

APPLICAZIONE DELLE LINEE-GUIDA NELLA REALTÀ CLINICA: INDAGINE MULTICENTRICA SUL TRATTAMENTO DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IN PIEMONTE

Cristiana Rollino¹, Rosanna Coppo², Franca Giacchino³, Silvana Savoldi⁴, Marco Manganaro⁵, Alessandro Amore², Loredana Colla⁶, Michela Ferro¹, Giovanni Demicheli⁵, Silvia Berutti⁷, Manuel Burdese⁶, Giuseppe Paternoster⁸, Raffaella Cravero⁹, Luisa Benozzi¹⁰, Giuseppe Vagelli¹¹, Alessandra Messuerotti¹², Carolina Licata⁴, Serena Bainotti¹³, Rosaria Rita Patti³, Marco Quaglia¹⁴, Luigia Costantini¹⁵, Piero Stratta¹⁴, Giuseppe Segoloni⁶ per il "Gruppo Piemontese di Nefrologia Clinica"

¹Nefrologia e Dialisi, Ospedale "S.G. Bosco", Torino

²Nefrologia e Dialisi, Ospedale Infantile "Regina Margherita", Torino

³Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Ivrea, Ivrea (TO)

⁴Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cirié, Cirié (TO)

⁵Nefrologia e Dialisi, A.O. "Santi Antonio e Biagio e Cesare Arrigo", Alessandria

⁶Nefrologia e Dialisi, AOU S. Giovanni Battista - Università degli Studi, Torino

⁷Nefrologia e Dialisi, Ospedale "Mauriziano Umberto I", Torino

⁸Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Aosta, Aosta

⁹Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Biella, Biella

¹⁰Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Borgomanero, Borgomanero (NO)

¹¹Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Casale, Casale (TO)

¹²Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Chivasso, Chivasso (TO)

¹³Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Cuneo, Cuneo

¹⁴Nefrologia e Trapianto Renale, A.O.U. "Maggiore della Carità", Novara, Università del Piemonte Orientale

¹⁵Nefrologia e Dialisi, Ospedale di Vercelli, Vercelli

Application of the Guidelines into clinical practice: A multicenter analysis of the treatment of membranous glomerulonephritis in Piedmont

The treatment of membranous glomerulonephritis (MGN) is controversial, especially in cases of no response to first-line treatment or multiple relapses. The Clinical Nephrology Group of Piedmont carried out a multicenter analysis of the treatment of patients affected by MGN in 15 nephrology units in Piedmont. The first treatment is usually started after a waiting period of 3-6 months in case of proteinuria in the nephrotic range but normal or slightly impaired renal function. A history of cancer, the presence of infectious disease, and secondary forms of MGN are criteria for exclusion from treatment. As first-line treatment, Piedmont nephrologists prescribe corticosteroids alternated with immunosuppressive drugs, generally preferring cyclophosphamide to chlorambucil. Only one nephrology unit uses cyclosporin A (CyA) as the first choice. In case of no response to treatment, a second therapeutic approach is undertaken after 2-12 months. Second-line treatment consists of CyA if immunosuppressive drugs were given before, and corticosteroids/ immunosuppressive drugs if CyA was the first treatment. A further choice may be ACTH or rituximab. In case of multiple relapses the treatment options are the same but previous immunosuppressive treatment, patient age, and the duration of kidney disease with a greater probability of renal failure and progression towards sclerosis require careful attention. Concern has been expressed regarding the potentially severe side effects of ACTH including myopathy, cataract and diabetes. In conclusion, the applied therapeutic approaches in Piedmont reflect the difficulty reported in the literature in identifying simple recommendations. ACTH and rituximab are increasingly preferred for the treatment of MGN and there is a need for prospective studies to determine the best protocol for rituximab and the safety profile of ACTH.

Conflict of interest: None

KEY WORDS:

Audit,
Membranous
glomerulo-
nephritis,
Guidelines,
Treatment,
Outcome

PAROLE CHIAVE:

Audit,
Evoluzione,
Glomerulonefrite
membranosa,
Linee Guida,
Trattamento

✉ Indirizzo degli Autori:

Dr.ssa Cristiana Rollino
Nefrologia
Ospedale S.G. Bosco
Piazza Donatore di Sangue 3
10154 Torino
e-mail: cristiana.rollino@libero.it

IL GRUPPO PIEMONTESE DI NEFROLOGIA CLINICA

Nel Marzo 2008 è stato costituito in Piemonte un gruppo di studio dedicato alla clinica nefrologica, il "Gruppo Piemontese di Nefrologia Clinica" nell'ambito della Sezione Piemontese della Società Italiana di Nefrologia.

Le finalità di un gruppo di studio regionale sono numerose, tra cui la possibilità di coordinare studi multicentrici prospettici e di confrontare l'attività di diversi centri, paragonando l'approccio diagnostico e terapeutico in atto e le molte sfaccettature che si presentano nella clinica nefrologica.

Nelle riunioni effettuate nel 2009 sono quindi state avanzate alcune proposte di lavoro, tra cui l'utilizzo del Rituximab nelle vasculiti, nella nefrite lupica e nella glomerulopatia membranosa, l'analisi delle caratteristiche dei pazienti con glomerulonefrite a depositi mesangiali di IgA con inattività clinico-urinaria. Si è poi data enfasi all'utilità di indagini multicentriche sul trattamento di alcune nefropatie.

Poiché la glomerulonefrite (GN) membranosa (GNM) è tra le nefropatie più frequenti nella popolazione adulta e poiché gli approcci terapeutici consigliati dalla letteratura, soprattutto in caso di non risposta al primo trattamento o di recidiva, sono molteplici, si è pensato di avviare un'indagine relativa al trattamento di questa nefropatia nell'ambito delle prime attività di questo gruppo.

INTRODUZIONE

Epidemiologia

La GNM rappresenta il 25% delle glomerulonefriti primitive (Registri di Biopsie Renali) (1-3). È più frequente nel sesso maschile con esordio tra la quarta e la quinta decade (4); è rara nei bambini (5). Nel 30% dei casi si tratta di forme secondarie a neoplasie, farmaci, malattie autoimmuni o infezioni. La presentazione clinica è analoga per le forme idiopatiche e quelle secondarie (6).

All'esordio della malattia, in meno del 20% dei casi è presente insufficienza renale (4, 7).

