

# L'eritropoietina nell'insufficienza renale: recenti acquisizioni e modalità di terapia

A. Icardi, E. Paoletti, G. Molinelli

*Divisione di Nefrologia e Dialisi  
Ospedale San Martino  
Genova*

**L**e ricerche che dimostrano la regolazione prevalentemente umorale dell'eritropoiesi datano oltre 30 anni (1). In corso di insufficienza renale bassi livelli circolanti di eritropoietina (EPO) in relazione al grado di anemia, sono stati descritti da numerosi Autori (2, 3). Tuttavia solo da 5 anni le tecniche di bioingegneria sono state in grado di eseguire la clonazione e l'espressione, in forma biologicamente attiva, del gene dell'EPO in cellule di mammifero (4). La possibilità di disporre di considerevoli quote di sostanza attiva ha consentito l'esecuzione di studi clinici che non solo hanno dimostrato l'efficacia dell'eritropoietina ricombinante (R-EPO) nella correzione dell'anemia in corso di insufficienza renale, ma hanno anche fornito elementi di prescrizione e

definizione dei principali meccanismi fisiopatologici di questa grave complicanza uremica (5). Sulla base dei dati della letteratura e della nostra esperienza sono riportati i più recenti aspetti teorici e pratici sull'argomento.

## **Biochimica e biologia molecolare**

L'EPO urinaria ha un p.m. di 36.000, di cui il 30-35% è rappresentato da carboidrati. L'attività biologica e il legame specifico con le cellule bersaglio non sono legate alla componente polisaccaridica, che tuttavia svolge un ruolo primario nel contrastare la precoce rimozione dell'ormone dal circolo (6). Date le proprietà idrofobiche e la tendenza, in assenza di proteine di supporto, all'adesività alle superfi-

ci di vetro, le attuali composizioni dell'R-EPO contengono albumina umana in soluzione. Il gene dell'EPO è situato nella regione q11-q22 del cromosoma 7 e codifica una proteina costituita da 193 residui aminoacidici di cui non esistono strutture omologhe, compreso l'angiotensinogeno (7). Le strutture biochimiche dell'R-EPO e dell'EPO umana urinaria sono identiche: entrambe le molecole sono prive, rispetto alla struttura del gene, di un residuo di arginina in posizione 166, frutto verosimilmente di una modificazione pre-secretoria che non interferisce sulle proprietà biochimiche e funzionali della molecola stessa (8).

La sede cellulare di produzione dell'EPO è ancora controversa, tuttavia studi di ibridizzazione hanno documentato la presenza di un

RNA per il gene dell'EPO unicamente a livello renale ed epatico; in particolare nel rene le cellule interstiziali peritubulari e le endoteliali corticali sono le più probabili sedi di produzione (9, 10), mentre a livello epatico, che renderebbe conto del 7-10% della produzione di EPO, non si hanno dati sulle sedi cellulari implicate.

### Meccanismo d'azione

L'ipossia e la conseguente ridotta tensione di O<sub>2</sub> a livello cellulare renale rappresenta il fattore di stimolo per la produzione di EPO; al momento attuale l'esatto meccanismo d'azione non è definito, ma è verosimile che il deficit di O<sub>2</sub> determini il rilascio di mediatori chimici che attivano specifici recettori a livello renale (11).

Il sito d'azione dell'EPO è a livello di precursori cellulari della linea eritroide nel midollo osseo (12).

La popolazione eritroide deriva dagli elementi staminali pluripotenti (CFU-s), che hanno capacità di autoregolazione e di differenziazione in colonie eritroidi, granulocitiche, megacariocitiche e di cellule indifferenziate in sede splenica. La proliferazione delle CFU-s non è dipendente dall'EPO. Queste colonie, per quanto concerne la linea eritroide, si differenziano in BFU-e, più immature, e CFU-e, più mature, le prime poco rispondenti all'azione dell'EPO, le altre dipendenti da questa.

Infatti in condizioni di ipossia non si osservano incrementi nel numero delle BFU-e intramidollari, mentre si evidenziano cospicui aumenti delle CFU-e (13), e la popolazione delle BFU-e non viene soppressa dalla policitemia indotta (14). Inoltre recenti osservazioni hanno documentato l'esistenza a livello delle CFU-e di recettori specifici per l'EPO (15).

Le BFU-e sono in grado di autoreplicarsi in presenza di fattori regolatori presenti in cellule mononucleari del midollo (TCGF); le CFU-e hanno perduto la capacità di autoreplicarsi e dimostrano elevata capacità di differenziazione in presenza di EPO. In condizioni di aumentata produzione di EPO si osserva infatti accelerata differenziazione delle CFU-e in pronormoblasti, che rappresentano i più precoci precursori morfologicamente riconoscibili della linea eritroide. Queste cellule, sempre sotto l'azione dell'EPO, sono in grado di proliferare e di maturare producendo un elevato numero di reticolociti. Pertanto l'EPO è da ritenersi il primario movente nella produzione di globuli rossi per quanto concerne la linea che ha inizio dalle CFU-e, fino alla completa maturazione (12).

