



GIORNALE ITALIANO DI NEFROLOGIA

Anno 38 • Volume 4
Luglio / Agosto 2021

2021: la Nefrologia verso una nuova fase

Paola Romagnani

Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da malattie renali immuno-mediate. Raccomandazioni della Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

Fausta Catapano, Simonetta Cimino, Domenico Santoro, Renato Alberto Sinico, Dario Roccatello, Loreto Gesualdo, Federico Alberici. Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

Gli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi: una revisione sistematica e meta-analisi

Francesco Burrai, Elena Brioni, Maddalena Iodice, Luigi Apuzzo

Il trattamento della nefrite lupica, tra strategie consolidate e nuove opzioni terapeutiche: revisione narrativa

Francesco Fontana, Gaetano Alfano, Gianni Cappelli



Editor in Chief
Gaetano La Manna

Co-editors
Dr.ssa Giorgia Comai
Dr. Antonio De Pascalis
Dr.ssa Cristina Rollino

Associate editors
Dr. Giuseppe Quintaliani
Dr. Rodolfo Rivera
Dr. Giusto Viglino



Il *Giornale Italiano di Nefrologia* è la rivista bimestrale di educazione continua della Società Italiana di Nefrologia. Tra i suoi principali obiettivi sono l'aggiornamento, la pubblicazione di linee guida e la comunicazione intra- e interdisciplinare. Il GIN pertanto offre la più aggiornata informazione medico-scientifica rivolta al nefrologo sotto forma di rassegne, rubriche tematiche, casi clinici e articoli originali.

SOMMARIO

Editoriali

2021: la Nefrologia verso una nuova fase

Paola Romagnani

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da malattie renali immuno-mediate.

Raccomandazioni della Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

Fausta Catapano, Simonetta Cimino, Domenico Santoro, Renato Alberto Sinico, Dario Roccatello, Loreto Gesualdo, Federico Alberici. Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

COVID-19 in patients starting hemodialysis in the Alentejo region: case reports

Iolanda Oliveira, Rui Silva, Ricardo Santos, Carlos Pires

Comunicazione e Marketing

Uso dei social media per l'aggiornamento professionale in nefrologia. Mito o realtà?

Vincenzo Montinaro, Maurizio Gallieni, Adriano Montinaro, Francesca Rella, Elena Coppari, Maria Rinaldi Miliani, Giuseppe Quintaliani, Eugenio Santoro

In depth review

The link between homocysteine, folic acid and vitamin B12 in chronic kidney disease

Gaetano La Manna, Giuseppe Cianciolo, Maria Cappuccilli, Andrea Angelini

Gli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi: una revisione sistematica e meta-analisi

Francesco Burrai, Elena Brioni, Maddalena Iodice, Luigi Apuzzo

Il trattamento della nefrite lupica, tra strategie consolidate e nuove opzioni terapeutiche: revisione narrativa

Francesco Fontana, Gaetano Alfano, Gianni Cappelli

Nefrologo in corsia

Sindrome dell'arco cefalico: un'entità da tenere in considerazione nelle stenosi delle fistole artero-venose. Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Anna Mudoni, Fernando Musio, Antonella Accogli, Maria Dolores Zacheo, Maria Domenica Burzo, Davide Gianfreda, Carlo Maisto, Carlo Patrizio Dionisi, Francesco Caccetta

Articoli originali

Emodialisi e assistenza infermieristica: uno studio pilota sulla qualità percepita dal paziente

Francesco Bazzurri, Gianmarco Troiano, Alessandra Cartocci, Nicola Nante

2021: la Nefrologia verso una nuova fase

Editoriale

Paola Romagnani

Corrispondenza a:

Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche, Università degli Studi di Firenze
SOD Complessa di Nefrologia e Dialisi, Ospedale Anna Meyer, Firenze
Viale Gaetano Pieraccini 24
50139 Firenze, Italy
email: paola.romagnani@unifi.it



Paola Romagnani

Sebbene le malattie del rene siano conosciute fin dall'epoca di Ippocrate e Galeno, la Nefrologia è una disciplina giovane. Nata dopo la Seconda Guerra Mondiale, a seguito della scoperta della dialisi e dei primi trapianti di rene, e sull'impulso alla medicina d'urgenza dato dalla guerra, la Nefrologia è divenuta una disciplina specialistica soltanto negli anni Settanta, forte dei suoi successi unici. Nessun'altra disciplina infatti poteva offrire ai propri pazienti la sostituzione della funzione d'organo. Ad esempio la cardiologia, che non aveva questa possibilità, a fronte di un numero enorme di persone che morivano per eventi cardiovascolari e scompenso cardiaco, ha riposto tutti i suoi sforzi nella prevenzione. Sono stati così identificati biomarcatori che consentivano diagnosi precise e molto precoci, e sviluppati sofisticati algoritmi per il calcolo e la prevenzione del rischio che negli ultimi trent'anni hanno ridotto la mortalità cardiovascolare di oltre il 50% nei paesi occidentali [1].

La Nefrologia invece, è rimasta in qualche modo vittima dei suoi enormi successi. Negli anni le tecniche dialitiche ed il trapianto si sono ulteriormente evolute, mentre la parte di diagnostica e prevenzione è progredita molto più lentamente. I principali biomarcatori utilizzati per la diagnosi delle malattie renali sono rimasti sostanzialmente gli stessi. La creatinina, infatti, è ancora il marcatore di funzione renale più utilizzato nella pratica clinica, sebbene sia poco sensibile e subisca alterazioni significative soltanto quando almeno la metà della massa nefronica è ormai irrimediabilmente perduta [2]. Inoltre, nel danno renale acuto si altera tardivamente, impedendo un intervento tempestivo [3]. La proteinuria, pur rimanendo il marcatore cruciale per l'identificazione ed il follow-up dei pazienti con molte malattie renali, non è sempre un indice attendibile di progressione delle nefropatie [2]. Questo è dimostrato dal fatto che in alcune malattie renali l'entità della proteinuria e la progressione di malattia sono dissociate (ad esempio in molti pazienti affetti da malattia renale associata al diabete, malattia a lesioni minime o glomerulonefrite membranosa) [2].

Infine, l'esame cardine della nefrologia clinica rimane la biopsia renale, che è stata il riferimento per la classificazione di molte delle principali malattie renali così come oggi le conosciamo [2]. Anche in questo caso, però, negli ultimi anni si sono accumulate evidenze che in molti casi i quadri istopatologici identificati alla biopsia renale non rappresentino malattie, ma semplicemente tipologie di lesioni tissutali associate più frequentemente a certe nefropatie piuttosto che ad altre [4]. Gli esempi più clamorosi sono da considerarsi la glomerulosclerosi focale e segmentale (GSFS) e la malattia a lesioni minime [2]. È ormai evidente che questi due quadri istopatologici rappresentano pattern di danno podocitario, e sono per questo meglio definite come podocitopatie [4]. La GSFS è una lesione istologica conseguente a perdita vera e

propria di cellule podocitarie, la malattia a lesioni minime invece ad alterazioni dello *slit diaphragm* senza perdita della cellula podocitaria, il che giustifica la sua prognosi migliore. Le possibili cause però sono molte decine, e richiedono approcci terapeutici estremamente diversi, pur essendo indistinguibili dal punto di vista istopatologico [4].

La seconda cruciale ragione che ha rallentato il progresso nella diagnosi e prevenzione delle nefropatie è stata la complessità anatomica e funzionale del rene. Il rene è un organo sofisticato con un grandissimo numero di tipi cellulari altamente specializzati e diversificati. Tradizionalmente, sulla base delle definizioni istologiche, ne sono stati contati 26, ma è verosimile che questo numero sia un'enorme sottostima, conseguenza della nostra ancora scarsa conoscenza della sua complessità. La recente introduzione di una nuova tecnologia capace di analizzare le differenze fenotipiche e a livello di singola cellula, il *single cell RNA sequencing*, e la sua applicazione al rene suggeriscono che in realtà i sottotipi funzionali delle cellule renali siano molti di più [5]. L'estrema complessità funzionale del rene è stata anche confermata dall'avvento della genetica e delle tecnologie di sequenziamento avanzato, che hanno scoperchiato il vaso di pandora delle nefropatie. Ad oggi, si conoscono oltre 500 geni che possono causare una patologia renale e questa lista è molto lontana dall'essere completa. Geni diversi possono determinare malattie con presentazioni cliniche simili, ma richiedere terapie diverse [4]. Ad esempio, si conoscono ormai oltre 70 geni che possono determinare sindrome nefrosica. Presi singolarmente sono rari, ma assieme giustificano il 30-60% dei casi di sindrome nefrosica resistenti allo steroide [4]. Alcuni di questi geni sono sempre stati ritenuti associati a nefropatie con fenotipo clinico distinto, come nel caso dei collagene con la sindrome di Alport. Eppure, oggi si sa che varianti patogeniche nei geni del collagene rappresentano la prima causa genetica di GSFS nell'adulto [4] e che il nefrologo deve pensare a questa possibilità di fronte ad un paziente con una GSFS e tenerne conto quando programma la terapia, che ovviamente in questi casi non può basarsi su steroidi ed immunosoppressori. Queste diagnosi possono essere molto complesse e spesso richiedono sequenziamento dell'intero esoma ed una stretta collaborazione tra nefrologo e genetista per identificare la variante giusta [4]. Dovranno probabilmente essere concentrate in centri altamente specializzati, sia per le competenze tecnologiche che richiedono che per ottimizzare tempistiche e costi, che sono riducibili solo quando si analizzano grandi numeri. Il punto cruciale è però che il nefrologo deve sospettare una patologia genetica molto più frequentemente di prima, anche in assenza di storia familiare positiva, e non accontentarsi più soltanto della diagnosi biotica [4].

I progressi della genetica hanno portato ad ulteriori cruciali scoperte. Di recente, infatti, è stato identificato un nuovo genotipo di rischio per nefropatia nella popolazione di origine subsahariana, che ha consentito di spiegare il ben noto alto rischio di insufficienza renale terminale osservato nella popolazione afroamericana [4,5]. Tale genotipo consiste in due varianti alleliche, G1 e G2, nel gene dell'Apolipoproteina 1 (APOL1). Queste due varianti alleliche conferiscono una maggiore resistenza verso l'infezione da *Tripanosoma*, che è endemica nelle aree subsahariane, ma favoriscono la comparsa di malattie renali [4,5]. Essere portatore del genotipo G1/G2 determina la comparsa di malattia con un meccanismo "a doppio hit": la variante allelica patologica, da sola, non è in grado di determinare malattia renale, ma in presenza di un secondo hit come obesità, diabete, un'altra nefropatia, una bassa massa nefronica, un'altra variante genetica associata a nefropatia, determinerà la comparsa di una nefropatia grave e ad alto rischio di progressione [4,6]. Un'altra importante scoperta che ne è derivata è stata l'osservazione che i casi di nefroangiosclerosi riportati con elevata frequenza nella popolazione afroamericana erano in realtà da riferirsi allo stato di portatore delle varianti G1/G2 del gene APOL1 [4,6,7]. Ad ulteriore corollario, numerose evidenze dimostrano adesso che la aumentata prevalenza di ipertensione arteriosa ed il correlato rischio cardiovascolare negli afroamericani è conseguenza, e non causa, delle nefropatie da APOL1 [7]. L'identificazione

delle varianti di rischio dell'APOL1 è stata perciò una rivoluzione, che ha aperto la porta a concetti innovativi di cui adesso il nefrologo deve tenere conto nella valutazione del paziente nefropatico:

1. La malattia renale cronica è spesso dovuta non ad una singola malattia, ma alla sommatoria di una serie di fattori di rischio che fanno oltrepassare una soglia faticosa di riserva nefronica, oltre la quale i meccanismi di compenso non sono più sufficienti e compaiono i sintomi, come il rialzo della creatinina e la proteinuria;
2. La nefroangiosclerosi è una diagnosi che nasconde sempre un insufficiente approfondimento diagnostico alla ricerca della vera causa. Ovviamente, l'estensione di questi stessi concetti alla popolazione caucasica è il passaggio successivo e suggerisce che la diagnosi di nefroangiosclerosi, o di nefropatia ipertensiva, rivela frequentemente una patologia renale sottostante non identificata che è stata la causa dell'ipertensione [7].

Queste recenti osservazioni suggeriscono che anche la categoria di "causa sconosciuta", riportata con elevata frequenza nei registri relativi all'epidemiologia della malattia renale terminale in molti paesi del mondo, possa invece essere dovuta a malattie genetiche misconosciute e/o ad una combinazione di fattori di rischio non adeguatamente riconosciuti e trattati [8]. Il ruolo della genetica e lo studio dettagliato dei fattori di rischio in ogni paziente nefropatico che arriva all'osservazione del nefrologo dovrebbero pertanto rappresentare i veri obiettivi della nefrologia clinica di oggi e dei prossimi anni.

Oggi per questi pazienti possiamo fare moltissimo, avendo finalmente a disposizione dei farmaci che possono cambiare la loro prognosi. Questi farmaci sono gli inibitori del cotrasportatore sodio/glucosio di tipo 2 (SGLT2), che solo pochi giorni fa sono stati approvati dall'EMA per la terapia della malattia renale cronica dopo gli impressionanti risultati del DAPA-CKD trial, in cui si è osservato un dimezzamento a 2,4 anni dell'end-point composito costituito da riduzione del GFR di almeno il 50%, ESRD o morte per causa renale o cardiovascolare in una coorte di pazienti con diversi tipi di nefropatie [9]. Per quanto il meccanismo d'azione alla base del loro effetto benefico sia ancora dibattuto, è verosimile che esso sia dovuto alla riattivazione del feedback tubuloglomerulare, con conseguente riduzione dell'iperfiltrazione glomerulare e del sovraccarico metabolico sul tubulo prossimale, meccanismo di progressione comune a molti pazienti con malattia renale cronica [10]. Come ulteriore elemento di riflessione, il DAPA-CKD trial contiene la più ampia casistica di pazienti con GSFS e nefropatia ad IgA pubblicata fino ad oggi in un trial clinico, a sottolineare le estese implicazioni che questi farmaci avranno nella pratica clinica nefrologica [9,10].

Questo è il più importante, ma non l'unico, dei nuovi farmaci che la comprensione dei meccanismi di malattia ci ha portato negli ultimi anni. Altri esempi eclatanti, seppure rivolti ad un più piccolo numero di pazienti, sono:

1. il caplacizumab, un nanoanticorpo bivalente anti-fattore di Von Willebrand, nella porpora trombotica trombocitopenica [11];
2. IdeS, una proteinasi dello *Streptococcus pyogenes*, che scinde gli autoanticorpi nella glomerulonefrite da anticorpi anti-membrana basale glomerulare [12];
3. La terapia enzimatica sostitutiva nella malattia di Fabry o nel deficit di Coenzima Q10 [4];
4. Gli inibitori del complemento, a cominciare dall'eculizumab, nella sindrome emolitico uremica e nelle altre complementopatie [13].

In conclusione, la nefrologia medica sta entrando in una nuova fase, sia dal punto di vista diagnostico che terapeutico. La sfida adesso alla nostra portata è la progressiva riduzione fino all'eliminazione dei pazienti che arrivano alla dialisi con una diagnosi di "nefroangiosclerosi" o senza una diagnosi. Ma anche la cura di molti pazienti prima incurabili. La sfida può quindi anche spingersi oltre. Il prossimo obiettivo è un'ampia strategia di prevenzione che porti a ridurre in maniera sostanziale l'insufficienza renale terminale e la necessità della dialisi.

BIBLIOGRAFIA

1. Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health* 2021; 21(1):401.
2. Romagnani P, Remuzzi G, Glassock R, Levin A, Jager KJ, Tonelli M, Massy Z, Wanner C, Anders HJ. Chronic kidney disease. *Nat Rev Dis Primers* 2017 Nov 23; 3:17088.
3. Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, Ronco C, Zarbock A, Anders HJ. Acute kidney injury. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7(1):52.
4. Kopp JB, Anders HJ, Susztak K, Podestà MA, Remuzzi G, Hildebrandt F, Romagnani P. Podocytopathies. *Nat Rev Dis Primers* 2020; 6(1):68.
5. Chen L, Chou C-L, Knepper MA. Targeted Single-Cell RNA-seq Identifies Minority Cell Types of Kidney Distal Nephron. *JASN* 2021; 32 (4) 886-896.
6. Freedman BI, Cohen AH. Hypertension-attributed nephropathy: what's in a name? *Nat Rev Nephrol* 2016; 12(1):27-36.
7. Chen TK, Katz R, Estrella MM, Post WS, Kramer H, Rotter JI, Tayo B, Mychaleckyj JC, Wassel CL, Peralta CA. Association of APOL1 Genotypes With Measures of Microvascular and Endothelial Function, and Blood Pressure in MESA. *J Am Heart Assoc* 2020; 9(17):e017039.
8. Torra R, Furlano M, Ortiz A, Ars E. Genetic kidney diseases as an underrecognized cause of chronic kidney disease: the key role of international registry reports. *Clin Kidney J* 2021; 14(8):1879-1885.
9. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, Chertow GM, Greene T, Hou FF, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med* 2020; 383(15):1436-1446.
10. Anders HJ, Peired AJ, Romagnani P. SGLT2 inhibition requires reconsideration of fundamental paradigms in chronic kidney disease, 'diabetic nephropathy', IgA nephropathy and podocytopathies with FSGS lesions. *Nephrol Dial Transplant* 2020 Dec 13:gfaa329.
11. Jovčevska I, Muyldermans S. The Therapeutic Potential of Nanobodies. *BioDrugs* 2020; 34:11-26.
12. Soveri I, Mölne J, Uhlin F, Nilsson T, Kjellman C, Sonesson E, Segelmark M. The IgG-degrading enzyme of *Streptococcus pyogenes* causes rapid clearance of anti-glomerular basement membrane antibodies in patients with refractory anti-glomerular basement membrane disease. *Kidney Int* 2019; 96(5):1234-1238.
13. Gavriilaki E, Brodsky RA. Complementopathies and precision medicine. *J Clin Invest* 2020; 130(5):2152-2163.

Vaccinazione anti-SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da malattie renali immuno-mediate. Raccomandazioni della Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Fausta Catapano¹, Simonetta Cimino², Domenico Santoro³, Renato Alberto Sinico⁴, Dario Roccatello⁵, Loreto Gesualdo⁶, Federico Alberici⁷. Task Force Vaccini del Gruppo di Progetto di Immunopatologia Renale

- 1 IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Italia
- 2 AUSL Modena- Ospedale di Carpi, Carpi, Italia
- 3 Università di Messina – Policlinico di Messina, Messina, Italia
- 4 Università di Milano Bicocca – ASST Monza, Monza, Italia
- 5 Università di Torino – Ospedale San Giovanni Bosco, Torino, Italia
- 6 Università di Bari – Policlinico di Bari, Bari, Italia
- 7 Università di Brescia – ASST Spedali Civili di Brescia, Italia

Corrispondenza a:

Dr. ssa Fausta Catapano, MD, PhD
IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna
Policlinico S.Orsola-Malpighi
Via P.Palagi, 9
40138 - Bologna, Italia
E-mail: fausta.catapano@aosp.bo.it

Premessa

La malattia COVID-19 rappresenta un problema di Sanità Pubblica di rilevanza mondiale con importanti risvolti economici e sociali. L'infezione da Coronavirus SARS-CoV-2 può presentarsi con uno spettro ampio di manifestazioni che vanno dalla assoluta asintomaticità fino a forme di malattia severa con insufficienza multiorgano. La risposta immune si avvale della immunità innata, con reclutamento di neutrofili, macrofagi, cellule NK che scatenano il rilascio massivo di citochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-1 β , TNF, INF- γ) e della immunità acquisita di tipo T e di tipo B, cui segue una rapida produzione di anticorpi neutralizzanti. Sull'approccio terapeutico alla malattia COVID-19, i glucocorticoidi (in particolare il desametasone) e gli anticoagulanti sono stati acquisiti come "standard of care" nei pazienti ospedalizzati; dibattuto è il ruolo degli antivirali. È ancora in fase di valutazione il ruolo degli anticorpi monoclonali, in particolare gli anticitochinici, quali anti-Jak (Baricitinib), anti-IL6 (Tocilizumab) ed anti-IL1 (Anakinra) nelle forme di gravità intermedia. Il decorso di malattia nei pazienti affetti da Malattie Renali Immuno-Mediate (MRIM) sembra essere simile a quello della popolazione generale; tuttavia, può essere influenzato negativamente dai fattori di rischio maggiormente rappresentati in questa popolazione quali diabete mellito, ipertensione arteriosa, malattie cardiovascolari ed insufficienza renale cronica. Inoltre, in alcuni sottogruppi di pazienti (in particolare quelli affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, Sclerosi Sistemica, Sindrome da Anticorpi anti-fosfolipidi, Vasculiti sistemiche) ed in corso di terapie immunosoppressive, il rischio di evoluzione negativa è potenzialmente aumentato. Di fatto, i risultati dell'*International Registry of COVID Infection* nelle glomerulonefriti mostrano una più alta mortalità (15% vs 5%) ed un aumentato rischio di Acute Kidney Injury (39% vs 14%) in questi pazienti rispetto ai controlli [1]. Il vaccino contro SARS-CoV-2 è il più efficace strumento a nostra disposizione per fronteggiare l'emergenza sanitaria causata dalla diffusione del nuovo Coronavirus. È opinione di questa Task Force che, al momento, in attesa di dati di *safety* su popolazioni ampie e multiethniche, i benefici legati alla vaccinazione superino i rischi anche in questa categoria di pazienti.

Scopo

Lo scopo di questo documento è di fornire una guida pratica ai Nefrologi sull'uso del vaccino vs SARS-CoV-2 nei pazienti affetti da MRIM e sulla gestione di questa tipologia di pazienti nell'epoca vaccinale vs SARS-CoV-2. Tuttavia, questo documento non intende sostituirsi alla valutazione clinica del singolo paziente che resta affidata al Nefrologo di riferimento. Dato che le conoscenze attuali in tema di vaccinazione vs SARS-CoV-2 sono in continua evoluzione, l'attuale documento si presenta "in divenire" e quindi soggetto a future revisioni in base all'evolversi delle scoperte scientifiche.

Metodo

Sette componenti del gruppo di Immunopatologia Renale si sono confrontati sul tema della vaccinazione vs SARS-CoV-2, facendo riferimento ai documenti nazionali ed internazionali finora redatti [1–7], alla letteratura scientifica e alla singola esperienza clinica.

Risultati

Osservazioni generali

1. Non esistono al momento dati in supporto di un aumentato rischio di eventi avversi derivante dalla somministrazione della vaccinazione vs SARS-CoV-2 in corso di malattia immunologica attiva. Per quanto la vaccinazione andrebbe effettuata in pazienti in fase di remissione, la situazione pandemica attuale non deve precludere l'esecuzione del vaccino anche in corso di malattia di recente insorgenza previo ottenimento di un controllo accettabile dell'attività della stessa e purché non esistano controindicazioni dovute al trattamento in corso.
2. A parte le note allergie ai componenti del vaccino, non ci sono controindicazioni aggiuntive alla vaccinazione vs SARS-CoV-2 nei pazienti con MRIM.
3. Nonostante non si possa escludere il rischio di riattivazione della malattia immuno-mediata in corso di vaccinazione vs SARS-CoV-2 nel singolo paziente, considerando che la malattia COVID-19 rappresenta di per sé una condizione predisponente al rischio di recidiva e soppesando il rapporto rischio-beneficio nel contesto di politica sanitaria globale in corso di pandemia, si ritiene l'esecuzione della vaccinazione vs SARS-CoV-2 consigliabile nei pazienti affetti da MRIM.
4. Essendo stata documentata a livello sperimentale la risposta T cellulare verso la proteina Spike mediante tecniche ELISPOT anche in assenza di risposta anticorpale, l'esecuzione di tale esame di laboratorio, ove disponibile e validato, è incoraggiato per meglio comprendere l'entità di risposta immunologica alla vaccinazione nel singolo paziente.

Raccomandazioni per l'uso del vaccino

1. Benché tutti i vaccini disponibili in Italia (Comirnaty, Moderna, Vaxzevria, Janssen) offrano una protezione quasi totale dall'ospedalizzazione, i vaccini a mRNA sembrano essere quelli a maggiore efficacia, in quanto in grado di indurre una maggiore produzione di anticorpi specifici ad attività neutralizzante verso la proteina Spike (Tabella 1) [2, 3]. È opinione del Board che il profilo di sicurezza dei vaccini a mRNA possa essere, considerando la modalità d'azione, migliore rispetto a quello dei vaccini a vettore virale nei pazienti affetti da MRIM.

2. Per i vaccini multidosi, i pazienti affetti da MRIM dovrebbero ricevere la seconda dose dello stesso. Tuttavia, in caso di severi eventi avversi associati alla prima dose, benché la “vaccinazione eterologa” (ossia vaccinazione effettuata con richiamo diverso dalla prima dose del vaccino vs SARS-CoV-2) non sia stata ancora approvata dall’AIFA e sia in corso di valutazione da parte dell’EMA, non si può escludere la sicurezza e l’efficacia di un vaccino diverso. Al momento della stesura di questo documento non vi è autorizzazione da parte dell’AIFA per la vaccinazione eterologa, pertanto si rimanda ad eventuali nuovi aggiornamenti.
3. Il test anticorpale verso gli anticorpi anti-S, per valutare la risposta immunologica alla vaccinazione, è incoraggiato a partire dai 45 giorni dalla prima dose del ciclo vaccinale.
4. L’Istituto Superiore di Sanità suggerisce di prendere in considerazione la vaccinazione vs SARS-CoV-2 nelle donne in gravidanza ad alto rischio di complicazioni gravi da COVID-19 e specifica che non c’è evidenza in favore dell’interruzione della gravidanza nelle donne in cui si documenta uno stato di gravidanza subito dopo la vaccinazione. Le donne che allattano possono essere vaccinate senza necessità di interrompere l’allattamento [7].
5. Nei pazienti affetti da MRIM in terapia immunosoppressiva che hanno già contratto la infezione da SARS-CoV-2, il Ministero della Salute raccomanda la vaccinazione vs SARS-CoV-2 con ciclo vaccinale completo a partire dai 3 mesi dalla pregressa infezione.
6. Nei pazienti che hanno già ricevuto altri vaccini, la somministrazione del vaccino vs SARS-CoV-2 dovrebbe essere ritardata di almeno due settimane.
7. Le vaccinazioni anti-meningococco e anti-pneumococco, nei pazienti candidati ad eculizumab e ravulizumab, dovrebbero essere eseguite prioritariamente e ad esse dovrebbe poi far seguito la vaccinazione vs SARS-CoV-2 senza limiti di carattere temporale. Dopo la vaccinazione i pazienti affetti da MRIM devono continuare a seguire le linee guida nazionali sul distanziamento sociale e sulle altre misure di prevenzione.

Vaccino	Partecipanti (vaccinati/controlli)	Efficacia (%)	Infezioni (vaccinati/controlli)	Durata (mesi)	Paesi coinvolti nei Trials	N. di dosi
ChaAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca)	5807 vs 5829	70,4	30 vs 101	3,4	UK, Brazil	2
Gam-COVID-Vac/Sputnik (Gamaleya)	16.501 vs 5476	91,6	16 vs 62	1.6	Russia	2
Ad26.COVS.2.S (Janssen/Johnson&Johnson)		72, 66, 57*	116 vs 348	1.6	USA, America Centrale e del Sud, Sud Africa	1
BNT162b2 (Pfizer/BioNTech)	18.860 vs 18.846	95	8 vs 162	2	USA, Brasile, Argentina, Sud Africa	2
mRNA-1273 (Moderna)	15.181 vs 15.170	94,1	11 vs 185	2.1	USA	2

*(USA, America Latina e Sud Africa)

Tabella 1: Efficacia dei Vaccini vs SARS-COV-2 nei Trials di fase 3. Tabella modificata da: Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with IMKD. OUP on behalf of ERA-EDTA. 2021.

Timing di vaccinazione in pazienti con MRIM in terapia immunosoppressiva (Tabella 2)

1. Nel paziente candidato a terapia immunosoppressiva o immunomodulante, sarebbe fortemente consigliato somministrare il vaccino prima dell'inizio della terapia. Ciò è imperativo per Rituximab, Daratumumab e Ciclofosfamide.
2. L'efficacia della siero-conversione sembra essere attenuata nei pazienti in terapia I dati finora disponibili in pazienti portatori di trapianto di rene in corso di triplice terapia e terapia con Micofenolato Mofetile così come in pazienti affetti da patologie reumatologiche in corso di terapia con Metotrexato o Rituximab (soprattutto in assenza di linfociti B CD19-CD20+ circolanti documentabili) sono in supporto di una minore risposta vaccinale rispetto ai controlli. Valutando caso per caso, soppesando il rapporto rischio beneficio e condividendo la scelta con il paziente, si potrebbe considerare la temporanea riduzione/sospensione o procrastinazione della terapia immunosoppressiva.
3. Nei pazienti in terapia con Rituximab, la probabilità di risposta al vaccino è maggiore in quelli con un livello di linfociti B CD19-CD20+ circolanti >10 cellule/ μ l, tuttavia può essere registrata anche nei pazienti con livelli >3 cellule/ μ l, limite convenzionale di definizione del ripopolamento. La vaccinazione andrebbe quindi eseguita nei pazienti con ripopolamento dei linfociti B circolanti, dato di laboratorio che deve essere costantemente monitorato in quanto variabile da paziente a paziente ed in quanto condizionato dallo schema di somministrazione e dal tipo di agente. Da sottolineare infatti l'esperienza condivisa da alcuni membri del Board di efficacia depletiva variabile tra diversi biosimilari. L'esecuzione della vaccinazione in assenza di ripopolamento dei linfociti B è del tutto questionabile, essendo preclusa la possibilità di risposta umorale.

Farmaco	Timing della vaccinazione
Prednisone <20 mg die*	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
Prednisone >20 mg die	Considerare la possibilità di una temporanea riduzione se non controindicazioni maggiori dettate dalla malattia di base
AZA a basse-medie dosi CNI CYC orale Plaquenil 5 mg/kg	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
MMF a basse dosi	Temporanea sospensione nel periodo perivaccinale
Belimumab sc Belimumab ev	Saltare la somministrazione settimanale Saltare la somministrazione mensile
CYC ev anti-JAK (tofacitinib, Baricitinib) MTX	Somministrare almeno una settimana dopo ogni dose di vaccino
IgG vena, Anticorpi monoclonali non B-cell depleting (p.e. anti-IL1, anti-TNF, anti- IL6, Anti IL 12-23)	Nessuna modifica nel timing della vaccinazione
Abatacept ev	Somministrare la prima dose di vaccino 4 settimane dopo l'infusione di Abatacept e ritardare la successiva infusione di Abatacept di una settimana
Rituximab	Dopo il ciclo vaccinale attendere almeno 2 settimane prima di somministrare RTX Posticipare il vaccino fino a ripopolamento dei linfociti B CD19-CD20+ circolanti (>3-10 cellule/ μ l)
* Secondo il Board sarebbe auspicabile ridurre la dose a <10 mg die	

Tabella 2: Timing della vaccinazione rispetto alla terapia immunosoppressiva nei pazienti affetti da MRIM

Si ringraziano i Referenti per le Patologie Glomerulari della Sezione Emiliano-Romagnola della SIN: Dr. Buscaroli (Ravenna), Dr.ssa Baraldi (Bologna-UO La Manna), Dr. De Fabritiis (Forlì), Dr.ssa De Giovanni (Rimini), Dr. Ssa Neri (Cesena), Dr. Leonelli (Modena), Dr.ssa Forcellini (Ferrara), Dr. Iannuzzella (Reggio Emilia), Dr.ssa De Amicis (Piacenza).

BIBLIOGRAFIA

1. Waldman M, Soler MJ, Garcia-Carro C, Lightstone L, Turner-Stokes T, Griffith M, et al. Results from the IRoc-GN international registry of patients with COVID-19 and glomerular disease suggest close monitoring. *Kidney Int* 2021; 99(1):227–37.
2. Recommendations for the use of COVID-19 vaccines in patients with immune-mediated kidney disease. Oxford University Press on behalf of ERA-EDTA.
3. Circolare 8811 del Ministero della Salute. 8 marzo 2021.
4. American College of Covid-19 Vaccine Clinical Guidance Summary for Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. Aggiornamento 28 aprile 2021.
5. Società Italiana di Reumatologia. A proposito di vaccinazione antiSARS-COV2 nei pazienti reumatolo Aggiornamenti 13 febbraio e 13 marzo 2021.
6. The European Lupus Society. Vaccinazione SARS-Cov2 nei pazienti con LES. 2021.
7. Italian Obstetric Surveillance System (ItOSS) – Istituto Superiore di Sanità. Indicazioni *ad interim* su “Vaccinazione contro il COVID-19 in gravidanza e allattamento”. 9 gennaio 2021; aggiornamento 31 gennaio.

COVID-19 in patients starting hemodialysis in the Alentejo region: case reports

L'epidemia Covid-19: diario di bordo di una emergenza

Iolanda Oliveira¹, Rui Silva², Ricardo Santos³, Carlos Pires⁴

1 Hospital do Espírito Santo de Évora, Portugal. ORCID <https://orcid.org/0000-0003-3738-3378>

2 Hospital do Espírito Santo de Évora, Portugal. ORCID <https://orcid.org/0000-0001-9933-9271>

3 Hospital do Espírito Santo de Évora, Portugal. ORCID <http://orcid.org/0000-0003-4211-9942>

4 Hospital do Espírito Santo de Évora, Portugal. ORCID <http://orcid.org/0000-0002-4774-2752>



Iolanda Oliveira

Corresponding author:

Iolanda Oliveira

Hospital do Espírito Santo de Évora, E.P.E.

Largo do Sr. da Pobreza, 7000-811 Évora

Portugal

E-mail: iolanda.sos@gmail.com

Fax: 266 701 821

ABSTRACT

COVID-19 has a wide spectrum of clinical presentation, ranging from asymptomatic or mild symptoms to severe multiorgan failure. In Portugal, the first cases affecting patients on a chronic hemodialysis program arose in the city of Oporto.

The authors report here two cases of COVID-19 infection in patients incident in renal replacement therapy in the Alentejo region and hypothesise that the high serum concentration of urea may decapitate the appearance of typical symptoms of the SARS-CoV-2 infection. The fact that the hemodialysis population can present active infection without fever may lead to a delayed diagnosis and consequently an increased risk of mortality.

PAROLE CHIAVE: COVID-19, hemodialysis, urea, case reports, Alentejo region

Introduction

Patients with end stage chronic kidney disease (ESKD) have a greater morbidity and mortality, mainly due to cardiovascular risk, underlying immunosuppression and advanced age with multiple comorbidities.

The disease caused by SARS-CoV-2 coronavirus emerged in the city of Wuhan in the Chinese province of Hubei in December 2019. In March 2020, the WHO declared coronavirus disease (COVID-19) a pandemic. The first case of infection in Portugal was on 1st March 2020. The first cases affecting patients on chronic hemodialysis (HD) arose in the city of Oporto. The Alentejo region was affected from late March.

COVID-19 has a wide spectrum of clinical presentation, ranging from asymptomatic to mild symptoms such as dry cough, high fever and difficulty breathing, to severe symptoms with multiorgan failure. However, despite the high risk of death for patients on hemodialysis, not all government policies advocate for their hospitalization.

The authors decided to highlight here the only two cases of COVID-19 infection in patients incident in renal replacement therapy in the Alentejo region, their clinical course and outcome.

Case report 1

The first patient was a 72-year-old man, with chronic bronchitis and chronic kidney disease stage 5 of unknown etiology, with a two-year-old arteriovenous fistula. The patient was admitted to our dialysis unit to start HD as he claimed to have light uremic symptoms. The first dialytic session, lasting 2 hours and with zero ultrafiltration, went well and the patient was discharged the same day. On the next day, he went to the emergency room with epistaxis. Screening for SARS-CoV-2 was positive and he was admitted to hospital.

Blood results showed elevated markers of inflammation: CRP 17.6mg/dL, ferritin 2130ng/mL, PCT 1.18ng/ml, LDH 445U/L, IL-6 84.62pg/mL (Table I). During his stay he became febrile, with respiratory distress and at day 5 after admission he had to be put on invasive mechanical ventilation and was transferred to the intensive care unit (ICU) where, on day 2, he developed multiorgan failure and died. He underwent 2 intermittent dialysis sessions.

Patient 1	Hospital Admission	ICU Admission	24h ICU	48h ICU (death)
Leucocytes x10 ⁹ cells/L	7200	10300	13600	13300
CRP mg/dL	17,8	31		
PCT ng/mL	1,18	3,93	2,76	2,09
Ferritin ng/mL	2130	3240	3280	
LDH U/L	445	578	41403	41236
IL-6 pg/mL	84,62	214	596,1	4413
Cr mg/dL	7,11	4,21	2,96	1,38
Ur mg/dL	193	91	69	21

Table I: Blood test results for patient 1

Case report 2

The first patient was a 70-year-old woman with hypertension, type 2 diabetes mellitus on insulin therapy, congestive heart failure class II NYHA and chronic kidney disease stage 5, with an arteriovenous fistula built two years before. The patient resided in a Nursing Home affected by a

COVID-19 outbreak, where she got infected. She was admitted to the emergency room with dyspnea, hypoxemia and generalized muscle pain. Due to the worsening of her clinical status and uremic symptoms, she was started on hemodialysis 5 days later. After her first intermittent hemodialysis session she developed fever and raised markers of inflammation (Table II). After her third dialysis session, she became obnubilated, developed polypnea and went on invasive mechanical ventilation on day 7 after her hospital admission. One month later, she died on the ICU with multiorgan failure.

Patient 2	Hospital Admission	ICU Admission	24h ICU	48h ICU	Discharge (death)
Leucocytes x10 ⁹ cells/L	4700	5400	7200	6600	11200
CRP mg/dL	2,3				
PCT ng/mL	0,46	0,95	1,15	1,49	2,31
Ferritin ng/mL	706	1570	1510	1610	1890
LDH U/L		502	422	402	431
IL-6 pg/mL	49	134,2	259,3	500,6	351,5
Cr mg/dL	12,54	3,67	4,62	1,37	0,5
Ur mg/dL	331	65	80	21	10

Table II: Blood test results for patient 2

Discussion and conclusions

The severity of the SARS-CoV-2 infection is associated with risk factors such as advanced age, male gender, diabetes *mellitus*, obesity, hypertension, lung disease and elevated serum creatinine levels [1]. In one study the authors showed that the presentation of the disease in patients undergoing dialytic treatment was similar to that of the general population. However, the prognosis was worse with 31% overall mortality and 75% mortality in patients undergoing invasive mechanical ventilation [2].

Given the increased number of SARS-CoV-2 infections in the general population, we expected that the disease would soon reach the hemodialysis population. Travelling to dialysis centres with shared ambulances and sharing the same treatment room create the ideal environment to increase the risk of transmission.

Most patients with COVID-19 do not have kidney damage. Nevertheless, those who develop acute kidney injury manifest the most severe phenotype of the disease, characterized by cytokine storm, overall respiratory failure and hypercoagulability [3]. Acute renal injury in patients with COVID-19 may result from: direct cytokine injury, myocardopathy resulting in cardiorenal syndrome type 1, medullary renal hypoxia, increased vascular permeability, renal hypoperfusion, tubular toxicity, endotoxin injury in sepsis [4]. Despite the high number of prevalent patients in HD in Portugal, the number of COVID-19 infections in these patients has so far been unexpectedly low. In part, this can be justified by the good hygienization practice implemented quickly in the intra- and extra-hospital dialysis units, by the generalized use of masks among personnel and patients, and by good patient education. The immunosuppressed status of those who did become infected seems to prevent the emergence of the cytokine storm that is a critical mediator for the clinical worsening. Another plausible explanation is the protective role of anticoagulation, since SARS-CoV-2 infection promotes thrombogenesis. Pisani et al. (2020) present heparin anticoagulation used in hemodialysis as a possible major contribution to a more indolent, limited, less severe clinical evolution in HD patients, either because of its role in preventing the entry of SARS-CoV-2 into host cells by interacting with the recombinant receptor-binding surface SARS-CoV-2 S1 RBD, or because of its anti-inflammatory properties [5].

The situation of the dialysis population in the Alentejo region can be seen to confirm the evidence already described. Until November, only five COVID-19 cases had been reported in patients on chronic HD. Most had fever and cough initially, 3 required additional oxygen support and even 1 patient with lung cancer needed invasive mechanical ventilation for only 5 days. All received only symptomatic treatment and recovered without sequelae. By contrast, the only 2 cases of patients incident on hemodialysis had the worst outcome.

The authors hypothesise that the high serum concentration of urea and other uremic toxins in stage 5 patients not on dialysis may decapitate the appearance of typical symptoms of SARS-CoV-2 infection, such as fever. Once the dialytic treatment is initiated, clearance of those molecules will lead to the reduction of this inhibitory effect and consequently to the elevation of the baseline temperature and onset of fever, if there is an active infection. Schreiner (1961) showed that uremic patients may be unable to develop a febrile immune system response to an infection. When urea levels are corrected through dialytic treatment, however, fever appears [6].

Other authors state that, when the serum urea level is higher than 100mg/dL, patients show a decrease in body temperature as a consequence of decreased metabolism caused by uremic substances [7]. The idea of “uremic hypothermia” dates back to the 18th century [8]. The role of the kidneys in thermoregulation is well documented in the literature: the kidneys contribute to more than 10% of body heat by high aerobic metabolism [9]. One study shows that 23% of patients with chronic renal disease stage 5 pre-dialysis are hypothermic [10].

With regards to the baseline temperature of patients on chronic hemodialysis, the evidence is contradictory. If, on the one hand, there are studies that report patients in renal replacement therapy having lower baseline temperature [11], on the other, the latest evidence shows that dialysed patients may exhibit a higher temperature during an infectious state than other patient populations [12]. In the study published by Weatherall et al. (2020), patients in HD were found to have a higher baseline temperature but the mechanism for this event was not clear [13]. Some authors speculate that chronic inflammation resulting from repeated exposure to dialysis and water contaminated with Gram-negative bacteria can lead to the release of endotoxins into the filter membranes, which in turn will lead to increased pro-inflammatory cytokine production [14]; this is not at all likely anymore, with the ultrapure water in use nowadays. Other authors argue that the increased metabolic rate and peripheral vasoconstriction during hemodialysis lead to increased body temperature [11]. The role of comorbidities may also influence body temperature, as diabetic patients have lower temperatures, probably due to autonomic dysfunction [15]. Despite these various studies, the physiological mechanism of uremic hypothermia has only partially been unveiled. Jones et al. suggested in 1985 that a decrease in hypothalamic response to the action of leukocytic pyrogen (LP) and a reduced capacity in heat generation through chills and vasoconstriction in response to LP could cause a lower body temperature in the presence of higher levels of serum urea; it also concluded that the production of LP in patients with chronic kidney disease is similar in patients without renal failure [16].

The cases reported here affected patients who started intermittent hemodialysis and were under continuous renal replacement therapy in the intensive care unit, on account of their critical clinical status and hemodynamic instability. It is still controversial whether the most severe form of COVID-19 pneumonia is characterized by acute respiratory distress syndrome and high inflammatory markers like CRP, ferritin, PCT and cytokines: there are in fact many cases where patients get severe lung injury without the so-called “cytokine storm” [17].

SARS-CoV-2 is sufficiently aggressive to cause organizing pneumonia, which is a risk factor for secondary bacterial and fungal infections. However, believing that uremic toxins can have a

protective role against this hyperinflammatory phenotype, authors defend that end stage kidney disease patients should be managed with medical therapy (potassium and phosphate binders, liquid restriction), while delaying the start of hemodialysis. If this is not possible, then a lower clearance strategy should be employed to minimize the removal of uremic toxins with their protective effect.

The fact that patients with CKD stage 5 not on dialysis can present active infection without fever may lead to a delayed diagnosis and, consequently, to an increased risk of mortality. But in patients on maintenance hemodialysis COVID-19 has a different presentation. The data about patients on maintenance hemodialysis is contradictory, with papers showing that HD patients presented milder symptoms and were often asymptomatic, and other reports showing that the clinical presentation is similar to the general population. In fact, a recent report found that the mortality of patients on maintenance hemodialysis is higher, but the study has excluded asymptomatic HD patients. Furthermore, the number of patients on HD with fever was exactly the same as the number of patients in the control group and it would have been more interesting if the authors had included the different stages of CKD as a comorbidity in non-dialysis group [18].

The hemodialysis patient population has a chronic state of immunosuppression secondary to chronic kidney disease and a higher number of comorbidities, making it one of the most vulnerable populations in the current pandemic context.

The prognosis of incident and prevalent patients in HD still needs multivariate analysis and a long-term evaluation of the possible sequelae left in this population.

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

BIBLIOGRAFIA

1. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int* 2020; 97:829–838.
2. Valeri AM, Robbins-Juarez SY, Stevens JS, Ahn W, Rao MK, Radhakrishnan J, et al. Presentation and Outcomes of Patients with ESKD and COVID-19. *JASN* 2020; 31:1409–1415.
3. Betônico GN, Lima EQ, Tome AC. Challenges in COVID-19 medical response: A nephrology perspective. *Eur J Clin Invest* 2020; 50:e13309.
4. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* 2020; 16:308–310.
5. Pisani A, Rizzo M, Angelucci V, Riccio E. COVID-19 Experience in Hemodialysis Patients: A Cue for Therapeutic Heparin-Based Strategies? *Nephron* 2020; 144(8):383–385.
6. Schreiner G. *Uremia*. Springfield, Ill, Charles C Thomas Publisher. 1961; 380–384.
7. Ash SR. An explanation for uremic hypothermia. *Int J Artif Organs* 1991; 14(2):67–69.
8. Bradford J. The influence of the kidney on metabolism. *J Physiol* 1899; 23:415–496.
9. Harris SI, Balaban RS, Barrett L, Mandel LJ. Mitochondrial respiratory capacity and Na⁺- and K⁺-dependent adenosine triphosphatase-mediated ion transport in the intact renal cell. *J Biol Chem* 1981; 256:10319–10328.
10. Fine A, Penner B. The protective effect of cool dialysate is dependent on patients' predialysis temperature. *Am J Kidney Dis* 1996; 28:262–265.
11. Pérgola PE, Habiba NM, Johnson JM. Body temperature regulation during hemodialysis in long-term patients: is it time to change dialysate temperature prescription? *Am J Kidney Dis* 2004; 44:155–165.
12. Hasan R, Adhi M, Mahmood SF, Noman F, Awan S, Akhtar F, et al. Range for normal body temperature in hemodialysis patients and its comparison with that of healthy individuals. *Nephron Clin Pract* 2010; 114:c303–c308.
13. Weatherall SL, Chambers AB, Mermel LA. Do Bacteremic patients with end-stage renal disease have a fever when presenting to the emergency department? A paired, retrospective cohort study. *BMC Emergency Med* 2020; 20:2.
14. Sajadi MM, Mackowiak PA. Pathogenesis of fever. In: Cohen J, Powderly WG, Opal SM, eds. *Infectious Diseases*. 4th ed. Amsterdam: Elsevier 2017, pp. 605–610.
15. Kenny GP, Sigal RJ, McGinn R. Body temperature regulation in diabetes. *Temperature* 2016; 3:119–145.
16. Jones PG, Kauffman CA, Port FK, Kluger MJ. Fever in Uremia: Production of Leukocytic Pyrogen by Chronic Dialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1985; Oct; 6(4):241–244.
17. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "Cytokine Storm" Relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med* 2020; 180(9):1152–1154.
18. Reis M, Almeida C, Ventura A, Ribeiro C, Gomes AM, Lopes D, et al. Is COVID-19 that different in hemodialysis patients?: A single-center experience. *Port J Nephrol Hypert* 2021; 35(2):93–98.

Uso dei social media per l'aggiornamento professionale in nefrologia. Mito o realtà?

Comunicazione e Marketing

Vincenzo Montinaro¹, Maurizio Gallieni^{2,3,4}, Adriano Montinaro¹, Francesca Rella⁴, Elena Coppari⁵, Maria Rinaldi Miliani⁶, Giuseppe Quintaliani⁷, Eugenio Santoro⁸

- 1 U.O. Nefrologia Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Bari, Bari, Italia
2 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche 'L. Sacco', Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
3 UO Nefrologia e Dialisi, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano, Italia
4 Scuola di Specializzazione in Nefrologia, Università degli Studi di Milano, Milano, Italia
5 Esperta di Marketing, Comunicazione e Fundraising
6 Freelance Social Media Manager
7 Segretario Fondazione Italiana del Rene, Master in comunicazione scientifica
8 Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano, Italia



Giuseppe Quintaliani

Corrispondenza a:

Dott. Giuseppe Quintaliani
Segretario Fondazione Italiana del Rene
e-mail: quintaliani@yahoo.it

ABSTRACT

Circa il 60% della popolazione mondiale nel 2021 ha accesso a Internet, che funziona, al giorno d'oggi, come mezzo predominante nella comunicazione fra persone. L'informazione e la comunicazione digitale si sono strutturate negli ultimi periodi, grazie all'utilizzo di piattaforme conosciute come Social Media (SoMe) o Social Network. Si è capito nell'ultimo decennio come questi strumenti possono essere molto utili per veicolare l'informazione finalizzata all'aggiornamento professionale in medicina e nefrologia. Esistono vari esempi di utilizzo dei SoMe in Nefrologia, con la creazione di account o pagine da parte delle principali Società nefrologiche internazionali e testate giornalistiche specialistiche. I SoMe più versatili per queste finalità sono risultati Twitter, Facebook, YouTube, ma anche altre piattaforme come Tik Tok, LinkedIn, Instagram e WhatsApp sono appropriate. Questa rivoluzione digitale della disseminazione dell'informazione si è rivelata particolarmente utile da quando è scoppiata la pandemia di COVID-19, anche se bisogna considerare alcune deviazioni dell'uso virtuoso di essa, rappresentata dalla diffusione di notizie e informazioni false (*fake news*) che hanno creato "effetti collaterali" e posizioni antiscientifiche.

In questa review esaminiamo le modalità di informazione digitale delle quali il medico e il nefrologo possono avvantaggiarsi per il proprio aggiornamento professionale, citando i principali esempi presenti sullo scenario internazionale e illustrando alcune specifiche realtà nazionali, come il Journal Club della Scuola di Nefrologia dell'Università di Milano e il gruppo Facebook "Medical e Nephrology Community".

PAROLE CHIAVE: social media, social network, internet, aggiornamento professionale, informazione scientifica digitale

1 Introduzione

Sono passati 52 anni dal primo scambio di dati della storia effettuato sulla rete *Arpanet*, l'antenata di ciò che oggi viene comunemente denominato *Internet* o *World Wide Web* (WWW). Quell'innovativo collegamento a distanza fra l'Università UCLA di Los Angeles ed il Research Institute di Stanford ha modificato irrimediabilmente le comunicazioni fra esseri umani.

Oggi grazie al World Wide Web comunicare anche a migliaia di chilometri di distanza è diventato semplice e naturale ed i così detti "Media Digitali" hanno assunto un ruolo centrale nella quotidianità di circa la metà degli abitanti del pianeta Terra. Su 7,83 miliardi di persone costituenti la popolazione mondiale ad inizio 2021, ben 4,66 avevano accesso ad Internet e non vi sono segnali di flessione nell'aumento dei fruitori della rete [1].

Internet è diventato un elemento irrinunciabile della comunicazione umana anche grazie alle sue caratteristiche tecniche, tra le quali deve essere assolutamente citata la velocità. Tale proprietà ha determinato un cambiamento epocale anche delle metodiche di ricerca di dati e informazioni. La società digitale, con tutte le sue sfaccettature positive e negative, sta diventando così una realtà globale, con infinite potenzialità e rischi.

Questo cambiamento sta avvenendo soprattutto grazie ai *Social Media* (SoMe) e ai *Social Network*, due termini spesso utilizzati come sinonimi che tuttavia definiscono due aspetti differenti di questi strumenti per la comunicazione online.

