

¿El tratamiento con rituximab demuestra la ausencia de inferioridad respecto al tratamiento con ciclosporina para lograr la remisión parcial o completa de la proteinuria en pacientes con nefropatía membranosa primaria?

Fervenza FC, Appel GB, Barbour SJ, Rovin BH, Lafayette RA, Aslam N; MENTOR Investigators. Rituximab or cyclosporine in the treatment of membranous nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;381:36-46.

Análisis crítico: Jorge E. Rojas-Rivera*

Servicio de Nefrología e Hipertensión. Consulta de Enfermedades Glomerulares y Autoinmunes. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Máster en Enfermedades Autoinmunes Sistémicas. Universidad de Barcelona. Barcelona

Máster en Epidemiología y en Metodología de la Investigación. Universidad Autónoma de Madrid y Universidad Autónoma de Barcelona. Madrid y Bellaterra, Barcelona

NefroPlus 2020;12(1):28-34

© 2020 Sociedad Española de Nefrología. Servicios de edición de Elsevier España S.L.U.

■ Tipo de diseño y seguimiento

- Ensayo clínico controlado y aleatorizado, abierto, de ausencia de inferioridad y multicéntrico, realizado en 22 centros de Norteamérica y con un seguimiento de 24 meses. Participaron 130 pacientes entre marzo de 2012 y septiembre de 2015. Se hicieron visitas basales y en los meses 1, 3, 6, 9, 12, 18 y 24.

■ Asignación

- Aleatoria, en proporción 1:1 y no estratificada. Ambos grupos tuvieron tratamiento antihipertensivo y anti-proteinúrico con inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) durante los 3 meses anteriores.

■ Enmascaramiento

- No.

■ Ámbito

- Pacientes adultos ambulatorios reclutados de 22 centros de Estados Unidos y Canadá.

■ Pacientes

■ Criterios de inclusión

- Diagnóstico de nefropatía membranosa primaria (NMP) por biopsia renal.
- Adultos de 18 a 80 años.
- Proteinuria > 5 g/24 h.
- Disminución de proteinuria < 50%, con bloqueo del SRAA al menos durante los 3 meses anteriores.
- Aclaramiento de creatinina (ACr) \geq 40 ml/min/1,73 m².

- Control adecuado de la presión arterial (< 140/80 mmHg).
- En mujeres: contracepción médica/quirúrgica o posmenopáusicas.
- Pacientes sin tratamiento con prednisona o micofenolato al menos 1 mes y sin ciclofosfamida al menos 6 meses antes de la aleatorización.

■ Criterios de exclusión

- Infección activa, causas secundarias de nefropatía membranosa (hepatitis B, lupus eritematoso, fármacos o neoplasias).
- Diabetes mellitus de tipo 1 o 2.
- Embarazo o periodo de lactancia.
- Resistencia a anticalcineúricos, rituximab o alquilantes.

■ Intervenciones

182 pacientes que cumplen los requisitos; 130 asignados aleatoriamente a tratamiento con rituximab o ciclosporina.

Sesenta y cinco pacientes recibieron rituximab (1.000 mg i.v.) los días 1 y 15. Si había remisión completa de proteinuria a los 6 meses, no se administraban más dosis; si había una reducción \geq 25%, se administraba un segundo curso de rituximab con igual dosis, y si había una reducción < 25%, se consideraba fallo del tratamiento. Sesenta y cinco pacientes recibieron ciclosporina oral (dosis inicial: 3,5 mg/kg/día; objetivo en suero: 125-175 ng/ml). Si había remisión completa de proteinuria a los 6 meses, se interrumpía la administración de ciclosporina 2 meses; si había reducción \geq 25%, se prolongaba la administración de ciclosporina hasta 12 me-

*Revisión por expertos bajo la responsabilidad de la Sociedad Española de Nefrología.

ses y se interrumpía 2 meses, y si la reducción era < 25%, se consideraba fallo del tratamiento. En caso de incremento de la creatinina sérica \geq 30% sin causa clara, se reducía la dosis. Si no había mejoría, se interrumpía la administración de ciclosporina y se consideraba fallo del tratamiento.

■ Variables de resultado

Variable principal o primaria

Resultado combinado de remisión parcial o completa a los 24 meses.

