

Χορήγηση ανασυνδυσασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με νεφρική μεταμόσχευση

Γ. Βέργουλας, Γρ. Μυσερλής, Φ. Σολωνάκη, Γ. Ίμβριος, Β. Παπανικολάου, Α. Αντωνιάδης
Χειρουργική Κλινική Μεταμοσχεύσεων, Ιπποκράτειο Γ.Π.Ν.Θ.

Περίληψη: Σκοπός της εργασίας ήταν να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της ανασυνδυσασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης β (rHuEPO beta) σε μεταμοσχευμένους ασθενείς και οι πιθανές ανεπιθύμητες δράσεις της.

Δεκαπέντε λήπτες νεφρικών μοσχευμάτων (11 άνδρες), με μέση ηλικία 36 έτη (διακύμανση 19-46) που παρουσίαζαν χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος (μέση τιμή κρεατινίνης 3,90 mg/dl) συνδυαζόμενη με αναιμία (μέση τιμή Ht: 22% και Hb: 7,34 g/dl) έλαβαν ανασυνδυσασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη β (μέση δόση 105 μον/kg/εβδ) για τέσσερις μήνες. Οι ασθενείς εξετάζονταν σε μηνιαία βάση. Καταγράφηκαν, τρεις συνεχόμενους μήνες πριν και 4 συνεχόμενους μήνες μετά τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης, η κρεατίνη ορού, η ουρία αίματος, ο Ht, η Hb και η συστολική και διαστολική αρτηριακή πίεση των ασθενών. Σε όλους τους ασθενείς η αναιμία βελτιώθηκε και τα μέσα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν σημαντικά (Ht:29% και Hb:9,3 g/dl, $p=0,0001$

και $p=0,0001$ αντίστοιχα). Η μέση τιμή της κρεατινίνης του ορού αυξήθηκε (4,20 mg/dl) τέσσερις μήνες μετά την έναρξη της ερυθροποιητίνης), αλλά η εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας δεν επηρεάστηκε, όπως έδειξε η σύγκριση των τιμών της κρεατινίνης πριν και μετά τη χορήγηση ερυθροποιητίνης (κλήση καμπύλης του αντίστροφου της κρεατινίνης πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo -0,0154 και -0,003 αντίστοιχα, $p=NS$). Η μέση τιμή της συστολικής και διαστολικής πίεσης του αρτηριακού αίματος δεν άλλαξε, όταν συγκρίθηκαν οι τιμές πριν και μετά τη χορήγηση ερυθροποιητίνης (μέση συστολική ΑΠ: 135 mmHg πριν, 137 mmHg τέσσερις μήνες μετά, μέση διαστολική ΑΠ: 86 mmHg πριν, 87 mmHg τέσσερις μήνες μετά). Συμπερασματικά η χορήγηση ανθρώπινης ανασυνδυσασμένης ερυθροποιητίνης β βελτιώνει την αναιμία των μεταμοσχευμένων ασθενών χωρίς να επηρεάζει τη λειτουργία του μοσχεύματος.

Ιπποκράτεια 1999, 3 (1): 23-28

Η θεραπευτική δράση της r-HuEpo στην αναιμία των νεφροπαθών πριν από την έναρξη της εξωνεφρικής κάθαρσης αλλά και κατά τη διάρκεια της είναι γνωστή^{1,3}. Η ελάττωση των αναγκών για μεταγγίσεις αίματος ελαττώνει τον κίνδυνο για ιικές ή βακτηριακές λοιμώξεις και ακόμη για υπερφόρτωση με σίδηρο στους ασθενείς αυτούς. Επιπλέον, ελαττώνει τον κίνδυνο ανάπτυξης κυτταροτοξικών αντισωμάτων, σε υποψήφιους για νεφρική μεταμόσχευση, που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την επιβίωση του μοσχεύματος⁴. Η επιτυχής νεφρική μεταμόσχευση συνήθως αποκαθιστά την Hb και τον Ht στο φυσιολογικό λόγω της επαρκούς παραγωγής ερυθροποιητίνης από το μόσχευμα⁵. Είναι γνωστό εντούτοις ότι η χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος συνοδεύεται συχνά από ανάπτυξη αναιμίας. Η παθοφυσιολογία αυτής της αναιμίας είναι πολύπλοκη⁶. Η αναιμία στους α-