I social media sono, secondo la definizione di Kaplan e Haenlein, "un gruppo di applicazioni web basate sui presupposti ideologici e tecnologici del web 2.0, che consentono la creazione e lo scambio di contenuti generati dagli utenti" [2]. Sono quindi strumenti attraverso i quali avviene la comunicazione digitale. Rientrano in questa categoria progetti collaborativi come Wikipedia, pagine web personali in forma di diario (blog), comunità dedicate alla condivisione di contenuti (es. YouTube), giochi virtuali e di ruolo e, naturalmente, i social network. Questi possono essere definiti piattaforme software di proprietà che permettono di creare un profilo pubblico o semi-pubblico (elemento rilevante in termini di privacy) all'interno di un sistema vincolato, nel quale si costituiscono reti sociali con passioni e interessi comuni. I social network sono quindi mezzi tecnici per lo scambio di opinioni e dati, costituiti da reti di contatti che si connettono e relazionano all'interno di un sito web ospitante, con delle regole di funzionamento proprie ed in continuo mutamento (l'algoritmo). I social network più noti ad oggi sono Facebook, Instagram, TikTok, YouTube, LinkedIn, Twitter e Whatsapp, ma ne esistono altri, anche specificatamente dedicati alla creazione di relazioni fra professionisti della salute ed anche pazienti. L'affermazione di questi strumenti di comunicazione nella vita quotidiana ha avuto un impatto sconcertante sulle modalità di apprendimento e relazione delle persone, finanche a generare un vero e proprio problema di affidabilità delle notizie reperibili online in ogni campo della scienza e della cultura (*fake news*). Questi mutamenti sociali, nonostante le normali resistenze iniziali, hanno coinvolto, e continuano sempre di più a farlo, anche il settore sanitario. Si è così generata una vera propria branca della pratica medica, denominata *e-health*. Il termine è nato oltre 20 anni fa. Nonostante ciò, sono ancora accese le discussioni in merito al suo significato completo e all'efficacia, e possibili rischi, derivanti da un utilizzo massiccio e potenzialmente incontrollato delle nuove tecnologie in ambito sanitario. La pandemia da COVID-19 ha, ad esempio, accentuato il dibattito sull'affidabilità delle notizie mediche diffuse in questi canali e sulla responsabilità dei contenuti pubblicati al loro interno [3].

Durante la pandemia si è verificato anche un evento positivo. L'emergenza sanitaria ed il conseguente distanziamento sociale hanno generato, paradossalmente, un avvicinamento tra istituzioni sanitarie, innovazioni tecnologiche e richieste sempre più pressanti di quella che può essere considerata una nuova categoria di pazienti: gli *e-patients*.

1.1 Uso della rete e dei social media: alcuni dati globali 2020-2021

Secondo il *Digital 2021: global overview report* [4] attualmente gli utenti internet nel mondo sono 4,66 miliardi: fra questi, 4,20 miliardi sono utenti di almeno una piattaforma social.

Nel primo anno della pandemia (2020) gli utenti delle piattaforme social nel mondo sono cresciuti di ben il 13% (quasi mezzo miliardo di nuovi account in soli 12 mesi) incrementando ulteriormente il bacino di utenza dei differenti canali. Le crescite relative più ampie in questo senso sono state generate principalmente dalla fascia dei senior. Ad esempio, si attesta un +25% di utenti over 65 anni su Facebook registratisi nel 2020. Una crescita molto più ampia di quella media degli anni precedenti, che per questa fascia d'età era del 13% annuo. Da ciò si deduce che i social non sono definitivamente più uno strumento di svago, informazione e comunicazione solo per giovani.

Considerando invece il tempo trascorso in rete, le ore di permanenza online nel 2018 erano in media, nel mondo, 6 al giorno, trascorse principalmente effettuando 3 tipologie di attività:

1. Navigazione all'interno dei motori di ricerca (primo fra tutti Google);
2. Osservazione di video online (YouTube e Vimeo);
3. Navigazione all'interno dei social network, primo fra tutti Facebook. [5]

Nel 2020, probabilmente a causa della diffusione dello *smart working* e della DAD, e a causa del distanziamento sociale obbligato, il tempo trascorso in rete è aumentato a 7 ore medie al giorno.

La ricerca di informazioni è diventata l'attività principale delle persone connesse, con 2 utenti su 3 online proprio per questa ragione. Naturalmente, queste ore vengono trascorse non solo nei social, ma anche all'interno di piattaforme di messaggistica istantanea e VoIP (Voice over IP) e navigando all'interno degli *e-commerce*. Questi ultimi possono essere considerati protagonisti della crescita digitale recente ancor più dei SoMe, anche nell'ambito benessere e salute.

Nel 2020 gli *e-commerce* del settore alimentare e della cura della persona hanno registrato nel mondo una variazione relativa degli acquisti in positivo del 41%. Una percentuale decisamente elevata.

1.2 Uso del web e dei social media in Italia nel 2020-2021

Anche l'Italia ha seguito fedelmente i trend mondiali nello sfruttamento della rete e dei SoMe del 2020-2021. Stando ai dati del *Digital 2021 Italia* [6] nella Penisola sono più di 50 milioni le persone che accedono a Internet ogni giorno e sono 41 milioni quelle attive nei SoMe. Fra queste, oltre 1 milione si sono connesse per la prima volta proprio nel 2020. L'incremento in Italia degli utenti dei social è stato invece di ben 2 milioni di persone in più rispetto al 2019 (+6%).

Il tempo trascorso online è leggermente minore rispetto alla media mondiale: 6 ore al giorno, delle quali quasi 2 trascorse nei SoMe. Le piattaforme preferite dagli italiani ad oggi sono YouTube (l'85,3% degli utenti internet lo utilizza), Whatsapp (utilizzato dall'85,2% della popolazione italiana in rete), Facebook (sfruttato dall'80,4% degli utenti) ed Instagram (67% dei soggetti connessi). Naturalmente vi sono delle sovrapposizioni, dato che una persona può tranquillamente essere iscritta a più di un servizio.

Anche altri strumenti stanno crescendo vertiginosamente. Tik Tok, ad esempio, ha introdotto un nuovo modo di fare comunicazione anche scientifica. Filmati brevi, semplici da realizzare e soprattutto con una vena umoristica [7], anche nella comunicazione scientifica di cose estremamente serie [8]. Il successo è stato travolgente. Comunicare in maniera leggera, ma competente e simpatica sembra stia diventando la nuova frontiera [9].

Per quanto riguarda consumo e realizzazione di contenuti, il primo comportamento è registrabile nel 90% degli utenti italiani online ad oggi. Solo il 9% tende invece a commentare tali contenuti. Una parte esigua, l'1%, crea contenuti originali [4].

1.3 Scienza e social media nel mondo

La capillare diffusione di questi nuovi mezzi di comunicazione di massa, molto differenti nelle modalità di fruizione dei contenuti rispetto ai media tradizionali, ha modificato profondamente la comunicazione della scienza e della salute [10], anche in risposta alle esigenze della pandemia.

Per fornire un esempio, il disagio sociale e la confusione presenti nella maggior parte della popolazione hanno accentuato l'utilizzo di forme di narrazione degli eventi e degli stati emotivi come *hate speech*, *public shaming* e le narrazioni memetiche [11].

Ulteriori ricerche recenti, effettuate in Italia, hanno mostrato che la diffusione dei SoMe per la comunicazione in ambito medico-scientifico si sta diffondendo sempre più rapidamente, per necessità, anche in ambito istituzionale. Sono però ancora presenti alcune resistenze in Italia, legate principalmente alla tutela della privacy e della correttezza del dato scientifico, leggermente meno marcate rispetto agli anni passati. Una resistenza che forse dovrebbe essere rotta, dato che l'italiano medio non si limita a leggere e consumare informazioni, ma interagisce moderatamente con le varie piattaforme, chiunque sia a fornirgli contenuti: segue quotidianamente almeno 1-2 pagine o canali, mette in media 13 "mi piace" e commenta 5 volte al mese [12].

Le istituzioni sanitarie italiane stentano comunque ad usare i social. Una indagine dell'Istituto Mario Negri, condotta da Eugenio Santoro, ha evidenziato più ombre che luci [13]. Purtroppo, nelle ASL tali strumenti vengono di solito affidati a informatici o all'URP, o a personale senza una reale esperienza e formazione tecnica nella comunicazione scientifica e social. Tale comportamento evidenzia un'ancora scarsa conoscenza dell'importanza di questi mezzi nella nostra epoca.

Le grandi organizzazioni sanitarie internazionali hanno invece inquadrato chiaramente l'impatto dei SoMe sulla comunicazione. Comunemente non si va più nelle home page dei siti web per informarsi, ma nei canali social delle organizzazioni ed istituzioni internazionali, dove spesso è possibile trovare materiale curato e ben comprensibile. Per fare un esempio, cancer.gov ha ufficialmente 4 pagine Facebook, 55 profili Twitter tematici, 1 canale YouTube e 1 canale Instagram (al luglio 2021). La World Health Organization (WHO) ha circa 37 milioni di follower solo su Facebook. Molto attivi il CDC di Atlanta e la Croce Rossa, la quale ha aperto anche un canale Tik Tok, tra le poche organizzazioni sanitarie a presidiare questa nuova piattaforma di SoMe [14]. Risulta molto significativa anche l'esperienza di Mayo Clinic di Rochester, Minnesota che è stata tra le prime ad intuire il potenziale del web e dei SoMe per la promozione dell'educazione medica. Già nel 2010 ha istituito il Mayo Clinic Social Media Network (MCSMN) [15], un'organizzazione che si pone l'obiettivo di migliorare la pratica clinica attraverso il potenziamento degli strumenti di divulgazione offerti dai social network nel quale vengono sviluppate storie, informazioni e consigli. Alcuni di questi contenuti sono di pochi minuti o addirittura secondi, di forte impatto emotivo e formativo (es. [16] "conosci il tuo numero" per quanto riguarda la nefrologia).

Nel 2016 la Mayo Clinic è stata la prima istituzione accademica a promuovere formalmente una *scholarship* in SoMe, incoraggiando giovani medici a mantenere un portfolio dei loro social media, così da documentare l'impatto e la qualità del loro lavoro educativo online. Contestualmente il MCSMN ha pubblicato delle "*best practices recommendations*" per implementare l'uso dei social media per la promozione accademica. Come già accennato, il COVID-19 ha sicuramente influito nel cambiare il modo di sfruttare le piattaforme sociali. "Le pagine Facebook delle istituzioni sanitarie di

sei Paesi nella prima fase dell'emergenza COVID-19 indicano un ruolo importante dei SoMe nella comunicazione sanitaria di crisi" [17]. È stato registrato un aumento importante, di circa il 50%, nello sfruttamento dei canali social nella prima fase della pandemia per la gestione della crisi [17]. Un articolo di JAMA ha evidenziato come i sistemi classici siano diventati obsoleti in tempi molto brevi: "Le organizzazioni di sanità pubblica hanno sempre utilizzato la messaggistica per educare il pubblico nel tentativo di controllare la diffusione delle malattie epidemiche. I primi sforzi che si basavano sulla comunicazione basata sul passaparola e sulle campagne di poster sono passati alla radio e alla televisione quando sono emerse tali tecnologie, tuttavia queste forme di comunicazione probabilmente sono diventate meno efficaci in un ambiente online affollato, rumoroso e conflittuale. Nell'ultimo decennio, le piattaforme digitali emergenti sono diventate sofisticate, mirate e reattive nel raggiungere e influenzare il pubblico." [18].

In Italia alcuni siti, istituzionali e non, sono divenuti comunque, anche prima della pandemia, ottimi canali di diffusione dell'informazione scientifica sanitaria rivolta ai pazienti, nonostante la diffidenza della quale si è già parlato. Tra questi: Medical Facts [19], l'istituto Mario Negri [20], il sito del Ministero della Salute [21] – nel quale da poco sono stati inseriti accenni alla MRC – o il portale dell'ISS [22]. I social si sono rivelati utili per spiegare e diffondere alcuni comportamenti corretti, come l'uso della mascherina [23]. Per contro si è verificato anche un sovraccarico di informazioni (sindemia informatica) tanto che sono emersi nel web anche consigli su come non sovraccaricare e farsi sovraccaricare dalle informazioni tramite i social.

Durante tutte le fasi della pandemia, poco a poco, i social media hanno dominato il quadro dell'informazione, scatenando dure lotte tra scienza e non scienza e tra i comunicatori della scienza e i deliranti siti di fake news. Tuttavia, anche riviste molto blasonate ad oggi indicano e suggeriscono che sia possibile aumentare la consapevolezza e l'esperienza e l'educazione all'utilizzo dei social media [24] mettendo al primo posto il concetto che la comunicazione sia formazione.

In effetti, i social possono essere usati non solo per campagne di educazione pubblica ma anche per la formazione dei giovani medici [25,26] o per diffondere informazioni velocemente, gratuitamente e facilmente tra gruppi di persone e di professionisti. Il mondo medico/sanitario professionale ha recepito la novità e ne vedremo in seguito un esempio.

Il termine "social media", secondo la classificazione MeSH (Medical Subject Headings) al luglio 2021, dava come risultato su PubMed oltre 10.000 articoli; se unito ad "education", nelle sue varie definizioni MeSH, 2400 articoli.

L'ultimo anno della pandemia COVID-19 ha provocato inoltre un uso aumentato di live webinar, YouTube, e podcast, a volte in maniera vertiginosa e spesso incontrollabile. Basta vedere i successi in borsa di piattaforme come Zoom e Windows Teams per capire che tali piattaforme si sono rivelate utili, se non indispensabili.

Nonostante ciò, l'incremento dell'uso dei SoMe e degli strumenti di comunicazione online non corrisponde ad un incremento dei reali esperti capaci di organizzarli, con competenze appropriate a guidare i fruitori nel loro utilizzo. Ciò soprattutto per quanto riguarda alcuni settori, tra i quali figura quello sanitario.

Il crescere del numero di Master per la formazione di comunicatori scientifici, come quelli di Trieste, Ferrara e ora anche Milano Bicocca, così come la crescita della notorietà in ambito lavorativo della figura del Social Media Manager (SMM), testimonia che l'esigenza è stata in parte recepita e che il settore ha enormi potenzialità. Imparare ad usare strategicamente e professionalmente i SoMe per educazione e formazione può evitare errori anche gravi nel loro sfruttamento. I social sembrano strumenti facili da utilizzare, ma in realtà nascondono trucchi, problemi e tranelli che spesso sfociano in effetti indesiderati. Un buon social media manager è in grado di organizzare campagne ad hoc e

una buona strategia di comunicazione di lungo periodo, capace di ridurre al minimo i possibili effetti negativi dell'uso di queste piattaforme sul pubblico.

La prima cosa di cui si accerta è che sia chiara la audience a cui una campagna di comunicazione è rivolta. In ambito nefrologico, esempi calzanti sono le diverse strategie che American Society of Nephrology (ASN) [27] e National Kidney Foundation (NKF) [28] hanno adottato; la prima, rivolta ai professionisti, costituita da articoli scientifici scelti dal comitato di redazione tra la letteratura scientifica, la seconda rivolta ai pazienti. Due strategie totalmente diverse con strumenti diversi e differenti approcci. Una via di mezzo è rappresentata dall'approccio di EDTA che ha invece scelto di pubblicare contenuti rivolti sia a pazienti che a professionisti [29]. Questi ultimi hanno bisogno di strumenti veloci, affidabili, certificati e di alta qualità. Per contro, i pazienti hanno bisogno di informazioni corrette ma contemporaneamente semplici e facilmente comprensibili. Trovare un giorno il link ad un articolo di *Kidney International* e l'altro la ricetta apoteica svislisce i contenuti, allontana i fruitori ed evidenzia una scarsa conoscenza della propria identità. Ovviamente, non basta avere un social media manager a gestire una pagina scientifica per ottenere risultati. Ci vuole anche un esperto che selezioni i contenuti e che fornisca le giuste informazioni verificate al manager. Purtroppo, di solito, gli esperti non hanno molto tempo. E questa è una delle problematiche fondamentali della corretta informazione medica nel web. Se invece hanno tempo, spesso non riescono a lavorare in team con il social media manager. Molte altre esperienze social si sono aggiunte in vari campi della medicina negli anni. L'uso di podcast, ad esempio, era molto apprezzato dagli studenti di Clinica d'urgenza già nel 2014 [30]. La possibilità di apprendere solo ascoltando permette di sfruttare a pieno anche momenti liberi come quelli durante i trasferimenti in auto e mezzi pubblici, o durante il fitness o la corsa. Un bellissimo esempio italiano è stato quello di SIMEDET [31]. Vi si legge testualmente: "Benvenuti nel canale di podcast della serie *pillole di medicina*. Questo progetto audio ha finalità puramente didattiche e divulgative ed è indirizzato a giovani apprendisti del settore sanitario quale supporto per lo studio e l'approfondimento personale in relazione a tematiche generali di medicina e semeiotica clinica. L'iniziativa è parte integrante dei progetti formativi della Società Scientifica di Medicina Diagnostica e Terapeutica (SIMEDET), società multidisciplinare dedicata a studenti di medicina, infermieri, medici specialisti e non. Purtroppo è uno dei pochi podcast italiani di settore, che invece sono molto frequenti per le riviste straniere di medicina [32,33,34,35] o di nefrologia [36,37,38]. Si veda, ultimamente, il podcast di Kam Kalantar, che affronta diversi argomenti [39]. Il bisogno di strumenti alternativi di educazione, veloci, affidabili e sempre accessibili è stato da tempo evidenziato esplicitamente dai nefrologi americani [40]. Si è passati dai libri, ai CD, alle mail, fino ad arrivare ai SoMe [41]. Tutto ciò che è stato detto suggerisce che l'aggiornamento professionale e l'educazione dei pazienti attraverso i SoMe è possibile, e non solo: pare proprio che stia diventando un bisogno non più ignorabile. Purtroppo, in Italia l'aggiornamento professionale viene assolto, anche egregiamente, da gruppi semi privati, come vedremo nel proseguo, mentre le istituzioni faticano a mettersi in linea in maniera accettabile. Un'eccezione in ambito nefrologico è la Fondazione Italiana del Rene, la quale però si rivolge non ai professionisti, ma essenzialmente ai pazienti. La FIR ha implementato un vero e proprio sistema di comunicazione a 360 gradi che comprende i propri canali FB [42], YouTube [43], Instagram [44] e il sito web di proprietà [45], dove si trovano istruzioni per i pazienti, indicazioni su come fare diagnosi di IRC, ricette e consigli specifici.

2 I social media per l'aggiornamento professionale

Come si è visto nella parte introduttiva, sfruttare i SoMe per l'aggiornamento professionale è possibile. Ma come farlo praticamente? Negli scorsi anni alcuni autori di questo articolo avevano fotografato la situazione al 2013 e fornito utili suggerimenti [46]. In questo paragrafo vedremo

alcune evoluzioni degli ultimi anni, illustrando una breve rassegna aggiornata delle piattaforme più utili ad oggi in campo nefrologico e delle loro modalità di fruizione (Tabella 1). Presenteremo anche un esempio virtuoso realizzato all'Università di Milano (UNIMI).

MISCELLANEA	
Società Italiana di Nefrologia	https://sinitaly.org/ https://www.facebook.com/SinReni/
ISN Education	https://www.theisn.org/in-action/education/webinars/#past-webinars https://twitter.com/ISNkidneycare https://www.facebook.com/ISNkidneycare
ERA-EDTA	https://twitter.com/ERAEDTA https://www.era-edta.org/en/ https://www.youtube.com/channel/UCBE2gLfZ2iVyB2CLogpGsKg https://m.facebook.com/EuropeanRenalAssociation/
KDIGO	https://twitter.com/goKDIGO https://www.facebook.com/goKDIGO https://kdigo.org/
Mayo Clinic Nephrology UKidney	https://twitter.com/MayoClinicNeph https://ukidney.com/
FIR – Fondazione Italiana del Rene	https://www.fondazioneitalianadelrene.org/ https://www.facebook.com/FondazioneItalianaDelRene/ https://www.youtube.com/channel/UCT-yv_m4IT51VW57AcVpSOA
Medical and nephrology community	https://www.facebook.com/groups/MedicalNephrology
Renal Fellow Network	https://www.renalfellow.org/ https://www.facebook.com/RenalFellowNtwk/ https://twitter.com/renalfellowntwk
NephJC – Nephrology journal club on Twitter	http://www.nephjc.com/ https://twitter.com/NephJC
NephSIM	https://nephsim.com/ https://twitter.com/Neph_SIM
Nefropatologia	
GlomCon	https://glomcon.org/ https://twitter.com/glomcon?lang=it https://www.youtube.com/channel/UC7FG1vWfVQSwOcJHO35IOAg https://www.facebook.com/glomcon/
WashUPath #PathJC	https://www.youtube.com/channel/UC1mJLTfBsf6PTbuiV08vcOA https://twitter.com/path_jc
Renal Pathology Society	https://twitter.com/Renalpathsoc
Dialisi e Trapianto	
Transplant Journal	https://twitter.com/TransplantJrnl https://journals.lww.com/transplantjournal/pages/default.aspx
ESOTransplant	https://twitter.com/ESOTransplant
Centro Nazionale Trapianti	https://www.facebook.com/centronazionaletrapianti https://twitter.com/CNTrapianti https://www.instagram.com/centronazionaletrapianti/ https://www.youtube.com/channel/UCKimFgZcv9r4jDTyJM1NIUg
DONOR app	https://www.thedonorapp.com/en/
Accessi Vascolari	
Vascular Access Society	https://www.vascularaccesssociety.com/education https://twitter.com/SocietyAccess https://www.facebook.com/1997VAS
VASA – Vascular Access Society of the Americas	https://twitter.com/VASAMD https://www.facebook.com/VascularAccessSocietyoftheAmericas
American Society of Diagnostic and Interventional Nephrology	https://www.asdin.org/ https://www.facebook.com/AmerSocietyofDiagnosticandInterventionalNephrology https://twitter.com/ASDINNews
CiDA – Controversies in Dialysis Access	https://www.dialysiscontroversies.org/podcasts https://twitter.com/Dialysis_Access
Disturbi elettrolitici	
Precious Bodily Fluids	http://pbfluids.com/2018/08/all-my-posts-for-medical-students-at-ouwb/
Calcolosi renale	

Kidney Stones: Prevention and Treatment	https://kidneystones.uchicago.edu/physicians/
Onconefrologia	
ASN Online Curricula	https://www.asn-online.org/education/distancelearning/curricula/onco/
Cardionefrologia	
CardioNefro Magazine	https://www.associazionecardionefro.it/cardionefro-magazine/ https://www.facebook.com/Cardionefrologia/
Nefrologia pediatrica	
American Society of Pediatric Nephrology	https://twitter.com/ASPNeph
Principali riviste di Nefrologia	
NDT – Nephrology Dialysis and Transplantation	https://twitter.com/NDTsocial https://academic.oup.com/ndt
JASN – Journal of the American Society of Nephrology	https://twitter.com/JASN_News https://jasn.asnjournals.org/
Kidney International	https://twitter.com/Kidney_Int https://www.kidney-international.org/
CJASN – Clinical Journal of the American Society of Nephrology	https://twitter.com/CJASN https://twitter.com/KidneyNews https://cjasn.asnjournals.org/
AJKD – American Journal of Kidney Diseases	https://ajkdblog.org/ https://twitter.com/AJKDOnline
CKJ – Clinical Kidney Journal	https://twitter.com/CKJsocial https://academic.oup.com/ckj
Nature Reviews Nephrology	https://twitter.com/NatRevNeph
Current Opinion in Nephrology and Hypertension	https://twitter.com/CO_Neph_Hype
Principali riviste di Medicina Interna	
NEJM – New England Journal of Medicine	https://twitter.com/NEJM https://www.facebook.com/TheNewEnglandJournalofMedicine https://www.instagram.com/nejm/
The Lancet	https://twitter.com/TheLancet https://www.facebook.com/TheLancetMedicalJournal
JAMA	https://twitter.com/JAMA_current https://www.facebook.com/jamajournal
BMJ – British Medical Journal	https://twitter.com/bmj_latest https://www.facebook.com/bmjdotcom
Annals of Internal Medicine	https://twitter.com/AnnalsofIM

Tabella 1: Principali risorse nefrologiche FOAMed e SoMe divise per argomento.

Partiamo però dal passato. Le vecchie e-mail venivano utilizzate per ricevere aggiornamenti da ogni singola rivista scientifica di proprio interesse. Questo si traduceva, per seguire decine di riviste, in decine e decine di e-mail ricevute con cadenza settimanale o mensile.

Nelle caselle di posta i più avveduti riuscivano a creare regole attraverso le quali una mail proveniente, ad esempio, da NEJM o BMJ o The Lancet veniva smistata in caselle specifiche (es. “riviste mediche”) (Fig. 1). Attualmente tale smistamento è previsto da quasi ogni provider mail perciò è buona prassi apprendere come sfruttarlo.

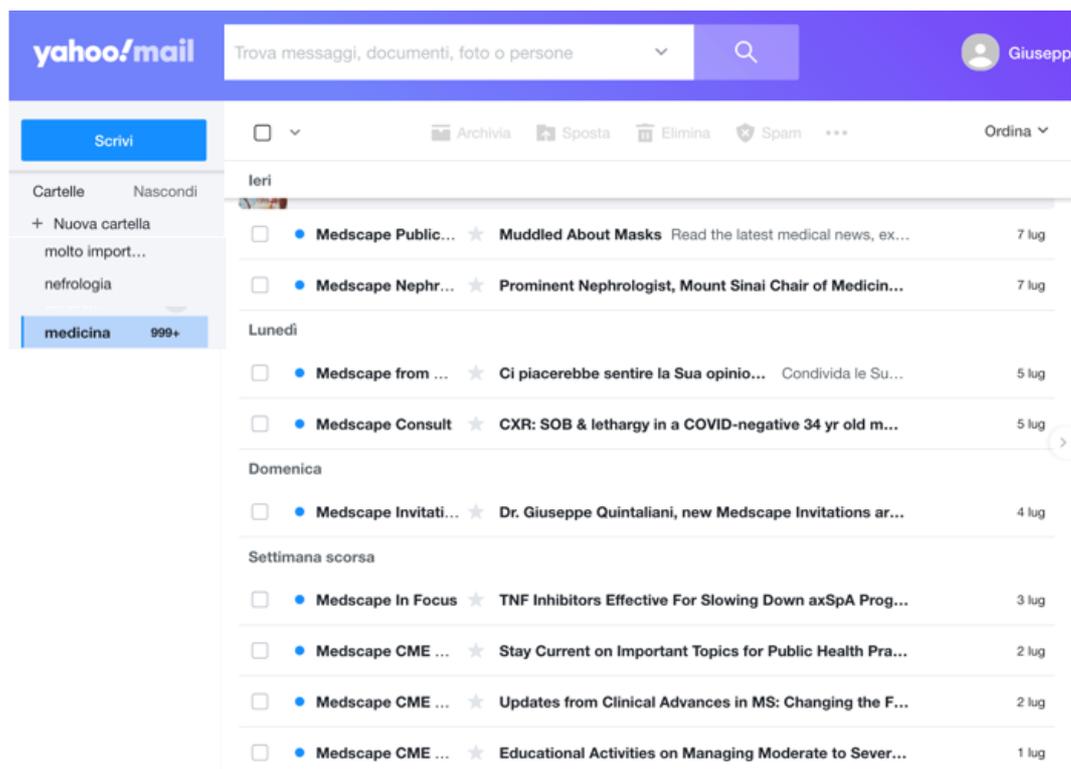


Figura 1: Smistamento delle e-mail in cartelle specifiche

Da citare anche il sistema di smistamento e ordinamento di PubMed. In questa piattaforma è infatti sempre stato possibile, dopo essersi autenticati ed accedendo alla sezione specifica, chiedere che alcune ricerche salvate potessero essere lanciate periodicamente (settimanalmente, mensilmente) in automatico per poi ricevere per mail la nuova ricerca. Un altro tipo di uso delle mail per l'aggiornamento professionale (Fig. 2-3).

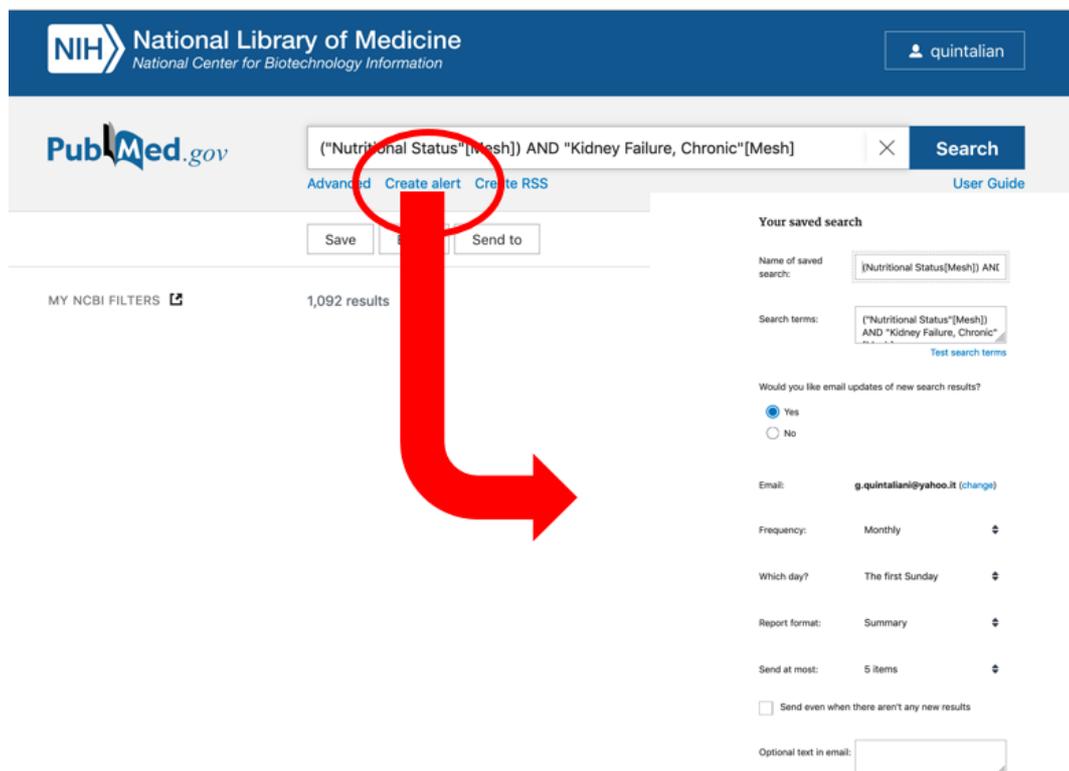


Figura 2: Il sistema per la creazione di avvisi di nuovi articoli riguardanti ricerche salvate di PubMed

What's new for 'rene e nutrizioneOK1' in PubMed Yahoo/In arrivo

My NCBI <efback@ncbi.nlm.nih.gov>
A: g.quintaliani@yahoo.it sab 1 mag alle ore 12:01

This message contains My NCBI what's new results from the National Center for Biotechnology Information (NCBI) at the U.S. National Library of Medicine (NLM). Do not reply directly to this message.

Sender's message:

Sent on Saturday, 2021 May 01

Search: ("Diet, Protein-Restricted"[Mesh] OR "Diet Therapy"[Mesh]) OR ("Nutritional Status"[Mesh]) OR ("Nutrition Assessment"[Mesh])) AND ("Kidney Diseases"[Mesh])

[View](#) complete results in PubMed (results may change over time).

[Edit](#) saved search settings, or [unsubscribe](#) from these email updates.

PubMed Results

Items 1-18 of 18 ([Display the 18 citations in PubMed](#))

- [\[Current nutrition recommendations for chronic kidney disease\]](#).
Stachurska M, Zbroch E, Kakareko K, Rydzewska-Rosolowska A, Hryszko T.
Pol Merkur Lekarski. 2021 Apr 18;49(290):162-165.
PMID: 33895767 Review. Polish.
- [Nutritional Risk Screening 2002 was associated with acute kidney injury and mortality in patients with acute coronary syndrome: Insight from the REACP study.](#)
Yu J, Li D, Jia Y, Li F, Jiang Y, Zhang Q, Gao Y, Liao X, Zeng R, Wan Z.
Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2021 Apr 9;31(4):1121-1128. doi: 10.1016/j.numecd.2020.12.028. Epub 2021 Jan 5.
PMID: 33573920
- [Nutrition-Based Management of Inflammaging in CKD and Renal Replacement Therapies.](#)

Figura 3: Il risultato

Il controllo della mail resta comunque un metodo faticoso e allora si può ricorrere al sistema RSS. L’RSS [47] (sigla di RDF Site Summary, spesso riportato come Really Simple Syndication o Rich Site Summary) è ancora oggi uno dei più popolari formati per la distribuzione di contenuti Web; è basato sul XML, da cui ha ereditato la semplicità, l’estensibilità e la flessibilità. L’applicazione principale per cui è noto sono i flussi che può generare e che permettono di restare aggiornati su nuovi articoli o commenti pubblicati nei siti di proprio interesse, senza doverli visitare manualmente a uno a uno. Molte riviste mediche hanno adottato il sistema RSS, che consente di scaricare l’articolo scelto in real time in un unico contenitore (il lettore RSS). Un’applicazione molto utile dell’RSS è associata a PubMed (Fig. 4). È infatti possibile utilizzare PubMed per fare una ricerca, salvarla, e averla poi in RSS. Così facendo si possono avere sempre aggiornate tutte le novità sulla ricerca effettuata senza doverla rifare ogni volta. Tutti gli articoli cliccabili e ritrovabili saranno semplicemente reperibili grazie ad adatti lettori RSS.

Tuttavia, il numero di riviste (spesso purtroppo non tutte di alto valore scientifico) e di articoli si è andato moltiplicando negli anni. Diceva Richard Smith: “Will we ever solve the problem of information overload? I imagine myself asking God as I arrive in heaven. ‘Sure,’ he’ll answer, ‘but not in my lifetime.’”[48,49]. Questo problema è ben noto agli addetti ai lavori: Daved Sackett, il padre della EBM, diversi anni or sono, affermava che per essere aggiornati in medicina si dovessero leggere almeno 18 articoli al giorno per 365 giorni all’anno.

Tuttavia, il numero di riviste (spesso purtroppo non tutte di alto valore scientifico) e di articoli si è andato moltiplicando negli anni. Diceva Richard Smith: “Will we ever solve the problem of information overload? I imagine myself asking God as I arrive in heaven. ‘Sure,’ he’ll answer, ‘but not in my lifetime.’”[48,49]. Questo problema è ben noto agli addetti ai lavori: Daved Sackett, il padre della EBM, diversi anni or sono, affermava che per essere aggiornati in medicina si dovessero leggere almeno 18 articoli al giorno per 365 giorni all’anno.

Il sistema RSS really simple syndacation

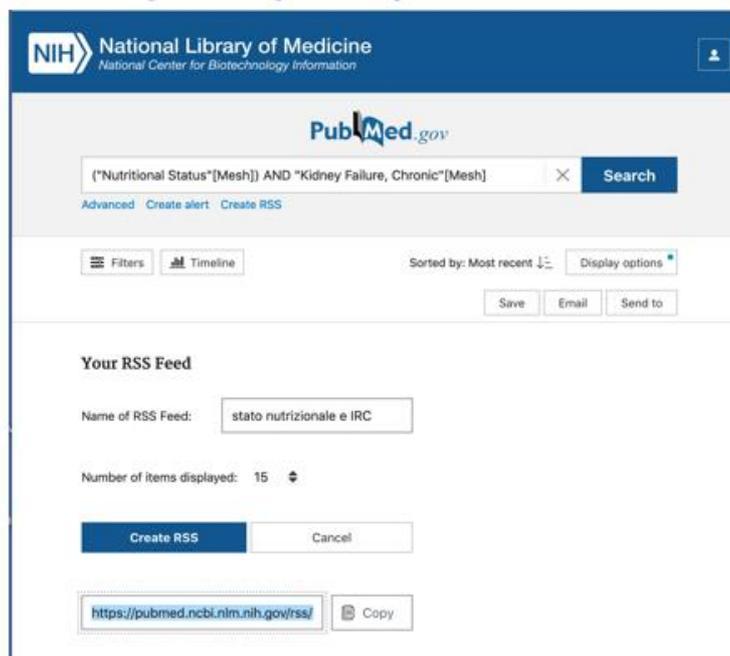


Figura 4: Sistema RSS in PubMed

Al problema della sovrabbondanza di letteratura scientifica si è cercato di porre rimedio con la nascita di blog, di portali per specialità o revisioni sistematiche di organizzazioni come Cochrane, Plus one, Evidence ecc. Ma questo non ha ridotto l'impegno e la difficoltà di aggiornarsi e ha comportato uno spostamento dalla lettura personale degli articoli alla lettura dell'interpretazione, fatta da altri, degli articoli prescelti.

Le nuove tecnologie e i SoMe hanno fatto nascere nuovi approcci e speranze nella soluzione di questo problema [50,51]. Tali nuove soluzioni stanno avendo un successo prorompente. Eccone alcune nate recentemente, fra 2020 e 2021, proprio nel territorio italiano, perfette come esempi pratici per comprendere questi nuovi metodi di apprendimento, aggiornamento e divulgazione medica.

2.1 Il Journal Club (JC) della Scuola di Nefrologia UNIMI

L'idea del Journal Club della Scuola di Nefrologia dell'Università degli Studi di Milano (UNIMI) è nata nel pieno della pandemia di COVID-19, un contesto che ha obbligato gli specializzandi a interrompere le lezioni e ogni tipo di riunione in presenza. Un momento di enorme criticità che, come già riferito, non soltanto in ambito medico, ha costretto a ripensare il ruolo della tecnologia per mantenere i contatti che la trasmissione del virus impediva.

La Scuola di Nefrologia dell'UNIMI è suddivisa in sei poli ospedalieri diversi e gli specializzandi, durante la pandemia, hanno continuato la loro attività clinica nei rispettivi centri. Hanno però perso la possibilità di confronto rimanendo per un certo periodo "isolati" nei loro reparti. Da qui è nata l'idea di organizzare Journal Club (JC) mensili su piattaforme telematiche come Teams e Zoom per condividere e discutere insieme le ultime novità della letteratura nefrologica. L'organizzazione di un JC online, anziché in presenza, ha dimostrato il vantaggio di rendere più agibile la programmazione,

la registrazione e la partecipazione di un numero molto elevato di partecipanti anche fisicamente distanti.

Pertanto, in un contesto pandemico critico e di relativo isolamento, è stato possibile per questi medici riflettere sulle possibilità che la tecnologia può offrire per ristabilire delle connessioni e crearne di nuove, organizzando uno strumento che aiutasse gli specializzandi a saper vagliare attivamente le informazioni che il web fornisce in grande quantità.

Il primo Journal Club su Teams, organizzato da specializzandi della scuola, si è tenuto nel novembre 2020 e si è occupato di insufficienza renale in gravidanza, partendo da un caso clinico e dall'analisi della letteratura recente sul tema. I JC hanno coinvolto specializzandi di altre scuole a seconda dell'argomento scelto e, nel caso del primo evento, gli specializzandi della scuola di ginecologia UNIMI, creando connessioni e potenziali collaborazioni tra specialisti in formazione. Dopo il primo JC, è stato organizzato un evento online ogni tre settimane su un argomento scelto direttamente dagli specializzandi, assecondando gli interessi personali e gli stimoli suscitati dalla realtà ospedaliera: in questo modo l'illustrazione delle pubblicazioni più recenti si è potuta arricchire di riferimenti a casi clinici reali e a esperienze concrete.

A ogni appuntamento, uno specializzando ha presentato ai compagni un articolo, oggetto poi di un dibattito a distanza. L'articolo poteva essere un grande trial clinico randomizzato, oppure uno studio di minori dimensioni, o una review, mentre la sua presentazione poteva essere correlata a un'introduzione generale sull'argomento. Uno o due moderatori, medici esperti sull'argomento trattato, guidavano la discussione che seguiva la presentazione. Rispettando questo schema, che ogni specializzando ha sviluppato in modo personale, è stato possibile parlare di gammopatie monoclonali a significato renale, allopurinolo, urgent start PD, SGLT2-inibitori e nefropatia diabetica, ipertensione, vasculiti ANCA-associate, glomerulosclerosi focale segmentale, calcifilassi, NAO, sindrome emolitico-uremica, trattamento dell'anemia nei pazienti con CKD o in dialisi.

Nel corso degli incontri è stato possibile constatare quanto il ruolo attivo dello specializzando fosse utile per raggiungere gli scopi educativi che una Scuola di Specializzazione deve porsi. Per evitare che gli eventi online si limitassero alla mera ripetizione di nozioni note o si spegnessero subito dopo la presentazione dell'articolo, è stata creata un'organizzazione per trasformare ogni incontro di 1-2 ore in un piccolo percorso formativo, costituito da una fase di studio e analisi degli argomenti in autonomia, dalla presentazione dell'articolo il giorno del JC e da una discussione finale, spesso seguita nei giorni successivi dallo scambio di ulteriori opinioni, pubblicazioni e idee. Gli articoli scelti venivano inviati con sufficiente anticipo via mail ai partecipanti, così che tutti potessero prepararsi adeguatamente, secondo il proprio ritmo e disponibilità.

Il JC ha consentito così di andare oltre l'acquisizione di concetti di base, sviluppando delle competenze critiche ma anche acquisendo consigli pratici nella diagnosi e nella terapia, nell'applicazione delle linee guida e dei risultati di trial clinici alla realtà di tutti i giorni. Si tratta di nozioni e abilità difficilmente trasmissibili con una lezione frontale (Fig. 5).

L'idea che tutti i partecipanti ad un evento del genere si preparino in anticipo e che il giorno del JC sia proprio uno specializzando ad innescare la discussione attiva tra i partecipanti ricalca in qualche modo quella della *"flipped classroom"*, un'innovazione che sta timidamente prendendo piede anche nell'educazione medica. Come già sottolineato, non è mai mancata la partecipazione di moderatori, professori e medici interni o esterni alla scuola, che hanno arricchito l'evento con la loro esperienza. Attualmente il JC è ancora attivo dati gli ottimi risultati in termini di formazione, partecipazione e aggiornamento che ha generato.

The Pyramid Learning

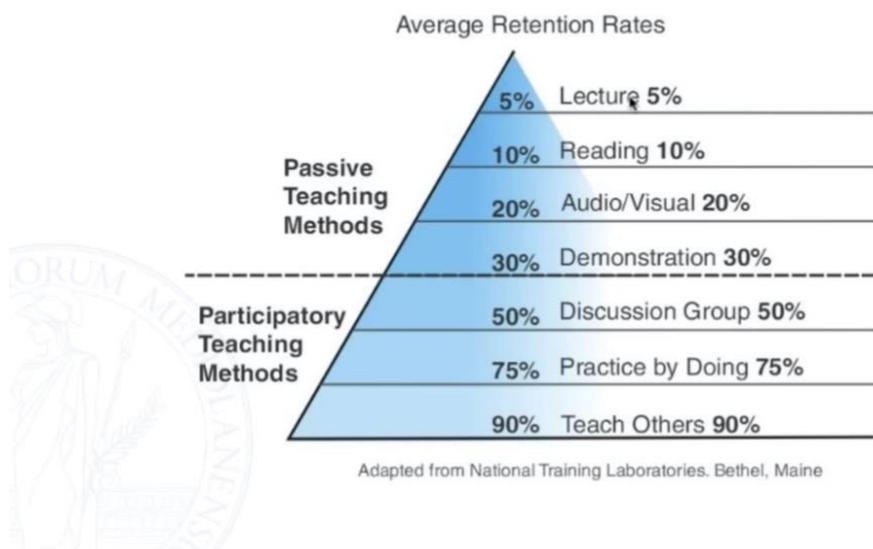


Figura 5: Piramide dell'apprendimento: il JC condotto da specializzandi ripropone il format didattico dell'insegnare ad altri, massimizzando le possibilità di ricordare nozioni

2.2 Non soltanto Journal Clubs

Gli incontri online della Scuola di Nefrologia non si sono limitati solo ai JC: dal 2021 sono state organizzate le così dette Biopsy Conferences online. Si tratta di incontri in cui uno specializzando presenta un caso clinico reale nel cui percorso diagnostico è stata eseguita una biopsia renale e, a seguire, esperti di istopatologia renale della nostra Scuola descrivono e spiegano le immagini biottiche (Fig. 6). Questi incontri sono stati moderati dalla Prof.ssa M. Nebuloni, direttrice dell'UO di Anatomia Patologica dell'Ospedale L. Sacco, il che sottolinea l'importanza data alla collaborazione tra nefrologi e patologi nell'ambito dell'istopatologia renale.

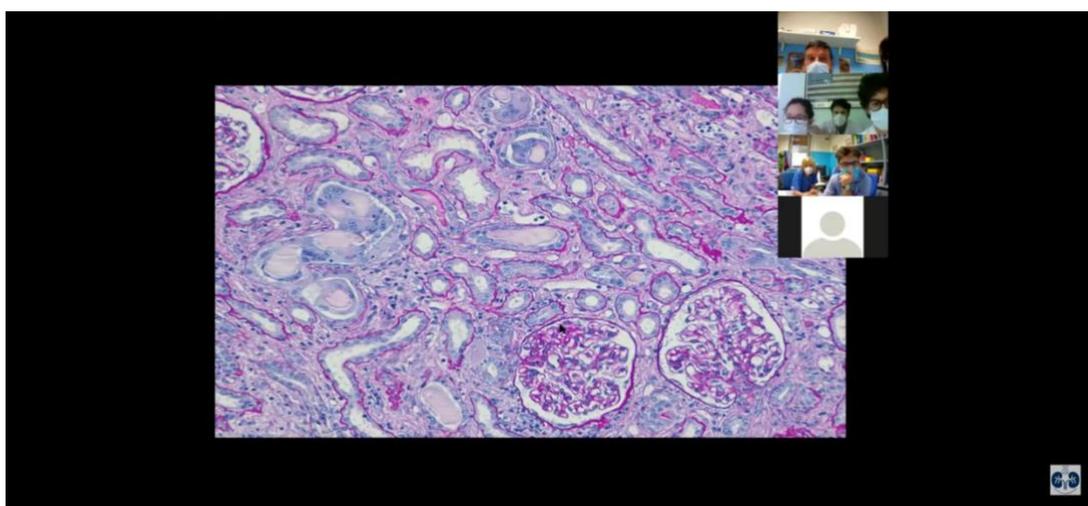


Figura 6: Una Biopsy Conference della Scuola di Nefrologia UNIMI

La Scuola ha inoltre avviato degli incontri scientifici con l'industria farmaceutica volti alla conoscenza di nuovi farmaci. Il primo ha avuto come argomento il Deucravacitinib, un inibitore delle tirosin-chinasi-2 con efficacia dimostrata per la psoriasi a placche e che sembra migliorare l'induzione e il

mantenimento della remissione della nefrite lupica. Questi incontri sono ancora oggi disponibili sui canali web della Scuola di Nefrologia dell'UNIMI, così come le presentazioni dei medici e docenti ai congressi.

2.3 Dal JC a Facebook, YouTube e Twitter

I JC dell'UNIMI presentati sopra e altri eventi online affini hanno visto nel corso dei mesi del 2020 e del 2021 un numero sempre crescente di partecipanti. Pertanto, in accordo con la legge di Metcalfe, secondo cui l'utilità e il valore di una rete crescono esponenzialmente con l'aumentare delle dimensioni della rete stessa, sono state sviluppate dalla Scuola di Nefrologia dell'UNIMI nuove idee per ampliare sempre più tale rete. Ad oggi, agli eventi online partecipano ormai non soltanto specializzandi in nefrologia di Milano, ma anche di altre scuole d'Italia, oltre a specializzandi e specialisti di altre branche mediche (come ad esempio endocrinologi, ematologi, cardiologi, ginecologi). Nel marzo 2021 è stata aperta la pagina Facebook "Scuola di Nefrologia UNIMI" [52], sfruttata per condividere gli eventi in programma ma anche per pubblicare le più recenti novità in ambito nefrologico, compresa la produzione scientifica dei sei poli afferenti alla scuola. Per far fronte alle crescenti esigenze organizzative, è stato inoltre creato il *SoMe Team* (Social Media Team), costituito da quattro specializzandi impegnati nella divulgazione online delle attività didattiche della scuola. Oltre alla pagina Facebook, è stato creato un canale YouTube [53] in cui vengono pubblicate le registrazioni dei JC, delle Biopsy Conferences e dei vari incontri didattici. Infine, è stata aperta anche una pagina Twitter, uno strumento che consente il confronto con la realtà nefrologica internazionale. Una casella di posta elettronica è invece utilizzata per inviare direttamente agli interessati promemoria degli eventi in programma e del materiale didattico utile. Ogni membro del *SoMe Team* si occupa di uno di questi social media, accordandosi quotidianamente con gli altri sulla programmazione delle pubblicazioni e formandosi quotidianamente anche sulle novità ed aggiornamenti dei social media, strumenti complessi da conoscere professionalmente da sé.

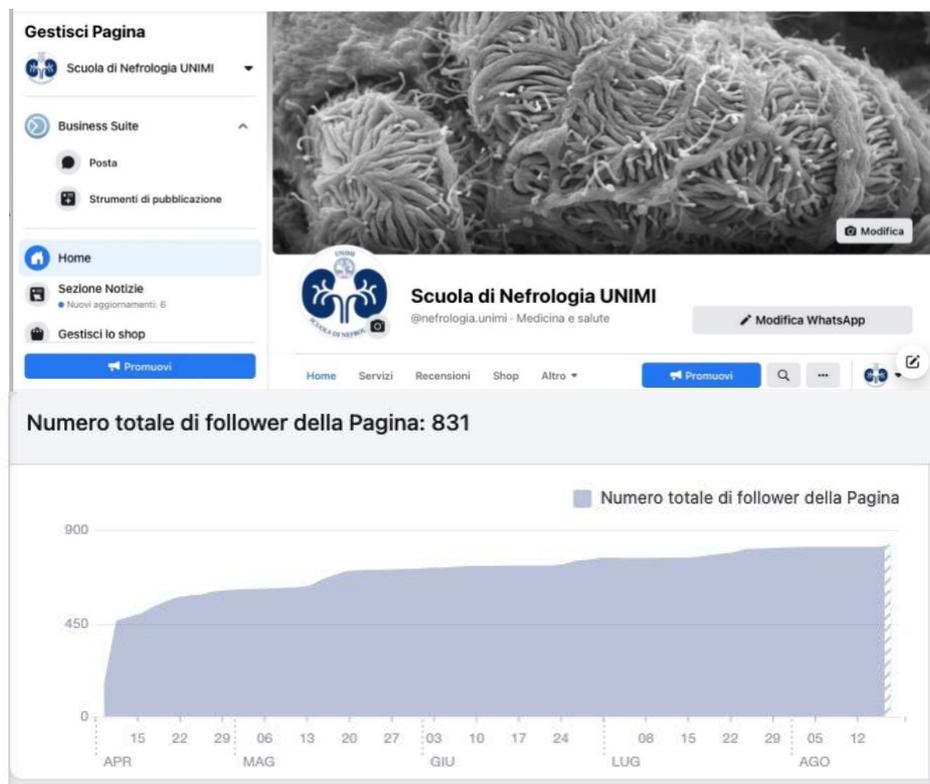


Figura 7: Insights della pagina Facebook della Scuola di Nefrologia UNIMI che mostrano l'aumento dei follower dall'apertura della pagina

Ad oggi la pagina Facebook “Scuola di Nefrologia UNIMI” conta 810 followers e 770 like (Figg. 7, 8, 9); YouTube ha 114 iscritti e dalla data di creazione della pagina (1° maggio 2021) ha ottenuto più di 1400 visualizzazioni (Fig. 10). Twitter, canale attivato invece in lingua inglese [54] ha al momento 45 follower e 128 utenti seguiti. Per la Scuola di Nefrologia dell’UNIMI è diventato lo strumento principale con cui rimanere al passo con le novità provenienti dall’estero.

Gli utenti iscritti ai tali canali social risultano essere specializzandi, nefrologi, specialisti di altre discipline, ricercatori, professori, studenti provenienti da tutta Italia e dall’estero (Fig. 11). Un vero esempio di aggiornamento professionale digitale quotidiano attraverso i SoMe.