Variables secundarias

Remisión parcial o completa a los 6, 12 y 18 meses; remisión completa a los 6, 12, 18 y 24 meses; tiempo de fallo del tratamiento hasta 24 meses; insuficiencia renal terminal (IRT), y eventos adversos.

Variables secundarias continuas

Niveles de antirreceptor de la fosfolipasa A₂ (anti-PLA2R), calidad de vida (cuestionario KDQOL-SF), presiones arteriales, proteinuria y ACr.

■ Tamaño muestral y análisis estadístico



Se estimó un total de 63 pacientes por grupo, asumiendo: 80% de potencia estadística, error alfa 0,025

unilateral, 55% de remisiones en rituximab, 45% de remisiones en ciclosporina, -15% de margen de ausencia de inferioridad (rituximab frente a ciclosporina). Primero se estableció la ausencia de inferioridad del rituximab y, si esta resultó significativa, se evaluó la superioridad de la variable primaria. En las remisiones completas a los 12 meses se usó la corrección de Bonferroni (valor p unilateral < 0,0125). Las variables evaluadas como tiempo hasta el evento (fallo del tratamiento, remisión parcial o completa) se analizaron por el método de riesgos proporcionales.

El análisis de los desenlaces primarios/secundarios se llevó a cabo con el principio por intención de tratar y por protocolo, y el efecto del tratamiento se describió por la diferencia de riesgo.

■ Promoción

Ensayo de iniciativa de los investigadores, pero financiado por la empresa Genentech (donó el rituximab) y la Fulk Family Foundation. Los financiadores no participaron en el diseño, conducción, análisis, interpretación o publicación del estudio. Al final del artículo y en NEJM.org, varios autores declaran los conflictos de interés.

■ RESULTADOS PRINCIPALES

Análisis basal de los grupos

Los grupos fueron homogéneos y comparables (65 pacientes/grupo), con una media de edad de 52 años y con predominio de varones (el 72% en el tratamiento con rituximab y el 82% en el de ciclosporina), aunque hubo menos mujeres en el grupo de ciclosporina (el 18 frente al 28%). Aproximadamente, el 30% de los pacientes de cada grupo recibieron inmunosupresión previamente. Los valores basales medios de presión arterial, creatinina sérica y ACr fueron, respectivamente, en el grupo de rituximab y en el de ciclosporina, 125,7/74,7 frente a 123,3/76,5 mmHg; 1,3 frente a 1,3 mg/dl, y 84,9 frente a 87,4 ml/min/1,73 m².

La mediana (intervalo intercuartílico [IIC]) de la albúmina sérica y de la proteinuria basal fue la misma en ambos grupos (2,5 g/dl [2,1-2,9] y 8,9 g/24 h [6,8-12,3 y 6,7-12,9], respectivamente). El grupo de rituximab tuvo un porcentaje discretamente mayor de pacientes con anticuerpos anti-PLA2R positivos (el 77 frente al 71%), pero los valores basales fueron similares (409 [163-834] frente a 413 U/ml [206-961], respectivamente).

La figura 1 muestra los porcentajes de remisión parcial o completa (el desenlace principal del ensayo) en diferentes meses de tratamiento y según el análisis por intención de tratar y por protocolo, para cada uno de los grupos de tratamiento, así como la diferencia de riesgo en porcentaje (DR) entre los grupos.

Resultado principal o primario

Las DR y sus intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) para la variable de desenlace principal fueron, respectivamente, a los 6, 12, 18 y 24 meses: -14% (de -31 a -3), +8% (de -9 a 25), +38% (de 23 a 54) y +40% (de 25 a 55). El límite inferior del IC del 95% de la DR a los 24 meses fue > 0% (tabla 1) y el valor de p de ausencia de inferioridad fue estadísticamente significativo (< 0,001). El valor de p para establecer superioridad también fue significativo a los 24 meses (< 0,001).

Variables secundarias

Tanto para la remisión parcial como para la remisión completa a los 12 meses, el análisis de ausencia de inferioridad fue significativo (valor de p = 0,004). Respecto a la remisión completa a los 24 meses, más pacientes del grupo de rituximab en comparación con los del grupo de ciclosporina alcanzaron este desenlace (23/65 [35%] frente a ninguno, con una diferencia de riesgo del 35%; IC del 95%, 24-47).