σθενείς αυτούς συνήθως οφείλεται στην έλλειψη ερυθροποιητίνης^{7,8}. Μπορεί όμως να οφείλεται στην αναστολή του πολλαπλασιασμού των ερυθροβλαστών ως αποτέλεσμα της δράσης των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων (αζαθειοπρίνη)⁹. Επίσης οι ασθενείς με χρόνια απόρριψη πιθανόν βρίσκονται σε κατάσταση χρόνιας φλεγμονής¹⁰, η οποία μπορεί να προκαλέσει αυξημένη κάθαρση του σιδήρου από το πλάσμα, αυξημένη πρόσληψη από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα και ως εκ τούτου ελαττωμένη παροχή σιδήρου στο μυελό των οστών¹¹. Τέλος η θεραπεία με κορτικοστεροειδή μπορεί να επηρεάσει την ακεραιότητα του γαστρεντερικού βλεννογόνου με αποτέλεσμα αυξημένη απώλεια αίματος.

Ακόμη και σήμερα οι πληροφορίες για τη χρήση της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος είναι περιορισμένες. Σ' αυτήν τη μελέτη καταγράψαμε

τα αποτελέσματα της θεραπείας μεταμοσχευμένων ασθενών, με ερυθροποιητίνη, που είχαν χρόνια νεφρική ανεπάρκεια διάφορης αιτιολογίας. Ειδικότερα μελετήθηκε η επίδραση της ερυθροποιητίνης στη διόρθωση της αναιμίας των ασθενών αυτών και η τυχόν επίδρασή της στη νεφρική λειτουργία και την αρτηριακή τους πίεση.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Δεκαπέντε ασθενείς (Πίνακας 1), με χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και νεφρικής αιτιολογίας αναιμία, με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 9 g/dl εντάχθηκαν σε πρωτόκολλο θεραπείας της αναιμίας με ανασυνδυασμένη ανθρώπινη ερυθροποιητίνη β (Recormon S[®] της Roche).

Πίνακας 1. Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών

Αριθμός ασθενών	15
Ανδρες/γυναίκες	11/4
Ηλικία (έτη)	36,73±7,94 (διακύμανση 19-46)
Πρώτο μόσχευμα	15
Χρόνος από RT (μήνες)	64,8±43,34 (διακύμανση 3-178)

Αποκλείστηκαν άλλες μορφές αναιμίας, περιλαμβανομένης της αναιμίας από λοίμωξη, από έλλειψη βιταμίνης B12, από έλλειψη σιδήρου, από έλλειψη φολικού οξέος και η αναιμία που σχετίζεται με βαρύ υπερπαραθυρεοειδισμό.

Όλοι οι ασθενείς είχαν το πρώτο τους μόσχευμα και όλοι παρουσίαζαν χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του νεφρικού μοσχεύματος. Τα μέσα επίπεδα της κρεατινίνης του ορού, πριν από την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου, ήταν 3,9 mg/dl. Βιοψία μοσχεύματος είχε γίνει σε 14 ασθενείς. Σε δέκα ασθενείς η έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος οφείλονταν σε χρόνια νεφροπάθεια του μοσχεύματος, σε δύο σε χρόνια τοξικότητα από κυκλοσπορίνη και σε δύο σε υποτροπή της πρωτοπαθούς νόσου.

Η χορήγηση της ερυθροποιητίνης έγινε 64,8±43,34 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (διακύμανση από 3 έως 178 μήνες). Όλοι οι ασθενείς είχαν πάρει μοσχεύματα από συγγενή ζώοντα δότη και ήταν σε τριπλή ανοσοκαταστολή (Medrol, AZA ή