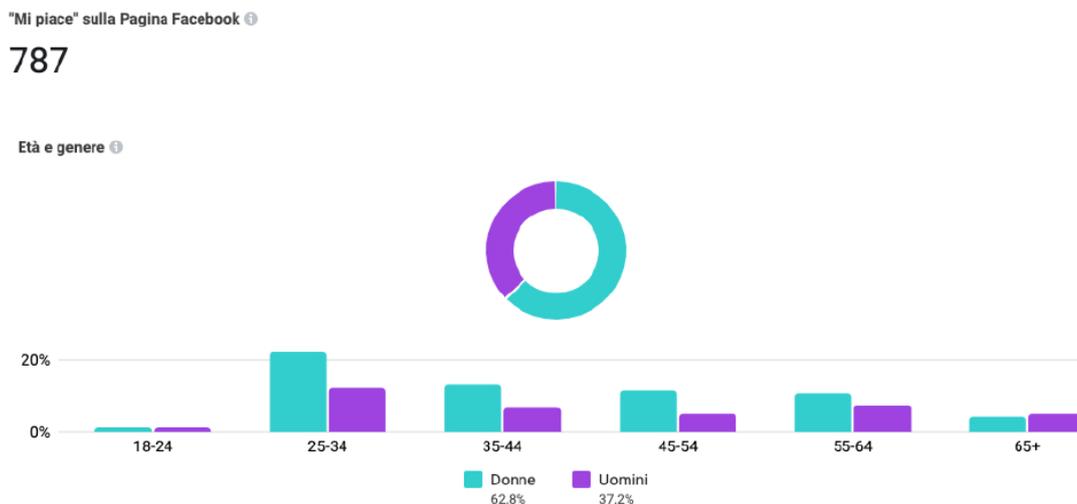


Figura 8: Dati relativi all’età e al sesso degli utenti iscritti alla pagina Facebook della Scuola di Nefrologia UNIMI: la pagina al momento interagisce prevalentemente con specializzandi e giovani nefrologi ma anche con medici più esperti

Risultati

Copertura della Pagina Facebook ⓘ

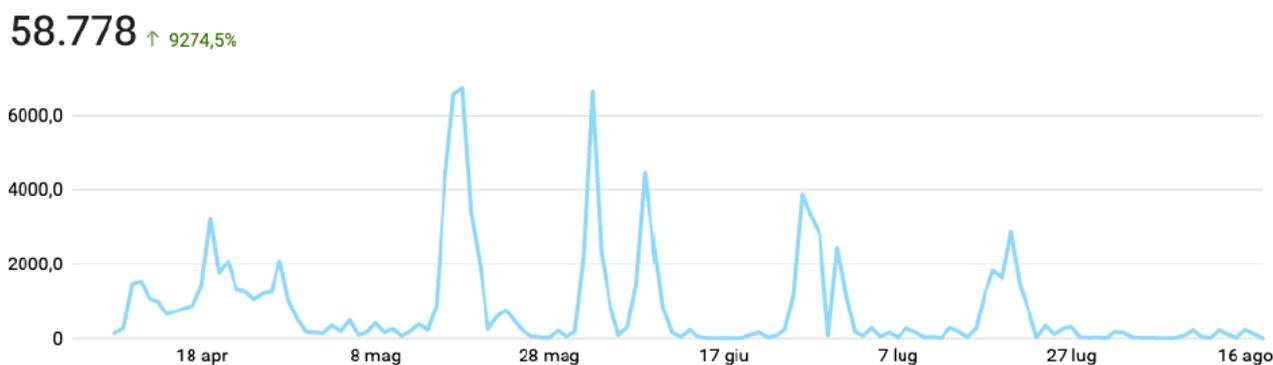


Figura 9: Dati relativi alla copertura della pagina Facebook della Scuola di Nefrologia UNIMI. La copertura rappresenta il numero di persone che hanno visto contenuti della pagina o riguardanti la pagina. I picchi di maggiore copertura corrispondono alla pubblicazione degli eventi (JC e Biopsy Conference). In particolare, i due momenti di maggiore copertura in assoluto (18 maggio e 2 giugno) sono stati riscontrati in concomitanza con il JC sui NOA in dialisi e la seconda biopsy conference della scuola

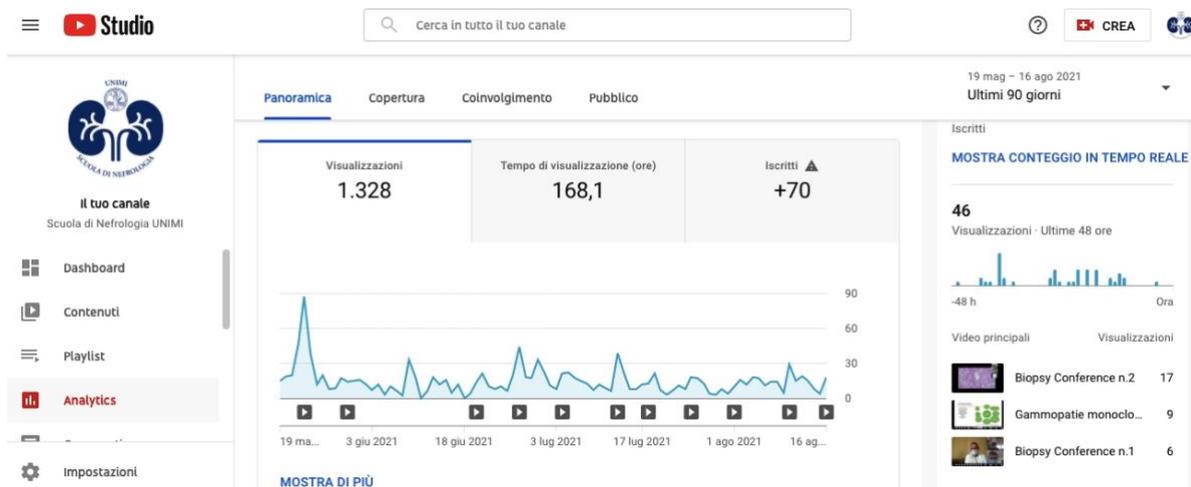


Figura 10: Analisi dei dati relativi alle visualizzazioni dei video del canale YouTube della Scuola di Nefrologia UNIMI



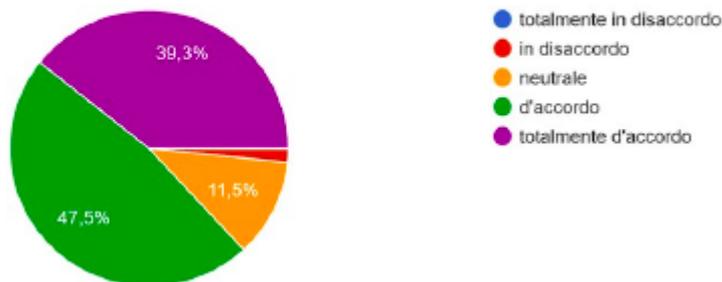
Figura 11: Visualizzazioni della pagina Twitter della Scuola di Nefrologia UNIMI

2.4 La Survey del SoMe Team

L’attività del SoMe Team della Scuola di Nefrologia UNIMI è nuova e, in un certo senso, pionieristica. Con l’obiettivo di ottenere un riscontro dell’attività svolta dal SoME, la Scuola ha redatto un sondaggio online di 28 domande, le cui risposte sono state valutate usando una scala Likert.

Dei 61 iscritti ai canali social attivati che hanno completato il sondaggio (all’agosto 2021), l’85,2% sono risultati essere nefrologi (54% specializzandi e 46% specialisti). L’86,8% dei partecipanti ha affermato di ritenere utile la divulgazione scientifica sui SoMe ed il 73,8% di leggere regolarmente gli articoli scientifici correlati (89% tra gli specialisti). Il 77%, inoltre, ha indicato di seguire regolarmente eventi online, ritenendoli di qualità simile a quelli in presenza. Tra i partecipanti alla survey che hanno seguito almeno 3 eventi della Scuola, l’87,3% ha riferito di aver incrementato il numero di articoli scientifici letti. Il 77% degli specialisti ha notato un’influenza da parte di questi eventi sulla pratica clinica, mentre il 63,8% degli specializzandi ha riferito un aumentato interesse per la ricerca (Fig. 12).

Ritengo utile la divulgazione scientifica attraverso i social media



La qualità degli eventi scientifici online è scarsa rispetto a quelli in presenza

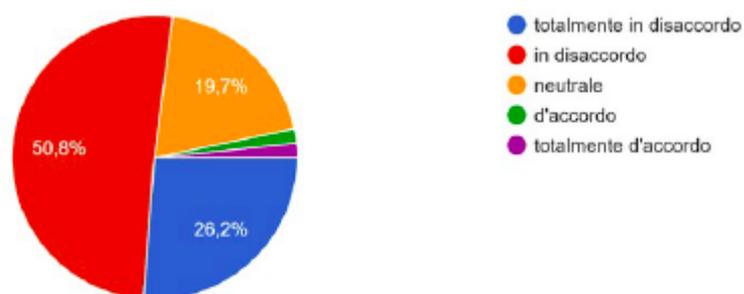


Figura 12: Risultati della Survey del SoMe Team di UNIMI

Da questi primi dati, seppur frutto di una osservazione fatta su un campione limitato, si può concludere che i social media rappresentano e dovrebbero davvero rappresentare una preziosa fonte per l'aggiornamento degli specialisti e l'educazione degli specializzandi, nonché uno strumento utile per avvicinare i più giovani alla ricerca in ambito nefrologico. I dati del questionario sono ancora numericamente ridotti, ma sono indicativi di un ulteriore elemento caratterizzante questi strumenti. La strategia social creata da un qualsiasi gruppo o istituzione deve adattarsi ai *feedback* ricevuti quotidianamente, cosa accaduta anche per la Scuola di Nefrologia dell'UNIMI. Tali indicazioni sono fondamentali per modulare l'attività e continuare a migliorare il servizio ed i contenuti offerti e pubblicati.

2.5 Con lo sguardo rivolto alla realtà nefrologica nazionale ed internazionale

Il lavoro del SoMe Team della Scuola di Nefrologia dell'UNIMI è nato e continua a svilupparsi grazie al confronto con realtà mediali di educazione nefrologica italiane, europee e statunitensi. Le iniziative del team si ispirano e risultano affini alle conferenze del GlomCon [55], un consorzio di esperti in glomerulopatie esteso ormai a livello mondiale, con lo scopo di creare piattaforme online dove scambiare idee, partecipare a conferenze e collaborare in progetti di ricerca comuni. GlomCon è uno dei tanti progetti FOAMed (Free Open Access Medical education [56]) promossi dal Renal Fellow Network (RFN) [57], una risorsa educativa nata nel 2008 con un forum, realizzato con lo scopo di creare un luogo online dove una rete di nefrologi, specializzandi e ricercatori potessero discutere casi clinici interessanti e articoli scientifici. Il progetto si è consolidato e ha assunto dimensioni globali grazie alla partnership con l'American Society of Nephrology (ASN) nel 2018.

Oltre al GlomCon, il RFN ha istituito un Journal Club su Twitter, rintracciabile con l'hashtag #NephJC [58], che regolarmente riunisce specializzandi, studenti, ricercatori, nefrologi, internisti, urologi, radiologi, farmacologi e pazienti in una discussione aperta sulle ultime novità in nefrologia. NephJC ha anche una newsletter e una pagina Facebook.

Il RFN ha anche riunito siti web e individui impegnati nel promuovere risorse FOAMed nel progetto "Nephrology Social Media Collective" [59], che si avvale anche di un internship per giovani nefrologi che vogliono apprendere gli strumenti per gestire pagine web e social media a scopo educativo. Su YouTube, l'Università di Washington pubblica periodicamente video su vari topics nefrologici (WashU Nephrology Web Episodes) [60]. L'AJKD Blog [61] è invece il blog ufficiale dell'American Journal of Kidney Diseases, nato nel 2012 come pagina sul web e poi estesosi anche su Facebook e Twitter, con lo scopo di potenziare la presenza della rivista online. Ogni anno il blog ospita il *NephMadness*, un gioco-competizione online dove nefrologi da tutto il mondo si confrontano su vari temi della nefrologia.

La Scuola di Nefrologia UNIMI ha guardato a questi e ad altri esempi di blog, social media e conferenze online per modellare la propria presenza sul web, compresa la pagina FB Medical and Nephrological Community. Il SoMe Team è nato infatti dall'esigenza di entrare a far parte della sempre più ampia rete di nefrologi che da ogni parte del mondo condividono online conoscenze, competenze e idee, considerando una posizione in questo network mondiale un presupposto fondamentale per una crescita medica, didattica ma anche umana.

Nella vasta realtà nefrologica virtuale, il progetto del SoMe Team si è proposto inoltre di condividere sul web le competenze specifiche dei poli ospedalieri e universitari che ne fanno parte (Ospedale L. Sacco, Fatebenefratelli, Policlinico, San Carlo e San Paolo di Milano e l'Ospedale Papa Giovanni XXIII di Bergamo), la loro produzione scientifica, l'esperienza clinica e le idee sempre nuove di un gruppo di giovani nefrologi appassionati del loro lavoro. Tale impulso e proposito dimostra quanto l'uso dei SoMe per l'aggiornamento sia diventato normale tanto da generare la necessità di realizzare iniziative virtuose come quella descritta.

3 Pagine Facebook e canali Twitter per l'aggiornamento scientifico in nefrologia

Come abbiamo visto tutte le discipline, mediche e non, hanno potuto usufruire della utilità dei SoMe nel diffondere rapidamente ed efficacemente le informazioni negli ultimi anni [62]. La nefrologia come disciplina non si è sottratta, soprattutto ad opera delle società scientifiche nordamericane che hanno implementato progressivamente tutta una serie di iniziative mirate alla formazione dei giovani nefrologi e alla rapida diffusione di informazioni utili all'aggiornamento dei nefrologi senior [63]. Gli strumenti per la connessione via social, come visto, includono blog, Facebook, LinkedIn, Twitter, Youtube, Tik Tok e podcasts.

Per quanto riguarda la veicolazione di informazioni in modalità più classica, con la condivisione di contenuti in forma strettamente testuale (PDF o formato html), è prevalsa sin dall'inizio, poiché molto versatile, la piattaforma Twitter, che permette l'apprendimento in modalità sincrona ed asincrona [64]. I giganti SoMe Facebook ed Instagram, almeno all'inizio, sono rimasti un po' fuori da questo impiego nel *Medical Learning*. La piattaforma Twitter richiede un minimo di apprendimento della nomenclatura delle sue funzionalità, si dimostra quindi molto versatile e capace di connettere professionisti in un diverso stadio della loro formazione o della loro carriera e attraverso diverse specialità mediche e aree geografiche. In base a queste caratteristiche, Twitter è diventato popolare non solo fra i professionisti, ma anche fra le società scientifiche, le testate giornalistiche scientifiche e i pazienti [65].

Infatti, tutte le maggiori società scientifiche e nefrologiche internazionali posseggono un account Twitter: la Società Internazionale di Nefrologia (ISN), la Società Europea di Nefrologia (ERA-EDTA) e la Società Americana di Nefrologia (ASN) sono le più importanti società nefrologiche internazionali molto attive su Twitter, con oltre 30.000 follower cumulativamente.

Altre società nazionali sono anche presenti con un account Twitter [66]. Le attività di informazione su questa piattaforma si concretizzano con il lancio periodico e frequente di tweet che riportano, ad esempio, attività delle società, informazioni per i pazienti o *breaking news* scientifiche relative a risultati di alcuni studi in via di pubblicazione sulle riviste collegate alla società o altre riviste scientifiche indipendenti.

Inoltre, le società possono creare delle aule virtuali identificate da un *hashtag* che permettono a chiunque di partecipare alle discussioni, strettamente attinenti agli eventi reali [67]. La prima di queste aule virtuali fu creata in occasione del congresso annuale dell'American Society of Nephrology 2011 con l'hashtag #KidneyWk11, sponsorizzato da @ASNOnline [68]. Altri esempi sono venuti dopo da parte di ASN e da ERA-EDTA.

Oltre alle società scientifiche, anche le principali e più quotate testate giornalistiche scientifiche hanno un proprio account Twitter e diffondono in anteprima, e precedentemente alla pubblicazione ufficiale, l'abstract o il testo completo degli articoli programmati per la pubblicazione nei mesi successivi. In questo modo è quindi possibile accedere più velocemente ai risultati di ricerche significative che in prospettiva possono cambiare la pratica clinica in uno specifico ambito. Per quanto riguarda Twitter, oltre ai Tweet, la piattaforma permette di "lanciare" dei *fleet*, che possono essere visionati sui dispositivi mobili e richiamano l'attenzione su *topics* particolarmente rilevanti, riportati sulle pagine specifiche. Con i *fleet* si possono condividere pensieri fugaci o passeggeri poiché scompaiono dopo 24 ore. Ne fa un uso costante il Lancet.

Per estrarre le informazioni rilevanti, ogni utente di Twitter può costruire una lista di accounts interessanti da seguire (dei quali si diventa *follower*) e, quindi, consultando la lista (Fig. 13) si visionano solo i tweet dei membri elencati nella lista e non tutti i tweet proposti, secondo l'algoritmo della piattaforma. In pratica, si possono creare liste di interesse (politica, sport, cucina, professionali etc) accedendo quindi solo ai siti che abbiamo inserito nella lista. Questa funzione è come una lente di ingrandimento e permette all'utente di focalizzare la propria attenzione sui Tweet di maggiore interesse. Molto utile è, ad esempio, la creazione di una lista emergenza con i dati protezione civile, VVFF, Polizia, Carabinieri, ANAS, comune di residenza che permetterà di accedere solo a questi siti in caso di calamità e gravi problemi. Spesso il traffico voce si intasa nelle emergenze, mentre il traffico dati può rimanere attivo e quindi utile se non indispensabile.

Per quanto riguarda Facebook, la piattaforma in realtà è nata per diffondere argomenti leggeri. Tuttavia, anche su questo SoMe nel corso degli ultimi anni sono state implementate le informazioni di carattere scientifico e, pertanto, società scientifiche e testate giornalistiche scientifiche hanno per lo più creato una propria pagina FB per la condivisione di informazioni rilevanti, con buone performances anche dal punto di vista grafico. Come visto, anche Facebook sta cambiando rapidamente e comincia ad ospitare esempi di informazione medica di qualità elevata, realizzati in modi fantasiosi ed efficaci.

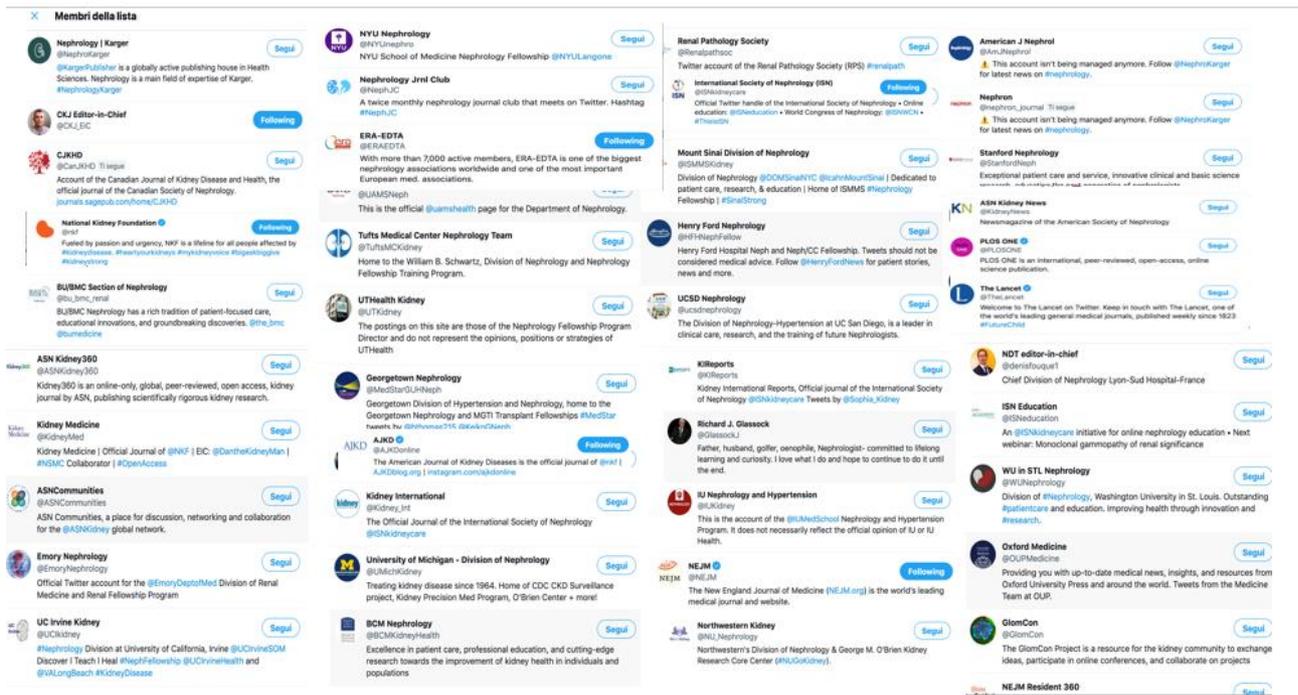


Figura 13: Alcuni membri della “lista nefrologia” del Dr. Montinaro su Twitter

3.1 Altri esempi di utilizzo delle piattaforme social per condivisione di contenuti scientifici in Nefrologia

Per quanto riguarda Twitter, un esempio di utilizzo della piattaforma è il gioco online denominato *NephMadness*, promosso dal blog di American Journal of Kidney Diseases, lanciato nel 2013. Questo gioco ricalca il torneo americano delle squadre di basket dei college universitari, che tipicamente si svolge da marzo ad aprile di ogni anno ed è denominato *March Madness*. Ogni anno sono scelti 32 argomenti appartenenti a 8 aree tematiche (Fig. 14). I singoli argomenti, sviluppati da nefrologi invitati, competono testa a testa e in ogni gara c'è un vincitore, riconosciuto da un comitato di esperti nefrologi (*“Blu ribbon panel”*), in base all'impatto del singolo argomento sulla pratica nefrologica nei successivi 5 anni. Gli argomenti sono sviluppati da autori invitati e trattano in maniera sintetica delle evidenze di letteratura utili a sostenere le argomentazioni. Chiunque può fare una previsione sul vincitore di ogni singolo match e acquisisce punti quando la previsione è giusta. Il gioco quindi si presta alla formazione e aggiornamento sui singoli argomenti trattati e stimola la partecipazione dei *followers*, che possono commentare i singoli argomenti utilizzando l'hashtag #NephMadness. L'obiettivo finale è quello di polarizzare l'attenzione della comunità nefrologica su questi specifici argomenti. Nel 2021 l'argomento che ha vinto la competizione finale è stato: “Rene bio-artificiale impiantabile” [69].

In generale, però, sono veramente pochi, e non istituzionali, gli esempi di attività sui SoMe sviluppate in Italia che vengono regolarmente alimentate con notizie utili all'informazione del nefrologo.



Figura 14: Organizzazione degli argomenti trattati (brackets) nel NephMadness 2021 e raggruppamenti nelle 8 aree tematiche

Facebook

Ci sono tre possibilità per essere presenti su questo social: con il proprio account, una pagina o un gruppo. Lunghi dal volere essere esaustivi, l'account permette di "seguire" altri account di "amici" e di essere seguiti, ma si ha una scarsa possibilità di interagire con soggetti predeterminati. La pagina ha un ruolo più informativo, permette a tutti coloro che vogliono seguire quell'argomento di essere costantemente aggiornati tramite "notifiche" interne, si possono porre domande e ricevere risposte, ma è un sistema ideato per informare con metodologia uno a molti e non permette di selezionare chi segue la pagina.

Una buona pagina da seguire è proprio quella di questo giornale [70] dove vengono puntualmente linkati gli articoli in uscita. La pagina permette di ampliare i contenuti con foto, articoli e link. È possibile ad esempio discutere degli articoli con gli autori o con altri nefrologi ed anche con pazienti o altre professioni sanitarie. La pagina infatti non ha le limitazioni che offre il gruppo. Nonostante sia libera e quindi sia consultabile ed aperta alla discussione, il mondo professionale medico, come accennato, non ha ancora imparato ad usare attivamente i SoMe e spesso ci si limita ad utilizzare i contenuti senza discuterli o partecipare attivamente. In alcuni casi, in altre testate, si ricorre a dei *discussant* che possano attivare la discussione e far partecipare la comunità, cosa che in effetti è il grande vantaggio di una pagina FB. Data la velocità con cui i SoMe in generale cambiano, presto ci potrebbero essere degli aggiornamenti in tal senso: forse sempre più, i commenti potranno animare discussioni sui punti più controversi o potranno essere pubblicati articoli sulle proposte organizzative in cui ognuno potrà esternare le proprie idee e fornire suggerimenti. Ad esempio, l'editoriale "sulla futura strada della nefrologia" [71] ha avuto 4 condivisioni ma nessun commento. E ce ne sarebbero da fare di commenti su un argomento così scottante ed attuale! Spiace constatare

quindi che la ventilata adesione dei soci alla vita nefrologica non sia ancora arrivata a livelli costruttivi di partecipazione.

Un altro sistema di interazione nella piattaforma FB è il gruppo. Il gruppo è facilmente accessibile fin dal menu iniziale di FB, non è aperto a tutti, permette di selezionare i componenti (si deve richiederne l'iscrizione), e si possono condividere documenti (esempi articoli PDF o altro, come si fosse nella stanza medici di un reparto). Il gruppo è sicuramente più ristretto ed elitario, ma circoscrive tra i miliardi di utenti FB le persone con cui si vogliono condividere informazioni e avere rapporti.

Un esempio è rappresentato da un gruppo costruito su Facebook da uno degli autori (VM) già nel giugno 2011, denominato *Medical e Nephrology Community* [72]. Questo gruppo è nato con l'obiettivo di usare la piattaforma FB per la rapida condivisione di articoli scientifici di carattere medico e nefrologico, utili per lo studio, la formazione e l'aggiornamento specialistico. Il gruppo, da poche decine di membri ai suoi esordi, è progressivamente cresciuto negli anni fino a includere circa 1400 membri, per lo più nefrologi, medici e altro personale sanitario. Nell'ultimo anno, oltre 190 nuovi membri sono stati accettati nel gruppo (Fig. 15), e circa il 3-4% dei membri risiede in altri Paesi. L'obiettivo è di fornire con una certa costanza spunti di aggiornamento attraverso la selezione quotidiana (curata da VM e AM) di pubblicazioni sulle principali riviste di interesse nefrologico, internistico, immunologico e genetico. Tutti i membri del gruppo possono postare articoli rilevanti, annunci o altre informazioni, dopo essere stati soggetti ad approvazione dell'amministratore.

Mediamente sono pubblicati 25-30 post al mese (335 nell'ultimo anno) e la frequentazione del gruppo nelle giornate di picco raggiunge circa 800 membri. I membri attivi nell'ultimo anno sono stati oltre 1160. I post più popolari sono visionati da circa 1400-1500 persone (Fig. 16). Questi numeri fanno pensare che questo gruppo catalizzi l'attenzione di tanti operatori sanitari verosimilmente interessati alle tematiche proposte.

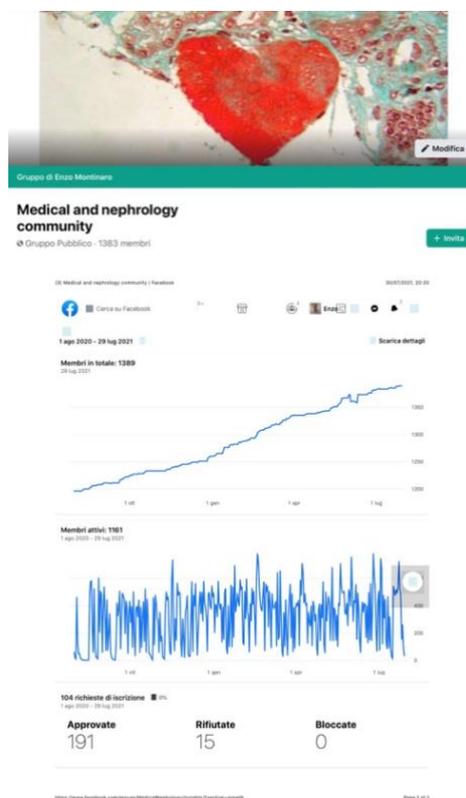


Figura 15: Grafico rappresentante gli insight del gruppo facebook Medical e Nephrology Community che riporta la crescita dei membri nell'ultimo anno

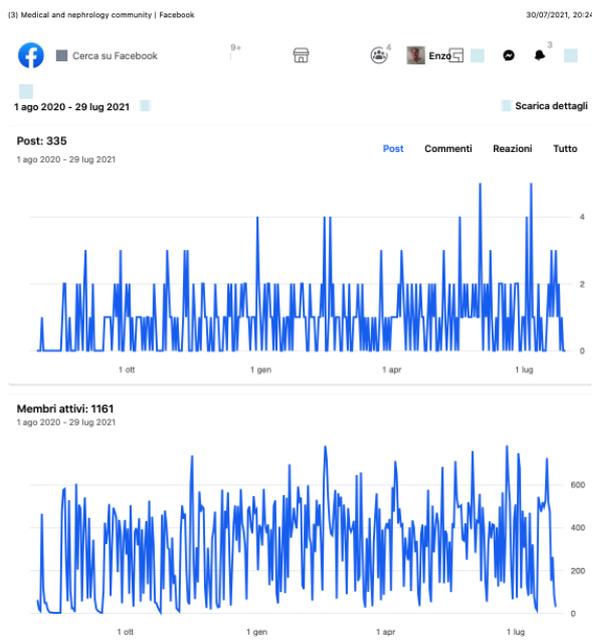


Figura 16: Insight del gruppo facebook Medical e Nephrology Community che riporta il numero dei post dell'ultimo anno e il numero di membri che visualizzano quotidianamente il gruppo

Un altro aspetto rilevante è l'attenzione prestata sui SoMe a informazioni rilevanti per una certa categoria di professionisti o argomenti scientifici. Pertanto, anche per gli articoli scientifici pubblicati su riviste in modalità a stampa o solo online, per valutare l'impatto di una specifica ricerca, si è superato il classico concetto di citazione; si tende oggi a parlare di "attenzione" catturata online sui SoMe da un articolo citato, ad esempio, in un Tweet o in un blog, o menzionato in una specifica pagina di Facebook. Le due principali piattaforme che restituiscono questo tipo di informazioni sono Altmetric [73] e PlumX [74].

Con Altmetric è possibile ispezionare le informazioni demografiche degli autori dei tweet aventi come oggetto la specifica ricerca o articolo scientifico. A titolo di esempio, riportiamo la performance di un articolo pubblicato su *Clinical Kidney Journal* nel 2019 da due degli autori (VM e AM) sui 100 articoli nefrologici più citati di sempre [75].

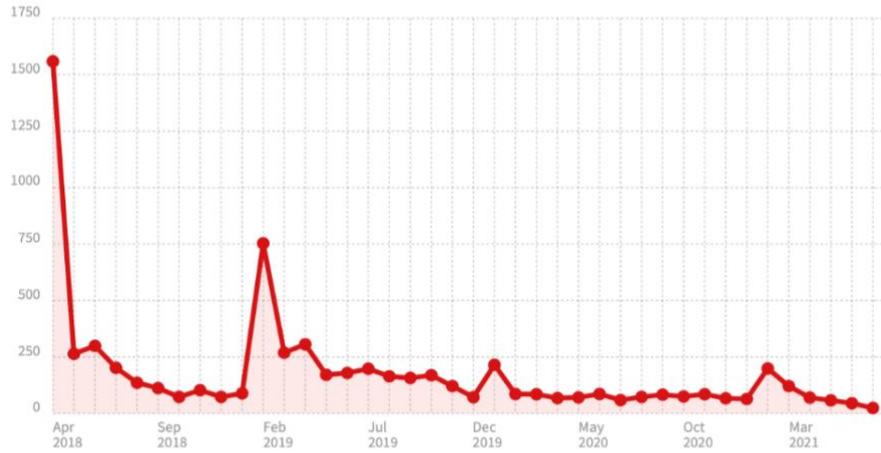
Come si può vedere dalla Fig. 17, Altmetric restituisce informazioni quantitative sul numero di accessi alla pagina e download dell'articolo, oltre alle citazioni da parte di altri lavori su *Web of Science*. Inoltre, vediamo in Fig. 18 la distribuzione geografica degli utenti che hanno *retweetato* l'articolo. Si vede che prevalgono i Tweet del nord-America, mentre sono carenti quelli europei e italiani.

Attualmente Facebook ha annullato le "liste" di amici che permettevano di selezionare, come abbiamo visto per Twitter, gli account riferentesi a certi argomenti. È una decisione incomprensibile che limita molto l'uso di Facebook ma che forse dovrebbe servire, immaginiamo, a ridurre il fenomeno delle "Echo Chambers" illustrato da Quattrococchi [76]. In questo momento è possibile solamente, da desktop, selezionare fino ad un massimo di 30 preferiti (ossia account da mostrare per primi) [77].

Metrics

Total Views	7,103
Pageviews	6,283
PDF Downloads	820

Since 4/1/2018



Citations



Shares



- Blogged by 1
- Tweeted by 65
- On 1 Facebook pages
- 10 readers on Mendeley

[See more details](#)

Figura 17: Informazioni sull'“attenzione” ottenuta da uno specifico articolo scientifico sui Social, riportato da Altmetric

Citation classics: ranking of the top 100 most cited articles in nephrology
 Overview of attention for article published in Clinical Kidney Journal, April 2018

49

About this Attention Score

- In the top 5% of all research outputs scored by Altmetric
- Among the highest-scoring outputs from this source (#32 of 1,310)
- High Attention Score compared to outputs of the same age (94th percentile)
- High Attention Score compared to outputs of the same age and source (97th percentile)

Mentioned by

- 1 blog
- 65 tweeters
- 1 Facebook page

Citations

- 9 Dimensions

Readers on

- 10 Mendeley

What is this page?

SUMMARY Blogs Twitter Facebook Dimensions citations

Title Citation classics: ranking of the top 100 most cited articles in nephrology
Published in Clinical Kidney Journal, April 2018
DOI 10.1093/ckj/sfy033 [or](#)
Pubmed ID 30746127 [or](#)
Authors Vincenzo Montinaro, Marica Gilberti, Chiara Villani, Adriano Montinaro

[View on publisher site](#)
[Alert me about new mentions](#)

TWITTER DEMOGRAPHICS

The data shown below were collected from the profiles of 65 tweeters who shared this research output. [Click here to find out more about how the information was compiled.](#)

Geographical breakdown

Country	Count	As %
United States	23	35%
Canada	4	6%
Mexico	3	5%
India	3	5%
France	2	3%
United Kingdom	2	3%
Belgium	1	2%
El Salvador	1	2%
Guatemala	1	2%
Other	3	5%
Unknown	22	34%

Demographic breakdown

Type	Count	As %
Members of the public	42	65%
Scientists	15	23%
Practitioners (doctors, other healthcare professionals)	6	9%
Science communicators (journalists, bloggers, editors)	2	3%

Figura 18: Distribuzione geografica degli utenti Twitter che re-tweettano il tweet che tratta di uno specifico articolo scientifico (ref. 8), come analizzato dalla piattaforma Altmetric

YouTube

Data la loro incredibile estensione, non verranno affrontate nel presente testo le enormi possibilità che YouTube può offrire alla diffusione della informazione scientifica e alla formazione professionale. Si ricorda che in Italia, nel 2020-2021 YouTube è diventato in assoluto il SoMe più utilizzato dagli utenti online italiani [78].

In Italia però, dal punto di vista medico e nefrologico, si è ancora enormemente indietro. Non ci sono, o non sono evidenziati e promossi con il dovuto zelo da raggiungere la notorietà, canali istituzionali italiani che si interessino di nefrologia. È stato citato il canale YouTube della Scuola di Nefrologia dell'UNIMI; merita attenzione un canale della nefrologia interventistica [79] ma la Società Italiana di Nefrologia non ha un canale YouTube attivo, contrariamente a quanto accade per altre Società scientifiche Nefrologiche internazionali citate in questo testo, come ASN [80] NKF [81], EDTA [82].

In relazione alla comunicazione avvenuta in Italia sul vaccino anti-COVID-19 attraverso YouTube, un recente studio dell'Istituto Mario Negri, frutto di un lavoro di tesi condotto nell'ambito del master di comunicazione scientifica (MACSIS) della Università Bicocca di Milano, ha dimostrato che la comunicazione attivata su questa piattaforma dalle istituzioni e dalle agenzie di stampa tradizionali sembra essere meno attraente e pervasiva rispetto a quella operata da altre categorie di utenti, spesso prive di solide basi scientifiche, favorendo così la diffusione di fake news [83].

La FIR ha un ottimo canale YouTube [84], rivolto però essenzialmente ai pazienti, dato il target di riferimento della fondazione stessa. I video pubblicati sono di carattere divulgativo mentre per le società scientifiche, come dimostrato anche dalla Scuola di Nefrologia dell'UNIMI, il tipo di contenuti di interesse per il target dovrebbe essere più approfondito e specialistico. Ciò accade nei canali YouTube delle società scientifiche internazionali (ASN [85], NKF [86], EDTA [87]).

Degno di nota il sito di *nephrologyondemand* [88] che per anni ha postato lezioni dal vivo. Attualmente il sito risulta un po' vecchio e poco aggiornato ma è un bell'esempio da seguire [89,90].

Conclusioni

È indubbio che i SoMe si siano affermati come sistemi di aggiornamento utili, veloci ed affidabili, se utilizzati con competenza e dedizione. Restano la difficoltà della selezione delle fonti, dell'organizzazione delle pagine, dei gruppi e degli account da seguire. Il mondo dei SoMe è immenso e, impostando e sfruttando male lo strumento, si corre il rischio di avere informazioni più veloci sui gatti della vicina di casa che su un articolo rivoluzionario su NEJM.

È diventato necessario, quindi, oltre ai luoghi comuni che li definiscono un gioco, conoscerli in maniera approfondita per non incappare in inutili perdite di tempo e per rimanere al passo con le novità scientifiche internazionali che oggi viaggiano prima di tutto in rete. La loro velocità, versatilità, capacità di offrire possibilità diverse, dall'articolo citato in poche righe all'approfondimento, alla conferenza in streaming o in differita, rendono i SoMe strumenti da conoscere approfonditamente per evitare appunto di perdersi e con il vantaggio di essere sempre, davvero, aggiornati. Chi ha diverse primavere sulle spalle si ricorda l'uso dell'Index Medicus, le prime interrogazioni a National Library con terminali dedicati e la felicità nell'entrare in possesso delle rare e preziose fotocopie. È ovvio che nessuno strumento è perfetto, e che tutto è perfezionabile. Tuttavia non è più pensabile che non si sappiano usare questi mezzi, ma soprattutto che le istituzioni italiane mediche ignorino le loro immense possibilità. Questi strumenti sono largamente usati all'estero e fanno oramai parte dei sistemi di aggiornamento, comunicazione e diffusione della cultura scientifica e della preparazione specialistica.

Sono ovviamente mezzi tecnici, e come tali vanno considerati e anche, appunto, usati. Ci si occupa spesso, in convegni, meeting e congressi, di valutare i progressi scientifici o le evidenze emerse negli ultimi tempi. Ma non si ci si è mai preoccupati, come da alcuni sollecitato, di valutare gli strumenti che consentono modi diversi di porsi di fronte all'aggiornamento e alla comunicazione a 360 gradi. Forse sarebbe invece opportuno creare, nei congressi, sezioni dedicate all'argomento e alla importanza dei SoMe e della comunicazione scientifica in medicina.

Si spera di avere contribuito, con questo breve testo, alla scoperta di un mondo che, ne siamo consapevoli, a pochi mesi dalla pubblicazione sarà già obsoleto o modificato. Ma avere dimestichezza con le sue enormi possibilità, spesso poco conosciute o conosciute solo superficialmente anche dai giovani, aggiungerà una skill importante alle capacità professionali, nella consapevolezza che non si può essere un buon clinico senza l'aggiornamento continuo. E l'aggiornamento continuo, nel mondo moderno che corre a velocità pazzesca, ha bisogno di ulteriori nuovi strumenti adeguati alle necessità. Sarà necessario, quindi, prendere consapevolezza che nella borsa degli attrezzi di un sanitario sono necessarie altre capacità ed esperienze, oltre a quelle apprese nella pratica medica e che i SoMe possono certamente far parte di queste. *“To meet the growing global demands of caring for the increasing numbers of patients with chronic conditions, we need to develop a new approach to training”* [91].

BIBLIOGRAFIA

1. We Are Social, 2021, "Digital 2021; i dati globali": <https://wearesocial.com/it/blog/2021/01/digital-2021-i-dati-globali>
2. Kaplan AM, Haenlein M. Users of the world, unite! The challenges and opportunities of social media. *Business Horizons* 2010; 53:59-68.
3. Carelli P, Vittadini N. Social-virus. Piattaforme, istituzioni e hashtag durante la pandemia. In: Sala M, Scaglioni M (ed.), *L'altro Virus. Comunicazione e disinformazione al tempo del COVID-19*, Vita e Pensiero, Milano 2020: 31-52. <http://hdl.handle.net/10807/161283>
4. <https://datareportal.com/reports/digital-2021-global-overview-report>
5. We Are Social, 2019 "Global Digital Report 2019". <https://wearesocial.com/global-digital-report-2019>
6. <https://wearesocial.com/it/digital-2021-italia>
7. <https://www.ilpost.it/2021/05/20/khaby-lame-tiktok-instagram-chi-e/>
8. <https://youtu.be/C8NU5nLxqBI>
9. Eugenio Santoro. Come comunicare la prevenzione ai giovanissimi: fra TikTok e YouTube. <https://youtu.be/eyC2x75v13A>
10. Santoro E. Web 2.0 e social media in medicina: come social network, wiki e blog trasformano la comunicazione, l'assistenza e la formazione in sanità. Seconda edizione. Il Pensiero Scientifico Editore, Roma 2011.
11. Bracciale, R. (2020). Da Le bimbe di Conte a Non ce n'è Covidi: la narrazione memetica della pandemia, 67-81.
12. We Are Social, 2019. Global Digital Report 2019: Italia. <https://wearesocial.com/it/digital-2019-italia>
13. <https://portale.fnomceo.it/medici-social-media-lintervento-eugenio-santoro/>
14. Santoro E. La comunicazione della salute passa dai creator e da TikTok. I numeri. <https://startupitalia.eu/73124-20210504-tiktok-e-la-promozione-della-salute>
15. <https://www.mayoclinic.org/>
16. Mayo Clinic <https://youtu.be/kkps4XwvxK4>
17. <https://www.agendadigitale.eu/sanita/covid-19-il-ruolo-di-facebook-nella-comunicazione-sanitaria-della-crisi-sei-esempi/>
18. Merchant RM, South EC, Lurie N. Public Health Messaging in an Era of Social Media. *JAMA* 2021 Jan 19; 325(3):223-224. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.24514>
19. <https://www.medicalfacts.it/>
20. <https://www.facebook.com/IstitutoMarioNegri/>
21. https://www.salute.gov.it/portale/news/p3_2_3_1_1.jsp?lingua=italiano&menu=dossier&p=dadossier&id=65
22. <https://www.facebook.com/ISSalute/>
23. Basch CH, Fera J, Pierce I, Basch CE. Promoting Mask Use on TikTok: Descriptive, Cross-sectional Study. *JMIR Public Health Surveill* 2021; 7(2):e26392. <https://doi.org/10.2196/26392>
24. Llewellyn S. Covid-19: how to be careful with trust and expertise on social media. *BMJ* 2020 Mar 25; 368:m1160. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1160>
25. George G, Srivastava A, Melvin H, Okwu U. Teaching Careers Clinic. *BMJ* 2021; 374:n1385 <https://doi.org/10.1136/bmj.n1385>
26. Santoro E, Caldarola P, Vilella A. Web 2.0 e social media: nuovi strumenti al servizio dell'aggiornamento del cardiologo. *G Ital Cardiol (Rome)*. 2011 Mar; 12(3):174-81.
27. <https://www.facebook.com/AmericanSocietyofNephrology>
28. <https://www.facebook.com/nationalkidneyfoundation>
29. <https://www.facebook.com/EuropeanRenalAssociation>
30. Mallin M, Schlein S, Doctor S, Stroud S, Dawson M, Fix M. A survey of the current utilization of asynchronous education among emergency medicine residents in the United States. *Acad Med* 2014 Apr; 89(4):598-601. <https://doi.org/10.1097/ACM.0000000000000170>
31. <https://simedet.eu/podcast/>
32. <https://ce.mayo.edu/content/mayo-clinic-talks-podcast>
33. <https://www.nejm.org/multimedia/audio-summary>
34. <https://sites.jamanetwork.com/audio/>
35. <https://www.bmj.com/archive/podcasts>
36. <https://www.asn-online.org/media/podcast.aspx>
37. <https://kidney360.asnjournals.org/page/content/Kidney360-podcasts>
38. <https://www.theisn.org/in-action/education/podcasts/>
39. <https://fmcna.com/insights/field-notes/>
40. Rope RW, Pivert KA, Parker MG, Sozio SM, Merrell SB. Education in Nephrology Fellowship: A Survey-Based Needs Assessment. *J Am Soc Nephrol* 2017 Jul; 28(7):1983-1990. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101061>
41. Topf JM, Hiremath S. Social media, medicine and the modern journal club. *Int Rev Psychiatry* 2015 Apr; 27(2):147-54. <https://doi.org/10.3109/09540261.2014.998991>
42. https://www.facebook.com/FondazioneItalianaDelRene/?ref=pages_you_manage
43. https://www.youtube.com/channel/UCT-yv_m4IT51VW57AcVpSOA
44. https://www.instagram.com/fir_fondazioneitalia_nadelrene/
45. <https://www.fondazioneitalianadelrene.org/>
46. Santoro E, Quintaliani G. Web 2.0 e social media: nuovi strumenti al servizio del nefrologo. *G Ital Nefrol* 2013;

- 30(1). https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/pdf/GIN_A30V1_00067_6.pdf
47. <https://it.wikipedia.org/wiki/RSS>
48. Cartabellotta N. Quali strategie utilizzano i medici per aggiornarsi? *Medicinae Doctor* – Anno XVIII numero 4-5 marzo 2011. https://www.gimbe.org/report_attivita/pubblicazioni/articoli/20110305-MD.pdf
49. Smith R. Strategies for coping with information overload. *BMJ* 2010 Dec 15; 341:c7126. <https://doi.org/10.1136/bmj.c7126>
50. Boulou MN, Maramba I, Wheeler S. Wikis, blogs and podcasts: a new generation of Web-based tools for virtual collaborative clinical practice and education. *BMC Med Educ* 2006 Aug 15; 6:41. <https://doi.org/10.1186/1472-6920-6-41>
51. Sparks MA, O'Seaghdha CM, Sethi SK, Jhaveri KD. Embracing the Internet as a means of enhancing medical education in nephrology. *Am J Kidney Dis* 2011 Oct; 58(4):512-8. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2011.06.009>
52. <https://www.facebook.com/nefrologia.unimi>
53. <https://www.youtube.com/channel/UCY72nsns2qHo7TRMstj5qXQ>
54. <https://twitter.com/NephroUnimi>
55. <https://www.renalfellow.org/2020/07/11/glomco-ns-virtual-glomerular-disease-fellowship/>
56. <https://foamedstudent.com/>
57. Renal Fellow Network (RFN). <https://www.renalfellow.org/>
58. <https://twitter.com/NephJC>
59. <https://www.nsmc.blog/>
60. <https://www.youtube.com/channel/UC1mJLTtBsf6PTbuiv08vcOA>
61. <https://ajkdblog.org>
62. Isom J, Walsh M, Gardner JM. Social media and pathology: where are we now and why does it matter? *Adv Anat Pathol* 2017; 24: 294-303.
63. Colbert GB, Topf J, Jhaveri KD, Oates T, Rheault MN, Shah S, Hiremath S, Sparks MA. The Social Media Revolution in Nephrology Education. *Kidney Int Rep* 2018 Feb 17;3(3):519-529.
64. Desai T, Sridharan S, Parada X, Claire-Del Granado R, Orantes C, et al. Exploring the uncharted territory of social media: the next frontier of medical education in nephrology. *Clin Kidney J* 2018 Apr; 11(2):156-161.
65. O'Glasser AY, Jaffe RC, Brooks M. To Tweet or not to Tweet, that is the question. *Seminars Nephrol* 2020; 40(3):249-63.
66. Diniz H, Melilli E. The rise of #SocialMedia in the Nephrology world. *Nefrologia* 2020; 40(6):597-607.
67. Desai T, Dhingra V, Shariff A, Shariff A, Lerma E, Singla P, et al. Quantifying the Twitter Influence of Third Party Commercial Entities versus Healthcare Providers in Thirteen Medical Conferences from 2011-2013. *PLoS One* 2016 Sep 26; 11(9): e0162376.
68. Desai T, Shariff A, Shariff A, Kats M, Fang X, Christiano C, Ferris M. Tweeting the meeting: an in-depth analysis of Twitter activity at Kidney Week 2011. *PLoS One* 2012; 7(7):e40253.
69. <https://ajkdblog.org/2021/04/09/nephmadness-2021-champion-implantable-bioartificial-kidney/#prettyPhoto>
70. <https://www.facebook.com/giornaleitalianodinefrologia>
71. [https://www.facebook.com/giornaleitalianodinefrologia/posts/1973590406125555?__cft__\[0\]=AZWbnImMyLix4qMOik_IcRVLKueZfCOyUmeR_4PwzrrG6lPKBPG3MmREKHH63iSzc8c7nyUFLocznIYOacx_SIGB_KjbaA2Mw9uPeN1mAfdaZLiPXTjiWj-NDfHdO8qFwTC5wPFTNWm0zMp82ceGZPE&__tn__=%2CO%2CP-R](https://www.facebook.com/giornaleitalianodinefrologia/posts/1973590406125555?__cft__[0]=AZWbnImMyLix4qMOik_IcRVLKueZfCOyUmeR_4PwzrrG6lPKBPG3MmREKHH63iSzc8c7nyUFLocznIYOacx_SIGB_KjbaA2Mw9uPeN1mAfdaZLiPXTjiWj-NDfHdO8qFwTC5wPFTNWm0zMp82ceGZPE&__tn__=%2CO%2CP-R)
72. <https://www.facebook.com/groups/MedicalNephrology>
73. <https://www.altmetric.com>
74. <https://plumanalytics.com/learn/about-metrics/>
75. Montinaro V, Giliberti M, Villani C, Montinaro A. Citation classics: ranking of the top 100 most cited articles in nephrology. *Clin Kidney J* 2019 Feb; 12(1):6-18.
76. Cinelli M, De Francisci Morales G, Galeazzi A, Quattrociocchi W, Starnini M. The echo chamber effect on social media. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2021; 118(9):e2023301118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2023301118>
77. <https://www.facebook.com/help/1634545223376778>
78. Social network più usati: nell'anno del Covid trionfa YouTube, che scippa il trono a Facebook. <https://wearesocial.com/it/blog/2021/02/digital-2021-i-dati-italiani>
79. <https://www.youtube.com/channel/UCVm8gZLFQsq7cxtFqUshzQ>
80. <https://www.youtube.com/channel/UCUkyER166QPylHw000StxeA>
81. <https://www.youtube.com/channel/UC5Cs788eSAFTEDVktHFry1g>
82. <https://www.youtube.com/channel/UCBE2gLzF2iVyB2CLogpGsKg>
83. Santoro E, Siccardi A, Lugo A. La comunicazione in Italia sul vaccino anti-Covid-19 attraverso Youtube: i risultati di uno studio. *Ricerca&Pratica* 2021; 17(4):161-166. <https://www.ricercaepratica.it/archivio/3657/articoli/36398/>
84. https://www.youtube.com/channel/UCT-yv_m4IT51VW57AcVpSOA
85. <https://www.youtube.com/channel/UCUkyER166QPylHw000StxeA>
86. <https://www.youtube.com/channel/UC5Cs788eSAFTEDVktHFry1g>
87. <https://www.youtube.com/channel/UCBE2gLzF2iVyB2CLogpGsKg>
88. <https://www.youtube.com/user/nephrologyondemand>
89. Nephrology On-Demand an Easy and Quick Resource for Nephrology

- Learning <https://archive.kidneynews.org/kidney-news/special-sections/medicine-online/nephrology-on-demand-easy-and-quick-resource-for-nephrology-learning>
90. Desai T, Talento R, Christiano C, Ferris M, Hewan-Lowe K. Web-based nephropathology teaching modules and user satisfaction: the nephrology on-demand experience. *Ren Fail* 2011; 33(10):1046-8. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.618968>
91. Pruitt SD, Epping-Jordan JE. Preparing the 21st century global healthcare workforce. *BMJ* 2005; 330(7492):637-639. <https://doi.org/10.1136/bmj.330.7492.637>

The link between homocysteine, folic acid and vitamin B12 in chronic kidney disease

In Depth Review

Andrea Angelini¹, Maria Laura Cappuccilli¹, Giacomo Magnoni¹, Anna Laura Croci Chiocchini¹, Valeria Aiello¹, Angelo Napoletano¹, Francesca Iacovella¹, Antonella Troiano¹, Raul Mancini¹, Irene Capelli¹, Giuseppe Cianciolo¹

¹ Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation, IRCCS Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna, Alma Mater Studiorum University of Bologna, Bologna, Italy

Corresponding author:

Irene Capelli
Department of Nephrology, Dialysis and Transplantation
Policlinico Sant'Orsola Malpighi
Via Massarenti 9, Bologna, Italy
email: irene.capelli4@unibo.it

ABSTRACT

Patients with chronic kidney disease or end-stage renal disease experience tremendous cardiovascular risk. Cardiovascular events are the leading causes of death in these patient populations, thus the interest in non-traditional risk factors such as hyperhomocysteinemia, folic acid and vitamin B12 metabolism is growing. Hyperhomocysteinemia is commonly found in CKD patients because of impaired renal metabolism and reduced renal excretion. Folic acid, the synthetic form of vitamin B9, is critical in the conversion of homocysteine to methionine like vitamin B12. Folic acid has also been shown to improve endothelial function without lowering homocysteine, suggesting an alternative explanation for the effect of folic acid on endothelial function. Whether hyperhomocysteinemia represents a reliable marker of cardiovascular risk and cardiovascular mortality or a therapeutic target in this population remains unclear. However, it is reasonable to consider folic acid with or without methylcobalamin supplementation as appropriate adjunctive therapy in patients with CKD. The purpose of this review is to summarize the characteristics of homocysteine, folic acid, and vitamin B12 metabolism, the mechanism of vascular damage, and the outcome of vitamin supplementation on hyperhomocysteinemia in patients with CKD, ESRD, dialysis treatment, and in kidney transplant recipients.