Nostri studi *in vitro* sulle colture midollari confermano quanto sopra, evidenziando un cospicuo incremento delle CFU-e midollari in

sogetti in trattamento con R-EPO con insufficienza renale cronica sia in emodialisi sia in CAPD (16). La terapia con R-EPO non ha comportato in questi pazienti significative variazioni nel numero delle BFU-e, che sono risultate notevolmente ridotte rispetto ai controlli normali nei pazienti in emodialisi, nei limiti nei pazienti in CAPD, indipendentemente dalla terapia con R-EPO (17) (Fig. 1). Questo differente comportamento fa ritenere che i progenitori eritroidi più immaturi risentano negativamente di fattori inibitori presenti nel siero di soggetti in trattamento depurativo extracorporeo e non rilevabili nel soggetto in CAPD. Quanto sopra sarebbe confermato dal riscontro di bassi livelli di TCGF rilevati nei soggetti in emodialisi.

La terapia con R-EPO determina una cospicua immissione in circolo di eritrociti giovani. Nostri studi dimostrano che alcune alterazioni morfologiche dei GR, già chiamate in causa come cofattori nella genesi

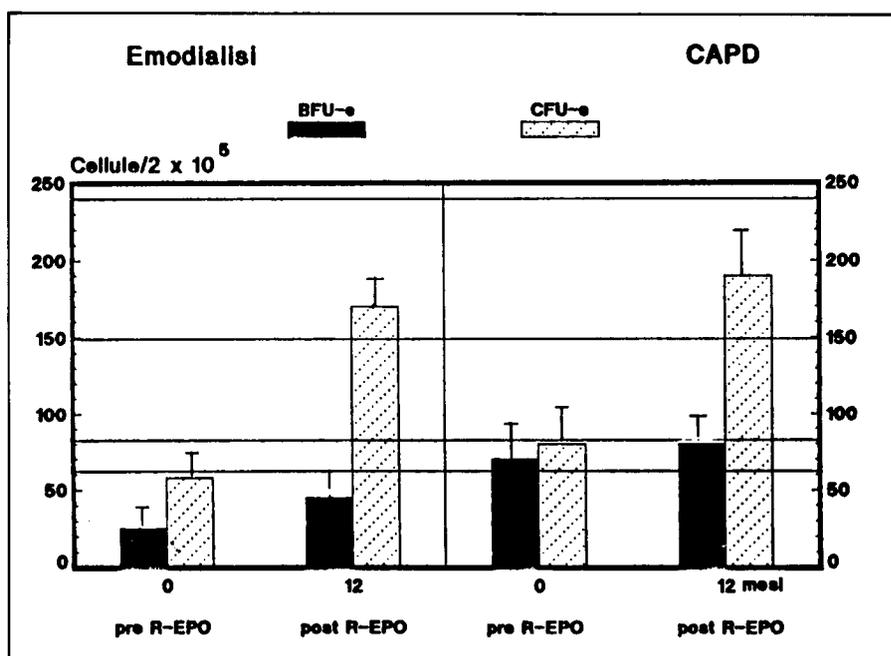


Fig. 1 - Colture *in vitro* dei progenitori eritroidi (BFU-e, CFU-e) nei pazienti in emodialisi e in CAPD.

