

Χορήγηση ανθρώπινης ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ιδιοπαθή μυελοϊνώση

Σ. Τσιάρα,
Ε. Καψάλη,
Γ.Α. Δήμος,
Α. Χάιδος,
Μ. Στούρα,
Λ.Κ. Μπουραντάς,
Ε. Τζουβάρα,
Κ.Λ. Μπουραντάς

Αιματολογικό Τμήμα, Πανεπιστημιακό
Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Treatment of anemia with
recombinant human erythropoietin
administration in patients with
myelofibrosis

Abstract at the end of the article

ΣΚΟΠΟΣ Χορηγήθηκε ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ) σε 20 ασθενείς με ιδιοπαθή μυελοϊνώση, 9 γυναίκες και 11 άνδρες, ηλικίας 45-81 ετών, με σκοπό τη βελτίωση της αναιμίας και την ελάττωση των χορηγούμενων μεταγγίσεων. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Η ΕΠΟ χορηγήθηκε σε μέγιστη δόση 10.000 μονάδων, τρεις φορές εβδομαδιαίως. Η διάρκεια της θεραπείας κυμάνθηκε από 34-72 μήνες, για τους ασθενείς που απάντησαν στη θεραπευτική αγωγή. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Η θεραπεία θεωρήθηκε αποτελεσματική, όταν ο αριθμός των χορηγούμενων μεταγγίσεων ερυθρών υποδιπλασιάστηκε ή τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης αυξήθηκαν πάνω από 2 g/dL εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Δώδεκα ασθενείς (60%), 7 γυναίκες και 5 άνδρες, αποκρίθηκαν στη χορήγηση ΕΠΟ. Οι ασθενείς που αποκρίθηκαν ήταν κυρίως γυναίκες, είχαν χαμηλά επίπεδα ΕΠΟ κατά την έναρξη της θεραπείας (<137 μU/mL), χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα β₂-μικροσφαιρίνης και δεν χρειάζονταν περισσότερες από 1-2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών κάθε μήνα. Κανένας ασθενής δεν παρουσίασε ανεπιθύμητες ενέργειες από τη χορήγηση της ΕΠΟ.

Λέξεις ευρετηρίου

Αναιμία
Ερυθροποιητίνη
Μυελοσκλήρυνση

Υποβλήθηκε 29.9.2002
Εγκρίθηκε 7.11.2002

Η ιδιοπαθής μυελοϊνώση (ΙΜ) είναι μια χρόνια μυελοϋπερπλαστική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από ίνωση του μυελού των οστών και σημαντικού βαθμού εξωμυελική αιμοποίηση. Η πλειονότητα των ασθενών εμφανίζει σημαντικού βαθμού αναιμία και έχει ανάγκη από μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών (ΣΕ).¹⁻³

Η θεραπεία της ΙΜ συνίσταται κυρίως στη βελτίωση της αναιμίας με υποστηρικτικά μέσα, μεταγγίσεις, χορήγηση κορτικοστεροειδών ή και ανδρογόνων. Κατά την κυτταρική φάση της νόσου χρησιμοποιούνται η υδροξυουρία και η ιντερφερόνη, με σκοπό την ελάττωση του αριθμού των θρομβοκυττάρων και των λευκοκυττάρων, αλλά και του μεγέθους του σπλήνα. Η ιντερφερόνη φαίνεται ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη μείωση της ίνωσης του μυελού, που προάγεται από τους υπερπλαστικούς ινοβλάστες, οι οποίοι εκκρίνουν τον αυξητικό παράγοντα των αιμοπεταλίων PDGF.

Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο G-CSF και η ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ), έχουν χρησιμοποιηθεί περιστασιακά σε

περιπτώσεις όπου τα κορτικοστεροειδή, τα ανδρογόνα ή άλλα εναλλακτικά φάρμακα έχουν αποτύχει.⁴⁻⁸

Η ΕΠΟ είναι μια γλυκοπρωτεΐνη που εκκρίνεται κυρίως από τους νεφρούς, ως απάντηση στην ιστική υποξία. Η ΕΠΟ διεγείρει την υπερπλασία των προγονικών κυττάρων BFU-E και CFU-E της ερυθράς σειράς και μειώνει το χρόνο ωρίμανσης των ερυθρών, αυξάνοντας έτσι την παραγωγή ώριμων ερυθροκυττάρων.⁹