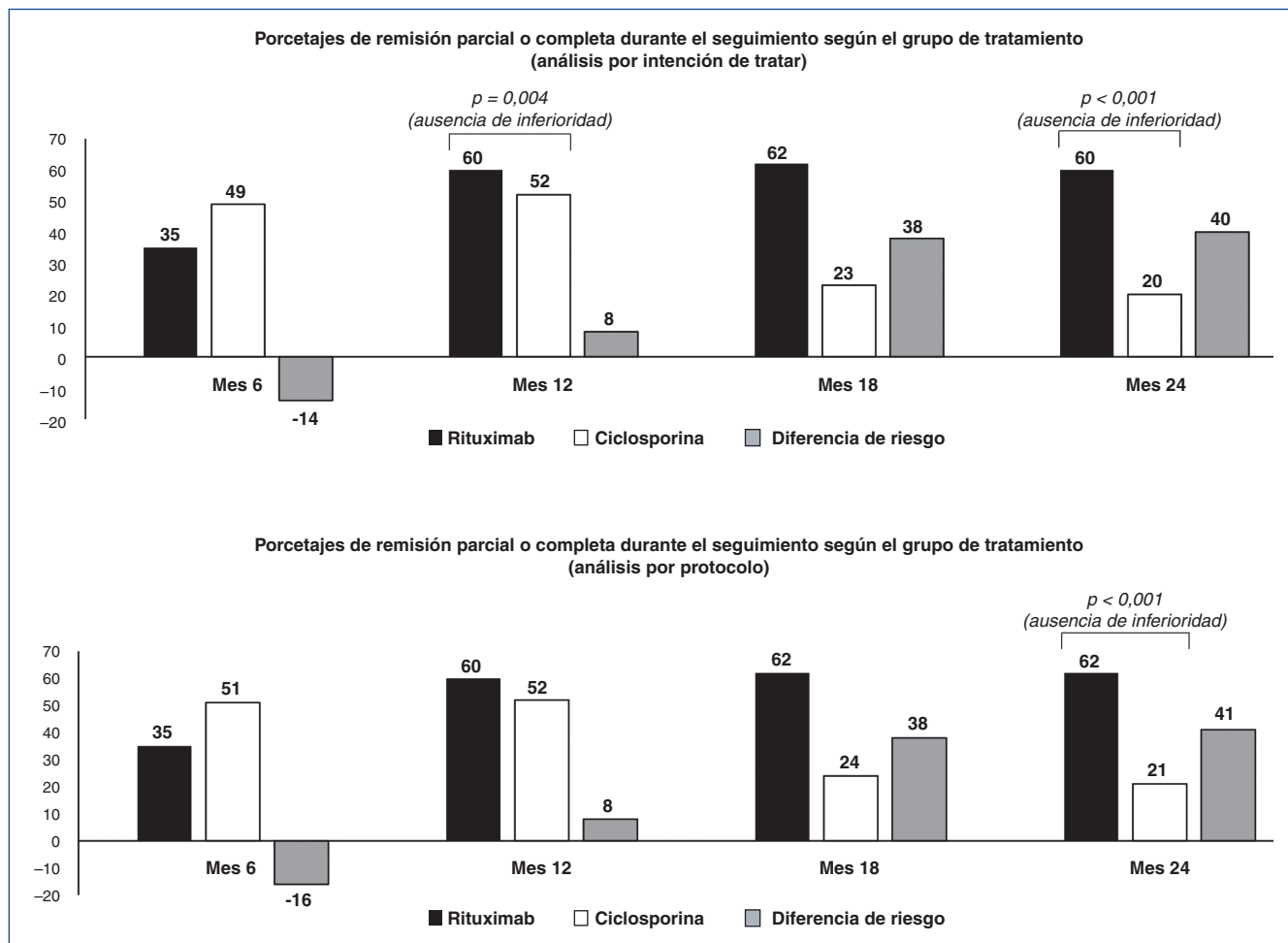


Figura 1. Porcentajes de remisión parcial o completa durante el seguimiento según el grupo de tratamiento.