MMF και CsA). Η Hb και ο Ht πριν από την έναρξη της αγωγής ήταν 7,1±1,11 g/dl και 22,66±3,35% αντίστοιχα. Η ερυθροποιητίνη β χορηγούνταν υποδορίως εκτός νοσοκομείου. Οι ασθενείς σ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας με rHuEpo έπαιρναν σίδηρο από το στόμα (στοιχειακός σίδηρος 80-210 mg/d). Ένας ασθενής δεν πήρε σίδηρο, επειδή είχε αιμοσιδήρωση και μια ασθενής, γιατί είχε έλκος δωδεκαδακτύλου. Η αρχική δόση της ερυθροποιητίνης, σε όλους τους ασθενείς, ήταν 2.000 μονάδες τρεις φορές την εβδομάδα. Στη συνέχεια ο έλεγχος γίνονταν σε μηνιαία βάση και η δόση ρυθμιζονταν με στόχο επίπεδα του Ht περίπου 30%. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, οι ασθενείς εξετάζονταν σε μηνιαία βάση στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας. Η μέτρηση των λευκών, της Hb, του Ht, της κρεατινίνης ορού γίνονταν με αυτόματο αναλυτή. Η παρακολούθηση της εξέλιξης της νεφρικής ανεπάρκειας και της λειτουργίας του μοσχεύματος γίνονταν με τον προσδιορισμό της κρεατινίνης του ορού και του αντίστροφου της κρεατινίνης, καθώς και τον προσδιορισμό της ουρίας του αίματος.

Η στατιστική ανάλυση των τιμών έγινε με την ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις και η εξέλιξη της καμπύλης του αντιστρόφου της κρεατινίνης με παλίνδρομη ανάλυση. Τιμές του p μικρότερες του 0,05 θεωρήθηκε ότι ήταν στατιστικά σημαντικές. Χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS for windows version 9.0 (trends).

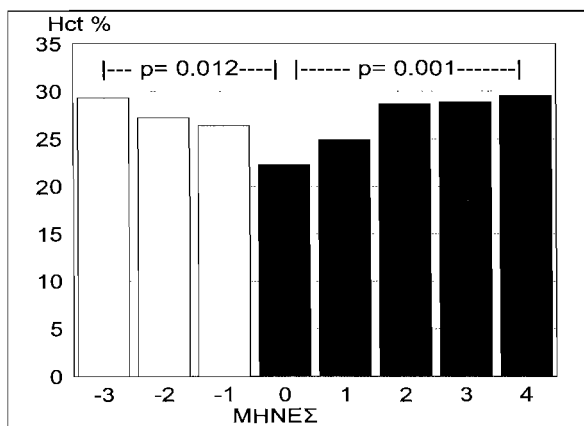
Αποτελέσματα

Η πτώση των επιπέδων της Hb και του Ht κατά τους τρεις μήνες πριν από την έναρξη χορήγησης ερυθροποιητίνης ήταν στατιστικά σημαντική (από 9,15±1,14 g/dl σε 7,34±1,11 g/dl, p=0.020 και από 29,34±3,01% σε 22,66±3,35%, p=0.012 αντίστοιχα). Η άνοδος των επιπέδων της Hb και του Ht (Πίνακας 2, Εικόνα 1,2) που ακολούθησε την επί τετράμηνο θεραπεία με ερυθροποιητίνη ήταν επίσης στατιστικά σημαντική (από 7,34±1,11 g/dl σε 9,38±1,06 g/dl, p=0.0001 και από 22,66±3,35% σε 29,5±5,51%, p=0.001 αντίστοιχα). Το ποσοστό ανόδου της Hb ήταν 27,7% και του Ht 30,1%. Η μέση δόση ερυθροποιητίνης τέσσερις

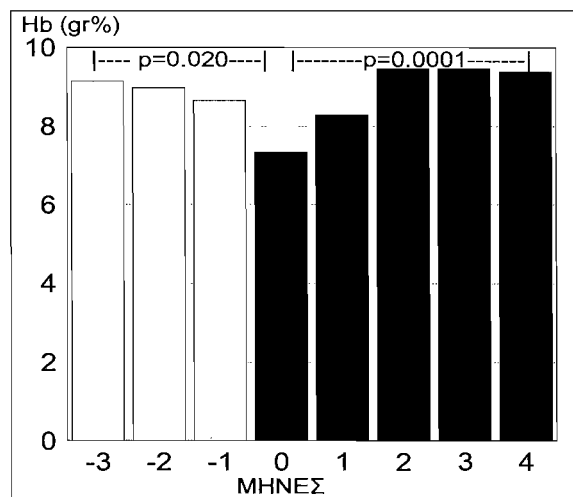
Πίνακας 2. Αιματολογικοί, βιοχημικοί και κλινικοί δείκτες πριν και μετά τη χορήγηση ερυθροποιητίνης