Η ΕΠΟ χρησιμοποιήθηκε αρχικά για τη θεραπεία της αναιμίας της χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας και οδήγησε σε μείωση της συχνότητας και του αριθμού των μεταγγίσεων ΣΕ στους ασθενείς αυτούς. Άλλες ομάδες ασθενών που έλαβαν αγωγή με ΕΠΟ είναι τα πρόωρα νεογνά, ασθενείς με αναιμία χρόνιας νόσου, φλεγμονώδεις καταστάσεις και νεοπλασίες.¹⁰ Ακολούθησε η χορήγηση της ΕΠΟ σε ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες, αλλά και σε μη κακοήθη νοσήματα.⁹⁻¹¹

Αν και ο κατάλογος των νοσημάτων στα οποία μπορεί να χορηγηθεί ΕΠΟ συνεχώς αυξάνει, η χρήση της σε ασθενείς με ΙΜ είναι περιορισμένη.

Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα από τη χορήγηση ΕΠΟ σε 20 ασθενείς με ΙΜ και βαριά αναιμία.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Κατά τα τελευταία 15 έτη διαγνώστηκαν στο Τμήμα μας 32 ασθενείς με ΙΜ, από τους οποίους 20 συμμετείχαν στη μελέτη. Εννέα ήταν γυναίκες και 11 άνδρες. Η ηλικία τους κυμαινόταν από 45–81 έτη. Τα κριτήρια με τα οποία τέθηκε η διάγνωση της ΙΜ ήταν: ίνωση στο μυελό των οστών, σημαντική σπληνομεγαλία και συμβατή εικόνα στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος, με άωρα κοκκιοκύτταρα, ερυθροβλάστες, δακρυοκύτταρα και εμπύρνα ερυθρά. Όλοι οι ασθενείς είχαν αρνητικό χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας.

Ο εργαστηριακός έλεγχος πριν από την εισαγωγή στη μελέτη περιελάμβανε επίσης μέτρηση του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, των δικτυοερυθροκυττάρων, των θρομβοκυττάρων, της LDH, της β_2 -μικροσφαιρίνης και της ερυθροποιητίνης.

Όλοι οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για το χρονικό διάστημα της μελέτης στο εξωτερικό ιατρείο, ανά τακτά χρονικά διαστήματα, με πλήρη κλινική εξέταση και επανάληψη του εργαστηριακού ελέγχου.

Πριν από την είσοδο στη μελέτη, όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν θεραπευτική αγωγή με κορτικοστεροειδή, ανδρογόνα, υδροξουρία ή ιντερφερόνη και, παράλληλα, υποστηρικτική θεραπεία με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών. Το μοναδικό κριτήριο για την είσοδο στη μελέτη ήταν οι ασθενείς να λαμβάνουν μεταγγίσεις ΣΕ πριν από την είσοδο στη μελέτη.

Οι εργαστηριακές παράμετροι κατά την είσοδο στη μελέτη φαίνονται στον πίνακα 1. Η ΕΠΟ χορηγήθηκε αρχικά σε δόση 100 IU/kg τρεις φορές την εβδομάδα.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη αξιολογήθηκαν για πρώτη φορά μετά από 4 εβδομάδες. Ανταπόκριση στην αγωγή θεωρήθηκε η μείωση κατά 50% του αριθμού των μεταγγιζόμενων μονάδων ΣΕ ή και η αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης πάνω από 2 g/dL.

Εάν δεν υπήρχε απάντηση στα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης ή μείωση των μεταγγιζόμενων μονάδων ΣΕ, η δόση της ΕΠΟ αυξανόταν μέχρι 10.000 IU τρεις φορές την εβδομάδα.

