

A rekombináns humán erythropoietin adagolása során kialakuló, csak a vörösvértestvonalat érintő vérszegénység (PRCA) és előfordulása az onkológiai gyakorlatban

Lehoczky Ottó

Országos Onkológiai Intézet, Budapest

A több mint 15 éve forgalomba került rekombináns humán erythropoietin-készítmények alkalmazása során speciális vérszegénységi formára figyeltek fel. Az anti-erythropoietin ellenanyagok okozta és kizárólag a vörösvértestvonalat érintő vérszegénység krónikus vesebetegek kezelése során jelentkezett. Miután a rhuEPO-kezelést onkológiai betegekben is végzik, felmerült a kérdés, vajon a szolid tumorok kezelésekor is kialakul-e ez a mellékhatás. Utóbbi esetre akkor lehet gondolni, ha a daganatos beteg rhuEPO-kezelése során a vörösvértestvonalra korlátozódó vérszegénység klinikai képe mellett a PRCA-t okozó egyéb állapotokat (pl. immunbetegségek), thymomát, vírusfertőzéseket (pl. parvovírus B12, hepatitis B, C) kizárják és anti-erythropoietin ellenanyagot is sikerült kimutatni. A szerző a PRCA esetekről szóló irodalmi adatokat összesítette és megállapította, hogy carcinomás beteg rhuEPO-kezelése során ilyen mellékhatásról nem található beszámoló. Úgy tűnik, ennek egyik lehetséges magyarázata a vesebetegekhez képest jóval rövidebb idejű kezelés. Miután a carcinomás betegek között anti-rhuEPO ellenanyag-pozitív PRCA-t eddig nem jelentettek, az anémia kezelésére - az előírások betartása mellett - az EPO-kezelés biztonságosan végezhető. A vesebetegekben megfigyelt mellékhatás előfordulása felhívja a figyelmet az alkalmazási előírások pontos betartására. *Magyar Onkológia 48:163-166, 2004*

A special form of anemia was observed during the treatment with recombinant human erythropoietin having been applied for more than 15 years. The pure red-cell anemia due to antibodies against erythropoietin was described in chronic renal failure patients. Since oncological patients are also treated with rhuEPO it is interesting to know whether this side effect could be observed in the patients with solid tumors as well. It should be considered in tumorous patients when coexistence of antibodies against rhuEPO with pure red-cell aplasia is demonstrated, and its other causes as immunological disease, thymoma, viral infections (eg. Parvovirus B12, Hepatitis B or C) are excluded. The author collected literature data and found the absence of reports on this side effect in cases of treatment with rhuEPO in cancer patients. The rhuEPO treatment is a safe method for the cure of cancer anemia as antibodies against rhuEPO have not been shown together with PRCA among cancer patients. The possible explanation could be the shorter application time in cancer compared to the chronic renal failure patients. The side effect observed in chronic renal failure patients calls the attention to the precise compliance with the instructions of the manufacturers. *Lehoczky O. Pure red-cell anemia due to recombinant human erythropoietin and its status in the oncological practice. Hungarian Oncology 48:163-166, 2004*



A génszűrés egyik legsikeresebb eredménye a vérszegénység kivédésére ill. kezelésére alkalmazott erythropoietin (EPO) előállítás. Az EPO klinikai alkalmazása az 1980-as évek végétől vált lehetségessé (4, 15). A rhuEPO eleinte az emberi EPO-nek megfelelő, szialsavat tartalmazó, három

szénhidrát oldalláncból álló gyógyszert jelentett (EPO-alfa), majd később ennek a családnak újabb tagjai (EPO-béta, EPO-omega, darbopoetin) is forgalomba kerültek (1, 7, 19, 22, 23). Az újabb készítményekben részben a szénhidrát oldallánc szerkezete, részben a száma (darbopoetin) változott, aminek következtében megnőtt a molekulatömeg és a felezési idő. A rhuEPO-alfa három formában (Eprex, Epogen, Procrit) is jelen van a gyógyszerpiacon. Bár a hatóanyag mindegyik esetben azonos, a stabilizálásra alkalmazott szerekben és a forgalmazási területben eltérnek. Az előbbi az

Közlésre érkezett: 2003. szeptember 1.
Elfogadva: 2003. október 20.