KEYWORDS: hyperhomocysteinemia, folic acid, vitamin B12, chronic kidney disease, end-stage renal disease, cardiovascular disease

Introduction

Chronic Kidney Disease (CKD) represents an important economic burden for health systems around the world, with an estimated global prevalence of between 11 and 13%. Rationalized measures are needed to slow the progression to end-stage kidney disease (ESRD) and to decrease cardiovascular mortality [1]. Mortality rates remain in fact above 20% per year with the use of dialysis, with more than half of all deaths related to cardiovascular disease [2]. The problem of peripheral arteries disease (PAD) is also emerging, which is more common in patients with CKD and is associated with lower limb amputations and increased mortality [3].

Traditional factors such as hypertension, dyslipidaemia and diabetes mellitus are not sufficient to explain the dramatically increased cardiovascular risk in the population with CKD/ESRD. Thus, much attention shifted to other less studied aspects of CKD such as oxidative stress, endothelial dysfunction, chronic inflammation, vascular calcification in chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD) and finally hyperhomocysteinemia (HHcy) [4].

The latter, since its discovery, proved to be a plausible risk factor for the development of atherosclerotic vascular disease processes leading to cardiovascular disease (CVD) and stroke. Levels of homocysteine (Hcy) higher than 20.0 $\mu\text{mol/L}$ are associated with mortality 4.5 times higher. The “homocysteine hypothesis” is supported by the fact that subjects with problems in the enzymatic pathway of homocysteine metabolism have a higher level of homocysteine than the general population and a faster progression of arteriosclerosis. Therefore, the link between cardiovascular mortality and arteriosclerosis has been the subject of debate with conflicting results [5].

The high prevalence of HHcy in patients with CKD generated interest in a potential role of HHcy as a risk factor for CKD progression and CVD [5,8,9,10].

Hcy is a non-essential, sulfur-containing, non-proteinogenic amino acid, synthesized by transmethylation of the essential, diet-derived amino acid methionine (Figure 1). Aberrant Hcy metabolism could lead to redox imbalance and oxidative stress resulting in elevated protein, nucleic acid and carbohydrate oxidation and lipoperoxidation, products known to be involved in cytotoxicity [11].

Hcy levels can be significantly reduced by supplementation with folic acid (FA), vitamin B12 and vitamin B6. However, in several randomized and controlled studies the impact of vitamin supplementation seems to be disappointing in terms of cardiovascular mortality [6,7]. The debate is still open: some studies have reported a null or harmful effect of supplementation with FA and B vitamins, including cyanocobalamin [10], while others have confirmed a link between the homeostasis of the vitamins, cardiovascular risk and CKD progression [12]. These two outcomes are ultimately considered the result of a complex interaction between the effects of HHcy, FA, enzymatic activity/gene variants, and FA fortification programs that exist in some countries [13].

B vitamins and homocysteine metabolism

Folic acid/Vitamin B9

The term “folate” includes several forms of vitamin B9, including tetrahydrofolic acid (the active form), methyltetrahydrofolate (the primary circulating form), methenyltetrahydrofolate, folinic acid, folacin and pteroylglutamic acid. Since the human body is not able to synthesize folate, it must be provided through the diet [14]. Folic acid comes from polyglutamates that are converted into monoglutamates in the intestine, and then transported through mucous epithelium by a specific vector [15].

Cobalamin/Vitamin B12

Vitamin B12, also known as cobalamin, is a nutrient with a key role in human health: it is essential as a cofactor for the enzyme methionine synthase and other biochemical reactions, such as beta oxidation of fatty acids or DNA synthesis, and in the production of red blood cells [17–18]. Vitamin B12 deficiency is a common cause of HHcy and a frequent feature of patients with CKD [14–16].

Cobalamin is one of the most complex coenzymes in nature. The molecule consists of a corrinic ring and a part of dimethylbenzimidazole (DMB), and the focal point of the structure is the cobalt atom, held in the center of the corrinic ring which bonds some chemical groups, the most important of which are the hydroxyl group (hydroxocobalamin, OHCbl) and group CN (cyanocobalamin, CNCbl). These are the forms most commonly used in pharmaceutical formulations for vitamin B12 supplementation.

Vitamin B12, when ingested, is complexed with salivary haptocorrin, and cobalamin is released from pancreatic proteases in the duodenum. Then, cobalamin binds to an intrinsic factor secreted by the parietal cells of the stomach: when this complex reaches the distal ileum, it is endocytosed by enterocytes through cubilin. Then, it is transported into the plasma by a plasma transport protein called transcobalamin. B12 is filtered by the glomerulus; however, urinary excretion is minimal under normal conditions, due to reabsorption in the proximal tubule [19].

Metabolism of homocysteine and folate cycle

As mentioned above, Hcy plasma levels are determined by several factors, such as genetic alterations of the methionine metabolism enzymes, and vitamin B12, vitamin B6 and folic acid deficiency. FA, playing a pivotal role in Hcy metabolism, is inert and requires to be activated in tetrahydrofolic acid, a precursor of 5-methyltetrahydrofolate (5-MTHF). Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) is a key regulatory enzyme involved in folate dependent Hcy remethylation. MTHFR catalyzes the reduction of 5,10-methyltetrahydrofolate to 5-MTHF, necessary for the normal activity of the enzyme methionine synthetase (MTS), which uses vitamin B12 as a cofactor and converts homocysteine into methionine [20]. Methionine is transformed into S-adenosylmethionine (SAM) and then converted to S-adenosylhomocysteine (SAH) through a reaction catalyzed by methionine synthase reductase (MTRR). SAM is one of the most important donors of methyl groups and is fundamental in the catabolism of various amino acids and fatty acids [21].

Hcy is the final product, derived from the hydrolysis of SAH to Hcy and adenosine, and is located at the center of two metabolic pathways: it is irreversibly degraded through the path of transsulfuration into cysteine or is remethylated to methionine (folate cycle).

1. **Transsulfuration:** Firstly, Hcy combines with serine by forming cystathionine via cystathionine-beta-synthase (CBS); then, cystathionine is hydrolyzed into cysteine and alpha-ketobutyrate from cystathionine-gamma-lyase (CTH). Human CBS is expressed in the liver, kidneys, brain and ovaries and, during the first embryogenesis, in the neural and cardiac systems.
2. **Remethylation:** Hcy conversion into methionine is catalyzed by the enzyme MTS and connects the cycle of folates with Hcy metabolism. While the MTS enzyme is expressed ubiquitously, another Hcy remethylation system, betaine-Hcy methyltransferase, is expressed mainly in the liver and kidneys [1].

The main reactions of Hcy metabolism are summarized in Figure 1.

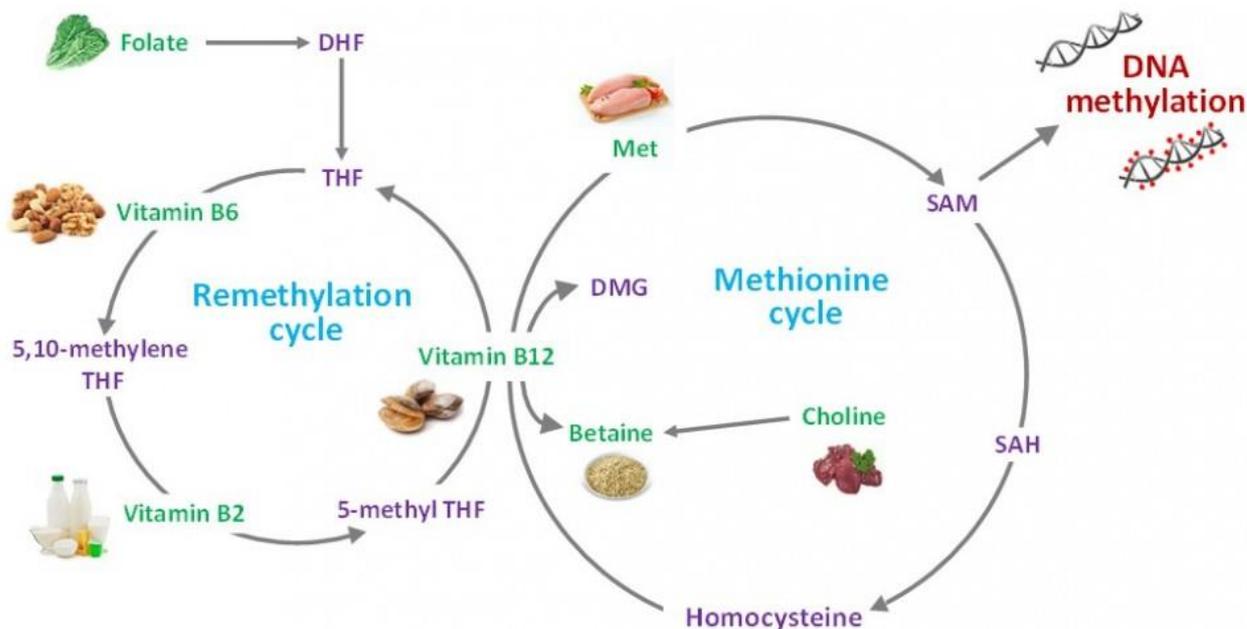


Figure 1: Schematic representation of homocysteine metabolic pathway. DHF: dihydrofolate; DMG: N,N-dimethylglycine betaine; Met: methionine; SAH: S-adenosylhomocysteine; SAM: S-adenosylmethionine; THF: tetrahydrofolate

Folic acid metabolism, vitamin B12 and homocysteine in CKD

Homocysteine

Patients with CKD and ESRD have been shown to have higher blood levels of Hcy than the general population [22]. The normal plasma level is $<10 \mu\text{mol/L}$; levels of Hcy $<16 \mu\text{mol/L}$ are defined as mild HHcy, while severe HHcy is diagnosed when the levels are $>100 \mu\text{mol/L}$ [23]. About 80-90% of the circulating Hcy is protein-bound; 10-20% of total homocysteine (tHcy) is present as Hcy-cysteine and Hcy mixed disulfide (Hcy dimer), and $<1\%$ is present in the reduced free form [14]. In CKD, studies show that the cause of HHcy is a reduced clearance rather than an increase in production, but the exact site of altered clearance remains controversial: under physiological conditions, only non-protein related Hcy is subjected to glomerular filtration and is then mostly reabsorbed into the tubules and oxidized into carbon dioxide and sulfate in kidney cells [24]. Some data support the hypothesis that decreased Hcy removal in CKD is caused by a decreased intrarenal metabolism, through both transsulfuration and remethylation [25].

Folic acid

It has also been shown that an anionic inhibition of the membrane transport of 5-MTHF occurs in patients with CKD with a depression in the intracellular incorporation rate of folates. These results suggest that the level of folates measured in the blood of uremic individuals does not reflect its intracellular use because the uptake is altered due to anionic inhibition [26].

Vitamin B12

Mainly linked to proteins in the blood, about 20% of circulating B12 is related to holotranscobalamin (TC2). The kidney plays an important role in TC2 metabolism, as TC2 is filtered into the glomerulus and is reabsorbed into the proximal tubule. Defects in protein resorption in the proximal tubule could therefore lead to a biologically active loss of TC2 in the urine. Increased levels of TC2 were observed in patients with CKD. Despite this, there is a decrease in TC2 absorption in cells that can lead to a paradoxical increase in cell Hcy levels, despite normal total B12. Thus, a functional

deficiency of B12 can occur in patients with CKD as part of an increase in TC2 leaks in the urine, lower absorption of CT2 in the proximal tubule, and lower cellular absorption of TC2.

It is also important to consider that high levels of B12 could be harmful to individuals with CKD. This is related to cyanide metabolism, which is abnormal in individuals with CKD due to the decreased glomerular filtrate. Cyanocobalamin, the most common form of B12 replacement, is metabolized into active methylcobalamin, releasing small amounts of cyanide. Under normal circumstances, methylcobalamin binds to cyanide converting it to cyanocobalamin. However, in patients with CKD, reduced cyanide clearance prevents the conversion of cyanocobalamin into the active form, and therefore integration into this form is less effective in reducing Hcy levels. In addition, the excessive amount of supplementation with cyanocobalamin can release cyanide ions that are not excreted and contribute to the onset of complications in the patient with CKD (e.g. uremic neuropathy) [27–28].

Methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms

MTHFR plays a key role in Hcy metabolism and catalyzes the conversion of 5, 10-methylenetetrahydrofolate to 5-methyl-THF, the predominant circulating form of folate [29]. The MTHFR gene encodes the enzyme methyltetrahydrofolate reductase and is localized on chromosome 1 (1p36.3). Genetic polymorphisms involved in the homocysteine-methionine route have been shown to result in HHcy. Although several MTHFR gene variants have been identified, the most characterized are single nucleotide polymorphisms (SNPs) in position 677 (MTHFR 677C>T), in position 1298 (MTHFR 1298A>C), in position 1317 (MTHFR 1317T>C) and in position 1793 (MTHFR 1793G>A). It has been proposed that the two common mutations, MTHFR C677T and A1298C, may be associated with congenital abnormalities, cardiovascular diseases, strokes, cancer and clotting abnormalities [30,31].

C677T polymorphism is characterized by a point mutation at position 677 of the MTHFR gene that converts a cytosine into a thymine. It is known that when alanine replaces valine in the enzyme at the folate binding site, this polymorphism is commonly called thermolabile, because the activity of the encoded enzyme is reduced by 50-60% at 37°C and by 65% at 46°C. People who are homozygous for C677T tend to have slightly increased blood Hcy levels if their folate intake is insufficient, but normal Hcy levels if folate intake is adequate [32]. Substitution 677C>T is the most common missense variation of MTHFR, with a global prevalence of 40%. The frequency of C677T homozygosis varies depending on the ethnicity: from 1% or less among blacks in Africa and the United States, to 25.3% or more among Italians, Hispanic Americans and Colombians [30]. In contrast, the frequency of the mutant T allele in the MTHFR C677T gene in the Chinese population is 41.7%, higher than in other populations and could be an independent risk factors of early renal damage in the hypertensive Chinese population [33].

A1298C polymorphism is characterized by a point mutation in position 1298 in exon 7 of the MTHFR gene responsible for an amino acid substitution of a glutamine with an alanine in the enzyme regulatory domain. The activity of the encoded enzyme decreases, but to a lesser extent than in the case of C677T polymorphism. Subjects who are homozygotes for the A1298C allele do not appear to have increased serum Hcy levels [30,31]. According to Trovato et al., MTHFR 677C>T and A1298A>C gene polymorphisms could have a protective role on renal function as suggested by the lower frequency of both polymorphisms among a population of 630 dialysis patients in end-stage renal failure [34]. Regarding the other most common SNPs, MTHFR 1317T>C is a silent mutation, while MTHFR 1793G>A results in amino acid replacement, but with no impact on the functional activity of the enzyme [31].

The link between Hcy level and MTHFR gene polymorphisms has been investigated by Malinow et al.: homozygote subjects for the MTHFR T677 allele have shown an important reduction in the plasma levels of tHcy after FA integration. On the other hand, C677 allele homozygosity, especially subjects with higher basal folate levels, have shown a lesser tHcy reduction after FA supplementation. Finally, the carriers of the T/T genotype have shown the sharpest decrease of tHcy with FA integration [35]. This result was confirmed by Anhour et al: the simultaneous supplementation of folate and vitamin B12 was only useful in the homozygotes for the C allele and the reduction of Hcy was significantly higher in the carriers of the TT genotype than in other genotypes (CC/CT) [36]. These findings are consistent with the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT), in which the largest decrease in serum Hcy was seen in the carriers of the TT genotype [37]. The relationship between MTHFR polymorphism and coronary heart disease severity showed that Hcy levels were significantly higher in patients with coronary arteries disease (CAD) than in control subjects and the genotype of MTHFR 677C>T was associated with increased CAD severity in patients at high risk for this pathology [38]. In summary, most available evidence suggests that MTHFR polymorphisms may influence folic acid and vitamin B12 treatment response in terms of Hcy lowering and cardiovascular risk reduction in patients with CKD and ESRD although indication of routine testing is matter of debate [39].

Endothelial damage of homocysteine and impact of CVD in ESRD patients

The pathogenic role of HHcy on the cardiovascular system in CKD and ESRD is related to the progression of atherosclerosis in the context of an already increased risk of vascular damage caused by the uremic syndrome. The mechanisms by which endothelial damage occurs are (Figure 2):

- *Oxidative stress.* HHcy helps generate reactive oxygen species (ROS), reactive nitrogen species (RNS) and reactive species of thiol, thus decreasing the bioavailability of nitrogen monoxide (NO). These processes trigger latent matrix-metalloproteinase (MMP) and make the tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) inactive. This leads to adverse cardiovascular remodelling, with increased collagen deposit [40]. HHcy significantly reduces the expression of the endothelial synthase nitric oxide protein (eNOS) in a dose-dependent manner and ultimately causes impaired basal production of NO, formation of radicals and subsequent endothelial damage by decreasing the bioavailability and bioactivity of NO [41].
- *Inflammation.* Through the activation of the nuclear factor kappa B (NF-κB), a transcription factor known to stimulate the production of cytokines, chemokines, leukocyte adhesion molecules, HHcy induces the expression of proinflammatory chemokines MCP-1 and IL-8 in endothelial cells by enhancing transendothelial migration of monocytes, vascular inflammation and atherogenesis [42–43]. As for low-density lipoproteins (LDL), N-homocysteination produces aggregation, thus the accumulation of cholesterol, and facilitates the mediated absorption of oxidized LDL by macrophage scavenger receptors, resulting in the formation of foam cells in atherosclerosis [43–44].
- *Proliferation of smooth muscle cells.* HHcy can significantly promote vascular smooth muscle cells (VSMC) proliferation, by promoting the expression of adhesion molecules, chemokines and VSMC mitogen [45]. HHcy can act directly on glomerular cells by inducing sclerosis and trigger kidney damage by reducing the plasma and tissue level of adenosine. The decrease in plasma adenosine in turn leads to a greater proliferation of VSMC, accelerating the sclerotic process in the arteries and glomeruli. In a pattern of folate-free HHcy rat, glomerular sclerosis, mesangial expansion, podocyte dysfunction, and fibrosis all occurred due to increased local oxidative stress [46].

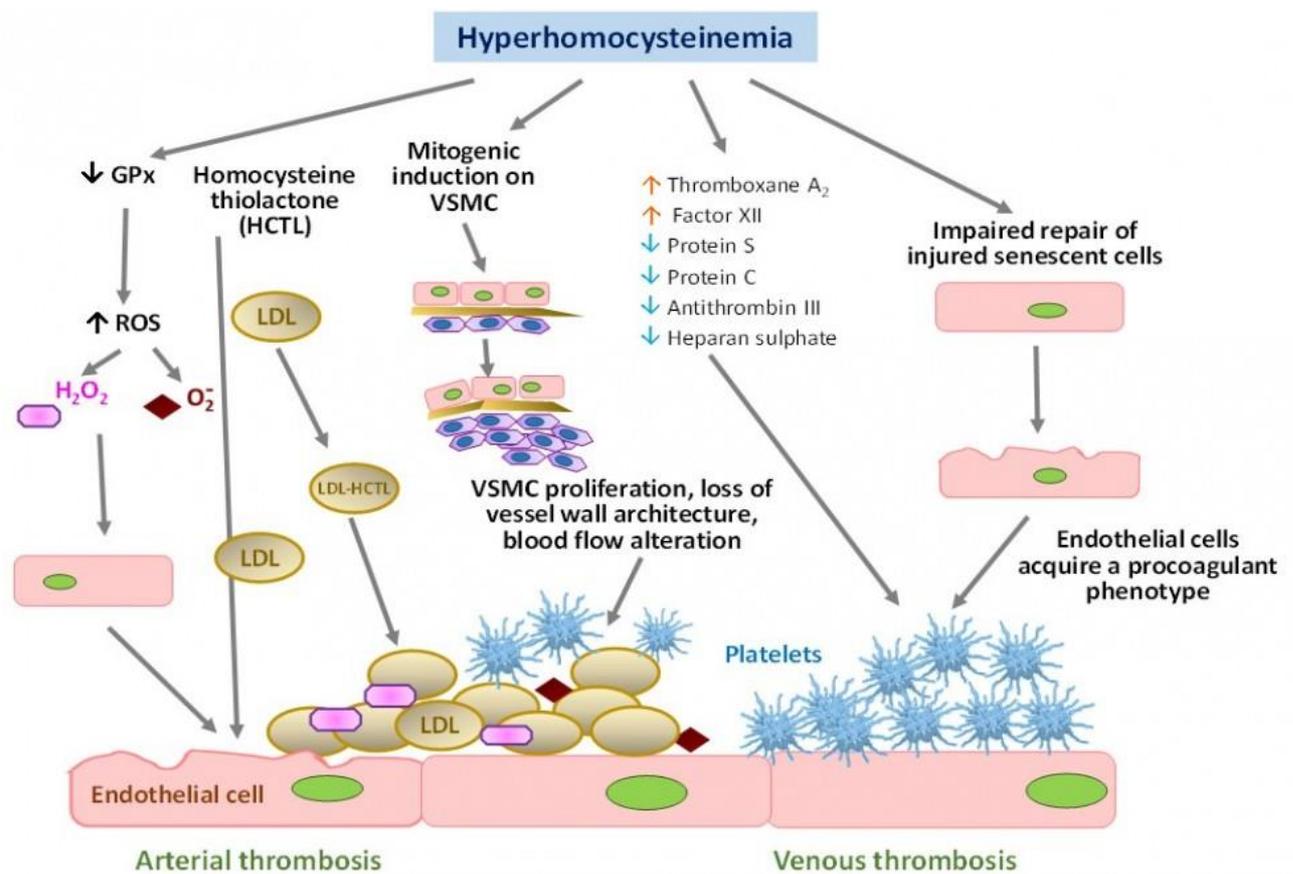


Figure 2: Main pathogenetic pathways of endothelial damage mediated by hyperhomocysteinemia

These pathways end up amplifying the atherosclerotic process and inflammatory state present in CKD [47]. For patients with CKD and ESRD, despite the increase in Hcy levels (average level of Hcy in the general population about 10-15 $\mu\text{mol/L}$ versus 25-35 $\mu\text{mol/L}$ in uremic patients), the role of Hcy as a cardiovascular risk and mortality factor is still uncertain and many retrospective and interventional studies have given rise to conflicting evidence [48].

Folic acid supplementation in patients suffering from CKD

There is a large body of evidence indicating that folate therapy improves HHcy in the general population, but the data is less clear in CKD and ESRD patients [39,49]. The main interventional studies on the use of folic acid and vitamin B12 in CKD patients are summarized in Table 1. The benefits of folate supplementation in subjects with reduced renal function do not seem to lie entirely in the lowering of serum Hcy. Endothelial dysfunction is a key process in atherosclerosis and independently predicts cardiovascular events. High-dose FA (5 mg per day), alone or in combination with other B vitamins, appears to improve endothelial function through a largely Hcy-independent mechanism [50]. Endothelial cells can be particularly vulnerable to HHcy, as they do not express CBS, the first enzyme of the transsulfuration pathway [51]. Therefore, endothelial cells can eliminate Hcy only through remethylation, and normal activity of the enzymatic route is thus essential to prevent the increase of Hcy to a pathological level [52]. FA improves endothelial function by reducing intravascular oxidative stress; also improves intracellular superoxide generation by increasing the half-life of NO [53]. Folate therapy reduces but does not normalizes Hcy levels, frequently elevated in CKD patients. The mechanisms of this folate resistance have not been fully elucidated, yet. The entry of folate into the cell is mediated by specific folate receptors, whose expression is also modulated by the folate state, through an Hcy-dependent regulation mechanism. In peripheral

mononuclear cells of hemodialysis patients, FR2 expression decreased and did not respond to changes in Hcy concentration [54].

Use of folate and vitamin B12 in the prevention of cardiovascular mortality and in slowing the progression of CKD

The role of folic acid and vitamin B12 supplementation in reducing mortality and preventing progression to ESRD is still to be determined. According to the meta-analysis of Heinz et al. of retrospective, prospective and observational studies on total 5123 patients, HHcy emerged as a risk factor for cardiovascular events and mortality in ESRD, especially in those subjects who do not receive additional FA (in countries without fortification programmes). Prospective studies have shown that in patients with ESRD, a 5 $\mu\text{mol/L}$ increase in Hcy concentration is associated with a 7% increase in the risk of total mortality and a 9% increase in the risk of cardiovascular events. The level of Hcy in these patients seems to have decreased of 13 to 31 $\mu\text{mol/L}$ due to supplementation with B vitamins in intervention studies. This was associated with a 27% reduction in the risk of cardiovascular events, although mortality had not decreased [55].

The minimum dose of folic acid to achieve a reduction of Hcy is debated: non-diabetic ESRD patients can respond to a daily dose of 5 mg FA, but diabetic patients with ESRD may need up to 15 mg to reduce the Hcy level more than 20% and have benefits on CVD risk, regardless of FA fortification. In addition, simultaneous administration with vitamin B12 is more effective in counteracting HHcy [56]. In non-diabetic patients with mild to moderate CKD a treatment strategy with pravastatin, vitamin E and Hcy reduction therapy (vitamin B12 and folate) leads to a significant reduction in the progression of carotid stenosis and a significant improvement in endothelial function and urinary excretion of albumin. However, no significant effect on the eGFR has been observed [57]. Similar results have emerged in the meta-analysis of Quin et al. including studies carried out from 1966 to 2011, for a total of 3886 patients with ESRD and CKD, where the relationship between supplementation with B12, FA and CVD had been analyzed after 24 months of treatment. FA therapy reduced the risk of CVD by 15%. Greater benefits were observed in those trials with a treatment duration >24 months, a decrease in Hcy level >20% ($P = 0.007$), and no or partial FA fortification ($P = 0.04$). The positive effect was seen when Hcy levels decreased >20%, even in the presence of FA fortification [58]. However, a reduction in Hcy secondary to high-dose FA therapy does not correspond to an increase in survival nor to a reduction of cardiovascular events according to randomized double-blind studies [59]. In the meta-analysis by Pan et al. (10 studies of patients in CKD), Hcy-lowering therapy is not associated with reduction of CVD, stroke and all-cause mortality [60]. However, the cohort of patients recruited had a high number of diabetic patients from areas with a grain fortification program.

Although HHcy is associated with increased CKD progression and albuminuria [61], the DIVINE study investigated the effects of Hcy-lowering therapy with high doses of folate (40 mg/day), vitamin B12 (1000 mg/day) and vitamin B6 (2 mg/day) in patients with diabetic nephropathy and showed that this treatment regimen does not increase survival or slow progression in ESRD, but rather leads to a higher incidence of cardiovascular events and a greater decrease in eGFR [62]. A possible explanation for these negative results can be attributed to the high load of cardiovascular comorbidity and to suboptimal therapy compliance. In addition, the study considered the CKD and ESRD population together and not separately. The above-mentioned China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT), a large, randomized study among adults with high blood pressure without a history of stroke or myocardial infarction, found that a therapy with ACE inhibitors and FA significantly reduced the relative risk of first stroke by 21%, more than ACE inhibitors alone. Among

individuals with MTHFR 677 CC or CT genotypes, those with the lowest basal folate levels have the highest risk of stroke and benefit the most from FA therapy. In addition, individuals with the TT genotype may require a higher dosage of FA to exceed biologically insufficient levels [37]. An exploratory analysis by subgroups to assess the effect of treatment on primary outcome in various subgroups of CKD participants showed that the reduction in the risk of CKD progression was more represented in the diabetes subgroup [63]. Of note, CSPPT study selected a population without fortification of cereals with folic acid.

Several factors including age, baseline Hcy levels, FA fortification of grains, B12 status, renal function, comorbidities, and medications could modify the effects of folic acid and vitamin B12 on cardiovascular risk. The available evidence regarding the effect of Hcy lowering therapies on CKD progression is controversial and further studies are needed, with CKD progression as primary endpoint and with a more homogeneous population selection [39].

The role of folate and vitamin B12 therapy

ESRD patients in chronic dialysis treatment

In many cases, the literature has shown that dialysis and ESRD patients are a peculiar population whose response to certain factors is opposite to that of the general population, a condition that has been called “reverse epidemiology” [64]. A curious example is hypocholesterolemia, identified as a predictor of higher mortality in dialysis patients [65]. Similarly, data from our group have previously shown that a higher BMI protects ESRD patients from coronary artery calcifications [66], in line with a meta-analysis by Lowrie et al, based on 43,334 hemodialysis patients, indicating an improved survival associated with increased BMI values [67].

In line with this theory, very low Hcy levels appear to be associated with worse clinical outcomes, longer hospitalization, and higher mortality from all causes, and cardiovascular mortality in ESRD patients [68]. The combined effect of protein-energy malnutrition and inflammation may partly explain the apparent paradox represented by the inverse relationship between Hcy level and mortality in patients with ESRD [14].

The study of Sohoo et al. examined a cohort of 12,968 hemodialysis patients treated with vitamin B12 for 5 years, to observe the relationship between serum folate/B12 and mortality. Concentrations of B12 ≥ 550 pg/mL are associated with increased mortality from all causes in hemodialysis patients, regardless of sociodemographic data and laboratory variables [12]. The effectiveness of high-dose folic acid in event prevention in ESRD was evaluated in a randomized study. A total of 510 patients on chronic dialysis were randomized to 1.5 or 15 mg of FA contained in a renal multivitamin with a median follow-up of 24 months. Composite mortality rates and cardiovascular events did not differ between the FA groups. High basal Hcy was associated with lower event rates, which would confirm an inverse relationship between Hcy and events in ESRD patients. The administration of FA at high doses did not affect event rates [69]. Similar studies have come to the same conclusion: the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) recruited a total of 315 subjects with chronic kidney failure (most of them in dialysis) who were randomized to 15 mg FA per day or placebo and followed for a median of 3.6 years. Total Hcy in plasma is reduced by 19% in the FA group but this does not slow down the progression of atherosclerosis nor improve morbidity or cardiovascular mortality in patients [57].

Supplementation with B vitamins along with FA could be an alternative in reducing vascular oxidative stress. However, the randomized multicenter study conducted in double-blind by Heinz et al. on 650 patients in hemodialysis undergoing supplementation with FA, vitamin B12 and vitamin B6, showed

that such therapies did not reduce total mortality and had no significant effect on the risk of cardiovascular events in patients with end-stage kidney disease [62]. Normalization of Hcy levels is difficult to achieve in dialysis patients with FA alone: according to Righetti et al., only 12% of a cohort of 81 patients in chronic dialysis has reached normal levels of Hcy. However, this condition has again shown no benefit in terms of survival [70].

The changes in the uremic patient's metabolism described in the previous sections leave an open question regarding FA and vitamin B12 supplementation in dialysis.

Another study by Righetti suggested that folate therapy to lower Hcy can reduce cardiovascular events in dialysis patients [71]. In a study by our group on a population of 341 patients in chronic dialysis, group A was treated with 50 mg i.v. of 5-MTHF, and group B was treated with 5 mg/d of oral FA. Both groups received vitamin B6 and B12.

Our data showed that I.V. 5-MTHF appears to improve survival in hemodialysis patients regardless of the lowering of Hcy [72]. This latest evidence confirms that the role of FA and vitamin B12 should be better understood in this category of patients, both at the biochemical level and at the level of clinical outcomes.

Study, year	Duration, design	Population	Treatment	Outcomes
Nanayakkara PW et al, 2007 [57]	2 yrs, double-blind RCT	93 patients with mild to moderate CKD	Pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering therapy (daily 5 mg FA + 100 mg vitamin B6 + 1 mg vitamin B12) vs placebo	In the treatment group significant reduction in CC-IMT, increase in BA-FMD, improvement in endothelial function and urinary albumin excretion, no effect on eGFR
Jamison RL et al, 2008 [58]	7 yrs, double-blind RCT	2056 patients with CKD (n=1305) or ESRD (n=751) and HHcy (≥ 15 mmol/L)	Daily 40 mg FA + 100 mg vitamin B6 + 2 mg vitamin B12 vs placebo	In the treatment group significant lowering of Hcy levels, no effect on secondary outcomes (MI, stroke, and amputations time to dialysis and mortality)
Zoungas S et al, 2006 [61]	3.6 yrs, double-blind RCT	315 patients with CKD	Daily 15 mg FA vs placebo	In the treatment group lowering by 19% of Hcy levels, no effect on secondary outcomes (change of IMT, artery function MI, stroke, cardiovascular death and overall cardiovascular events)
Heinz J et al, 2010 [62]	6 yrs, double-blind RCT	650 ESRD patients under hemodialysis treatment	5 mg FA + 50 mg vitamin B12 + 20 mg vitamin B6 (active treatment) vs or 0.2 mg FA, 4 mg vitamin B12 + 1.0 mg vitamin B6 (placebo) 3 times/week for 2 yrs	No effect on total mortality and fatal or nonfatal cardiovascular events
Xu X et al, 2016 [63]	4.5 yrs, double-blind RCT	1671 patients with CKD	Daily 10 mg enalapril + 0.8 mg FA (n=7545) vs 10 mg enalapril alone (n=7559)	In patients receiving enalapril + FA the risk for CKD progression and the rate of eGFR decline were decreased by 56% and 44%, respectively
Wrone EM et al, 2004 [63]	2 yrs, RCT	510 ESRD patients under hemodialysis treatment	Daily 1, 5, or 15 mg FA contained in a renal multivitamin	No effect of high-dose FA administration on the rates of cardiovascular events and mortality
Righetti M et al, 2003 [70]	1 yr, RCT	81 ESRD patients under hemodialysis treatment	Daily 15 mg FA (n=25) vs 5 mg FA (n=26) vs untreated (n=30)	No significant improvement of HHcy, regardless of FA dose, but treated patients tended towards a decreased rate of cardiovascular events.

Righetti M et al, 2006 [71]	871 days (median follow-up, range 132-1825 days), single-center, open, randomized prospective trial	114 ESRD patients under hemodialysis treatment	5 mg daily FA, or 5 mg every other day (if serum FA levels were up the normal high limit of 16.8 ng/mL) + vitamin B complex (250 mg B1 + 250 mg B6 + 500 mg B12, if plasma vitamin B12 values were below the normal limit of 200 ng/L)	Lower rate of cardiovascular events in treated patients with low Hcy levels
Cianciolo G et al, 2008 [72]	55 months, randomized prospective study	341 ESRD patients under hemodialysis treatment	Patients were randomized into two groups: group A (n=174) treated with I.V. 50 mg 5-MTHF (Prefolic) three times a week (end of each dialysis session) vs group B (n=167) treated with daily 5 mg FA. Both groups also received I.V. 300 mg vitamin + 1 g vitamin B12 at the end of the dialysis session.	Both FA acid and 5-MTHF decreased Hcy levels, and I.V. 5-MTHF improved survival in hemodialysis independent from Hcy lowering. CRP but not HHcy resulted to be the main risk factor for mortality in hemodialysis patients
Buccianti G et al, 2001 [74]	6 months, cross-sectional clinical study	55 ESRD patients under hemodialysis treatment	27 patients with macrocytosis treated the end of each dialysis session with I.V. 0.9 mg folinic acid + 0.5 mg cyanocobalamin + 1.5 mg hydroxycobalamin vs 28 untreated patients	Intermittent I.V. administration of folinic acid combined with vitamin B12 resulted in lower HHcy plasma concentration, but the effect was also related to genotype and dialysis modality
Bostom AG et al, 2011 [78]	5 yrs, multi-center double-blind RCT	4110 stable kidney transplant recipients	Participants were randomized to receive either a high dose (n=2056) of FA (5.0 mg), vitamin B6 (pyridoxine; 50 mg) and vitamin B12 (cyanocobalamin; 1.0 mg) or a low dose (n=2054) of vitamin B6 (1.4 mg) and vitamin B12 (2.0 µg) and no FA.	In the high dose treatment arm, a significant reduction in Hcy level was achieved, but without any beneficial impact on cardiovascular outcomes, all-cause mortality, or allograft failure

Table 1: Summary of major interventional studies on folic acid / vitamin B12 administration in patients with CKD

BA-FMD: brachial artery flow-mediated dilatation; CC-IMT: carotid intima-media thickness; CKD: chronic kidney disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate; ESRD: end-stage renal disease; FA: folic acid; HHcy: homocysteinemia; I.V.: intravenous; MI: myocardial infarction; RCT: randomized controlled trial; yr(s): year(s)

Role of FA and B12 supplementation in CKD anemia

In uremia-related anemia, unless patients with CKD and ESRD show significant folate depletion, additional FA supplementation does not appear to have a beneficial effect on erythropoiesis or response to recombinant human erythropoietin therapy (rHuEPO). However, measurements of folate circulating in the serum do not necessarily reflect folate reserves in tissues, and folate measurements in red blood cells provide a more accurate representation.

The low concentrations of folate in red blood cells in these patients suggest the need for FA supplement [73]. Megaloblastic anemia, that occurs in vitamin deficiencies frequently found in uremic patients, results from inhibition of DNA synthesis during the production of red blood cells [74]. When cobalamin levels become inadequate, DNA synthesis is compromised, and the cell cycle cannot progress from the G2 growth phase to the mitosis phase.

This leads to continuous cell growth without division, and then to macrocytosis [14]. In patients with CKD, folate and vitamin B12 deficiency may represent an important factor in renal anemia and hyporesponsiveness to rHuEPO therapy [75].

Kidney transplant recipients

In kidney transplants, several factors such as dialysis vintage, anemia, immunosuppression, inflammatory state, and dysmetabolic alterations can affect the cardiovascular risk [76,77]. The effect of supplementation of FA, vitamin B12 and vitamin B6 on CVD and mortality reduction has been studied by the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation (FAVORIT) study. Kidney transplant recipients were randomized to a daily multivitamin drug containing high doses of folate (5.0 mg), vitamin B12 (1.0 mg) and vitamin B6 (50 mg), or placebo. Despite the actual lowering the Hcy, the incidence of CVD, mortality from all causes and the onset of kidney failure dependent on dialysis did not differ between the two treatment arms [78]. A longitudinal ancillary study of the FAVORIT trial has recently indicated that the integration of high-dose B vitamins results in a modest cognitive benefit in patients with high base values. It should be noted that almost all subjects had no shortage of folate or B12, thus the potential cognitive benefits of folate and B12 supplementation in individuals with poor vitamin B status remain controversial [79].

Future perspectives and conclusion

At present, the results from available trials do not provide complete support for considering alterations in FA and vitamin B12 as reliable indices of CVD risk in CKD and ESRD population. Moreover, these factors do not represent a validated therapeutic target to cardiovascular risk reduction and CKD progression.

However, there is some evidence to indicate that the incidence of stroke and CKD progression might be controlled using more targeted FA therapy (baseline FA levels may have an impact on the efficacy of the FA intervention therapy), in particular among those with the MTHFR 677TT genotype and low to moderate folate levels and in countries without a grain fortification program [37,63]. However, in both general population and CKD patients, it remains a matter of debate if beneficial effects of FA therapy are due to its direct antioxidant effect or to a reduction in HHcy.

Discordant results in terms of CKD progression and cardiovascular risk, in the analyzed studies, result from differences in patient characteristics and FA treatment schemes among trials and may be influenced by the degree of cardiovascular and renal impairment.

In conclusion FA with or without vitamin B12 supplementation is an appropriate adjunctive therapy in patients with CKD and ESRD on dialysis treatment, in these cases FA may be supplemented pharmacologically after careful evaluation of folate status.

BIBLIOGRAFIA

1. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O'Callaghan CA, Lasserson DS, Hobbs FD. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016 Jul 6; 11(7):e0158765. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
2. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004 Sep 23; 351(13):1296-305. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041031>. Erratum in: *N Engl J Med* 2008; 18(4):4.
3. Bourrier M, Ferguson TW, Embil JM, Rigatto C, Komenda P, Tangri N. Peripheral Artery Disease: Its Adverse Consequences With and Without CKD. *Am J Kidney Dis* 2020 May; 75(5):705-712. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.08.028>
4. Chrysant SG, Chrysant GS. The current status of homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: a mini review. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2018 Aug; 16(8):559-565. <https://doi.org/10.1080/14779072.2018.1497974>
5. McCully KS. Homocysteine and vascular disease. *Nat Med* 1996 Apr; 2(4):386-9. <https://doi.org/10.1038/nm0496-386>
6. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, Spence JD, Pettigrew LC, Howard VJ, Sides EG, Wang CH, Stampfer M. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the Vitamin Intervention for Stroke Prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA* 2004 Feb 4; 291(5):565-75. <https://doi.org/10.1001/jama.291.5.565>
7. Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, Sheridan P, Pogue J, Micks M, McQueen MJ, Probstfield J, Fodor G, Held C, Genest J Jr; Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) 2 Investigators. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med* 2006 Apr 13; 354(15):1567-77. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa060900>. Erratum in: *N Engl J Med* 2006 Aug 17; 355(7):746.
8. Marti F, Vollenweider P, Marques-Vidal PM, Mooser V, Waeber G, Paccaud F, Bochud M. Hyperhomocysteinemia is independently associated with albuminuria in the population-based CoLaus study. *BMC Public Health* 2011 Sep 26; 11:733. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-11-733>
9. Ponte B, Pruijm M, Marques-Vidal P, Martin PY, Burnier M, Paccaud F, Waeber G, Vollenweider P, Bochud M. Determinants and burden of chronic kidney disease in the population-based CoLaus study: a cross-sectional analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2013 Sep; 28(9):2329-39. <https://doi.org/10.1093/ndt/gft206>
10. House AA, Eliasziw M, Cattran DC, Churchill DN, Oliver MJ, Fine A, Dresser GK, Spence JD. Effect of B-vitamin therapy on progression of diabetic nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010 Apr 28; 303(16):1603-9. <https://doi.org/10.1001/jama.2010.490>
11. Škovierová H, Vidomanová E, Mahmood S, Sopková J, Drgová A, Červeňová T, Halašová E, Lehotský J. The Molecular and Cellular Effect of Homocysteine Metabolism Imbalance on Human Health. *Int J Mol Sci* 2016 Oct 20; 17(10):1733. <https://doi.org/10.3390/ijms17101733>
12. Soohoo M, Ahmadi SF, Qader H, Streja E, Obi Y, Moradi H, Rhee CM, Kim TH, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Association of serum vitamin B12 and folate with mortality in incident hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2017 Jun 1; 32(6):1024-1032. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw090>
13. Cianciolo G, De Pascalis A, Di Lullo L, Ronco C, Zannini C, La Manna G. Folic Acid and Homocysteine in Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease Progression: Which Comes First? *Cardiorenal Med* 2017 Oct; 7(4):255-266. <https://doi.org/10.1159/000471813>
14. Cappuccilli M, Bergamini C, Giacomelli FA, Cianciolo G, Donati G, Conte D, Natali T, La Manna G, Capelli I. Vitamin B Supplementation and Nutritional Intake of Methyl Donors in Patients with Chronic Kidney Disease: A Critical Review of the Impact on Epigenetic Machinery. *Nutrients* 2020 Apr 27; 12(5):1234. <https://doi.org/10.3390/nu12051234>
15. Randaccio L, Geremia S, Demitri N, Wuerges J. Vitamin B12: unique metalorganic compounds and the most complex vitamins. *Molecules* 2010 Apr 30; 15(5):3228-59. <https://doi.org/10.3390/molecules15053228>
16. Mahajan A, Sapehia D, Thakur S, Mohanraj PS, Bagga R, Kaur J. Effect of imbalance in folate and vitamin B12 in maternal/parental diet on global methylation and regulatory miRNAs. *Sci Rep* 2019 Nov 26; 9(1):17602. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-54070-9>
17. Froese DS, Fowler B, Baumgartner MR. Vitamin B12, folate, and the methionine remethylation cycle-biochemistry, pathways, and regulation. *J Inher Metab Dis* 2019 Jul; 42(4):673-685. <https://doi.org/10.1002/jimd.12009>
18. Bucciatti G, Bamonti Catena F, Patrosso C, Corghi E, Novembrino C, Baragetti I, Lando G, De Franceschi M, Maiolo AT. Reduction of the homocysteine plasma concentration by intravenously administered folinic acid and

- vitamin B (12) in uraemic patients on maintenance haemodialysis. *Am J Nephrol* 2001 Jul-Aug; 21(4):294-9. <https://doi.org/10.1159/000046264>
19. Kang SS, Wong PW, Malinow MR. Hyperhomocyst(e)inemia as a risk factor for occlusive vascular disease. *Annu Rev Nutr* 1992; 12:279-98. <https://doi.org/10.1146/annurev.nu.12.070192.001431>
 20. Yi F, Li PL. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis. *Am J Nephrol* 2008; 28(2):254-64. <https://doi.org/10.1159/000110876>
 21. Long Y, Nie J. Homocysteine in Renal Injury. *Kidney Dis (Basel)* 2016 Jun; 2(2):80-7. <https://doi.org/10.1159/000444900>
 22. Langan RC, Goodbred AJ. Vitamin B12 Deficiency: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 2017 Sep 15; 96(6):384-389. PMID: 28925645.
 23. Perna AF, Ingrosso D, Satta E, Lombardi C, Acanfora F, De Santo NG. Homocysteine metabolism in renal failure. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004 Jan; 7(1):53-7. <https://doi.org/10.1097/00075197-200401000-00010>
 24. Perna AF, Sepe I, Lanza D, Capasso R, Di Marino V, De Santo NG, Ingrosso D. The gasotransmitter hydrogen sulfide in hemodialysis patients. *J Nephrol* 2010 Nov-Dec; 23 Suppl 16: S92-6. PMID: 21170893.
 25. van Guldener C, Stehouwer CD. Homocysteine metabolism in renal disease. *Clin Chem Lab Med* 2003 Nov; 41(11):1412-7. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2003.217>
 26. Jennette JC, Goldman ID. Inhibition of the membrane transport of folates by anions retained in uremia. *J Lab Clin Med* 1975 Nov; 86(5):834-43. PMID: 1185041.
 27. McMahon GM, Hwang SJ, Tanner RM, Jacques PF, Selhub J, Muntner P, Fox CS. The association between vitamin B12, albuminuria and reduced kidney function: an observational cohort study. *BMC Nephrol* 2015 Feb 2; 16:7. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-16-7>
 28. Koyama K, Yoshida A, Takeda A, Morozumi K, Fujinami T, Tanaka N. Abnormal cyanide metabolism in uraemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997 Aug; 12(8):1622-8. <https://doi.org/10.1093/ndt/12.8.1622>. Erratum in: *Nephrol Dial Transplant* 1998 Mar; 13(3):819.
 29. Cheng X. Updating the relationship between hyperhomocysteinemia lowering therapy and cardiovascular events. *Cardiovasc Ther* 2013 Aug; 31(4):e19-26. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12014>
 30. Sazci A, Ergul E, Kaya G, Kara I. Genotype and allele frequencies of the polymorphic methylenetetrahydrofolate reductase gene in Turkey. *Cell Biochem Funct* 2005 Jan-Feb; 23(1):51-4. <https://doi.org/10.1002/cbf.1132>
 31. Cristalli, C.P.; Zannini, C.; Comai, G.; Baraldi, O.; Cuna, V.; Cappuccilli, M.; Mantovani, V.; Natali, N.; Cianciolo, G.; La Manna, G. Methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR, polymorphisms and predisposition to different multifactorial disorders. *Genes Genomics* 2017, 39, 689–699.
 32. Böttiger AK, Hurtig-Wennlöf A, Sjöström M, Yngve A, Nilsson TK. Association of total plasma homocysteine with methylenetetrahydrofolate reductase genotypes 677C>T, 1298A>C, and 1793G>A and the corresponding haplotypes in Swedish children and adolescents. *Int J Mol Med* 2007 Apr; 19(4):659-65. PMID: 17334642.
 33. Yun L, Xu R, Li G, Yao Y, Li J, Cong D, Xu X, Zhang L. Homocysteine and the C677T Gene Polymorphism of Its Key Metabolic Enzyme MTHFR Are Risk Factors of Early Renal Damage in Hypertension in a Chinese Han Population. *Medicine (Baltimore)* 2015 Dec; 94(52):e2389. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002389>
 34. Trovato FM, Catalano D, Ragusa A, Martines GF, Pirri C, Buccheri MA, Di Nora C, Trovato GM. Relationship of MTHFR gene polymorphisms with renal and cardiac disease. *World J Nephrol* 2015 Feb 6; 4(1):127-37. <https://doi.org/10.5527/wjn.v4.i1.127>
 35. Malinow MR, Nieto FJ, Kruger WD, Duell PB, Hess DL, Gluckman RA, Block PC, Holzgang CR, Anderson PH, Seltzer D, Upson B, Lin QR. The effects of folic acid supplementation on plasma total homocysteine are modulated by multivitamin use and methylenetetrahydrofolate reductase genotypes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997 Jun; 17(6):1157-62. <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.6.1157>
 36. Tremblay R, Bonnardeaux A, Geadah D, Busque L, Lebrun M, Ouimet D, Leblanc M. Hyperhomocysteinemia in hemodialysis patients: effects of 12-month supplementation with hydrosoluble vitamins. *Kidney Int* 2000 Aug; 58(2):851-8. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00234.x>
 37. Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, Wang B, Huo Y, Hou FF; investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPPT). Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med* 2016 Oct 1; 176(10):1443-1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4687>
 38. Brustolin S, Giugliani R, Félix TM. Genetics of homocysteine metabolism and associated disorders. *Braz J Med Biol Res* 2010 Jan; 43(1):1-7. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2009007500021>. Epub 2009 Dec 4. PMID: 19967264; PMCID: PMC3078648.
 39. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, Zappulo F, Tondolo F, Cappuccilli M, La Manna G. Folic

