



12

december 2014

Nephrology

up-date

from science to clinical practice

in dit nummer

Review: Behandeling van idiopathische membraneuze nefropathie

*Dr. J. M. Hofstra, internist-nefroloog
Radboudumc, PO Box 9101, 6500 HB, Nijmegen*

Editor

Dr. Y. W. J. Sijpkens, internist-nefroloog
Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Contributor

Daniël Dresden





Nephrology

up-date

Inleiding

Membraneuze nefropathie is een veelvoorkomende oorzaak van nefrotisch syndroom bij volwassenen. De incidentie in Noord-Europa is 5-10 gevallen per miljoen inwoners per jaar.¹ Bij ongeveer een derde deel van de patiënten kan een onderliggende oorzaak, zoals infectie, solide of hematologische maligniteit, systemische auto-immuunziekte of gebruik van niet-steroïde anti-inflammatoire middelen (NSAID's), penicillamine of goudinjecties, worden vastgesteld.² Bij de overige 70% van de patiënten wordt de ziekte als primair of idiopathische membra-neuze nefropathie (iMN) beschouwd. De meeste iMN-patiënten presenteren zich met een nefrotisch syndroom en een normale nierfunctie.

De behandeling van iMN is gericht op het voorkomen en/of behandelen van complicaties van het nefrotisch syndroom, het voorkomen van nierfunctieachteruitgang en het beperken van de nadelige gevolgen van de behandeling. De plaats van immunosuppressiva bij de behandeling van iMN-patiënten is onderwerp van een voortdurend debat. De controverse wordt vooral bepaald door de toxiciteit van de behandeling en het wisselende natuurlijke beloop van de ziekte, waarbij bij 40-50% van de patiënten een spontane remissie optreedt. Een betere voorspelling van de individuele risico's en prognose is nodig om die patiënten die profijt zullen hebben van een immunosuppressieve behandeling, te kunnen identificeren. Omdat de meeste gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) zijn uitgevoerd bij patiënten met een laag of gemiddeld risico, is de optimale timing en duur van deze behandeling onbekend. Daarnaast zou het kunnen dat tot een derde van de patiënten in deze studies een onnodige behandeling krijgt, omdat ook een spontane remissie had kunnen optreden.

De Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) richtlijn "Glomerulonefritis" uit 2012 geeft adviezen voor de behandeling van iMN (figuur 1).³ Deze richtlijn stelt dat behandeling met immunosuppressiva beperkt zouden moeten blijven tot patiënten met een nefrotisch syndroom en aanhoudende proteïnurie, verslechterende nierfunctie of ernstige symptomen. Alkylerende middelen hebben de voorkeur vanwege hun bewezen effectiviteit in het voorkomen van eindstadium nierziekten (ESRD). Calcineurineremmers vormen een alternatief, hoewel er weinig gegevens beschikbaar zijn over de effectiviteit ervan op harde renale eindpunten. Er lopen momenteel studies naar nieuwe en minder toxische behandelingen, zoals Rituximab, die zijn gericht tegen B-lymfocyten. De ontdekking van circulerende auto-antistoffen tegen de M-type fosfolipase-A2-receptor (PLA2R) vormt een belangrijke doorbraak.⁴ Verwacht wordt dat in de nabije toekomst een antistof gestuurde behandeling kan leiden tot een meer geïndividualiseerde aanpak van iMN.

Identificatie van patiënten

Aangezien een passende behandeling van membra-neuze nefropathie is gericht tegen de onderliggende ziekte, is een nauwkeurige identificatie van patiënten belangrijk. Eerder zijn richtlijnen voor screening naar secundaire oorzaken van membra-neuze nefropathie gepubliceerd.⁵ De KDIGO-richtlijn stelt dat de juiste onderzoeken moeten worden uitgevoerd, om bij alle patiënten met biopst-beezen membra-neuze nefropathie een secundaire oorzaak uit te sluiten.³ Secundaire oorzaken kunnen meestal worden uitgesloten aan de hand van een gedetailleerde anamnese (inclusief gebruik van geneesmiddelen), lichamelijk- en laboratoriumonderzoek. Er blijft echter altijd enige mate van onzekerheid bestaan, vooral bij oudere patiënten bij wie een maligniteit een veelvoorkomende oorzaak van de ziekte is. Daarom kan aanvullend onderzoek worden overwogen. Een studie naar IgG-subklassen in immuundeposities in nierbiopsaten toonde dat bij patiënten met secundaire membra-neuze nefropathie vooral IgG1 aanwezig was, terwijl IgG4 domineerde bij iMN-patiënten.⁶ Deze bevindingen werden bevestigd in twee daarop volgende kleine studies.^{7,8} Het aantal inflammatoire cellen in de glomeruli blijkt ook een onderscheidend vermogen te hebben, waarbij significant hogere aantallen cellen worden gerapporteerd bij patiënten met kan-ker-geassocieerde membra-neuze nefropathie dan bij iMN ($p=0,001$). Een afkapwaarde van acht cellen per glomerulus zou een onderscheid tussen deze twee aandoeningen kunnen maken.⁹ Deze eerste studies toonden een voorspellende waarde van > 80% voor iMN, hoewel een verdere validatie nodig is. De ontdekking van antistoffen tegen PLA2R zou een nieuw diagnostisch hulpmiddel bij iMN kunnen vormen.

Het is echter te vroeg om te concluderen dat de aanwezigheid van anti-PLA2R antilichamen pathognomonisch is voor deze ziekte, aangezien er kleine patiëntenaantallen met gelijktijdig een anti-PLA2R-positieve membra-neuze nefropathie en een maligniteit zijn beschreven.¹⁰

Conservatieve behandeling

Tot 27% van de iMN-patiënten presenteert zich met niet-nefrotische proteïnurie en velen van hen blijven niet-nefrotisch gedurende de follow-up periode.¹¹ Deze patiënten hebben een uitstekende prognose en moeten worden behandeld in overeenstemming met de huidige richtlijnen voor de behandeling van chronische nierziekten (CKD).¹² Daarnaast moet bij hen gecontroleerd worden of een nefrotisch syndroom ontstaat, wat meestal plaatsvindt binnen 2 jaar na aanvang van de ziekte¹¹ en leidt tot een snellere ziekteprogressie. De prognose van patiënten met iMN en nefrotisch syndroom is wisselend. Ongeveer 30% van de patiënten, inclusief degenen met ernstige proteïnurie bij aanvang, ontwikkelen 1-2 jaar na de diagnosestelling een spontaneremissie van de proteïnurie.¹³ Bij een langere follow-upduur ontwikkelt nog eens 20% een remissie. Na een follow-upduur van 5-10 jaar is bijna 50% van de patiënten in spontane remissie. Bij de overige patiënten is sprake van ziekteprogressie en nierfunctie-achteruitgang.¹⁴