Levelezési cím: Dr. Lehoczky Ottó,
Országos Onkológiai Intézet, 1122 Budapest,
Ráth Gy. u. 7-9. Tel.: 224-8600, Fax: 224-8620

USA-n kívül, az utóbbi kettőt pedig az USA-ban forgalmazzák. Ki kell emelni, hogy a dolgozat céljaként szereplő PRCA mellékhatásról a Procrit készítménnyel kapcsolatban nem történt feljegyzés. A rekombináns technikával készített gyógyszer(ke)t (rekombináns humán erythropoietin, rhuEPO) eleinte vese- és hematológiai daganatos betegek anémiájának kezelésében alkalmazták (4), s az 1990-es évek második felétől használatosak az onkológiai betegellátás szélesebb körében az egyéb szolid tumorok kezelése során kialakuló vérszegénység ellátásában is. Miközben a rhuEPO-nel világszerte igen nagyszámú vesebeteg anémiáját sikeresen kezelték, 1996-ban napvilágot látott Peces és mtsainak közleménye, amelyben egy szokatlan mellékhatásról tudósítottak (21). Egyik hemodializált betegükben a rhuEPO adagolása eredménytelenné vált, a készítmény dózisának emelése ellenére a hemoglobin- (Hb) szint csökkent és a szérumban IgG típusú rhuEPO-ellenes antitestek jelentek meg. Később bebizonyosodott, hogy az anémiának ez a speciális formája csak a vörösvértestvonalat érinti: a csontvelő vörösvértest-előalakjaiból nem keletkezik az oxigénszállításra alkalmas, érett vörösvértest. A vérszegénységnek ezt a formáját csak vörösvértestvonalat érintő vérszegénységnek (pure red-cell anemia, PRCA) nevezik. Annak kiemelésével, hogy az onkológiai gyakorlatban a mai napig egyetlen rákos betegben alkalmazott, egyetlen rhuEPO-készítménnyel kapcsolatban sem fordult elő hasonló, rhuEPO-ellenes antitest okozta vérszegénység, az említett közlemény óta több vesebetegben is megfigyelték ezt a mellékhatást. Bár a nagyszámú (több millió injekciót jelentő) kezeléshez képest csak elenyészően kis számban fordult elő PRCA, a rhuEPO alkalmazás során gondolni kell a súlyos szövödmény kialakulásának lehetőségére. Ezért merült fel annak igénye, hogy az irodalom erre vonatkozó részét összesítsük.

PRCA - nemcsak EPO-indukált kórállapot

A PRCA olyan, progresszíven fejlődő, súlyos, a vörösvértestvonalra korlátozódó vérszegénység, amelynek során az egyébként normális csontvelőből csaknem teljesen eltűnnek a vörösvértest-előalakok. Az elégtelen vörösvértestképzést jelzi a reticulocytaszám igen alacsony ($< 10\,000/\text{mm}^3$) értéke (8). A kórállapot több ok miatt is kialakulhat. Lymphoproliferatív megbetegedések, vírus- (első sorban a Hepatitis A, B, C és B19 parvovírus) fertőzések (9,14,18), szisztémás autoimmun betegség (szisztémás lupus) (16) vagy rheumatoid arthritis (3) ugyanúgy szerepelhet a PRCA okai között, mint pl. a thymoma (az esetek kb. 5%-ában) (8). Több gyógyszer (azathioprin, phenytoin, dyphenhydantoin, chloramphenicol, procainamid, isoniazid, rituximab, mycophenolate, mofetil, sodium valproat, zidovudine, allopurinol, leuprolide, stb.) is okozója lehet (3, 14). A PRCA kialakulásában a számos okon kívül – bár egyelőre igen ritkának mondhatóan – a rhuEPO alkalmazása is szerepet játszhat (4, 8, 17, 18).

A rhuEPO-indukált PRCA

Casadevall és mtsai 1996-ban arról számoltak be, hogy egyik rhuEPO-kezelt betegük szérumban PRCA-t okozó, az EPO molekula fehérjéjéhez kapcsolódó és így az EPO-t semlegesítő ellenanyagokat mutattak ki ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) módszerrel (5). A szerzők megemlégették, hogy korábban Jepson és Lowenstein két betegében 1968-ban, valamint Peschle és mtsai egy betegükben a kialakult PRCA miatt már 1975-ben felvetették az erythropoietin-ellenanyagok lehetőségét. Ezekben az esetekben csak az erythroblastok vagy az erythropoietinre válaszoló más sejtek elleni IgG-szint alapján gondoltak a speciális antitestek létére, de tisztított EPO híján ekkoriban bizonyítékuk még nem volt (5).