- Acid and Vitamin B12 Administration in CKD, Why Not? *Nutrients* 2019 Feb 13; 11(2):383. <https://doi.org/10.3390/nu11020383>
40. Steed MM, Tyagi SC. Mechanisms of cardiovascular remodeling in hyperhomocysteinemia. *Antioxid Redox Signal* 2011 Oct 1; 15(7):1927-43. <https://doi.org/10.1089/ars.2010.3721>. Erratum in: *Antioxid Redox Signal* 2013 Feb 10; 18(5):601.
 41. Zhang X, Li H, Jin H, Ebin Z, Brodsky S, Goligorsky MS. Effects of homocysteine on endothelial nitric oxide production. *Am J Physiol Renal Physiol* 2000 Oct; 279(4):F671-8. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.2000.279.4.F671>
 42. Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells: implications for vascular disease. *Circulation* 2001 Jun 5; 103(22):2717-23. <https://doi.org/10.1161/01.cir.103.22.2717>
 43. Zeng XK, Guan YF, Remick DG, Wang X. Signal pathways underlying homocysteine-induced production of MCP-1 and IL-8 in cultured human whole blood. *Acta Pharmacol Sin* 2005 Jan; 26(1):85-91. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00005.x>
 44. Thampi P, Stewart BW, Joseph L, Melnyk SB, Hennings LJ, Nagarajan S. Dietary homocysteine promotes atherosclerosis in apoE-deficient mice by inducing scavenger receptors expression. *Atherosclerosis* 2008 Apr; 197(2):620-9. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2007.09.014>
 45. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, Hsieh CM, Haber E, Schlegel R, Lee ME. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994 Jul 5; 91(14):6369-73. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.14.6369>
 46. Deussen A, Pexa A, Loncar R, Stehr SN. Effects of homocysteine on vascular and tissue adenosine: a stake in homocysteine pathogenicity? *Clin Chem Lab Med* 2005; 43(10):1007-10. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.176>
 47. Coli L, Donati G, Cappuccilli ML, Cianciolo G, Comai G, Cuna V, Carretta E, La Manna G, Stefoni S. Role of the hemodialysis vascular access type in inflammation status and monocyte activation. *Int J Artif Organs* 2011 Jun; 34(6):481-8. <https://doi.org/10.5301/IJAO.2011.8466>
 48. Suliman ME, Stenvinkel P, Jogestrand T, Maruyama Y, Qureshi AR, Bárány P, Heimbürger O, Lindholm B. Plasma pentosidine and total homocysteine levels in relation to change in common carotid intima-media area in the first year of dialysis therapy. *Clin Nephrol* 2006 Dec; 66(6):418-25. <https://doi.org/10.5414/cnp66418>
 49. Perna AF, De Santo NG, Ingrosso D. Adverse effects of hyperhomocysteinemia and their management by folic acid. *Miner Electrolyte Metab* 1997; 23(3-6):174-8. PMID: 9387111.
 50. Doshi SN, McDowell IF, Moat SJ, Payne N, Durrant HJ, Lewis MJ, Goodfellow J. Folic acid improves endothelial function in coronary artery disease via mechanisms largely independent of homocysteine lowering. *Circulation* 2002 Jan 1; 105(1):22-6. <https://doi.org/10.1161/hc0102.101388>
 51. Finkelstein JD. Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem* 1990 May; 1(5):228-37. [https://doi.org/10.1016/0955-2863\(90\)90070-2](https://doi.org/10.1016/0955-2863(90)90070-2)
 52. Debrececi B, Debrececi L. The role of homocysteine-lowering B-vitamins in the primary prevention of cardiovascular disease. *Cardiovasc Ther* 2014 Jun; 32(3):130-8. <https://doi.org/10.1111/1755-5922.12064>
 53. Stroes ES, van Faassen EE, Yo M, Martasek P, Boer P, Govers R, Rabelink TJ. Folic acid reverts dysfunction of endothelial nitric oxide synthase. *Circ Res* 2000 Jun 9; 86(11):1129-34. <https://doi.org/10.1161/01.res.86.11.1129>
 54. Perna AF, Lanza D, Sepe I, Conzo G, Altucci L, Ingrosso D. Altered folate receptor 2 expression in uraemic patients on haemodialysis: implications for folate resistance. *Nephrol Dial Transplant* 2013 May; 28(5):1214-24. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfs510>
 55. Heinz J, Kropf S, Luley C, Dierkes J. Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease in patients treated by dialysis: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009 Sep; 54(3):478-89. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.01.266>
 56. Wu CC, Zheng CM, Lin YF, Lo L, Liao MT, Lu KC. Role of homocysteine in end-stage renal disease. *Clin Biochem* 2012 Nov; 45(16-17):1286-94. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2012.05.031>
 57. Nanayakkara PW, van Guldener C, ter Wee PM, Scheffer PG, van Ittersum FJ, Twisk JW, Teerlink T, van Dorp W, Stehouwer CD. Effect of a treatment strategy consisting of pravastatin, vitamin E, and homocysteine lowering on carotid intima-media thickness, endothelial function, and renal function in patients with mild to moderate chronic kidney disease: results from the Anti-Oxidant Therapy in Chronic Renal Insufficiency (ATIC) Study. *Arch Intern Med* 2007 Jun 25; 167(12):1262-70. <https://doi.org/10.1001/archinte.167.12.1262>
 58. Qin, X., Huo, Y., Langman, C. B., Hou, F., Chen, Y., Matossian, D., Xu, X., & Wang, X. (2011). Folic acid therapy and cardiovascular disease in ESRD or advanced chronic kidney

- disease: a meta-analysis. *CJASN*; 6(3):482–488. <https://doi.org/10.2215/CJN.05310610>
59. Jamison RL, Hartigan P, Kaufman JS, Goldfarb DS, Warren SR, Guarino PD, Gaziano JM; Veterans Affairs Site Investigators. Effect of homocysteine lowering on mortality and vascular disease in advanced chronic kidney disease and end-stage renal disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007 Sep 12; 298(10):1163-70. <https://doi.org/10.1001/jama.298.10.1163>. Erratum in: *JAMA* 2008 Jul 9; 300(2):170. PMID: 17848650.
 60. Pan Y, Guo LL, Cai LL, Zhu XJ, Shu JL, Liu XL, Jin HM. Homocysteine-lowering therapy does not lead to reduction in cardiovascular outcomes in chronic kidney disease patients: a meta-analysis of randomised, controlled trials. *Br J Nutr* 2012 Aug; 108(3):400-7. <https://doi.org/10.1017/S0007114511007033>
 61. Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, Atkins RC, Nicholls K, Fraenkel M, Hutchison BG, Walker R, McNeil JJ. Cardiovascular morbidity and mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in chronic renal failure: a multicenter, randomized, controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006 Mar 21; 47(6):1108-16. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.10.064>
 62. Heinz J, Kropf S, Domröse U, Westphal S, Borucki K, Luley C, Neumann KH, Dierkes J. B vitamins and the risk of total mortality and cardiovascular disease in end-stage renal disease: results of a randomized controlled trial. *Circulation* 2010 Mar 30; 121(12):1432-8. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.904672>
 63. Xu X, Qin X, Li Y, Sun D, Wang J, Liang M, Wang B, Huo Y, Hou FF; investigators of the Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial (CSPT). Efficacy of Folic Acid Therapy on the Progression of Chronic Kidney Disease: The Renal Substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. *JAMA Intern Med* 2016 Oct 1; 176(10):1443-1450. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.4687>
 64. Suliman M, Stenvinkel P, Qureshi AR, Kalantar-Zadeh K, Bárány P, Heimbürger O, Vonesh EF, Lindholm B. The reverse epidemiology of plasma total homocysteine as a mortality risk factor is related to the impact of wasting and inflammation. *Nephrol Dial Transplant* 2007 Jan; 22(1):209-17. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfl510>
 65. Chmielewski M, Verduijn M, Drechsler C, Lindholm B, Stenvinkel P, Rutkowski B, Boeschoten EW, Krediet RT, Dekker FW. Low cholesterol in dialysis patients—causal factor for mortality or an effect of confounding? *Nephrol Dial Transplant* 2011 Oct; 26(10):3325-31. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr008>
 66. Cianciolo G, La Manna G, Donati G, Persici E, Dormi A, Cappuccilli ML, Corsini S, Fattori R, Russo V, Nastasi V, Coli L, Wratten M, Stefoni S. Coronary calcifications in end-stage renal disease patients: a new link between osteoprotegerin, diabetes and body mass index? *Blood Purif* 2010; 29(1):13-22. <https://doi.org/10.1159/000245042>
 67. Lowrie EG, Li Z, Ofsthun N, Lazarus JM. Body size, dialysis dose and death risk relationships among hemodialysis patients. *Kidney Int* 2002 Nov; 62(5):1891-7. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2002.00642.x>
 68. Kalantar-Zadeh K, Block G, Humphreys MH, McAllister CJ, Kopple JD. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb; 15(2):442-53. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000107564.60018.51>
 69. Wrono EM, Hornberger JM, Zehnder JL, McCann LM, Coplon NS, Fortmann SP. Randomized trial of folic acid for prevention of cardiovascular events in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004 Feb; 15(2):420-6. <https://doi.org/10.1097/01.asn.0000110181.64655.6c>
 70. Righetti M, Ferrario GM, Milani S, Serbelloni P, La Rosa L, Uccellini M, Sessa A. Effects of folic acid treatment on homocysteine levels and vascular disease in hemodialysis patients. *Med Sci Monit* 2003 Apr; 9(4):PI19-24. PMID: 12709680.
 71. Righetti M, Serbelloni P, Milani S, Ferrario G. Homocysteine-lowering vitamin B treatment decreases cardiovascular events in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2006; 24(4):379-86. <https://doi.org/10.1159/000093680>
 72. Cianciolo G, La Manna G, Coli L, Donati G, D'Addio F, Persici E, Comai G, Wratten M, Dormi A, Mantovani V, Grossi G, Stefoni S. 5-methyltetrahydrofolate administration is associated with prolonged survival and reduced inflammation in ESRD patients. *Am J Nephrol* 2008; 28(6):941-8. <https://doi.org/10.1159/000142363>
 73. Bangbola, O.F. Pattern of resistance to erythropoietin-stimulating agents in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011, 80, 464–474.
 74. Buccianti G, Bamonti Catena F, Patrosso C, Corgi E, Novembrino C, Baragetti I, Lando G, De Franceschi M, Maiolo AT. Reduction of the homocysteine plasma concentration by intravenously administered folic acid and vitamin B(12) in uraemic patients on maintenance haemodialysis. *Am J Nephrol* 2001 Jul-Aug; 21(4):294-9. <https://doi.org/10.1159/000046264>
 75. Saifan C, Samarneh M, Shtaynberg N, Nasr R, El-Charabaty E, El-Sayegh S. Treatment of confirmed B12 deficiency in hemodialysis

- patients improves Epogen® requirements. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2013 Jun 5; 6:89-93. <https://doi.org/10.2147/IJNRD.S44660>
76. La Manna G, Cappuccilli ML, Cianciolo G, Conte D, Comai G, Carretta E, Scolari MP, Stefoni S. Cardiovascular disease in kidney transplant recipients: the prognostic value of inflammatory cytokine genotypes. *Transplantation* 2010 Apr 27; 89(8):1001-8. <https://doi.org/10.1097/TP.0b013e3181ce243f>
77. Korogiannou M, Xagas E, Marinaki S, Sarafidis P, Boletis JN. Arterial Stiffness in Patients With Renal Transplantation; Associations With Comorbid Conditions, Evolution, and Prognostic Importance for Cardiovascular and Renal Outcomes. *Front Cardiovasc Med* 2019; 6:67. Published 2019 May 24. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2019.00067>
78. Bostom AG, Carpenter MA, Kusek JW, Levey AS, Hunsicker L, Pfeffer MA, Selhub J, Jacques PF, Cole E, Gravens-Mueller L, House AA, Kew C, McKenney JL, Pacheco-Silva A, Pesavento T, Pirsch J, Smith S, Solomon S, Weir M. Homocysteine-lowering and cardiovascular disease outcomes in kidney transplant recipients: primary results from the Folic Acid for Vascular Outcome Reduction in Transplantation trial. *Circulation* 2011 Apr 26; 123(16):1763-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.000588>
79. Scott TM, Rogers G, Weiner DE, Livingston K, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Troen AM. B-Vitamin Therapy for Kidney Transplant Recipients Lowers Homocysteine and Improves Selective Cognitive Outcomes in the Randomized FAVORIT Ancillary Cognitive Trial. *J Prev Alzheimers Dis* 2017; 4(3):174-182. <https://doi.org/10.14283/jpad.2017.15>

Gli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi: una revisione sistematica e meta-analisi

In Depth Review

Francesco Burrai¹, Elena Brioni², Maddalena Iodice³, Luigi Apuzzo⁴

1 SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna

2 U.O. Nefrologia e Dialisi, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

3 Ospedale San Paolo, ASL Roma 4, Civitavecchia, Italia

4 Hospice Oncologico Carlo Chenis, ASL Roma 4, Civitavecchia, Italia



Francesco Burrai

Corrispondenza a:

PhD Dott. Francesco Burrai

SC Formazione, Ricerca e Cambiamento Organizzativo, ATS Sardegna

Strada Statale 200, 07100 Sassari, Italia

Tel/Fax 3286236401

E-mail: francescoburrai@libero.it

ABSTRACT

Background. L'esercizio fisico è un intervento sanitario nel trattamento di numerose malattie croniche. Nei pazienti in emodialisi sono stati introdotti esercizi fisici durante l'emodialisi per svariati outcome. Diverse meta-analisi mostrano incertezza sulla stima degli effetti.

Obiettivi. La revisione sistematica e meta-analisi riassume e valuta le evidenze prodotte dagli effetti degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e sulla capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Risultati. Cinque studi sono stati inclusi nella revisione (462 pazienti). Gli esercizi fisici hanno mostrato un miglioramento della resistenza cardiovascolare e della capacità funzionale (MD, 95% CI: 62,24 [18,71, 105,77], $p = 0,005$) rispetto al gruppo di controllo. La maggior parte degli studi conteneva un elevato rischio di bias dovuto alla mancanza di cecità tra i pazienti e il personale, e tra i pazienti e il valutatore dei risultati.

Conclusioni. Gli esercizi fisici possono avere effetti benefici sulla resistenza cardiovascolare e sulla capacità funzionale nei pazienti in emodialisi. La qualità delle evidenze è bassa, la forza delle raccomandazioni è debole per la resistenza cardiovascolare e la capacità funzionale. Futuri studi dovrebbero calcolare la potenza statistica per ottenere una adeguata dimensione del campione e ridurre al minimo il rischio di bias. Ulteriori ricerche dovrebbero fornire nuovi risultati per una stima accettabile degli effetti prodotti dagli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi.

PAROLE CHIAVE: esercizio fisico, emodialisi, resistenza cardiovascolare, capacità funzionale, revisione sistematica, meta-analisi

Introduzione

L'esercizio fisico è stato definito nel 2016 dalla GIMBE Foundation come un intervento sanitario efficace nel trattamento di numerose patologie croniche, in quanto determina benefici simili a quelli ottenuti con terapia farmacologica, oltre che nella prevenzione secondaria di patologie coronariche, nella riabilitazione post-ictus, nello scompenso cardiaco e nella prevenzione del diabete [1]. La malattia renale cronica terminale (ESKD) è un problema di salute globale [2] con una stima di 1,2 milioni di decessi nel 2015 e in aumento del 32% [3]. I pazienti in trattamento dialitico sostitutivo mostrano un'associazione tra un basso livello di attività fisica e un elevato rischio di mortalità [4]. Infatti, i livelli di attività fisica di questi pazienti sono influenzati non solo dai vincoli di tempo stabiliti dal trattamento dialitico ma anche dall'invecchiamento, dal declino della funzione fisica, dall'esacerbazione dei sintomi e da altri fattori psico-sociali come la depressione. I pazienti riferiscono anche problematiche all'allenamento fisico quali le numerose comorbilità, la sensazione di essere troppo stanchi, il fiato corto, l'essere troppo deboli, la paura dei sintomi avversi durante l'esercizio fisico, la mancanza di tempo, ed infine le scarse informazioni sulla tipologia di esercizio da svolgere e con i relativi aspetti benefici per la salute [5]. I pazienti con malattia renale allo stadio terminale vivono un progressivo declino della funzione fisica, della forza muscolare e della capacità aerobica con una progressiva atrofia muscolare.

L'introduzione di esercizi fisici personalizzati aiutano i pazienti a sconfiggere la stanchezza muscolare che è considerata la causa principale della riduzione di esercizio fisico che si ripercuote negativamente sul mantenimento di una buona forma fisica [6]. L'effetto benefico dell'esercizio fisico regolare nei pazienti dializzati provoca un adattamento della performance cardiaca e muscolare migliorando la capacità funzionale. Studi clinici sul sistema circolatorio in pazienti in emodialisi hanno documentato che l'esercizio fisico ha effetti favorevoli sulla funzione cardiaca, promuove l'equilibrio del sistema nervoso autonomo cardiaco e contribuisce alla gestione dell'ipertensione arteriosa. Inoltre, previene l'atrofia muscolare e diminuisce la sensazione di esaurimento energetico producendo un effetto positivo sulla fatica correlata al trattamento dialitico [7,8]. Una recente revisione della letteratura ha valutato programmi di esercizi fisici "intra o interdialitici" o programmi di esercizi fisici strutturati a domicilio, in cui gli autori hanno mostrato l'evidenza degli effetti benefici dell'esercizio fisico sulla forma fisica, la mobilità, la qualità della vita correlata alla salute [9]. Anche le linee guida *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*, raccomandano ai pazienti con CKD di eseguire un'attività fisica di intensità moderata, per almeno 30 minuti al giorno, con cinque sessioni a settimana [10]. Purtroppo, l'aderenza a queste indicazioni è piuttosto bassa, ed è rappresentata soltanto dal 6-48% dei pazienti in dialisi [11]. Infine, il potenziamento dell'attività fisica, come per altre patologie croniche, può essere efficace per controllare i disturbi depressivi e del sonno. In particolare, una revisione di 37 studi di pazienti dializzati con sintomi depressivi arruolati in un programma di esercizio moderato ha mostrato un maggior tasso di remissione dei sintomi depressivi ed un minor rischio di ricaduta rispetto ai pazienti trattati con terapia farmacologica [12]. L'esercizio fisico è un intervento che considera la persona in senso globale, avendo caratteristiche di stimolazione fisica e mentale [13].

L'utilizzo dell'attività fisica ha presentato un incremento negli ultimi anni tra i pazienti in emodialisi, e la letteratura mostra diversi RCT che studiano gli effetti dell'attività fisica nei pazienti in emodialisi sugli outcomes resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. Questi studi però mostrano divergenze e eterogeneità di vario tipo: 1) diversità nella numerosità campionaria; 2) differenze metodologiche nella conduzione degli RCT; 3) scarsa coerenza tra i risultati negli RCT; 4) una discreta divergenza nella consistenza e precisione nei risultati; 5) ridotta potenza degli studi. Questa situazione richiede un quadro scientificamente chiaro, statisticamente e clinicamente significativo, sugli effetti dell'attività fisica sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in

emodialisi. Per rispondere a tale necessità si è proceduto alla strutturazione di una revisione sistematica e meta-analisi, per ottenere un report sintetico e potente in grado di produrre informazioni utili per l'evidence-based medicine.

Materiali, pazienti e metodi

Scopo

Lo scopo è quello di identificare e riassumere i risultati degli studi randomizzati controllati sull'efficacia degli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Obiettivo

L'obiettivo è quello di studiare se gli esercizi fisici possono produrre effetti positivi significativi sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale nei pazienti in emodialisi.

Disegno

Questo studio è una revisione sistematica e meta-analisi per indagare gli scopi e gli obiettivi dello studio. La produzione della revisione sistematica e meta-analisi è stata effettuata seguendo la linea guida *Preferred Reporting Items for a Systematic review and Meta-Analysis guidelines* (PRISMA) [14]. Il PRISMA è formato da una check-list che consiste di 27 items e diagrammi di flusso, il quale permette ai ricercatori di migliorare il reporting di revisioni sistematiche e meta-analisi. È considerato il gold standard in questo campo. Ogni item rappresenta uno step nella metodologia di progettazione e conduzione di uno studio RCT, nonché un sistema rigoroso per la valutazione critica delle revisioni sistematiche [14].

Metodologia di ricerca degli studi

Sei database online sono stati utilizzati per la ricerca degli studi RCT: 1) the Cochrane Central Register of Controlled Trials; 2) PubMed; 3) Medline; 4) Cumulative Index to Nursing and Allied Health (CINAHL); 5) PsycInfo; 6) Embase. Questi sei database sono considerati dalla comunità scientifica i principali e i più importanti fonti di informazioni per la ricerca degli RCT nel settore biomedico, assistenziale e psicologico. Per quanto riguarda la strategia di ricerca in Pubmed è stata usata la metodologia "The search MeSH terms", ovvero l'utilizzo dei termini presenti nel thesaurus del vocabolario controllato dalla National Library of Medicine (NLM). Questi termini sono utilizzati in Pubmed per indicizzare gli articoli nel database e permettono ai ricercatori di procedere con una strategia di ricerca logica, sequenziale e precisa. Per il database Embase è stata utilizzata la metodologia "Emtree terms", i cui termini vengono assegnati agli articoli del database attraverso un algoritmo per descrivere in maniera uniforme il contenuto dei lavori indicizzati. L'utilizzo di tali termini standard, come in Pubmed, permette una strategia di ricerca degli articoli efficace e precisa. La strategia di ricerca degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale è mostrata in Tabella 1. Il periodo temporale per la revisione sistematica degli studi va dal 2009 fino ad Aprile 2021. I criteri di inclusione degli studi sono stati: 1) solo disegni di studio RCT, a due gruppi paralleli; 2) popolazione formata da pazienti con insufficienza renale cronica in trattamento emodialitico; 3) il gruppo di intervento formato da pazienti che effettuano specifici esercizi fisici; 4) il gruppo di controllo formato da pazienti in standard care; 5) outcome: resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. I criteri di esclusione degli studi sono stati: 1) lingua diversa dall'inglese; 2) presenza solo di abstract senza full-text. Per la rappresentazione grafica delle fasi di identificazione, screening, eleggibilità e inclusione degli studi RCT è stato utilizzato il PRISMA flow-diagram [14].

Items	Cochrane Library
#1	(MeSH descriptor explode Hemodialysis all trees) OR ((Hemodialysis) or (Hemodialysis Patients))
#2	(MeSH descriptor explode Cardiovascular Endurance all trees) OR (Functional Capacity*, Hemodialysis) or (Endurance *, Hemodialysis) or (Hemodialysis*, Cardiovascular Endurance) or (Hemodialysis * Functional Capacity*) Or (Functional Capacity*, Hemodialysis Patients) or (Endurance *, Hemodialysis Patients) or (Hemodialysis Patients *, Cardiovascular Endurance) or (Hemodialysis Patients * Functional Capacity*)
#3	(MeSH descriptor explode physical exercise all trees) OR ((physical exercise*, Hemodialysis) or (Hemodialysis*, physical exercise) or (physical exercise*, Hemodialysis Patients) or (Hemodialysis Patients*, physical exercise))
#4	(#1 OR #2 OR #3)

Tabella 1: Strategia di ricerca degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Metodologia di analisi

Gli studi sono stati selezionati nei database mediante la scansione dei titoli e degli abstract in maniera indipendente da due revisori. Gli studi eleggibili venivano selezionati attraverso il confronto dei singoli lavori con i criteri di inclusione ed esclusione, e successivamente si procedeva ad una valutazione dei full-text, sempre in maniera indipendente.

Se i revisori erano in disaccordo nella valutazione, si procedeva ad una discussione metodologica con un terzo revisore. Il numero degli studi esclusi veniva presentato insieme alla relativa motivazione. Per ogni RCT inserito nella valutazione, sono stati estratti i seguenti dati: primo autore, anno, dimensione del campione, dropout (pazienti che hanno abbandonato lo studio), età, tipo di esercizio fisico, tipologia del gruppo di controllo, eventi avversi, outcome e tutte le informazioni per la valutazione della qualità metodologica effettuata con il Risk Of Bias (ROB) [15]. Il ROB è lo strumento standard per la valutazione del rischio di bias nel disegno, nella conduzione e nel reporting degli RCT. Questa metodologia permette ai ricercatori di individuare varie tipologie di errori, i bias, i quali inficiano la significatività statistica, clinica e sulla generalizzazione dei risultati. Il bias è definito come errore sistematico o deviazione dalla verità nei risultati o inferenze [15].

Il ROB è strutturato in sette dimensioni, ognuna delle quali ha lo scopo di controllare se i ricercatori hanno commesso errori metodologici nell'RCT: 1) generazione della sequenza randomizzata (*random sequence generation*), che indica un possibile errore dovuto ad una inadeguata generazione della sequenza di randomizzazione dei pazienti ; 2) oscuramento dell'allocazione (*allocation concealment*), che indica un possibile errore dovuto ad un inadeguato occultamento della lista di allocazione dei pazienti; 3) cecità dei partecipanti e del personale (*blinding of participants and personnel*), che indica un possibile errore dovuto alla conoscenza da parte dei pazienti e del personale del gruppo di intervento ; 4) cecità dei valutatori degli outcomes (*blinding of outcome assessment*), che indica un possibile errore dovuto alla conoscenza da parte del professionista che esegue le misurazioni del gruppo di intervento ; 5) incompletezza dei dati sugli outcomes (*incomplete outcome data*), che indica un possibile errore dovuto alla incompletezza di informazioni; 6) selezione delle informazioni da riportare (*selective reporting*) ; 7) altre sorgenti di bias (*other bias*).

Per ogni dimensione, il ROB permette di attribuire tre livelli al rischio di bias, in maniera crescente: 1) *low risk*, dove la presenza di un errore è improbabile che alteri seriamente i risultati dell'RCT; 2) *high risk*, dove la presenza di un errore inficia gravemente la nostra fiducia nei risultati mostrati dall'RCT; 3) *unclear risk*, dove la presenza di un errore fa sorgere qualche dubbio sulla significatività dei risultati dell'RCT. Per agevolare l'interpretazione dei giudizi espressi con il ROB, le valutazioni sono presentate in due precisi grafici: il ROB graph e il ROB summary. Il ROB graph descrive il rischio di bias in una scala da 0% a 100% all'interno di *ogni* RCT. Ogni singolo item rappresenta una delle sette dimensioni metodologiche di un RCT, mentre il tipo di rischio è codificato con il colore verde per il low risk, il giallo per l'unclear risk, e il rosso per l'high risk.

Il ROB summary descrive il rischio *tra tutti* gli RCT. Per ogni studio sono associate le sette dimensioni metodologiche di un RCT, mentre il tipo di giudizio è codificato come nel ROB graph, colore verde per il low risk, giallo per l'unclear risk, e rosso per l'high risk.

Per la valutazione degli errori di pubblicazione (*publication bias*) è stata utilizzata la metodologia di Begg ed Egger, con la produzione funnel plot. Il funnel plot è un grafico, con due assi cartesiani, che permette una immediata ispezione visiva su questa tipologia di errore. Il grafico ha nell'asse delle x la differenza media (MD), mentre nell'asse delle y l'errore standard (SE), e all'interno una linea tratteggiata che rappresenta il valore dell'effetto stimato con la distribuzione nello spazio grafico degli studi. Attraverso l'ispezione visiva si determina se la distribuzione degli studi è simmetrica oppure no. Se presente una simmetria nella distribuzione degli RCT, abbiamo una bassa probabilità di publication bias [16]. Il publication bias riguarda la possibilità di identificare studi inediti o pubblicati nella letteratura grigia, fenomeno che impatta significativamente sull'ampiezza del campione e sulla precisione della stima dell'effetto.

L'imprecisione dei risultati è stata valutata in base all'intervallo di confidenza (95% IC) attorno ai differenti effetti mostrati nei due gruppi con considerazione dell'effetto assoluto. L'IC è collegato all'errore standard (ES), che permette di misurare la precisione con cui la media del campione stima la media della popolazione. Dunque, il valore dell'intervallo di confidenza indica è quel range, quell'ampiezza in cui è contenuto il vero valore con una probabilità del 95%. Per la nostra meta-analisi, l'IC è quell'intervallo in cui cade la vera media prodotta dagli effetti dell'esercizio fisico nella popolazione dei pazienti in emodialisi. L'IC è notevolmente influenzato dalla dimensione del campione: a campioni di ampie dimensioni corrisponde un più ristretto range dell'IC e conseguentemente, sarà più *precisa* la stima della media, mentre con campioni di ridotte dimensioni corrisponde un IC più ampio, ovvero una maggiore imprecisione nella stima della media [17].

L'inconsistenza dei risultati è stata valutata attraverso la statistica dell' I^2 -index (range 1-100%) che permette di misurare la magnitudine dell'eterogeneità tra gli studi. L'eterogeneità è prodotta da diversi fattori, come la dimensione e le caratteristiche del campione: età differenti, patologie concomitanti, dosaggi differenti, tipo di intervento, diversi, lunghezze temporali dell'intervento. La presenza di eterogeneità produce un'incertezza sul reale valore e sull'effetto degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi. L'eterogeneità può presentare questo range di valori per I^2 : a) bassa se meno del 40%; b) moderata tra il 30% e il 60%; c) sostanziale tra il 50% e il 90%; d) considerevole tra il 75% e il 100% [18].

In riferimento alla misura dell'effetto prodotto dall'esercizio fisico sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale, i dati negli studi erano mostrati come medie e deviazioni standard: questo tipo di esposizione dei risultati ha permesso di utilizzare le differenze medie con un IC del 95% per il calcolo della dimensione dell'effetto.

Per la rappresentazione dei valori effect size dell'esercizio fisico è stato utilizzato il forest plot, una rappresentazione grafica in cui è mostrato l'effect size per ogni RCT, l'effect size medio e i relativi IC al 95%. L'IC è quel range entro cui è probabile che si collochi il vero effect size.

Per l'assunzione statistica della varianza nelle dimensioni degli effetti tra gli RTC, ovvero della presenza dell'eterogeneità tra gli RCT, e per il calcolo della dimensione dell'effetto medio derivato dalla combinazione delle varie dimensioni dell'effetto presenti tra gli studi, è stato utilizzato il modello ad effetti casuali (*random-effects model*). Questo modello consente di includere nei calcoli dell'effect size l'eventuale eterogeneità, e conseguentemente la stima complessiva presenterà IC più ampi.

I calcoli statistici sono stati eseguiti sui valori delle medie e delle deviazioni standard prodotti dagli esercizi fisici sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale ai post-test.

Per la definizione della qualità delle evidenze e per la forza delle raccomandazioni a favore o contro l'uso dell'intervento è stata utilizzata la metodologia *Grading of Recommendations, Assessment, Development, Evaluation* (GRADE) [19]. Il GRADE è considerata la metodologia standard per la produzione di raccomandazioni ad alto impatto sull'evidence based medicine.

La qualità delle evidenze è proporzionale alla fiducia, alla confidenza rispetto alla correttezza della stima dell'effetto (*effect size*), dunque fino a che punto la stima può essere usata contro o a favore la raccomandazione dell'uso dell'intervento. I giudizi sulla qualità delle evidenze espresse come gradi di fiducia sono: 1) alta; 2) moderata; 3) bassa; 4) molto bassa. Per quanto riguarda la forza della raccomandazione a favore o contro l'uso dell'intervento, essa è espressa in quattro possibili modalità standard in termini di "forti" o "deboli", "positivi" o "negativi": 1) raccomandazione positiva forte espressa con la terminologia "Si deve utilizzare"; 2) raccomandazione positiva debole espressa con la terminologia "Si potrebbe utilizzare"; 3) raccomandazione negativa debole espressa con la terminologia "Non si dovrebbe utilizzare"; 4) raccomandazione "negativa forte espressa con la terminologia "Non si deve utilizzare".

La statistica, tabelle e grafici sono stati prodotti utilizzando il software Cochrane Review Manager 5.4.1 [20].

Risultati

Caratteristiche degli studi inclusi

La ricerca ha inizialmente identificato 547 articoli dai cinque database elettronici. Il primo step è rappresentato dall'esclusione degli articoli doppi: rimanevano 357 articoli dopo la eliminazione dei duplicati. Questi articoli sono stati sottoposti alla fase di screening, la quale ha prodotto 142 studi. Da questi articoli sono poi stati esclusi 115 studi. Nella fase di eleggibilità sono presenti dunque 27 articoli full-text, dai quali sono stati esclusi 22 studi. Pertanto, 5 sono gli studi inclusi nella meta-analisi. Il relativo PRISMA flow diagram per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale è mostrato nella Figura 1.

Partecipanti

Sono stati inclusi 5 RCT per la meta-analisi. Il campione era costituito da 462 pazienti in emodialisi, di cui 217 erano nei gruppi sperimentali trattati con gli esercizi fisici (46,96 %) e 245 nei gruppi di controllo (53,04%). Il genere del campione è prevalentemente maschile con 283 pazienti (61,25%). L'età media era di 58,86 anni (DS \pm 9,84) con un range di 25 anni (48-73). Il body mass index medio, riportato solo in 4 studi, aveva un range di 4,1 (24-28,1), con una media di 26,01 (DS \pm 1,43). La popolazione era rappresentata da pazienti di quattro nazioni: 27 pazienti dalla Grecia [21], 342 pazienti dall'Italia [22,23], 62 pazienti dalla Cina [24], 31 pazienti dall'Australia [25]).

Intervento

Dei 217 pazienti nel gruppo di intervento trattato con gli esercizi fisici, i setting di trattamento sono stati i seguenti: a) 45 partecipanti hanno eseguito gli esercizi fisici durante la sessione emodialitica in ospedale; b) 157 partecipanti hanno eseguito gli esercizi fisici a casa; c) 15 pazienti hanno eseguito gli esercizi fisici in ospedale ma non durante la sessione emodialitica. Il tipo di esercizio fisico più utilizzato è stato l'uso della cyclette in due studi su cinque (40%), mentre solo uno prevedeva esercizi fisici in acqua. La sessione degli esercizi fisici aveva una durata media di 35 minuti, con un range temporale che variava da 15 minuti a 60 minuti a sessione, con una frequenza di 3 volte alla settimana, con un range della durata del trattamento da 8 settimane a 24 settimane.

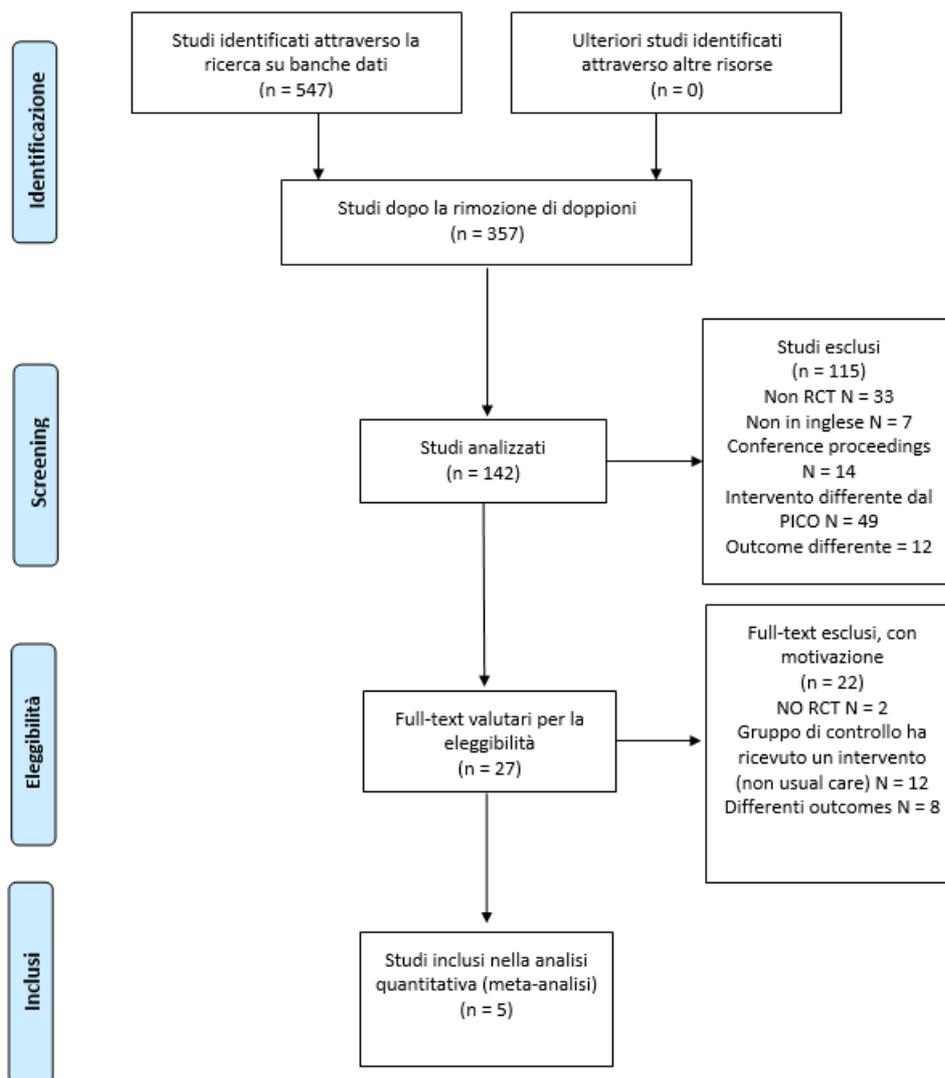


Figura 1: PRISMA flow diagram per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

In Tabella 2 invece sono mostrate le caratteristiche degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Risk of bias

Le dimensioni del ROB, *Incomplete outcome*, *selective reporting (reporting bias)* e *Other potential sources of bias* mostrano un 100% di low risk. La dimensione *Blinding of outcome assessment (detection bias)* mostra un 20% di unclear risk e un 80% di high risk. La dimensione *Blinding of participants and personnel (performance bias)* mostra una percentuale del 100% di high risk. La dimensione *Allocation concealment (selection bias)* mostra un 60% di unclear risk e 40% di low risk.

La dimensione *Random sequence generation (selection bias)* mostra un 60% di unclear risk e 40% di low risk. Nella Figura 2 è mostrato il ROB graph per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Studio	Campione	Metodo	Intervento	Controllo	Durata Intervento	Eventi Avversi e Drop outs	Outcome	Risultati
Anastasia et al. (2016)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 27	Esercizi fisici in acqua	Standard care	60 minuti, 3 volte alla settimana, per 16 settimane	Non sono riportati eventi avversi 2 drop out	6- min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo del 28,69% al 6- min walk test (p<0.05) rispetto al gruppo di controllo.
Baggett et al. (2018)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 115	Esercizi fisici attraverso una camminata con passo stabilito tramite metronomo (66 passi/minuto) e a bassa intensità effettuati a domicilio	Standard care	2 minuti, con un minuto di riposo, da ripetere per 5 volte al giorno, per 24 settimane	Non sono riportati eventi avversi Non sono riportati drop out	6- min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo al 6-min walk test (327 ±86 m rispetto alla base line 294 ±74 m; P <0,001), mentre non ci sono stati cambiamenti significativi nel gruppo di controllo (P = 0,98). Le differenze tra i bracci al 6-min walk era a favore del gruppo intervento (+34,0 m, IC 95%: da 14,4 a 53,5 m; P = 0,001).
Koh et al. (2010)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 31	Esercizi fisici con cyclette effettuati durante il trattamento dialitico	Standard care	15 – 45 minuti, 3 volte alla settimana, per 36 settimane	Non vengono riportati eventi avversi 17 dropout	6-min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (+14%, 526m; cure abituali, +5%, 452m; p=0.2)

Manfredini et al. (2017)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 227	Esercizi fisici basati su un programma di camminata personalizzato effettuati a domicilio	Standard care	20 minuti, per 6 mesi, 36 settimane	Non vengono riportati eventi avversi 69 dropout	6 min-walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo (baseline: 328 ±96 m; a 6 mesi: 367 ±113 m, P <0,001) rispetto al gruppo di controllo (baseline: 321 ±107 m; 6 mesi: 324 ±116 m, P <0,001).
Yeh et al. (2020)	Pazienti in emodialisi	RCT n= 62	Esercizi fisici aerobici con cyclette effettuati dalla seconda ora del trattamento emodialitico	Standard care	30 minuti, 3 volte alla settimana, per 12 settimane.	Vengono segnalati 2 eventi avversi con infortuni accidentali al piede 14 dropout	6-min walk test	Il gruppo intervento ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (401.97 ±95.9 vs (345.94 ±84, (P <0,001)

Tabella 2: Caratteristiche degli studi per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

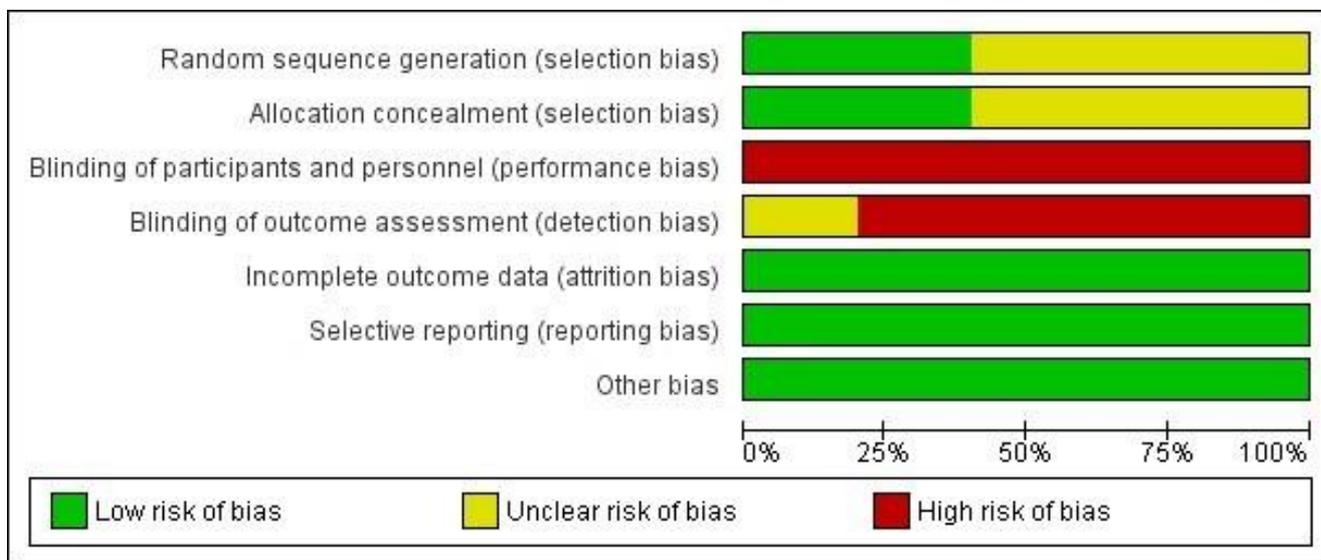


Figure 2: ROB graph per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

La Figura 3 mostra invece il ROB summary per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale, il quale evidenzia il tipo di rischio per ogni item del ROB per ogni singolo studio.

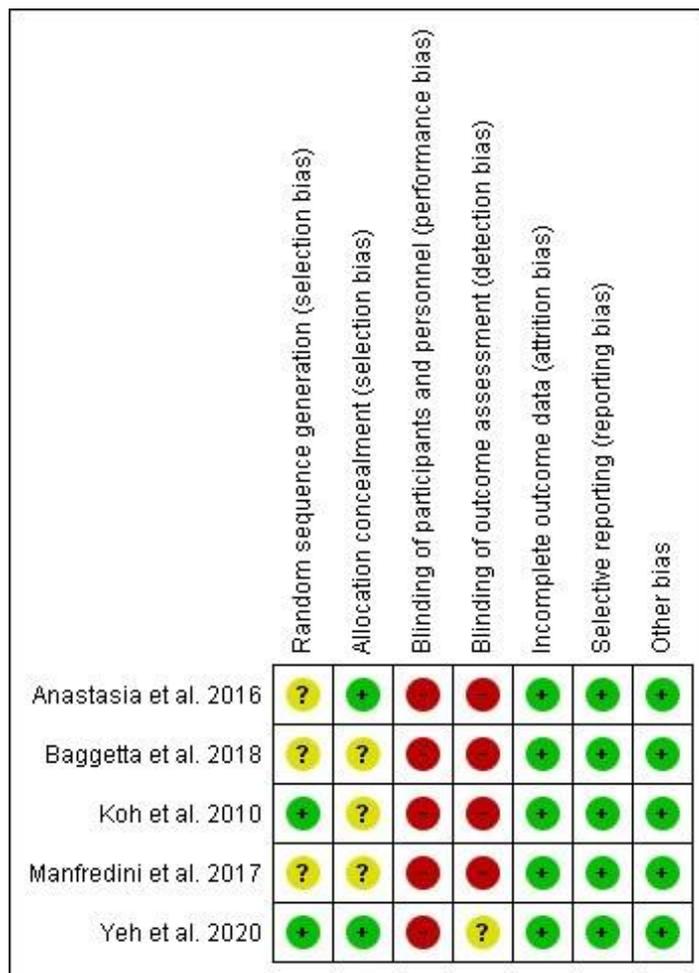


Figura 3: ROB summary per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Meta-analisi

Sono 5 gli studi sottoposti a meta-analisi in riferimento agli effetti dell'attività fisica sulla resistenza cardiovascolare e capacità funzionale misurata con il 6-mins walk test. I pazienti trattati con gli esercizi fisici erano 217, mentre i pazienti nel gruppo controllo erano 245. Il gruppo trattato con gli esercizi fisici ha mostrato un miglioramento significativo della resistenza cardiovascolare e capacità funzionale rispetto al gruppo di controllo (Differenza Media MD, 95% CI: 62.24 [18.71, 105.77], p=0.005). Era presente una alta eterogeneità tra gli studi (I² = 77%, p=0.001). La Figura 4 mostra il grafico forest plot per la comparazione tra il gruppo trattato con gli esercizi fisici e quello di controllo rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

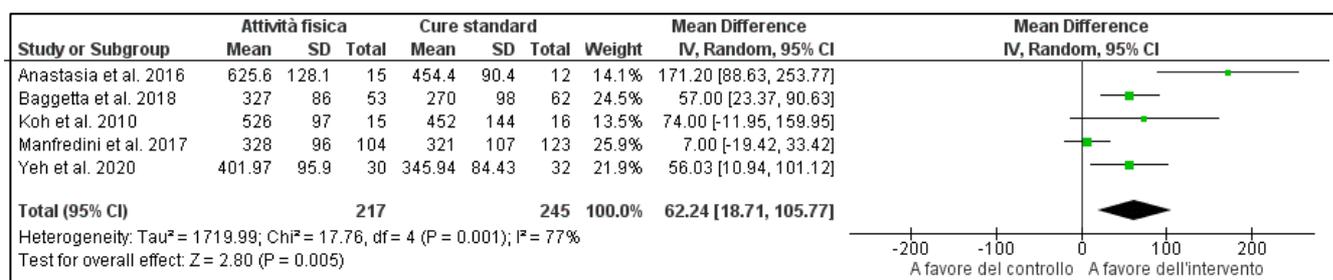


Figura 4: Comparazione tra il gruppo trattato con gli esercizi fisici e quello di controllo rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Pubblicazione selettiva

Il grafico funnel plot per la pubblicazione selettiva (*publication bias*) dei 5 studi mostra una discreta distribuzione degli studi nello spazio grafico, con gli studi a maggiore dimensione del campione posizionati nella parte alta del funnel plot, una distribuzione degli studi con minore dimensione del campione nella parte bassa del funnel plot, e una assenza di studi nella parte mediana. Solo uno studio era distribuito lontano dall'asse della dimensione dell'effetto medio (*effect size*) [21], mentre gli altri studi erano distribuiti attorno all'asse. Si evidenzia conseguentemente una leggera asimmetria. Nella Figura 5 è mostrato il funnel plot per il publication bias rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

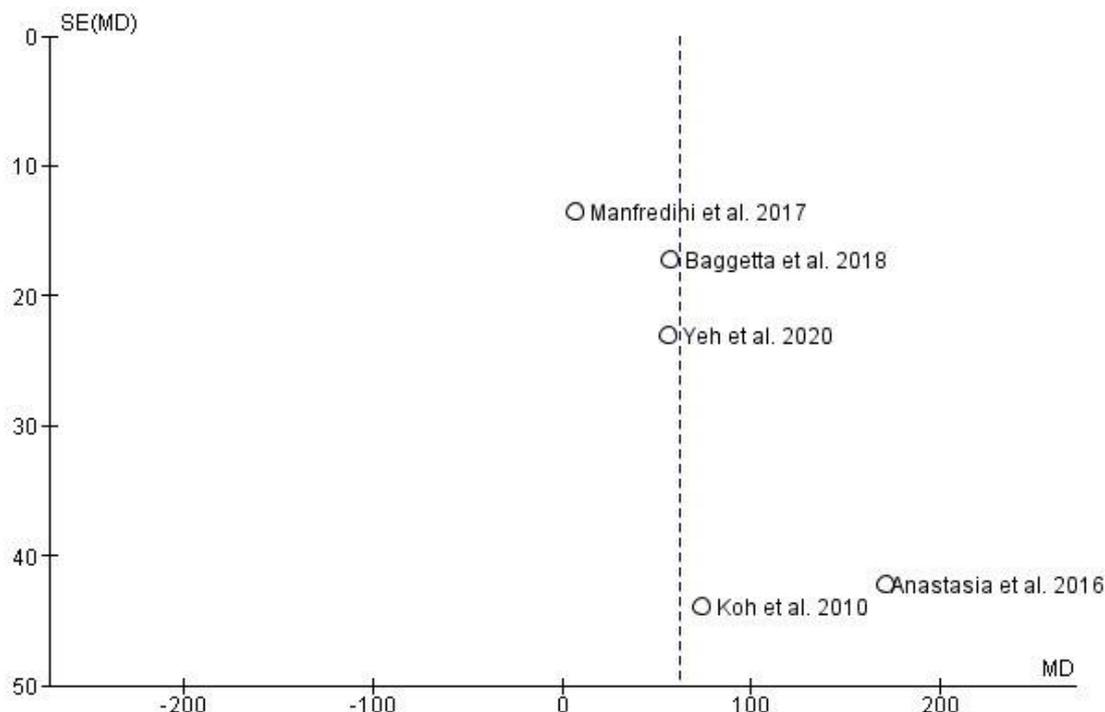


Figura 5: Funnel plot publication bias rispetto l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale

Discussione

La qualità delle evidenze in base ai risultati di questa meta-analisi sono da classificare come basse. Dunque, l'affidabilità della stima dell'effetto dell'intervento con gli esercizi fisici è scarsa, con un effetto reale che potrebbe essere sostanzialmente diverso dalla stima.

In riferimento al ROB, gli studi presentano quattro punti critici nella metodologia dell'RCT. Il primo punto è che la maggioranza degli studi non specifica come hanno generato la sequenza di randomizzazione. L'assenza di tale informazione non permette di capire se è una randomizzazione semplice, una randomizzazione a blocchi, una randomizzazione stratificata, una minimizzazione. Non conoscere la metodologia che deve essere usata per generare la sequenza di randomizzazione non permette di capire se il problema rappresentato dalla prevedibilità dell'assegnazione dei pazienti ai due gruppi sia stato eliminato, dunque se sia presente un bias di selezione. La presenza di tale bias potrebbe sovrastimare l'efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti in emodialisi. Il secondo punto è che la quasi totalità degli studi non mostra informazioni anche per l'occultamento della lista di randomizzazione. L'assenza di questa informazione non permette di capire se la lista di randomizzazione è rimasta inaccessibile, ovvero non siamo a conoscenza se chi ha arruolato i

pazienti conoscesse o non conoscesse a quale gruppo veniva assegnato il paziente successivo. La mancanza di informazioni non permette di capire se in questa fase ci sia stato un sovertimento della lista di allocazione, il che influenzerebbe i risultati dell'RCT.

Il terzo punto riguarda la cecità del personale e dei partecipanti: tutti gli studi dichiarano che questo step metodologico non è stato rispettato. Questa assenza di cecità è tipica di molti trattamenti non farmacologici: per la natura dell'intervento rappresentato dall'esercizio fisico, non appare possibile. Questo gap metodologico ha introdotto un bias di performance, il quale potrebbe impattare sul vero effetto dell'intervento. Il quarto punto riguarda la cecità dei professionisti che effettuavano le misurazioni sull'outcome. La maggioranza degli studi non ha rispettato questo tipo di cecità. Diversamente dal precedente, questo punto metodologico era più semplice da attuare. Infatti, i ricercatori potevano garantire un doppio blindaggio, informando i professionisti che eseguivano le misurazioni di non chiedere al paziente a quale gruppo appartenesse, e al paziente di non comunicarlo a chi eseguiva la misurazione dell'outcome. Il mancato rispetto di questa metodologia di blindaggio ha introdotto un detection bias, il quale potrebbe influire notevolmente sui risultati degli studi. Il giudizio finale del ROB per quanto riguarda tutti gli studi può essere classificato come rischio non chiaro (unclear risk), perché la maggior parte delle informazioni degli RCT valutati con il ROB presentano un basso (low-risk) o non chiaro (unclear risk) rischio di errore sistematico.