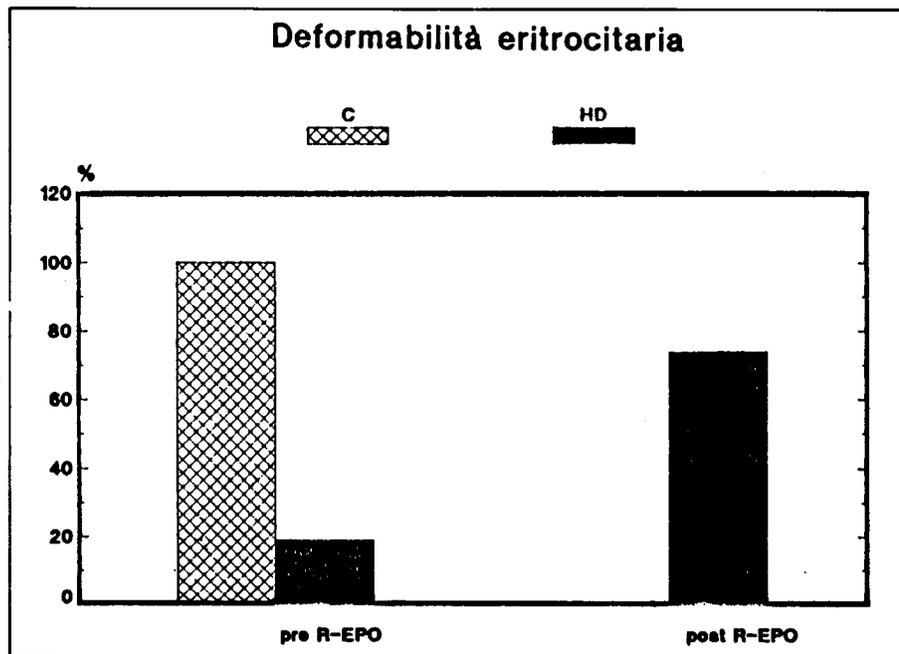


Fig. 2 - Modificazioni (in percentuale) della deformabilità eritrocitaria nei soggetti in emodialisi (C = controlli normali).

della componente periferica dell'anemia uremica, risultano migliorate: in particolare la deformabilità eritrocitaria nel paziente in ED (18) (Fig. 2).

### Schema di trattamento

L'R-EPO è stata sintetizzata su larga scala dalla Amgen USA e dal Genetic Institute U.K. Trial clinici sono stati condotti a partire dal 1985 negli U.S.A., Europa, Canada e Giappone. In questi studi sono

stati scelti pazienti con insufficienza renale cronica in RDT ed è stata usata la via di somministrazione e.v. I criteri di ammissione allo studio di tali soggetti sono riportati nella Tabella I.

Sulla base dei risultati ottenuti si sono affermate due principali linee di tendenza nell'impostazione terapeutica: la prima del gruppo europeo, la seconda di ricercatori statunitensi.

In Europa la dose iniziale raccomandata è pari a 150-450 U/kg/set-

timana refratta in 3 somministrazioni e.v. al termine della seduta emodialitica.

L'esperienza americana consiglia invece una dose di partenza di 150 U/kg 3 volte alla settimana; una volta ottenuta la risposta, rappresentata dalla scomparsa di necessità di trasfusione o dall'aumento dell'Ht a valori superiori al 30%, il dosaggio può essere dimezzato e subire poi ulteriori aggiustamenti in aumento o diminuzione di 12.5-25 U/kg allo scopo di mantenere l'Ht tra 33 e 38%.

Nuove prospettive sono state aperte dalla sperimentazione del farmaco per via s.c..

Gli studi di farmacocinetica hanno dimostrato sia nel paziente in ED sia in CAPD un t 1/2 della R-EPO e.v. oscillante tra 2 e 7 h (19). La somministrazione s.c. ha comportato invece il raggiungimento del picco massimale di concentrazione sierica tra l'8<sup>a</sup> e la 12<sup>a</sup> h, con stabilizzazione degli stessi livelli fino alla 16<sup>a</sup> ora. Questi dati sono in accordo con il risultato clinico ottenuto da Bommer (20), che ha utilizzato nei pazienti in ED un dosaggio per via s.c. pari al 40% di quello precedentemente utilizzato per via e.v., riscontrando una stabilità nei valori di Hb. Ulteriori studi a breve termine eseguiti in pazienti uremici in fase predialitica confermano l'efficacia della via s.c. (21).

I nostri dati nei pazienti in CAPD dimostrano che dosaggi iniziali di 50-100 U/kg/settimana per via s.c. sono sufficienti a ottenere valori di Hb > 10 g/dl. La valutazione dell'ormone con metodo biologico (FMLC assay) ha dimostrato la persistenza di livelli plasmatici di EPO significativamente superiori rispetto al dato di base, fino alla 60<sup>a</sup> ora (22).

Data la necessità in tali pazienti di "self-administration", il nostro

### TAB. I - CRITERI DI AMMISSIONE AL TRATTAMENTO CON R-EPO NEI PAZIENTI IN EMODIALISI PERIODICA

- 1) Valori di Hb < 8 g/dl
- 2) Assenza di:
  - stato di gravidanza
  - deficit di ferro
  - deficit di acido folico e vitamina B12
  - ipertensione arteriosa incontrollata (valori di P.A. diastolica > 100 mmHg)
  - manifestazioni convulsive
  - diabete scompensato
  - tossicodipendenza
  - segni clinico-laboratoristici di alterata funzionalità epatica
  - grave iperparatiroidismo
  - intossicazione da alluminio