Fattori prognostici ed evoluzione

Sono considerati fattori predittivi di evoluzione sfavorevole il sesso maschile, l'età avanzata (8, 9), l'insufficienza renale, soprattutto nei primi due anni di malattia (10), l'ipertensione arteriosa, la severità della sindrome nefrosica (SN), l'escrezione urinaria di beta2 microglobulina, di IgG e alfa1-microglobulina (11-14).

La severità delle lesioni tubulointerstiziali alla biopsia renale (15) e la persistenza di elevati valori di proteinuria (16) correlano con una prognosi sfavorevole.

La nefropatia evolve fino all'insufficienza renale terminale nel 50% dei casi (17, 18). Cattran (16) ha stimato che la probabilità di evoluzione verso l'insufficienza renale cronica sia inferiore al 5% a 5 anni con filtrato glomerulare (FG) normale e proteinuria <4 g/24 h per meno di 6 mesi (pazienti *low risk for progression*); del 55% nei pazienti con FG normale e proteinuria <8 g/24 h per più di 6 mesi (pazienti *medium risk for progression*); del 66-80% con FG ridotto o proteinuria >8 g/24 h per più di 6 mesi (pazienti *high risk for progression*).

La remissione spontanea (25% dei casi) o indotta dalla terapia è l'unico fattore prognostico favorevole nel lungo termine (19-21) e si osserva soprattutto nei primi due anni di malattia (22-24).

Trattamento-cenni introduttivi

Il trattamento antiproteinurico aspecifico nella GNM non è in grado di risolvere una proteinuria nefrosica (25-29).

Il trattamento di primo approccio alterna alcune possibilità che trovano omogenea approvazione in letteratura (30-32). La terapia immunodepressiva (ID) aumenta l'incidenza di remissione della sindrome nefrosica e migliora la sopravvivenza renale (3). Come secondo approccio si suggeriscono Ciclosporina (CyA), Micofenolato (MMF), Tacrolimus, immunoglobuline ad alte dosi e Rituximab (32-39).

Nella valutazione del rapporto rischio/beneficio, è da sottolineare che il rischio oncogeno compare alla dose cumulativa di 7 g di Clorambucil (Chl) e 80 g di Ciclofosfamide (CyF) (3), dosi cioè superiori a quelle utilizzate negli schemi applicati (40). Il rischio di azoospermia si raggiunge con Chl 0.2 mg/kg/die o CyF 2 mg/kg/die per più di 3 mesi. Le Linee Guida della SIN consigliano quindi la raccolta e la conservazione del liquido seminale nel paziente giovane (3). Nei pazienti anziani deve essere programmata una riduzione del dosaggio dei farmaci impiegati e il loro monitoraggio (41).

INDAGINE MULTICENTRICA SUL TRATTAMENTO DELLA GLOMERULONEFRITE MEMBRANOSA IN PIEMONTE

Il confronto tra Nefrologi provenienti da diversi Ospedali del Piemonte e della Valle d'Aosta sul trattamento della glomerulonefrite membranosa (GNM) si è svolto nel corso di una riunione dedicata il 20 Novembre 2009 presso la Scuola di Specializzazione in Nefrologia dell'Università di Torino. In particolare hanno partecipato i rappresentanti di quindici Ospedali: Torino Molinette, Torino Mauriziano, Torino S.G. Bosco, Torino Regina Margherita, Alessandria, Aosta, Biella, Borgomanero, Casale, Chivasso, Cirié, Cuneo, Ivrea, Novara, Vercelli.

- 1) Quale schema terapeutico utilizzate come primo trattamento della GNM?
- 2) Quali criteri di selezione utilizzate per decidere quali pazienti trattare?
- 3) Quale comportamento adottate in caso di non risposta al primo trattamento (tempo di attesa, terapia di supporto, ACE-I/ARAI, statine, secondo trattamento)?
- 4) Quale scaletta di trattamenti utilizzate in caso di non risposta al primo trattamento e con che tempistica?
- 5) Quale trattamento utilizzate in caso di prima recidiva?
- 6) Quale trattamento utilizzate in caso di multiple recidive?
- 7) Effettuate una seconda biopsia renale in caso di recidiva?
- 8) Trattate e come pazienti con GNM e diabete?
- 9) Varia il trattamento a seconda dell'età o di altre variabili?
- 10) Trattate e come pazienti con apparente doppia nefropatia?
- 11) Quale trattamento adottate in caso di precedente neoplasia?
- 12) Quale *screening* in senso neoplastico effettuate prima di decidere un trattamento di GNM?
- 13) Quale trattamento di supporto effettuate (profilassi per Pneumocistis con trimetoprim-sulfametossazolo? Difosfonati? Calcio e Vitamina D? Terapia di tubercolosi latente?)?

Fig. 1 - Questionario inviato all'attenzione dei Nefrologi del Piemonte.

I temi discussi sono stati scelti sulla base di un questionario di 13 domande (Fig. 1) che era stato inviato alla mailing list degli iscritti alla Società Piemontese di Nefrologia. Cinque argomenti tra quelli proposti sono stati scelti ed hanno rappresentato la trama del dibattito. Sugli altri punti si sono effettuate solo saltuarie considerazioni.

CASISTICA

La casistica riportata si riferisce ai casi che sono stati presi in considerazione per questa analisi retrospettiva. I pazienti osservati dai quindici centri di Nefrologia Piemontese sono stati in totale 409 (Torino Molinette 72 pazienti, Torino Mauriziano 24, Torino S.G. Bosco 50, Torino Regina Margherita 5, Alessandria 18, Aosta 14, Biella 34, Borgomanero 14, Casale 15, Chivasso 7, Cirié 7, Cuneo 100, Ivrea 21, Novara 17, Vercelli 11).

1) Quale schema terapeutico utilizzate come primo trattamento della GNM?

Le Linee Guida della Società Italiana di Nefrologia (SIN) (3) indicano come trattamento di prima scelta nella GNM idiopatica con sindrome nefrosica e normale funzione renale lo schema steroidi/ID (25, 32-34, 42); metilprednisolone ad alte dosi alternato a clorambucil (Chl) o a ciclofosfamide (CyF) per 6 mesi. Determina remissione della SN nel 75% dei casi (livello di evidenza 1) e garantisce la protezione della funzione renale

nel lungo termine (livello 2).