La magnitudo dell'effetto indicato dal posizionamento dell'intervallo di confidenza all'interno del grafico forest plot era a favore del gruppo di intervento, il quale presentava una significatività statistica.

I dati hanno mostrato un certo grado di incoerenza dei risultati tra gli studi, incoerenza esposta da un alto valore di eterogeneità. Questa eterogeneità tra gli studi ha prodotto un'incertezza sul reale valore e impatto dell'effetto degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi. Questa problematica è dovuta soprattutto alla dimensione ridotta del campione e ai pochi studi RCT presenti in letteratura sull'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

È presente anche una problematica legata alla inconsistenza e imprecisione dei risultati, prodotta dalla presenza di pochi pazienti, pochi eventi è un'ampia differenza nella stima degli effetti prodotti dall'intervento. Ampi range mostrati dagli IC mostrano una bassa precisione nei risultati, e conseguentemente i risultati presentano un certo grado di incertezza. Considerando il modello statistico Optimal Information Size (OIS), il quale permette di calcolare in questo caso la dimensione minima per poter produrre conclusioni affidabili su un intervento, sarebbe stato necessario una dimensione del campione di almeno 400 pazienti (200 per gruppo) per ottenere un campione con una adeguata potenza statistica ($\alpha=0.05$, $\beta=0.95$ e $DS=0.2$).

Per quanto riguarda la dimensione della pubblicazione selettiva, gli studi hanno mostrato un basso livello di publication bias. Questo è dovuto alla presenza di una lieve asimmetria prodotta da una distribuzione differenziata tra tre studi che si posizionano nella parte superiore a causa di un loro maggiore dimensione del campione (sample size), e due studi che si posizionano nella parte inferiore a causa di sample size nettamente più piccoli, e un'assenza di studi con sample size medi.

Comparando i risultati di questa meta-analisi con le altre meta-analisi internazionali che hanno studiato gli effetti degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi sull'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale misurato con il 6 min walk test, i risultati sono stati coerenti. Nella meta-analisi di Sheng e colleghi [22] il gruppo trattato con gli esercizi fisici ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi (SMD = 0.58, 95% CI 0.23-0.93, $p < 0.001$) rispetto al gruppo di controllo. Nella meta-analisi di Clarkson e colleghi [23] il gruppo di intervento ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi rispetto al gruppo di controllo (ES = 33,64 m, 95% CI 23,74 -43,54, $P < 0,001$). Nella meta-analisi di Gomes e colleghi [24] il gruppo trattato con gli esercizi fisici

ha mostrato miglioramenti statisticamente significativi (30.2 m; 95% CI 24.6-35.9, $p < 0.05$) rispetto al gruppo di controllo. Nella meta-analisi di Huang e colleghi [25], il gruppo sottoposto ad esercizio fisico ha mostrato un miglioramento significativo rispetto al gruppo di controllo (SMD 1,01, 95% CI 0,26-1,76, $p = 0,008$). Gli autori hanno eseguito anche una analisi per sottogruppi, e anche in questo caso i risultati sono a favore del gruppo che eseguiva esercizi aerobici rispetto al gruppo di controllo (SMD= 0.79, 95% CI 0.01-1.56, $p = 0.05$).

Il paragone con i dati della letteratura, dunque, conferma i dati mostrati nella nostra meta-analisi: l'introduzione dell'attività fisica nei pazienti in emodialisi rappresenta un intervento con importanti potenzialità clinico-assistenziali, che permette inoltre uno sviluppo del self-care e un potenziamento dell'assistenza personalizzata e incentrata sulla globalità psicofisica della persona [26].

Conclusioni

In questa meta-analisi, gli effetti degli esercizi fisici nei pazienti in emodialisi hanno prodotto un miglioramento significativo nell'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale. Non sono stati trovati significativi problemi di pubblicazione selettiva. Non sono presenti eventi avversi.

La nostra meta-analisi mostra evidenze deboli, con elevata incertezza nella stima dell'effetto: una c'è una probabilità significativamente alta che l'efficacia degli esercizi fisici sia sostanzialmente diversa da quella stimata. La forza della raccomandazione prodotta con questa meta-analisi è una raccomandazione positiva debole per l'outcome resistenza cardiovascolare e capacità funzionale.

Per ridurre il grado di incertezza sulla dimensione dell'effetto prodotto dall'attività fisica nei pazienti in emodialisi sono necessari ulteriori studi RCT, con dimensioni dei campioni notevolmente superiori e una standardizzazione sia nei dosaggi dell'intervento sia sulla lunghezza del trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Cartabellotta A, Ciuro A, Salvioli S et al. Efficacia dell'esercizio fisico nei pazienti con patologie croniche. *Evidence* 2016; 8(9):e1000152.
2. Heiwe S, Tollbäck A, Clyne N. Twelve weeks of exercise training increases muscle function and walking capacity in elderly predialysis patients and healthy subjects. *Nephron* 2001; 88:48-56.
3. Wang H, Naghavi M, Allen C, Barber RM, Bhutta ZA, Carter A, et al. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the global burden of disease study 2015. *Lancet* 2016; 388:1459-544.
4. Matsuzawa R, Matsunaga A, Wang G, et al. Habitual physical activity measured by accelerometer and survival in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7:2010-6.
5. Kendrick J, Ritchie M, Andrews E. Exercise in individuals with CKD: a focus group study exploring patient attitudes, motivations, and barriers to exercise. *Kidney Med* 2019; 1:131-8.
6. Manfredini F, Lamberti N, Malagoni AM, et al. The role of deconditioning in the end-stage renal disease myopathy: Physical exercise improves altered resting muscle oxygen consumption. *Am J Nephrol* 2015; 41:329-36.
7. Deligiannis A, D'Alessandro C, Cupisti A. Exercise training in dialysis patients: impact on cardiovascular and skeletal muscle health. *Clinical Kidney Journal* 2021; 14(S2):ii25–ii33.
8. Han M, Williams S, Mendoza M, et al. Quantifying physical activity levels and sleep in hemodialysis patients using a commercially available activity tracker. *Blood Purif* 2016; 41:194-204.
9. Fang HY, Burrows BT, King AC, Wilund KR. A Comparison of Intradialytic versus Out-of-Clinic Exercise Training Programs for Hemodialysis Patients. *Blood Purif* 2020; 49:151-7.
10. Kidney Int Suppl. Management of progression and complications of CKD. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3:73-90.
11. Dunn AL, Trivedi MH, O'Neal HA. Physical activity dose-response effects on outcomes of depression and anxiety. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33(S6):S587-97.
12. Zhang F, Bai Y, Zhao X, Huang L, Zhang Y, Zhang H. The impact of exercise intervention for patients undergoing hemodialysis on fatigue and quality of life: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine* (Baltimore) 2020; 99(29):e21394.
13. Burrai F, Othman S, Brioni E, Silingardi M, Micheluzzi V, Luppi M, Apuzzo L, La Manna G. Effects of virtual reality in patients undergoing dialysis: study protocol. *Holistic Nursing Practice* 2019; 33(6):327-37.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence-study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011a; 64(4):407-15.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, Vist G, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence-publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011B; 64(12):1277-82.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidence-imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011c; 64(12):1283-93.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Woodcock J, Brozek J, et al. GRADE guidelines 7. Rating the quality of evidence-inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011d; 64(12):1294-302.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Brozek J, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group. GRADE: An Emerging Consensus on Rating Quality of Evidence and Strength of Recommendations. *BMJ* 2008; 336(7650):924-6.
20. Core software cochrane reviews. 2020. <https://training.cochrane.org/online-learning/core-software-cochrane-reviews/revman>
21. Samara A, Kouidi E, Fountoulakis K, Alexiou S, Deligiannis A. The Effects of Aquatic Exercise on Functional Capacity and Health-related Quality of Life in Hemodialysis Patients. *J Clin Exp Nephrol* 2016; 1:15.
22. Sheng K, Zhang P, Chen L, Cheng J, Wu C, Chen J. Intradialytic exercise in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol* 2014; 40(5):478-90.
23. Clarkson MJ, Bennett PN, Fraser SF, Warmington SA. Exercise interventions for improving objective physical function in patients with end-stage kidney disease on dialysis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2019; 316(5):F856-72.
24. Gomes Neto M, de Lacerda FFR, Lopes AA, Martinez BP, Saquetto MB. Intradialytic exercise training modalities on physical functioning and health-related quality of life in patients undergoing maintenance hemodialysis: systematic review and meta-analysis. *Clin Rehabil* 2018; 32(9):1189-202.

25. Huang M, Lv A, Wang J, Xu N, Ma G, Zhai Z, Zhang B, Gao J, Ni C. Exercise Training and Outcomes in Hemodialysis Patients: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2019; 50(4):240-54.
26. Burrai F, Wouabi A, Luppi M, Micheluzzi V. A conceptual framework encompassing the psycho-neuro-immuno-endocrinological effects of listening to music in heart failure patients. *Holistic Nursing Practice* 2018; 32(2):81-89.

Il trattamento della nefrite lupica, tra strategie consolidate e nuove opzioni terapeutiche: revisione narrativa

In Depth Review

Francesco Fontana¹, Gaetano Alfano^{1,2}, Gianni Cappelli^{1,2}

1 S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena, Modena, Italia

2 Dipartimento medico, chirurgico e odontoiatrico di Scienze Morfologiche con Interesse Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa, Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Modena, Italia



Francesco Fontana

Corrispondenza a:

Dr. Francesco Fontana

S.C. di Nefrologia e Dialisi, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Via del Pozzo 71, 41124, Modena, Italy

tel: 0594225410

E-mail: francesco.fontana@unimore.it

ABSTRACT

Oltre la metà dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sviluppano nefrite lupica (NL) durante la loro storia di malattia. La diagnosi di NL, sospettata sulla base di dati clinici (proteinuria, sedimento urinario attivo, disfunzione renale) è formulata attraverso biopsia renale. Il trattamento immunosoppressivo delle classi proliferative di NL si basa su una fase di induzione dove steroidi ad alto dosaggio vengono associati a micofenolato mofetile (MMF) o ciclofosfamide, ed una successiva fase di mantenimento che affianca steroidi a basso dosaggio a MMF o azatioprina; differenti classi di farmaci (inibitori della calcineurina, anti-CD20) possono essere utilizzate come alternativa o in forme resistenti di NL, anche se il loro ruolo è meno consolidato. Studi recentemente pubblicati (o in via di conclusione) hanno aperto la possibilità di utilizzo di nuovi farmaci nella NL. In particolare, la deplezione (Obinutuzumab, anticorpo monoclonale anti-CD20) o la neutralizzazione (Belimumab, anticorpo monoclonale anti "B-cell activating factor") dei linfociti B, e l'utilizzo di un inibitore della calcineurina a basso profilo di tossicità renale e sistemica (Voclosporina) hanno dimostrato un miglioramento della risposta renale in aggiunta alla terapia standard.

PAROLE CHIAVE: nefrite lupica, terapia immunosoppressiva, lupus eritematoso sistemico

Introduzione

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia cronica autoimmune ad eziologia ignota che comporta la perdita di tolleranza immunologica a materiale nucleare endogeno, con scatenamento di una risposta immune multi-sistemica che porta a danno di differenti organi e tessuti [1,2]. Il LES è maggiormente prevalente in giovani donne in età fertile, ed il coinvolgimento renale (nefrite lupica, NL), è frequente. Circa il 25-50% di pazienti con LES possono presentare segni o sintomi di malattia renale all'esordio, e fino al 60% di pazienti adulti con LES sviluppano coinvolgimento renale durante la loro storia di malattia [1]. Nella NL, immunocomplessi prodotti nei linfonodi, nella milza o in altre sedi di tessuto linfatico si depositano nei glomeruli; inoltre, auto-anticorpi prodotti nel LES possono cross-reagire *in situ* con antigeni glomerulari (DNA, istoni, nucleosomi), in particolare della membrana basale [3]. La sede di deposizione degli immunocomplessi a livello glomerulare giustifica il fenotipo istopatologico e clinico. Depositi sub-endoteliali favoriscono disfunzione endoteliale ed influxo intra- ed extra-capillare di cellule infiammatorie (classi "proliferative" III e IV secondo la classificazione della International Society of Nephrology/Renal Pathology Society, ISN/RPS, del 2003 [4], attualmente vigente), espressi dal punto di vista clinico in danno renale acuto, proteinuria, ematuria. Al contrario, la deposizione sub-epiteliale causa danno podocitario e minor grado di infiammazione (la membrana basale glomerulare previene il contatto con lo spazio intra-vascolare), corrispondendo a lesioni istologiche di glomerulonefrite membranosa (classe V ISN/RPS) e a fenotipo clinico di proteinuria, spesso nefrosica [3]. Fattori di rischio riconosciuti per lo sviluppo di NL includono sesso maschile, giovane età ed etnia (più frequente in quelle afro-americana, asiatica ed ispanica rispetto a quella caucasica) [1,2]. Inoltre, è descritta una peggiore prognosi renale in pazienti di etnia africana/afroamericana ed ispanica, con più frequente progressione a malattia renale cronica terminale (End-Stage Kidney Disease, ESKD) [2].

Diagnosi di nefrite lupica

La diagnosi di NL può risultare complessa, dal momento che spesso i pazienti non presentano chiari segni di malattia renale, specialmente nelle prime fasi di malattia. Tuttavia, gli elementi clinici generalmente riscontrati che orientano verso il sospetto di NL in un paziente con LES sono anomalie urinarie (frequentemente proteinuria sub-nefrosica e microematuria), con sedimento urinario che risulta spesso attivo (presenza di acantociti e cilindri eritrocitari [1,3]); l'evidenza di leucocituria in assenza di infezione urinaria è un ulteriore elemento che suggerisce infiammazione renale [2]. La presentazione clinica può inoltre includere proteinuria nefrosica o sindrome nefrosica, disfunzione renale (incluso danno renale acuto), ipertensione arteriosa [1]. Occasionalmente il coinvolgimento renale può essere la prima manifestazione di malattia in pazienti senza anamnesi per LES, e la sua diagnosi può coincidere temporalmente con quella di NL.

Per quanto riguarda il coinvolgimento renale nella classificazione di malattia del LES, gli iniziali criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1982 definivano danno renale la presenza di proteinuria persistente (>0,5 g/die o 3+ al dipstick) o presenza di cilindri cellulari al sedimento urinario [5]. I successivi criteri del Systemic Lupus International Collaborating Clinics (SLICC) nel 2012 includevano proteinuria superiore a 0,5 g/die (contemplando la possibilità della misura del rapporto proteinuria/creatininuria (P/C) su campione estemporaneo in eventuale sostituzione della proteinuria delle 24 ore) o la presenza di cilindri eritrocitari [6]. Di fondamentale importanza, la presenza in biopsia renale di nefrite compatibile con LES (secondo la classificazione ISN/RPS [4]) in presenza di anticorpi anti-nucleo (ANA) o anti-double stranded DNA (dsDNA) è sufficiente per la diagnosi di LES [6]. Tale aspetto è stato confermato dalla ultima revisione dei criteri classificativi condotta da ACR e dalla European League Against Rheumatism (EULAR), che ha fornito maggiore

peso alle classi proliferative (III e IV) della classificazione ISN/RPS [4] (uniche sufficienti alla diagnosi diretta di LES in presenza di adeguati criteri sierologici) [7] rispetto alle classi II e V.

Il *gold standard* per la diagnosi e classificazione della NL è rappresentato dalla biopsia renale percutanea. Il livello di proteinuria “treshold” per il quale è indicata la biopsia renale in pazienti con LES non è chiaramente definito. In pratica, la biopsia renale è generalmente proposta quando la proteinuria risulta superiore a 0,5 g/die, dal momento che vi è evidenza osservazionale di significativo danno renale in pazienti con proteinuria >1 g/die [8]. Tuttavia, pazienti con proteinuria <0,5 g/die ma sedimento urinario attivo (ematuria glomerulare) possono presentare frequentemente quadri proliferativi in biopsia renale, rendendo utile considerare la biopsia renale in questo contesto [9]. La presenza di riduzione del filtrato glomerulare (GFR) non attribuibile ad una causa specifica rappresenta una ulteriore indicazione a biopsia renale in pazienti con LES [2].

La biopsia renale in pazienti con LES possiede un evidente ruolo diagnostico nel confermare la presenza di NL e determinarne la classe (informazioni fondamentali per instaurare un corretto trattamento). Inoltre, risulta utile ai fini di escludere altra patologia renale LES-correlata (es. microangiopatia trombotica in sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, podocitopatia non da immunocomplessi) o meno (es. altri tipi di glomerulonefrite, nefrite interstiziale, necrosi tubulare acuta) e nel fornire informazioni sul grado di cronicità del danno parenchimale renale [2,3].

La precisa caratterizzazione istologica della NL attualmente in uso si basa sulla classificazione ISN/RPS del 2003 [4] (riportata in Tabella I) e sua successiva revisione [10]. Di fondamentale importanza, la recente revisione della classificazione originale ha eliminato la distinzione segmentale (S) e globale (G) nella classe IV, e ha proposto la sostituzione delle lesioni attive (A) e croniche (C) delle classi III e IV con un indice di attività e cronicità da applicare a tutte le classi [10] (Tabella II). La classificazione ISN/RPS è basata sulle lesioni glomerulari, e non considera la presenza di alterazioni del tubulo-interstizio o dei vasi (la cui presenza è possibile in NL e che è necessario segnalare nel report istopatologico) [2]. In immunofluorescenza, NL mostra tipicamente positività per tutti gli immuno-reagenti (IgG, IgA, IgM, C1q e C3), un pattern descritto come “full-house”; la presenza di questo pattern non è comunque richiesta per la diagnosi di NL [2]. La presenza ed effettiva sede dei depositi glomerulari può essere confermata tramite analisi ultrastrutturale in microscopia elettronica.

Criteri di risposta al trattamento

La risposta al trattamento nella NL è definita sulla base di variabili cliniche e generalmente stratificata in risposta completa (RC), risposta parziale (RP) ed assenza di risposta. Le raccomandazioni congiunte di EULAR e della European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA), revisionate nel 2019 [11], definiscono RC come riduzione di proteinuria al di sotto di 0,5-0,7 g/24 ore entro 12 mesi dall’inizio del trattamento (riconoscendo comunque che fino al 50% dei pazienti che non raggiungono questo obiettivo possono conservare una funzione renale stabile nel lungo periodo) [11].

La RP è definita da riduzione della proteinuria di almeno il 50% entro 6 mesi (estendendo il periodo a 12 mesi in caso di pazienti che presentano inizialmente proteinuria nefrosica) [11]. È inoltre evidenziato che è atteso un miglioramento della proteinuria (con normalizzazione/stabilizzazione del GFR) entro 3 mesi di trattamento [11].

Le linee guida Kidney Disease-Improving Global Outcomes (KDIGO) del 2012 definiscono CR come ritorno della creatinina sierica al baseline unito a un declino del rapporto proteinuria/creatininuria (P/C) a meno di 500 mg/g, e RP come stabilizzazione ($\pm 25\%$) o miglioramento della creatinina (ma

non normalizzazione) unito a un calo di almeno il 50% nel rapporto P/C (se presente proteinuria nefrosica, essa deve ridursi a meno di 3000 mg/g) [12]. Inoltre, un incremento prolungato di creatinina sierica maggiore del 25%, sebbene non validato, è suggerito come definizione di deterioramento [12].

Classe	Definizione	Descrizione	Sottoclassi
I	NL mimima mesangiale	Glomeruli nella norma in MO, depositi immuni mesangiali in IF	nessuna
II	NL proliferativa mesangiale	Ipercellularità mesangiale di qualsiasi grado o espansione della matrice mesangiale in MO, con depositi immuni mesangiali. Alcuni isolati depositi sub-endoteliali o sub-epiteliali possono essere visibili in IF o ME, ma non in MO.	nessuna
III	NL focale	glomerulonefrite endocapillare o extracapillare segmentale o globale, attiva o inattiva focale con coinvolgimento di <50% dei glomeruli, tipicamente con depositi immuni sub-endoteliali focali, con o senza alterazioni mesangiali	III (A): lesioni attive; NL focale proliferativa
			III (A/C): lesioni attive e croniche; NL focale proliferativa e sclerosante
			III (C): lesioni croniche inattive con sclerosi glomerulare; NL focale sclerosante
IV	NL diffusa	glomerulonefrite endocapillare o extracapillare segmentale o globale, attiva o inattiva diffusa con coinvolgimento di \geq 50% dei glomeruli, tipicamente con depositi immuni sub-endoteliali diffusi, con o senza alterazioni mesangiali	IV-S (A): lesioni attive; NL proliferativa diffusa segmentale
			IV-G (A): lesioni attive; NL proliferativa diffusa globale
			IV-S (A/C): lesioni attive e croniche; NL proliferativa e sclerosante diffusa segmentale
			IV-G (A/C): lesioni attive e croniche; NL proliferativa e sclerosante diffusa globale
			IV-S (C): lesioni croniche inattive con sclerosi; NL sclerosante diffusa segmentale
V	NL membranosa	depositi immuni sub-epiteliali (o loro morfologiche sequele) globali o segmentali identificati in MO, IF o ME, con o senza alterazioni mesangiali. Può essere riscontrata in combinazione con classe III o IV; in tal caso, sono diagnosticate entrambe. Può mostrare sclerosi avanzata.	nessuna
VI	NL sclerotica avanzata	\geq 90% dei glomeruli con sclerosi globale senza attività residua	nessuna

Tabella I: Classificazione della Nefrite Lupica “International Society of Nephrology / Renal Pathology Society” del 2003 [4]

“NIH activity index” modificato	definizione	score
ipercellularità endocapillare	ipercellularità endocapillare in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
neutrofilii/carioressi	neutrofilii e/o carioressi in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
necrosi fibrinoide	necrosi fibrinoide in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	(0-3) x 2
depositi ialini	lesioni “wire-loop” e/o trombi ialini in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
crescents cellulari/fibro-cellulari	crescents cellulari e/o fibro-cellulari in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	(0-3) x 2
infiammazione interstiziale	leucociti nell’interstizio in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) del tessuto corticale	0-3
totale		0-24
“NIH chronicity index” modificato	definizione	score
glomerulosclerosi totale	sclerosi globale e/o segmentale in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
crescents fibrose	crescents fibrose in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei glomeruli	0-3
atrofia tubulare	atrofia tubulare in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) dei tubuli corticali	0-3
fibrosi interstiziale	fibrosi interstiziale in <25% (1+), 25-50% (2+), o >50% (3+) del tessuto corticale	0-3
totale		0-12

Tabella II: “NIH activity and chronicity score” modificato [10]

Definizione di recidiva (“flare”)

La definizione di “flare” renale (o recidiva di malattia) comprende un incremento di attività di malattia che richiede un aumento di intensità della terapia o trattamento alternativo. Anche se non esiste un consenso univoco nella definizione di flare, secondo le linee guida KDIGO (che offrono una sintesi di vari studi pubblicati), un flare renale può essere lieve, moderato o severo, a seconda dell’intensità. Il flare lieve comprende solo modifiche nel sedimento urinario (aumento della ematuria glomerulare, presenza di cilindri cellulari). Il flare moderato comprende un aumento di creatinina sierica (0,2-1 mg/dl se la creatinina al baseline <2 mg/dl; 0,4-1,5 mg/dl se la creatinina al baseline \geq 2 mg/dl) o P/C (\geq 1000 mg/g se al baseline <500 mg/g; \geq 2000 mg/g se al baseline 500-1000 mg/g; aumento \geq 2 volte con un valore assoluto <5000 mg/g se al baseline >1000 mg/g). Il flare severo comprende aumenti più sostenuti di creatinina (>1 mg/dl se al baseline <2 mg/dl, >1,5 mg/dl se al baseline \geq 2 mg/dl) o P/C (>5000 mg/g). Una ulteriore possibile definizione comprende la distinzione in flares nefritici (aumento di creatinina \geq 25% rispetto al baseline) e flares proteinurici (proteinuria >1 g/die se paziente precedentemente in remissione renale completa o raddoppio a valori >2 g/die se paziente precedentemente in remissione renale parziale) [13].

Terapia della nefrite lupica

La successiva discussione sulle possibilità di trattamento immunosoppressiva della NL è da intendersi come principalmente relativa alle classi proliferative III e IV e loro combinazione con classe V, secondo classificazione ISN/RPS. Non è scopo di questa revisione dettagliare le possibilità terapeutiche riguardo alla protezione renale (terapia di supporto con bloccanti del sistema renina-angiotensina-aldosterone, RAAS), trattamento di co-morbidità e prevenzione di tossicità iatrogena. L’obiettivo del trattamento della NL è prevenire la perdita di nefroni e, in tale maniera, la progressione di malattia renale cronica fino ad ESKD. La terapia con immunosoppressori gioca pertanto un ruolo fondamentale nelle classi proliferative di NL, quelle considerate più a rischio per progressione di disfunzione renale. L’obiettivo a corto termine del trattamento immunosoppressivo

è indurre una RC, o perlomeno una RP [3]. La strategia immunosoppressiva standard è stata storicamente divisa in una fase di induzione e una fase di mantenimento; tuttavia, considerato che la distinzione temporale tra le due fasi non è chiara, che i farmaci utilizzati sono spesso gli stessi e che sono presenti nuove possibilità terapeutiche continuative, tale concetto non appare più fortemente vigente. L'orientamento presente è quello di spostarsi verso un concetto di terapia combinata continuativa della NL intesa come malattia cronica [14].

Ai fini della presente revisione, per maggior chiarezza, si mantiene la divisione in terapia di induzione e mantenimento per le terapie storicamente utilizzate in NL, concentrandosi successivamente sulle nuove possibilità terapeutiche intese come continuative.

Terapia di induzione

Lo scopo della terapia di induzione è quello di ottenere una rapida remissione della malattia infiammatoria acuta renale. La durata della fase di induzione è generalmente considerata di 3-6 mesi. La terapia di induzione tipicamente comporta l'uso di corticosteroidi ad alto dosaggio combinati con ciclofosfamide (Cyc) o micofenolato mofetile (MMF) come prima linea; tali schemi di trattamento rappresentano attualmente lo "standard of care".

Non esistono chiare e condivise linee guida per la dose degli steroidi ed il tapering. I corticosteroidi vengono generalmente somministrati per via endovenosa in una prima fase (per una dose cumulativa generalmente compresa tra 500 e 2500 mg di metilprednisolone, tipicamente suddivisi in 3 boli in giorni consecutivi) e successivamente per os (prednisone 0,3-0,5 mg/kg/die) con successivo tapering [3]. L'utilizzo diretto di prednisone per os (dose circa 1 mg/kg/die) e successivo tapering è stato descritto [15], ed è generalmente riservato a pazienti con bassa severità di malattia [1].

Già dagli anni '80 era stato dimostrato come l'aggiunta di Cyc endovena al trattamento con corticosteroidi fosse superiore alla sola terapia steroidea ad alto dosaggio. Nello studio di Austin et al. [16] del National Institute of Health (NIH), condotto in 107 pazienti con NL attiva, l'outcome renale risultava significativamente migliore nel gruppo trattato con infusioni endovenose di Cyc (0,5-1 g per m² di superficie corporea) ogni 3 mesi per una mediana di 4 anni unito a prednisone a basso dosaggio (0,5 mg/kg/die) per os rispetto al gruppo trattato con steroide ad alte dosi per os (prednisone 1 mg/kg/die a scalare). È interessante notare come i benefici del trattamento con Cyc venivano sottolineati anche nel sottogruppo di pazienti considerati come ad alto rischio (coloro che presentavano lesioni istologiche croniche come glomerulosclerosi, crescents fibrose, atrofia tubulare, fibrosi interstiziale, alla biopsia di presentazione) [16]. Allo scopo di limitare gli effetti collaterali di Cyc ad alto dosaggio, lo schema di terapia di induzione NIH è stato confrontato con un trattamento di induzione comprendente Cyc a basso dosaggio (500 mg endovena ogni 2 settimane per 6 infusioni totali, schema Euro-Lupus Nephritis Trial [ELNT]) [17]. Nello studio di Houssiau et al., condotto in una popolazione principalmente caucasica di pazienti con NL proliferativa, non sono state dimostrate significative differenze nella proporzione di fallimento del trattamento comparando lo schema NIH con lo schema ELNT, con minore incidenza di infezioni severe in quest'ultimo gruppo [17]. Sulla base di tali dati, Cyc ad alto dosaggio (0,5-1 g per m² di superficie corporea in boli endovenosi mensili per 6 mesi, conosciuto come "schema NIH modificato" [18]) può essere attualmente considerata solo in pazienti con NL severa (glomerulonefrite rapidamente progressiva, valori di creatinina sierica >3 mg/dl, presenza di crescents o necrosi fibrinoide alla biopsia renale). Ciclofosfamide per os alla dose di 1-1,5 mg/kg/die (dose massima 150mg/die) per 2-4 mesi è stata utilizzata come alternativa a Cyc endovenosa [19], ed è contemplata dalle linee guida come possibilità per la terapia di induzione [12].

Successivamente, MMF si è stabilito come valida alternativa a Cyc nel trattamento di induzione della NL. Nello studio di Ginzler et al., condotto negli USA, pazienti trattati con MMF (alla dose iniziale di 1 g/day, portato a 3 g se tollerato) avevano maggiore probabilità di remissione a corto termine (24 settimane) rispetto a pazienti trattati con Cyc (schema NIH modificato), con un maggior profilo di sicurezza. Nel successivo studio “Aspreva Lupus Management Study” (ALMS), la superiorità di MMF non è stata confermata, ma non sono state riscontrate significative differenze di risposta clinica ed eventi avversi comparando MMF (dose target 3 g/die) con Cyc (schema NIH modificato). Tale studio, multicentrico è stato condotto su un numero rilevante di pazienti (370) ed in una popolazione comprendente differenti backgrounds etnici; da notare come successive analisi hanno dimostrato una migliore risposta a MMF rispetto a Cyc in pazienti di razza africana ed ispanica [20]. Infine, considerata la nota tossicità gonadica di Cyc, MMF viene spesso preferito nei pazienti giovani al fine di prevenire l’infertilità.

In caso non vi sia una risposta clinica allo schema di trattamento di induzione impostato, l’indicazione è quella di tentare uno switch ad altra linea di trattamento (nel caso di fallimento di MMF, passare a Cyc o viceversa); in alternativa, considerare tacrolimus (FK), solo o in associazione con MMF, o ulteriori schemi di terapia (vedi sotto) [12].

Ulteriori terapie utilizzate in induzione

Gli inibitori della calcineurina (CnI) sono un’altra categoria di farmaci il cui uso è stato esplorato nella terapia di induzione di NL proliferativa. In due trials condotti in Cina, FK è risultato produrre una proporzione di RC simile a Cyc endovena [21] o MMF [22]. Tuttavia, dal momento che il principale elemento della RC renale è la riduzione della proteinuria, ed essendo noto come i CnI possiedono un’attività non immunologica di stabilizzazione del citoscheletro dei podociti ed effetti emodinamici (con conseguente calo della proteinuria), tali risultati sono da interpretare con cautela [1].

La combinazione di FK e MMF (terapia “multi-target”) come induzione è stata testata nello studio multicentrico di Liu et al. [23], condotto in Cina; la proporzione di RC riportata a 24 settimane era significativamente più alta nei pazienti trattati con terapia “multi-target” rispetto a Cyc endovenosa (NIH modificato), con una differenza di 20,3 punti percentuali, 95% CI, 10,0 a 30,6, $P < 0,001$. Tuttavia, la ricaduta dei risultati di tale studio in etnie diverse da quella cinese non è chiara.

Considerato il loro ruolo nella produzione di anticorpi (e quindi, auto-anticorpi), i linfociti B rappresentano un potenziale target terapeutico di interesse nel LES. Partendo da queste premesse, farmaci con effetto depletivo (anti-CD20) o neutralizzante (antagonisti del “B-cell activating factor”, BAFF) contro i linfociti B sono stati testati nella NL. Lo studio “Lupus Nephritis Assessment With Rituximab Study” (LUNAR), condotto in 144 pazienti, non ha dimostrato un miglioramento dell’outcome clinico (RC+RP) a 1 anno nei pazienti che hanno ricevuto Rituximab (anticorpo monoclonale chimerico anti CD20, 4 dosi da 1 g) rispetto a placebo (come terapia in aggiunta ad induzione standard con MMF e steroidi) [24]. Tuttavia, i pazienti trattati con Rituximab presentavano un miglioramento superiore nei livelli di complemento e di anticorpi anti-dsDNA, ed una maggiore riduzione nella proteinuria [24,25].

L’anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD20 Ocrelizumab è stato valutato nel trial BELONG rispetto a placebo come terapia aggiuntiva rispetto ad induzione con MMF o Cyc [26]. Lo studio è stato terminato in anticipo per evidenza di eccessive infezioni severe nel gruppo trattato con Ocrelizumab; tuttavia, i pazienti che avevano ricevuto Ocrelizumab mostravano un incremento non significativo (12% rispetto ai controlli) della risposta renale, ed un significativo miglioramento di complemento e livelli di anticorpi anti-dsDNA [26].

I risultati parzialmente negativi delle terapie con anticorpi monoclonali anti-CD20, inattesi considerando il ruolo dei B linfociti nel LES, sono stati ridimensionati da una successiva analisi nel

lungo termine di pazienti arruolati nello studio LUNAR. Questa ha evidenziato una sostanziale variabilità nella effettiva deplezione dei linfociti B circolanti nei pazienti trattati con Rituximab, dimostrando che il raggiungimento di una completa deplezione B-linfocitaria era associato a RC alla settimana 78 [27]. Inoltre, il disegno dei sopracitati trials è stato considerato discutibile: aggiunta di anti-CD20 a intensa immunosoppressione, campione di pazienti insufficiente, follow-up limitato, insufficiente sensibilità nel determinare la completa deplezione delle cellule B [25]. È stata inoltre descritta una potenziale riduzione dell'esposizione a steroidi associando terapia con Rituximab in pazienti con NL [28,29]. In conclusione, è possibile considerare l'uso di Rituximab in pazienti con NL non responsiva ad altri trattamenti di induzione [1,11].

Terapia di mantenimento

Dal momento in cui viene raggiunta una risposta clinica con la terapia di induzione (raramente in questa fase si raggiunge RC), il trattamento dei pazienti con NL proliferativa prosegue con la terapia di mantenimento con steroidi a basso dosaggio ed immunosoppressori. Lo scopo della terapia di mantenimento è duplice: consolidare la risposta in un RC senza la tossicità del trattamento di induzione e proseguire la soppressione dell'autoimmunità per evitare "flares" di NL. È infatti noto come l'insorgenza di flares e la loro durata riduce la sopravvivenza renale dei pazienti con NL [30].

I trials NIH avevano inizialmente proposto come terapia di mantenimento somministrazioni endovenose di Cyc ogni 3 mesi per 18-24 mesi totali; tuttavia, un elevato numero di flares veniva osservato in questi pazienti dopo la sospensione di Cyc, con conseguente elevato rischio di progressione ad ESKD [16].

Negli ultimi anni, schemi alternativi di terapia di mantenimento hanno dimostrato di essere efficaci e sicuri. In un trial randomizzato controllato in una popolazione di pazienti con NL ad alto rischio (afro-americani ed ispanici), dopo una terapia di induzione con CyC endovenosa (schema NIH modificato) e steroidi, un trattamento di mantenimento con azatioprina (Aza) o MMF per 1-3 anni è risultato superiore a Cyc endovenosa in termini di sopravvivenza, riduzione di flares ed effetti avversi; tuttavia, un elevato numero di pazienti (15-40% a seconda dei gruppi di trattamento) aveva presentato flares durante il follow-up [31]. Due successivi trials prospettici e con adeguata numerosità hanno confrontato direttamente Aza e MMF come terapia di mantenimento. Nello studio MAINTAIN, condotto su 105 pazienti di etnia caucasica, non è stata dimostrata differenza nei due farmaci rispetto al tempo del primo flare renale [32]; una successiva estensione di tale studio con un follow-up prolungato (mediana di 110 mesi) non ha riportato significative differenze nei due gruppi di trattamento [33]. In conclusione, i dati dello studio MAINTAIN suggerivano che Aza e MMF erano equivalenti come terapia di mantenimento a lungo termine in pazienti europei con NL. Tuttavia, nello studio ALMS, condotto in 227 pazienti di multipli backgrounds etnici che avevano mostrato risposta alla terapia di induzione (MMF o Cyc endovenosa), MMF si è dimostrato superiore ad Aza nel tempo al fallimento del trattamento (definito come un outcome composto di morte, ESKD, raddoppio della creatinina sierica rispetto al baseline, flare renale, o necessità di terapia "rescue") durante un follow-up di 36 mesi; non vi sono state differenze significative nei due gruppi nell'incidenza di eventi avversi [34].

La terapia multi-target (FK+MMF) è stata indagata come mantenimento in una estensione dello studio sopra commentato [23]; i pazienti che originariamente erano stati trattati con Cyc ricevevano mantenimento con Aza, mentre i pazienti trattati con terapia multi-target continuavano a ricevere MMF ed FK, ma a una dose più bassa [35]. Durante i 18 mesi di terapia di mantenimento, non sono state riscontrate differenze nella frequenza cumulativa di flares, nella funzione renale o nell'incidenza di infezione nei due gruppi [35]. Da notare come l'incidenza cumulativa di flares in

questo studio fosse sostanzialmente più bassa rispetto a quella riscontrata negli studi MAINTAIN e ALMS (6% vs 13-25% negli studi precedenti) [1].

L'indicazione riguardo alla terapia steroidea è generalmente quella di mantenere la minima dose efficace per controllare i sintomi extra-renali di LES (generalmente prednisone 0,05-0,2 mg/kg al giorno); il trattamento con steroidi dovrebbe essere gradualmente ridotto in pazienti asintomatici. È da notare come il management dello steroide nella NL sia basato più su tradizioni e convenzioni che non sull'evidenza, e vi sono studi che supportano l'utilizzo di dosi di steroide più basse con simile efficacia [36,37].

La durata ottimale della terapia di mantenimento non è chiara, e dovrebbe essere pertanto definita per ogni paziente sulla base della severità di malattia e dello stato di remissione. Le principali linee guida internazionali [11,38] suggeriscono una durata di almeno 3 anni di trattamento per pazienti con NL proliferativa, ed almeno 1 anno di RC prima di sospendere la terapia. Tuttavia, dal momento che la maggior parte dei flares renali avvengono nei primi 5-6 anni dopo l'inizio della terapia, alcune linee guida raccomandano di non sospendere il trattamento immunosoppressivo prima di questo lasso di tempo [11]. Si raccomanda inoltre cautela e un prolungamento del mantenimento in pazienti ad alto rischio (ad esempio, sesso maschile, etnia africana o ispanica, pregressi flares, presenza di anticorpi anti-fosfolipidi, ipocomplementemia persistente, anticorpi anti-dsDNA ad alto titolo, pregressa glomerulonefrite crescentica o microangiopatia trombotica) [38]. Da notare come queste raccomandazioni sono principalmente corroborate da opinioni di esperti, dal momento che vi sono scarsi dati per rendere queste affermazioni basate su evidenza. Inoltre, è noto che una sostanziale proporzione di pazienti in remissione clinica possono avere persistente infiammazione renale residua, e la presenza di attività infiammatoria predice la futura possibilità di flares [39]. In caso si decida di procedere a sospensione della terapia immunosoppressiva, le linee guida EULAR/ERA-EDTA suggeriscono che il processo sia graduale, con cessazione della terapia steroidea e successivamente dell'immunosoppressore (generalmente MMF) [11]. È attualmente in corso uno studio per approfondire la possibilità e modalità di sospensione della terapia di mantenimento con MMF (ClinicalTrials.gov NCT01946880).

Antimalarici

Il trattamento con antimalarici, come idrossiclorochina, riduce il rischio di NL in pazienti con LES, e, in pazienti che sviluppano NL, aumenta le possibilità di remissione e diminuisce l'incidenza di flares, la progressione ad ESKD e prolunga la sopravvivenza [40].

Considerate queste premesse, tutti i pazienti con NL dovrebbero ricevere antimalarici, se non controindicati. Gli antimalarici sono generalmente ben tollerati, e la retinopatia è un effetto avverso raro ma preoccupante; è generalmente raccomandato un controllo oftalmologico entro il primo anno di terapia e, dopo 5 anni cumulativi di terapia, un controllo annuale (pazienti con insufficienza epatica o renale dovrebbero essere valutati più frequentemente) [1].

Le principali alternative farmacologiche consolidate per quanto riguarda la terapia di induzione e mantenimento della nefrite lupica sono riassunte nella Tabella III.

Trattamento della nefrite lupica classe I-II

Non è disponibile robusta evidenza riguardo al trattamento di pazienti con NL classe I o II. Tutti i pazienti con proteinuria dovrebbero ricevere inibitori del RAAS e altre misure di supporto, mentre il ruolo della terapia immunosoppressiva non è raccomandato di routine. Le linee guida KDIGO

suggeriscono uso di corticosteroidi o CnI solo nel sottogruppo di pazienti con NL classe II con podocitopatia lupica e sindrome nefrosica [12], mentre le linee guida EULAR non forniscono raccomandazioni specifiche [11].

Terapia di induzione (3-6 mesi)		commenti
Methylprednisolone e.v. 0,25-0,5 g/die per 1-3 giorni; a seguire prednisone per os 0,6-1 mg/kg/die con successivo tapering, + una tra le seguenti possibilità:		
Micofenolato Mofetile p.o., fino a 3 g/die per 6 mesi		da preferire in pazienti afro-americani o ispanici
Ciclofosfamide e.v. 500 mg ogni 2 settimane (x6)		
Ciclofosfamide e.v. 0,5-1 g ogni mese (x6)		da considerare in pazienti con glomerulonefrite rapidamente progressiva, glomerulonefrite crescentica in biopsia renale, creatinina >3 mg/dl
Ciclofosfamide p.o. 1-1,5 mg/kg/die (dose massima 150mg/die) fino a massimo 6 mesi		
Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die) per tutti i pazienti se non controindicata		
Terapia di mantenimento (almeno 3-5 anni)		commenti
Prednisone <5-7,5 mg/die, + una tra le seguenti possibilità:		
Micofenolato Mofetile p.o., 1-2 g/die (prima scelta)		i pazienti che hanno ricevuto MMF come terapia di induzione, dovrebbero proseguire MMF
Azatioprina. 1,5-2 mg/kg/die (dose massima 150-200 mg/die)		possibile scelta in pazienti europei trattati con schema Euro-Lupus di Cyc o in pazienti che non tollerano MMF
continuare Idrossiclorochina (dose massima 5 mg/kg/die)		

Tabella III: Strategie terapeutiche consolidate per nefrite lupica proliferativa [12]. (p.o. per os, e.v. endovena, MMF micofenolato mofetile)

Trattamento della nefrite lupica classe V pura

L'evidenza a supporto del trattamento immunosoppressivo della NL classe V pura è meno solida rispetto a quella disponibile per le classi proliferative. Indipendentemente dal grado di proteinuria, tutti i pazienti dovrebbero ricevere adeguata terapia di supporto (includendo inibizione del RAAS). Le linee guida KDIGO suggeriscono di riservare la terapia immunosoppressiva ai pazienti con proteinuria nefrosica persistente, associando ai corticosteroidi, in ordine di preferenza, Cyc, CnI, MMF o Aza [12]. Le linee guida EULAR, pur non fornendo chiari criteri riguardo a quali pazienti sottoporre a trattamento, raccomandano, in aggiunta a corticosteroidi, MMF come prima linea e Cyc o CnI (specialmente FK, eventualmente in combinazione con MMF) come alternative [11]. Rituximab è generalmente riservato ai pazienti che non rispondono ai sopra citati schemi di terapia [11], ma è possibile che il suo ruolo venga modificato in futuro alla luce dei dati disponibili riguardo alla sua efficacia nella glomerulonefrite membranosa idiopatica [41].

Nuove prospettive terapeutiche nella nefrite lupica

Belimumab

Il "B-cell activating factor" (BAFF), anche conosciuto come "B-lymphocyte stimulator" (BLyS) è una citochina essenziale nella proliferazione e maturazione dei B linfociti a cellule produttrici di anticorpi; inoltre, BAFF coadiuva l'azione dei B linfociti come cellule presentanti l'antigene. Belimumab è un anticorpo monoclonale umano che si lega al BAFF solubile ed inibisce le sue attività biologiche, promuovendo l'apoptosi delle cellule B auto-reattive. In accordo con i risultati di precedenti studi (BLISS-52 [42] e BLISS-76 [43]), l'utilizzo di Belimumab è approvato in pazienti con LES in fase di mantenimento come aggiunta sulla terapia "standard of care", ai fini di ridurre l'attività di malattia. Sulla base di una analisi post-hoc condotta sui pazienti dei trials BLISS, che dimostrava un effetto anti-proteinurico di Belimumab [44], nonché sulla base di case reports che suggerivano una sua

efficacia in pazienti con NL [45], è stato disegnato lo studio “Belimumab International Study in Lupus Nephritis” (BLISS-LN) [46], di recente pubblicazione. Nello studio BLISS-LN, un totale di 448 pazienti con NL attiva sono stati randomizzati a ricevere Belimumab (10 mg/kg) o placebo in aggiunta a terapia di induzione con MMF o Cyc. La randomizzazione dei pazienti era stata stratificata per razza (con circa il 50% dei pazienti di origine asiatica) e regime di induzione; tutti i pazienti presentavano una ratio P/C >1 ed avevano ricevuto una diagnosi di NL proliferativa (classi III-IV) o pura classe V entro i 6 mesi precedenti l'arruolamento nello studio. La terapia con Belimumab veniva intrapresa entro 2 mesi dall'inizio della terapia di induzione con somministrazioni al giorno 1, 15, 29 e successivamente ogni 28 giorni per 2 anni. L'outcome primario dello studio è stato individuato nella “primary efficacy renal response” (PERR), definita come: ratio di P/C minore o uguale a 0,7, non peggioramento del eGFR superiore al 20% rispetto ai valori pre-flare e non utilizzo di terapia di salvataggio per fallimento del trattamento. A 104 settimane un numero significativamente superiore di pazienti presentavano PERR nel gruppo trattato con Belimumab rispetto al placebo (96 di 223 pazienti [43%] vs. 72 di 223 pazienti [32%]; odds ratio, 1,6; 95% confidence interval [CI], 1,0-2,3; P = 0,03); simili differenze erano notate anche a 52 settimane, e la probabilità di presentare PERR sostenuta fino alla fine del follow-up risultava superiore nei pazienti trattati con Belimumab. I benefici del trattamento con Belimumab risultavano estesi anche agli outcomes secondari, tra i quali la risposta renale completa (P/C <0,5, eGFR non peggiorato più del 10% rispetto al valore pre-flare o >90 ml/min per 1,73 m², non utilizzo di terapia di salvataggio) a 104 settimane. Gli effetti di Belimumab sugli outcomes erano presenti anche analizzando sottogruppi di pazienti a seconda del tipo di terapia di induzione; tuttavia, nei pazienti trattati con Cyc, la differenza tra Belimumab e placebo non raggiungeva la significatività statistica. L'efficacia di Belimumab risultava conservata analizzando la popolazione di pazienti di razza africana, notoriamente soggetti a peggiore prognosi, sebbene il numero totale di questi pazienti non fosse elevato (61, 14% della popolazione in studio). Il profilo di sicurezza di Belimumab in aggiunta alla terapia standard non risultava differente rispetto alla sola terapia standard, con un numero paragonabile di eventi avversi (correlati e non alla terapia) paragonabile nei due gruppi in studio.

Un ulteriore studio di fase II, CALIBRATE, [47] si è proposto di indagare l'utilizzo sequenziale di Rituximab e Belimumab, con il razionale di inibire una eccessiva risposta B-cellulare dopo iniziale deplezione con Rituximab, favorita da una conseguente iperproduzione di BlyS. Lo studio non ha dimostrato un miglioramento nella proporzione di risposta renale completa o parziale aggiungendo Belimumab o placebo a una terapia di induzione costituita da steroidi, Cyc e Rituximab in 43 pazienti con NL ricorrente o refrattaria; tuttavia, non sono stati segnalati segnali sfavorevoli in termini di sicurezza con l'utilizzo della terapia sequenziale con target sulle cellule B.

Voclosporina

Nella NL, i Cnl sono raccomandati solamente come terapia di seconda linea (eventualmente in combinazione con MMF). Dal momento che tra gli effetti collaterali dei Cnl è compresa la nefrotossicità, vi è spesso riluttanza tra i clinici al loro utilizzo, specialmente in pazienti con disfunzione renale. Voclosporina è un Cnl di nuova generazione strutturalmente simile a ciclosporina A (CyA) ma con una modificazione amminoacidica che comporta un differente legame alla calcineurina, aumentando la potenza del farmaco di 4 volte rispetto a CyA [48].

Tale modifica strutturale altera anche il metabolismo del farmaco, comportando una eliminazione più rapida dei metaboliti e conseguente minore esposizione sistemica e riduzione degli effetti metabolici e vasoattivi [14,48]. Inoltre, per le ragioni elencate sopra, la farmacodinamica e farmacocinetica di Voclosporina risultano maggiormente predicibili, non richiedendo monitoraggio dei livelli ematici [48].

Nello studio di fase II AURA-LV, l'utilizzo di due dosaggi di Voclosporina veniva comparato con placebo, entrambi in aggiunta a terapia con MMF e steroide. Il gruppo trattato con Voclosporina a basso dosaggio presentava una probabilità di RC renale significativamente superiore rispetto a placebo a 24 e 48 mesi; tuttavia, veniva riportata una maggiore incidenza di eventi avversi (inclusa morte) nei pazienti trattati con Voclosporina a basso dosaggio [48].

Il successivo studio di fase III AURORA [49] veniva condotto in 357 pazienti affetti da nefrite lupica, che ricevevano trattamento con Voclosporin orale (23,7 mg due volte al dì) o placebo in aggiunta a terapia con MMF e steroide per os a basso dosaggio con rapido tapering. Lo studio è stato condotto in una popolazione di differente background etnico (27 paesi coinvolti); i pazienti dovevano avere ricevuto una diagnosi di nefrite lupica (classe III, IV, V o loro combinazione) tramite biopsia renale entro 2 anni dall'arruolamento nello studio, e la nefrite lupica doveva risultare clinicamente attiva (P/C >1,5 o >2 in pazienti con pura classe V); pazienti con GFR <45 ml/min per 1,73 m² sono stati esclusi dallo studio. L'end-point principale stabilito era la risposta completa renale (CRR) a 52 settimane, definita come outcome composito di P/C <0,5, funzione renale stabile (GFR >60 ml/min o calo non superiore al 20% rispetto al baseline), non necessità di terapia di salvataggio, e necessità di terapia steroidea non superiore a 10 mg di equivalenti di prednisone al giorno dalla settimana 44 alla 52. Un numero significativamente maggiore di pazienti nel gruppo trattato con Voclosporina rispetto a placebo raggiungevano CRR (73 di 179 pazienti [41%] vs 40 di 178 pazienti [23%]; OR 2,65; 95% CI 1,64-4,27; p<0,0001), con una differenza assoluta tra i gruppi nella possibilità di raggiungere CRR del 18% a favore di Voclosporina. Anche i risultati degli outcomes secondari (CRR a 24 settimane, risposta renale parziale a 24 e 52 settimane, tempo al raggiungimento di P/C <0,5 e sua riduzione al 50%) erano significativamente favorevoli al trattamento con Voclosporina. Inoltre, veniva riportata una diminuzione nello score SELENA-SLEDAI, senza differenze significative tra i due gruppi. Nelle analisi per sottogruppi, i risultati dello studio rispetto alla CRR erano conservati in diverse razze (gli Autori sottolineano il risultato nei pazienti di razza nera, notoriamente di difficile trattamento), tranne che in pazienti di razza bianca, dove non veniva raggiunta la significatività statistica; inoltre, non risultavano differenze significative tra i due schemi di trattamento in pazienti con NL classe V pura. Da notare come, nello studio AURORA, i pazienti siano stati trattati con uno schema di steroide a relativo basso dosaggio (metilprednisolone endovena alla dose di 0,25-0,5 g al giorno per 2 giorni, successivamente 20-25 mg di prednisone per os con tapering rapido per una dose a 16 settimane di 2,5 mg al giorno), ed i risultati in termini di risposta renale del gruppo di controllo siano paragonabili a precedenti studi dove venivano utilizzate dosi maggiori di steroidi. Il profilo di sicurezza di Voclosporina veniva definito come paragonabile rispetto a placebo su un background di terapia con MMF e steroidi a basso dosaggio, con un numero di eventi avversi totali e severi paragonabile tra i due gruppi di trattamento; da notare come il numero di decessi nel gruppo trattato con Voclosporina è risultato inferiore rispetto al gruppo placebo. Veniva riportato un effetto favorevole di Voclosporina sul profilo lipidico e assenza di impatto sul metabolismo glucidico; i valori di pressione arteriosa sono risultati stabili nello studio, e la potassiemia nella norma; è importante notare come non sia stato descritto un effetto negativo di Voclosporina sulla funzione renale nei pazienti trattati.

