo Montinaro
Direttore U.O. Nefrologia e Dialisi,
"Pia Fondazione Card. G. Panico"
Tricase (LE)
email: vincenzo.montinaro1@gmail.com

1) Iperplasia angiolofoide con eosinofilia e glomerulonefrite membranosa: il ruolo del VEGF-A

M. Giliberti

La glomerulonefrite membranosa (GNM), oltre che come forma primitiva, può manifestarsi come forma secondaria a varie condizioni morbose (neoplasie, infezioni, malattie autoimmunitarie). Tra le altre, sono state descritte forme di GNM associata a malattia di Kimura, una rara affezione, endemica in Asia, caratterizzata da noduli sottocutanei isolati o multipli, adenopatie locali e/o ipertrofia delle ghiandole salivari. Tale patologia presenta caratteri clinici di somiglianza all'iperplasia angiolofoide con eosinofilia (ALHE), una rara neoplasia benigna, ad eziologia sconosciuta, caratterizzata dalla proliferazione di cellule endoteliali con infiltrato di eosinofili e linfociti, associata a lieve eosinofilia periferica. Si manifesta con lesioni papulose o nodulari, localizzate a livello della cute o del tessuto sottocutaneo del capo e del collo. La proliferazione vascolare, costituita da piccoli vasi di tipo capillare disposti attorno ad un vaso di origine di medio calibro, si associa ad infiltrato infiammatorio di tipo misto, linfoplasmacellulare, nel quale spiccano granulociti eosinofili e follicoli linfatici.

Perché parlare di una patologia dermatologica in una rivista scientifica nefrologica?

Non è affatto un'assurdità, se si considera che il contemporaneo coinvolgimento cutaneo e renale è spesso l'epifenomeno di una patologia sistemica: pensiamo alle vasculiti, al lupus eritematoso sistemico, alle connettiviti in generale.

L'associazione tra ALHE e nefropatia è rara. Seigo Ito nel 2015 ha descritto il caso di un uomo giapponese di 34 anni con sindrome nefrosica secondaria a glomerulonefrite membranosa e ALHE con localizzazione temporale bilaterale. Altri 3 casi erano stati descritti precedente da altri autori giapponesi.

Ayumi Matsumoto, insieme al suo gruppo di studio, non solo ha descritto recentemente, su *American Journal of Kidney Diseases*, due casi di pazienti affetti da sindrome nefrosica e ALHE, ma ha cercato di comprendere le basi patogenetiche di tale associazione. In entrambi i casi è stata effettuata la biopsia renale che ha posto diagnosi di GNM associata ad anticorpi anti-trombospondina tipo 1 (*thrombospondin type 1 domain-containing 7*, THSD7A). Inoltre è stata eseguita la biopsia delle lesioni cutanee, che ha mostrato piccoli vasi con positività per CD31, circondati da eosinofili. I due pazienti sono stati sottoposti a terapia steroidea con miglioramento

sia della eosinofilia che della proteinuria. Uno dei due pazienti è stato sottoposto dapprima ad asportazione chirurgica delle lesioni e più tardi, per recidiva della malattia, a terapia steroidea, con miglioramento delle patologie di base. Sono stati quindi dosati nel plasma del paziente il fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGF-A) e l'IL-5, citochina che induce la produzione e la secrezione di VEGF-A da parte degli eosinofili. Dopo la terapia steroidea i livelli di VEGF-A, di IL-5 e il numero degli eosinofili-VEGF positivi si erano ridotti.

Gli autori hanno inoltre trovato una modesta espressione di THSD7A a livello dei piccoli vasi dell'ALHE e dimostrato che il VEGF-A induce l'espressione della trombospondina in presenza di IL-4. Questi dati suggeriscono che i linfociti Th2 svolgono un ruolo patogenetico cruciale sia per la nefropatia che per le manifestazioni cutanee.

Il modello patogenetico proposto in questo studio mette in relazione causale l'ALHE e la glomerulonefrite membranosa, suggerendo che l'espressione del THSD7A indotta dal VEGF-A e la presentazione antigenica avvenga fuori dal rene, a livello delle lesioni neoplastiche benigne, con coinvolgimento solo secondario del parenchima renale.

Non dimentichiamo d'altronde che i podociti sono localizzati all'esterno dei capillari glomerulari, per cui le cellule presentanti l'antigene non possono entrare in contatto diretto con i podociti. Questo indica che l'immunizzazione verso THSD7A o, in alternativa, verso il recettore della fosfolipasi A2 (PLA2R) potrebbe verificarsi in sede extra-renale.

Approfondimento:

Articolo originale su *American Journal of Kidney Diseases*:
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.10.009>

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053/j.ajkd.2018.10.009>

2) Obesità e decadimento della funzione renale: una metanalisi globale

P. Protopapa

Il ruolo dell'obesità, condizione in crescente aumento, nell'evoluzione della malattia renale cronica (MRC) è stato oggetto di diversi studi, ma ad oggi le stime sul rischio di sviluppare MRC sono piuttosto eterogenee. La variabilità dei risultati potrebbe risentire di diversi fattori (eterogeneità delle popolazioni ed epoca degli studi, lunghezza dei *follow-up*, comorbidità, definizione di *End Stage Renal Disease* ESRD). Inoltre, la relazione tra obesità e rischio di morte rimane incerta nei pazienti con MRC, che sono a maggior rischio di malnutrizione e di deperimento muscolare.

Alla base della relazione tra obesità e MRC vi sono i molteplici effetti avversi sulla pressione arteriosa, l'insulino-resistenza, l'infiammazione, la dislipidemia, le alterazioni dell'emodinamica sistemica e glomerulare.

Una recente metanalisi pubblicata sul *British Medical Journal* ha preso in esame dati relativi a più di 5 milioni di pazienti appartenenti a 63 coorti di 40 paesi (39 di popolazione generale, 6 ad alto rischio cardiovascolare, 18 con MRC), raccolti tra il 1970 ed il 2017. L'obiettivo era quello di studiare la relazione tra sovrappeso o obesità (definiti sulla base di 3 variabili: *Body Mass Index* (BMI), rapporto circonferenza/altezza e circonferenza addominale) e peggioramento della funzione renale da un lato (definita come una riduzione maggiore del GFR >40%, l'inizio della terapia sostitutiva o ESRD definita da un GFR <10% ml/min/1.73m²) e mortalità dall'altro.