Come seconda scelta trovano indicazione la Ciclosporina (CyA) (remissione nel 75% dei casi e recidive nel 60% dei casi) (livello 2) e l'ACTH (remissione nell'87.5% dei casi, senza recidive a 18 mesi).

Nei pazienti con riduzione della funzione renale, l'associazione metilprednisolone e citotossico per 6 mesi è in grado di rallentare la progressione del danno funzionale (livello 2).

Risultati

Quattordici centri su quindici sono concordi nell'attuare come primo protocollo il ciclo di steroidi alternati ad ID con diversa preferenza del citostatico: in 11 centri (93%) si preferisce la CyF, in 3 il Chl.

Il trattamento è applicato come originariamente descritto (20): metilprednisolone 1 g e.v. per 3 giorni consecutivi, seguito da Prednisone 0.5 mg/kg/die per 27 giorni nei mesi 1, 3, 5; Chl 0.2 mg/kg/die per 30 giorni nei mesi 2, 4, 5. La CyF viene utilizzata a dosi di 2.5 mg/kg/die per 30 giorni, ridotte in caso di insufficienza renale. Tutti i centri effettuano un controllo dell'emocromo ogni 10 giorni nei mesi di assunzione degli ID.

Un centro utilizza la CyA come prima scelta.

Nei casi particolari l'orientamento terapeutico è diverso.

Nei soggetti anziani la maggior parte dei centri adotta un atteggiamento cauto verso l'impiego di farmaci ID con riduzione del dosaggio (Chlorambucil 0.1 mg/kg/die - 1 centro - o della CYF - 5 centri -) o astensione (1 centro). Anche il dosaggio degli steroidi viene ridotto (13 centri).

In caso di tubercolosi latente (cioè con *Test Quantiferon* positivo o Mantoux >1 cm) 2 centri effettuano copertura con Isoniazide.

In caso di epatite virale B, in 3 centri viene instaurato un trattamento parallelo antivirale. In caso di epatite C, in un centro si preferisce avviare la terapia mirata per l'epatite C con Interferon e Ribavirina quando sia possibile nell'ipotesi che la GNM sia secondaria all'epatite stessa (42) e, successivamente, in caso di mancata risposta antiproteinurica, il trattamento steroideo ed ID.

In caso di diabete, i centri adottano cautela nell'impiego degli steroidi (8) o si orientano verso altri approcci: CyA (3), Rituximab (1), immunoglobuline (Ig) (1), FANS (1), atteggiamento di attesa (1), oppure preferiscono intensificare il trattamento antidiabetico (1).

Nei soggetti particolarmente giovani in 1 centro viene prescritta la CyA. Se utilizzata la CyF, viene consigliata la crioconservazione del seme (1 centro).

Nei casi di proteinuria selettiva e lesioni istologiche iniziali, si consiglia solo steroide secondo uno schema simile a quello della glomerulopatia a lesioni minime (1 centro).

Nei casi di psicosi in 1 centro vengono indicati boli di CyF.

2) Quali criteri di selezione utilizzate per decidere quali pazienti trattare?

Esiste una serie di discriminanti che è opportuno prendere in esame prima di allestire qualunque schema terapeutico (3, 5, 17, 18, 31, 40):

- la distinzione tra forme idiopatiche e secondarie;
- la presenza di comorbidità (diabete, infezioni, insufficienza epatica, leucopenia) in grado di aumentare i rischi del trattamento;
- la valutazione di alcuni fattori prognostici quali l'età, l'entità della funzione renale residua, la presenza di lesioni istologiche già di grado avanzato, ma soprattutto l'entità e la durata (superiore o inferiore a 6 mesi) della proteinuria;
- la sussistenza di condizioni che possano controindicare l'impiego di alcuni farmaci (ad esempio l'utilizzo di inibitori della calcineurina in presenza di fibrosi interstiziale e/o sclerosi glomerulare già rilevanti), o richiedere precauzioni aggiuntive (pazienti in età fertile).

Risultati

I Nefrologi Piemontesi concordano sull'opportunità di attendere un periodo di tempo di alcuni mesi (da 6 a 18) con inibitori del sistema-renina-angiotensina prima di avviare una terapia steroidea o ID, data la possibile remissione della proteinuria spontanea o sotto l'azione di questi farmaci (Tab. I).

Tutti i centri concordano con il fatto che si debba iniziare il trattamento quando sia in atto una sindrome nefrosica, soprattutto se scompensata (i valori di proteinuria sono riportati nella Tabella I), che, nell'attesa, sia necessario instaurare un trattamento con inibitori del sistema renina-angiotensina.

In 8 centri si ritiene che il filtrato glomerulare per avviare il trattamento debba essere >70 mL/min, in 4 centri >30 mL/min.

Sono criteri di esclusione dal trattamento comuni a tutti i centri la presenza di neoplasie in atto o precedenti, di patologie infettive e le forme secondarie di GNM. Inoltre le comorbidità, come diabete e malattie cardiovascolari, possono rappresentare ulteriori criteri di esclusione.

Solo due centri tengono in considerazione gli indici istologici di attività, quattro quelli di cronicità, quali la sclerosi glomerulare e il danno tubulo-interstiziale.

3) Quale screening in senso neoplastico effettuate prima di decidere un trattamento di GNM?

La sindrome paraneoplastica è caratterizzata, in assenza di un'etiologia alternativa della nefropatia, da relazione temporale tra comparsa di neoplasia e sindrome nefrosica, remissione clinica ed istologica che

TABELLA I - PARAMETRI PER INIZIARE LA TERAPIA

Mesi di attesa prima di iniziare una terapia	Numeri di Centri
> 6 mesi	13
> 3 mesi	2
Valore di proteinuria (g/die) oltre il quale iniziare un trattamento	
> 3 g/die	3
> 4 g/die	3
> 5 g/die	3
FG per iniziare terapia	
FG > 30 mL/min	4
FG > 30 mL/min e valutazione istologica	3
FG > 70 mL/min	8

segue l'eradicazione chirurgica o farmacologica della neoplasia e recidiva della sintomatologia parallela alla recidiva della neoplasia.

Alcuni Autori in particolare hanno sintetizzato dati sul parallelismo tra glomerulonefriti e neoplasie.

Lefaucheur (43) riporta 240 casi di GNM di cui il 10% era affetto da neoplasie (la maggior parte era di età superiore a 60 anni).