Obinutuzumab

Considerati i risultati relativamente deludenti dei tradizionali agenti utilizzati nella deplezione delle cellule B CD20+ (Rituximab) [24] nel trattamento della NL, sono stati sviluppati nuovi farmaci con target CD20 e differenti specificità di legame o proprietà biologiche. Obinutuzumab è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 anti-CD20 che presenta inferiore citotossicità complemento-dipendente rispetto a Rituximab, ma maggiore citotossicità cellulare e fagocitosi anticorpo-dipendente, e maggior effetto depletivo diretto sulle cellule B [50], permettendo una rapida deplezione dei linfociti target con efficacia sostenuta [14].

Nel trial di fase II NOBILITY [51] (non ancora pubblicato integralmente ma i cui risultati sono stati comunicati ai principali meetings di società scientifiche nefrologiche e reumatologiche tra il 2019 ed il 2020) 126 pazienti con NL attiva classe III o IV sono stati randomizzati a ricevere 2 somministrazioni di Obinutuzumab 1 g (al tempo zero e ripetuti dopo 6 mesi) o placebo in aggiunta a terapia di induzione con steroidi endovena e per os e MMF. L'outcome principale, CRR a 76 settimane, veniva definito come P/C <0,5, eGFR nella norma, sedimento urinario nella norma (assenza di cilindri e <10 eritrociti per high-power field, HPF).

La terapia con Obinutuzumab risultava in una maggiore CRR a 76 settimane rispetto a placebo (40% vs 18%, p=0,007); la CRR non risultava invece statisticamente differente ad un tempo di follow-up inferiore (52 settimane). Inoltre, anche la "overall renal response" (presenza di CRR o risposta renale parziale [$>50\%$ riduzione di P/C rispetto al baseline e <1 , o <3 se proteinuria/creatininuria di partenza >3 , non incremento di creatinina sierica $>15\%$ e $<50\%$ incremento di eritrociti nel sedimento urinario, o <10 per HPF]) risultava più frequente nel gruppo trattato con Obinutuzumab (51% vs 29%, p=0,015), a 52 e 76 settimane. Da notare come la risposta renale risultava migliore in pazienti che ottenevano deplezione sostenuta di cellule B con Obinutuzumab. Non sono state riportate differenze nella proporzione di eventi avversi nei due gruppi, anche se le reazioni infusionali sono risultate più frequenti con Obinutuzumab [14].

La descrizione sintetica degli studi sopra menzionati riguardo alle nuove prospettive terapeutiche della nefrite lupica è riportata nella Tabella IV.

	Belimumab	Voclosporina	Obinutuzumab
meccanismo d'azione	mAb anti-BAFF	Cnl	mAb anti-CD20 (cellule B)
nome del trial, fase	BLISS-LN, fase III	AURORA, fase III	NOBILITY, fase II
criteri inclusione	NL classe III-IV o V entro 6 mesi; P/C >1; terapia di induzione con steroide + MMMF o Cyc	diagnosi di NL classe III-IV o V entro 2 anni precedenti; P/C >1,5 o >2 in pazienti con pura classe V; terapia con MMF e steroide per os a basso dosaggio	NL classe III-IV; induzione con steroidi e.v. e p.o. + MMF
pazienti	n=448, randomizzazione 1:1 belimumab:placebo	n=357, randomizzazione 1:1 voclosporina:placebo	n=126, randomizzazione 1:1 Obinutuzumab:placebo
terapia	Belimumab e.v. 10 mg/kg ai giorni 1, 15, 29 e successivamente ogni 28 giorni per 2 anni	Voclosporina p.o. 23,7 mg (3 capsule) due volte al di	Obinutuzumab 1 g e.v. x 2 al tempo zero e di nuovo a 6 mesi
end-point primario	"primary efficacy renal response" (PERR) a 104 settimane: P/C minore o uguale a 0,7, non peggioramento del eGFR superiore al 20% rispetto ai valori pre-flare e non utilizzo di terapia di salvataggio	risposta completa renale (CRR) a 52 settimane: P/C <0,5, GFR >60 ml/min o calo non superiore al 20% rispetto al baseline, non necessità di terapia di salvataggio, e necessità di prednisone ≤ 10 mg/die (dalla settimana 44 alla 52).	CRR a 76 settimane: P/C <0,5, eGFR nella norma, sedimento urinario nella norma
risultato	11%+ PEER con Belimumab (43% vs 32%), p=0,03	18%+ CRR con Voclosporina (41% vs 23%, p<0,001)	22%+ CRR con Obinutuzumab (40% vs 18%, p=0,007)
eventi avversi	simili a placebo	simili a placebo	simili a placebo; reazioni infusionali

Tabella IV: Nuove prospettive terapeutiche nella nefrite lupica: breve descrizione dei principali studi. (mAb anticorpo monoclonale, Cnl inibitore della calcineurina, P/C proteinuria/creatininuria, p.o. per os, e.v. endovena)

Conclusioni

Il trattamento della NL continua ad essere una sfida per il nefrologo clinico. Le terapie di induzione attualmente raccomandate, basate su robuste evidenze scientifiche, producono risultati non pienamente soddisfacenti in termini di risposta renale completa. La terapia di mantenimento, pur fornendo protezione dai flares renali, viene mantenuta a lungo termine e non vi sono chiare evidenze riguardo alla possibilità di sospensione. L'esposizione alla potenziale tossicità dei trattamenti, in particolare corticosteroidi, è elemento di preoccupazione per i pazienti e per il clinico, ed è fondamentale la ricerca di nuove forme di trattamento. L'introduzione di nuovi farmaci nell'armamentario terapeutico, utilizzati in continuo in aggiunta alle terapie standard nel modello di un trattamento di combinazione a lungo termine, sta permettendo il superamento dei concetti di induzione e mantenimento, con adeguamento della strategia terapeutica alla storia di risposta clinica della NL, che frequentemente mostra un graduale miglioramento nel tempo.

BIBLIOGRAFIA

1. Anders HJ, Saxena R, Zhao M, Parodis I, Salmon JE, Mohan C. Lupus nephritis. *Nat Rev Dis Prim* 2020; 6(1). <https://doi.org/10.1038/S41572-019-0141-9>
2. Parikh SV, Almaani S, Brodsky S, Rovin BH. Update on Lupus Nephritis: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020; 76(2):265-281. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.10.017>
3. Tamorou F, Houssiau FA. Management of Lupus Nephritis. *J Clin Med* 2021; 10(4):670. <https://doi.org/10.3390/JCM10040670>
4. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 2004; 65(2):521-530. <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00443.x>
5. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25(11):1271-1277. <https://doi.org/10.1002/ART.1780251101>
6. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS, et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2012; 64(8):2677-2686. <https://doi.org/10.1002/ART.34473>
7. Aringer M, Costenbader K, Daikh D, et al. 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2019; 71(9):1400-1412. <https://doi.org/10.1002/ART.40930>
8. Christopher-Stine L, Siedner M, Lin J, et al. Renal biopsy in lupus patients with low levels of proteinuria. *J Rheumatol* 2007; 34(2):332-335.
9. De Rosa M, Sanchez Rocha A, De Rosa G et al. Low-Grade Proteinuria Does Not Exclude Significant Kidney Injury in Lupus Nephritis. *Kidney Int reports* 2020; 5(7):1066-1068. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.04.005>
10. Bajema IM, Wilhelmus S, Alpers CE, et al. Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions, and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney Int* 2018; 93(4):789-796. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2017.11.023>
11. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Cheema K, et al. 2019 Update of the Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2020; 79(6):S713-S723. <https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2020-216924>
12. Cattran DC, Feehally J, Cook HT, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) glomerulonephritis work group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(2):139-274. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.9>
13. Parikh SV, Nagaraja HN, Hebert L, Rovin BH. Renal flare as a predictor of incident and progressive CKD in patients with lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014; 9(2):279-284. <https://doi.org/10.2215/CJN.05040513>
14. Lei Y, Loutan J, Anders HJ. B-cell depletion or belimumab or voclosporin for lupus nephritis? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2021; 30(2):237-244. <https://doi.org/10.1097/MNH.0000000000000662>
15. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20(5):1103-1112. <https://doi.org/10.1681/ASN.2008101028>
16. Austin HA, Klippel JH, Balow JE, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. *N Engl J Med* 1986; 314(10):614-619. <https://doi.org/10.1056/NEJM198603063141004>
17. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. Immunosuppressive therapy in lupus nephritis: the Euro-Lupus Nephritis Trial, a randomized trial of low-dose versus high-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 2002; 46(8):2121-2131. <https://doi.org/10.1002/ART.10461>
18. Mehra S, Usdadiya JB, Jain VK, Misra DP, Negi VS. Comparing the efficacy of low-dose vs high-dose cyclophosphamide regimen as induction therapy in the treatment of proliferative lupus nephritis: a single center study. *Rheumatol Int* 2018; 38(4):557-568. <https://doi.org/10.1007/S00296-018-3995-3>
19. McKinley A, Park E, Spetie D, et al. Oral cyclophosphamide for lupus glomerulonephritis: an underused therapeutic option. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2009; 4(11):1754-1760.
<https://doi.org/10.2215/CJN.02670409>
20. Isenberg D, Appel GB, Contreras G, et al. Influence of race/ethnicity on response to lupus nephritis treatment: the ALMS study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(1):128-140.<https://doi.org/10.1093/RHEUMATOLOGY/KEP346>
 21. Chen W, Tang X, Liu Q, et al. Short-term outcomes of induction therapy with tacrolimus versus cyclophosphamide for active lupus nephritis: A multicenter randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2011; 57(2):235-244.
<https://doi.org/10.1053/J.AJKD.2010.08.036>
 22. Mok CC, Ying KY, Yim CW, et al. Tacrolimus versus mycophenolate mofetil for induction therapy of lupus nephritis: a randomised controlled trial and long-term follow-up. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(1):30-36.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206456>
 23. Liu Z, Zhang H, Liu Z, et al. Multitarget therapy for induction treatment of lupus nephritis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2015; 162(1):18-26.
<https://doi.org/10.7326/M14-1030>
 24. Rovin BH, Furie R, Latinis K, et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum* 2012; 64(4):1215-1226.
<https://doi.org/10.1002/art.34359>
 25. Almaani S, Rovin BH. B-cell therapy in lupus nephritis: an overview. *Nephrol Dial Transplant* 2019; 34(1):22-29.
<https://doi.org/10.1093/ndt/gfy267>
 26. Mysler EF, Spindler AJ, Guzman R, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in active proliferative lupus nephritis: results from a randomized, double-blind, phase III study. *Arthritis Rheum* 2013; 65(9):2368-2379.
<https://doi.org/10.1002/ART.38037>
 27. Mendez LMG, Cascino MD, Garg J, et al. Peripheral blood B cell depletion after rituximab and complete response in lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2018; 13(10):1502-1509.
<https://doi.org/10.2215/CJN.01070118>
 28. Condon MB, Ashby D, Pepper RJ, et al. Prospective observational single-centre cohort study to evaluate the effectiveness of treating lupus nephritis with rituximab and mycophenolate mofetil but no oral steroids. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(8):1280-1286.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2012-202844>
 29. Roccatello D, Sciascia S, Baldovino S, et al. A 4-year observation in lupus nephritis patients treated with an intensified B-lymphocyte depletion without immunosuppressive maintenance treatment: Clinical response compared to literature and immunological re-assessment. *Autoimmun Rev* 2015; 14(12):1123-1130.
<https://doi.org/10.1016/J.AUTREV.2015.07.017>
 30. Ioannidis JP, Boki KA, Katsorida ME, et al. Remission, relapse, and re-remission of proliferative lupus nephritis treated with cyclophosphamide. *Kidney Int* 2000; 57(1):258-264.
<https://doi.org/10.1046/J.1523-1755.2000.00832.X>
 31. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. *N Engl J Med* 2004; 350(10):971-980.<https://doi.org/10.1056/NEJM0A031855>
 32. Houssiau FA, D'Cruz D, Sangle S, et al. Azathioprine versus mycophenolate mofetil for long-term immunosuppression in lupus nephritis: results from the MAINTAIN Nephritis Trial. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(12):2083-2089.
<https://doi.org/10.1136/ARD.2010.131995>
 33. Tamirou F, D'Cruz D, Sangle S, et al. Long-term follow-up of the MAINTAIN Nephritis Trial, comparing azathioprine and mycophenolate mofetil as maintenance therapy of lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75(3):526-531.
<https://doi.org/10.1136/ANNRHEUMDIS-2014-206897>
 34. Dooley MA, Yayne D, Ginzler EM, et al. Mycophenolate versus azathioprine as maintenance therapy for lupus nephritis. *N Engl J Med* 2011; 365(20):1886-1895.
<https://doi.org/10.1056/NEJM0A1014460>
 35. Zhang H, Liu Z, Zhou M, et al. Multitarget Therapy for Maintenance Treatment of Lupus Nephritis. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28(12):3671-3678.
<https://doi.org/10.1681/ASN.2017030263>
 36. Lighstone L, Doria A, Wilson H et al. Can we manage lupus nephritis without chronic corticosteroids administration? *Autoimmun Rev* 2018; 17(1):4-10.
<https://doi.org/10.1016/j.autrev.2017.11.002>
 37. Zeher M, Doria A, Lan J, et al. Efficacy and safety of enteric-coated mycophenolate sodium in combination with two glucocorticoid regimens for the treatment of active lupus nephritis. *Lupus* 2011; 20(14):1484-1493.
<https://doi.org/10.1177/0961203311418269>
 38. Rovin BH, Caster DJ, Cattran DC, et al. Management and treatment of glomerular diseases (part 2): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int* 2019; 95(2):281-295.
<https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.008>

39. De Rosa M, Azzato F, Toblli JE, et al. A prospective observational cohort study highlights kidney biopsy findings of lupus nephritis patients in remission who flare following withdrawal of maintenance therapy. *Kidney Int* 2018; 94(4):788-794. <https://doi.org/10.1016/J.KINT.2018.05.021>
40. Lee SJ, Silverman E, Bargman JM. The role of antimalarial agents in the treatment of SLE and lupus nephritis. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7(12):718-729. <https://doi.org/10.1038/NRNEPH.2011.150>
41. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 381(1):36-46. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1814427>
42. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, et al. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet (London, England)* 2011; 377(9767):721-731. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2)
43. Furie R, Petri M, Zamani O, et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2011; 63(12):3918-3930. <https://doi.org/10.1002/art.30613>
44. Dooley MA, Houssiau F, Aranow C, et al. Effect of belimumab treatment on renal outcomes: results from the phase 3 belimumab clinical trials in patients with SLE. *Lupus* 2013; 22(1):63-72. <https://doi.org/10.1177/0961203312465781>
45. Fontana F, Alfano G, Leonelli M, et al. Efficacy of Belimumab for active lupus nephritis in a young Hispanic woman intolerant to standard treatment: a case report. *BMC Nephrol* 2018; 19(1):276. <https://doi.org/10.1186/s12882-018-1066-3>
46. Furie R, Rovin BH, Houssiau F, et al. Two-Year, Randomized, Controlled Trial of Belimumab in Lupus Nephritis. *N Engl J Med* 2020; 383(12):1117-1128. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2001180>
47. Atisha-Fregoso Y, Malkiel S, Harris KM, et al. A Phase II Randomized Trial of Rituximab Plus Cyclophosphamide Followed by Belimumab for the Treatment of Lupus Nephritis. *Arthritis Rheumatol (Hoboken, NJ)* 2021; 73(1):121-131. <https://doi.org/10.1002/ART.41466>
48. Rovin BH, Solomons N, Pendergraft WF, et al. A randomized, controlled double-blind study comparing the efficacy and safety of dose-ranging voclosporin with placebo in achieving remission in patients with active lupus nephritis. *Kidney Int* 2019; 95(1):219-231. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.08.025>
49. Rovin BH, Teng YKO, Ginzler EM, et al. Efficacy and safety of voclosporin versus placebo for lupus nephritis (AURORA 1): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021; 0(0). [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00578-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00578-X)
50. Marcus R, Davies A, Ando K, et al. Obinutuzumab for the First-Line Treatment of Follicular Lymphoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14):1331-1344. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA1614598>
51. Rovin B, Furie R, Aroca G, et al. B-Cell depletion and response in a randomized, controlled trial of Obinutuzumab for proliferative lupus nephritis. *Kidney Int Reports* 2020; 5(3), S1-S352. <https://doi.org/10.1016/J.EKIR.2020.02.913>

Sindrome dell'arco cefalico: un'entità da tenere in considerazione nelle stenosi delle fistole artero-venose. Descrizione di un caso clinico e revisione della letteratura

Nefrologo in corsia

Anna Mudoni¹, Fernando Musio¹, Antonella Accogli¹, Maria Dolores Zacheo¹, Maria Domenica Burzo¹, Davide Gianfreda¹, Carlo Maisto², Carlo Patrizio Dionisi³, Francesco Caccetta¹

1 U.O. Nefrologia e Dialisi Ospedale Cardinale Panico, Tricase (Le), Italia
2 Dipartimento di Nefrologia, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova, Italia
3 U. O. Chirurgia Vascolare Ospedale Cardinale Panico, Tricase (Le), Italia



Anna Mudoni

Corrispondenza a:

Dott.ssa Anna Mudoni
U.O. Nefrologia e Dialisi A.O "Card. G. Panico"
Via San Pio X, 4
73039 Tricase (Le)
Mail: mudonia@libero.it

ABSTRACT

L'arco cefalico (AC) è uno dei siti più noti di stenosi nelle fistole arterovenose (FAV) brachio-cefaliche. La causa della stenosi dell'AC non è nota, ma contribuiscono vari fattori patogenetici.

Le opzioni terapeutiche per la stenosi dell'AC sono limitate. Sono state proposte terapie endovascolari e chirurgiche ma, ancora oggi, soprattutto per le forme ricorrenti, non esiste una strategia ideale che consenta di rendere l'AV più longevo possibile, con il minor numero di interventi.

Descriviamo la storia di una donna di 57 anni con cardiopatia ischemica, pregresso attacco ischemico transitorio, epilessia e broncopatia cronica, in emodialisi dall'età di 50 anni. Dopo vari insuccessi è stata allestita una FAV omero-cefalica destra, utilizzata per due anni.

A causa di elevate pressioni venose, sanguinamento prolungato a fine dialisi e scarsa efficienza dialitica, ha eseguito ecocolordoppler (ECD) con evidenza di una portata di 400 ml/min, un trombo nel lume al terzo medio della cefalica, elevate velocità sistole-diastoliche a livello post-anastomotico e dell'asse venoso prossimale come da doppia stenosi serrata.

È stato eseguito intervento di disostruzione dell'asse venoso cefalico prossimale fino alla confluenza della succlavia destra ed estrazione di materiale trombotico con buon flusso venoso reflu. Sono state corrette con PTA le stenosi al terzo medio della cefalica, a livello della confluenza dell'arco venoso della cefalica in succlavia, e del tronco venoso brachiocefalico, alla confluenza in vena cava superiore, ed è stata effettuata PTA stenting in AC.

Il controllo angiografico ha evidenziato pervietà della FAV in assenza di stenosi. Il controllo ECD, dopo 14 mesi, mostra una FAV ben funzionante in assenza di velocità di flusso patologiche, di stenosi e pervietà dello stent.

PAROLE CHIAVE: arco cefalico, stenosi, fistola brachiocefalica, emodialisi

Introduzione

Le complicanze dell'accesso vascolare (AV) condizionano la qualità di vita e la sopravvivenza del paziente in emodialisi e rappresentano una delle principali cause di morbidità e mortalità nella popolazione emodializzata [1]. La maggiore causa di disfunzione e successiva trombosi di una fistola artero-venosa (FAV) è la stenosi venosa.

È ben noto che la localizzazione della stenosi e i segni clinici dipendono in gran parte dal tipo di AV [2]. Vari sono i segmenti della FAV soggetti a stenosi sul versante venoso; in relazione alla sede, possiamo distinguere tra: 1) stenosi a livello di inflow, in genere post-anastomotica, tipica della FAV dell'avambraccio; 2) stenosi a livello di outflow, localizzate a livello prossimale e presenti prevalentemente nelle FAV del braccio; 3) stenosi nelle zone di venipuntura e 4) stenosi riguardanti le vene centrali [3].

Un'altra sede tipica di stenosi è l'arco cefalico (AC); particolarmente interessate sono le FAV brachiocefaliche (dal 39% fino al 77%) rispetto alle FAV radiocefaliche (dal 2% al 15%) [4]. Ciò, verosimilmente, in relazione alla portata più elevata dell'AV, alla turbolenza del flusso e a fattori anatomici a causa del restringimento e della curvatura fisiologica dell'AC attraverso la fascia clavipettorale.

Jaberi et al. hanno dimostrato una correlazione statisticamente significativa tra stenosi dell'AC e la portata della FAV misurata con Transonic Systems [5]. Obiettivamente, i segni di presentazione della stenosi dell'AC sono vari e aspecifici. Si tratta di segni di ostacolo al deflusso: presenza di dilatazione aneurismatica lungo il decorso del vaso, tortuosità ed iperpulsatilità della FAV, aumento della pressione venosa durante emodialisi, sanguinamento prolungato post-dialitico e scarsa portata, con le relative conseguenze sulla efficienza del trattamento dialitico.

Le opzioni terapeutiche per la stenosi dell'AC sono limitate. Sono state proposte terapie endovascolari e chirurgiche ma, ancora oggi, soprattutto per le forme ricorrenti, non esiste una strategia ideale che consenta di rendere l'AV più longevo possibile, con il minor numero di interventi. Infatti, non è possibile applicare un algoritmo di trattamento poiché la stenosi dell'AC è una di quelle situazioni cliniche ambigue, sia per i contesti clinici complessi, ma anche per la posizione anatomica della stenosi, non sempre agevole per il chirurgo [4,6,7]. Negli ultimi anni c'è stato un notevole e graduale passaggio ad un approccio endovascolare mininvasivo. Infatti, si crede che questa strategia possa essere associata ad una minore morbidità e mortalità, oltre che ad un più rapido recupero, particolarmente importante nei pazienti emodializzati con comorbidità multiple [4].

La stenosi dell'AC rappresenta, ancora oggi, un impegno ed una importante sfida per noi nefrologi, sia per la complessità diagnostica che per la resistenza al trattamento.

Caso clinico

Descriviamo la storia di una donna di 57 anni, in emodialisi periodica dall'età di 50 anni, affetta da cardiopatia ischemica trattata chirurgicamente, pregresso attacco ischemico transitorio, epilessia e broncopatia cronica ostruttiva. La storia anamnestica riguardante l'AV risulta abbastanza complicata, con la necessità di una integrazione tra varie professionalità: si è resa infatti necessaria una stretta collaborazione tra il nefrologo referente esperto di ultrasonografia vascolare, il radiologo interventista ed il chirurgo vascolare.

La paziente è stata avviata all'emodialisi durante la degenza in Cardiocirurgia per la rivascularizzazione coronarica, utilizzando come accesso vascolare un catetere venoso centrale in vena giugulare destra. Dapprima è stata allestita una FAV distale all'avambraccio sinistro, complicata

da stenosi recidivanti in regione post-anastomotica trattate con Angioplastica Percutanea Transluminale (PTA). Successivamente è stata impiantata una protesi vascolare in politetrafluoretilene (PTFE), complicata da una grave infezione con successiva trombosi con perdita dell'accesso. Anche una FAV distale all'avambraccio destro è andata incontro a trombosi precoce.

Pertanto, dopo il fallimento di accessi vascolari più distali, è stata allestita una FAV omero-cefalica destra trattata prima della venipuntura con PTA. Il monitoraggio ecocolordoppler, con il calcolo della portata, è stato eseguito regolarmente dal nefrologo di reparto: la portata della FAV era pari a 1800 ml/min.

Dopo circa due anni di utilizzo si assisteva alla presenza di elevate pressioni venose durante il trattamento dialitico, sanguinamento prolungato a fine dialisi e scarsa efficienza dialitica. L'ecocolordoppler (ECD) metteva in evidenza 1) all'esame B-mode, una netta riduzione di calibro della vena cefalica a livello post-anastomotico e di outflow, e la presenza di una formazione trombotica nel lume al terzo medio; 2) all'ecocolordoppler, evidenza di turbolenza di flusso con aliasing (Figura 1); 3) all'analisi spettrale, elevate velocità sistole-diastoliche, sia livello post-anastomotico che dell'asse venoso prossimale, in corrispondenza del tratto precedente la confluenza della vena cefalica nella vena succlavia. Inoltre, era presente un netto calo della portata della FAV (400 ml/min) rispetto al controllo precedente di circa sei mesi prima.

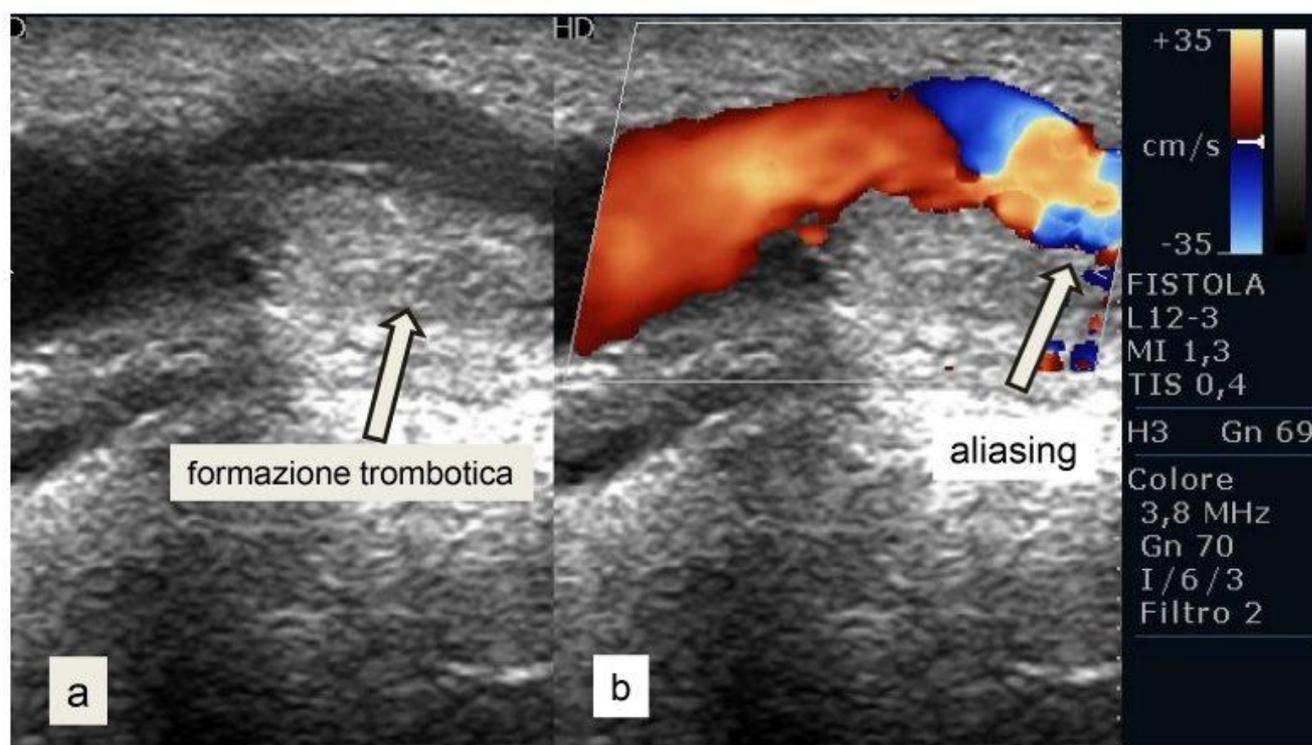


Figura 1: Scansione longitudinale vena cefalica. a) B-mode: presenza nel lume della vena cefalica di materiale ipoecogeno occupante buona parte del lume vasale; b) Ecocolordoppler: presenza di turbolenza di flusso con aliasing

Questi elementi hanno indirizzato la diagnosi verso una stenosi emodinamicamente significativa in sede post-anastomotica e dell'arco cefalico (Figura 2) con associata trombosi. È stato pertanto coinvolto il chirurgo vascolare, con il quale c'è una stretta collaborazione nella gestione degli AV complicati. Previa anestesia locale, dopo incisione cutanea al braccio destro, è stata isolata la vena cefalica che è apparsa di consistenza teso-elastica. Dopo venotomia trasversale, è stata eseguita una disostruzione dell'asse venoso cefalico prossimale fino alla confluenza della succlavia destra, con catetere di Fogarty 4 Fr su guida 0.035, con estrazione di abbondante materiale trombotico (Figura 3). Al termine, buon flusso venoso refluo, clampaggio e sutura della venotomia con prolene

5/0 e, successivo declampaggio. È stata punta la FAV, posizionato un introduttore 7 FR ed è stata effettuata la fase angiografica che ha messo in evidenza stenosi severe, multiple, in successione al 1/3 medio della vena cefalica, a livello della confluenza dell'arco venoso della cefalica in succlavia destra e del tronco venoso brachiocefalico, in corrispondenza della confluenza in vena cava superiore. Su guida 0.035 è stata eseguita PTA con pallone 14 x 40 mm del tronco brachiocefalico, PTA stenting con impianto di uno stent in nitinol autoespandibile (Cordis Smart stent) 10 x 40 in AC (Figura 4) e PTA con pallone ad alta pressione 10 x 40 della cefalica al 1/3 medio del braccio.

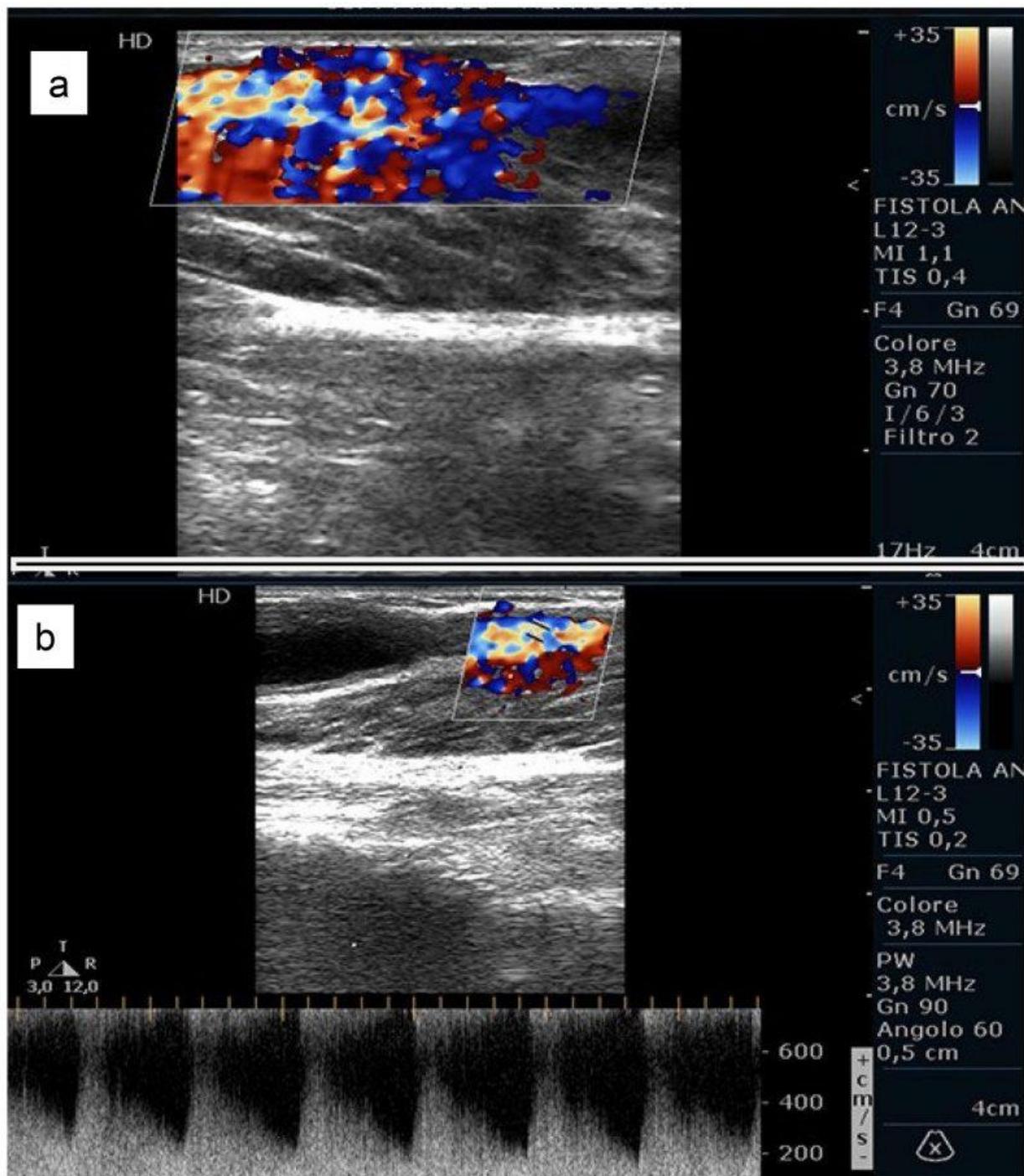


Figura 2: a) Aliasing: l'eterogeneità di colore indica alte velocità di flusso con estrema turbolenza dimostrata dall'alternarsi disordinato di rosso e blu nello stesso tratto del lume vasale; b) all'analisi spettrale elevate velocità di flusso sistolo-diastoliche. L'aumento segmentale di velocità di picco sistolico > 400 cm/s associato a una riduzione della portata (<600 ml/minuto o una diminuzione >25% rispetto alle misurazioni precedenti) sono criteri validi per la stenosi significativa



Figura 3: È stata effettuata la disostruzione dell'asse venoso cefalico prossimale fino alla confluenza con la vena succlavia destra con estrazione di abbondante materiale trombotico; utilizzato catetere di Fogarty 4 Fr su guida 0.035

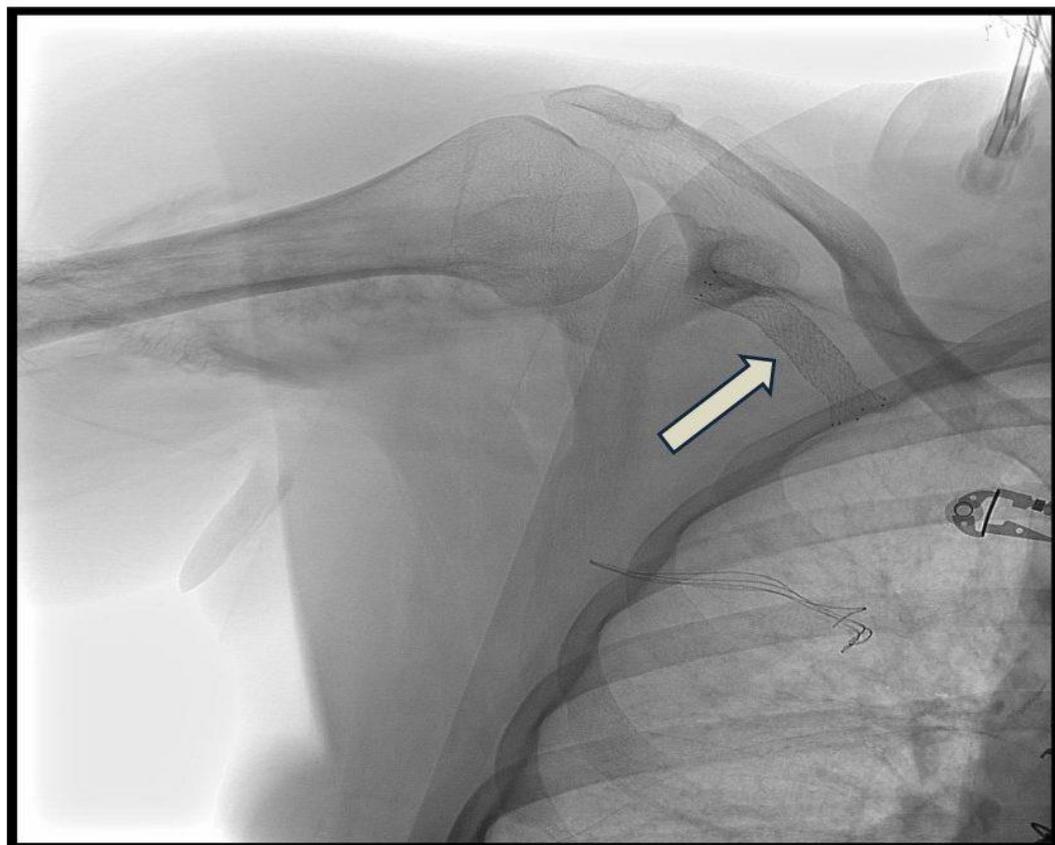


Figura 4: Ben visibile lo stent in Arco Cefalico

Al termine, il controllo ecocolordoppler intraoperatorio, effettuato dal nefrologo, e il controllo angiografico post-procedura hanno evidenziato un buon risultato, con pervietà della FAV, in assenza di stenosi residue. È stato rimosso il sistema introduttore, con successiva revisione dell'emostasi e sutura per piani della ferita chirurgica.

A distanza di più di un anno (14 mesi), il controllo ECD mostra una FAV ben funzionante, in assenza di velocità di flusso patologiche, senza stenosi, con buona pervietà dello stent (Figura 5) ed una portata pari a 1500 ml/min (Figura 6).

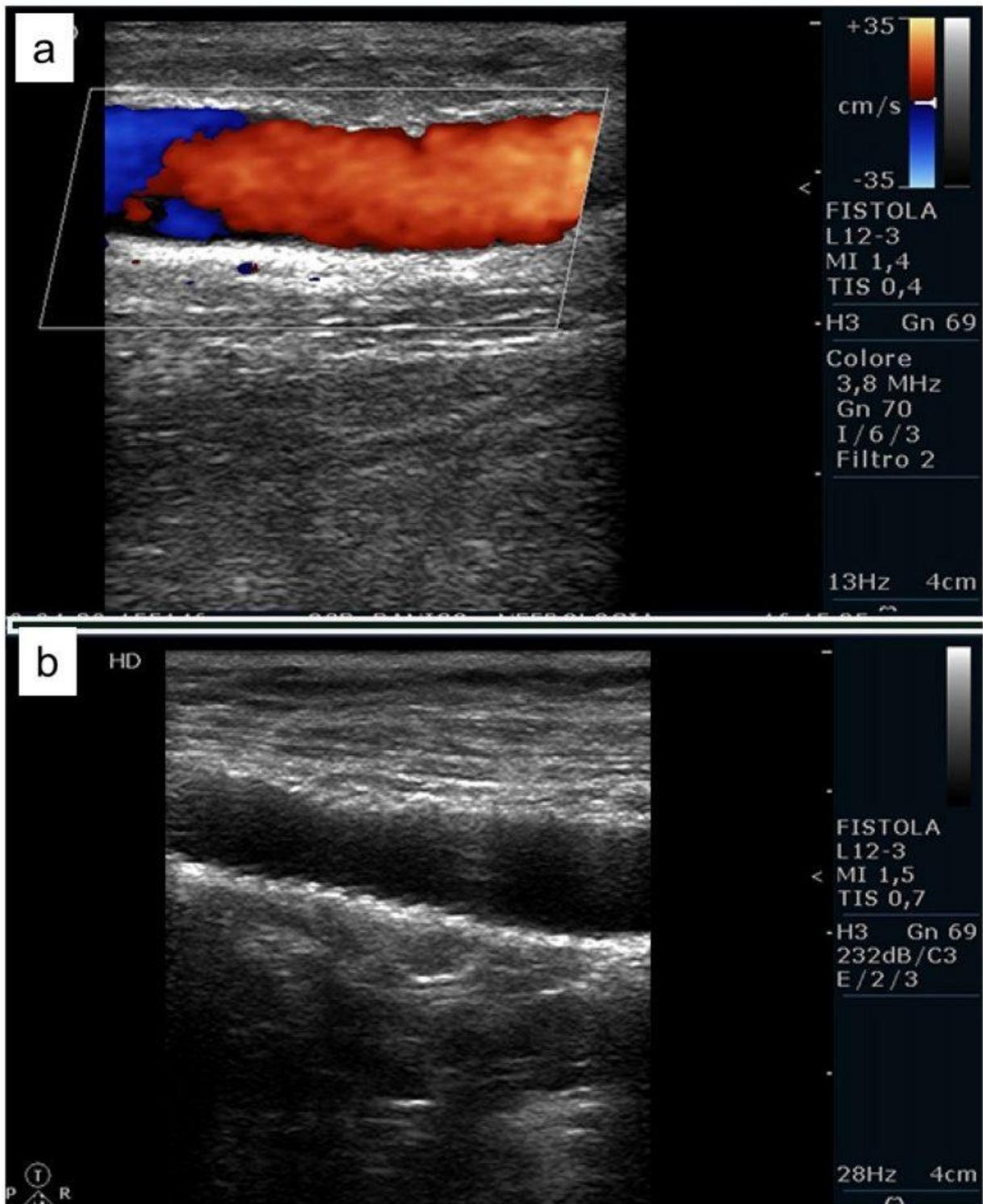


Figura 5: a) All'ecocolordoppler la vena cefalica appare di buon calibro, in assenza di formazioni trombotiche; b) All'immagine B-mode lo stent appare pervio. Si apprezzano ben evidenti le maglie dello stent

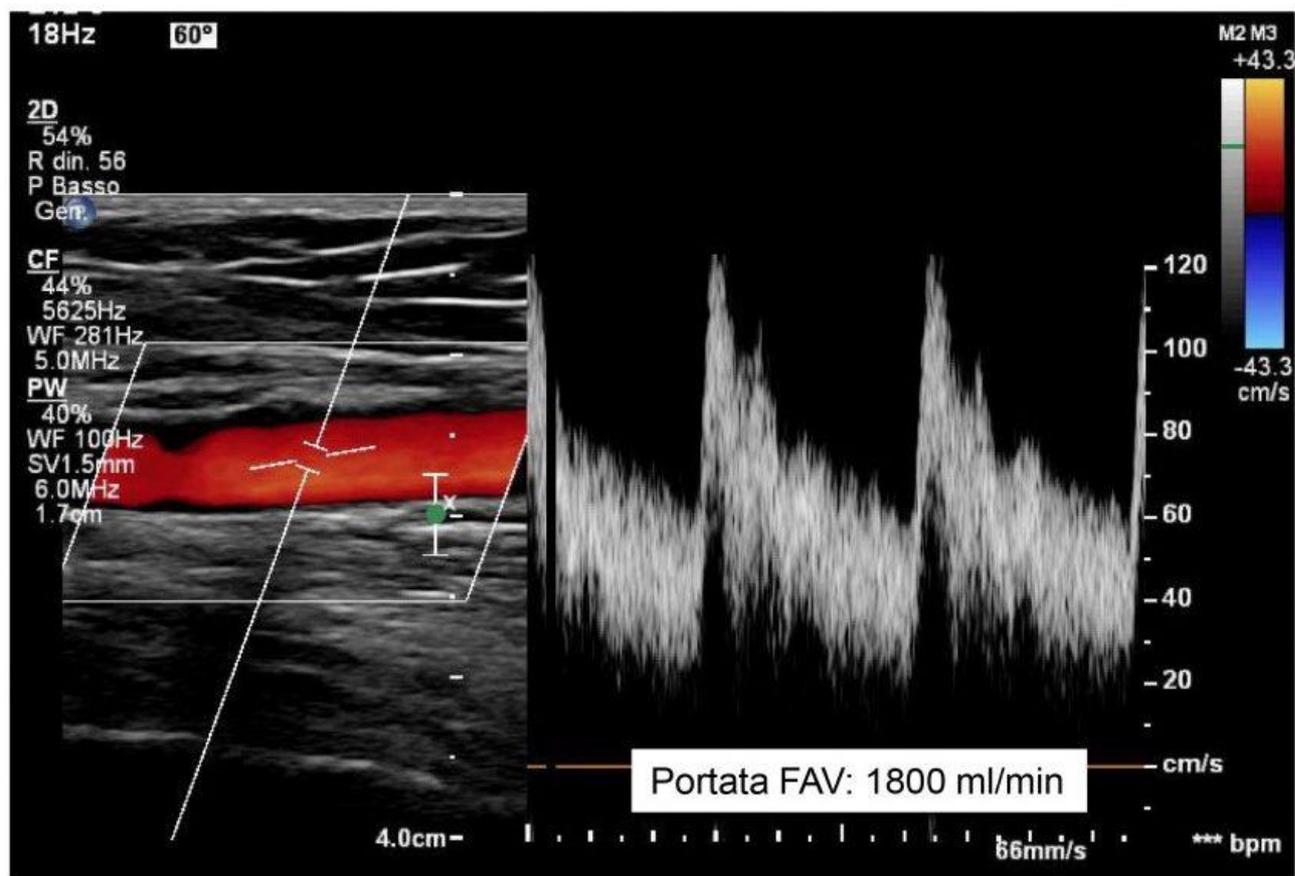


Figura 6: L'Ecolor Doppler di controllo dopo 14 mesi mostra una FAV ben funzionante, con buona portata (1800 ml/min), in assenza di velocità di flusso patologiche

Revisione della letteratura

La vena cefalica

La fistola brachiocefalica è costituita dalla anastomosi fra l'arteria brachiale e la vena cefalica. Come consigliato dalle linee guida KDOQI, questo AV è da preferire nei casi in cui vi è una inadeguatezza dei vasi dell'avambraccio o dopo un fallimento di una FAV distale poiché presenta un miglior tasso di pervietà e tempi di maturazione più rapidi [8,9].

Anatomicamente la vena cefalica fa parte del sistema venoso superficiale dell'arto superiore; a livello del braccio risale lungo la superficie laterale del muscolo bicipite verso il muscolo grande pettorale, entra, poi, nel solco deltopettorale e, giunta sotto la clavicola, si approfonda e gira bruscamente descrivendo un angolo acuto, perfora, successivamente, la fascia clavico-pettorale e termina il suo tragitto confluendo nella vena ascellare.

In letteratura, diversi Autori hanno descritto delle varianti anatomiche [10] segnalando varianti sia nella morfologia (doppio arco o variante bifida e triplo arco) [11] che nella terminazione. Entrambe le varianti (morfologiche e di terminazione) sono soggette a stenosi con malfunzionamento dell'AV. La variazione segnalata più frequentemente è un singolo ramo che si unisce alla vena succlavia. È stato riportato che l'80% dell'AC è visibile nel triangolo deltopettorale più superficialmente ed il 20% è localizzato in profondità. Anche la fascia deltopettorale può avere un aspetto variabile, a volte sottile, altre volte interrotta da segmenti di grasso simile al tessuto sottocutaneo e può impedire una adeguata dilatazione dell'AC tramite una compressione esterna [12].

La variante bifida è caratterizzata dalla biforcazione dell'arco e l'arco bifido bilateralmente defluisce nella vena ascellare; oppure, uno dei due rami può assumere un decorso sovraclavicolare e drenare nella vena giugulare esterna [11]. Lau e colleghi hanno descritto un caso clinico di un arco cefalico sopraclaveare, riscontrato durante il posizionamento di un pacemaker, che drenava nella vena succlavia [13].

Yeri e colleghi, riportando l'anatomia della vena cefalica in 50 dissezioni di spalla nei cadaveri, hanno segnalato che il grado di curvatura della vena cefalica prossimale era variabile ed inoltre, hanno descritto una vena cefalica con decorso infraclavicolare che si univa alla vena giugulare esterna [14]. Altri Autori hanno riportato un caso di un AC sopraclavicolare con un singolo ramo che drenava nella vena giugulare esterna, stenotica, in un paziente emodializzato portatore di un AV. Questa variante anatomica, peraltro, sembrava essere soggetta ad un tasso più elevato di restenosi con limitate opzioni terapeutiche; infatti, nel case report descritto dagli Autori, sono stati eseguiti tre tentativi di angioplastica nell'arco di sei mesi [15].

Bennett e collaboratori hanno descritto ulteriori varianti, più rare, con più ramificazioni (due e tre) e con vasi collaterali più complessi. La biforcazione e la triforcazione della vena cefalica sembrano essere meno soggette allo sviluppo di iperplasia intimale e, di conseguenza, a stenosi. Inoltre, per la presenza di percorsi di flusso alternativo, i rami aggiuntivi diminuiscono la velocità di flusso [11]. Infatti, Boghosian e collaboratori hanno affermato che tutti i pazienti con ramificazioni di flusso, sia biforcazione che triforcazione, hanno una FAV funzionante a 12 mesi; al contrario il 40% (6/15 pazienti) senza ramificazioni presentano una stenosi a 12 mesi [16].

L'arco cefalico

Anche la definizione di AC è varia. In letteratura radiologica, l'arco cefalico viene definito come la porzione centrale perpendicolare della vena cefalica quando attraversa il solco deltopettorale e termina nella vena ascellare [17]. Altri Autori [8] lo descrivono come l'arco finale della vena cefalica, cioè come l'ultimo tratto di vena cefalica prima della sua confluenza nella vena ascellare. Tutti gli Autori concordano nel considerare l'AC un'area tipicamente più vulnerabile allo sviluppo di stenosi emodinamicamente significative ricorrenti, nonché una frequente causa di fallimento della fistola brachiocefalica [18,19].

Una stenosi venosa, solitamente, si verifica come complicanza dell'impianto di cateteri venosi centrali per emodialisi o per terapie infusionali, lasciati a lungo in situ, o pacemaker o defibrillatori cardiaci automatici impiantabili, ma sono anche descritte stenosi venose centrali in assenza di una pregressa cateterizzazione [20,21]. La stenosi dell'AC presenta alcune peculiarità che la rendono una entità particolarmente interessante sotto il profilo eziopatogenetico e terapeutico. Per ragioni ancora in fase di studio, l'esatta eziologia della tendenza a sviluppare la stenosi dell'AC non è nota. Diversi fattori patogenetici sono chiamati in causa, come la naturale anatomia della vena cefalica, il flusso turbolento, la lesione intimale e l'ipertrofia valvolare, che contribuiscono a rendere l'AC particolarmente suscettibile alla stenosi [5,22–26]. Tra le possibili cause vi è:

- la presenza di un maggior numero di valvole nell'AC, soprattutto dopo l'orifizio di sbocco dalla vena cefalica nella vena ascellare. Questo, probabilmente, determina un flusso turbolento che altera lo shear stress e causa il danno endoteliale, l'iperplasia dell'intima con conseguente stenosi;
- la morfologia dell'AC e la curva anatomica della vena cefalica nel solco deltopettorale che determina una turbolenza di flusso che modifica, anche in questo caso, lo shear stress con conseguente aumento della proliferazione endoteliale, vasocostrizione ed aggregazione piastrinica;

- la mancata capacità della vena di dilatarsi adeguatamente, in presenza di flussi elevati, a causa della compressione di strutture rigide (fascia clavipettorale, i muscoli pettorali e deltoidi). Quando la vena cefalica non è in grado di dilatarsi per gestire la portata, il flusso elevato diventa turbolento causando il danno endoteliale e l'iperplasia intimale;
- la presenza, a volte, di un esiguo calibro del vaso.