De bevinding dat 50% van de patiënten met iMN en nefrotisch syndroom een spontane remissie ontwikkelt en het beginsel van *primum non nocere* (in de eerste plaats geen kwaad doen) hebben geleid tot het advies om toxische immunosuppressieve therapieën te beperken tot

patiënten met een hoog risico op de ontwikkeling van ESRD. Er is echter weinig bewijs dat een late start van immunosuppressiva net zo effectief is als een vroegtijdige behandeling. Volgens de KDIGO-richtlijn moeten alle patiënten met iMN en een nefrotisch syndroom een optimale conservatieve behandeling, die is gericht op het verminderen van oedeem, het verlagen van de bloeddruk en het voorkomen van cardiovasculaire en trombo-embolische events, krijgen.^{3,15} Degenen met oedeem moeten worden behandeld met diuretica en een natriumarm dieet, waarbij een streefwaarde voor de bloeddruk van 125/75 mmHg geldt. Behandeling met *angiotensine-converting enzyme* (ACE)-remmers en angiotensine-II-receptor blokkers (ARB's) heeft de voorkeur, omdat deze middelen effectiever zijn in het verlagen van de proteïnurie in vergelijking met conventionele antihypertensiva en leiden tot betere uitkomsten bij CKD-patiënten met proteïnurie.^{16,17} Er zijn echter weinig aanwijzingen dat dergelijke therapieën nuttig zijn bij iMN-patiënten. Het antiproteïnurische effect van ACE-remmers en ARB's is beperkter bij deze patiënten, wat resulteert in een afname van <30% ten opzichte van uitgangsniveau, en wordt voornamelijk gezien bij milde proteïnurie.¹⁸⁻²⁰ Vooral bij patiënten met ernstige nefrotisch syndroom en een normale bloeddruk kan een vroegtijdige start van een ACE-remmer of ARB leiden tot acute nier schade (AKI), waarschijnlijk als gevolg van een intravasculaire volumedepletie.²¹ Daarom adviseren de auteurs van deze review om voorzichtig te zijn met het gebruik van ACE-remmers of ARB's gedurende de eerste weken tot maanden na de diagnosestelling bij patiënten die zich presenteren met dergelijke kenmerken. Er zijn geen studies waarin een directe relatie tussen het gebruik van ACE-remmers of ARB's

en de prognose van iMN-patiënten wordt aangetoond.^{22,23} Bij patiënten met primaire glomerulonefritis zijn aanvullende gunstige effecten van duale blokkade van het renine-angiotensine-aldosteron systeem (RAAS) -bestaande uit een ACE-remmer plus ARB- in vergelijking met een ACE-remmer of ARB als monotherapie, op het verlagen van de proteïnurie beschreven.^{24,25} Hoewel er geen gegevens zijn over de uitkomsten bij iMN-patiënten, zou volgens de auteurs van deze review duale RAAS-blokkade in een lage dosering een alternatieve behandeloptie kunnen vormen, indien monotherapie van een ACE-remmer of ARB in een hoge dosering niet wordt getolereerd. De KDIGO-richtlijn doet geen aanbevelingen over het combineren van een ACE-remmer en ARB bij iMN-patiënten.³ Er zijn geen evidente contra-indicaties voor het gebruik van duale RAAS-blokkade bij deze patiënten, omdat zij geen diabetes en geen significante cardiovasculaire ziekten hebben en over het algemeen een lagere leeftijd en ernstiger proteïnurie hebben in vergelijking met de deelnemers van de ONTARGET-studie. Het effect van een cholesterolverlagende behandeling op de cardiovasculaire uitkomsten bij iMN-patiënten is niet onderzocht in klinische studies. De meeste onderzoekers adviseren om bij patiënten met langdurige proteïnurie de hypercholesterolemie te behandelen vanwege het verhoogde cardiovasculaire risico. Bij patiënten met membraaneuze nefropathie moet een behandeling met antistollingsmedicatie worden overwogen. Patiënten met nefrotisch syndroom hebben met een groot risico op arteriële en veneuze trombo-embolische events. Dit risico is vooral hoog bij patiënten met membraaneuze nefropathie.²⁶ De afweging bij een individuele patient om al dan niet te starten met anti-coagulantia

is gebaseerd op het risico op trombose (toenemend vanaf een albumine lager dan 28 g/l) en het risico op bloedingen.

Immunosuppressieve behandeling

Omdat het vroegtijdig starten van immunosuppressiva onnodige schade zou kunnen veroorzaken bij patiënten die anders een spontane remissie zouden ontwikkelen, bestaat een dilemma over het starten van immunosuppressiva bij iMN-patiënten met nefrotisch syndroom. Idealiter zou deze behandeling beperkt moeten blijven tot de 50% van de patiënten met aanhoudende en progressieve ziekteactiviteit. In theorie zouden artsen dus gedurende 2-3 jaar na de diagnosestelling kunnen wachten en pas daarna bij patiënten die ernstig nefrotisch blijven of nierinsufficiëntie ontwikkelen, de beste voorspeller voor ESRD gedurende de follow-up, een behandeling starten. Deze strategie is om een aantal redenen controversieel: hierdoor blijft bij de patiënten lange tijd twijfel bestaan over de noodzaak voor een immunosuppressieve behandeling; het risico op complicaties, zoals trombo-embolieën, is het grootst gedurende de eerste periode van nefrotisch syndroom en het gebruik van immunosuppressiva bij patiënten met manifeste nierinsufficiëntie gaat gepaard met ernstige bijwerkingen. Bovendien kan het wachten op een spontane remissie nadelig zijn bij patiënten die niet in remissie gaan, vooral als de immunosuppressieve behandeling te lang wordt uitgesteld. Daarom is een nauwkeurige voorspelling van de progressie van de ziekte relevant.

Identificatie van patiënten met een slechte prognose

Er is uitgebreid gezocht naar meetmethoden om vroegtijdig een onderscheid te kunnen maken tussen iMN-patiënten met een gunstige en een slechte prognose.^{27,28} Hoewel histologische markers, geslacht, leeftijd, bloeddruk, complementspiegels in de urine en HLA-type allemaal invloed hebben op het voorspellen van de prognose, is geen van deze parameters betrouwbaar.²⁷ Daarentegen hebben een aanhoudende proteïnurie, de initiële creatinineklaring en verandering daarvan in de loop der tijd een redelijke voorspellende waarde.²⁹ Deze parameters zijn opgenomen in de Toronto Risk Score, die is ontwikkeld om het risico op ziekteprogressie bij individuele iMN-patiënten te berekenen.³⁰ De mate van $\beta 2$ -microglobuline- en IgG-excretie in de urine blijkt ook de prognose te kunnen voorspellen.³¹ De Toronto Risk Score en de excretie van laagmoleculaire eiwitten in de urine hebben allebei een voorspellende waarde van ongeveer 80%.³² Hoewel dit niveau van nauwkeurigheid redelijk is, is het onvoldoende om te dienen als leidraad voor de therapeutische beslissingen bij individuele iMN-patiënten. Herhaalde metingen van markers in de urine kunnen de voorspellende waarde verbeteren. Een herhaalde meting van $\beta 2$ -microglobuline in de urine bleek een negatief voorspellende waarde voor progressie van iMN van 100% en een positief voorspellende waarde van 89% te hebben.¹⁴ Hoewel deze bevindingen veelbelovend zijn, moeten ze nog worden gevalideerd. De anti-PLA2R antistof titer zou een weerspiegeling kunnen vormen van de ziekte-ernst bij patiënten met PLA2R-gerelateerde iMN. Er is een zwak, maar statistisch significant verband tussen de anti-PLA2R spie-