El riesgo de fallo del tratamiento a los 12 meses fue similar en los 2 grupos: 17/65 (26,2%) en el grupo de rituximab y 21/65 (32,3%) en el grupo de ciclosporina, con una diferencia de riesgo de -6,2 (IC del 95%, de -21,8 a 9,4). A los 24 meses, este riesgo fue menor en el grupo de rituximab: 26/65 (40%) frente a 52/65 (80%), con una diferencia de riesgo de -40 (IC del 95%, de -55,4 a -24,6), HR, 0,34 e IC del 95%, 0,21-0,54.

Los pacientes del grupo de rituximab con anticuerpos anti-PLA2R positivos basalmente y que lograron la remisión parcial o completa tuvieron una disminución más rápida y de mayor magnitud que los del grupo de ciclosporina, junto con mayor reducción de la proteinuria.

La tabla 2 muestra la evolución de los parámetros renales en cada grupo de tratamiento a los 12 y a los 24 meses de seguimiento.

No hubo diferencias en la calidad de vida a los 24 meses del seguimiento.

Tabla 1. Valoración de la variable clínica principal: remisión parcial o completa a los 24 meses

Reducción absoluta de riesgo (RAR, %; IC del 95%)	40% (25-55%)
Riesgo relativo (RR; IC del 95%)	3,0 (1,78-5,07)
Reducción del RR (RRR, %; IC del 95%)	200% (77,4-407,2%)
Número de pacientes que es necesario tratar (NNT; IC del 95%)	3 (2-5)

IC: intervalo de confianza.

Tabla 2. Variables secundarias según el grupo de tratamiento a 12 y 24 meses de seguimiento

Variable	12 meses		24 meses	
	Rituximab	Ciclosporina	Rituximab	Ciclosporina
PA sistólica media (DE)				
N	39	34	39	13
Basal (mmHg)	124,8 (14,9)	122,9 (13,1)	125,0 (15,0)	125,2 (14,3)
Seguimiento (mmHg)	121,4 (12,8)	131,4 (16,5)	124,7 (11,9)	129,3 (13,7)
Diferencia (IC del 95%)	-10,7 (de -17,2 a -4,1)		-4,6 (de -12,3 a 3,1)	
PA diastólica media (DE)				
N	39	34	39	13
Basal (mmHg)	74,1 (10,6)	76,0 (9,7)	73,9 (10,2)	75,4 (10,4)
Seguimiento (mmHg)	72,4 (7,6)	79,6 (10,2)	75,8 (9,3)	79,9 (12,6)
Diferencia (IC del 95%)	-6,6 (de -10,4 a -2,7)		-3,6 (de -9,8 a 2,5)	
MG de proteinuria (IC del 95%)				
n	39	34	39	13
Basal (g/24 h)	8,74 (7,7-9,9)	9,47 (8,2-10,9)	8,79 (7,8-9,9)	9,46 (7,3-12,3)
Seguimiento (g/24 h)	0,63 (0,5-0,9)	0,93 (0,7-1,3)	0,30 (0,2-0,4)	1,02 (0,6-1,6)
Diferencia (IC del 95%)	-0,27 (de -0,50 a 0,10)		-0,72 (de -0,86 a -0,47)	
ACr media (DE)				
n	39	34	39	13
Basal (ml/min/1,73 m ²)	93 (31)	96 (35)	93 (32)	100 (43)
Seguimiento (ml/min/1,73 m ²)	96 (27)	72 (29)	100 (29)	87 (32)
Diferencia (IC del 95%)	26 (de 17 a 35)		18 (de 5 a 31)	
MG del anti-PLA2R (IC del 95%)				
n	29	21	28	6
Basal (u/ml)	288,2 (195,6-424,6)	256,2 (173-379,4)	273,5 (185,1-404,1)	195,5 (113,6-336,3)
Seguimiento (u/ml)	7,3 (4,8-11,3)	23,6 (12,7-43,8)	5,4 (3,4-8,5)	18,4 (6,0-56,3)
Diferencia (IC del 95%)	-16,3 (de -20,1 a -8,6)		-13,4 (de -16,7 a -3,7)	

*Considerados solo los pacientes con anticuerpos anti-PLA2R basales positivos (> 40 u/ml).

ACr: aclaramiento de creatinina; anti-PLA2R: antirreceptor de la fosfolipasa A2; DE: desviación estándar; IC del 95%: intervalo de confianza del 95%; MG: media geométrica; PA: presión arterial.