Όλοι οι ασθενείς συνέχιζαν την αγωγή που ελάμβαναν πριν από την είσοδο στη μελέτη, με υδροξουρία, ιντερφερόνη, κορτικοστεροειδή ή ανδρογόνα και, επίσης, υπήρχε παρακολούθηση για ενδεχόμενη εμφάνιση ανεπιθύμητων συμβαμάτων οφειλόμενων στη χορήγηση ΕΠΟ.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από το Νοέμβριο 1987 μέχρι το Δεκέμβριο 2001, 32 ασθενείς με μυελοϊνωση διαγνώστηκαν στο Τμήμα μας. Η χορήγηση ΕΠΟ ήταν διαθέσιμη από το 1995 και μετά και χορηγήθηκε σε 20 ασθενείς. Τα αποτελέσματα κατά την αξιολόγηση των ασθενών, μετά από τη θεραπεία με ΕΠΟ, φαίνονται στον πίνακα 2.

Λεπτομερέστερα: Ο ασθενής #1 απάντησε στη χορήγηση ΕΠΟ και δεν χρειαζόταν μεταγγίσεις ΣΕ, αλλά κατέληξε λόγω εμφάνισης οξείας μυελοβλαστικής λευχαιμίας (ΟΜΛ).

Η ασθενής #2 παραμένει υγιής, δεν χρειάζεται μεταγγίσεις και διέκοψε τη λήψη ανδρογόνων.

Η ασθενής #3, ενώ απάντησε στην αγωγή, ανέπτυξε ΟΜΛ και κατέληξε.

Οι ασθενείς #4, #5 συνεχίζουν τη θεραπεία με ΕΠΟ και παραμένουν σε σταθερή κατάσταση.

Ο ασθενής #6, ένας νέος αλκοολικός ασθενής, ήταν HBV-οροθετικός, ανέπτυξε πρωτοπαθές ηπάτωμα 6 μήνες μετά την αρχική διάγνωση και κατέληξε μετά από δύο μήνες.

Οι ασθενείς #7, #9, #12, #13, #14, #18 συνεχίζουν τη θεραπεία με ΕΠΟ επιτυχώς και διέκοψαν την αγωγή με κορτικοστεροειδή και ανδρογόνα.

Οι ασθενείς #8, #10, #11, που είχαν ανάγκη 3 ή περισσότερων μεταγγίσεων ΣΕ ανά μήνα, δεν απάντησαν στη χορήγηση ΕΠΟ, η οποία και διακόπηκε, ενώ συνεχίζουν να μεταγγίζονται με ΣΕ. Οι ασθενείς που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή, ήταν εκείνοι που μεταγγίζονταν με λιγότερες από δύο μονάδες ΣΕ ανά μήνα.

Οι ασθενείς που μεταγγίζονταν με 3 ή και περισσότερες μονάδες ΣΕ ανά μήνα δεν απάντησαν στη χορήγηση ΕΠΟ.

Η ταυτόχρονη χορήγηση άλλων φαρμάκων, όπως κορτικοστεροειδών, ανδρογόνων, υδροξουρίας, ιντερφερόνης, δεν επηρέασε την ανταπόκριση στην εξωγενώς χορηγούμενη ΕΠΟ.

Τα αυξημένα επίπεδα β_2 -μικροσφαιρίνης και ΕΠΟ (>137 IU/L) αποτέλεσαν κακό προγνωστικό παράγοντα ανταπόκρισης στην αγωγή.

Το συνολικό ποσοστό ανταπόκρισης στην αγωγή ήταν 60% (12 από 20 ασθενείς). Η πλειονότητα των ασθενών που ανταποκρίθηκαν ήταν γυναίκες (7 από 12 ασθενείς).