Nephrology

up-date

gel en de mate van proteïnurie gerapporteerd.^{33,34} Bij patiënten met PLA2R-gerelateerde iMN werd een afname van de proteïnurie voorafgegaan door het verdwijnen van circulerende anti-PLA2R antilichamen.^{35,36} Een spontane remissie trad minder vaak op bij patiënten die bij aanvang hoge antistof titers hadden (4 versus 38% in het hoogste versus de laagste tertiel).³³ Een afname van de proteïnurie kan onafhankelijk van anti-PLA2R antilichaamstatus optreden en in sommige gevallen kunnen anti-PLA2R antilichamen persisteren tijdens een partiële remissie.³⁵ Er is daarom prospectief onderzoek nodig om de prognostische waarde van anti-PLA2R antistof titers bij iMN-patiënten te bepalen. In de toekomst kan het bepalen van additionele autoantistoffen die een rol in de pathogenese van iMN spelen, nieuwe prognostische markers vormen voor patiënten bij wie geen anti-PLA2R antilichamen aanwezig zijn ten tijde van de diagnosestelling.

In afwezigheid van een perfecte prognostische marker voor iMN adviseert de KDIGO-richtlijn om een immunosuppressieve behandeling te overwegen bij patiënten met een nefrotisch syndroom en persistente proteïnurie, gedefinieerd als > 4 gram per dag gedurende 6 maanden in combinatie met de afwezigheid van een substantiele (> 50%) daling op een geoptimaliseerde conservatieve behandeling en/of een anderszins onverklaarbare toename van serum creatinine van $\geq 30\%$ gedurende de eerste 6-12 maanden na de diagnose en/of de aanwezigheid van ernstige, invaliderende of levensbedreigende symptomen die verband houden met het nefrotisch syndroom (*figuur 1*).³ Volgens de auteurs van deze review is deze definitie van persisterende proteïnurie nogal conservatief en wordt bij

sommige patiënten ten onrechte een groot risico op progressie vastgesteld.

Corticosteroiden

De evidence-based behandeling van iMN begon in 1979 met de publicatie van de eerste RCT bij patiënten met deze aandoening.³⁷ Deze studie vergeleek een 8 weken durende behandeling met een hoge dosering prednison monotherapie (125 mg om de dag) ($n=34$) en placebo ($n=32$). Hoewel behandeling met prednison leidde tot een significant afgenomen snelheid van de nierfunctie-achteruitgang, was er kritiek op de slechte renale uitkomsten in de placebogroep tijdens de korte follow-upperiode (gemiddeld 23 maanden). De twee daaropvolgende RCT's naar prednison monotherapie konden de gunstige effecten van prednison op de nierfunctie en proteïnurie niet bevestigen.^{38,39} Vanwege de toxiciteit op de lange termijn van hoge doseringen steroïden en de beschikbaarheid van nieuwe therapieën vormt dit geen behandelingsoptie voor iMN-patiënten. De KDIGO-richtlijn adviseert om corticosteroïd monotherapie niet te gebruiken als de initiële behandeling bij iMN-patiënten.³

Alkylerende middelen

De effectiviteit van alkylerende middelen bij iMN-patiënten met een middelgroot risico op ziekteprogressie (gemiddelde proteïnurie van circa 7 gram per 24 uur) is aangetoond met klasse A evidence. Twee RCT's toonden een duidelijk voordeel op de harde renale eindpunten bij patiënten die chloorambucil of cyclofosfamide kregen. In een landmark trial werden 81 patiënten met recent onstane iMN, nefrotisch syndroom en

een normale nierfunctie behandeld met conservatieve therapie of chloorambucil en corticosteroïden in een afwisselend schema gedurende 6 maanden.⁴⁰ In de actief behandelde groep hadden meer patiënten een remissie en dialysevrije overleving na 10 jaar dan in de controlegroep (respectievelijk 83 versus 38% en 92 versus 60%). Deze bevindingen hebben de weg vrijgemaakt voor de toepassing van immunosuppressiva bij iMN-patiënten. De gunstige effecten van alkylerende middelen werden bevestigd in een daarop volgende RCT, waarin iMN-patiënten met een normale nierfunctie en nefrotisch syndroom willekeurig ofwel een behandeling met cyclofosfamide (ter vervanging van chloorambucil) en steroïden ($n=47$), ofwel alleen conservatieve therapie ($n=46$) kregen.⁴¹ Wederom waren de percentages patiënten met een remissie en renale overleving hoger in de actief behandelde groep dan in de placebogroep. In de actief behandelde groep was er een remissie en 10-jaars dialysevrije overleving bij respectievelijk 72 en 89% van de deelnemers, terwijl dit in de controlegroep respectievelijk 35 en 65% was. Beide studies illustreren duidelijk het dilemma van klinici: hoewel de behandeling met alkylerende middelen effectief was, was de dialyse-vrije overleving na 10 jaar $\geq 60\%$ bij onbehandelde patiënten. Toepassing van deze behandelingsstrategie bij alle iMN-patiënten zou veel patiënten onnodig blootstellen aan de toxische bijwerkingen van alkylerende middelen. Daarom wordt in de KDIGO-richtlijn een restrictiever gebruik van deze middelen bij iMN-patiënten bepleit.³ Er is enig bewijs ter ondersteuning van de effectiviteit van een dergelijke restrictieve strategie. Twee kleine cohortstudies vonden een betere renale overleving bij iMN-patiënten met manifeste nierinsufficiëntie die

werden behandeld met chloorambucil of cyclofosfamide, in vergelijking met een historische controlegroep.^{42,43} De algemene effectiviteit van een restrictief beleid werd ook geëvalueerd in een cohort van 60 iMN-patiënten met nefrotisch syndroom.⁴⁴ In die studie werden immunosuppressiva alleen gestart bij patiënten met nierinsufficiëntie of een ernstig, langdurig nefrotisch syndroom. Gedurende de follow-upperiode van 66 maanden ontwikkelden 22 patiënten (37%) een spontane remissie en 33 patiënten (48%) kregen immunosuppressiva. Na 7 jaar leefden alle patiënten nog; de renale overleving was 88%. Aldus resulteert een restrictieve behandeling in gunstige uitkomsten op de lange termijn, terwijl hiermee bij ongeveer de helft van de patiënten een onnodige blootstelling aan toxische therapieën vermeden kon worden. Aanvullend bewijs dat een restrictieve behandelstrategie de uitkomsten bij iMN-patiënten verbetert, werd geleverd door een epidemiologische studie uit Nederland, die toonde dat bij iMN-patiënten de incidentie van ESRD met 75% daalde na de invoering van een restrictieve behandeling met cyclofosfamide, terwijl de incidentie van ESRD onveranderd bleef in regio's, waar een dergelijke behandeling niet regelmatig werd gebruikt.⁴⁵ Een van de meest gevreesde bijwerkingen van alkylerende middelen is het ontstaan van een maligniteit. Het gebruik van cyclofosfamide gaat gepaard met een aanzienlijk risico op maligniteiten, waarbij een verband bestaat met de cumulatieve dosis.⁴⁶⁻⁴⁸ In een studie bij patiënten met de ziekte van Wegener ($n=293$) was de kans op een maligniteit niet toegenomen bij patiënten die geen cyclofosfamide of cyclofosfamide in een cumulatieve dosis van ≤ 36 gram hadden gekregen.⁴⁹ Het risico op leukemie en blaaskanker was wel