	πριν	μετά 4 μήνες
Αιμοσφαιρίνη(gr/dl)	7,34±1,11	9,38±1,06
Αιματοκρίτης(%)	22,66±3,35	29,50±5,51
Κρεατινίνη ορού(mg/dl)	3,90±1,44	4,20±1,53
Συστολική ΑΠ(mmHg)	135,35±10,46	136,92±17,38
Διαστολική ΑΠ(mmHg)	85,35±8,42	87,69±9,04

μήνες μετά την έναρξη χορήγησης του φαρμάκου ήταν 105.33±48,71 μονάδες/kg ΣΒ/εβδομάδα.

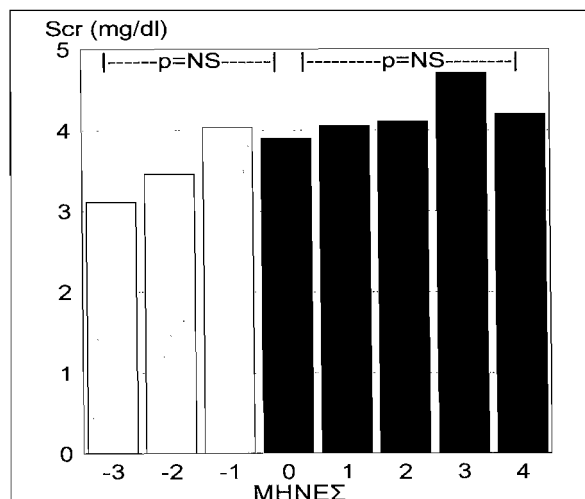


Εικ1. Αιματοκρίτης των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo (ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις)



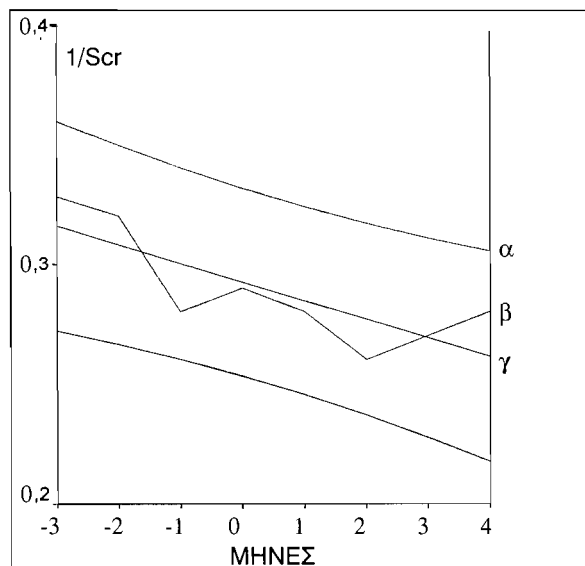
Εικ2. Αιμοσφαιρίνη των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo (ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις)

Τα επίπεδα της φερριτίνης του ορού κατά τη διάρκεια της θεραπείας διατηρήθηκαν >100 µg/L σε όλους τους ασθενείς. Η άνοδος της κρεατινίνης, κατά το τρίμηνο πριν από τη χορήγηση της ε-



Εικ3. Κρεατινίνη ορού των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo (ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις)

ρυθροποιητίνης (Εικόνα 3) δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή (από 3,11±0,84 mg/dl σε 3,90±1,44 mg/dl p=NS), όπως δεν παρουσίασε μεταβολή και κατά την επί τετράμηνο χορήγηση ερυθροποιητίνης (από 3,90±1,44 mg/dl σε 4,20±1,53 mg/dl, p=NS). Η κλίση (slope) της καμπύλης του αντιστρόφου της κρεατινίνης (reciprocal of creatinine) που ήταν -0,0154 κατά το τρίμηνο πριν από τη χορήγηση της rHuEpo, έγινε -0,003 κατά το τετράμηνο μετά τη χορήγησή της(p=NS), και η κλίση της καμπύλης για όλο το διάστημα παρα-