La metanalisi è stata condotta in maniera indipendente sui tre tipi di coorti e/o popolazioni.

- Relativamente **alla popolazione generale** (5.459.014 pazienti, *follow-up* medio: 8 anni) la riduzione del GFR si è registrata nel 5,6% dei casi, lo 0,4% dei casi ha raggiunto l'ESRD e la mortalità è stata del 14,7%. In queste coorti un incrementato di BMI risulta essere associato ad un aumento del rischio di peggioramento della funzione renale (BMI=30: HR 1,18; IC 95% 1,09-1,27; BMI=35: HR 1,69; IC 95% 1,51-1,89; BMI=40: HR 2,02; IC 95% 1,80-2,27 rispetto ad individui con BMI di 25). Anche le altre due variabili (circonferenza addominale e rapporto circonferenza/altezza) appaiono correlate al rischio di peggioramento della funzione renale, con un andamento pressoché lineare. Tutte le variabili sono state associate a rischio di morte.
- Nelle **coorti ad elevato rischio cardiovascolare** (84.417 pazienti, *follow-up* medio: 6 anni) la riduzione del GFR, l'ESRD e la mortalità hanno registrato una prevalenza rispettivamente del 6%, del 2% e del 17%. Il BMI non è stato significativamente associato al rischio di declino del GFR, sebbene dopo aver escluso i primi tre anni di *follow-up*, un più alto BMI era associato ad un aumentato rischio di peggioramento della funzione renale (HR:1,46; IC 95% 1,06-2,02). Inoltre, tutti i parametri sono stati associati ad aumentato rischio di morte.
- In pazienti affetti da **MRC** (91.607 pazienti, *follow-up* medio: 4 anni) la prevalenza del peggioramento funzionale renale è stato del 13,6%; il 9,8% dei pazienti hanno raggiunto l'ESRD e la mortalità si è attestata al 18,9%. Le coorti con MRC hanno evidenziato un'associazione a forma di J tra BMI e rischio di declino del GFR; relativamente alla mortalità, solo il BMI e la circonferenza vita sono risultati significativamente correlati.

Nella popolazione generale BMI maggiori di 30, 35 e 40 sono associati rispettivamente ad un aumento del 18%, 69% e 102% del rischio di declino del GFR rispetto ad un BMI=25. Il rischio è qualitativamente simile nei sottogruppi per età, sesso, razza, livello di GFR, ipertensione e diabete, e rimane elevato anche in seguito ad aggiustamento per i potenziali mediatori. La causalità inversa tra rischio di morte ed elevato BMI in pazienti affetti da MRC nei primi 3 anni di *follow-up* potrebbe essere dovuto agli "effetti protettivi a breve termine dell'obesità" in individui con MRC o ESRD a rischio di malnutrizione.

Un'attenta valutazione nutrizionale, comprensiva dei parametri oggetto dello studio, nei pazienti a rischio o affetti da MRC avrebbe molteplici risvolti positivi non solo per quanto riguarda la prevenzione ma anche da un punto di vista prognostico (riducendo il rischio di malnutrizione ed incidendo sulla mortalità), influenzando anche il *management* dei pazienti con MRC ed ESRD (ad esempio, la candidatura al trapianto di rene).

Approfondimento:

Articolo originale su *The British Medical Journal*:

<https://doi.org/10.1136/bmj.k5301>

Impatto sulla Web Community:

<https://bmj.altmetric.com/details/53734489>

3) Effetto dei corticosteroidi nella sepsi: una metanalisi

D. Gianfreda

La sepsi è definita come una reazione difensiva salvavita dell'ospite ad una infezione sistemica che, se non controllata, può portare a *shock* settico e morte. Lo *shock* settico è determinato dall'instaurarsi di una insufficienza cardio-circolatoria ed è caratterizzato da ipotensione e segni di

ipoperfusione periferica multiorgano. L'incidenza della sepsi è di circa 535 casi per 100.000 persone all'anno. La mortalità per sepsi dei pazienti ospedalizzati varia tra 30% e 45%. Il trattamento, secondo le linee guida della *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* prevede l'uso di antibiotici ad ampio spettro, da somministrare possibilmente entro un'ora dalla diagnosi o sospetto di *shock*, bonifica della fonte di infezione (se aggredibile chirurgicamente), rapida somministrazione di 2-3 L di soluzioni cristalloidi (da modulare in base allo stato volemico del paziente), agenti vasoattivi, con preferenza per la noradrenalina. Controversa è invece l'utilità dei corticosteroidi, tanto che le linee guida SSC forniscono una debole raccomandazione per l'uso del solo idrocortisone nei pazienti con *shock* settico se non si è raggiunta la stabilità emodinamica dopo somministrazione di adeguate quantità di fluidi e agenti vasoattivi.

Fang et al. hanno svolto una metanalisi comprendente 37 studi clinici randomizzati pubblicati dal 1963 al 2018, per un totale di 9564 pazienti. La popolazione studiata è rappresentata da individui di età ≥ 18 anni, con diagnosi di sepsi o *shock* settico, trattati con diverse formulazioni di steroide e confrontati con pazienti trattati senza steroide. Il trattamento con steroide risulta associato ad una ridotta mortalità entro 28 giorni (RR 0,90; IC 95% 0,82-0,98), sebbene la mortalità tra i gruppi sia comparabile entro i 90 giorni, ad una ridotta mortalità dei pazienti ricoverati in particolare nelle unità di terapia intensiva. L'uso di steroidi è risultato inoltre associato ad una maggiore probabilità di guarigione, minor necessità di trattamento con agenti vasoattivi e ridotta permanenza nelle unità di terapia intensiva, seppur non della durata di ospedalizzazione complessiva. Un'analisi dei sottogruppi ha mostrato che un basso dosaggio di steroide influisce maggiormente nel determinare una ridotta mortalità a 28 giorni rispetto ad elevati dosi di steroide. Il trattamento con steroide è risultato favorire una maggior incidenza di iperglicemia ed ipernatriemia, ma non eventi severi come sanguinamento gastrointestinale o sovrainfezioni.