O'Callaghan (44) in una casistica di 155 pazienti affetti da GNM riporta un'incidenza di neoplasie del 10%, la maggior parte in pazienti di età superiore a 60 anni, solo l'1% in pazienti di età inferiore a 60 anni.

Il *Danish Renal Biopsy Registry* (45) riporta 102 neoplasie in 1958 pazienti sottoposti a biopsia renale dal 1985, corrispondente ad un'incidenza 2-3 volte superiore a quella della popolazione generale dopo 1-4 anni di osservazione, non più confermato dopo 5 anni. Queste neoplasie sono state osservate in associazione con la GN membranosa-proliferativa, la GNM negli uomini e la glomerulopatia a lesioni minime nelle donne.

Jørgensen (Tromsø study) (46), su 5425 partecipanti non diabetici, stratificati in quintili in base alla proteinuria, ha evidenziato un rischio relativo di neoplasia di 2.4 fino a 8.43.

Le neoplasie più frequentemente associate sono il carcinoma del rene, dello stomaco, del polmone, della prostata, del colon e altri tumori solidi.

Tutti i centri ritengono importante effettuare una ricerca in senso neoplastico. Gli esami che vengono effettuati sono riportati nella Tabella II.

4) Quale scaletta di trattamenti utilizzate in caso di non risposta al primo trattamento e con che tempistica?

Le Linee Guida della SIN (3) indicano, in caso di mancata risposta alla terapia steroidea/ID utilizzata in prima linea, la CyA come trattamento di seconda scelta, mentre, per quanto riguarda l'utilizzo di ap-

TABELLA II - ESAMI EFFETTUATI COME SCREENING IN SENSO NEOPLASTICO NEI DIVERSI CENTRI NEFROLOGICI DEL PIEMONTE

Esame effettuato	Numero di centri
Rx torace	15
ETG addome superiore ed inferiore	15
Mammografia	9
ETG tiroide	2
Gastroscopia	6
Colonscopia	9 (2 solo se Hb feci + o età >65 anni)
Immunofissazione sierica	14
Hb feci	11
Marker neoplastici	13 (1 solo PSA)
ETG transvaginale	1
Citologici urinari	3
PAP test	5
Visita ginecologica	3
Immunofenotipizzazione linfocitaria periferica	1
Visita urologica	1
Colposcopia	1
Cistoscopia	1

procci terapeutici alternativi segnalano la scarsa disponibilità di dati relativamente a Immunoglobuline e.v. e Micofenolato Mofetile (MMF) e riportano l'efficacia del Rituximab nello studio di Remuzzi (47) in 8 pazienti e l'esperienza positiva dell'impiego di ACTH del lavoro di Berg (48) in 5 pazienti.

Le raccomandazioni tratte dalla letteratura più recente (49) suggeriscono, in caso di non risposta allo schema steroidi/ID o agli inibitori delle calcineurine (CyA o tacrolimus), il passaggio da un regime all'altro (grado di evidenza 2C) e, in caso di ulteriore insuccesso, l'impiego del Rituximab (5, 38, 39, 47, 50), sottolineando una risposta clinica più probabile in presenza di filtrato glomerulare >75 mL/min/1.73 mq. È da precisare che viene considerata dagli Autori come mancata risposta l'assenza di riduzione della proteinuria del 30-50% dopo 4-6 mesi di trattamento.

Per quanto riguarda trattamenti alternativi i dati di letteratura retrospettivi mostrano che non c'è indicazione all'uso di azatioprina (51, 52), l'impiego di Immunoglobuline (Ig) e.v. recentemente non trova fautori (53-55), l'efficacia del Micofenolato è al momento incerta (56-59).

L'impiego di ACTH sembra promettente (48, 60-62), sebbene manchino studi a lungo termine ed oc-

TABELLA III - TEMPO DI ATTESA PRIMA DELLA SECONDA TERAPIA. I VALORI ESPRIMONO IL NUMERO DI CENTRI CHE HANNO RISPOSTO AL QUESITO

Tempo di attesa	Numero di centri
3 mesi	2
6 mesi	2
1 anno	2
1 mese -1 anno in funzione del paziente	2

corra tener conto della possibile induzione di effetti collaterali di rilievo (sindrome cushingoide).

Un solo articolo riporta la possibile efficacia della pentossifillina che non è però stata valutata in trial prospettici e randomizzati (63).

Anche l'impiego di FANS manca di studi controllati (64, 65).

Risultati

I Nefrologi Piemontesi effettuano il secondo trattamento dopo 3 mesi-un anno (Tab. III).

I trattamenti in caso di mancata risposta privilegiano come prima scelta steroidi/ID se era stata precedentemente prescritta la CyA e viceversa; l'ACTH è scelto da 3 centri, il Rituximab da 3, il MMF da 1 centro.

Come ulteriore scelta vengono suggeriti la CyA (3 centri), l'ACTH (4 centri), il Rituximab (3 centri), il MMF (7 centri), le Ig (2 centri), l'indometacina (2). Infine, bisogna sottolineare la linea di astensionismo terapeutico che viene seguita da due centri e che è da personalizzare (Tab. IV).

Gli schemi con cui vengono somministrati questi farmaci sono:

- CyA a partire da 3-4 mg/kg/die per almeno un anno associata a prednisone a basse dosi (da 10 a 15 mg/die);
- l'ACTH viene somministrato secondo il protocollo pubblicato da Berg (48) (1 mg due volte alla settimana). Un solo centro lo somministra invece una volta alla settimana per 6-12 mesi;
- il Rituximab viene applicato con lo schema 375 mg/mq una volta alla settimana ripetuto per 4 somministrazioni (-6 centri-). Due centri hanno utilizzato, in casi diversi, sia una somministrazione unica da 1 g che una doppia somministrazione (1 g ripetuto dopo 15 gg);
- le Immunoglobuline sono infuse secondo lo schema pubblicato da Palla (53): 400 mg/kg/die per 3 giorni ripetute 3 volte con intervalli di 21 giorni.