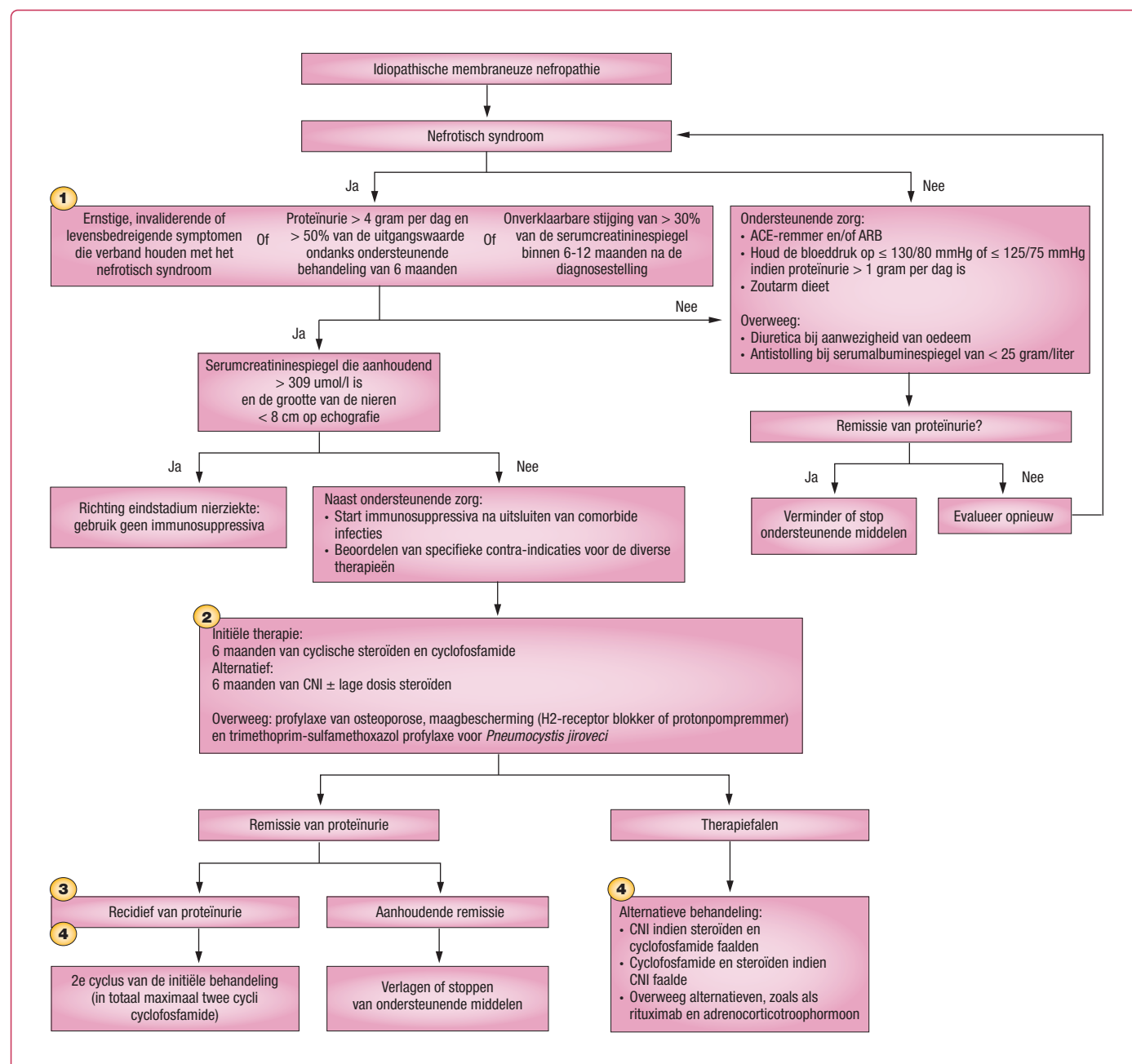
verhoogd bij patiënten die een cumulatieve dosis van > 36 gram kregen. Daarom is cyclofosfamide van beperkt nut bij behandeling van frequente recidieven. Een andere bijwerking van alkylerende middelen

is onvruchtbaarheid. Het risico op ovarieel falen is afhankelijk van de cumulatieve dosis en leeftijd van de patiënt. Bij vrouwelijke patiënten van elke leeftijd die een cumulatieve dosis van 10-15 gram cyclofosfamide

de kregen, werd amenorroe gemeld.⁵⁰⁻⁵² Bij mannelijke patiënten kunnen doseringen cyclofosfamide van > 7,5 g/m² resulteren in permanente oligospermie.^{53,54} De auteurs van deze review adviseren

om het gebruik van cyclofosfamide bij jonge patiënten te beperken tot 2,5 mg/kg/dag gedurende 8 weken of 1,5 mg/kg/dag gedurende 12 weken (totale dosis van circa 10 gram).

Figuur 1. Behandelalgoritme voor membraneuze nefropathie op basis van KDIGO-richtlijn uit 2012.³ Afkortingen: ACE, angiotensine-converting-enzym; ARB, angiotensine-II-receptor blokker; CNI, calcineurineremmer.