Uno dei maggiori limiti dello studio è la variabilità delle condizioni cliniche della popolazione studiata, del trattamento con steroide (tipo e dosi), e del trattamento di base della sepsi e dello *shock* settico.

A mio parere, tuttavia, questo studio rinforza l'idea che un basso dosaggio di steroidi, in aggiunta alla terapia antibiotica e di supporto cardiovascolare, possa essere utile anziché dannoso nel trattamento della sepsi e dello *shock* settico.

Approfondimento:

Articolo originale su *JAMA*:

<https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2018.5849>

Impatto sulla Web Community:

<https://jamanetwork.altmetric.com/details/53003908>

4) Consumo di caffeina e mortalità nei pazienti con malattia renale cronica

S. Matino, P. Suavo-Bulzis

La caffeina è un alcaloide naturale presente in vari tipi di bevande ampiamente consumate dalla popolazione, come caffè, tè e bibite analcoliche. Diversi studi hanno dimostrato una relazione inversa tra l'assunzione di caffeina e la mortalità nella popolazione generale. Sebbene questa relazione non sia stata ancora studiata nei pazienti nefropatici, secondo alcuni studi il consumo di caffeina rallenterebbe la progressione della malattia renale cronica (MRC).

Il gruppo di studio portoghese guidato dal Dott. Miguel Bigotte Vieira ha selezionato dal database americano NHANES 4863 pazienti adulti con MRC e un *follow-up* di 60 mesi, escludendo quelli con

MRC terminale. È stata valutata l'incidenza del consumo di caffeina sulla mortalità globale, cardiovascolare e quella legata a tumori.

Per ottenere i dati circa l'abituale consumo di caffeina, i pazienti hanno registrato gli alimenti e le bevande consumati nelle 24 ore. Nello specifico è stata posta maggiore attenzione sul tipo di bevande consumate (caffè, tè e bibite analcoliche) e si è tenuto conto di alcuni fattori confondenti come dati demografici, stile di vita e aspetti nutrizionali.

I pazienti sono stati suddivisi in 4 gruppi, in base alla quantità di caffeina consumata. Il paziente tipo, consumatore di elevate quantità di caffeina, era un uomo caucasico, istruito e con un alto tenore di vita. È stata quindi dimostrata nei pazienti con MRC selezionati un'associazione inversa tra la caffeina e la mortalità globale, che risultava ridotta del 22-26% nei bevitori di caffeina. Allo stesso tempo, nessuna associazione era presente tra le cause specifiche di mortalità (cardiovascolare e legata a tumori) e il consumo di caffeina. Una lieve riduzione di mortalità è stata dimostrata per crescenti dosi di caffeina.

Analizzando la correlazione tra la mortalità e il tipo di bevanda contenente caffeina, non si sono trovati risultati concordanti: il consumo di *soft drinks* riduce la mortalità globale, mentre il consumo di tè e caffè non mostra alcuna associazione significativa. L'assunzione di caffeina è considerata non dannosa in pazienti con MRC, in quanto non modifica lo stadio di insufficienza renale o il rapporto albumina-creatinina urinario.

Alcuni studi hanno dimostrato che la caffeina porterebbe ad una riduzione dell'uricemia e ad un incremento di adiponectina, magnesio ed eGFR (apparentemente non legato ad iperfiltrazione). Essa indurrebbe, inoltre, vasodilatazione per l'aumentata produzione di ossido nitrico.

I limiti dello studio descritto sono legati alla modalità di raccolta dei dati sulle le abitudini alimentari dei pazienti e all'assenza di qualsiasi valutazione riguardante eventuali additivi presenti nelle bibite, la presenza di caffeina in alcuni cibi e l'associazione con un'attività fisica.

Anche piccole quantità di caffeina possono conferire un effetto protettivo riguardo la mortalità globale nei pazienti con MRC. Non è ancora noto il meccanismo d'azione, ma potrebbe essere lo stesso riportato nella popolazione generale.

Approfondimento:

Articolo originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy234>

Impatto sulla Web Community:

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/48142969>

5) Associazione tra albuminuria e perdita del *graft*, eventi cardiovascolari e mortalità in pazienti trapiantati con funzione renale stabile: dati provenienti da un'analisi di coorte dello studio FAVORIT

G. D'Ettorre

Il dottor Weimer del *Tufts Medical Center* di Boston e altri colleghi americani e canadesi hanno recentemente pubblicato sull' *American Journal of Kidney Diseases* uno studio sull'associazione tra l'albuminuria (valutandone anche l'entità) e il rischio di perdita del *graft*, di eventi cardiovascolari e di mortalità per tutte le cause in una coorte di pazienti trapiantati renali.

Esiste una relazione accertata tra l'albuminuria e questi *outcomes* nei pazienti non trapiantati, ma se si considerano i pazienti sottoposti a trapianto ci sono alcuni fattori da tenere in conto:

l'escrezione di proteine da parte dei reni nativi può alterare il dato misurato, il rene trapiantato risulta esposto per minor tempo ai fattori sistemici maggiormente legati all'albuminuria (ipertensione e diabete) ed è noto che, tra i farmaci immunosoppressori, gli inibitori di mTOR predispongono alla proteinuria.