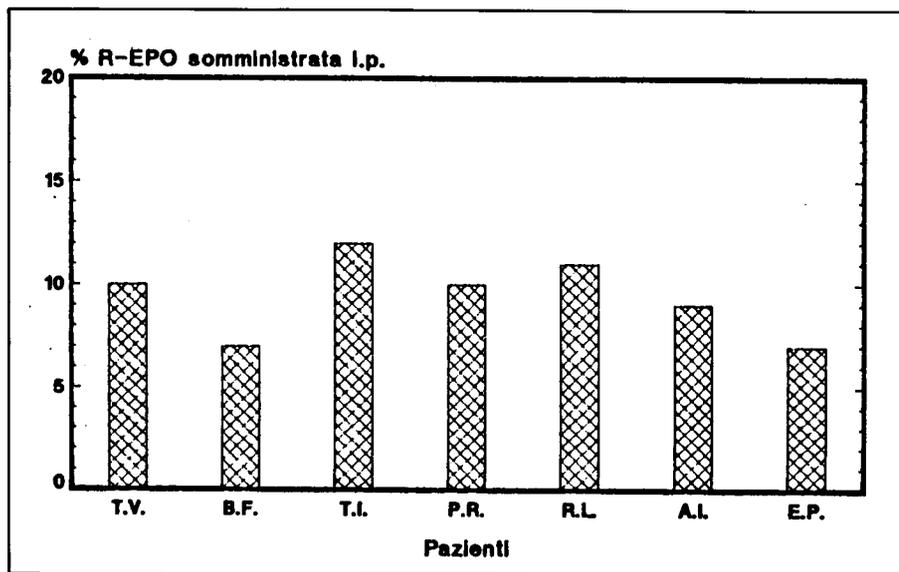


Fig. 3 - Residuo percentuale di R-EPO nel dialisato dopo 12 ore di sosta in peritoneo.

gruppo ha inoltre sperimentato, con buoni risultati, la somministrazione di R-EPO per via i.p. a un dosaggio pari a 150-300 U/kg/settimana in 3 somministrazioni nella sacca del cambio notturno. La quantificazione con metodo biologico ha fatto rilevare la persistenza di un picco significativo di EPO, rispetto ai valori di base, fino alla 36<sup>a</sup> ora. In questi soggetti la determinazione dell'EPO biologicamente attiva nel liquido di dialisi, dopo 12 ore di permanenza in peritoneo, è risultata pari al 7-12% della dose somministrata (23) (Fig. 3).

Dai dati sovraesposti si può concludere che la via di somministrazione e.v. è sicuramente efficace nella correzione dell'anemia nel paziente in ED; tuttavia le più recenti acquisizioni fanno ritenere che la via s.c. sia da considerarsi preferenziale in quanto permette di ottenere risultati sovrapponibili a dosaggi più economici. In CAPD la via i.p. pur permettendo anch'essa l'auto-somministrazione da parte del paziente, necessita di dosaggi più elevati probabilmente in relazione a una parziale utilizzazione della so-

stanza di riferimento al non completo assorbimento da parte del peritoneo e alla possibile adesione del sostitutivo alla parete della sacca (19).

Nella popolazione sottoposta a trattamento con R-EPO è necessario il mantenimento di adeguate ri-

serve di ferro per un'ottimale risposta al farmaco. Prima dell'inizio del trattamento i valori di ferritinemia devono essere superiori ai 100 ng/ml e la saturazione della transferrina (TIBC/sideremia) deve risultare superiore al 20%. Tali valori escludono una condizione di deficit marziale che anche nella nostra esperienza si è rivelato un fattore di ostacolo alla risposta midollare alla R-EPO. Nel corso del trattamento la dismissione del ferro da parte del SRE non è sufficiente a soddisfare la richiesta degli elementi eritroidi in maturazione; è pertanto indicato l'utilizzo di supplementazione con solfato ferroso per via orale. Nei nostri pazienti in ED, in alcuni casi si è resa necessaria la somministrazione e.v. di ferro gluconato (24), verosimilmente in relazione a un ridotto assorbimento del materiale per via enterale (Fig. 4).

I pazienti con sovraccarico di ferro dimostrano una buona risposta alla terapia: la mobilizzazione del Fe