Efectos secundarios

La incidencia de efectos secundarios fue similar en ambos grupos (rituximab, 71% y ciclosporina, 78%). Más pacientes del grupo de ciclosporina presentaron efectos secundarios graves, pero sin alcanzar diferencias importantes (20/65 [31%] frente a 11/65 [17%]; valor de $p = 0,06$). Siete pacientes (11%) del grupo de ciclosporina abandonaron el tratamiento por efectos secundarios. La elevación de creatinina y las molestias gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de ciclosporina, mientras que el prurito y las reacciones a la perfusión fueron más frecuentes en el grupo de rituximab. Se presentó un caso de IRT en el grupo de ciclosporina. No hubo casos de cáncer ni de muertes en ningún grupo.

■ CONCLUSIONES DE LOS AUTORES

Rituximab no fue inferior a ciclosporina en inducir la remisión de la proteinuria a los 12 meses y fue superior en mantener la remisión a los 24 meses, en pacientes con NMP y con alto riesgo de progresión.

■ COMENTARIOS DEL REVISOR

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado y abierto, de ausencia de inferioridad, bien ponderado y con un seguimiento prospectivo adecuado de 24 meses. Ello confiere a sus resultados validez interna y, en gran medida, validez externa (extrapolación a poblaciones de pacientes similares a la del estudio).

Hay varios puntos clínicos que merecen una lectura crítica.

La NMP está mediada en el 70-80% de los casos por anticuerpos anti-PLA2R. Los pacientes nefróticos sin remisión espontánea progresan a IRT. El tratamiento con corticoides/ciclofosfamida recomendado por las guías KDIGO-2012 se basa en estudios de hace 2-3 décadas, cuando los grupos de control no tenían bloqueo óptimo del SRAA y los efectos secundarios eran relativamente frecuentes¹. Los anticalcineurínicos (ciclosporina/tacrólimus) son la segunda opción en caso de contraindicaciones al primer tratamiento, con la gran desventaja de las recaídas una vez que se han suspendido y los efectos nefrotóxicos a largo plazo.

Los resultados alentadores con rituximab en series de casos no controladas o comparado con tratamiento no inmunosupresor justifican la realización de ensayos clínicos bien controlados y con seguimiento mínimo de 24 meses.

El estudio MENTOR comparó rituximab con ciclosporina y no encontró inferioridad a los 12 meses (el 60 frente al 52%; $p < 0,001$) y halló superioridad a los 24 meses respecto a la remisión parcial o completa (el 60 frente al 20%; $p < 0,0001$). Además, demostró superioridad respecto a la remisión completa a los 24 meses (el 35 frente al 0%) y mayor probabilidad de alcanzarla (RR, 3,0; IC del 95%, 1,78-5,07). Con rituximab también hubo menos fallo del tratamiento que con ciclosporina a los 24 meses (el 40 frente al 80%; HR, 0,34; IC del 95%, 0,21-0,54). Este último hallazgo era esperable, dada la conocida alta probabilidad de recaída cuando los pacientes dejan de tomar anticalcineurínicos. Con estos hallazgos, el ensayo responde a la pregunta inicial de este resumen.

Un hallazgo importante es que rituximab provocó una disminución más precoz, intensa y sostenida de los anticuerpos anti-PLA2R, lo que a medio-largo plazo favorece la remisión clínica. Entre los pacientes que lograron remisión, rituximab preservó mejor la función renal (variación del ACr), posiblemente por el conocido efecto nefrotóxico asociado a la ciclosporina.

Ambos grupos presentaron similar frecuencia de efectos secundarios, aunque los eventos graves fueron más frecuentes en el grupo de ciclosporina, sin alcanzar diferencias importantes (el 31 frente al 17%; $p = 0,06$).

La mayor eficacia del rituximab puede explicarse, en parte, por el efecto más específico dirigido a las células B-CD20⁺, productoras de anticuerpos, y a su tiempo de acción prolongado, algo demostrado en estudios observacionales anteriores².

Sin embargo, es importante recalcar que, durante el tiempo en que los pacientes tomaban ciclosporina (meses 6 y 12), rituximab no fue superior. Es más, incluso a los 6 meses de tratamiento, el grupo que recibió ciclosporina tuvo mayor porcentaje de remisiones completas o parciales (el 49 frente al 35%; DR: -14%; IC del 95%: del -31 al +3%). Debido al alto riesgo de recaídas en pacientes que abandonan los anticalcineurínicos, una aproximación más adecuada en el grupo con ciclosporina hubiera sido prolongar su uso durante, al menos, 12-18 meses, y con una pauta descendente mucho más lenta.