Nephrology

up-date

Antimetabolieten

De antimetabolieten azathioprine en mycophenolaatmofetil (MMF) zijn met succes gebruikt ter vervanging voor cyclofosfamide bij patiënten met lupus nefritis en vasculitis^{55,56} en zijn ook gebruikt ter behandeling van iMN-patiënten. Verschillende studies, waaronder een kleine RCT, konden geen algeheel voordeel van behandeling met azathioprine bij iMN-patiënten vinden.^{57,58} Echter, deze studies includeerden patiënten met een normale nierfunctie en het aantal events was laag, zodat een gunstig effect van dat middel niet volledig kan worden uitgesloten. MMF is een relatief nieuw immunosuppressivum met milde bijwerkingen vergeleken met cyclofosfamide. Initiële casereports en kleine cohortstudies ondersteunden de effectiviteit van MMF bij iMN-patiënten.⁵⁹ De resultaten van een RCT waarin MMF monotherapie werd vergeleken met placebo bij 36 iMN-patiënten waren echter teleurstellend, omdat de kans op remissie in beide groepen niet significant verschillend was (circa 37%).⁶⁰ Ook een tweede studie naar MMF monotherapie vond niet dat dit geneesmiddel een remissie kon induceren bij iMN-patiënten.⁶¹ Sommige gegevens wijzen erop dat MMF effectiever kan zijn in het induceren van een remissie bij iMN-patiënten in geval van combinatietherapie met steroïden. In een prospectieve studie met 32 iMN-patiënten met een hoog risico en bewezen nierinsufficiëntie leidden MMF (2 gram per dag) en steroïden gedurende 12 maanden niet tot verschillende initiële responspercentages in vergelijking met historische controles die werden behandeld met cyclofosfamide (cumulatieve remissie na 12 maanden van respectievelijk 66 en 72%).⁶² Hoewel deze gegevens erop wijzen dat MMF in combinatie met hoge doses corticosteroïden effectief

is in het induceren van remissie van iMN, blijft er enige bezorgdheid bestaan. In verschillende studies werd een grotere kans op een primaire non-respons bij behandeling met MMF in vergelijking met cyclofosfamide gevonden.^{62,63} Bovendien was er een grote recidiefkans na behandeling met MMF. In het genoemde Nederlandse onderzoek was het cumulatieve recidiefkans 2 jaar na het einde van de behandeling 70% in de MMF-groep vergeleken met 20% in de cyclofosfamide-groep.⁶²

Samengevat ontbreekt er een consistent bewijs dat azathioprine een gunstige effect heeft op de renale uitkomsten bij iMN-patiënten. Monotherapie met MMF is niet effectief in het induceren van een remissie bij deze patiënten. Hoewel MMF in combinatie met steroïden effectief is in het induceren van remissie van iMN, ontbreken gegevens over de harde renale eindpunten. Omdat er een grote kans op een recidief bestaat, moet de behandeling waarschijnlijk worden voortgezet gedurende een lange periode. Daarom wordt in lijn met de KDIGO-richtlijn niet geadviseerd om antimetabolieten te gebruiken bij de initiële behandeling van iMN.³

Calcineurineremmers

Calcineurineremmers (CNI's) worden op grote schaal gebruikt bij iMN-patiënten. Hoewel de antiproteïnurische effecten van CNI's uitgebreid zijn gedocumenteerd, blijft het exacte werkingsmechanisme onduidelijk. Aangezien CNI's geen directe invloed op de productie van antistoffen hebben, werden hun antiproteïnurische effecten aanvankelijk toegeschreven aan een afgenomen glomerulaire perfusie en veranderd functioneren van T-lymfocyten.⁶⁴ CNI's zouden ook een direct effect op het functio-

neren van podocyten kunnen hebben.⁶⁵ Bovendien vormt de interacties tussen T- en B-lymfocyten een belangrijk onderdeel van de regulatie van het immuunsysteem. Via dit mechanisme zouden CNI's de productie van antilichamen kunnen moduleren.

Vele klinische studies hebben de effecten van CNI's geëvalueerd bij iMN-patiënten. De meeste studies waren ongecontroleerd, hadden een vrij korte follow-upduur en toonden weinig gegevens over de harde renale eindpunten. In de eerste kleine RCT, waarin negen patiënten met progressieve iMN werden behandeld met ciclosporine monotherapie (3,5 mg/kg/dag gedurende 12 maanden) en acht patiënten placebo kregen, leidde ciclosporine tot een significante daling van de proteïnurie en verminderde afname van de eGFR.⁶⁶ Een tweede RCT omvatte 51 patiënten met steroïdresistente iMN, nefrotisch-range proteïnurie en een normale nierfunctie. Ze kregen willekeurig een behandeling met ciclosporine 3,5 mg/kg/dag en prednison 0,15 mg/kg/dag (n=28) of alleen prednison (n=23) gedurende 26 weken.⁶⁷ Na een follow-upduur van 26 weken was in de ciclosporinegroep significant vaker een remissie opgetreden dan in de controlegroep (75 versus 22%; p<0,001). Bij de meeste patiënten bleek de remissie echter niet te persisteren, waarbij bij bijna 50% van de patiënten binnen 12 maanden na het einde van ciclosporinetherapie een recidief optrad. Een verdubbeling van de serum creatininespiegel werd waargenomen bij 7% van de actief behandelde patiënten en bij 9% in de controlegroep. Verder bewijs dat monotherapie met een CNI effectief is in het induceren van een remissie bij patiënten met membraneuze nefropathie kwam van een Spaanse multicenter RCT, waarin de effectiviteit van tacrolimus (n=25) werd vergeleken met die van

standaardtherapie (n=23).⁶⁸ Tacrolimus werd gestart in een dosering van 0,05 mg/kg/dag, die werd aangepast om een dalspiegel van 3-5 ng/ml te bereiken (5-8 ng/ml, indien na 2 maanden geen remissie werd bereikt). Hoewel de kans op een remissie na een follow-upduur van 18 maanden hoog was (76% bij tacrolimus versus 30% in de controlegroep), ontwikkelde bijna 50% van de behandelde patiënten binnen 18 maanden na het staken van de tacrolimus een recidief. Hoge recidiefkansen bij gebruik van CNI's zijn gemeld in de meeste studies met een voldoende lange follow-upduur. Deze recidieven zijn niet onschuldig, aangezien het optreden van meerdere recidieven gecorreleerd is aan een verdubbeling van de serum creatininespiegel en het ontstaan van ESRD.⁶⁹

Hoewel CNI's een effectieve behandeling zijn voor het induceren van een remissie bij de meerderheid van iMN-patiënten met nefrotisch syndroom, ontstaat regelmatig een recidief na het staken van de behandeling. Daarom is het noodzakelijk om de behandeling gedurende vele jaren voort te zetten. Het gebrek aan gegevens over de renale uitkomsten is een grote beperking en renale toxiciteit vormt een punt van zorg. Tot op heden zijn er geen RCT's uitgevoerd met een vergelijking van de ernstige bijwerkingen van CNI's en alkyliserende middelen bij gebruik als initiële behandeling van iMN. Formele studies met voldoende lange follow-upduur op de harde renale eindpunten zijn dringend nodig. Ondanks het gebrek aan gegevens en in lijn met de KDIGO-richtlijn³ gelden CNI's als een alternatieve initiële behandeloptie voor iMN-patiënten die geen behandeling met alkyliserende middelen verdragen.