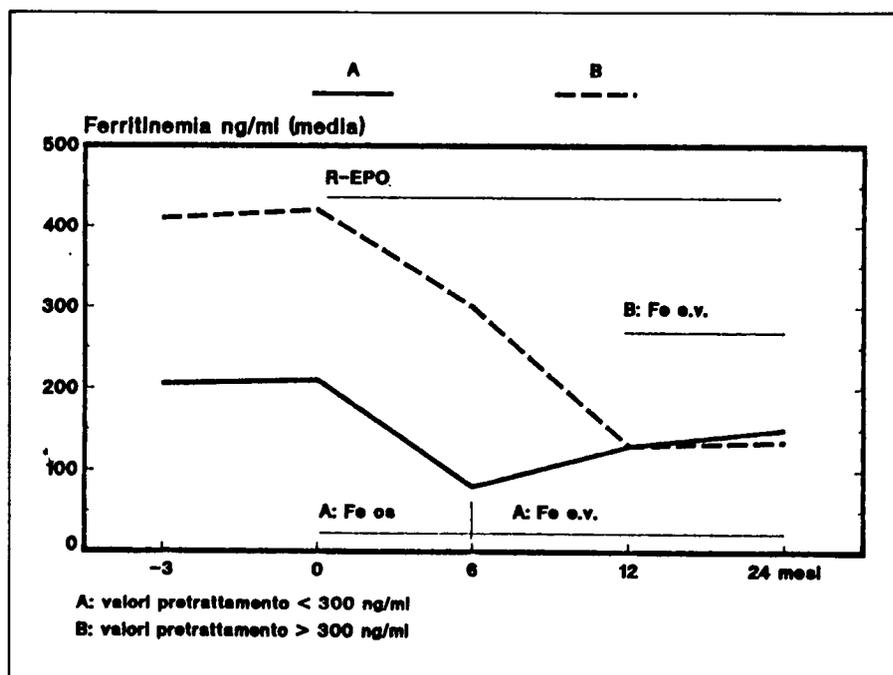


Fig. 4 - Comportamento della ferritinemia nei pazienti in emodialisi. Effetti della supplementazione marziale per os e per via e.v.

dai depositi, in questi casi, può essere incrementata dall'associazione con DFO. Nei trial clinici fino ad ora effettuati sono stati esclusi i pazienti con evidenti segni di sovraccarico di Al; non solo quelli che presentavano la classica anemia microcitica, ma anche quelli che risultavano positivi al test con DFO. Alcuni Autori hanno segnalato una correlazione negativa tra la risposta alla DFO e quella all'R-EPO, avanzando l'ipotesi che i depositi di Al a livello osseo contrastino la risposta midollare al sostitutivo (25).

## Effetti collaterali

Il più segnalato effetto negativo della terapia con R-EPO nell'esperienza multicentrica mondiale è l'insorgenza, o più frequentemente il peggioramento, di un quadro di ipertensione arteriosa (26), che ha comportato nei casi più gravi, la sospensione del trattamento. La R-EPO non sarebbe da considerarsi una molecola con proprietà ipertensive, in base alle osservazioni eseguite in corso di terapia nei pazienti anemici senza insufficienza renale, ma affetti da artrite reumatoide, neoplasie o AIDS (27), che non hanno dimostrato sviluppo di ipertensione arteriosa. Il meccanismo fisiopatologico è da ricercarsi nelle variazioni emodialitiche conseguenti alla correzione dell'anemia, comportanti un incremento delle resistenze vascolari periferiche. Tale modificazione sembra essere correlabile all'incremento della viscosità ematica indotta dalla R-EPO (26), alla riduzione della gittata cardiaca, elevata in condizioni di anemia, e alla migliore ossigenazione tissutale che si ottiene perifericamente (28).

Sul piano clinico, nella nostra casistica, il potenziamento della tera-

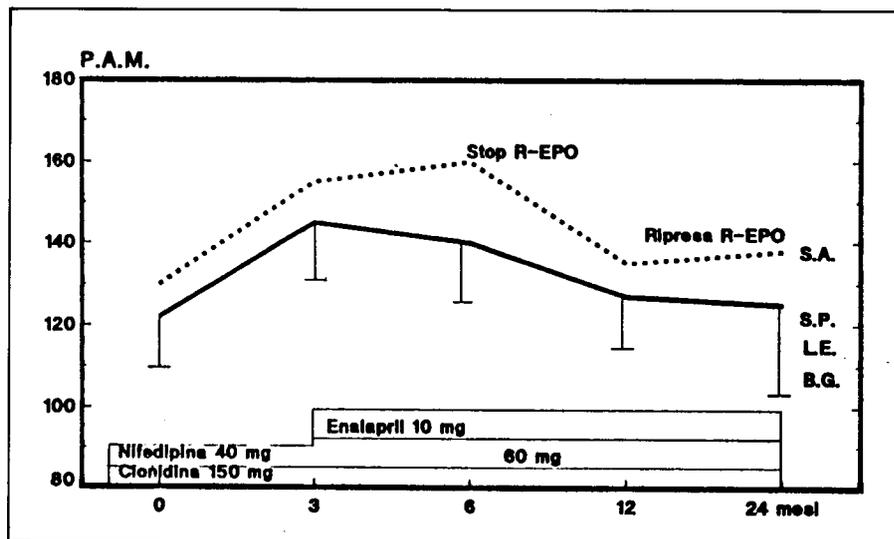


Fig. 5 - Valori di P.A.M. in 4 pazienti in emodialisi in corso di terapia con R-EPO.

pia anti-ipertensiva o la temporanea sospensione del farmaco hanno permesso di correggere tale complicanza che, tuttavia, in rari casi descritti da altri Autori, si è manifestata in maniera grave con quadri di encefalopatia ipertensiva e il riscontro di manifestazioni convulsive (Fig. 5).