Πίνακας 1. Εργαστηριακές παράμετροι κατά την είσοδο στη μελέτη

	Φύλο	Ηλικία (έτη)	Hb (g/dL)	WBC $\times 10^9/L$	PLT $\times 10^9/L$	ΕΠΟ (U/mL)	β,-M (μg/L)	Σπληνομεγαλία (cm)	Μεταγγίσεις	Προληπθείσες θεραπείες
1	Γ	66	9,2	1,8	65	73	2170	7	+	A, K
2	Γ	70	9,6	2,3	78	98	2425	6	+	A
3	A	54	8,5	4,4	120	37	1895	4	+	IFN, HU
4	A	70	7,2	3,6	425	56	2830	7	+	HU
5	Γ	67	9,4	5,7	485	108	2370	9	+	HU
6	A	45	10,2	4,3	134	217	4180	12	+	IFN
7	Γ	73	7,1	2,7	165	95	2650	2	+	A, K
8	A	70	9,5	2,1	146	423	2915	6	+++	IFN
9	A	62	8,2	1,9	325	127	2985	14	++	A, K
10	A	70	6,7	1,5	32	156	6370	16	+++	IFN, A, K
11	A	65	8,1	1,2	28	327	5875	15	+++	IFN, A, K
12	A	72	9,4	23,4	195	137	3160	7	+	HU
13	Γ	72	9,5	7,8	207	59	1720	4	+	A
14	Γ	56	9,6	4,9	109	87	1257	2	+	A, K
15	Γ	60	9,2	6,2	83	119	1670	6	+	A, K
16	Γ	78	8,7	5,4	57	528	3785	8	++	A, K
17	A	81	8,6	3,8	43	183	4180	18	+++	A, K
18	A	70	9,7	7,1	105	197	2130	5	+	A
19	A	70	8,8	3,6	56	623	3207	6	++	A, K
20	Γ	65	7,5	8,1	97	285	2980	7	++	A, K

A: Άνδρας, Γ: Γυναίκα

+, ++, +++: 1, 2, 3 μεταγγιζόμενες μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών ανά μήνα, αντίστοιχα A: ανδρογόνα, K: Μεθυπρεδνιζολόνη

IFN: Ιντερφερόνη, HU: Υδροξυουρία

Το μέγεθος του σπλήνα και οι άλλες αιματολογικές παράμετροι δεν επηρεάστηκαν από τη χορήγηση ΕΠΟ.

Κανένας από τους ασθενείς, στους οποίους χορηγήθηκε ΕΠΟ, δεν εμφάνισε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και κανένας δεν διέκοψε την αγωγή, λόγω ανεπιθύμητων συμβαμάτων, δυσανεξίας ή μη συμμόρφωσης στη θεραπεία.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ιδιοπαθής μυελοϊνώση είναι μια χρόνια μυελοϋπερπλαστική διαταραχή, που χαρακτηρίζεται από σημαντική ίνωση του μυελού των οστών, λευκοερυθροβλαστική αντίδραση στο περιφερικό αίμα και σημαντικού βαθμού σπληνομεγαλία, ως αποτέλεσμα της εξωμυελικής αιμοποίησης. Η πλειονότητα των ασθενών με ΙΜ εμφανίζει σημαντικού βαθμού αναιμία, συμπτώματα και κλινικά σημεία υπερκαταβολισμού, απώλεια βάρους, κόπωση, νυκτερινούς ιδρώτες και απογευματινό συνήθως πυρετό. Οι ασθενείς με ΙΜ

έχουν ποικίλη επιβίωση, από 1–5 έτη, αν και υπάρχουν και ασθενείς με σημαντικά αυξημένο χρόνο επιβίωσης.^{1–3}

Συνήθεις αιτίες θανάτου στους ασθενείς με ΙΜ είναι οι λοιμώξεις, η καρδιακή ανεπάρκεια (αιμοχρωμάτωση), οι αιμορραγίες και η εμφάνιση ΟΜΛ.

Η πρόγνωση της νόσου εξαρτάται από τη βαρύτητα της αναιμίας. Ασθενείς που δεν χρειάζονται πολλές μονάδες ΣΕ για μετάγγιση εμφανίζουν μακρύτερο χρόνο επιβίωσης.³

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει απόλυτα αποδεκτή και ειδική θεραπεία για την ΙΜ. Η θεραπεία είναι συνήθως συμπτωματική και αποσκοπεί κυρίως στη μείωση του μεγέθους του σπλήνα, αλλά και στην αποκατάσταση της αναιμίας. Συνήθεις θεραπευτικές προσεγγίσεις αποτελούν τα κορτικοστεροειδή, τα ανδρογόνα, οι συχνές μεταγγίσεις ΣΕ, η υδροξυουρία ή η ιντερφερόνη για ασθενείς, που ευρίσκονται στη μυελοϋπερπλαστική φάση.^{4,5,7}

Οι αναφορές για τη χρήση αυξητικών παραγόντων, όπως η ΕΠΟ και οι αυξητικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων (G-CSF), είναι λιγοστές.⁶