Rituximab

Het chimere anti-CD20 monoklonale antilichaam rituximab wordt nu al meer dan een decennium gebruikt ter behandeling van iMN-patiënten. Omdat iMN wordt beschouwd als een antistofgedreven auto-immuunziekte, bestaat er zeker een rationale voor behandeling met rituximab. In de komende jaren worden de resultaten van RCT's naar rituximab bij iMN-patiënten verwacht. Er loopt momenteel een RCT naar de vergelijking van rituximab en ciclosporine naar de harde renale eindpunten bij iMN-patiënten.⁷⁰ De gegevens uit verschillende cohortstudies zijn reeds beschikbaar. Na de eerste pilot studie in 8 patiënten (ref Remuzzi, nr 95 in originele stuk), toonde een daarop volgende case series met 35 patiënten die werden behandeld met rituximab remissie percentages van 50 en 80% na respectievelijk 1 en 2 jaar (ref. Fervenza, nr 96 en 97 in originele stuk). In een recente studie werd het immunologisch effect van rituximab fraai aangetoond: anti-PLA2R antistoffen verdwenen aansluitend op behandeling met Rituximab in 17 van de 25 patiënten (68%). Een daling in antistof titer ging vooraf aan een daling van proteïnurie en het verdwijnen van de antistoffen was geassocieerd met een hoger aantal remissies (ref Beck nr 51 in originele stuk). Behandeling met rituximab zou daarnaast kunnen leiden tot het succesvol staken van CNI's bij CNI-afhankelijke patiënten met membraaneuze nefropathie. In een studie met 13 patiënten met ≥ 4 eerdere CNI-responsieve recidieven van nefrotisch proteïnurie was het door een behandeling met rituximab (375 mg/m², 4 giften) bij alle patiënten mogelijk om de CNI's met succes te staken.⁷¹ Bovendien ging het staken van CNI na het starten van rituximab gepaard met een verbeterde eGFR en een

verdere reductie van de proteïnurie. Drie patiënten hadden een recidief gedurende de gemiddelde follow-upperiode van 35 maanden, maar werden met succes behandeld met een tweede behandelcyclus van rituximab. Noemenswaardig is dat meerdere studies toonden dat rituximab een remissie van iMN induceerde bij patiënten die faalden op eerdere behandelingen.⁷²⁻⁷⁴ Deze gegevens en het gunstige bijwerkingenprofiel vormen een ondersteuning voor het gebruik van rituximab als rescue-therapie bij patiënten die reeds blootgesteld zijn geweest aan de toxiciteit van andere immunosuppressiva. Er ontbreekt echter evidence voor de effectiviteit van rituximab bij patiënten met een lage GFR (< 45 ml/min). Samenvattend gaat rituximab gepaard met een grote kans op remissie en milde bijwerkingen. De recidiefkans is vrij laag en vergelijkbaar met die van cyclofosfamide. Een B-cel-getitreerd behandelingschema lijkt het meest kosteneffectief. Totdat de langverwachte resultaten van komende RCT's met harde renale eindpunten beschikbaar komen, adviseren de auteurs van deze review om bij iMN-patiënten rituximab alleen te gebruiken als tweede- of derdelijns behandeloptie. De KDIGO-richtlijn noemt rituximab niet als behandelingsoptie voor iMN-patiënten, maar stelt wel dat er behoefte is aan klinische trials naar dit middel bij deze patiënten.³

Adrenocorticotroop hormoon

Verscheidene studies hebben een afname van de proteïnurie bij iMN-patiënten gevonden in respons op behandeling met synthetische adrenocorticotroop hormoon (ACTH).^{75,76} In overeenstemming met de hypothese dat dit middel werkt via directe

renale mechanismen, leidt een behandeling met een melanocortine-receptoragonist tot een afname van de proteïnurie en oxidatieve stress en verbeterde morfologie van de podocyten bij ratten met passieve Heymann's nefritis. Bij iMN-patiënten kan ACTH vergelijkbare gunstige effecten uitoefenen door activatie van de melanocortinereceptor MCR1 op de podocyt.⁷⁷ Een RCT toonde dat synthetisch ACTH even effectief was in het induceren van een remissie van iMN als een gecombineerd behandeling met een alkyliserend middel en steroïden en gepaard ging met zeer weinig bijwerkingen.⁷⁸ Een retrospectieve casiserie toonde een remissie percentage van 82% bij 11 iMN-patiënten met therapiefalen op eerdere immunosuppressiva die werden behandeld met ACTHAR gel, een gezuiverde vorm van ACTH, verkregen uit varkenshypofyse.⁷⁹ Een daaropvolgende prospectieve open-label studie includeerde vijf iMN-patiënten met een eGFR van < 45 ml/min die resistent waren voor eerdere immunosuppressiva. Bij drie van deze patiënten leidde de ACTH-gel tot een immunologische remissie, d.w.z. het verdwijnen van anti-PLA2R antilichamen, wat gepaard ging met een klinische remissie bij twee patiënten.⁸⁰ Hoewel ACTH veelbelovend is ter behandeling van iMN-patiënten, ontbreekt het bewijs voor de effectiviteit in het verbeteren van de renale uitkomsten op de lange termijn, aangezien geen van de huidige studies een voldoende lange follow-upduur had. Bovendien is ACTH-gel zeer kostbaar. Daarom adviseren de auteurs van deze review om ACTH niet te gebruiken voor de initiële behandeling van iMN. De KDIGO-richtlijn stelt dat, totdat krachtiger RCT's zijn uitgevoerd, er geen aanbevelingen kunnen worden gedaan met betrekking tot het gebruik van ACTH bij iMN-patiënten.³

Preventie van bijwerkingen

Veel immunosuppressiva gaan gepaard met bijwerkingen. De huidige richtlijnen adviseren of wijzen op de mogelijkheid van profylactische maatregelen om het risico van deze nadelige effecten te verminderen. In geval van behandeling met hoge doses steroïden gedurende > 3 maanden moet conform de huidige richtlijnen³ osteoporoseprofylaxe worden gestart. Volgens de auteurs van deze review moet maagbescherming met behulp van H2-receptor blokkers of protonpompremmers worden gegeven. Bovendien moet een profylactische behandeling van *Pneumocystis jiroveci* met trimethoprim-sulfamethoxazol (of een alternatief in geval van allergie) worden overwogen bij alle patiënten die alkyliserende middelen en rituximab krijgen.

Conclusies

Sinds enkele decennia is er een heftig debat over de behandeling van iMN. Sommige artsen twijfelen nog steeds aan de effectiviteit van de gevestigde immunosuppressiva. Echter, de KDIGO-richtlijn uit 2012³ weerspiegelt het gevoel dat er een grote vooruitgang is geboekt bij de behandeling van iMN. We kunnen tegenwoordig gebruik maken van klinische criteria om patiënten die immunosuppressiva nodig hebben te identificeren. Bovendien zijn er de laatste jaren verschillende behandelopties beschikbaar gekomen. In lijn met de KDIGO-richtlijn adviseren de auteurs van deze review voor een behandeling met cyclofosfamide in combinatie met steroïden als initiële behandeling van iMN-patiënten. Uiteraard zijn er nog steeds veel openstaande vragen en moeten de risico's en voordelen van elke



Nephrology

up-date

behandeling overwogen worden bij de besluitvorming over de behandeling van elke individuele patiënt. Immunosuppressiva kennen weliswaar bijwerkingen, maar ze kunnen de duur van het nefrotisch syndroom, dat gepaard gaat met een verhoogd risico op infecties, trombose, cardiovasculaire events en uiteindelijk progressief nierfalen, verminderen. De identificatie van PLA2R als belangrijk antigeen bij iMN-patiënten zou in de nabije toekomst de diagnostiek en behandeling kunnen veranderen. Er is nader onderzoek nodig naar het optimaliseren van de behandeling op basis van de anti-PLA2R antistoftiters. Ongeveer 30% van de iMN-patiënten is anti-PLA2R-negatief en de zoektocht naar andere autoantistoffen gaat verder.⁸¹ De belangrijkste les van de KDIGO-richtlijn is de noodzaak voor verdere RCT's met immunosuppressiva bij patiënten met glomerulaire ziekten.³ Er is een wereldwijde samenwerking nodig om hierin aanzienlijke verbeteringen mogelijk te maken.