È da ritenersi necessario, prima di iniziare la terapia con R-EPO, il contenimento di valori di PA diastolica entro 100 mmHg. Sono da escludersi dal protocollo pazienti con pregressa insorgenza di convulsioni o gravi segni di compromissione vascolare cerebrale.

L'iperviscosità ematica conseguente all'aumento del numero dei GR circolanti, ha richiesto nei soggetti in emodialisi un incremento del 20-30% delle dosi di eparina dopo correzione dell'anemia. Complicanze dovute all'aumentata viscosità ematica sono le trombosi vascolari segnalate nella casistica mondiale. Dal punto di vista della profilassi, riteniamo opportuna, nel paziente emodializzato in terapia con R-EPO, la somministrazione di antiaggreganti piastrinici a tipo derivati dell'acido acetilsalicilico o in-

dobufene a basso dosaggio.

Nel paziente in ED la correzione del quadro anemico conseguente alla terapia con R-EPO determina una modesta riduzione dell'efficienza depurativa, che non impone tuttavia modificazioni sostanziali nella strategia del trattamento. Sono stati infatti riscontrati, con l'incremento del valore di Ht, aumenti non significativi dell'urea e della creatinina sierica e riduzioni del Kt/V (G. Molinelli, dati non pubblicati). In corso di emodiafiltrazione è comunque consigliabile la pre-diluizione, in modo da evitare intasamenti del filtro conseguenti alla massiva emoconcentrazione (29).

È stato segnalato, inoltre, un aumento della potassiemia che è da ritenersi correlabile con la ripresa dell'appetito e con il conseguente incremento dell'apporto alimentare di tale ione; ciò è confermato dal fatto che l'osservanza di norme dietetiche che limitano l'introduzione di alimenti a medio ed elevato contenuto di potassio permette il ripristino dei valori di potassiemia pretrattamento (30). La persistenza di normalità nei valori di bilirubine-

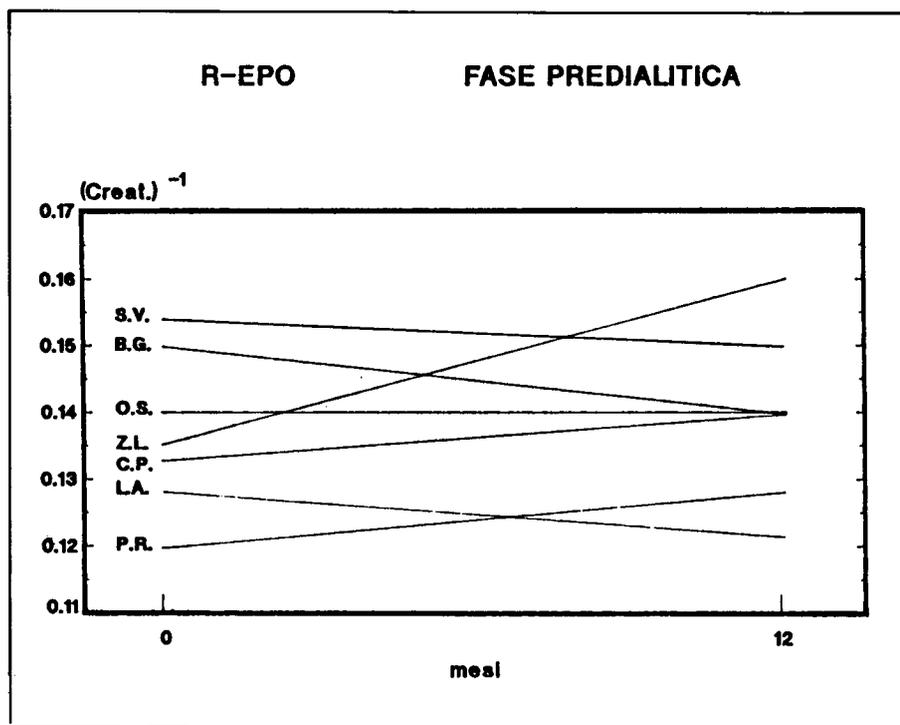


Fig. 6 - Progressione dell'insufficienza renale in 7 pazienti in corso di terapia con R-EPO.

mia rispetto alla fase pre-trattamento consente inoltre di escludere condizioni di iperemolisi alla base di questa modificazione dello ionogramma.

La tendenza all'incremento di valori di fosforemia è stata segnalata in pazienti trattati con R-EPO dopo risposta alla terapia: le cause sono da ritenersi extra-dialitiche anche in questo caso, in quanto la necessità di somministrare il Fe in questi pazienti ha imposto la sospensione dei fosfo (ferro) chelanti, con ovvie conseguenze sull'assorbimento intestinale di P. Nella nostra esperienza il ripristino dei chelanti e della dieta ipofosforica, associato alla somministrazione di Fe per via parenterale, ha permesso una riduzione di tale parametro ai livelli pre-trattamento (30).