Casadevall és mtsai 2002-ben 13 újabb, 1998 és 2000 között rhuEPO-val kezelt krónikus vesebetegben kialakult PRCA esetről számoltak be (4). A szérummintákban olyan antitesteket mutattak ki, amelyek a normális csontvelősejtek által kiváltott in vitro erythroid kolóniaképzést gátolják. A gátlást a hozzáadott epoetin felfüggesztette. Valamennyi beteg kezdetben reagált a rhuEPO-re, majd hirtelen súlyos, transzfúziót igénylő PRCA alakult ki. A betegek közül tizenkettőt EPO-alfa, egyiküket pedig EPO-béta készítménnyel kezelték, valamennyi esetben szubkután adagolással. A PRCA 3–67 hónappal a terápia elkezdése után jelentkezett. A PRCA diagnózisának felállításakor ELISA módszerrel vizsgálták a szérummintákban az EPO-szintet, és azt találták, hogy 10 betegben az kimutathatatlan volt, 3 betegben pedig nem haladta meg a normális szintet. Ez az addigi PRCA esetekhez képest váratlan volt. Az egyéb okból kialakult PRCA esetekben általában kifejezetten magas EPO-szintet mértek, igazolván, hogy a gátlás a csontvelői vörösvértest-előalakokat érintette, amin a szervezet az endogén EPO-szint emelésével próbált javítani. Az ellenanyagok következtében kialakult PRCA-nak az a magyarázata, hogy a természetes és a mesterséges EPO nagyfokban hasonló szerkezetű, ezért az antitestek nemcsak a rhuEPO-hoz, hanem a saját EPO-hoz is kötődtek, ezért az endogén EPO-szint alacsony maradt. Az ellenanyagok főként a fehérjéjéhez, s kevésbé a szénhidrátlánc-hoz kapcsolódtak. A betegeket általában immun-suppresszív kezelésben (szteroid, ciklofoszfamid vagy immunglobulin) részesítették, aminek eredményeképpen többségükben (9/13) az ellenanyag-szint csökkent vagy megszűnt. A maradék 4/13 betegben az ellenanyagszint változásáról nem volt adat. A szerzők azon megfigyelésükre alapozva, miszerint az ellenanyag keresztreakciót mutatott a kereskedelembe található egyéb rhuEPO-készítményekkel is, azt ajánlják, hogy a PRCA fellépte után a rhuEPO-kezelés azonnali felfüggesztése javasolt és semmiképpen nem tanácsolják másik rhuEPO-készítménnyel a kezelés folytatását. A szerzők megállapították, hogy valamennyi beteg a rhuEPO-t szubkután adagolta. Ez megerősíti a régebbi ismereteket, miszerint a szubkután adagolásra az intravénához képest nagyobb antigenicitás jellemző (14). A szubkután adagolás, még a PRCA

eseteket megelőzően, főként az USA-ban kezdett terjedni, miután kényelmesebb és olcsóbb, mint az intravénás adagolási forma. Bunn a fentiekhez fűzött szerkesztői összefoglalójában 25 másik, Európa egyéb országaiban megfigyelt hasonló esetet említ, kiemelve azt, hogy az USA-ban ez a probléma lényegesen kisebb (3).

Gershon és mtsai a Casadevall-féle cikkre reagálva azt közölték, hogy az amerikai Élelmiszer és Gyógyszerellenőrző Hatóság (Food and Drug Administration, FDA) Med-Watch gyógyszervizsgálóati adatbázisában 1997 júliusa és 2001 decembere között 82 PRCA esetet regisztráltak. A 82 EPO-alfa-kezelést Epogen és Eprex készítményekkel végeztek. A hatóanyag mindkét készítmény esetén EPO-alfa, az Epogent csak az USA-n belül, az Eprex-et az USA-n kívül forgalmazzák. Az adatbázis szerint 4 beteg Epogen-, 78 pedig (tartalmazva a Casadevall-féle betegek adatait is) Eprex kezelést kapott. A PRCA kialakulásának ideje a diagnózisig mintegy 7 hónap (szélsőértékek 1 hónap és 5 év). A PRCA ritkaságát jelzi, hogy az 1997-ben 16,8 millió, a 2001-ben pedig 30,9 millió Eprex injekció mellett csak 78 esetet figyeltek meg (11)!