Bron: Dit artikel is een bewerking van een publicatie in *Nature Reviews Nephrology*.

(Hofstra JM, Fervenza FC, Wetzels JF. Treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Nat Rev Nephrol*. 2013;9:443-58).

Literatuur

- McQuarrie, E. P., Mackinnon, B., Stewart, G. A., Geddes, C. C. Membranous nephropathy remains the commonest primary cause of nephrotic syndrome in a northern European Caucasian population. *Nephrol. Dial. Transplant.* 25, 1009–1010 (2010).
- Glasscock, R. J. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (Suppl. 1) 64–71 (1992).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int. Suppl.* 2, 186–197 (2012).
- Beck, L. H. et al. M type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 361, 11–21 (2009).
- Hofstra, J. M. & Wetzels, J. F. Management of patients with membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 6–9 (2012).
- Ohtani, H. et al. Distribution of glomerular IgG subclass deposits in malignancy-associated membranous nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 574–579 (2004).
- Qu, Z. et al. Absence of glomerular IgG4 deposition in patients with membranous nephropathy may indicate malignancy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 27, 1931–1937 (2012).
- Song, Y. S., Min, K. W., Kim, J. H., Kim, G. H. & Park, M. H. Differential diagnosis of lupus and primary membranous nephropathies by IgG subclass analysis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1947–1955 (2012).
- Lefaucheur, C. et al. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int.* 70, 1510–1517 (2006).
- Qin, W. et al. Anti-phospholipase A2 receptor antibody in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 1137–1143 (2011).
- Hladunewich, M. A., Troyanov, S., Calafati, J. & Cattran, D. C. The natural history of the non-nephrotic membranous nephropathy patient. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 1417–1422 (2009).
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int. Suppl.* 3, 1–150 (2013).
- Polanco, N. et al. Spontaneous remission of nephrotic syndrome in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 697–704 (2010).
- van den Brand, J. A., Hofstra, J. M. & Wetzels, J. F. Low molecular weight proteins as prognostic markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 2846–2853 (2011).
- Deegens, J. K. & Wetzels, J. F. Diagnosis and treatment of primary glomerular diseases. *Membranous nephropathy, focal segmental glomerulosclerosis and IgA nephropathy.* *Minerva Urol. Nefrol.* 57, 211–236 (2005).
- The GISEN group (Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia). Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. *Lancet* 349, 1857–1863 (1997).
- Brenner, B. M. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with diabetes type 2 and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345, 861–869 (2001).
- Gansevoort, R. T., Heeg, J. E., Vriesendorp, R., de, Z. D. & de Jong, P. E. Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (Suppl. 1), 91–96 (1992).
- Ruggenti, P. et al. ACE inhibition improves glomerular size selectivity in patients with idiopathic membranous nephropathy and persistent nephrotic syndrome. *Am. J. Kidney Dis.* 35, 381–391 (2000).
- Ambalavanan, S., Fauvel, J. P., Sibley, R. K., Myers, B. D. Mechanism of the antiproteinuric effect of cyclosporine in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 290–298 (1996).
- Schoolwerth, A. C. et al. Renal considerations in angiotensin converting enzyme inhibitor therapy: a statement for healthcare professionals from the Council on the Kidney in Cardiovascular Disease and the Council for High Blood Pressure Research of the American Heart Association. *Circulation* 104, 1985–1991 (2001).
- du Buf-Vereijken, P. W., Branten, A. J. & Wetzels, J. F. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am. J. Kidney Dis.* 46, 1012–1029 (2005).
- Troyanov, S., Wall, C. A., Miller, J. A., Scholey, J. W. & Cattran, D. C. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int.* 66, 1199–1205 (2004).
- Rutkowski, P. et al. Low-dose dual blockade of the renin-angiotensin system in patients with primary glomerulonephritis. *Am. J. Kidney Dis.* 43, 260–268 (2004).
- Luno, J. et al. Effects of dual blockade of the renin-angiotensin system in primary proteinuric nephropathies. *Kidney Int. Suppl.* 82, S47–S52 (2002).
- Barbour, S. J. et al. Disease-specific risk of venous thromboembolic events is increased in idiopathic glomerulonephritis. *Kidney Int.* 81, 190–195 (2012).
- Reichert, L. J., Koene, R. A. & Wetzels, J. F. Prognostic factors in idiopathic membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 31, 1–11 (1998).
- Praga, M. & Rojas-Rivera, J. Glomerular disease: predicting outcomes in idiopathic membranous nephropathy. *Nat. Rev. Nephrol.* 8, 496–498 (2012).
- Pei, Y., Cattran, D. & Greenwood, C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int.* 42, 960–966 (1992).
- Cattran, D. C. et al. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int.* 51, 901–907 (1997).
- Branten, A. J. et al. Urinary excretion of β 2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J. Am. Soc. Nephrol.* 16, 169–174 (2005).
- van den Brand, J. A., Hofstra, J. M. & Wetzels, J. F. Prognostic value of risk score and urinary markers in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 7, 1242–1248 (2012).
- Hofstra, J. M. et al. Antiphospholipase A2 receptor antibody titer and subclass in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 1735–1743 (2012).