Nei soggetti in CAPD la ripresa della crisi ematica non influenza negativamente l'efficacia depurativa del peritoneo anzi ne aumenta la capa-

rità di ultrafiltrazione (31), verosimilmente in rapporto alla migliore ossigenazione della membrana.

Non si hanno ancora dati sufficienti in merito alle ripercussioni della terapia con R-EPO sulla funzione renale residua negli uremici in fase predialitica: le ricerche sperimentali eseguite su topi parzialmente nefrectomizzati, che hanno evidenziato un più rapido deterioramento funzionale nel gruppo con incremento dell'Ht (32), contrastano con i risultati, per ora a breve termine, ottenuti sull'uomo, che invece dimostrano un andamento sovrapponibile nella progressione dell'insufficienza renale nei soggetti trattati e non (21, 33) (Fig. 6).

Riportiamo infine, anche se di minore importanza, tuttavia rilevabile in alcuni pazienti, la "flu-like syndrome" (febbre, brividi, dolori ossei e al capo) che compare nelle prime ore dopo l'infusione endovenosa di R-EPO.

## Conclusioni e prospettive

La terapia con R-EPO ha permesso di cambiare radicalmente il monitoraggio del paziente in dialisi che, una volta corretta la situazione di anemia uremica, si trova in una condizione di netto miglioramento della qualità della vita, conseguente alla ripresa dell'attività fisica, dell'appetito e dell'attività sessuale.

L'eliminazione delle emotrasfusioni riduce in tali pazienti il rischio di sovraccarico di Fe, di infezioni soprattutto virali, e di formazione di anticorpi citotossici, in relazione alla eventualità di trapianto renale. La correzione dell'anemia nei casi di ipertensione refrattaria al trattamento dialitico e farmacologico, permette di riconsiderare la possibilità di binefrectomia come un presidio terapeutico applicabile ed efficace.

L'uso allargato dell'R-EPO a tutta la popolazione con anemia uremica è auspicabile considerato il rapporto rischio-beneficio, nettamente spostato a favore di quest'ultimo. Il miglioramento delle modalità di terapia, rappresentato dalla scelta della via di somministrazione s.c. e, in prospettiva, dalla possibilità di utilizzare preparazioni più facilmente frazionabili, favorirà una migliore diffusione di questo farmaco dal costo relativamente elevato.