Gli autori hanno utilizzato i dati provenienti dal FAVORIT, un trial clinico randomizzato e controllato, multicentrico, a doppio cieco, finalizzato a valutare se alte dosi di acido folico, vitamina B6 e vitamina B12 potessero ridurre gli eventi cardiovascolari rispetto ad un basso dosaggio. Non essendo stato dimostrato un beneficio dell'intervento farmacologico intensivo, i due gruppi di studio sono stati uniti in un'unica coorte ed è stata valutata la relazione tra l'escrezione di albuminuria, misurata come ACR (rapporto albuminuria-creatininuria) e distinta in 3 gradi (<30 mg/g, tra 30 e 300 mg/gr e >300 mg/gr), e il rischio di perdita del *graft* (definito come inizio del trattamento sostitutivo dialitico), gli eventi cardiovascolari (infarto, *stroke*, morte cardiaca improvvisa, rivascolarizzazione coronarica o di arterie periferiche) e tutte le cause di morte. Per tutti gli *outcomes* presi singolarmente e considerando l'*outcome* composito perdita del *graft*-mortalità, si è dimostrato il ruolo statisticamente significativo dell'escrezione urinaria di albumina (rischio maggiore di perdita del *graft* HR di 3,4 per valori tra 30 e 300 mg/gr e 9,96 per valori >300 mg/gr; rischio di evento cardiovascolare HR 1,25 con IC al 95% 0,96-1,61 per valori tra 30 e 300 mg/gr e 1,55 per valori >300 mg/gr con IC al 95 % 1,13-2,11; mortalità per tutte le cause HR di 1,65 per valori tra 30 e 300 mg/gr e 2,07 per valori >300 mg/gr. *Outcome* composito HR di 2,20 per valori tra 30 e 300 mg/gr e 4,55 per valori >300 mg/gr).

L'importanza di questa associazione è innanzitutto relativa alla facilità con cui si può determinare l'ACR rispetto ad altri biomarcatori. Inoltre, l'escrezione urinaria di albumina è stata valutata indipendentemente dai livelli di funzionalità renale; il che indica che essa permette di rilevare precocemente un danno micro- e macrovascolare sistemico che poi si rivela essere clinicamente importante. Le cause più comuni di proteinuria nei pazienti trapiantati sono la ricorrenza della patologia di base, lo sviluppo di glomerulonefrite *de novo* e il rigetto cronico (che ha una stretta relazione con una ridotta aderenza terapeutica).

Questi dati potrebbero indirizzare interventi terapeutici mirati sul sistema RAAS, ma anche portare a modifiche della terapia immunosoppressiva con una maggiore attenzione alla *compliance* terapeutica e potrebbero indirizzare verso approfondimenti strumentali sull'apparato cardio-vascolare.

I limiti di questo studio sono legati alla sua natura osservazionale, alla mancanza di dati relativi alla situazione pre-trapianto (anni di dialisi, status immunologico) e istopatologici, ma soprattutto all'utilizzo di dati relativi ad una singola determinazione di ACR e di funzionalità renale. Sarebbe utile seguire nel tempo la variazione di questi dati e correlarli con eventi clinici quali ad esempio episodi di rigetto per rafforzare l'evidenza, definirne meglio le basi patologiche e dare un più chiaro indirizzo terapeutico.

Approfondimento:

Articolo originale su *American Journal of Kidney Diseases*:

<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.05.015>

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053/j.ajkd.2018.05.015&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true>

6) Efficacia del Lanadelumab, anticorpo monoclonale inibitore della callicreina plasmatica, nella prevenzione degli attacchi di angioedema nei pazienti con angioedema ereditario

A. Montinaro

L'angioedema ereditario da deficit del C1-inibitore è una patologia genetica a trasmissione autosomica dominante caratterizzata da una dis-regolazione dell'azione della callicreina plasmatica, con eccesso di produzione di bradichinina ed imprevedibili attacchi di angioedema, potenzialmente fatali. Al momento il trattamento della patologia prevede la somministrazione di androgeni attenuati (ad esempio danazolo) ad azione profilattica o C1-inibitore umano nel trattamento degli attacchi acuti. L'unica alternativa valida, per questi ultimi, è costituita dalla somministrazione di Icatibant, antagonista del recettore della bradichinina.

Lanadelumab è un anticorpo umanizzato inibitore della callicreina plasmatica, che previene il clivaggio del chininogeno ad alto peso molecolare e il rilascio della bradichinina, mediatore ultimo dell'attacco di angioedema. Negli studi di fase I il farmaco si è dimostrato ben tollerato e capace di ridurre il numero degli attacchi di angioedema nei pazienti affetti. Recentemente sono stati pubblicati su JAMA i risultati dello studio di fase III, denominato HELP, sull'efficacia di Lanadelumab nel prevenire gli attacchi di angioedema in pazienti affetti da angioedema ereditario. Il lavoro è stato guidato da A. Banerji della *Harvard Medical School* di Boston, in collaborazione con un team internazionale di esperti. Quarantuno centri situati in Canada, Europa, USA e Giordania sono stati infatti coinvolti nello studio per valutare l'efficacia e la sicurezza del farmaco sottocute. I 141 pazienti sono stati suddivisi in due bracci, Lanadelumab vs placebo, con rapporto 2:1. Quelli nel braccio dell'anticorpo monoclonale hanno ricevuto 3 differenti dosaggi: 150 mg ogni 4 settimane (gruppo I), 300 mg ogni 4 settimane (gruppo II) e 300 mg ogni 2 settimane (gruppo III).

In tutte e tre le posologie il farmaco si è dimostrato più efficace rispetto al placebo nel ridurre il numero di attacchi mensili: 1,97 (IC 95%, 1,64-2,36) nel gruppo del placebo, comparato a 0,48 (IC 95%, 0,31-0,73) nel gruppo I, 0,53 (IC 95%, 0,36-0,77) nel gruppo II e 0,26 (IC 95%, 0,14-0,46) nel gruppo III ($p < 0,01$ per tutti e tre i gruppi, vs. placebo). Oltretutto, nel *follow-up* di 26 mesi previsto dallo studio, una grossa percentuale di pazienti sottoposti al trattamento con Lanadelumab (circa il 30%) sono risultati liberi da attacchi acuti di angioedema, contro il 2,4% dei pazienti sottoposti a trattamento con placebo.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali, il farmaco è risultato ben tollerato nella maggior parte dei casi. L'effetto avverso principale, rilevato nel 46% dei pazienti, è stato il dolore nel punto d'iniezione; altri pazienti hanno denunciato frequenti episodi infettivi delle alte vie aeree e cefalea. Solamente in un paziente è stato necessario sospendere l'assunzione del farmaco per un marcato incremento delle transaminasi. L'11% dei pazienti trattati hanno sviluppato anticorpi contro il farmaco il cui significato clinico deve essere ancora indagato.