Nephrology

up-date

34. Kanigicherla, D. et al. Anti-PLA2R antibodies measured by ELISA predict long-term outcome in a prevalent population of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 83, 940–948 (2013).
35. Hofstra, J. M., Beck, L. H. Jr, Beck, D. M., Wetzels, J. F. & Salant, D. J. Anti-phospholipase A2 receptor antibodies correlate with clinical status in idiopathic membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 6, 1286–1291 (2011).
36. Beck, L. H. et al. Rituximab-induced depletion of anti-PLA2R autoantibodies predicts response in membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 22, 1543–1550 (2011).
37. [No authors listed] A controlled study of short-term prednisone treatment in adults with membranous nephropathy. Collaborative Study of the Adult Idiopathic Nephrotic Syndrome. *N. Engl. J. Med.* 301, 1301–1306 (1979).
38. Cattran, D. C. et al. A randomized controlled trial of prednisone in patients with idiopathic membranous nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 320, 210–215 (1989).
39. Cameron, J. S., Healy, M. J. & Adu, D. The Medical Research Council trial of short-term high-dose alternate day prednisolone in idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in adults. The MRC Glomerulonephritis Working Party. *Q. J. Med.* 74, 133–156 (1990).
40. Ponticelli, C. et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int.* 48, 1600–1604 (1995).
41. Jha, V. et al. A randomized, controlled trial of steroids and cyclophosphamide in adults with nephrotic syndrome caused by idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 18, 1899–1904 (2007).
42. Torres, A. et al. Conservative versus immunosuppressive treatment of patients with idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 61, 219–227 (2002).
43. du Buf-Vereijken, P. W., Branten, A. J., Wetzels, J. F. & Membranous Nephropathy Study Group. Cytotoxic therapy for membranous nephropathy and renal insufficiency: improved renal survival but high relapse rate. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 1142–1148 (2004).
44. du Buf-Vereijken, P. W. et al. Restrictive use of immunosuppressive treatment in patients with idiopathic membranous nephropathy: high renal survival in a large patient cohort. *Q. J. Med.* 97, 353–360 (2004).
45. Hofstra, J. M. & Wetzels, J. F. Introduction of a cyclophosphamide-based treatment strategy and the risk of ESRD in patients with idiopathic membranous nephropathy: a nationwide survey in the Netherlands. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 3534–3538 (2008).
46. Baltus, J. A., Boersma, J. W., Hartman, A. P. & Vandenbroucke, J. P. The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann. Rheum. Dis.* 42, 368–373 (1983).
47. Knight, A., Askling, J., Granath, F., Sparen, P. & Ekblom, A. Urinary bladder cancer in Wegener's granulomatosis: risks and relation to cyclophosphamide. *Ann. Rheum. Dis.* 63, 1307–1311 (2004).
48. Plotz, P. H. et al. Bladder complications in patients receiving cyclophosphamide for systemic lupus erythematosus or rheumatoid arthritis. *Ann. Int. Med.* 91, 221–223 (1979).
49. Faurschou, M. et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J. Rheumatol.* 35, 100–105 (2008).
50. Mok, C. C., Lau, C. S. & Wong, R. W. Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. *Arthritis Rheum.* 41, 831–837 (1998).
51. Pendse, S., Ginsburg, E. & Singh, A. K. Strategies for preservation of ovarian and testicular function after immunosuppression. *Am. J. Kidney Dis.* 43, 772–781 (2004).
52. Ioannidis, J. P., Katsifis, G. E., Tzioufas, A. G. & Moutsopoulos, H. M. Predictors of sustained amenorrhea from pulsed intravenous cyclophosphamide in premenopausal women with systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 29, 2129–2135 (2002).
53. Meistrich, M. L., Parchuri, N., Wilson, G., Kurdoglu, B. & Kangasniemi, M. Hormonal protection from cyclophosphamide-induced inactivation of rat stem spermatogonia. *J. Androl.* 16, 334–341 (1995).
54. Wetzels, J. F. Cyclophosphamide-induced gonadal toxicity: a treatment dilemma in patients with lupus nephritis? *Neth. J. Med.* 62, 347–352 (2004).
55. Appel, G. B. et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 20, 1103–1112 (2009).
56. Jayne, D. et al. A randomized trial of maintenance therapy for vasculitis associated with antineutrophil cytoplasmic autoantibodies. *N. Engl. J. Med.* 349, 36–44 (2003).
57. Western Canadian Glomerulonephritis Study Group. Controlled trial of azathioprine in the nephrotic syndrome secondary to idiopathic membranous glomerulonephritis. *Can. Med. Assoc. J.* 115, 1209–1210 (1976).
58. Ahuja, M., Goumenos, D., Shortland, J. R., Gerakis, A. & Brown, C. B. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy? *Am. J. Kidney Dis.* 34, 521–529 (1999).
59. Choi, M. J. et al. Mycophenolate treatment for primary glomerular disease. *Kidney Int.* 61, 1098–1114 (2002).
60. Dussol, B. et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1 year randomized controlled trial. *Am. J. Kidney Dis.* 52, 699–705 (2008).
61. Miller, G., Zimmerman, R. III, Radhakrishnan, J. & Appel, G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 36, 250–256 (2000).
62. Branten, A. J., du Buf-Vereijken, P. W., Vervloet, M. & Wetzels, J. F. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am. J. Kidney Dis.* 50, 248–256 (2007).
63. Senthil Nayagam, L. et al. Mycophenolate mofetil or standard therapy for membranous nephropathy and focal segmental glomerulosclerosis: a pilot study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 23, 1926–1930 (2008).
64. Meyrier, A. Antiproteinuric and immunological effects of cyclosporin A in the treatment of glo-

- merular diseases. *Nephrol. Dial. Transplant.* 7 (Suppl. 1), 80–84 (1992).
65. Faul, C. et al. The actin cytoskeleton of kidney podocytes is a direct target of the antiproteinuric effect of cyclosporine A. *Nat. Med.* 14, 931–938 (2008).
66. Cattran, D. C. et al. A controlled trial of cyclosporine in patients with progressive membranous nephropathy. Canadian Glomerulonephritis Study Group. *Kidney Int.* 47, 1130–1135 (1995).
67. Cattran, D. C. et al. Cyclosporine in patients with steroid-resistant membranous nephropathy: a randomized trial. *Kidney Int.* 59, 1484–1490 (2001).
68. Praga, M., Barrio, V., Juárez, G. F., Luño, J. & Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int.* 71, 924–930 (2007).
69. Kalliakmani, P., Koutroulia, E., Sotsiou, F., Vlachojannis, J. G. & Goumenos, D. S. Benefit and cost from the long-term use of cyclosporine A in idiopathic membranous nephropathy. *Nephrology* 15, 762–767 (2010).
70. US National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01180036?term=NCT01180036&rank=1> (2013).
71. Segarra, A. et al. Successful treatment of membranous glomerulonephritis with rituximab in calcineurin inhibitor-dependent patients. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 4, 1083–1088 (2009).
72. Remuzzi, G. et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 360, 923–924 (2002).
73. Fervenza, F. C. et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int.* 73, 117–125 (2008).
74. Ruggenti, P. et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 23, 1416–1425 (2012).
75. Berg, A. L., Nilsson-Ehle, P. & Arnadottir, M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int.* 56, 1534–1543 (1999).
76. Berg, A. L. & Arnadottir, M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol. Dial. Transplant.* 19, 1305–1307 (2004).
77. Lindskog, A. M. et al. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J. Am. Soc. Nephrol.* 21, 1290–1298 (2010).
78. Ponticelli, C. et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus a cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 47, 233–240 (2006).
79. Bomback, A. S. et al. Treatment of nephrotic syndrome with adrenocorticotrophic hormone (ACTH) gel. *Drug Des. Devel. Ther.* 5, 147–153 (2011).
80. Bomback, A. S. et al. Treatment of resistant glomerular diseases with adrenocorticotrophic hormone gel: a prospective trial. *Am. J. Nephrol.* 36, 58–67 (2012).
81. Murtas, C. et al. Coexistence of different circulating anti-podocyte antibodies in membranous nephropathy. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 27, 1394–1400 (2012).