TABELLA IV - SCELTA DEI TRATTAMENTI IN CASO DI NON RISPOSTA. I VALORI ESPRIMONO IL NUMERO DI CENTRI ID: IMMUNODEPRESSORI; CYA: CICLOSPORINA; MMF: MICOFENOLATO MOFETILE; IG: IMMUNOGLOBULINE; FANS: ANTIIFIAMMATORI NON STEROIDI

	STEROIDI E ID	CYA	ACTH	RITUXIMAB	MMF	Ig	FANS	TERAPIA ASPECIFICA
Prima scelta	3	8	3	3	1			
Seconda scelta		1	1	1	6	1		
Terza scelta		1	2	2		1	2	1
Quarta scelta		1	1		1			1

TABELLA V - SCELTA DEI TRATTAMENTI IN CASO DI RECIDIVA. I VALORI ESPRIMONO IL NUMERO DI CENTRI. ID: IMMUNODEPRESSORI; CYA: CICLOSPORINA; MMF: MICOFENOLATO MOFETILE; IG: IMMUNOGLOBULINE; FANS: ANTIIFIAMMATORI NON STEROIDEI

	STEROIDI E ID	CYA	ACTH	MMF	RITUXIMAB	Ig	TERAPIA ASPECIFICA
Prima recidiva	6	1				1	
Multiple recidive		5	4	3	4	2	4

5) Quale trattamento utilizzate in caso di multiple recidive?

Esistono pochi dati di letteratura che orientino chiaramente sull'atteggiamento da adottare. Le Linee Guida della SIN (3) danno indicazioni specifiche relative all'intervento terapeutico primario, ma indicazioni meno rigide relative agli interventi terapeutici secondari, che includono ACTH e CyA (livello 2) (3).

Non è segnalata correlazione tra numero di recidive e prognosi della nefropatia.

Tra i pazienti trattati in prima istanza con steroidi e CyF si osservano recidive nel 25-30% dei casi (66). In questi pazienti si può intraprendere un trattamento con inibitori della calcineurina o un secondo ciclo di steroidi/ID (66). Gli Autori consigliano però di non effettuare più di due cicli di steroidi/ID nei pazienti con recidive multiple. Bisogna, infatti, ponderare il rapporto rischio/beneficio, sbilanciato a causa delle complicanze (soprattutto depressione midollare e infezioni) che raggiungono i due terzi dei casi (66).

Nel caso sia stata effettuata la CyA come primo trattamento, si osservano recidive nel 43% dei casi che hanno raggiunto la remissione (4), soprattutto se erano state somministrate basse dosi di CyA (1-1.1 mg/kg/die), se i *trough levels* erano inferiori a 100 µg/mL o se la CyA veniva somministrata senza steroidi (4). In questi casi si può riprendere il trattamento con CyA a dosi di 3-5 mg/kg/die, monitorando la funzione renale e i *trough levels* (49). Un'alternativa è il trattamento con steroidi/CyF (49).

Dati limitati suggeriscono lo stesso risultato con il tacrolimus (35).

Per quanto riguarda il Rituximab, questo farmaco è stato inizialmente somministrato come terapia di salvataggio, di casi *non responders* o di recidive (47).

Risultati

Le terapie effettuate dai centri Piemontesi in caso di recidive sono riportate nella Tabella V.

Alla prima recidiva 6 centri ripetono un ciclo di steroidi/ID, 1 centro adotta la CyA, 1 centro il Rituximab.

In caso di multiple recidive le scelte tendono ad essere individualizzate. I vari centri hanno proposto quindi diverse opzioni terapeutiche: CyA (5 centri), ACTH (4 centri), MMF (3 centri), Rituximab (4 centri), Ig (2 centri) o anche astensione terapeutica (4 centri).

In caso di multiple recidive nessun centro riutilizza steroidi/ID.

Discussione

Il trattamento della GNM è molto dibattuto, soprattutto per quanto riguarda i casi che non rispondono al primo trattamento o che presentano numerose recidive.

Obiettivo primario è quello di ottenere una remissione della sindrome nefrosica, poiché è ampiamente dimostrato che non solo l'entità della proteinuria, ma anche il tempo della sua persistenza condiziona la sopravvivenza renale (21).

L'idea di un confronto tra le terapie applicate in Piemonte, soprattutto nei casi in cui le Linee Guida danno indicazioni flessibili, ha ispirato questa indagine.

Il limite di questo studio consiste nel fatto che solo alcuni centri piemontesi, quindici esattamente, trattano questa nefropatia e, nell'ambito di questi, la numerosità delle casistiche è varia. Ciò comporta una diversa esperienza nell'utilizzo dei nuovi farmaci e nella gestione dei casi più difficili. Per tale ragione alcuni centri non hanno potuto esprimersi su alcuni quesiti.

Tutti i centri ritengono importante effettuare una ricer-

ca in senso neoplastico anche propedeutica ad una terapia steroidea/ID. Lo *screening* in senso neoplastico segue indicazioni di letteratura e schemi di prevenzione regionali (come lo *screening* per la neoplasia della mammella, del colon e del collo dell'utero) (67). La cistoscopia viene effettuata in un solo centro per uno *screening* estensivo delle neoplasie, essendo scarse le probabilità di una neoplasia vescicale associata.

Il primo trattamento viene concordemente individuato nello schema alternato steroidi/ID (40): viene in genere preferita la ciclofosfamide al chlorambucil per la minore tossicità; per la sua tossicità gonadica viene raccomandata una profilassi con raccolta del liquido seminale presso la banca dello sperma.

Non si ritiene indicato attuare terapie con funzionalità renale molto compromessa (tutti i centri controindicano il trattamento con livelli di filtrato glomerulare inferiori a 30 mL/min).

I criteri istologici, in particolare gli indici di attività e di cronicità (68), tra cui la sclerosi glomerulare e il danno tubulo-interstiziale, vengono variamente considerati soprattutto quando sia parallelamente presente insufficienza renale.

Negli anziani la maggior parte dei centri adotta un atteggiamento cauto, riducendo il dosaggio o controindicando gli ID e riducendo il dosaggio degli steroidi e.v.

In caso di positività per epatite virale B, viene instaurato un trattamento parallelo antivirale e in caso di epatite C si preferisce avviare la terapia specifica per l'epatite quando sia possibile (Interferon e Ribavirina) nell'ipotesi che la GNM sia secondaria all'epatite stessa (42) e, solo successivamente, in caso di mancata risposta antiproteinurica, un trattamento steroideo ed immunodepressivo.

In caso di diabete, tutti i centri adottano cautela nell'impiego degli steroidi o si orientano verso altri approcci, utilizzando FANS, CyA, immunoglobuline, Rituximab, preferendo un atteggiamento di attesa, o intensificando la terapia antidiabetica.