Lanadelumab pertanto si è dimostrato sicuramente efficace nel trattamento profilattico e nel ridurre il numero di attacchi acuti di angioedema se confrontato col placebo. Inoltre, la modalità di somministrazione sottocutanea mensile o bimensile permette una compliance adeguata da parte del paziente, sicuramente più vantaggiosa rispetto agli schemi attuali di profilassi che prevedono iniezioni endovena bisettimanali. Nello studio HELP non si sono rilevati particolari rischi nel trattamento a medio-lungo termine né effetti collaterali gravi. Tuttavia, sarà necessario un attento monitoraggio successivo all'autorizzazione all'utilizzo per mettere in evidenza eventuali eventi avversi del blocco completo e continuativo della callicreina, nell'impiego *real-life* e su larga scala.

Si spera che con tale farmaco possa considerevolmente migliorare la qualità di vita dei pazienti affetti da questo raro disordine ereditario che può essere altamente invalidante. Si segnala che le sole 26 settimane di *follow-up* e il numero relativamente scarso di pazienti arruolati in ogni braccio

non permettono di definire con certezza il profilo di sicurezza e la migliore posologia di somministrazione del farmaco.

Approfondimento:

Articolo originale su *JAMA*:

<https://doi.org/10.1001/jama.2018.16773>

Impatto sulla Web Community:

<https://jamanetwork.altmetric.com/details/51826618>

7) Rischio di insufficienza renale e mortalità nei pazienti con calcolosi urinaria

G. Fontò

I pazienti calcolotici urinari presentano numerose comorbidità quali dislipidemia, ipertensione, diabete, obesità, gotta e sindrome metabolica. La nefrolitiasi, sia direttamente che indirettamente, sembrerebbe associata ad un' aumentata mortalità, insufficienza renale e *End Stage Renal Disease* (ESRD) secondaria alla nefropatia ostruttiva.

Una coorte di 6984 pazienti calcolotici (*stone former*, SF) della contea di Olmsted nel Minnesota, identificata tra il 1984 e il 2012, è stata studiata per un periodo di circa 12 anni per valutare il rischio di mortalità ed ESRD rispetto a 28.044 soggetti non calcolotici (*non stone former*, non-SF) della stessa età, sesso ed area geografica. Sono stati esclusi i pazienti calcolotici con ESRD e quelli deceduti entro 30 giorni dall'inizio dell'arruolamento.

In base alla sintomaticità e alla ricorrenza degli eventi, i pazienti calcolotici sono stati suddivisi in 5 categorie: a) singolo episodio di nefrolitiasi sintomatico (pazienti che hanno manifestato il primo episodio di calcolosi durante il periodo di studio) confermato (nel 49%) o sospetto (9,5%); b) episodi recidivanti di nefrolitiasi sintomatica (20%); c) nefrolitiasi asintomatica (9,6% riscontro incidentale di calcolosi renale durante un esame strumentale in paziente asintomatico); d) litiasi vescicale asintomatica (2,8%); e) calcolotici non codificati (9,6%).

Per valutare il rischio di ESRD nei pazienti SF rispetto ai pazienti non-SF è stata studiata la prevalenza dell'ESRD tra i pazienti calcolotici, sfruttando i dati contenuti nel database USRD (*Ultra Sound Renal Data System*). I dati riguardanti la mortalità, invece, sono stati ottenuti dal database REP, che contiene i certificati di morte e l'indice nazionale del Minnesota. La causa di morte è stata ricavata valutando quanto riportato sul certificato di morte.

Complessivamente, 65 pazienti calcolotici (0,93%) e 102 soggetti su 28.044 non calcolotici (0,36%) hanno sviluppato ESRD durante il periodo analizzato. Dopo aver corretto il dato per le comorbidità, il rischio di ESRD era comunque maggiore nei pazienti SF, in particolare nei pazienti con nefrolitiasi recidivante (HR 2,34; IC 95%, 1,08-5,07), nei pazienti con nefrolitiasi asintomatica (HR 3,9; IC 95%, 1,65-9,43) e nei calcolotici non codificati (HR 6,18; IC 95%, 2,25-16,93), ma non nei pazienti con un singolo episodio di calcolosi renale o vescicale asintomatica. Il rischio per ESRD tra i pazienti calcolotici è indipendente dal sesso.

Il rischio di mortalità per tutte le cause è maggiore in pazienti con calcolosi renale (HR 1,40; IC 95%, 1,18-1,67) e vescicale (HR 1,37; IC 95%, 1,12-1,69) asintomatica. Questa categoria di pazienti presenta spesso delle condizioni mediche sottostanti quali infezioni delle vie urinarie recidivanti, neoplasie e patologie gastrointestinali che consentono l'identificazione incidentale di calcoli e che da sole possono giustificare l'incremento dell'ESRD e della mortalità.

Il rischio di mortalità, maggiore nei pazienti calcolotici, è legato soprattutto ad un'elevata mortalità per patologia neoplastica (4,3% SF vs. 3,8% non-SF), piuttosto che per motivi cardiovascolari (eventi

cardiovascolari pari al 3,8% in tutte le categorie di SF vs. 3,9% nei non-SF).

Non è noto il nesso di causalità tra la calcolosi e la patologia neoplastica. Un meccanismo patogenetico ipotizza che la calcolosi possa indurre una flogosi sistemica che favorisce la carcinogenesi; secondo altre teorie, invece, la calcolosi potrebbe essere secondaria all'iperocalciuria neoplastica.

In conclusione, nonostante lo studio abbia dei limiti legati alla sua natura osservazionale, alla mancanza di dati riguardanti le terapie contestuali della popolazione esaminata e all'accuratezza dei dati riguardanti comorbidità e causa di morte, il rischio di ESRD si dimostra più elevato nei pazienti con calcolosi recidivante sintomatica rispetto ai pazienti con un singolo episodio di nefrolitiasi sintomatica. Probabilmente la ripetitività dell'episodio calcolotico è associata ad un maggiore rischio di danno renale, e pertanto i trattamenti volti a prevenire la recidiva possono essere utili per ritardare la progressione dell'insufficienza renale.

Approfondimento:

Articolo originale su *American Journal of Kidney Diseases*:
<https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.06.012>

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1053/j.ajkd.2018.06.012&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true>

8) Studio del ruolo di IL-34 nella genesi del danno renale in un modello murino di LES: nuove prospettive per una *target therapy*?