È stato, anche, sottolineato che i pazienti con insufficienza renale presentano un ispessimento di parete ed una iperplasia dell'intima della vena cefalica già prima dell'allestimento dell'AV rispetto ai soggetti con funzione renale normale [27]. Un'altra peculiarità riguarda i pazienti diabetici portatori di FAV brachiocefalica: Hammes et al. hanno dimostrato che c'è una tendenza minore a sviluppare stenosi dell'arco cefalico rispetto ai soggetti non diabetici, verosimilmente perché presentano un arco cefalico morfologicamente diverso, con un maggiore raggio di curvatura, oltre che per le caratteristiche dei vasi nei soggetti diabetici [28,29].

Bennett e collaboratori, in uno studio prospettico nel 2015, hanno sottolineato che uno dei fattori che limita il riconoscimento della causa della stenosi dell'AC è la mancanza di una nomenclatura standardizzata per la localizzazione della stenosi e che ciò potrebbe condizionare la risposta al trattamento. Gli Autori hanno diviso l'AC in quattro segmenti, considerando la porzione terminale dell'AC (quarto segmento) come la sede più frequente di stenosi [11].

L'angioplastica percutanea transluminale

La PTA è la strategia di trattamento standard di tutte le stenosi; ma, nella maggior parte dei casi delle stenosi dell'AC, il risultato non è soddisfacente e i dati sono, spesso contrastanti. Infatti, il tasso di pervietà primaria con tale procedura, dopo un anno, è relativamente basso (<11%). Inoltre, anche il posizionamento di uno stent in metallo nudo non ha dato buoni risultati [7,30,31].

Autore, anno	Tipo di studio	Numero pazienti	Trattamento	Complicanze procedura	Follow up (mesi)	Reinterventi /paziente/ anno	Tempo di pervietà assistita della FAV
Rajan, 2003 (17)	RO	26	PTA	Rottura (6%)	12	1.6	75%
Shemesh, 2008 (31)	PR	12	PTA + bare stent	nessuna	12	1.9	90%
		13	PTA + Graft stent	nessuna		0.9	100%
Kian, 2008 (10)	PO	13	PTA	nessuna	12	3.5	8%
		13	TV			1.0	92%
Miller, 2010 (42)	RO	14	banding con riduzione del flusso	nessuna	14.5	0.9	97%
Sigala, 2014 (33)	RO	25	TV	Sanguinamento/ trombosi (8%)	12	0.1	90%
Davie, 2017 (4)	RO	219	PTA	Rottura, steal, occlusione, stenosi venosa centrale, stenosi residua	>24	3.5	59%
			stent	Rottura, stenosi residua, stenosi venosa centrale	>24	3.1	63%
			TV / bypass	Stenosi venosa centrale	>24	1.9/1.4	90/92%
Feng, 2020 (35)	RO	21	Stent graft	nessuna	12	–	100%
Mudoni	CC	1	PTA-stent	nessuna	14	–	–

Tabella 1: Trattamento della stenosi dell'arco cefalico: revisione della letteratura. RO: Retrospectivo osservazionale; PR: Prospettico randomizzato; TV: trasposizione; CC caso clinico

Al contrario alcuni Autori [32], sebbene considerino la PTA la strategia di trattamento di prima linea per la stenosi dell'AC, confrontando la PTA con il posizionamento di uno stent, hanno segnalato risultati più durevoli e soddisfacenti (percentuale del 100% a sei mesi e del 29% ad un anno in termini di pervietà primaria) ed un ridotto tasso di reintervento.

Il trattamento della stenosi dell'AC è stato riassunto nella Tabella 1.

La stenosi dell'AC, oltre ad essere resistente alla PTA, può presentare, durante la procedura, una elevata percentuale di rottura indotta dalla dilatazione (fino al 15%), tanto da portare alla perdita dell'AV o al necessario posizionamento di uno stent [33,34].

Feng et al. [35], in uno studio retrospettivo, hanno riservato il posizionamento dello stent graft esclusivamente alla recidiva di lesione o alla rottura dell'AC dopo PTA, con una attenzione particolare alla misura dello stent graft poiché un sovradimensionamento favorirebbe l'iperplasia intimale. Viceversa, uno stent sottodimensionato determinerebbe un'ulteriore complicanza quale la migrazione dello stent, con possibilità di occlusione della vena succlavia e della vena ascellare [36]. Il problema della migrazione dello stent nell'arco cefalico è probabilmente sottostimato poiché, in genere, nelle fasi iniziali è asintomatico [37].

Va comunque segnalato che, gli stent possono precludere la chirurgia come opzione per trattare la stenosi. Infatti, dopo posizionamento di uno stent, l'AC presenta una ridotta compliance che, a volte, potrebbe determinare l'occlusione della vena ascellare e succlavia per alterazioni emodinamiche, e, di conseguenza, non solo potrebbe compromettere un successivo AV nel braccio omolaterale, ma causare un'occlusione venosa centrale.

Anche la mobilità relativa del segmento dell'arco cefalico e le forze di compressione esterne dalle fasce clavicopettorali e deltopettorali possono contribuire alla migrazione dello stent. Patel e collaboratori hanno illustrato il caso di un uomo di 53 anni, portatore di uno stent migrato in vena succlavia, tanto da sviluppare una sindrome del braccio grosso dopo la creazione di una fistola brachio-basilica. Il paziente è stato trattato con successo, utilizzando un nuovo dispositivo (TruePath) che ha facilitato la ricanalizzazione della vena ascellare occlusa, perforando il tessuto che aveva imprigionato la vena ascellare. Gli Autori consigliano l'utilizzo di questo device, in particolare la dove le tecniche convenzionali comporterebbero un alto rischio di lesioni o potrebbero essere inutili [38].

L'opzione chirurgica è un'alternativa, più invasiva, da considerare in mani esperte poiché si tratta di un intervento chirurgico in cui il flusso della FAV va direzionato sull'asse ascellare, bypassando l'AC; a volte anche con l'interposizione di un tratto protesico [4,39].

Shenoy propone un algoritmo di trattamento, che inizia con l'angioplastica seguita dalla riparazione chirurgica, riservando il posizionamento di uno stent e la deviazione chirurgica del deflusso come opzioni future, al fine di prolungare ulteriormente la pervietà dell'AV. Inoltre, sottolinea che non ci sono dati di follow-up a supporto di risultati migliori con questo approccio [40].

Henry e colleghi hanno condotto una revisione retrospettiva della durata di circa sette anni, analizzando stenosi dell'arco refrattario; ventitré pazienti sono stati sottoposti a trasposizione della vena cefalica con FAV mature. A due anni, la pervietà primaria era del 70.9%. Quindi gli Autori hanno concluso che la trasposizione della vena cefalica è un trattamento sicuro ed efficace oltre che durevole, richiedendo re-interventi minimi [41].

Una opzione meno invasiva è quella di ridurre la portata della FAV tramite banding del segmento iuxtaanastomotico, con il risultato di una diminuzione delle restenosi. Miller e collaboratori hanno ottenuto buoni risultati (pervietà della lesione pari al 91%, 76% e 57% a 3, 6 e 12 mesi rispettivamente, e pervietà dell'accesso vascolare del 97% ad un anno), utilizzando una riduzione

del flusso (media 42%) con un trattamento miniinvasivo quale un bendaggio che utilizza palloncini per angioplastica intraluminale per regolare con precisione le dimensioni della fascia (mediamente 4 mm con un intervallo da 3 a 5 mm) [42].

Kim e collaboratori hanno pubblicato recentemente i dati di uno studio retrospettivo, della durata di 9 anni, che mirava ad identificare i predittori clinici di recidiva della sindrome dell'arco cefalico. Hanno valutato, inoltre, l'effetto della riduzione del flusso dell'AV in termini di pervietà primaria post-intervento e numero di interventi della FAV nei pazienti con sindrome recidivante. Gli Autori hanno concluso che un elevato rapporto tra il diametro massimo della vena cefalica distale ed il diametro dell'arco cefalico (CV/CA) ed il coinvolgimento del segmento prossimale dell'AC sono predittori clinici indipendenti di stenosi recidivante. Inoltre, il bendaggio endovascolare potrebbe ritardare la recidiva nei pazienti con una elevata portata della FAV e con un elevato rapporto CV/CA [43].

Conclusioni

La complessità del quadro clinico e delle varie opzioni di trattamento rendono le stenosi dell'arco cefalico, ancora oggi, difficili da gestire.

A nostro avviso, non è possibile fare particolari raccomandazioni a causa di vari fattori: l'eterogeneità negli studi, la carenza di studi prospettici, la mancanza negli studi di una segnalazione appropriata circa il numero di interventi necessari, ed un numero insufficiente di pazienti trattati.

La corretta conoscenza anatomica è essenziale sia per la diagnosi che per il trattamento di questa condizione. L'utilizzo dell'ecocolordoppler è di notevole aiuto nella diagnostica delle stenosi. Infine, un approccio multidisciplinare, con la collaborazione di varie professionalità, è necessario per il trattamento e la sorveglianza di questa entità.

BIBLIOGRAFIA

1. Nikam MD, Ritchie J, Jayanti A, Bernstein OA, Ebah L, Brenchley P. Acute arteriovenous access failure: long-term outcomes of endovascular salvage and assessment of co-variables affecting patency. *Nephron* 2015; 129:241-246.
2. Turmel-Rodrigues L, Pengloan J, Baudin S. Treatment of stenosis and thrombosis in haemodialysis fistulas and grafts by interventional radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(12):2029-2036.
3. Quencer KB, Arici M. Arteriovenous fistulas and their characteristic sites of stenosis. *AJR* 2015; 205:726-734.
4. Davies MG, Hicks TD, Haidar GM, et al. Outcomes of intervention for cephalic arch stenosis in brachiocephalic arteriovenous fistulas. *J Vasc Surg* 2017; 66(5):1504-1510.
5. Jaber A, Schwartz D, Martecorena R, et al. Risk factors for the development of cephalic arch stenosis. *J Vasc Access* 2007; 8:287-95.
6. Shenoy S. Cephalic Arch Stenosis – Surgery is the First step. *J Vasc Access* 2009; 10(4):254-255.
7. Kim SM, Yoon KW, Woo SY, Kim YW, et al. Treatment Strategies for cephalic arch stenosis in patients with brachiocephalic arteriovenous fistula. *Ann Vasc Surg* 2019; 54:248-253.
8. Lok CE, Huber TS, Lee T, Shenoy S, Yevzlin AS, Abreo K, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. *Am J Kidney Dis* 2020 Apr; 75(4 Suppl 2):S1-S164.
9. Rodriguez J, Armandans L, Ferrer E, Olmos A, Cordina S, Bartolome J, et al. The function of permanent vascular access. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15:402-408.
10. Kian K, Asif A. Cephalic arch stenosis. *Semin Dial* 2008; 21:78-82.
11. Bennett S, Hammes MS, Blicharski T, Watson S, Funaki B. Characterization of the cephalic arch and location of stenosis. *J Vasc Access* 2015; 16:13-18.
12. Russo A, Cubas S, Mansilla A, Mansilla S, Olivera E. Variants of the cephalic arch: report of 2 cases. *Int J Anatomical Variations* 2017; 10(3):64-65.
13. Lau EW, Liew R, Harris S. An unusual case of the cephalic vein with a supraclavicular course. *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30:719-720.
14. Yeri LA, Houghton EJ, Palmieri B, Flores M, Gergely M, Gómez JE. Cephalic vein. Detail of its anatomy in the deltopectoral triangle. *Int J Morphol* 2009; 27(4):1037-1042.
15. Jun ESW, Lun ALY, Nikam M. A rare anatomic variant of a single-conduit supraclavicular cephalic arch draining into the external jugular vein presenting with recurrent arteriovenous fistula stenosis in a hemodialysis patient. *J Vasc Surg Cases Innov Tech* 2017; 3(1):20-22.
16. Boghosian M, Cassel K, Hammes M, Funaki B, et al. Hemodynamics in the Cephalic Arch of a Brachiocephalic Fistula. *Med Eng Phys* 2014; 36(7): 822-830.
17. Rajan DK, Clark TW, Patel NK, Stavropoulos SW, Simons ME. Prevalence and treatment of cephalic arch stenosis in dysfunctional autogenous hemodialysis fistulas. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14(5):567-573.
18. Sivananthan G, Menashe L, Halin NJ. Cephalic arch stenosis in dialysis patients: review of clinical relevance, anatomy, current theories on etiology and management. *J Vasc Access* 2014; 15:157-162.
19. Sarala S, Sangeetha B, Mahapatra VS, Nagaraju RD, et al. Cephalic Arch Stenosis: Location of Stenosis in Indian Hemodialysis Patients. *Indian J Nephrol* 2018; 28(4):273-277.
20. Oguzkurt L, Tercan F, Yildirim S, Torun D. Central venous stenosis in hemodialysis patients without a previous history of catheter placement. *Eur J Radiol* 2005; 55:237-242.
21. Morosetti M, Meloni C, Gandini R, Galderisi C, Pampana E, et al. Late symptomatic venous stenosis in three hemodialysis patients without previous central venous catheters. *Artif Organs* 2000; 24(12):929-931.
22. Iimura A, Nakamura Y, Itoh M. Anatomical study of distribution of valves of the cutaneous veins of adult's limbs. *Ann Anat* 2003; 185(1):91-95.
23. Hammes M, Cassel K, Boghosian M, Watson S, Funaki B, Coe F. A cohort study showing correspondence of low wall shear stress and cephalic arch stenosis in brachiocephalic arteriovenous fistula access. *J Vasc Acc* 2020; 22(3):380-387.
24. Forneris G, Savio D, Trogolo M, Cecere P. L'arco cefalico: non tutte le stenosi delle fistole sono uguali. *Tecniche Nefrol Dial* 2011; 23(2):1-5.
25. Daoui R, Asif A. Cephalic arch stenosis: mechanisms and management strategies. *Semin Nephrol* 2012; 32(6):538-544.
26. Remuzzi A, Ene-lordache B. Novel paradigms for dialysis vascular access: upstream hemodynamics and vascular remodeling in dialysis access stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8(12):2186-2193.
27. Wali MA, Eid RA, Dewan M, Al-Homrany MA. Intimal changes in the cephalic vein of renal failure patients before arterio-venous fistula (AVF) construction. *J Smooth Muscle Res* 2003; 39(4):95-105.
28. Hammes M, Funaki B, Coe FL. Cephalic arch stenosis in patients with fistula access for hemodialysis: relationship to diabetes and thrombosis. *Hemodial Int* 2008; 12(1):85-89.

29. Hammes MS, Boghosian ME, Cassel KW, Funaki B, Coe FL. Characteristic differences in cephalic arch geometry for diabetic and non-diabetic ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24(7):2190-2194.
30. Miller GA, Preddie DC, Savransky Y, et al. Use of the Viabahn stent graft for the treatment of recurrent cephalic arch stenosis in hemodialysis accesses. *J Vasc Surg* 2018; 67:522-528.
31. Shemesh D, Goldin I, Zaghal I, Berlowitz D, Raveh D, Olsha O. Angioplasty with stent graft versus bare stent for recurrent cephalic arch stenosis in autogenous arteriovenous access for hemodialysis: a prospective randomized clinical trial. *J Vasc Surg* 2008; 48(6):1524-1531.
32. D'Cruz RT, Leong SW, Syn N, et al. Endovascular treatment of cephalic arch stenosis in brachiocephalic arteriovenous fistulas: a systematic review and meta-analysis. *J Vasc Access* 2019; 20:345-355.
33. Rajan DK, Falk A. A randomized prospective study comparing outcomes of angioplasty versus Viabahn stent-graft placement for cephalic arch stenosis in dysfunctional hemodialysis accesses. *J Vasc Interv Radiol* 2015; 26:1355-1361.
34. Sigala F, Sassen R, Kontis E, Kiefhaber LD, Forster R, Mickley V. Surgical treatment of cephalic arch stenosis by central transposition of the cephalic vein. *J Vasc Access* 2014; 15:272-277.
35. Feng PC, Lee CH, Hsieh HC, Ko OJ, Yu SY, Li YS. Promising results of stent graft placement for cephalic arch stenosis after repeated failure of angioplasty in patients on hemodialysis *J Int Med Res* 2020; 48(6).
36. Huang EP, Li MF, Hsiao CC, Chen HY, Wu PA, Liang HL. Undersized stent graft for treatment of cephalic arch stenosis in arteriovenous hemodialysis access. *Sci Rep* 2020;10(1):12501.
37. Sequeira A. Stent migration and bail-out strategies. *J Vasc Access* 2016; 17(5):380-385.
38. Patel A, Chan SXJM, Zhuang KD. Recanalisation of an axillary vein occlusion jailed by a migrated cephalic arch stent-graft using the TruePath chronic total occlusion drilling device. *CVIR Endovasc* 2020; 3(1):7.
39. Ankit B, Shenoy S. Assessment and intervention for AV fistula maturation. In: Wilson SE (ed). *Vascular Access: Principles and Practice*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009; pp 234-242.
40. Shenoy S. Cephalic Arch Stenosis – Surgery is the First Step. Abstracts of the 6th Annual Controversies in Dialysis Access. November 12-13, 2009. San Francisco, California, USA. *J Vasc Access* 2009 Oct-Dec; 10(4):237-291.
41. Henry JC, Sachdev U, Hager E, Dillavou E, Yuo T, Makaroun M, Leers SA. Cephalic vein transposition is a durable approach to managing cephalic arch stenosis. *J Vasc Access* 2017 Nov 25:0.
42. Miller GA, Friedman A, Khariton A, Preddie DC, Savransky Y. Access flow reduction and recurrent symptomatic cephalic arch stenosis in brachiocephalic hemodialysis arteriovenous fistulas. *J Vasc Access* 2010; 11(4):281-287.
43. Kim Y, Kim HD, Chung BH, Park CW, Yang CW, Kim YS. Clinical predictors of recurrent cephalic arch stenosis and impact of the access flow reduction on the patency rate. *J Vasc Access* 2021 Apr 10:1129729

Emodialisi e assistenza infermieristica: uno studio pilota sulla qualità percepita dal paziente

Articoli originali

Francesco Bazzurri^{1,2}, Gianmarco Troiano^{1,3}, Alessandra Cartocci^{4,5}, Nicola Nante^{1,5}

1 Scuola Post-Laurea Senese di Sanità Pubblica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena, Siena, Italia

2 Azienda Ospedaliera Perugia, Perugia, Italia

3 ASST Melegnano e della Martesana, Vizzolo Predabissi (MI), Italia

4 Dipartimento di Biotecnologie mediche, Università di Siena, Siena, Italia

5 Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena, Siena, Italia



Gianmarco Troiano

Corrispondenza a:

Gianmarco Troiano, MD

ASST Melegnano e della Martesana,

Via Pandina 1

20070 Vizzolo Predabissi (MI) Italy

E-Mail: gianmarco.troiano@asst-melegnano-martesana.it o gianmarco-89@hotmail.it

ABSTRACT

Introduzione: La dialisi è una forma di terapia sostitutiva renale e impone diversi cambiamenti sul piano relazionale, emotivo, lavorativo, familiare e può essere responsabile di stress dovuto a vari fattori.

Obiettivo: Scopo del nostro studio è stato quello di valutare la percezione da parte dei pazienti dializzati dell'assistenza infermieristica ricevuta.

Metodo: Nel 2021 è stato condotto uno studio cross sectional all'interno dell'AO Perugia somministrando ai pazienti un questionario costruito sulla base della *Newcastle satisfaction with nursing scale*.

Risultati: 30 pazienti di età media $68,9 \pm 15,1$ hanno partecipato allo studio. Di questi, 66,7% erano maschi, 50% avevano un diploma di scuola superiore, 86,7% erano pensionati, e 50% erano in dialisi da meno di 5 anni. Le percezioni negative relative all'assistenza ricevuta hanno riguardato prevalentemente le donne, i pazienti giovani, e i pazienti in terapia da pochi anni.

Discussione: Il nostro studio ha evidenziato diversi aspetti fondamentali per migliorare la qualità dell'assistenza infermieristica, nonché la necessità di una maggiore attenzione a certe tipologie di pazienti per migliorare l'esperienza dell'assistito e di conseguenza la qualità della loro vita.

PAROLE CHIAVE: assistenza infermieristica, qualità, dialisi, questionario, Newcastle satisfaction with nursing scale

Introduzione

L'insufficienza renale cronica (IRC) è una progressiva, e generalmente irreversibile, diminuzione della velocità della filtrazione glomerulare: si tratta di uno stato che alla fine richiede una terapia sostitutiva renale (dialisi o trapianto) [1,2, 3]. La dialisi è una forma di terapia sostitutiva renale. Il ruolo di filtrazione del sangue da parte del rene è integrato da apparecchiature artificiali per la rimozione di acqua, soluti e tossine in eccesso. La dialisi garantisce dunque il mantenimento dell'omeostasi [4]. L'emodialisi è il metodo attualmente più utilizzato.

Il tempo delle sedute emodialitiche varia dalle tre alle cinque ore e durante questo tempo il sangue viene prelevato dal corpo del paziente e restituito depurato (dializzato). Solitamente le sedute sono tre volte alla settimana, ma possono variare in base alle condizioni cliniche [5].

Il trattamento emodialitico impone diversi cambiamenti sul piano relazionale, emotivo, lavorativo e familiare e, di conseguenza, l'adattamento a questa nuova realtà diventa decisivo e può avere un impatto sulla qualità della vita (concetto utilizzato per indicare il benessere generale delle persone o delle società, inclusi gli elementi di ricchezza e occupazione, l'ambiente, la salute fisica e mentale, l'istruzione, la ricreazione e l'appartenenza a un gruppo sociale) [6–11].

Tra i diversi stress sopra ricordati, tra cui l'impegno stabile e continuativo in termini di tempo e le numerose difficoltà fisiche correlate al trattamento, come la puntura della fistola, i crampi muscolari, i dolori addominali e il prurito, si aggiungono il disagio causato dalle restrizioni alimentari, la difficoltà nel limitare l'assunzione di liquidi e, a livello psicologico, la perdita permanente della funzione renale, la dipendenza dalla macchina e dagli operatori e/o dai familiari, le frustrazioni istintuali, la paura della morte [5, 12].

Lo studio di Xhulia et al. [13] ha evidenziato i bisogni dei pazienti che devono fare emodialisi: il bisogno di supporto e guida, di essere informati dal personale medico e infermieristico, la necessità di essere in contatto con altri gruppi di pazienti e di comunicare con i parenti, la necessità di un trattamento individualizzato e il bisogno di fidarsi del personale infermieristico e medico. Per incoraggiare la partecipazione personale del paziente al suo trattamento, bisogna soddisfarne i bisogni emotivi (relativi ad ansia, paura, solitudine) e i bisogni fisici (relativi a rilassamento, sonno, migliori condizioni di trattamento). Occorre dedicare il tempo necessario, avere pazienza, considerare la cultura del paziente, affinché il paziente comprenda il perché della terapia, le cause, e venga ascoltato e accolto così da verificarne la reale comprensione [13, 14].

Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, usando uno strumento validato quale la *Newcastle satisfaction with nursing scale*, come i pazienti dializzati valutino il livello di assistenza ricevuto, per individuare e approfondire eventuale criticità.

Metodi

Disegno dello studio e setting

Nel periodo 08/03/2021-13/03/2021 è stato condotto all'interno dell'ambulatorio emodialisi dell'Azienda Ospedaliera di Perugia uno studio cross sectional sugli assistiti che afferiscono ogni settimana all'ambulatorio. Lo studio è stato condotto usando un questionario basato sulla *Newcastle satisfaction with nursing scale* nella sua versione italiana [15], in maniera totalmente anonima e auto compilata.

Criteri di inclusione per lo studio sono stati la maggiore età e la insussistenza di cause di incapacità a partecipare allo studio (come demenza senile o malattie neurodegenerative).

Newcastle satisfaction with nursing scale

La *Newcastle Satisfaction with Nursing Scale* è una scala che è stata definita nel 1966 per indagare la qualità percepita dagli assistiti circa il personale infermieristico. Nel 2007 è stata realizzata anche la sua versione italiana, usata in questo studio [15].

È formato da 3 sezioni.

1. ESPERIENZE DELL'ASSISTENZA INFERMIERISTICA: una serie di 26 affermazioni su aspetti dell'assistenza infermieristica, che gli intervistati devono valutare tramite la scala Likert (1=sono completamente in disaccordo; 7=sono completamente d'accordo). Le risposte ai vari item vengono sommate e trasformate per produrre un range sull'esperienza che va da 0 a 100, dove 100 rappresenta il massimo risultato raggiungibile.

2. OPINIONI SULL'ASSISTENZA INFERMIERISTICA: gli intervistati valutano la loro soddisfazione riguardo vari aspetti dell'assistenza infermieristica; vi sono 5 possibili risposte utilizzando la scala Likert (1=per niente soddisfatto; 5=completamente soddisfatto). Questa sezione comprende 19 elementi. Le risposte ai vari item vengono sommate e trasformate per produrre un range sull'esperienza che va da 0 a 100, dove 100 rappresenta il massimo risultato raggiungibile.

3. INFORMAZIONI DEMOGRAFICHE: la terza sezione chiede informazioni di tipo demografico (età, sesso, anni di emodialisi) insieme alle domande "Nel complesso, come valuta l'assistenza infermieristica che ha ricevuto in questo reparto?" e "Nel complesso, come valuta tutto il suo ricovero in questo reparto?" (con punteggi da 1=pessimo a 7=ottimo) [15].

Statistica

I risultati ottenuti sono stati raccolti in un database ed esportati per l'analisi statistica. Sono stati poi valutati la mediana e il range interquartile, e indicato anche il range minimo/massimo.

Inoltre, sono stati fatti i Test U di Mann-Whitney per valutare la differenza dei punteggi tra 2 gruppi divisi per sesso, per età <65, e per anni di dialisi <5. Un p-value minore di 0,05 è stato considerato statisticamente significativo. Le analisi sono state ottenute con il software SPSS versione 27. Nella Tabella I sono state rappresentate le caratteristiche socio demografiche dei partecipanti; in Tabella II i risultati ottenuti dal questionario; in Tabella III sono stati presentati i principali risultati del Test U di Mann-Whitney (in cui sono stati messi a confronto i risultati ottenuti rispetto a gruppi di pazienti suddivisi per età, genere e anni di dialisi). In Tabella IV i gruppi sono stati identificati in base alla risposta alla domanda "Nel complesso, come valuta l'assistenza infermieristica che ha ricevuto in questo reparto?". In particolare, le risposte da "pessima" a "discreta" sono state raggruppate in "scarsa" (i.e. punteggi da 1 a 4) mentre le risposte da "buona" a "ottima" in "buona" (i.e. punteggi da 5 a 7).

Risultati

L'ambulatorio di emodialisi dell'AO Perugia accoglie 124 assistiti a settimana: 89 eseguono l'emodialisi 3 volte a settimana, 24 eseguono l'emodialisi 2 volte a settimana, 2 eseguono l'emodialisi 1 volta a settimana, 9 eseguono l'emodialisi tutti i giorni. Sono stati esclusi 42 assistiti per evidente incapacità a partecipare allo studio (es. demenza senile e malattie neurodegenerative). Inoltre, 18 hanno rifiutato di partecipare. Dei 64 partecipanti candidati allo studio, solo 30 hanno completato il questionario distribuito. La maggior parte dei pazienti erano maschi (66,7%), con un diploma di scuola superiore (50%), pensionati (86,7%), in dialisi da meno di 5 anni (50%); l'età media era 68,9 ±15,1 (si veda la Tabella I per ulteriori dettagli). I valori ottenuti dalle risposte al questionario sono riassunti in Tabella II.

	Frequenza (N)	%
Sesso		
F	10	33,3
M	20	66,7
Titolo di Studio		
elementari	5	16,7
Laurea	3	10,0
Medie	7	23,3
superiori	15	50,0
elementari	5	16,7
Lavoro		
Dipendente	1	3,3
Libero professionista	2	6,7
Pensionato	26	86,7
Anni emodialisi		
<5	15	50,0
>25	1	3,3
10-15	6	20,0
20-25	1	3,3
5-10	7	23,3

Tabella I: Caratteristiche socio demografiche dei partecipanti

	Mediana	IQR	Minimo	Massimo
	(valore minimo 1=sono completamente in disaccordo; valore massimo 7=sono completamente d'accordo)			
Gli infermieri mi mettevano facilmente di buon umore	6	1	1	7
Gli infermieri trattavano alcuni pazienti meglio di altri	2	4	1	7
Gli infermieri non mi hanno informato abbastanza sul mio trattamento	3	4	1	7
Gli infermieri prendevano le cose con troppa calma	3	4	1	6
Gli infermieri impiegavano molto tempo ad arrivare quando erano chiamati	2	4	1	7
Gli infermieri mi davano le informazioni di cui avevo bisogno proprio al momento giusto	6	1	1	7
Gli infermieri davano l'impressione di non sapere cosa stessi provando	4	2	1	7
Gli infermieri mi facevano fare alcune cose prima che io fossi pronto	2	3	1	7
Per quanto fossero occupati, gli infermieri trovavano sempre tempo per me	6	1	1	7
Vedevo gli infermieri come persone amiche	6	1	1	7
Gli infermieri dedicavano del tempo a confortare i pazienti che ne avevano bisogno	6	1	2	7
Gli infermieri controllavano regolarmente che non avessi bisogno di nulla	6	1	2	7
Gli infermieri non erano in grado di tenere sotto controllo alcune situazioni	2	3	1	6
Gli infermieri non si interessavano a me come persona	2	3	1	7
Gli infermieri mi informavano sui miei problemi di salute	6	2	1	7
Gli infermieri mi spiegavano cosa stavano per farmi	6	1	2	7
Gli infermieri sapevano cosa fare prima ancora di consultare i medici	6	2	1	7
A volte gli infermieri dimenticavano le richieste dei pazienti	3	3	1	6
Gli infermieri garantivano la riservatezza e il pudore dei pazienti	6	1	1	7
Gli infermieri avevano il tempo di fermarsi e parlare con me, quando ne avevo bisogno	6	2	1	7
Medici e infermieri lavoravano bene insieme, come una squadra	6	2	1	7
Alcuni infermieri davano l'impressione di non sapere cosa gli altri colleghi stessero facendo	2	3	1	7
Gli infermieri sapevano sempre quale fosse la cosa migliore da fare	6	1	1	7
In reparto c'era un'atmosfera serena grazie agli infermieri	6	1	1	7

	Mediana	IQR	Minimo	Massimo
	(valore minimo 1= per niente soddisfatto; valore massimo 5=completamente soddisfatto)			
La quantità di tempo che gli infermieri le hanno dedicato	4	1	1	5
La competenza degli infermieri nel loro lavoro	4	2	1	5
La presenza di un infermiere vicino quando ne aveva bisogno	4	1	1	5
Le conoscenze degli infermieri sul suo caso	4	0	2	5
La prontezza con cui gli infermieri sono arrivati quando li ha chiamati	4	1	1	5
Il modo in cui gli infermieri l'hanno fatta sentire a suo agio	4	1	1	5
La quantità di informazioni che gli infermieri le hanno dato sulle sue condizioni di salute e sulla terapia	4	1	1	5
La frequenza con cui gli infermieri controllavano che lei stesse bene	4	2	1	5
L'aiuto ricevuto dagli infermieri	4	1	2	5
Il modo in cui gli infermieri le hanno spiegato le cose	4	2	1	5
Il modo in cui gli infermieri hanno rassicurato parenti e amici	4	1	1	5
Il modo con cui gli infermieri svolgevano il loro lavoro	4	1	1	5
Il tipo di informazioni che gli infermieri le hanno fornito sulle sue condizioni di salute e sul suo trattamento	4	0	1	5
L'essere trattato come persona dagli infermieri	4	1	1	5
Come gli infermieri hanno ascoltato le sue preoccupazioni e ansie	4	1	1	5
La disponibilità degli infermieri a rispondere alle sue richieste	4	1	1	5
La riservatezza e il pudore che gli infermieri le hanno garantito	4	1	1	5
La consapevolezza dei suoi bisogni da parte degli infermieri	4	2	2	5

Tabella II: Valori ottenuti dalle risposte al questionario

I punteggi sono stati successivamente confrontati in base al sesso, all'età (<65 anni vs ≥65) e agli anni di dialisi (<5 anni vs. ≥5). In Tabella III sono riportati solamente i risultati significativi. Possiamo notare che la differenza di risposte tra uomini e donne riguarda la sfera informativa, in cui le donne riportano punteggi peggiori rispetto agli uomini.

Il numero di anni di terapia invece evidenzia una maggior comprensione dei processi interni al day service. Mentre i pazienti con pochi anni di terapia evidenziano una disparità di trattamento o l'inesperienza degli infermieri, questo non è confermato da chi svolge dialisi da molti anni. Anche la differenza di età è risultata una variabile significativa per alcune risposte.

Dalla Tabella IV, invece, possiamo vedere quali sono i punti salienti che permettono di definire la qualità dell'assistenza infermieristica.

Qui viene messo in evidenza che ci sono due aree principali che differenziano la qualità percepita dell'assistenza infermieristica: una è quella della sfera emotiva ("Gli infermieri trattavano alcuni pazienti meglio di altri", "Gli infermieri davano l'impressione di non sapere cosa stessi provando", "Vedevo gli infermieri come persone amiche") e l'altra è la sfera organizzativa ("Gli infermieri impiegavano molto tempo ad arrivare quando erano chiamati", "Gli infermieri non erano in grado di tenere sotto controllo alcune situazioni", "Alcuni infermieri davano l'impressione di non sapere cosa gli altri colleghi stessero facendo").

Sesso			
	F	M	p-value
Gli infermieri mi davano le informazioni di cui avevo bisogno proprio al momento giusto	6 (2) 1-7	6 (1) 1-7	0,049
Per quanto fossero occupati, gli infermieri trovavano sempre tempo per me	6 (2) 1-7	6 (1) 4-7	0,049
La quantità di informazioni che gli infermieri le hanno dato sulle sue condizioni di salute e sulla terapia	3 (2) 1-4	4 (0) 3-5	0,017
Il modo in cui gli infermieri le hanno spiegato le cose	3 (1) 1-4	4 (1) 3-5	0,005
Il tipo di informazioni che gli infermieri le hanno fornito sulle sue condizioni di salute e sul suo trattamento	4 (1) 1-4	4 (1) 3-5	0,031
Come gli infermieri hanno ascoltato le sue preoccupazioni e ansie	4 (1) 1-58	5 (1) 3-5	0,022
Età			
	<65	>=65	p-value
A volte gli infermieri dimenticavano le richieste dei pazienti	5 (3) 1-6	2 (4) 1-6	0,043
Alcuni infermieri davano l'impressione di non sapere cosa gli altri colleghi stessero facendo	5 (3) 1-7	2 (3) 1-6	0,025
La quantità di tempo che gli infermieri le hanno dedicato	3 (1) 1-4	4 (2) 3-5	0,017
La competenza degli infermieri nel loro lavoro	4 (1) 1-5	4 (1) 2-5	0,022
Anni terapia			
	<5	>=5	p-value
Gli infermieri trattavano alcuni pazienti meglio di altri	6 (3) 1-7	6 (1) 1-7	0,019
Gli infermieri davano l'impressione di non sapere cosa stessi provando	4 (2) 1-7	2 (3) 1-5	0,009
Gli infermieri sapevano sempre quale fosse la cosa migliore da fare	6 (2) 1-7	7 (1) 4-7	0,009

Tabella III: Principali risultati del Test U di Mann-Whitney (In ciascuna casella: Mediana – IQR – Range Min – Max)

	Buona	Scarsa	p-value
Gli infermieri mi mettevano facilmente di buon umore	6 (1) 1-7	5 (3) 1-6	0,050
Gli infermieri trattavano alcuni pazienti meglio di altri	1 (3) 1-7	5 (3) 2-6	0,021
Gli infermieri non mi hanno informato abbastanza sul mio trattamento	2 (4) 1-7	4 (1) 2-5	0,402
Gli infermieri prendevano le cose con troppa calma	2 (4) 1-6	5 (1) 2-6	0,015
Gli infermieri impiegavano molto tempo ad arrivare quando erano chiamati	2 (3) 1-6	4 (3) 2-7	0,038
Gli infermieri mi davano le informazioni di cui avevo bisogno proprio al momento giusto	6 (1) 1-7	6 (4) 1-7	0,174
Gli infermieri davano l'impressione di non sapere cosa stessi provando	3 (2) 1-6	5 (1) 2-7	0,029
Gli infermieri mi facevano fare alcune cose prima che io fossi pronto	2 (3) 1-7	5 (3) 1-5	0,082
Per quanto fossero occupati, gli infermieri trovavano sempre tempo per me	6 (1) 4-7	6 (2) 1-6	0,057
Vedevo gli infermieri come persone amiche	6 (1) 5-7	6 (2) 1-6	0,006
Gli infermieri dedicavano del tempo a confortare i pazienti che ne avevano bisogno	6 (1) 4-7	6 (3) 2-7	0,402
Gli infermieri controllavano regolarmente che non avessi bisogno di nulla	6 (1) 2-7	6 (0) 2-7	0,494
Gli infermieri non erano in grado di tenere sotto controllo alcune situazioni	2 (2) 1-6	5 (1) 2-6	0,006
Gli infermieri non si interessavano a me come persona	2 (3) 1-7	5 (2) 2-7	0,021

Gli infermieri mi informavano sui miei problemi di salute	7 (1) 1-7	5 (1) 1-6	0,009
Gli infermieri mi spiegavano cosa stavano per farmi	6 (1) 4-7	6 (2) 2-6	0,050
Gli infermieri sapevano cosa fare prima ancora di consultare i medici	6 (1) 1-7	6 (2) 2-6	0,082
A volte gli infermieri dimenticavano le richieste dei pazienti	2 (4) 1-6	5 (1) 2-6	0,158
Gli infermieri garantivano la riservatezza e il pudore dei pazienti	6 (1) 1-7	6 (4) 1-6	0,033
Gli infermieri avevano il tempo di fermarsi e parlare con me, quando ne avevo bisogno	6 (1) 2-7	6 (2) 1-6	0,065
Medici e infermieri lavoravano bene insieme, come una squadra	6 (1) 1-7	5 (3) 1-7	0,432
Alcuni infermieri davano l'impressione di non sapere cosa gli altri colleghi stessero facendo	2 (3) 1-6	5 (2) 2-7	0,011
Gli infermieri sapevano sempre quale fosse la cosa migliore da fare	6 (1) 4-7	5 (4) 1-6	0,013
In reparto c'era un'atmosfera serena grazie agli infermieri	6 (1) 4-7	5 (4) 1-6	0,065
La quantità di tempo che gli infermieri le hanno dedicato	4 (2) 1-5	3 (1) 1-4	0,015
La competenza degli infermieri nel loro lavoro	4 (1) 3-5	3 (1) 1-4	0,001
La presenza di un infermiere vicino quando ne aveva bisogno	5 (1) 2-5	4 (2) 1-4	0,009
Le conoscenze degli infermieri sul suo caso	4 (0) 3-5	4 (2) 2-4	0,093
La prontezza con cui gli infermieri sono arrivati quando li ha chiamati	4 (1) 3-5	4 (1) 1-4	0,065
Il modo in cui gli infermieri l'hanno fatta sentire a suo agio	5 (1) 3-5	4 (2) 1-4	0,038
La quantità di informazioni che gli infermieri le hanno dato sulle sue condizioni di salute e sulla terapia	4 (0) 2-5	3 (1) 1-3	0,000
La frequenza con cui gli infermieri controllavano che lei stesse bene	4 (1) 3-5	3 (1) 1-5	0,044
L'aiuto ricevuto dagli infermieri	5 (1) 3-5	4 (1) 2-4	0,018
Il modo in cui gli infermieri le hanno spiegato le cose	4 (1) 3-5	4 (1) 2-4	0,093
Il modo in cui gli infermieri hanno rassicurato parenti e amici	4 (2) 1-5	3 (2) 1-4	0,025
Il modo con cui gli infermieri svolgevano il loro lavoro	5 (1) 4-5	4 (2) 1-4	0,003
Il tipo di informazioni che gli infermieri le hanno fornito sulle sue condizioni di salute e sul suo trattamento	4 (1) 2-5	3 (1) 1-4	0,015
L'essere trattato come persona dagli infermieri	5 (1) 4-5	4 (1) 1-4	0,002
Come gli infermieri hanno ascoltato le sue preoccupazioni e ansie	4 (1) 3-5	4 (1) 1-5	0,093
La disponibilità degli infermieri a rispondere alle sue richieste	5 (1) 3-5	4 (1) 1-4	0,006
La riservatezza e il pudore che gli infermieri le hanno garantito	4 (1) 3-5	3 (0) 2-4	0,025
La consapevolezza dei suoi bisogni da parte degli infermieri	4 (1) 3-5	3 (0) 2-4	0,004

Tabella IV: Assistenza infermieristica percepita (in ciascuna casella: Mediana – IQR – Range Min – Max). I gruppi sono stati identificati in base alla risposta sull'assistenza infermieristica ricevuta: è stata ritenuta buona l'assistenza per le risposte con valutazione ≥ 4 e scarsa per quelle < 4

Discussione e conclusioni

La soddisfazione del paziente è definita come la percezione delle cure ricevute rispetto alle cure attese e rappresenta un equilibrio tra la percezione e le aspettative delle cure infermieristiche ricevute. I pazienti valutano così i servizi sanitari, così come i fornitori, dal loro punto di vista soggettivo [16, 17]. La soddisfazione del paziente è un indicatore importante della qualità dell'assistenza. Pertanto, la qualità del lavoro può essere valutata mappando la soddisfazione del paziente con l'assistenza infermieristica [18].

Nel nostro lavoro abbiamo usato la *Newcastle satisfaction with nursing scale* in un contesto diverso rispetto ad altri studi pubblicati in precedenza. Questo elemento può rappresentare sicuramente un aspetto innovativo dello studio, ma può rappresentare anche un bias legato alla difficoltà di confronto con altri dati nel medesimo contesto. Altro limite dello studio è rappresentato dall'esiguità del campione analizzato, che può non essere totalmente rappresentativo della popolazione che si sottopone a emodialisi; ad esso si associa anche un importante tasso di mancata adesione/drop out. Infine, è opportuno tener presente che questa valutazione è stata effettuata in un periodo storico particolare (marzo 2021), durante la pandemia da COVID-19, e non si può totalmente escludere che questo possa avere in parte impattato anche sulla qualità/modalità dell'assistenza infermieristica.

Dalle nostre analisi è emerso che nel complesso il livello di assistenza fornita è ritenuta abbastanza buona. Sicuramente vari fattori sono responsabili di differenze nella percezione della qualità da parte del paziente dializzato.

Ad esempio, le donne riportano punteggi peggiori rispetto agli uomini, evidenziando la necessità di fornire più attenzione a questo gruppo di pazienti. Pazienti in terapia da anni attribuiscono agli infermieri poca disparità di trattamento e poca inesperienza. Pazienti anagraficamente più giovani tendono invece ad avere percezioni più negative.

Alcuni di questi elementi influenzanti la qualità percepita dell'assistenza sono stati indagati anche in altri studi e in altri contesti. Uno studio precedente di Balouchi et al. è stato condotto con lo scopo di chiarire il concetto di qualità dell'assistenza infermieristica percepita dal paziente in emodialisi. In questo studio di meta-sintesi, i risultati hanno indicato una dimensione completa, profonda e interattiva sul concetto di qualità dell'assistenza infermieristica e hanno mostrato come la qualità percepita sia influenzata da una moltitudine di fattori (l'aspetto umano, le attrezzature, le condizioni ambientali, i monitoraggi continui, l'educazione del paziente e la comunicazione efficace) [19].

Lo studio condotto da Ahmed et al. ha mostrato come il livello complessivo di soddisfazione dei pazienti adulti è relativamente moderato nei confronti delle quattro dimensioni dell'assistenza infermieristica. La soddisfazione riguardo le informazioni fornite e l'ambiente di cura è inoltre inferiore rispetto alle altre dimensioni. Ciò dimostra che i pazienti sono meno informati sulla loro diagnosi, trattamento e prognosi da parte degli infermieri di quanto si aspettino, e ciò è essenziale per prendere decisioni relative alla loro cura. È anche evidente che i pazienti sono preoccupati per la pulizia della stanza e la privacy e libertà negli ospedali [20].

Nello studio pubblicato da Gutysz-Wojnicka et al. i livelli di istruzione non hanno influenzato le esperienze dei livelli di assistenza infermieristica ($p = 0,2204$) e la soddisfazione per l'assistenza ricevuta ($p = 0,1075$). L'età dei pazienti invece ha avuto un impatto statisticamente significativo sia sui risultati della scala "esperienze di assistenza infermieristica" ($p = 0,0005$) sia della scala "soddisfazione infermieristica" ($p = 0,0194$) [21]. Anche nello studio di Akin et al. i pazienti erano generalmente soddisfatti dell'assistenza infermieristica ricevuta. Gli elementi con la valutazione più positiva sono stati rispettivamente: la quantità di libertà che hanno ricevuto in reparto, la privacy che hanno ricevuto dagli infermieri e quanto velocemente gli infermieri hanno risposto alle loro

richieste. Lo studio ha rilevato che le pazienti di sesso femminile, i pazienti più anziani e coloro che avevano un'assicurazione sanitaria erano i più soddisfatti [22].

Questi risultati confermano quanto abbiamo osservato nel nostro studio e quindi suggeriscono la necessità di una maggiore attenzione verso le pazienti fornendo loro informazioni più dettagliate e complete.

Occorre dedicare più tempo a chi è in dialisi da un minor numero di anni, rassicurandolo e fornendo tutte le informazioni necessarie anche quelle che a volte al personale sanitario risultano ridondanti o superflue. Sempre per quanto riguarda i pazienti maschi, essi rilevano un certo distacco nel rapporto con il personale infermieristico e, dal momento che questa sensazione potrebbe inficiare la fiducia verso i professionisti sanitari, si rende necessaria la riduzione della percezione di distanza tra le parti assumendo un comportamento più partecipativo. Gli stessi miglioramenti possono essere applicati a tutte le età, con un aumento di zelo nei riguardi dei pazienti più giovani che riferiscono più criticità nelle informazioni ricevute e nel rapporto con gli infermieri.

Per migliorare la percezione del livello di assistenza di alcuni, occorrerà che gli infermieri livellino il rapporto che hanno tra i vari assistiti, e che siano più solerti nell'ascoltare le varie necessità e rispondere alle informazioni richieste. Sarà utile essere maggiormente professionali e allo stesso tempo empatici. Bisognerà aumentare il livello e la quantità di informazioni date.

Non da meno, dal punto di vista lavorativo, è fondamentale assumere atteggiamenti più professionali che rendano, all'occhio di chi guarda, il modello di lavoro più omogeneo e lo standard perseguito più alto, evitando principalmente di mostrare ritrosie e perplessità sull'operato degli altri membri dell'equipe assistenziale.

Sicuramente il nostro studio ha evidenziato che esistono spazi per migliorare l'esperienza dell'assistito. Sapendo che l'assistenza infermieristica ha costantemente bisogno di cambiamenti per soddisfare le esigenze individuali, è necessario, ed estremamente importante, avanzare nel campo di ricerca per migliorare la qualità dell'assistenza infermieristica e, di conseguenza, la qualità della vita individuale [9, 23, 24].

BIBLIOGRAFIA

1. Vaidya SR, Aeddula NR. Chronic Renal Failure. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
2. Haynes DJ. Chronic Kidney Disease. *InnovAiT* 2009; 2(2):92-99.
3. Troiano G, Messina G, Zanieri E, Li Donni V, Nante N, Magisti L, et al. Microbiological quality of hemodialysis water: what are the risk factors. *G Ital Nefrol* 2018; 35(5). <https://giornaleitalianodinefrologia.it/wp-content/uploads/sites/3/2018/10/12-Troiano.pdf>
4. Murdeshwar HN, Anjum F. Hemodialysis. StatPearls. Treasure Island (FL): 2021.
5. Gerard J, Tortora BD (eds.). Principi di anatomia e fisiologia. Casa Editrice Ambrosiana
6. Messina G, Quercioli C, Troiano G, Russo C, Barbini E, Nistico F, et al. Italian medical students quality of life: years 2005-2015. *Ann Ig* 2016; 28(4):245-51. <https://doi.org/10.7416/ai.2016.2103>
7. Nante N, Gialluca L, De Corso M, Troiano G, Verzuri A, Messina G. Quality of life in refugees and asylum seekers in Italy: a pilot study. *Ann Ist Super Sanita* 2016; 52(3):424-427. https://doi.org/10.4415/ANN_16_03_14
8. Levorato S, Bocci G, Troiano G, Messina G, Nante N. Health status of homeless persons: a pilot study in the Padua municipal dorm. *Ann Ig* 2017; 29(1):54-62. <https://doi.org/10.7416/ai.2017.2132>. PMID: 28067938
9. Troiano G, Lazzeri G. A review of quality of life of patients suffering from ichthyosis. *J Prev Med Hyg* 2020; 61(3):E374-E378. <https://doi.org/10.15167/2421-4248/jpmh2020.61.3.1450>
10. Gerasimoula K, Lefkothea L, Maria L, Victoria A, Paraskevi T, Maria P. Quality of Life in Hemodialysis Patients. *Mater Sociomed* 2015; 27(5):305-9. <https://doi.org/10.5455/msm.2015.27.305-309>
11. Kim K, Kang GW, Woo J. The Quality of Life of Hemodialysis Patients Is Affected Not Only by Medical but also Psychosocial Factors: a Canonical Correlation Study. *J Korean Med Sci* 2018; 33(14):e111. doi:10.3346/jkms.2018.33.e111
12. Zalai D, Szeifert L, Novak M. Psychological distress and depression in patients with chronic kidney disease. *Semin dial* 2012; 25(4):428-38. <https://doi.org/10.1111/j.1525-139x.2012.01100.x>
13. Xhulia D, Gerta J, Dajana Z, Koutelekos I, Vasilopoulou C, Skopelitou M, et al. Needs of Hemodialysis Patients and Factors Affecting Them. *Glob J Health Sci* 2015; 8(6):109-20. <https://doi.org/10.5539/gjhs.v8n6p109>
14. Dell'Omodarme C, Bocci G, Troiano G, Rossi S, Kundisova L, Nante N, et al. Midwives in England and in Italy: two realities compared. *Ann Ig* 2018; 30(1):14-20. <https://doi.org/10.7416/ai.2018.2191>
15. Piredda M CL, Amato S, Alvaro R, Tartaglino D, Spiga F, et al. A measure of patient satisfaction with nursing care: The Italian version of "Newcastle Satisfaction with Nursing Scales". *Int Nurs Perspec* 2007; 7(2):25-31.
16. Cleary PD. A hospitalization from hell: a patient's perspective on quality. *Ann Intern Med* 2003; 138(1):33-39. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-138-1-200301070-00009>
17. Han CH, Connolly PM, Canham D. Measuring patient satisfaction as an outcome of nursing care at a teaching hospital of southern Taiwan. *J Nurs Care Qual* 2003; 18(2):143-50. <https://doi.org/10.1097/00001786-200304000-00008>
18. Anisah A, Chew KS, Mohd Shahrudin Shah CH, Nik Hisamuddin NA. Patients' perception of the ambulance services at Hospital Universiti Sains Malaysia. *Singapore Med J* 2008;49(8):631-5.
19. Balouchi AE. Patient perceived quality of nursing care in hemodialysis: A meta-synthesis. *Healthcare in Low-resource Settings* 2021; 9(1).
20. Ahmed T, Assefa N, Demisie A, Kenay A. Levels of adult patients' satisfaction with nursing care in selected public hospitals in ethiopia. *Int J Health Sci (Qassim)* 2014; 8(4):371-9.
21. Gutysz-Wojnicka A, Dyk D, Cudak E, Ozga D. Measuring patient satisfaction with the Polish version of the Newcastle Satisfaction with Nursing Scale. *Scand J Caring Sci* 2013; 27(2):311-8. <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2012.01034.x>
22. Akin S, Erdogan S. The Turkish version of the Newcastle Satisfaction with Nursing Care Scale used on medical and surgical patients. *J Clin Nurs* 2007; 16(4):646-53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2006.01583.x>
23. Pennafort VP, Furtado AM, Fialho AV, Moreira TM, de Freitas MC, Queiroz MV. Produção do conhecimento científico de Enfermagem em Nefrologia [Scientific knowledge production in Nephrology Nursing]. *Rev Bras Enferm* 2010; 63(5):830-6. <https://doi.org/10.1590/s0034-71672010000500022>
24. Troiano G. Quality of Life After Surgical Treatment for Penile Carcinoma. *Int J Sex Health* 2018; 30(2):141-8.