La tempistica del secondo trattamento dipende dai motivi che hanno determinato il fallimento del primo. Se il motivo è riconducibile a complicanze infettive, si procrastina un secondo trattamento anche ad un anno.

La scelta del secondo trattamento tende a privilegiare l'astensione da un secondo regime citostatico. Viene quindi utilizzata la CyA, nel caso sia stato prima utilizzato uno schema con citostatici, o viceversa, se è invece stata utilizzata la CyA come primo approccio. In ulteriore istanza si è orientati verso l'impiego di ACTH o di Rituximab.

La discussione collegiale ha sottolineato alcuni problemi relativi a questi due farmaci. Si è infatti sottolineato come siano poco descritti in letteratura gli effetti

collaterali dell'ACTH, che pur molti hanno osservato. In particolare è stata riportata da molti l'impressione che rispetto alla corticoterapia tradizionale, se pur di lunga durata, l'ACTH determini più frequentemente l'insorgenza di miopatia anche severa, di cataratta e di diabete. Tale effetto è verosimilmente riferibile al meccanismo d'azione di questo farmaco. L'ormone adrenocorticotropo induce il rilascio di cortisolo endogeno dalla corteccia surrenalica. Il cortisolo si lega per più del 90% ad una proteina (*corticosteroid-binding globulin*, CBG), un inibitore della serina proteasi, che lo rilascia nei siti di infiammazione. Il prednisone e il prednisolone hanno un'affinità significativamente minore dell'ACTH per questa proteina (69). Rauen (69) ipotizza quindi che la concentrazione locale di cortisolo attivo superi una soglia critica solo con il trattamento con ACTH e non con gli steroidi sintetici. Relativamente al Rituximab, la letteratura ematologica riporta dati su questo farmaco risalenti a più di dieci anni fa; il farmaco sembra quindi avere un profilo di sicurezza elevato anche a distanza di molti anni dalla somministrazione.

Non è chiaro se il numero dei linfociti CD20 positivi, contro i quali questo anticorpo è diretto, correli con la durata dell'effetto antiproteinurico (70).

La letteratura nefrologica non ha ancora individuato il dosaggio minimo sufficiente: le prime esperienze sono state condotte con trattamenti analoghi a quelli adottati nei linfomi (375 mg/mq alla settimana ripetuti quattro volte in un mese), ma altri Autori hanno sostenuto l'efficacia di trattamenti con monodose; altri ancora sostengono l'opportunità di un dosaggio di 1 g ogni 15 gg (47, 70, 71).

I Nefrologi piemontesi hanno utilizzato diversi schemi. Infine, il trattamento adottato in caso di multiple recidive sembra l'argomento più spinoso, poiché le casistiche in letteratura sono meno numerose e i pazienti hanno già sostenuto diversi trattamenti di altro tipo, sono più anziani e affetti da maggior numero di comorbidità. La scelta oscilla tra gli stessi trattamenti adottati nei casi di non-risposta, ma il numero di terapie ID precedenti, l'età dei pazienti, la durata della nefropatia con maggiore probabilità di insufficienza renale e di sua progressione in sclerosi e quindi la possibile minore efficacia di un nuovo trattamento suggeriscono cautela nell'approccio terapeutico.

A questo proposito, si è anche discussa l'opportunità di ripetere una biopsia renale, ma i Nefrologi piemontesi non ritengono questo approccio indicato per le scarse probabilità di una modificazione istologica della malattia.

In conclusione, il confronto tra gli approcci terapeutici presso i centri piemontesi corrisponde alla difficoltà che anche la letteratura riporta nell'individuare semplici raccomandazioni per i casi di non-risposta o di reci-

dive. La discussione è stata interessante soprattutto per quanto riguarda i nuovi farmaci, ACTH e Rituximab, che trovano sempre maggior consenso e offrono spunti per nuovi studi prospettici, soprattutto per quanto riguarda la scelta del miglior protocollo di utilizzo del Rituximab e il profilo di sicurezza dell'ACTH.

RIASSUNTO

Il trattamento della glomerulonefrite membranosa (GNM) è molto dibattuto soprattutto per quanto riguarda i casi che non rispondono al primo trattamento o che presentano numerose recidive. Il "Gruppo Piemontese di Nefrologia Clinica" ha condotto un'indagine multicentrica sul trattamento di pazienti affetti da GNM in quindici centri nefrologici Piemontesi. Il primo trattamento viene intrapreso dopo 3-6 mesi di attesa, in caso di proteinuria nefrosica e situazione funzionale solo parzialmente compromessa. È criterio di esclusione comune la presenza di neoplasie in atto o precedenti, di patologie infettive e di forme secondarie di GNM. Per quanto riguarda la scelta del primo trattamento, i Nefrologi partecipanti sono concordi nell'applicare uno schema di steroidi alternati ad immunodepressori (ID), con impiego di ciclofosfamide o meno frequentemente di chlorambucil. Un solo centro utilizza la Ciclosporina (CyA) come primo trattamento.

In caso di non risposta, un nuovo tentativo terapeutico viene intrapreso dopo un tempo di attesa di 2-12 mesi con CyA, nel caso sia stato prima utilizzato uno schema con citostatici, o con steroidi/ID se è invece stata utilizzata la CyA come primo approccio. In ulteriore istanza si è orientati verso l'impiego di ACTH o di Rituximab. In caso di multiple recidive, la scelta oscilla tra gli stessi trattamenti, ma il numero di trattamenti ID precedenti, l'età dei pazienti, la durata della nefropatia con maggiore probabilità di insufficienza renale e di sua progressione in sclerosi suggeriscono cautela nell'approccio terapeutico. Sono stati rilevati e discussi effetti collaterali rilevanti dell'ACTH, quali miopia anche severa, cataratta e diabete. In conclusione, il confronto tra gli approcci terapeutici presso i centri piemontesi corrisponde alla difficoltà che anche la letteratura riporta nell'individuare semplici raccomandazioni. ACTH e Rituximab trovano sempre maggior consenso e offrono spunti per nuovi studi prospettici, soprattutto per quanto riguarda la scelta del migliore protocollo di utilizzo del Rituximab e il profilo di sicurezza dell'ACTH.

