

# New Therapies for Primary Membranous Nephropathy

Supaporn Suebsiripong, Bancha Satirapoj

*Division of Nephrology, Department of Medicine, Phramongkutklao Hospital and College of Medicine, Bangkok, Thailand*

## Abstract

Membranous nephropathy (MN) is a common cause of nephrotic syndrome. Primary MN accounts for 70-85% of MN in adults. Clinical manifestations include insidious onset of swelling, heavy proteinuria with bland urinary sediments, normal renal function and blood pressure. Primary MN is an immunologically mediated disease characterized by the deposition of immune complexes in the subepithelial space with the formation of immune complexes with epitopes on podocyte membranes. Seventy-five to eighty percent of the patients with primary MN have autoantibody to M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R). The measurement of anti-PLA2R antibody has been widely accepted in the diagnosis and prognostic prediction due to its high sensitivity and specificity. Initial therapy includes supportive care. Immunosuppressive drugs are recommended in patients with persistent nephrotic syndrome and progressive decline in kidney function. Current evidence suggests the benefit of selective B-cell depletion or rituximab in inducing remission in primary MN.

**Keywords:** albuminuria; edema; glomerular disease; CKD

*Corresponding author: Bancha Satirapoj*

*Email: satirapoj@yahoo.com*



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

# การรักษาใหม่สำหรับ membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ

ศุภกรณ์ สืบศิริพงศ์, บัณฑิตา สติระพจน์

แผนกโรคไต กองอายุรกรรม โรงพยาบาลพระมงกุฎเกล้า

## บทคัดย่อ

โรคไต membranous nephropathy (MN) แบบปฐมภูมิเป็นสาเหตุที่พบได้บ่อยของกลุ่มอาการเนฟโรติกในผู้ใหญ่ มีอาการบวมแบบค่อยเป็นค่อยไป มีโปรตีนรั่วในปัสสาวะปริมาณมาก ส่วนใหญ่ไม่พบตะกอนเม็ดเลือดแดงในปัสสาวะ การทำงานของไตและความดันโลหิตปกติ มีอุบัติการณ์ร้อยละ 70-85 ของโรค MN ทั้งหมด สาเหตุเกิดจากความผิดปกติของระบบภูมิคุ้มกันโดยมีการสร้างสารภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนผนัง podocytes โดยหนึ่งในแอนติเจนที่เป็นตัวก่อโรคที่สำคัญของ MN ชนิดปฐมภูมิ คือ M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) พบได้ถึงร้อยละ 75-80 โดยพบความชุกของ PLA2R ต่อการเกิดโรคขึ้นกับแต่ละเชื้อชาติ ปัจจุบันมีการใช้แอนติบอดีต่อ PLA2R (PLA2R antibody) เพื่อการวินิจฉัยโรคและพยากรณ์โรคอย่างกว้างขวาง เนื่องจากมีความไวและความจำเพาะสูง หลักการรักษาของ MN ชนิดปฐมภูมิ คือการรักษาแบบประคับประคองและติดตามอาการ หากมีโปรตีนรั่วในปัสสาวะอย่างต่อเนื่องร่วมกับการทำงานของไตลดลงจึงจะพิจารณาการให้ยากดภูมิคุ้มกัน ซึ่งปัจจุบันมีการศึกษาที่แสดงประสิทธิภาพของยากุ่มใหม่มากขึ้นโดยเฉพาะ rituximab ซึ่งออกฤทธิ์ควบคุมการทำงานของ B-cell แบบเจาะจง

คำสำคัญ: บวม; ปัสสาวะเป็นฟอง; ไตอักเสบ; มะเร็ง

## บทนำ

โรคไต membranous nephropathy (MN) เกิดจากภาวะภูมิคุ้มกันผิดปกติที่กระตุ้นให้เกิดโรคไตโกลเมอรูลัส ส่วนใหญ่พบในประชากรอายุมากกว่า 35-40 ปี ผู้ป่วยมักมาพบแพทย์ด้วยกลุ่มอาการเนฟโรติก (nephrotic syndrome) คือ อาการบวม โปรตีนรั่วในปัสสาวะ แอลบูมินในเลือดต่ำ และคอเลสเตอรอลในเลือดสูง ปัจจุบัน MN แบ่งออกเป็น 2 ชนิด ได้แก่ ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) พบได้ร้อยละ 70-85 และ ชนิดทุติยภูมิ (secondary MN) พบได้ร้อยละ 15-30 สำหรับ primary MN เกิดจากความผิดปกติของการกระตุ้นภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนต่าง ๆ ในร่างกาย โดยแอนติเจนหลักที่พบในปัจจุบันคือ M-type phospholipase A2 receptor (PLA2R) ซึ่งอยู่บนผิวของ podocytes และสามารถตรวจพบแอนติบอดีต่อ PLA2R ในเลือดได้ร้อยละ 70-80 ของผู้ป่วย ทำให้ใช้ในการวินิจฉัยโรค พยากรณ์โรคและติดตามการรักษาได้ ปัจจุบันการรักษา primary MN มีการพัฒนาหรือการเปลี่ยนแปลง

ไปอย่างมาก ล่าสุดมีหลักฐานการศึกษาถึงยากุ่มใหม่ที่มีผลการตอบสนองของโรคมะเร็งมากขึ้นและผลข้างเคียงลดลง ได้แก่ rituximab เป็นต้น

## ระบาดวิทยา

MN ในประชากรไทยพบเป็นอันดับ 3 ของโรคไตอักเสบ ชนิดปฐมภูมิ โดยมีความชุกร้อยละ 15.8<sup>1</sup> และจากการศึกษารวบรวมผลพยาธิวิทยาขึ้นเนื้อไตจาก 9 สถาบันการแพทย์ในโครงการ Thailand glomerular disease registry ปีพ.ศ. 2560 จำนวน 1,556 ราย พบความชุกของโรค MN ร้อยละ 7.1<sup>2</sup> ข้อมูลทางระบาดวิทยาในต่างประเทศพบว่าความชุกของโรคสูงในประเทศจีน คาดว่าเป็นผลจากภาวะทางมลพิษ<sup>3</sup> สำหรับ primary MN ในประชากรไทยพบได้ร้อยละ 28.4<sup>4</sup> โดยความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย ขณะที่ข้อมูลในประชากรในต่างประเทศพบความชุกของ primary MN ร้อยละ 20-30<sup>5</sup>

ผู้ประพันธ์บรรณกิจ: บัณฑิตา สติระพจน์

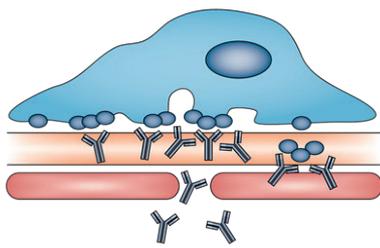
อีเมล: satirapoj@yahoo.com



All material is licensed under terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY-NC-ND 4.0) license unless otherwise stated.