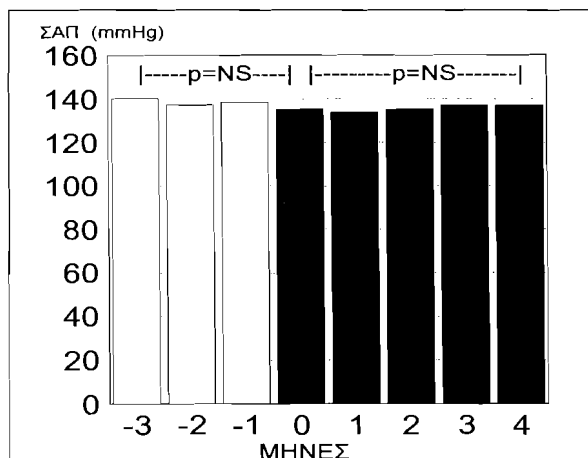


Εικ4. Σχηματική παράσταση της καμπύλης του αντιστρόφου της κρεατινίνης του ορού για διάστημα επτά μηνών (3 μήνες πριν και 4 μετά τη χορήγηση EPO. Κλίση καμπύλης -0.0078. 1/Scr: το αντίστροφο της κρεατινίνης, α: Confidence intervals, β: η καμπύλη του μέσου όρου του 1/Scr, γ: η κλίση του 1/Scr).

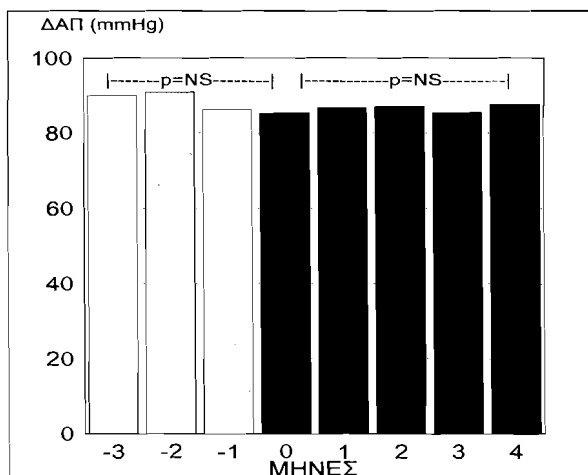
κολούθησης ήταν $-0,0078$ (Εικόνα 4).

Τα ευρήματα αυτά δείχνουν ότι η χορήγηση της ερυθροποιητίνης δε μετέβαλε προς το χειρότερο την εξέλιξη της νεφρικής ανεπάρκειας των ασθενών.

Η συστολική αρτηριακή πίεση (ΣΑΠ) κατά τους τρεις μήνες πριν από τη χορήγηση ερυθροποιητίνης δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή (από $140,35 \pm 16,10$ mmHg σε $135,35 \pm 10,46$ mmHg, $p=NS$), όπως δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή (Εικόνα 5) και κατά την επί τετράμηνο θεραπεία με ερυθροποιητίνη (από $135,35 \pm 10,46$ mmHg σε $136,92 \pm 17,38$ mmHg, $p=NS$).



Εικ5. Συστολική ΑΠ των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo (ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις).



Εικ6. Διαστολική ΑΠ των ασθενών πριν και μετά τη χορήγηση r-HuEpo (ANOVA για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις).

Η διαστολική αρτηριακή πίεση (ΔΑΠ) δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή κατά την τρίμη-

νη παρακολούθηση των ασθενών (Εικόνα 6) πριν από τη θεραπεία με rHuEpo β(από $90,00 \pm 8,23$ mmHg σε $85,35 \pm 8,42$ mmHg) όπως δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή κατά τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη (από $85,35 \pm 8,42$ mmHg σε $87,69 \pm 9,04$ mmHg).

Ωστόσο σε πέντε από τους ασθενείς απαιτήθηκε αύξηση της δόσης ή του αριθμού των αντιπερτασικών φαρμάκων, για να ελεχθεί η υπέρταση μετά τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης.