Όσον αφορά στην αιτιολογία της αναιμίας στους ασθενείς με ΙΜ υπάρχουν πολλές απόψεις. Πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί για την αναιμία θεωρούνται τα χαμηλά επίπεδα της ενδογενούς ΕΠΟ για το βαθμό της αναιμίας ή η επίδραση ενός κοινού παράγοντα, που διεγείρει την ίνωση του μυελού και αναστέλλει την ερυθροποίηση, καθώς και η καταστολή δράσης της ΕΠΟ μέσω κυτταροκινών.⁸⁻¹⁰

Με βάση την πιθανότητα αυτή, θεωρήσαμε ότι η εξωγενής χορήγηση ΕΠΟ μπορεί να αποτελεί μια σημαντική θεραπευτική προσέγγιση για τη θεραπεία της αναιμίας σε ασθενείς με ΙΜ.

Σε ασθενείς με άλλες αιματολογικές κακοήθειες ή χρόνιες νόσους βρέθηκε ότι η απάντηση στην εξωγενή χορήγηση ΕΠΟ εξαρτάται από τα επίπεδα ορού της ΕΠΟ πριν από την έναρξη της αγωγής.^{14,15} Στη δική μας αναδρομική μελέτη, η ανταπόκριση στη χορήγηση ΕΠΟ ήταν καλύτερη για τους ασθενείς με χαμηλά αρχικά επίπεδα ΕΠΟ. Η πλειονότητα των ασθενών που ανταποκρίθηκαν στην αγωγή ήταν κυρίως γυναίκες (πιθανόν γιατί δεν παράγουν υψηλά επίπεδα τεστοστερόνης, που σχετίζεται με την παραγωγή ΕΠΟ) και ασθενείς που χρειάζονταν μετάγγιση λιγότερων από 2 μονάδες ΣΕ το μήνα.

Τα χαμηλά ή φυσιολογικά επίπεδα β₂-μικροσφαιρίνης ήταν επίσης ευνοϊκός παράγοντας για την ανταπόκριση στην αγωγή, γεγονός που υποσημαίνει ότι στα

πρώιμα στάδια της νόσου η απόκριση στη θεραπεία με ΕΠΟ είναι καλύτερη.

Η ηλικία του ασθενούς και το μέγεθος του σπλήνα κατά την έναρξη της αγωγής, όπως αναφέρεται και στη διεθνή βιβλιογραφία, δεν επηρεάζουν την απάντηση στην ΕΠΟ.^{15,16}

Οι φλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως οι IL-1α, IGF-β, TNF-α και IL-6, φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθογένεια της ΙΜ και μπορούν να εξηγήσουν αφενός την ανάπτυξη ίνωσης στο μυελό και αφετέρου την εμφάνιση της αναιμίας, προκαλώντας καταστολή της αιμοποίησης. Επιπρόσθετα, υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία ότι οι ίδιες κυτταροκίνες συμμετέχουν στην αναστολή της παραγωγής ΕΠΟ που επάγεται από την υποξία.¹⁷

Η εξωγενής χορήγηση ΕΠΟ φαίνεται ότι αμβλύνει τη δράση αυτή των κυτταροκινών και ευνοεί την απάντηση των προγονικών κυττάρων στη δράση της.^{17,18} Η χορήγηση εξωγενούς ΕΠΟ δεν προκάλεσε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Επομένως, η εξωγενής χορήγηση ΕΠΟ αποτελεί ασφαλή θεραπευτική προσέγγιση για ασθενείς με ΙΜ, κυρίως γυναίκες, με χαμηλά επίπεδα ΕΠΟ κατά την έναρξη της αγωγής, χαμηλά επίπεδα β₂-μικροσφαιρίνης και όχι σημαντικές ανάγκες για μετάγγιση ΣΕ (λιγότερες από 2 μονάδες το μήνα).

Για την επιβεβαίωση των ευρημάτων αυτών απαιτούνται μεγαλύτερος αριθμός ασθενών, αλλά και προσεκτικά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες.