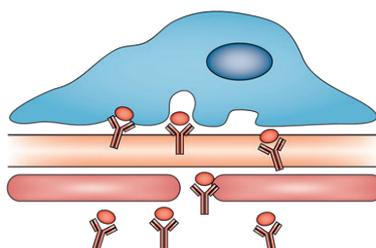
## กลไกการเกิดโรค

เชื่อว่า MN เกิดจากการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกัน ผ่าน 3 กลไกหลัก (รูปที่ 1) ดังนี้ กลไกที่ 1 เกิดจากแอนติบอดีในกระแสเลือด จับกับแอนติเจนภายใน (native antigen) ซึ่งอยู่ใน podocytes เกิดเป็นกลุ่มสารภูมิคุ้มกัน (immune complex) สำหรับแอนติเจนที่พบในมนุษย์แบ่งออกเป็น alloantigen ได้แก่ neutral endopeptidase พบได้ในทารกแรกเกิด และ autoantigen ได้แก่ PLA2R ซึ่งเป็นสาเหตุหลักของการเกิด primary MN



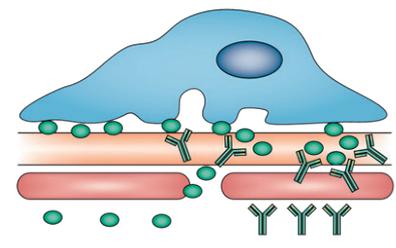
Circulating antibodies

รูปที่ 1.1



Circulating immune complexes

รูปที่ 1.2

Non-native antigens  
Circulating antibodies

รูปที่ 1.3

ในปัจจุบัน (รูปที่ 1.1) กลไกที่ 2 เกิดจากกลุ่มสารภูมิคุ้มกัน ในกระแสเลือด (circulatory immune complex) มาเกาะติดบริเวณโกลเมอรูลัส เชื่อว่าเป็นกลไกหลักของการเกิด secondary MN (รูปที่ 1.2) และ กลไกที่ 3 เกิดจากแอนติเจนภายนอก (plant antigen) มาเกาะและฝังบริเวณชั้นเนื้อเยื่อของโกลเมอรูลัส และเมื่อมีแอนติบอดีหลุดลอยมาเกาะ ทำให้เกิดการสร้างกลุ่มสารภูมิคุ้มกันขึ้น เชื่อว่ากลไกนี้เป็นสาเหตุของการเกิด MN ในเด็ก (รูปที่ 1.3)<sup>6</sup>

**รูปที่ 1** กลไกการเกิดโรค membranous nephropathy (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 6)

รูปที่ 1.1 แอนติบอดีในกระแสเลือดจับกับแอนติเจนภายในโกลเมอรูลัส (native antigen); รูปที่ 1.2 กลุ่มสารภูมิคุ้มกันในกระแสเลือด เกาะที่โกลเมอรูลัส; รูปที่ 1.3 แอนติบอดีในกระแสเลือดจับกับแอนติเจนภายนอก (non-native antigen) ที่โกลเมอรูลัส

## การวินิจฉัย

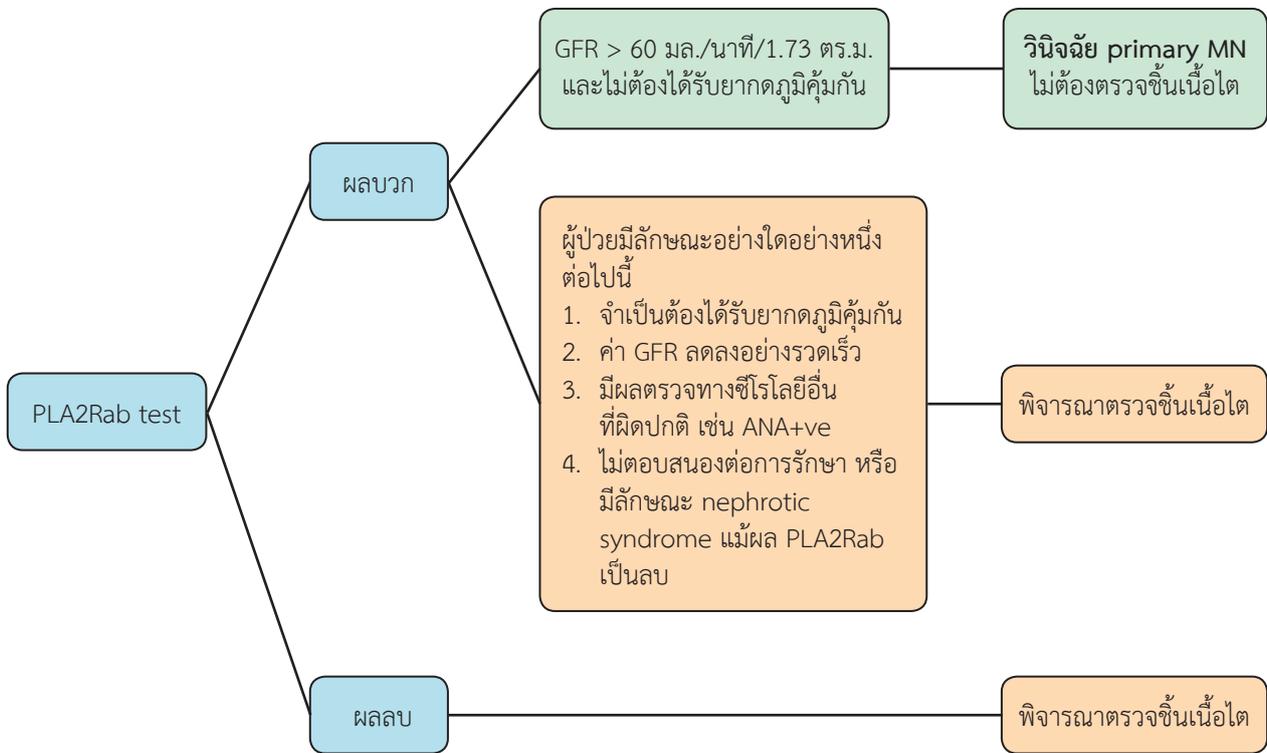
การวินิจฉัย primary MN ประกอบด้วย การซักประวัติ ตรวจร่างกาย การตรวจทางห้องปฏิบัติการและรังสีวิทยา ผู้ป่วย MN ควรได้รับการซักประวัติ ตรวจร่างกาย การส่งตรวจทางห้องปฏิบัติการและการตรวจทางรังสีวิทยาเพิ่มเติมเพื่อหาสาเหตุของ secondary MN ได้แก่ ประวัติการใช้ยา ได้แก่ ยาลดการอักเสบที่ไม่ใช่สเตียรอยด์ (non-steroidal anti-inflammatory drugs หรือ NSAIDs), gold, และ penicillamine ประวัติทางโรคมะเร็ง โรคภูมิต้านทานเนื้อเยื่อตัวเอง เช่น โรคเอสแอลอี ประวัติโรคเมรังไตได้แก่ มะเร็งรังไข่ มะเร็งลำไส้ และมะเร็งต่อมลูกหมาก ประวัติการติดเชื้อเรื้อรัง ได้แก่ ไวรัสตับอักเสบบ, ชิฟิลิส และวัณโรค การตรวจร่างกาย ตามประวัติข้างต้น การตรวจทางห้องปฏิบัติการทางซีโรโลยี ได้แก่ anti-nuclear antibody (ANA), การตรวจหาไวรัสตับอักเสบบีและซี, anti-HIV และการตรวจหาซิฟิลิส (RPR, TPHA) การตรวจทางรังสีวิทยา ได้แก่ ภาพรังสีวิทยาทรวงอก และการตรวจอัลตราซาวด์ช่องท้อง การตรวจคัดกรองมะเร็งตามความเสี่ยงในแต่ละช่วงอายุ การตรวจทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตถือเป็นมาตรฐานในการวินิจฉัยโรคทางโกลเมอรูลัส โดยลักษณะทางพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตในผู้ป่วย primary MN มีดังนี้ การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์