Συζήτηση

Μετά από επιτυχή νεφρική μεταμόσχευση, η ερυθροποιητίνη, που παράγεται από το νεφρικό μόσχευμα, προκαλεί την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων και ο Ηt επανέρχεται στο φυσιολογικό^{5,12}. Αντίθετα η χρόνια έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας του μοσχεύματος συνοδεύεται συχνά από σταδιακή ανάπτυξη αναιμίας. Επειδή είναι πια γνωστή η ευεργετική δράση της ερυθροποιητίνης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια που βρίσκονται σε θεραπεία υποκατάστασης^{1,3}, μελετήσαμε την ερυθροποιητίνη σε μεταμοσχευμένους ασθενείς με χρόνια νεφρική ανεπάρκεια του μοσχεύματος και νεφρική αναιμία.

Σ' όλους τους ασθενείς μας διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική άνοδος των τιμών της Hb και του Ηt κατά την επί τετράμηνο χορήγηση r-HuEpo. Δεδομένου ότι η ενδογενής παραγωγή ερυθροποιητίνης και συνεπώς οι ανάγκες για εξωγενή χορήγηση r-HuEpo δεν έγινε δυνατό, μέχρι σήμερα, να προβλεφθούν σε ασθενείς με χρόνια δυσλειτουργία του μοσχεύματος, αυθαίρετα, χορηγήσαμε αρχικά 6000 μον/εβδ r-HuEpo beta, υποδόρια, σε όλους τους ασθενείς. Σε εννέα ασθενείς η δόση της ερυθροποιητίνης παρέμεινε σταθερή, επειδή θεωρήθηκε ικανοποιητική η αύξηση της Hb και του Ηt. Σε πέντε ασθενείς όμως, χρειάστηκε αύξηση της δόσης (μέγιστη δόση 18.000 μον/εβδ) και σε μια ασθενή ελαττώθηκε η δόση (2.000 μον/εβδ), επειδή ο Ηt έφτασε στο 43%. Η μελέτη των επιπέδων της κρεατινίνης του ορού (Εικόνα 3) κατά τους μήνες πριν και μετά την χορήγηση της ερυθροποιητίνης έδειξε άνοδο αυτών, που όμως δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Η μελέτη της καμπύλης του αντιστρόφου της κρεατινίνης του ορού (Σχήμα 4) έδειξε ότι η κλή-

ση της καμπύλης δεν παρουσίασε σημαντική μεταβολή ως αποτέλεσμα της θεραπείας με ερυθροποιητίνη (regression-curve estimation) γεγονός για το οποίο συμφωνούν και άλλοι ερευνητές¹³⁻¹⁵.

Η ΣΑΠ και η ΔΑΠ δεν παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές σ' όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών (Εικ. 5,6).

Όμως η ανάγκη να αυξηθεί η δόση των χορηγούμενων αντιυπερτασικών φαρμάκων ή ο αριθμός τους, σε πέντε από τους ασθενείς μας, δείχνει ότι η αρτηριακή πίεση τείνει να αυξηθεί κατά τη θεραπεία με ερυθροποιητίνη, γεγονός που έχει παρατηρηθεί και από άλλους συγγραφείς¹⁶. Ωστόσο η εύκολη ρύθμιση της ΑΠ δείχνει ότι η άνοδος της ΑΠ, που προκαλείται από τη χορήγηση της ερυθροποιητίνης ελέγχεται εύκολα και δεν προκαλεί σοβαρά προβλήματα στους μεταμοσχευμένους ασθενείς.

Επιπλοκές από τη θεραπεία με r-HuEpo beta, όπως μεταβολικές διαταραχές, θρομβοεμβολικά επεισόδια, σπασμοί ή εμφράγματα, δεν παρατηρήθηκαν και επιπλέον διαπιστώθηκε βελτίωση της ευεξίας και της ποιότητας της ζωής των ασθενών, ευρήματα για τα οποία συμφωνούν και άλλοι¹⁷.

Συμπερασματικά η μελέτη μας δείχνει ότι η υποδόρια χορήγηση r-HuEpo beta, σε αναιμικούς μεταμοσχευμένους ασθενείς με χρόνια έκπτωση της λειτουργίας του μοσχεύματος είναι εξαιρετικά αποτελεσματική στην αντιμετώπιση της αναιμίας τους, χωρίς να επιταχύνει το ρυθμό έκπτωσης της νεφρικής λειτουργίας. Η τάση για αύξηση της αρτηριακής πίεσης αντιμετωπίζεται εύκολα, τουλάχιστον στα επίπεδα αύξησης του Ηt που επιτύχαμε, και δεν αποτελεί ιδιαίτερο πρόβλημα. Η αποφυγή των μεταγγίσεων αίματος ελαττώνει τον κίνδυνο των ιικών λοιμώξεων και της ανοσολογικής ευαισθητοποίησης του ασθενούς¹⁸, ο οποίος ίσως να είναι ξανά υποψήφιος για νεφρική μεταμόσχευση.