La mayoría de los pacientes incluidos preservaron la función renal (rituximab: ACr, $84,9 \pm 29,8$ ml/min/1,73 m²; ciclosporina: ACr, $87,4 \pm 34,4$ ml/min/1,73 m²). Aunque el uso del ACr en lugar del filtrado glomerular puede sobreestimar la verdadera función renal, extrapolar estos resultados a pacientes con función renal más deteriorada (< 40 ml/min/1,73 m² o creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl) puede ser inapropiado.

Clasificar como fallo del tratamiento a aquellos pacientes que no lograron reducir la proteinuria al menos el 25% podría ser considerado arbitrario y prematuro porque las remisiones clínicas pueden necesitar más de 18-24 meses y son posteriores a la respuesta inmunológica.

Dos ensayos europeos pendientes de publicarse (tacrólimus-rituximab frente a corticoides/ciclofosfamida y rituximab frente a corticoides/ciclofosfamida) confirmarán con más solidez si rituximab debe ser considerado la primera línea de tratamiento en la NMP³.

■ CONCLUSIONES DEL REVISOR

Rituximab no fue inferior a ciclosporina a los 12 meses en inducir remisión parcial o completa de proteinuria en pacientes con NMP y fue superior a los 24 meses, cuando los pacientes con ciclosporina ya no la recibían y su probabilidad de recaídas era mayor. Ambos tratamientos provocaron una respuesta inmunológica, pero rituximab indujo una caída más precoz, marcada y sostenida de los anticuerpos anti-PLA2R.

■ CLASIFICACIÓN

Subespecialidad: Nefrología clínica/Enfermedades glomerulares y autoinmunes

Tema: Nefropatía membranosa primaria

Tipo de artículo: Tratamiento/intervención

Palabras clave: Nefropatía membranosa. Síndrome nefrótico. Inmunosupresión. Rituximab. Tratamiento anti-CD20. Anti-PLA2R

NIVEL DE EVIDENCIA: 1b

GRADO DE RECOMENDACIÓN: A

(Levels of Evidence CEBM. University of Oxford: http://www.cebm.net/levels_of_evidence.asp).

■ NOTAS METODOLÓGICAS

Análisis por intención de tratar

Se analiza a los participantes de acuerdo con el grupo al cual fueron asignados aleatoriamente, se preserva la aleatorización y se evitan los sesgos. El estudio MENTOR mostró los resultados de los análisis según este principio.

Análisis por protocolo

Se analiza a los participantes del ensayo que han cumplido con el tratamiento y se excluye a quienes han abandonado el protocolo o el estudio.

Es complementario al análisis por intención de tratar, pero nunca lo debe sustituir.

En el ensayo MENTOR se presentan los resultados de ambos análisis y muestran coherencia, lo que da solidez a los resultados.

Corrección de Bonferroni

Método estadístico para contrarrestar el efecto de las comparaciones múltiples, en que el nivel alfa en cada comparación = (nivel alfa general/número de comparaciones realizadas).

Diferencia de riesgo

También denominada reducción absoluta de riesgo (RAR), se utiliza para variables dicotómicas, generalmente de carácter negativo, como efectos secundarios. En el estudio MENTOR, el desenlace fue positivo (lograr remisión parcial o completa).

Ensayo clínico controlado, aleatorizado y abierto

Experimento en que los individuos son asignados aleatoriamente a recibir o no determinado tratamiento. El grupo de control recibe el mejor tratamiento disponible o placebo. Se denomina abierto porque tanto el paciente como el médico responsable saben el grupo de tratamiento al cual han sido asignados.

Estudios de ausencia de inferioridad

También denominados ensayos de equivalencia. Se debe indicar un margen de equivalencia o de ausencia de inferioridad, que corresponde a la mayor diferencia clínica aceptable. Una diferencia menor indica ausencia de inferioridad. En el estudio MENTOR, este margen fue del 15%.