(Light microscope) จะพบการหนาตัวของ glomerular basement membrane (GBM) และเมื่อย้อมด้วย methenamine silver จะพบลักษณะ subepithelial projections หรือ spikes ตามแนวของ GBM การตรวจด้วย immunofluorescence (IF) จะพบ immune deposit ของ IgG และ complement (C3) เรืองแสงในลักษณะ fine granular ที่ capillary walls หรือย้อมติด PLA2R antigen บริเวณ capillary walls การตรวจด้วยกล้องจุลทรรศน์อิเล็กตรอน (Electron microscope) จะพบ electron dense deposits ในตำแหน่ง subepithelium การตรวจหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนของการเกิดโรค ปัจจุบันพบว่า การตรวจเลือดหาแอนติบอดีต่อแอนติเจนของการเกิดโรค ได้แก่ PLA2R antibody (PLA2Rab) มีความไวและความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคสูง และผู้ป่วยไม่ต้องรับความเสี่ยงจากการเจาะชิ้นเนื้อไต จึงสามารถนำมาใช้ในการวินิจฉัย primary MN ได้ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตปกติ

จากข้อมูลในประเทศไทยพบ PLA2Rab ให้ผลบวกใน primary MN ร้อยละ 60 และจากการศึกษาการวิเคราะห์ห่อภิณ (meta-analysis)<sup>7</sup> ประกอบด้วยผู้ป่วย primary MN จำนวน 710 ราย และกลุ่มควบคุมจำนวน 1,502 ราย พบว่าการตรวจพบ PLA2Rab มีความไวในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 78 (95% CI; 66-87%) และ

ความจำเพาะในการวินิจฉัยโรคร้อยละ 99 (95% CI; 96-100%) นอกจากนี้มีการศึกษาผู้ป่วย MN จำนวน 97 รายที่ตรวจพบผลบวกต่อ PLA2Rab และไม่พบสาเหตุของ MN โดยมีผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไต 60 รายที่มีค่าการกรองของไต (glomerular filtration rate; GFR) มากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. พบว่ามีเพียง 2 รายเท่านั้นที่วินิจฉัยโรคอื่น และในจำนวนผู้ป่วย 37 รายที่มีค่า GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม. มี 5 รายที่วินิจฉัยโรคอื่น ดังนั้นจากการศึกษาที่ผ่านมาเพิ่มความมั่นใจในการวินิจฉัย primary MN ในผู้ป่วยที่มีผลบวกต่อ PLA2Rab และ GFR มากกว่า 60 มล./นาที/1.73 ตร.ม.<sup>8</sup> การตรวจหา PLA2Rab ในปัจจุบันมี 3 วิธี คือ western blot เป็นวิธีการตรวจที่มีความไวสูงที่สุด สามารถตรวจพบได้ร้อยละ 70 ของผู้ป่วย primary MN แต่มีข้อจำกัด คือ มักใช้ในงานวิจัยเนื่องจากไม่มีแถบสำเร็จรูป immunofluorescence test (IFT) เป็นวิธีที่มีความไวต่ำกว่า

Western blot โดยตรวจพบได้ร้อยละ 52 ของ primary MN ซึ่งค่าที่ได้จะรายงานเป็นผลบวกหรือผลลบ (โดยในบางสถาบันอาจรายงานเป็นคะแนนได้) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) มีค่าความไวในการตรวจต่ำสุด พบว่าผลบวกเมื่อมีค่ามากกว่า 14 RU/มล.<sup>9</sup> อย่างไรก็ตามผู้ป่วยบางรายที่มีผลบวกต่อ PLA2Rab ในเลือด แต่มีลักษณะทางคลินิกหรือผลตรวจทางซีโรโลยีอื่นผิดปกติ รวมถึงผู้ป่วยที่มีความจำเป็นต้องรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน จะต้องได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อยืนยันการวินิจฉัยโรค นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีผลลบต่อ PLA2Rab ควรได้รับการตรวจชิ้นเนื้อไตเพื่อรับการวินิจฉัยและส่งย้อมหา PLA2R เนื่องจากในระยะแรกของโรคจะตรวจพบเพียงแอนติเจนจากการตรวจทางพยาธิวิทยา และมีความไวมากกว่าการตรวจหา PLA2Rab ในเลือด ดังแสดงในแผนภาพที่ 1



แผนภาพที่ 1 การพิจารณาตรวจชิ้นเนื้อไตตามผลตรวจ PLA2Rab ในเลือด (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

นอกจากการตรวจหา PLA2Rab ในเลือดเพื่อวินิจฉัย primary MN แล้ว ยังมีการศึกษาเกี่ยวกับแอนติบอดีต่อ Thrombospondin Type-1 Domain-Containing 7A (THSD7A) ในการวินิจฉัยโรค โดยพบแอนติบอดีดังกล่าวได้ประมาณร้อยละ 3 และพบได้มากขึ้นเป็นร้อยละ 10 ใน primary MN ที่ PLA2Rab ให้ผลลบ<sup>11</sup> อย่างไรก็ตามยังมีหลักฐานไม่เพียงพอถึงความแม่นยำของการตรวจหาแอนติบอดีต่อ THSD7A ในการวินิจฉัย primary MN และ