E. Cataldo

La nefrite lupica (NL) è una delle complicanze più temibili del LES, poiché è associata ad un tasso di recidiva e di evoluzione verso l'ESRD ancora molto elevati. In assenza di evidenze sul regime terapeutico più efficace nell'indurre la remissione della NL, le terapie a bersaglio molecolare hanno suscitato un crescente interesse.

È nota l'importanza della deposizione renale degli immunocomplessi costituiti da autoanticorpi contro antigeni nucleari nella genesi del danno tissutale in corso di NL; negli ultimi anni, tuttavia, l'attenzione si è focalizzata sul ruolo svolto dall'immunità innata e cellulo-mediata. I macrofagi, in particolare, avrebbero un ruolo determinante nella patogenesi della NL: l'infiltrato macrofagico e la conseguente fibrosi tubulo-interstiziale, infatti, hanno un maggiore valore prognostico in termini di *outcome* renale e sopravvivenza globale rispetto alla deposizione glomerulare di immunocomplessi.

È noto che l'IL-34 e il CSF-1 (*Colony Stimulating Factor 1*) promuovono la proliferazione dei macrofagi in corso di flogosi. In particolare, è stato dimostrato l'incremento dei livelli di IL-34 in corso di danno tubulare acuto, in un modello di danno renale da ischemia/riperfusion. Yukihiko Wada e i collaboratori del Centro Ospedaliero di Boston (Massachusetts) e dell'Università di Johannes Gutenberg Mainz (Germania), hanno ipotizzato, in un recente lavoro pubblicato sul *Journal of the American Society of Nephrology*, il coinvolgimento dell'IL-34 anche nel danno tubulo-interstiziale in corso di NL. A tale scopo, hanno utilizzato un modello murino di LES (*MRL-Fas^{lpr}*), in cui è stato valutato il grado di espressione dell'IL-34, rispetto a topi *MRL-Fas^{lpr} knock out* per il gene codificante tale citochina. Gli autori hanno valutato i livelli di IL-34 anche in vivo, su campioni urinari, sangue fresco e tessuto renale in pazienti con NL, rispetto a volontari sani.

Nei topi *MRL-Fas^{lpr}*, i livelli sierici e renali di IL-34 risultavano incrementati. Gli autori hanno

dimostrato per la prima volta che tale citochina attiverebbe una risposta infiammatoria *in situ*, legando il recettore PTPRZ sulle cellule epiteliali intrinseche renali (TECs) e sulle cellule infiammatorie infiltranti (linfociti T e B, macrofagi), oltre al già noto recettore cFMS, espresso prevalentemente sui macrofagi. L'aumentata espressione intrarenale dell'IL-34 nei topi MRL-*Fas*^{lpr} era associata a livelli più elevati di creatinemia, BUN e proteinuria, e ad un maggiore tasso di mortalità; a livello istologico, inoltre, l'espressione di IL-34 correlava direttamente con il danno tissutale e con il grado di deposizione glomerulare e tubulo-interstiziale di IgG e C3, a testimonianza del fatto che tale citochina stimolerebbe anche l'immunità umorale attraverso meccanismi ancora da chiarire.

Gli autori hanno dimostrato che alla genesi del danno renale contribuisce anche l'IL-34 circolante, non solo quella espressa a livello renale: tale citochina, infatti, stimolerebbe la proliferazione dei macrofagi a livello midollare, la loro mobilitazione in circolo e l'infiltrazione renale. L'infiltrato di macrofagi e di linfociti T e B (questi ultimi richiamati in situ da chemochine indotte dall'IL-34 stessa), sarebbe responsabile dell'apoptosi delle cellule TECs, della risposta flogistica locale e, quindi, del danno tubulo-interstiziale.

La correlazione diretta tra i livelli renali e circolanti di IL-34, il grado di infiltrazione macrofagica e l'entità del danno istologico in fase acuta è stata dimostrata, oltre che nel modello murino MRL-*Fas*^{lpr}, anche in vivo nei pazienti con NL, nei quali è stata osservata la stessa espressione dei recettori per l'IL-34 descritta nei topi MRL-*Fas*^{lpr}.

Questi risultati consentono di individuare nell'IL-34 un possibile target terapeutico selettivo nei pazienti con NL, la cui inibizione attenuerebbe il grado di attività sistemica e renale della malattia. Rispetto al CSF-1, inoltre, l'IL-34 rappresenta un *target* terapeutico più sicuro, come dimostrato dalle complicanze cliniche e dalla ridotta sopravvivenza dei topi *knock-out* per il CSF-1.

Il grado di tossicità d'organo e la frequenza delle complicanze infettive degli attuali regimi immunosoppressivi non selettivi, che condizionano il tasso di mortalità ancora associato al LES, testimoniano l'importanza dello sviluppo di terapie a bersaglio molecolare selettivo. L'eterogeneità dei meccanismi patogenetici e delle manifestazioni cliniche del LES, tuttavia, rendono questo approccio terapeutico una sfida ancora aperta.

Approfondimento:

Articolo originale su *Journal of the American Society of Nephrology*:
<https://doi.org/10.1681/ASN.2018090901>

Impatto sulla Web Community:

<https://asnjournal.altmetric.com/details/53646724>

9) Donatori marginali con AKI: nessuna differenza significativa di *outcome* del *graft* a lungo termine

V. Colucci

L'incremento dei pazienti in lista d'attesa per un trapianto di rene si scontra con il numero reale di donazioni, insufficiente a fronteggiare la domanda. La necessità di implementare quanti più trapianti possibile ha portato ad ampliare la fetta della potenziale popolazione donatrice, definendo i cosiddetti *Expanded Criteria Donor* (ECD), o all'impiego di donatori marginali, ovvero di donatori i cui organi non soddisfano pienamente tutti i requisiti di selezione, soprattutto a causa dell'età avanzata o della presenza di comorbidità quali l'ipertensione arteriosa. La crescente carenza di organi a disposizione ha spinto Hall et al a svolgere un grosso studio multicentrico osservazionale in

America, volto a dimostrare una possibile correlazione tra donatori con insufficienza renale acuta (AKI) e l'*outcome* del *graft* a lungo termine.