Efecto del tratamiento o de la intervención

Resultados de las variables dicotómicas que se expresan con diferentes medidas de efecto del tratamiento: riesgo relativo (RR), *odds ratio* (OR), *hazard ratio* (HR) o diferencia de riesgos (DR), acompañada con una medida de variabilidad (IC del 95%).

Margen de inferioridad o de equivalencia

Véase estudios de ausencia de inferioridad.

Método de riesgos proporcionales

Denominado modelo de regresión de Cox, es un método semiparamétrico, en que se estudia la influencia de una variable o más entre grupos hasta la ocurrencia de un evento, asumiendo que la relación entre los riesgos de los grupos se mantiene constante en el tiempo.

Tiempo hasta el evento

Es el análisis de Kaplan-Meier en el cual se estudia la función de supervivencia y se evalúa el tiempo que transcurre desde la aleatorización o inicio del estudio hasta la ocurrencia de un evento (muerte, progresión, remisión o curación). En el ensayo MENTOR se utilizó para el fallo del tratamiento y las remisiones parciales y completas.

■ NOTAS CLÍNICAS**Prolongar el uso de ciclosporina 12-18 meses**

En el estudio de Praga et al. se mostró que la monoterapia con tacrólimus fue efectiva y segura, y logró la remisión de la proteinuria a los 18 meses en más del 75% de los pacientes con tacrólimus, con una dosis relativamente baja y con una pauta descendente entre los meses 12 y 18⁴.

Función renal más deteriorada

Un ensayo controlado mostró que el clorambucilo, pero no la ciclosporina, redujo la pérdida de función renal en pacientes con nefropatía membranosa e insuficiencia renal más avanzada⁵. Rituximab no se ha probado en este tipo de pacientes. De hecho, la evidencia publicada en el estudio GEMRITUX (rituximab frente a tratamiento nefroprotector) y en el propio ensayo MENTOR es con pacientes que presentan función renal conservada. Parte de ello se ha comentado en las recientes conclusiones de la conferencia sobre enfermedades glomerulares de la KDIGO⁶.

Ensayos pendientes de publicarse

El estudio STARMEN (tratamiento secuencial de tacrólimus-rituximab frente a tratamiento cíclico con corticoesteroides/ciclofosfamida) evaluó en 86 pacientes con NMP y proteinuria > 3,5 g/24 h las remisiones parciales o completas a 24 meses. Se esperan resultados en los próximos meses³.

Un ensayo italiano (NCT03018535) en 76 pacientes con NMP comparó rituximab con corticoesteroides/ciclofosfamida para alcanzar remisión parcial o completa de proteinuria al año. Se espera su pronta publicación⁷.

Dado el mejor perfil de seguridad de rituximab frente a ciclofosfamida, los resultados de estos 2 ensayos permitirán extraer mejores conclusiones sobre su uso como tratamiento de primera línea en NMP.

Conflicto de intereses

El Dr. Jorge Enrique Rojas-Rivera declara que no tiene conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. KDIGO clinical practice guideline for glomerulonephritis. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl 2):139-274.
2. Ruggenenti P, Cravedi P, Chianca A, Perna A, Ruggiero B, Gaspari F, et al. Rituximab in idiopathic membranous nephropathy. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23:1416-25.
3. Rojas-Rivera J, Fernández-Juárez G, Ortiz A, Hofstra J, Gesualdo L, Tesar V, et al. A European multicentre and open label controlled randomized trial to evaluate the efficacy of Sequential treatment with Tacrolimus-Rituximab versus steroids plus cyclophosphamide in patients with primary Membranous Nephropathy: the STARMEN study. *Clin Kidney J.* 2015;8:503-10.
4. Praga M, Barrio V, Fernández Juárez G, Luño J; Grupo Español de Estudio de la Nefropatía Membranosa. Tacrolimus monotherapy in membranous nephropathy: A randomized controlled trial. *Kidney Int.* 2007;71:924-30.
5. 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;381:744-51.
6. Floege J, Barbour SJ, Cattran DC, Hogan JJ, Nachman PH, Tang SCW, et al.; Conference Participants. Management and treatment of glomerular diseases (part 1): conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2019;95:268-80.
7. Scolari F, Dallera N, Gesualdo L, Santoro D, Pani A, Santostefano M, et al. Rituximab versus steroids and cyclophosphamide for the treatment of primary membranous nephropathy: protocol of a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open.* 2019;9:e029232.