มีรายงานว่าแอนติบอดีดังกล่าวสัมพันธ์กับโรค secondary MN ที่มีสาเหตุจากโรคมะเร็ง สำหรับแอนติเจนอื่นที่มีการศึกษาเพื่อใช้ในการวินิจฉัย primary MN ได้แก่ neural epidermal growth factor-like 1 (NELL-1) พบได้ร้อยละ 16 ของผู้ป่วย primary MN ที่มี PLA2Rab ให้ผลลบ<sup>12</sup> semaphorin 3B พบมากในเด็กหรือผู้ใหญ่อายุน้อย และ neutral endopeptidase (NEP) พบในทารกแรกคลอดที่มารดาที่ขาด NEP เป็นต้น<sup>13</sup>

## หลักการรักษา

เนื่องจากผู้ป่วย primary MN ส่วนหนึ่งสามารถหายได้เอง (spontaneous remission) และส่วนหนึ่งเกิดโรคไตเรื้อรังตามมา ดังนั้นอาการทางคลินิกและผลการตรวจทางห้องปฏิบัติการสำหรับทำนายความเสี่ยงในการดำเนินโรคของโรคไตเรื้อรัง หรือภาวะ

แทรกซ้อนของโรค จึงมีส่วนช่วยในการตัดสินใจให้การรักษาผู้ป่วย ซึ่งแบ่งความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังออกเป็น 4 กลุ่ม คือ กลุ่มความเสี่ยงต่ำ ปานกลาง สูง และ สูงมาก โดยพิจารณาตามค่าการกรองของไต ปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ ระดับแอลบูมินในเลือด และปัจจัยอื่นดังแสดงในตารางที่ 1

ตารางที่ 1 กลุ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังใน primary MN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

Low risk	Moderate risk	High risk	Very high risk
Normal eGFR ( $\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), Proteinuria < 3.5 g/day and Serum albumin >3 g/dL <b>OR</b> Normal eGFR, Proteinuria < 3.5 g/day or a decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy	Normal eGFR ( $\geq 60$ mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ), Proteinuria >3.5 g/day and no decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy <b>AND</b> Not fulfilling high-risk criteria	eGFR < 60 mL/min/1.73 m <sup>2</sup> and/or Proteinuria >8 g/day for >6 months <b>OR</b> Normal eGFR, Proteinuria >3.5 g/day and no decrease >50% after 6 months of ACEIs/ARBs therapy <b>AND</b> at least one of the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Serum albumin &lt; 2.5 g/dL</li> <li>• PLA2Rab &gt;50 RU/mL</li> <li>• Urine IgG &gt;1 <math>\mu</math>g/min</li> <li>• Urine <math>\alpha_1</math>-microglobulin &gt;40 <math>\mu</math>g/min</li> <li>• Urine <math>\beta_2</math>-microglobulin &gt;250 mg/day</li> <li>• Selectivity index* &gt;0.20</li> </ul>	Rapid declined of kidney function not otherwise explained <b>OR</b> Life-threatening nephrotic syndrome

\*คำนวณจาก IgG clearance/albumin clearance

การรักษาพิจารณาตามอาการและระดับความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง ดังนี้ กลุ่มที่ 1 ความเสี่ยงต่ำ (Low risk) กลุ่มนี้มีความเสี่ยงต่ำต่อการเกิดโรคไตเรื้อรังและภาวะลิ่มเลือดอุดตัน โดยจากการศึกษาแบบติดตามพบว่าผู้ป่วยกลุ่มนี้มีผลลัพธ์ทางไตดี แม้ไม่ได้รับการรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ดังนั้นการรักษาในผู้ป่วยกลุ่มนี้จึงเป็นการรักษาตามอาการและเฝ้าติดตามอาการทางคลินิก กลุ่มที่ 2 ความเสี่ยงปานกลาง (Moderate risk) เป็นผู้ป่วยที่ตรวจพบ PLA2Rab ในซีรัม และค่า PLA2Rab น้อยกว่า 50 RU/มล. ส่วนใหญ่แนะนำให้ติดตามอาการทางคลินิก เนื่องจากสามารถหายได้เองถึงร้อยละ 45<sup>14</sup> แต่หากไม่ดีขึ้นสามารถให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ rituximab หรือ calcineurin inhibitor (CNI) อย่างไรก็ตาม ข้อมูลในการรักษาด้วย CNI เพียงชนิดเดียวเป็นเวลาอย่างน้อย 6-12 เดือนพบว่ามียาพิษกลับเป็นซ้ำสูงภายหลังหยุดยา และ

มีข้อจำกัดในการใช้สำหรับผู้ป่วยที่มีค่าการทำงานของไตบกพร่อง กลุ่มที่ 3 ความเสี่ยงสูง (High risk) เป็นผู้ป่วยที่มีโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 8 กรัม/วัน ควรให้การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน เนื่องจากมีโอกาสหายได้เองลดลงเพียงร้อยละ 34<sup>15</sup> ควรเริ่มการรักษาด้วย rituximab, cyclophosphamide หรือ rituximab ร่วมกับ CNI เนื่องจากการให้ยากดภูมิคุ้มกันสามารถทำให้อัตราโรคสงบเพิ่มขึ้น ทั้ง complete remission (CR) หรือ partial remission (PR) กลุ่มที่ 4 ความเสี่ยงสูงมาก (Very high risk) แนะนำให้เริ่มการรักษาด้วย cyclophosphamide เนื่องจากยังไม่มีการศึกษาถึงประสิทธิภาพของ rituximab ในการลดอัตราการเกิดโรคไตเรื้อรังในกลุ่มนี้ แต่หากมีข้อห้ามในการใช้ cyclophosphamide จะต้องปรึกษาผู้เชี่ยวชาญ

## การรักษาแบบทั่วไป

ประกอบด้วย การลดความดันโลหิตและลดโปรตีนรั่วในปัสสาวะ ซึ่งพิจารณาใช้ยากลุ่ม angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs) หรือกลุ่ม angiotensin receptor blockers (ARBs) เนื่องจากมีประสิทธิภาพในการลดความดันภายในไตร่วมกับการจำกัดเกลือ ควบคุมการรับประทานโปรตีนให้เหมาะสม และพิจารณาให้ยาลดคอเลสเตอรอลตามความเสี่ยงของการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด

## การรักษาด้วยยากดภูมิคุ้มกัน

ผู้ป่วย primary MN ที่ได้รับการรักษาด้วยยากอร์ติโคสเตียรอยด์ (corticosteroids) โดยไม่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันอื่นมีการตอบสนองต่อการรักษาเพียงร้อยละ 50 และไม่มีผลต่อการดำเนินของโรค ดังนั้นจึงแนะนำให้ยา cytotoxic agents ร่วมในการรักษา<sup>16</sup> จากการศึกษาแบบทดลองสุ่มในประเทศอิตาลีในผู้ป่วย primary MN จำนวน 67 รายที่มีระดับครีเอตินินในเลือดน้อยกว่า 2 มก./ดล. โดยให้ methylprednisolone 1 กรัม/วัน ติดต่อกัน 3 วัน ตามด้วย prednisolone ขนาด 0.4 มก./กก./วัน นาน 27 วัน ในเดือนที่ 1, 3 และ 5 สลับกับการให้ chlorambucil ขนาด 0.2 มก./กก./วัน นาน 1 เดือนในเดือนที่ 2, 4 และ 6 รวมระยะเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบกับการรักษาตามอาการ เมื่อติดตามผู้ป่วยเป็นเวลา 1-7 ปีพบว่าร้อยละ 71 ของผู้ที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีโรคสงบ ขณะที่กลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการเกิดโรคสงบเพียงร้อยละ 30<sup>17</sup> และเมื่อติดตามผู้ป่วยภายหลังการศึกษาที่ 10 ปี พบว่ากลุ่มที่ได้รับยากดภูมิคุ้มกันมีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายสูงถึงร้อยละ 92 เมื่อเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับการรักษาตามอาการที่มีอัตราการรอดชีวิตโดยไม่เกิดโรคไตเรื้อรังระยะสุดท้ายที่ร้อยละ 60<sup>18</sup> ต่อมามีการศึกษาเปรียบเทียบการให้ cyclophosphamide ชนิดรับประทานและ chlorambucil พบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติทั้งอัตราการเกิดโรคสงบและอัตราการเสื่อมของไต แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ chlorambucil มีผลข้างเคียงมากกว่า<sup>19</sup> ถึงแม้ว่า cyclophosphamide จะมีผลข้างเคียงที่น้อยกว่า แต่ควรหลีกเลี่ยงการให้ยาในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมมากกว่า 10 กรัม เนื่องจากเพิ่มความเสี่ยงการมีบุตรยาก และจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดโรคมะเร็งในผู้ป่วยที่มีขนาดยาสะสมมากกว่า 25 กรัม อย่างไรก็ตามมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มขนาดเล็กที่มีการปรับลดขนาดยา chlorambucil<sup>20</sup> พบว่า cyclophosphamide ชนิดรับประทานมีประสิทธิภาพดีกว่า chlorambucil นอกจากนี้ในประเทศอังกฤษได้มีการศึกษาเพื่อเปรียบเทียบประสิทธิภาพการรักษาระหว่างการให้ chlorambucil, ยาในกลุ่ม CNI และการรักษาตามอาการในผู้ป่วย MN จำนวน 108 ราย พบว่ากลุ่มที่รักษาด้วย corticosteroids ร่วมกับ chlorambucil

มีการลดลงของการทำงานของไตน้อยที่สุด แต่พบผลข้างเคียงจากยามากที่สุด<sup>21</sup> จากการศึกษาทดลองแบบสุ่มในประเทศจีนในผู้ป่วย primary MN จำนวน 73 รายโดยการให้ tacrolimus ขนาด 0.1 มก./กก./วัน แบ่งให้ 2 เวลา ทุก 12 ชั่วโมง และมีระดับยาในเลือดระหว่าง 5-10 นก./มล. จำนวน 39 ราย เปรียบเทียบกับการให้ cyclophosphamide ขนาด 100 มก./วัน จำนวน 34 ราย เป็นเวลา 4 เดือน โดยทั้งสองกลุ่มได้รับ prednisolone ขนาด 1 มก./กก./วัน เป็นเวลา 4 สัปดาห์และปรับลดขนาดยา เมื่อติดตามไป 12 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้ tacrolimus มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 85 และกลุ่มที่ได้ cyclophosphamide มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 65 ซึ่งมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ tacrolimus เกิดโรคเบาหวานอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>22</sup> ต่อมามีการศึกษาทดลองแบบสุ่มในประเทศเซอร์เบียโดยใช้ cyclosporine ขนาด 3 มก./กก./วัน ควบคุมระดับยาที่ 80-100 นก./มล. จำนวน 13 ราย เปรียบเทียบกับการให้ azathioprine ขนาด 1.5-2 มก./กก./วัน จำนวน 10 รายเป็นเวลา 6 เดือน พบว่าผู้ป่วย MN ที่ได้รับ cyclosporine มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 80 ในขณะที่กลุ่มที่ได้รับ azathioprine มีอัตราการเกิดโรคสงบร้อยละ 93 อย่างไรก็ตามพบว่าไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ<sup>23</sup> ล่าสุดมีการศึกษาการวิเคราะห์ห่อภิมาณเปรียบเทียบระหว่างการให้ CNI กับ cyclophosphamide จำนวน 21 การศึกษา พบว่า cyclosporine และ tacrolimus มีประสิทธิภาพในการทำให้โรคสงบมากกว่า cyclophosphamide รวมทั้งสามารถเพิ่มแอลบูมินในเลือด และลดปริมาณโปรตีนรั่วในปัสสาวะได้มากกว่า แต่พบอัตราการเกิดโรคซ้ำ (relapse) มากกว่า สำหรับผลข้างเคียงพบว่ายากลุ่ม CNI มีอุบัติการณ์ของภาวะขนตก กรดยูริกในเลือดสูง และความดันโลหิตสูงเพิ่มขึ้น ในขณะที่ cyclophosphamide ทำให้เกิดภาวะเม็ดเลือดขาวต่ำ ผมร่วงและตับอักเสบเพิ่มขึ้น<sup>24</sup>

Rituximab (chimeric murine anti-CD20 antibody) มีบทบาทใช้เป็นยากดภูมิคุ้มกันใน primary MN มากขึ้นทั้งจากการศึกษาแบบติดตามย้อนหลังและการศึกษาแบบทดลองสุ่ม เนื่องจากพบว่า การให้ rituximab มีประสิทธิภาพทำให้โรคสงบได้ดี โดยมีการศึกษาทดลองแบบสุ่มที่เป็นการศึกษาหลักตั้งนี้ การศึกษาแรก คือ GEMRITUX ในประเทศฝรั่งเศสเป็นการศึกษาในผู้ป่วย primary MN จำนวน 75 รายที่มี GFR มากกว่า 30 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. เปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab ทางหลอดเลือดดำขนาด 375 มก./ตร.ม ในวันที่ 1 และ 8 และการรักษาแบบประคับประคองเพื่อลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ พบว่าไม่มีความแตกต่างกันของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะที่ระยะเวลา 6 เดือน แต่เมื่อติดตามต่อเนื่องจนครบ 24 เดือนพบว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab มีการลดลง