Sono stati analizzati i possibili fattori critici: il profilo del donatore, il tempo di ischemia fredda, la causa di morte, il ricorso a ECD, l'utilizzo di macchine da riperfusione, la differenza di genere tra donatore e ricevente e la ritardata ripresa funzionale (*delayed graft function*, DGF). L'insufficienza renale acuta viene riscontrata frequentemente nella popolazione dei candidati donatori e il rialzo della creatininemia, anche se reversibile, porta all'esclusione di circa il 30% dei reni. Dei 1679 donatori arruolati tra maggio 2010 e dicembre 2013, 1298 sono stati inclusi nello studio; in particolare è stato analizzato l'andamento di 2430 reni trapiantati, di cui 585 provenienti da donatori con insufficienza renale acuta. Nel dettaglio, i donatori con AKI erano più spesso di razza nera, soffrivano con maggiore probabilità di ipertensione arteriosa e presentavano un più alto *kidney donor profile index* (KDPI), mentre i riceventi erano tendenzialmente di età più avanzata.

Nel periodo di *follow-up*, durato in media 4 anni, sono stati osservati 623 casi (26%) di perdita del *graft* per varie cause, tra cui 402 casi di morte del paziente, in cui non si è evidenziata una differenza significativa tra donatori con e senza storia di AKI. È emersa inoltre una maggiore incidenza di perdita del *graft* al primo anno di trapianto per riceventi di reni con AKI stadio 3. Nessuna correlazione legata al genere del donatore o del ricevente è stata invece dimostrata. La determinazione del valore della creatinina sierica nel donatore è fondamentale nella diagnosi di AKI e rientra inoltre nelle caratteristiche del KDPI. Per definire un altro criterio nella valutazione e successiva allocazione dell'organo in questo studio, si è analizzato il comportamento del marcatore *Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin* (NGAL) dosato nelle urine del donatore; si è visto che questo è associato alla diagnosi clinica di AKI, ma la correlazione con la funzione del *graft* a sei mesi è modesta. L'obiettivo per il futuro è quindi quello di identificare altri *marker* che possano supportare le decisioni cliniche nell'assegnazione degli organi e che, soprattutto, possano essere correlati alla longevità del *graft*.

Approfondimento:

Articolo originale su *Kidney International*:
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.047>

Impatto sulla Web Community:

<https://plu.mx/plum/a/?doi=10.1016/j.kint.2018.08.047&theme=plum-jbs-theme&hideUsage=true>

10) b-bloccanti e inibitori del RAAS: un nuovo futuro per i pazienti emodializzati?

E. Gintoli

Una delle principali problematiche cui vanno incontro i pazienti con *End Stage Renal Disease* (ESRD) è l'elevata mortalità. La principale causa di morte in questi pazienti è legata agli eventi cardiovascolari. Numerosi studi hanno dimostrato negli anni come il sistema adrenergico e l'asse renina-angiotensina-aldosterone (RAAS) siano iperattivati in questi soggetti, oltre che responsabili (almeno in parte) dello stato di ipertensione arteriosa e dell'aumentata mortalità.

Ad oggi però non è noto se l'utilizzo di farmaci inibitori di questi sistemi possa correlarsi ad una miglior prognosi nei pazienti dializzati e con anamnesi muta per patologie cardiovascolari (CVD). Da questi presupposti si sviluppa lo studio che il gruppo guidato da Ferreira ha di recente pubblicato su *Nephrology Dialysis and Transplantation*. Con l'obiettivo di valutare l'eventuale impatto dei farmaci inibitori del RAAS e del sistema adrenergico sull'*outcome* della popolazione dialitica, gli Autori hanno sviluppato uno studio osservazionale su 13.741 pazienti in trattamento emodialitico

da almeno sei mesi tra il 2009 e il 2015 e per i quali non vi fossero CVD in anamnesi.

Questo studio è stato reso possibile dall'analisi incrociata di dati ottenuti da alcuni tra i principali registri francesi: il REIN (*Réseau Epidémiologie et Information en Néphrologie*, che raccoglie i dati dei trattamenti sostitutivi della funzione renale), il PMSI (*Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information*, che conserva informazioni riguardanti i ricoveri ospedalieri) e l'SNDS (*Système National des Données de Santé*, registro che raccoglie, tra gli altri, dati dei rimborsi di prestazioni e farmaci prescritti).

L'analisi è stata condotta applicando il *propensity score* (PS); quindi la popolazione è stata suddivisa in tre coorti sulla base del tipo di farmaco assunto, iACE/ARB, β -bloccanti o iACE/ARB + β -bloccanti, in contrapposizione al gruppo di controllo (non in trattamento con i suddetti farmaci). Tali gruppi sono stati aggiustati per diverse covariate quali: sesso, età, metodica dialitica, cirrosi, autosufficienza nei movimenti, terapia ipolipemizzante, antitrombotica ed antidiabetica. I risultati ottenuti sono stati poi confermati da ulteriori tecniche di analisi del PS. Il *follow-up* è durato mediamente 24 mesi.

Rispetto al gruppo di controllo, i pazienti trattati con iACE/ARB, β -bloccanti, iACE/ARB+ β -bloccanti hanno presentato una ridotta mortalità per tutte le cause (rispettivamente HR 0,76 / 0,72 / 0,68) con riduzione percentuale del rischio di evento compresa tra il 24% ed il 32%. Sul totale degli eventi (2843), le CVD sono state riconosciute quali causa del 17,9% delle morti (509) e, fra le tre classi di farmaci, non sembrerebbe esservi alcuna differenza in termini di impatto sulla percentuale di decessi per CVD.

Questo studio presenta però alcune limitazioni, al di là di quelle proprie di uno studio di coorte: non tiene conto ad esempio dell'eventuale coesistenza di ipertensione arteriosa, di ipertrofia del ventricolo sinistro (che, da sola, conferirebbe un'aumentata suscettibilità ad eventi CV) e neppure dell'uso di eventuali altri farmaci antipertensivi in grado di modificare l'effetto finale di quelli in studio. Allo stesso modo, non viene indagata la motivazione per la quale alcuni pazienti assumevano terapia antitrombotica anche se alla base di tale prescrizione potrebbero esservi CVD erroneamente diagnosticate. Pertanto non è possibile trarre conclusioni definitive in termini di causalità degli eventi descritti.