## Bibliografia

1. Reissmann KR. Studies on the mechanism of erythropoietic stimulation in parabiotic rats during hypoxia. *Blood* 1950; 5: 372-80.
2. Radtke HW, Clausner A, Erbes PM, et al. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to the degree of anemia and excretory renal function. *Blood* 1979; 54: 877-84.
3. McGonigle RJS, Wallin JD, Shaddock RK, et al. Erythropoietin deficiency and inhibition of erythropoiesis in renal insufficiency. *Kidney Int* 1984; 35: 437-44.
4. Lin FK, Suggs S, Lin CH, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-4.
5. Eschbach JW. The anemia of chronic renal failure: pathophysiology and the effects of recombinant erythropoietin. *Kidney Int* 1989; 35: 134-48.
6. Dordal MS, Wang FF, Goldwasser E. The role of carbohydrate in erythropoietin action. *Endocrinology* 1985; 116: 2293-9.
7. Jacobs K, Shoemaker C, Ruidensdorf R, et al. Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-9.
8. Recny MA, Scoble HA, Kim Y. Structural characterization of natural human urinary and recombinant DNA-derived erythropoietin. Identification of des-arginine 166 erythropoietin. *J Biol Chem* 1987; 262: 17156-63.
9. Lacombe C, Da Silva JL, Brunel P, et al. Peritubular cells are the site of erythropoietin synthesis in the murine hypoxic kidney. *J Clin Invest* 1988; 81: 620-3.
10. Koury ST, Bondurant MC, Koury MJ. Localization of erythropoietin synthesizing cells in murine kidneys by *in situ* hybridization. *Blood* 1988; 71: 524-7.
11. Fisher JW. Pharmacological modulation of erythropoietin production. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1988; 28: 101-2.
12. Goldwasser E. Erythropoietin and the differentiation of red blood cells. *Fed Proc* 1975; 34: 2285-92.
13. Wagemaker G, Ober-Kieltenburg VE, Brouwer A, Peters-Slough MF. Some characteristics of *in vitro* erythroid colony and burst-forming units. In: *Exp Hematology Today*, Baum SJ, Ledney GD eds. 1977; 103.
14. Iscove NN. Erythropoietin independent regulation of early erythropoiesis. *Exp Hematol (abs)* 1977; 6.
15. Sawada K, Krantz SB, Kans JS et al. Purification of human erythroid colony-forming units and demonstration of specific binding of erythropoietin. *J Clin Invest* 1987; 80:357-66.
16. Lamperi S, Carozzi S, Icardi A, Nasini MG, Traverso GB. Cause dell'anemia nell'uremico e nuove prospettive terapeutiche. In: *Attualità Nefrologiche e Dialitiche*. Wichtig Editore 1987; 193-200.
17. Icardi A, Traverso GB, Paoletti E, Cappelli G, Molinelli G. CAPD ed eritropoietina a basse dosi nel trattamento dell'anemia uremica. *Atti del XXX Congresso Nazionale Soc. Italiana di Nefrologia, Venezia* 1989 (in stampa).
18. Traverso GB, Paoletti E, Sarchi C, Icardi A. Red cell membrane during erythropoietin therapy in hemodialysis (HD) and in hemodiafiltration (HDF). *Abstr XXVI ESAO Congress, Bruxelles* 1989; 585.
19. Hughes RT, Cotes PM, Oliver DO, et al. Correction of the anaemia of chronic renal failure with erythropoietin: pharmacokinetic studies in patients on haemodialysis and CAPD. *Contr Nephrol* 1989; 76: 122-30.
20. Bommer J, Ritz E, Weinreich T, et al. Subcutaneous erythropoietin. *Lancet* 1988; 1: 406.
21. Eschbach JW, Kelly MR, Haley NR, et al. Treatment of the anemia of progressive renal failure with recombinant human erythropoietin. *N Engl J Med* 1989; 321: 158-63.
22. Icardi A, Paoletti E, Traverso GB, Cappelli G, Molinelli G. Terapia con eritropoietina ricombinante umana (r-HuE-PO) nell'anemia uremica in CAPD: via sottocutanea vs via intraperitoneale. In: *Dialisi Peritoneale*. U. Buoncristiani ed. *Atti del V Convegno Nazionale*, Perugia 1989; 305-9.
23. Icardi A, Paoletti E, Molinelli G. Efficacy of recombinant erythropoietin after s.c. and i.p. administration to patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). In: *Advances in Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, Xth Annual CAPD Conference, Dallas* 1990 (in stampa).
24. Icardi A, Traverso GB, Cappelli G, Paoletti E, Molinelli G. Trattamento a lungo termine con eritropoietina ricombinante umana nei pazienti in e-

- modialis periodica. In: L'emo-  
modiafiltrazione ed i tratta-  
menti ad alti flussi. Wichtig E-  
ditore 1989; 633-79.
25. Casati S, Passerini P, Campise MR, et al. Benefits and risks of protracted treatment with human recombinant erythropoietin in patients having haemodialysis. *Br Med J* 1987; 295: 1017-20.
  26. Schaefer RM, Leschke M, Straver BE, Heidland A. Blood rheology and hypertension in hemodialysis patients treated with erythropoietin. *Am J Nephrol* 1988; 8: 449-53.
  27. Henry DH. Treatment of anemia in patients with AIDS. *Symp Abstr Ann Am Soc Hematol*, (abstr.) 1988; 3.
  28. Nonnast-Daniel B, Creutzig A, Kuhn K, et al. Effect of treatment with recombinant human erythropoietin on peripheral hemodynamics and oxygenation. *Contr Nephrol* 1988; 66: 185-94.
  29. Granolleras C, Deschoott G, Eisenbach G, et al. Effect of recombinant human erythropoietin (EP) on haemofiltration (HF) and haemodiafiltration (HDF). *Abstract EDTA-ERA, Madrid 1988*; 206.
  30. Molinelli G, Icardi A, Paoletti E, Traverso GB, Cappelli G. Long-term study of erythropoietin effects in chronic hemodialysis patients. XXVI E-SAO Congress, Bruxelles 1989, *Int J Artif Organs* (in stampa).
  31. Steinhauer RB, Lubrich-Birkner I, Dreyling KW, Scholzmeyer P. Human recombinant erythropoietin (r-hEPO) increases peritoneal ultrafiltration in CAPD patients. *Abstract EDTA Goteborg 1989*; 212.
  32. Gretz N, Lasserre JJ, Meisinger E, et al. Does erythropoietin promote a loss of renal function? *Abstract EDTA-ERA, Madrid 1988*; 207.
  33. Icardi A, Di Maio G, Traverso GB, Lamperi D, Paoletti E, Molinelli G. Effetti della eritropoietina ricombinante umana (r-HuEPO) nel trattamento dell'anemia uremica in pazienti in fase predialitica ed in emodialisi. *Abstr 4ª Riunione Congiunta Soc. de Nephrologie, Soc. Española de Nefrologia, Soc. Italiana di Nefrologia, Torino 1989*; 112.