DICHIARAZIONE DI CONFLITTO DI INTERESSI

Gli Autori dichiarano di non avere conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

- Lupo A, Bernich P, Antonucci F, Dugo M, Riegler P, Carraio M. Kidney diseases with chronic renal failure in the Italian renal biopsy registries. *G Ital Nefrol* 2008; 25 (Suppl. 44): S20-6.
- Haas M, Meehan SM, Karrison TG, Spargo BH. Changing etiologies of unexplained adult nephrotic syndrome: a comparison of renal biopsy findings from 1976-1979 and 1995-1997. *Am J Kidney Dis* 1997; 30: 621-31.
- Passerini P, Lupo A, Pozzi C, et al. Therapeutic strategies for membranous nephropathy: guidelines from the Italian Society of Nephrology. *G Ital Nefrol* 2007; 24 (Suppl. 37): 13-29.
- Cattran DC. Idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int* 2001; 59: 1983-94.
- Fervenza FC, Sethi S, Specks U. Idiopathic membranous nephropathy: diagnosis and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 905-19.
- Glasscock R. Secondary membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (Suppl. 1): 64-71.
- Couser WG, Shankland SJ. Membranous nephropathy. In: *Comprehensive Clinical Nephrology*, 2nd Ed, edited by Johnson RJ, Feehally J, Philadelphia, Elsevier, 2003; 295-307.
- Makker SP. Treatment of membranous nephropathy in children. *Semin Nephrol* 2003; 23: 379-85.
- Chen A, Frank R, Vento S, et al. Idiopathic membranous nephropathy in pediatric patients: presentation, response to therapy, and long-term outcome. *BMC Nephrol* 2007; 8: 11.
- Honkanen E, Törnroth T, Grönhagen-Riska C, Sankila R. Long-term survival in idiopathic membranous glomerulonephritis: can the course be clinically predicted? *Clin Nephrol* 1994; 41: 127-34.
- Zent R, Nagai R, Cattran DC. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly: a comparative study. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 200-6.
- Bazzi C, Petrini C, Rizza V, et al. Urinary excretion of IgG and alpha(1)-microglobulin predicts clinical course better than extent of proteinuria in membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 240-8.
- Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Urinary excretion of beta 2-microglobulin predicts renal outcome in patients with idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6: 1666-9.
- Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Klasen IS, et al. Urinary excretion of beta2-microglobulin and IgG predict prognosis in idiopathic membranous nephropathy: a validation study. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 169-74.
- Ponticelli C, Passerini P. Membranous nephropathy. In: Ponticelli C, Glasscock RJ, eds. *Treatment of primary glomerulonephritis*. New York Oxford University Press, 1997; 147-85.
- Cattran DC, Pei Y, Greenwood CM, Ponticelli C, Passerini P, Honkanen E. Validation of a predictive model of idiopathic membranous nephropathy: its clinical and research implications. *Kidney Int* 1997; 51: 901-7.

17. du Buf-Vereijken PW, Branten AJ, Wetzels JF. Idiopathic membranous nephropathy: outline and rationale of a treatment strategy. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1012-29.
18. Cattran D. Management of membranous nephropathy: when and what for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 1188-94.
19. Ponticelli C, Passerini P. Can prognostic factors assist therapeutic decisions in idiopathic membranous nephropathy? *J Nephrol* 2010; 23 (2): 156-63.
20. Passerini P, Pasquali S, Cesana B, Zucchelli P, Ponticelli C. Long-term outcome of patients with membranous nephropathy after complete remission of proteinuria. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 525-9.
21. Troyanov S, Wall CA, Miller JA, Scholey JW, Cattran DC. Toronto Glomerulonephritis Registry Group. Idiopathic membranous nephropathy: definition and relevance of a partial remission. *Kidney Int* 2004; 66: 1199-205.
22. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20 (3): 268-87.
23. Mathieson P. Renal disease. II. Membranous nephropathy. *J R Coll Physicians Lond* 1997; 31 (2): 133-7.
24. Schieppati A, Mosconi L, Perna A, et al. Prognosis of untreated patients with idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med* 1993; 329: 85-9.
25. Thomas DM, Hills AN, Coles GA, Davies M, Williams JD. Enalapril can treat the proteinuria of membranous glomerulonephritis without detriment to systemic or renal hemodynamics. *Am J Kidney Dis* 1991; 18 (1): 38-43.
26. Gansevoort RT, Heeg JE, Vriesendorp R, de Zeeuw D, de Jong PE. Antiproteinuric drugs in patients with idiopathic membranous glomerulopathy. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7 (Suppl. 1): 91-6.
27. Praga M, Hernández E, Montoyo C, Andrés A, Ruilope LM, Rodicio JL. Long-term beneficial effects of angiotensin-converting enzyme inhibition in patients with nephritic proteinuria. *Am J Kidney Dis* 1992; 20 (3): 240-8.
28. Rostoker G, Ben Maadi A, Remy P, Lang P, Lagrue G, Weil B. Low-dose angiotensin-converting-enzyme inhibitor captopril to reduce proteinuria in adult idiopathic membranous nephropathy: a prospective study of long-term treatment. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10 (11): 25-9.
29. Praga M, Paz Artal E, Hernández E, et al. Antiproteinuric effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and C5b-9 urinary excretion in membranous glomerulonephritis. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12 (12): 2576-9.
30. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, et al. A 10-year follow-up of a randomized study with methylprednisolone and chlorambucil in membranous nephropathy. *Kidney Int* 1995; 48 (5): 1600-4.
31. Quaglia M, Stratta P. Idiopathic membranous nephropathy: management strategies. *Drug* 2009; 69 (10): 1303-17.
32. Imperiale TF, Goldfarb S, Berns JS. Are cytotoxic agents beneficial in idiopathic membranous nephropathy? A meta-analysis of the controlled trials. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1553-8.
33. Chan TM, Lin AW, Tang SC, et al. Prospective controlled study on mycophenolate mofetil and prednisolone in the treatment of membranous nephropathy with nephrotic syndrome. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12 (6): 576-81.
34. Dussol B, Morange S, Burtey S, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in membranous nephropathy: a 1-year randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (4): 699-705.
35. Praga M, Barrio V, Juárez GF, Luño J, Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2007; 71 (9): 924-30.
36. Yokoyama H, Goshima S, Wada T, et al. The short- and long-term outcome of membranous nephropathy treated with intravenous immune globulin therapy. Kanazawa Study Group for Renal Diseases and Hypertension. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14 (10): 2379-86.
37. Orbach H, Tishler M, Shoenfeld Y. Intravenous immunoglobulin and the kidney--a two-edged sword. *Semin Arthritis Rheum* 2004; 34 (3): 593-601.
38. Ruggenenti P, Chiurciu C, Abbate M, et al. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy: who can benefit? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1 (4): 738-48.
39. Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G. Rituximab for membranous nephropathy and immune disease: less might be enough (abstract). *Nat Clin Pract Nephrol Epub* 2008; Dec 2.
40. Ponticelli C, Altieri P, Scolari F, et al. A randomized study comparing methylprednisolone plus chlorambucil versus methylprednisolone plus cyclophosphamide in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 444-50.
41. Passerini P, Como G, Viganò E, et al. Idiopathic membranous nephropathy in the elderly. *Nephrol Dial Transplant* 1993; 8: 1321-5.
42. Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kishimoto N, et al. Membranous glomerulonephritis associated with hepatitis C virus infection: case report and literature review. *Clin Nephrol* 2004; 61 (2): 144-50.
43. Lefaucheur C, Stengel B, Nochy D, et al. GN-PROGRESS Study Group. Membranous nephropathy and cancer: Epidemiologic evidence and determinants of high-risk cancer association. *Kidney Int* 2006; 70 (8): 1510-7. *Epub* 2006 Aug 30.
44. O'Callaghan CA, Hicks J, Doll H, Sacks SH, Cameron JS. Characteristics and outcome of membranous nephropathy in older patients. *Int Urol Nephrol* 2002; 33 (1): 157-65.
45. Heaf J. The Danish Renal Biopsy Register. *Kidney Int* 2004; 66 (3): 895-7.
46. Jørgensen L, Heuch I, Jenssen T, Jacobsen BK. Association of albuminuria and cancer incidence. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 992-8. *Epub* 2008 Feb 6.
47. Remuzzi G, Chiurciu C, Abbate M, Brusegan V, Bontempelli M, Ruggenenti P. Rituximab for idiopathic membranous nephropathy. *Lancet* 2002; 360: 923-4.
48. Berg AL, Arnadóttir M. ACTH-induced improvement in the nephrotic syndrome in patients with a variety of diagnoses. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1305-7.
49. Cattran D. Treatment of idiopathic membranous nephropathy UpToDate, 6/09.
50. Ruggenenti P, Chiurciu C, Brusegan V, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy: a one-year prospective study. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 1851-7.
51. Ahuja M, Goumenos D, Shortland JR, Gerakis A, Brown CB. Does immunosuppression with prednisolone and azathioprine alter the progression of idiopathic membranous nephropathy? *Am J Kidney Dis* 1999; 34: 521-9.
52. Goumenos DS, Ahuja M, Davlouros P, El Nahas AM, Brown CB. Prednisolone and azathioprine in membranous nephropathy: a 10-year follow-up study. *Clin Nephrol* 2006; 65: 317-23.
53. Palla R, Cirami C, Panichi V, Bianchi AM, Parrini M, Grazi G. Intravenous immunoglobulin therapy of membranous nephropathy: efficacy and safety. *Clin Nephrol* 1991; 35: 98-104.
54. Schifferli J, Leski M, Favre H, Imbach P, Nydegger U, Davies K. High-dose intravenous IgG treatment and renal function. *Lancet* 1991; 337: 457-8.
55. Nangaku M, Pippin J, Richardson CA, et al. Beneficial effects of systemic immunoglobulin in experimental membranous nephropathy. *Kidney Int* 1996; 50: 2054-62.
56. Branten AJ, du Buf-Vereijken PW, Vervloet M, Wetzels JF. Mycophenolate mofetil in idiopathic membranous nephropathy: a clinical trial with comparison to a historic control group treated with cyclophosphamide. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 248-56.