D'altro canto, la numerosità del campione, il bilanciamento delle coorti per diverse variabili, la conferma dei dati con ulteriori metodiche analitiche e i risultati in linea con precedenti studi (piccoli RCTs e studi osservazionali) fanno sì che l'importanza dello studio sia comunque elevata. Pertanto, è auspicabile che i risultati ottenuti vengano confermati da grandi trial clinici.

Al di là dell'aspetto prettamente clinico, questo studio impone, in ultima analisi, anche una seria riflessione sulla necessità dei registri e sull'estrema importanza della interconnessione tra le banche dati. Essi non sono solo uno strumento di valutazione epidemiologica ma, soprattutto, costituiscono un punto di partenza concreto per gli studi randomizzati.

Approfondimento:

Articolo originale su *Nephrology Dialysis and Transplantation*:

<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy378>

Impatto sulla Web Community:

<https://oxfordjournals.altmetric.com/details/53106793>

11) Effetti della somministrazione orale di alfa-calcidolo nei pazienti emodializzati non affetti da iperparatiroidismo secondario: il trial clinico J-DAVID

F. Cianciotta

I pazienti con malattia renale cronica, soprattutto negli stadi avanzati e in trattamento emodialitico, sono ad elevato rischio cardiovascolare. Ciò dipende, oltre che dai tradizionali fattori di rischio, da condizioni come l'osteodistrofia renale (CKD-MBD), nella cui patogenesi è implicata la mancata attivazione della vitamina D legata all'insufficienza renale.

Studi osservazionali hanno rivelato che l'assunzione di analoghi della vitamina D o attivatori dei recettori della vitamina D (VDRAs), indipendentemente dai valori di paratormone (PTH), risulta associata ad una riduzione del rischio di tutte le cause di mortalità tra cui le malattie cardiovascolari e ad una minore incidenza di eventi cardiovascolari nei pazienti emodializzati, agendo sul rimodellamento cardiaco, modulando l'infiammazione e proteggendo dalla calcificazione delle arterie.

J-DAVID (*Japan Dialysis Active Vitamin D*) è il primo trial clinico randomizzato, *open-label*, multicentrico (ben 207 centri di dialisi giapponesi) che ha incluso 976 pazienti adulti in trattamento emodialitico da almeno 90 giorni con l'obiettivo di valutare gli effetti cardiovascolari della terapia con alfa-calcidolo per 48 mesi in pazienti emodializzati non affetti da iperparatiroidismo secondario (con livelli di PTH ≤ 180 pg/mL, secondo le linee guida giapponesi).

Il gruppo di intervento (495 pazienti) ha assunto per via orale 0,5 μ g al giorno di alfa-calcidolo (prodotto sintetico analogo della vitamina D attivata) anche se, in pochi casi, è stato necessario uno *switch* alla somministrazione endovenosa.

L'*outcome* primario era composito: 1) eventi cardiovascolari fatali e non, inclusi: infarto miocardico, scompenso cardiaco congestizio con necessità di ricovero, ictus, dissezione/rottura aortica, amputazione di un arto ischemico e morte cardiaca improvvisa; 2) interventi coronarici (es. angioplastica) o bypass; 3) interventi vascolari sugli arti inferiori (es. posizionamento di stent endovascolari) o bypass. L'*outcome* secondario era invece costituito da tutte le cause di morte.

Rispetto ai 976, 964 pazienti sono stati inclusi nell'analisi *intention-to-treat* ossia basata sugli intenti iniziali di trattamento (con un'età mediana di 65 anni e di cui il 40% erano donne) mentre 944 pazienti (97,9%) hanno concluso lo studio. Durante il *follow-up* (in media 3,6 anni), l'*outcome* primario è stato raggiunto dal 21,1% dei pazienti nel gruppo di intervento e dal 17,9% dei pazienti nel gruppo di controllo (con una differenza assoluta del 3,25%, $p = 0,13$). Ciò potrebbe essere spiegato dall'incremento del FGF23 indotto dai VDRAs, il quale, a sua volta è causa di ipertrofia ventricolare ed è associato a scompenso cardiaco congestizio e mortalità. Inoltre, la percentuale di ictus è risultata due volte più alta nel gruppo di intervento rispetto al gruppo di controllo (28 vs 14). Sebbene possa essere casuale, questo riscontro avvalorava l'idea di una possibile influenza della CKD-MBD sul sistema cerebrovascolare. Non è stata riscontrata invece alcuna differenza statisticamente significativa fra i due gruppi per quanto concerne l'*outcome* secondario (18,2% vs 16,8%, $p = 0,46$). Tra i 488 partecipanti nel gruppo di intervento, 199 (40,8%) ha sperimentato gravi eventi avversi che sono stati classificati come cardiovascolari, il 13% dei casi eventi classificati come infezioni e il 4,5% come neoplasie. Il 40% dei pazienti nel gruppo di controllo, invece, è andato incontro ad eventi cardiovascolari avversi, il 13% ad infezioni ed il 4% a neoplasie.

Gli Autori ipotizzano che queste differenze tra i risultati del trial e gli studi osservazionali precedenti possano essere attribuibili a varie cause, tra cui la verosimile influenza del *turn-over* osseo e della funzionalità paratiroidea sugli effetti cardiovascolari dei VDRAs. Allo stesso tempo, i limiti dello studio sono numerosi: elevato numero di *drop-out*, *bias*, campionamento troppo selettivo (solo pazienti giapponesi), mancanza di dati sui livelli sierici di 25-OH-vitamina D, ecc.

In conclusione, la somministrazione orale di alfa-calcidolo non riduce il rischio di eventi cardiovascolari nei pazienti emodializzati non affetti da iperparatiroidismo secondario. Pertanto,

non è indicato l'utilizzo di VDRAs in questa categoria di pazienti.

Approfondimento:

Articolo originale su *JAMA*:

<https://doi.org/10.1001/jama.2018.17749>

Impatto sulla Web Community:

<https://jamanetwork.altmetric.com/details/52513937>