ABSTRACT

Treatment of anemia with recombinant human erythropoietin administration in patients with myelofibrosis

S. TSIARA, H. KAPSALI, G.A. DIMOS, A. CHAIDOS, M. STOURA, L.K. BOURANTAS, E. TZOUVARA, K.L. BOURANTAS

Hematology Unit, University of Ioannina, Ioannina, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2003, 20(3):281-285

OBJECTIVE Recombinant human erythropoietin (EPO) was administered to 20 patients with myelofibrosis, 9 females and 11 males, with an age range from 45 to 81 years, in an effort to treat their anemia and reduce red blood cell transfusion requirements. **METHOD** The EPO was administered in a dose of 10,000 IU three times weekly. The duration of treatment was 34 to 72 months for those who responded to treatment. **RESULTS** Twelve of the 20 patients, 7 women and 5 men, responded to treatment and discontinued red blood cell transfusions. The patients who responded were mainly women, with low erythropoietin levels on enrolment, low or normal β₂-microglobulin levels and low requirements for red blood cell transfusion. **CONCLUSIONS** None of the patients developed severe side effects or discontinued treatment.

Key words: Anemia, Erythropoietin, Myelofibrosis

Βιβλιογραφία

1. TEFFERI A, SILVERSTEIN MN, NOEL P. Agnogenic myeloid metaplasia. *Semin Oncol* 1995, 22:327–333
2. VISANI G, FINELLI C, CASTELLI U ET AL. Myelofibrosis with myeloid metaplasia: Clinical and hematological parameters predicting survival in a series of 133 patients. *Br J Haematol* 1990, 75:4–9
3. BAROSI G, POLINO G. Chronic myelofibrosis with myeloid metaplasia: The spectrum of clinical syndromes. *Haematologica* 1987, 72:553–562
4. LEVY V, BOUGARIT A, DELMER A. Treatment of agnogenic myeloid metaplasia with danazol: a report of four cases. *Am J Hematol* 1996, 53:239–241
5. TEFFERI A, SILVERSTEIN MN. Recombinant human erythropoietin therapy in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1994, 86:893
6. BOURANTAS KL, TSIARA S, CHRISTOU L, REPOUSIS P ET AL. Combination therapy with recombinant human erythropoietin, interferon and GM-CSF in idiopathic myelofibrosis. *Acta Hematol* 1996, 96:79–82
7. MANOHARAN A. Management of myelofibrosis with intermittent hydroxyurea. *Br J Haematol* 1991, 77:252–254
8. CAZZOLA M, PONCHIO I, BEGUIN Y ET AL. Subcutaneous erythropoietin for treatment of refractory anemia in hematologic disorders. Results of a phase I/II clinical trial. *Blood* 1992, 79:29–37
9. KRANTZ S. Erythropoietin. *Blood* 1991, 77:419–434
10. ERSLEY AJ. Erythropoietin. *N Engl J Med* 1991, 324:1339–1344
11. CRABER S, KRANTZ S. *Hematol Oncol Clin North Am* 1989, 3:369–400
12. RODRIGUEZ N, MARTINO ML, DIEGUEZ JC, PRADOS D. *Haematologica* 1998, 83:616–621
13. BOURANTAS KL, TSIARA S, MAKIS A, CHAIDOS A ET AL. Recombinant human erythropoietin for the anemia of chronic myelogenous leukemia. *Eur J Haematol* 1997, 59:263–265
14. BOURANTAS KL. High-dose recombinant human erythropoietin and low dose corticosteroids for the treatment of anemia in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Acta Haematol* 1994, 91:62–65
15. HELSTROM-LINDEBERG E. Efficacy of erythropoietin in the myelodysplastic syndromes: a meta analysis of 205 patients from 17 studies. *Br J Haematol* 1995, 89:831–837
16. BAROSI G, LIBERATO LN, GUAMONE R. Serum erythropoietin in patients with myelofibrosis with myeloid metaplasia. *Br J Haematol* 1993, 83:365–369
17. FAQUIN W, SCHNEIDER T, GOLDBERG M. Effect of inflammatory cytokines on hypoxia induced erythropoietin production. *Blood* 1992, 79:1987–1994
18. VREUGDENHIL G, FRENKEN LAM, KOENE RAP. Erythropoietin: Mechanisms of action and indications for treatment. *Neth J Med* 1993, 42:187–202

Corresponding author:

K.L. Bourantas, P.O. Box 37, GR-450 02 Ioannina, Greece,
e-mail: kbouran@cc.uoi.gr