ของปริมาณโปรตีนที่รั่วในปัสสาวะ รวมถึงอัตราการเกิดโรคสงบตีขึ้น และระดับ PLA2Rab ในซีรัมลดลงอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ โดยที่ผลข้างเคียงจากยาไม่ต่างจากการรักษาแบบประคับประคอง<sup>25</sup> ต่อมาในปี พ.ศ. 2562 มีการศึกษาที่ชื่อว่า MENTOR เป็นการศึกษาแบบสุ่มจาก 22 สถาบันในประเทศสหรัฐอเมริกา โดยทำการศึกษาในผู้ป่วย primary MN จำนวน 130 รายที่มี GFR มากกว่า 40 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 5 กรัม/วัน เปรียบเทียบระหว่างการให้ rituximab ทางหลอดเลือดดำขนาด 1 กรัม/วัน จำนวน 2 ครั้งห่างกัน 14 วัน และ cyclosporine รับประทานในขนาด 3.5 มก./กก./วันนาน 12 เดือน พบว่าอัตราการเกิดโรคสงบในทั้ง 2 กลุ่มไม่มีความแตกต่างกันที่ระยะเวลา 12 เดือน แต่เมื่อติดตามจนครบ 24 เดือน พบว่ากลุ่มที่ได้รับ rituximab มีอัตราการเกิดโรคสงบมากกว่ากลุ่มที่ได้รับ cyclosporine อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ และในกลุ่มที่โรคสงบ พบว่าระดับ PLA2Rab ในซีรัมของผู้ที่ได้รับ rituximab ลดลงเร็วกว่ากลุ่มที่ได้รับ cyclosporine รวมทั้งไม่พบความแตกต่างของการเกิดผลข้างเคียงที่รุนแรงระหว่างยาทั้ง

2 ชนิด<sup>26</sup> การศึกษาล่าสุดชื่อว่า STARMEN เป็นการศึกษาทดลองแบบสุ่มในทวีปยุโรปในผู้ป่วย primary MN ที่ได้รับการยืนยันโดยพยาธิวิทยาชิ้นเนื้อไตจำนวน 86 รายที่มี GFR มากกว่า 45 มล./นาที่/1.73 ตร.ม. และมีปริมาณโปรตีนในปัสสาวะมากกว่า 4 กรัม/วัน โดยได้รับยาลดความดันโลหิตอย่างน้อย 2 เดือนและติดตามเป็นเวลา 6 เดือน เปรียบเทียบระหว่างการให้ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide ชนิดรับประทานขนาด 2 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือน และการให้ tacrolimus ขนาด 0.05 มก./กก./วัน เป็นเวลา 6 เดือนโดยควบคุมระดับยาที่ 5-7 นก./มล. ร่วมกับการให้ rituximab ขนาด 1 กรัมที่เดือนที่ 6 พบว่ากลุ่มที่ได้รับ corticosteroids ร่วมกับ cyclophosphamide ชนิดรับประทานมีอัตราการเกิดโรคสงบมากกว่า 1.44 เท่า (RR 1.44, 95% CI; 1.08-1.92) และสามารถลดระดับ PLA2Rab ในซีรัมได้มากกว่าหลังติดตามนาน 6 เดือน<sup>27</sup> จากข้อมูลการศึกษาที่ผ่านมา ได้มีคำแนะนำเกี่ยวกับขนาดและวิธีการให้ยาในผู้ป่วย primary MN ที่มีความเสี่ยงสูงต่อการดำเนินโรคไตเรื้อรัง ดังแสดงในตารางที่ 2

ตารางที่ 2 การให้ยากดภูมิคุ้มกันในการรักษา primary MN (ดัดแปลงจากเอกสารอ้างอิงหมายเลข 10)

ยา	ขนาดและวิธีการให้ยา
Cyclophosphamide	<b>แบบเป็นวงรอบ (cyclical protocol)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>เดือนที่ 1, 3 และ 5 methylprednisolone ขนาด 1 กรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน ต่อด้วย prednisolone รับประทานในขนาด 0.5 มก./กก./วัน นาน 27 วัน</li> <li>เดือนที่ 2, 4 และ 6 Cyclophosphamide รับประทานในขนาด 2.5 มก./กก./วัน นาน 30 วัน</li> </ul>
	<b>แบบต่อเนื่อง (continuous protocol)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>เดือนที่ 1, 3 และ 5 methylprednisolone ขนาด 1 กรัม/วัน ทางหลอดเลือดดำติดต่อกัน 3 วัน</li> <li>เดือนที่ 1 - 6 Prednisolone รับประทานขนาด 0.5 มก./กก./วัน โดยให้วันเว้นวัน (จากนั้นลดขนาดยาลง) ร่วมกับ Cyclophosphamide รับประทานในขนาด 1.5 มก./กก./วัน</li> </ul>
Rituximab	Rituximab ขนาด 1 กรัม ทางหลอดเลือดดำ 2 ครั้งภายใน 2 สัปดาห์ หรือ Rituximab ขนาด 375 มก./ตร.ม. ทางหลอดเลือดดำ ห่างกันทุก 1 สัปดาห์ จำนวน 1 - 4 ครั้ง
Tacrolimus	Tacrolimus รับประทานขนาด 0.05 - 0.1 มก./กก./วัน (เป้าหมาย คือ trough level 3 - 8 นก./มล.) เป็นเวลา 12 เดือน
Cyclosporine	Cyclosporine รับประทานขนาด 3.5 มก./กก./วัน (เป้าหมาย คือ trough level 125 - 225 นก./มล.)

### การรักษาด้วยยากลุ่มอื่น

มีการศึกษาใช้ adrenocorticotrophic hormone (ACTH) ในการรักษาผู้ป่วย MN โดยเชื่อว่า ACTH จะจับกับ melanocortin receptors 1 to 5 (MC1-5R) โดยเฉพาะอย่างยิ่ง MC1R ซึ่ง

เป็นตัวรับที่อยู่บนผิวของ podocytes และมีบทบาทเกี่ยวกับการรั่วของโปรตีนในปัสสาวะ ซึ่งมีการศึกษาวิจัยโดยให้ ACTH เป็นเวลา 1 เดือน พบว่าสามารถลดปริมาณโปรตีนในปัสสาวะและเพิ่มระดับแอลบูมินในเลือดได้ แต่เป็นการศึกษาขนาดเล็กและ