Casadevall és Mayeux 2002 májusában 39 betegben kimutatott rhuEPO elleni antitestről számoltak be (6) a Gershon és mtsai által írt levélre (11) válaszul. A betegek közül 36 Eprex, 2 kizárólagos Neorecormon kezelést kapott, 1 pedig a diagnózis felállítása előtt tért át Eprexről Neorecormon kezelésre. Kiemelték, hogy a Gershon által összegyűjtött 82 PRCA-s beteg között olyanok is szerepeltek, akikben az ellenanyag-kimutatás nem ismert (6). 2003-ban Krüger és mtsai közölték a 68 éves krónikus vesebeteg férfibetegükben kialakult rhuEPO-ellenes antitestek következtében kialakult PRCA-t. A beteg a PRCA kialakulását megelőzően EPO-béta-kezelést kapott (17).

Eckart és Casadevall 2003-ban közölt összesítésben (8) több – személyes információ alapján, de hivatalos közleményben még nem ismertetett – antitest-kimutatással is igazolt PRCA eset szerepel. Ezek szerint az eddigi ismeretekkel ellentétben az USA-ban is fordult elő EPO-alfa-kezelést követő PRCA: A Maronitól (Amgen) 2003. januárból származó információ szerint 4 ilyen esetet regisztráltak, igaz a közlemény a készítmény nevét nem említi. Ugyancsak személyes információra (Fröhlich, Hoffmann-La Roche) hivatkozva 3 EPO-béta-kezelést követő PRCA esetet is megemlítenek, így a Casadevall és Krüger által említett 2 beteggel együtt a gyártó ismeretei szerint 5 EPO-béta-kezelést követő PRCA eset ismeretes. A mai tudásunk szerint a legfiatalabb EPO-készítménnyel, a darbopoetinnel még nem figyeltek meg PRCA-t (8). Az irodalomban megjelent rhuEPO-kezeléseket követő PRCA esetek összesítése az 1. táblázatban olvasható. Ebben a valós életben kialakult PRCA eseteknél nyilvánvalóan kisebb érték szerepel, hiszen nem mindegyik beteg adata szerepel az eddig megjelent közleményekben. A Johnson & Johnson honlapján olvashatóan 2002. december 31-ig a cég ismeretei szerint összesen 224 PRCA eset volt megfigyelhető, közülük 61 esetet még vizsgálnak. A fennmaradó 163 esetből 142 esetben

rhuEPO-alfa (Eprex) és 21 betegben egyéb alfa vagy béta típusú EPO-készítményt alkalmaztak. Valamennyi említett beteget krónikus vesebetegség miatt kezelték (13).

A fenti megfigyeléseket feldolgozva a gyártók megvizsgálták, hogy milyen okok vezethetnek a PRCA ill. az EPO elleni antitestek kialakulásához, ill. mi lehet az egyes rhuEPO-készítmények eltérő antitesttermelés-indukáló hatásának hátterében. Kiderült, hogy a súlyos mellékhatás fellépte összefügghet az adagolási móddal: valamennyi Eprex okozta esetben a betegek szubkután adagolták a gyógyszert. Ennek felismerését követően az Eprex gyártója a krónikus vesebetegek kezelésekor 2003-tól kizárólag a vénás beadást ajánlja. Az EPO-béta és a darbopoetin gyártója a készítményeik alkalmazása során kialakuló ritka előfordulás alapján az adagolási előírásait nem változtatta meg. Az USA-ban és az azon kívül megfigyelt EPO-alfa okozta antitestképződések közötti különbségben valószínűleg az is szerepet játszik, hogy az amerikai készítményben alkalmazott humán szérumalbumint az európai gyógyszerhatósági előírásoknak megfelelően kivonták az Európában alkalmazott készítményből és Polysorbat 80-nal és glicinnel helyettesítették. Feltételezik, hogy a humán albumin-mentes készítmény – főként megemelkedett hőmérséklet esetén – kevésbé stabil, és felvetik az előretöltött fecskendőkhöz a síkosító céllal alkalmazott szilikon esetleges szerepét is. Az előzőek miatt az Eprex tárolási előírását a gyártók megváltoztatták, és ellenőrzött, hűtött tárolást javasolnak. Az EPO-béta-készítmények ugyancsak humán albumintól mentesek, de a stabilizáló összetétele eltér az EPO-alfánál alkalmazottól, s ez is magyarázhatja a PRCA ritkább előfordulását. Az EPO-alfa alkalmazása során regisztrált PRCA magasabb számának másik oka az is lehet, hogy nem teljesen megfelelő az eddigi gyógyszer-mellékhatást regisztráló rendszer. A pontos és egységes ellenőrzést szolgáló rendszerekben (pl. az amerikai FDA, az Egyesült Királyság-beli MCA [Medical Control Agency, Gyógyszerellenőrző Ügynökség]) a továbbiakban a rhuEPO okozta PRCA esetekben közölni kell az ellenanyag-kimutatás tényét is (12).