57. Miller G, Zimmerman R 3rd, Radhakrishnan J, Appel G. Use of mycophenolate mofetil in resistant membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 250-6.
58. Choi MJ, Eustace JA, Gimenez LF, et al. Mycophenolate mofetil treatment for primary glomerular diseases. *Kidney Int* 2002; 61: 1098-114.
59. Appel GB, Contreras GM, Dooley MA, et al. Rituximab Therapy for Membranous Nephropathy: A Systematic Review. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 2236-44.
60. Berg AL, Nilsson-Ehle P, Arnadottir M. Beneficial effects of ACTH on the serum lipoprotein profile and glomerular function in patients with membranous nephropathy. *Kidney Int* 1999; 56: 1534-43.
61. Picardi L, Villa G, Galli F, et al. ACTH therapy in nephrotic syndrome induced by idiopathic membranous nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; 62: 403-4.
62. Ponticelli C, Passerini P, Salvadori M, et al. A randomized pilot trial comparing methylprednisolone plus cytotoxic agent versus synthetic adrenocorticotrophic hormone in idiopathic membranous nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006; 47: 233-40.
63. Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Chalopin J. Use of pentoxifylline in membranous nephropathy. *Lancet* 2001; 357: 1672-3.
64. Shemesh O, Ross JC, Deen WM, Grant GW, Myers BD. Nature of the glomerular capillary injury in human membranous glomerulopathy. *J Clin Invest* 1986; 77: 868-77.
65. Vriesendorp R, Donker AJ, de Zeeuw D, de Jong PE, van der Hem GK, Brentjens JR. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on proteinuria. *Am J Med* 1986; 81 (2B): 84-94.
66. du Buf-Vereijken PW, Wetzels JF. Efficacy of a second course of immunosuppressive therapy in patients with membranous nephropathy and persistent or relapsing disease activity. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (8): 2036-43.
67. Prevenzione SERENA - Regione Piemonte: Serenawww.regione.piemonte.it/speciali/prevenzione/
68. Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: identification of specific pathologic features affecting renal outcome. *Kidney Int* 1984; 25: 689-95.
69. Rauen T, Michaelis A, Floege J, Mertens PR. Case series of idiopathic membranous nephropathy with long-term beneficial effects of ACTH peptide 1-24. *Clin Nephrol* 2009; 71: 637-42.
70. Fervenza FC, Cosio FG, Erickson SB, et al. Rituximab treatment of idiopathic membranous nephropathy. *Kidney Int* 2008; 73 (1): 117-25.
71. Cravedi P, Ruggenenti P, Sghirlanzoni MC, Remuzzi G. Titrating rituximab to circulating B cells to optimize lymphocytolytic therapy in idiopathic membranous nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 932-7.