จำนวนผู้ป่วยค่อนข้างจำกัดจึงไม่สามารถสรุปประสิทธิภาพของ ACTH ได้อย่างชัดเจน<sup>28</sup> จากการศึกษาด้วยการให้ corticosteroids ร่วมกับ mycophenolate mofetil (MMF) พบว่ามีอัตราการเกิดโรคสงบไม่แตกต่างจากการให้ cyclophosphamide แต่พบว่ากลุ่มที่ได้ MMF มีอัตราการเกิดเป็นโรคซ้ำที่ 24 เดือนมากกว่า นอกจากนี้การศึกษาในประเทศจีนพบว่า การให้ corticosteroids ร่วมกับ MMF ในขนาด 2 กรัม/วัน เป็นเวลานาน 6 เดือน มีอัตราการเกิดโรคสงบไม่แตกต่างกับ corticosteroids ร่วมกับ chlorambucil<sup>29</sup> นอกจากนี้การศึกษาเปรียบเทียบการให้ MMF ร่วมกับ tacrolimus และการให้ tacrolimus เพียงอย่างเดียว พบว่าอัตราการเกิดโรคซ้ำไม่มีความแตกต่างกัน<sup>30</sup> ผลการศึกษาที่แตกต่างกันดังกล่าวอาจเกิดเนื่องจากความแตกต่างทางเชื้อชาติ โดยเฉพาะชาวเอเชียซึ่งอาจตอบสนองต่อยาได้ดีกว่าชาวยุโรป obimutuzumab เป็นยาในกลุ่ม humanized and glycoengineered type II anti-CD20 monoclonal antibody ซึ่งมีตำแหน่ง epitope ที่จับต่างจาก rituximab ที่ผ่านมามีการนำ obimutuzumab มาใช้ในผู้ป่วย refractory MN และมีประวัติแพ้ rituximab ที่เป็น chimeric โดยในการศึกษาแบบย้อนหลังพบว่า obimutuzumab สามารถเพิ่มอัตราการเกิดโรคสงบได้<sup>31</sup> แต่เนื่องจากประชากรในการศึกษาค่อนข้างน้อยจำกัด ทำให้ต้องมีการศึกษาเพิ่มเติมต่อไป

### การให้ยาลดลิ่มเลือด

ภาวะเนฟโรติคจะเพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะหลอดเลือดดำและแดงอุดตันในกลุ่มผู้ป่วย MN ซึ่งความเสี่ยงของโรคส่วนใหญ่เกิดใน 6-12 เดือนหลังมีอาการ โดยมีคำแนะนำว่าผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 2 กรัม/ดล. ควรได้รับยาลดลิ่มเลือดสำหรับผู้ป่วยที่มีระดับแอลบูมินในเลือดน้อยกว่า 3 กรัม/ดล. การได้รับยาลดลิ่มเลือดอาจพิจารณาตามความเสี่ยงของหลอดเลือดแดงอุดตัน ร่วมกับการประเมินความเสี่ยงของการมีเลือดออกผิดปกติ ก่อนให้ยาลดลิ่มเลือด หากผู้ป่วยมีความเสี่ยงสูงต่อการเกิดเลือดออกง่ายจะพิจารณาให้ยาต้านเกร็ดเลือดแทนยาลดลิ่มเลือด

### การติดตามการรักษา

ปัจจุบันใช้อาการทางคลินิก ปริมาณโปรตีนในปัสสาวะ และระดับแอลบูมินในเลือดในการรักษาและติดตามอาการของผู้ป่วย นอกจากนี้ยังมีการใช้ระดับ PLA2Rab ในซีรัมร่วมด้วย เนื่องจากสามารถบอกการตอบสนองต่อการรักษาได้ดี โดยระดับ PLA2Rab ที่ลดลงสัมพันธ์กับตัวโรคที่ดีขึ้น อย่างไรก็ตามยังไม่มีกำหนดระดับของ PLA2Rab ที่ชัดเจนในการระบุถึงการตอบสนองต่อโรคที่ดี โดยขาดคำนิยามของการลดลงของระดับ PLA2Rab ที่ตอบสนองต่อการรักษา แต่มีโดยผู้เชี่ยวชาญให้ความเห็นวาระดับ PLA2Rab

ที่ลดลงจากเดิมร้อยละ 5 -90 บ่งบอกถึงการตอบสนองที่ดีของตัวโรค รวมถึงสามารถใช้บอกถึงการกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ได้หากมีระดับ PLA2Rab สูงขึ้นระหว่างการรักษาหรือติดตามอาการ

### การกลับเป็นซ้ำของโรค (relapse) ภายหลังการปลูกถ่ายไต

มีการใช้ค่า PLA2Rab ช่วยบอกอัตราการกลับเป็นโรคซ้ำ ภายหลังการปลูกถ่ายไตในผู้ป่วย primary MN โดยหากตรวจพบ PLA2Rab จะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 50 และหากให้ผลลบจะมีอัตราการกลับเป็นซ้ำประมาณร้อยละ 10 อย่างไรก็ตามในปัจจุบันยังไม่มีค่าระดับของ PLA2Rab ในซีรัมที่ชัดเจนในการระบุการกลับเป็นซ้ำของโรค รวมถึงยังไม่มีข้อมูลเพียงพอที่จะสรุปได้ว่าการให้ rituximab ก่อนทำการปลูกถ่ายไตในกลุ่มที่เคยมีประวัติการกลับเป็นซ้ำหรือมีผลบวกต่อ PLA2Rab จะมีประสิทธิภาพในการลดอัตราการกลับเป็นซ้ำของโรค

### สรุป

โรคไต membranous nephropathy ชนิดปฐมภูมิ (primary MN) เป็นโรคโกลเมอรูลัสที่พบได้บ่อยในผู้ใหญ่ที่มีอายุตั้งแต่ 35 ปีขึ้นไป โดยมีความชุกเพิ่มขึ้นตามอายุของผู้ป่วย กลไกหลักของการเกิด primary MN เกิดการกระตุ้นระบบภูมิคุ้มกันต่อแอนติเจนบนผิวของ podocytes โดยเชื่อว่าแอนติบอดีที่สำคัญคือ PLA2Rab ซึ่งสามารถใช้วินิจฉัยโรค ติดตามการรักษา พยากรณ์โรค และใช้ในการตัดสินใจก่อนการปลูกถ่ายไต ในการตัดสินใจการรักษาจะพิจารณาตามความเสี่ยงต่อการเกิดโรคไตเรื้อรัง โดยพบว่า การให้ corticosteroids ร่วมกับยากดภูมิคุ้มกัน ได้แก่ cytotoxic agents, ยากลุ่ม CNI หรือ rituximab มีบทบาทสำคัญในการรักษา กลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงสูง ซึ่งการพิจารณาใช้ยากลับใหม่จะต้องคำนึงถึงประสิทธิภาพที่ได้รับจากยา รวมถึงค่าใช้จ่ายและความคุ้มค่าในการเลือกการใช้ยาแต่ละชนิดตามความเหมาะสมของบริบทในแต่ละประเทศ

### เอกสารอ้างอิง

1. Parichatikanond P, Chawanasuntorapoj R, Shayakul C, Cheunsuchon B, Vasuvattakul S, Vareesangthip K, et al. An analysis of 3,555 cases of renal biopsy in Thailand. *J Med Assoc Thai.* 2006;89 suppl 2:106-11.
2. Chawanasuntorapoj R, Chawanasuchon B, Kitiyakara C, Thai Glomerular Disease Collaborative Network. Improvement of Clinical Outcome in Kidney Diseases via On-line Thai Glomerular Disease Registry: 2nd Year. 2017.