ABSTRACT

Vergoulas G, Miserlis Gr, Solonaki F, Imvrios G, Papanikolaou V, Antoniadis A. Use of recombinant human erythropoietin in renal transplant recipients Hippokratia 1999, 3(1): 23 - 28

Fifteen renal transplant recipients, mean age 36 years (11 men) with chronic transplant nephropathy (serum creatinine 3,9 mg/dl) and renal anemia (Hb 7,34 g/dl) were treated with recombinant human erythropoietin β for four months. In all these patients anemia improved and mean hemoglobin level increased to 9,3 g/dl. Mean serum creatinine increased to 4,20 mg/dl but the progression of graft failure was not influenced when compared with pretreatment levels of serum creatinine measured three months before erythropoietin treatment. Mean blood pressure levels remained stable but 5 patients required additional antihypertensive medication.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lim VS. Recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991, 29:34-37
2. Canadian Erythropoietin Study Group. Association between recombinant erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. *BMJ* 1990, 300:573-578
3. Nissenson AR, Korbet K, Faber M, et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *L Am Soc Nephrol* 1995,5:1517-1529
4. Opelz G. Improved kidney graft survival in non-transfused recipients. *Transplant Int Proc* 1987, 19:149-152
5. Sun CH, Ward HJ, Paul WL, et al. Serum erythropoietin levels after renal transplantation. *N Engl J Med* 1989, 321:151-157
6. Almond MK, Tailor D, Marsh FP, Raftery MJ, Cunningham J. Increased erythropoietin requirements in patients with failed renal transplants returning to a dialysis programme. *Nephrol Dial Transplant* 1994, 9:270-273
7. Miles AM, Markell MS, Daskalakis P, et al. Anemia following renal transplantation: Erythropoietin response and iron deficiency. *Clin Transplant* 1997, 11:313-315
8. Lezaic V, Djukanovic L, Pavlovic - Kentera V. Recombinant human erythropoietin treatment of anemia in renal transplant recipients. *Renal Fail* 1995, 17:705-714
9. Jensen JD, Hansen HE, Pedersen EB. Increased serum erythropoietin level during azathioprine treatment in renal transplant recipients. *Nephron* 1994, 67: 297-301
10. Hostetter TH. Chronic transplant rejection. *Kidney Int* 1994, 46:266-279
11. Birgegard G. Erythropoiesis and inflammation. *Contrib Nephrol* 1989, 76:330-341
12. Yoshimura N, Oka T, Ohmori Y, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on the anemia of renal transplant recipients with chronic rejection. *Transplantation* 1989, 48:527-529
13. The U.S. Recombinant Human Erythropoietin Study Predialysis Group. Double blind, placebo-controlled study of the therapeutic use of recombinant human erythropoietin for anaemia associated with chronic renal failure in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1991, 18:50-59

14. Austrian Multicenter Study Group of r-HuEro in predialysis patients. Effectiveness and safety of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Nephron* 1992, 61:399-403
15. Roth D, Smith RD, Schulman G, et al. Effects of recombinant human erythropoietin on renal function in chronic renal failure predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1994, 24:777-784
16. Muirhead N, Cattran DC, Zaltman J, et al. Safety and efficacy of recombinant human erythropoietin in correcting the anemia of patients with chronic renal allograft dysfunction. *J Am Soc Nephrol* 1994,5:1216-1222
17. Muirhead N. Erythropoietin and renal transplantation. *Kidney Int* 1999,55 (Suppl 69):S86-S92
18. Vella JP, O'Neil D, Atkins N, Donohoe JF, Walshe JJ. Sensitization to human leukocyte antigen before and after the introduction of erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant* 1998, 13:2027-2032

Αλληλογραφία

Γ. Βέργουλας, Αλκμήνης 53
54249, Θεσσαλονίκη

Corresponding author

Vergoulas G, 53 Alkminis str
54249, Thessaloniki, Greece