3. Xu X, Wang G, Chen N, Lu T, Nie S, Xu G, et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol*. 2016;27(12):3739-46.
4. Satirapoj B. Clinical features and renal pathology of glomerular disease in Phramongkutklao Hospital. *Royal Thai Army Medical Journal*. 2010;63(2):53-64.
5. Cattran DC, Brenchley PE. Membranous nephropathy: integrating basic science into improved clinical management. *Kidney Int*. 2017;91(3):566-74.
6. Ronco P, Debiec H. Pathogenesis of membranous nephropathy: recent advances and future challenges. *Nat Rev Nephrol*. 2012;8(4):203-13.
7. Du Y, Li J, He F, Lv Y, Liu W, Wu P, et al. The diagnosis accuracy of PLA2R-AB in the diagnosis of idiopathic membranous nephropathy: a meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(8):e104936.
8. Wiech T, Stahl RAK, Hoxha E. Diagnostic role of renal biopsy in PLA2R1-antibody-positive patients with nephrotic syndrome. *Mod Pathol*. 2019;32(9):1320-8.
9. Tampoia M, Migliucci F, Villani C, Abbracciavento L, Rossini M, Fumarulo R, et al. Definition of a new cut-off for the anti-phospholipase A2 receptor (PLA2R) autoantibody immunoassay in patients affected by idiopathic membranous nephropathy. *J Nephrol*. 2018;31(6):899-905.
10. KDIGO Glomerular Diseases Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney Int* 2021;100(4S):S128-39.
11. Tomas NM, Beck LH, Jr., Meyer-Schwesinger C, Seitz-Polski B, Ma H, Zahner G, et al. Thrombospondin type-1 domain-containing 7A in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 2014;371(24):2277-87.
12. Sethi S, Debiec H, Madden B, Charlesworth MC, Morelle J, Gross L, et al. Neural epidermal growth factor-like 1 protein (NELL-1) associated membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2020;97(1):163-74.
13. Sethi S, Debiec H, Madden B, Vivarelli M, Charlesworth MC, Ravindran A, et al. Semaphorin 3B-associated membranous nephropathy is a distinct type of disease predominantly present in pediatric patients. *Kidney Int*. 2020;98(5):1253-64.
14. Seitz-Polski B, Debiec H, Rousseau A, Dahan K, Zaghrini C, Payre C, et al. Phospholipase A2 Receptor 1 Epitope Spreading at Baseline Predicts Reduced Likelihood of Remission of Membranous Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2018;29(2):401-8.
15. Pei Y, Cattran D, Greenwood C. Predicting chronic renal insufficiency in idiopathic membranous glomerulonephritis. *Kidney Int*. 1992;42(4):960-6.
16. Shiiki H, Saito T, Nishitani Y, Mitarai T, Yorioka N, Yoshimura A, et al. Prognosis and risk factors for idiopathic membranous nephropathy with nephrotic syndrome in Japan. *Kidney Int*. 2004;65(4):1400-7.
17. Ponticelli C, Zucchelli P, Imbasciati E, Cagnolo L, Pozzi C, Passerini P, et al. Controlled trial of methylprednisolone and chlorambucil in idiopathic membranous nephropathy. *N Engl J Med*. 1984;310:946-50.
18. Ponticelli C, Zucchelli P, Passerini P, Cesana B, Locatelli F, Pasquali S, 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.
19. Ponticelli C, Altieri P, Passerini P, Roccatello D, Cesana B, Melis P, 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.
20. Branten AJ, Reichert LJ, Koene RA, Wetzels JF. Oral cyclophosphamide versus chlorambucil in the treatment of patients with membranous nephropathy and renal insufficiency. *Q J Med*. 1998;91:359-66.
21. Howman A, Chapman TL, Langdon MM, Ferguson C, Adu D, Feehally J, et al. Immunosuppression for progressive membranous nephropathy: a UK randomised controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9868):744-51.
22. Chen M, Li H, L XY, Lu FM, Ni ZH, Xu FF, et al. Tacrolimus Combined With Corticosteroids in Treatment of Nephrotic Idiopathic Membranous Nephropathy: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Am J Med Sci*. 2010;339(3):233-8.
23. Naumovic R, Jovanovic D, Pavlovic S, Stosovic M, Marinkovic J, Basta-Jovanovic G. Cyclosporine versus azathioprine therapy in high-risk idiopathic membranous nephropathy patients: A 3-year prospective study. *Biomed Pharmacother*. 2011;65(2):105-10.
24. Qiu TT, Zhang C, Zhao HW, Zhou JW. Calcineurin inhibitors versus cyclophosphamide for idiopathic membranous nephropathy: A systematic review and meta-analysis of 21 clinical trials. *Autoimmun Rev*. 2017;16(2):136-45.

25. Dahan K, Debiec H, Plaisier E, Cachanado M, Rousseau A, Wakselman L, et al. Rituximab for Severe Membranous Nephropathy: A 6-Month Trial with Extended Follow-Up. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(1):348-58.
26. Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N, et al. Rituximab or Cyclosporine in the Treatment of Membranous Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;381(1):36-46.
27. Fernandez-Juarez G, Rojas-Rivera J, Logt AV, Justino J, Sevillano A, Caravaca-Fontan F, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy. *Kidney Int*. 2021;99(4):986-98.
28. Lindskog A, Ebefors K, Johansson ME, Stefansson B, Granqvist A, Arnadottir M, et al. Melanocortin 1 receptor agonists reduce proteinuria. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(8):1290-8.
29. Chan TM, Lin AW, Tang SC, Qian JQ, Lam MF, Ho YW, 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.
30. Nikolopoulou A, Condon M, Turner-Stokes T, Cook HT, Duncan N, Galliford JW, et al. Mycophenolate mofetil and tacrolimus versus tacrolimus alone for the treatment of idiopathic membranous glomerulonephritis: a randomised controlled trial. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):352.
31. Sethi S, Kumar S, Lim K, Jordan SC. Obinutuzumab is Effective for the Treatment of Refractory Membranous Nephropathy. *Kidney Int Rep*. 2020;5(9):1515-8.