Az MCA-nak a világhálón is olvasható összefoglalójában kiemelik, hogy a semlegesítő (neutralizáló) antitestek keresztreakciót mutatnak valamennyi erythropoeticus anyaggal (EPO-alfa, -béta, darbopoetin) és az endogén EPO-nel is. A még csekélynek mondható adatok alapján az ellenanyagok az IgG csoport G1 vagy G4 alcsoportjába tartoznak.

1. táblázat.
RhuEPO-kezelések
során fellépett PRCA
esetek az irodalomban

Szerző	Megjelenés éve	Betegek száma	rhuEPO típusa	Irodalom
Peces	1996	1	Alfa	21
Casadevall	1996	1	Alfa	5
Casadevall	2002	13	Alfa (12), béta (1)	4
Gershon	2002	82 ^{§, &}	Alfa	11
Casadevall	2002	39 [#]	Alfa (36), béta (3)	6
Krüger	2003	1	Béta	17
Eckart	2003	7	Alfa (4), béta (3)	8

Megjegyzés: [§]tartalmazza Casadevall 13 betegét, [&]nem minden esetben történt ellenanyag-meghatározás, [#]tartalmazza Casadevall előző 13 betegét is

A PRCA kimondásához csontvelő-aspirátum vagy biopszia végzése, az EPO-ellenes ellenanyagok kimutatásához pedig immunoassay vagy bioassay alkalmazása szükséges. A legmegbízhatóbb eredmény a radioimmunprecipitációs assay (RIP) vizsgálattal kapható. Az ELISA-vizsgálat szintén használható, bár az előzőhöz képest gyakrabban ad téves negatív vagy téves pozitív eredményt (12).

Az antitest okozta PRCA gyanújának felvetéséhez az eddigiek alapján

1. az EPO-készítmény legalább 3 héten át tartó adagolása,
2. az EPO-készítmény adása ellenére bekövetkező megmagyarázhatatlan Hb-szint-csökkenés (0,1 g/dl/nap) vagy a Hb-szint tartásához legalább 1 E/hét dózisú transzfúzió szükségessége,
3. a 10 000/mikroliter értéknél kisebb reticulocytaszám,
4. mindeközben a vérképben normális értékű fehérvérsejt- és thrombocytaszám,
5. csontvelő-aspirátumból az egyébként normális sejt képben az erythroblastoknak 5%-nál kisebb jelenlétének igazolása,
6. EPO-ellenes ellenanyagok kimutatása és
7. egyéb okok, mint pl. parvovírus B19-fertőzés IgM-titerrel és PCR-rel történő kizárása csakúgy, mint a thymoma, lymphoma vagy szolid tumорок hiányának bizonyítása, a friss Hepatitis B-, C- és HIV-fertőzés kizárása szükséges (12).

A kórállapot kezelésére nincs egyértelmű javaslat. A legtöbb beteg kortikoszteroidot, ciklofoszfamidot, ciklosporint kapott, és többségükben a kezelés sikeres volt. A plazmacsere is lehetséges kezelési forma, de önmagában nem, csak citotoxikus terápiával együtt javasolják. Az igen kicsiny számban alkalmazott csontvelő-átültetés bizonyult a leghatékonyabb kezelésnek (mind a 4 betegben), bár ennek egyértelmű oka még ismeretlen (12).

Végezetül ki kell emelni, hogy valamennyi ismertettett esetben krónikus vesebetegek rhuEPO-kezelése kapcsán figyeltek fel a PRCA kialakulására. Az onkológiai gyakorlatban is már több éve alkalmazzák e készítményeket, azonban eddig ilyen mellékhatásról nem történt említés. Ennek egyik okaként számításba lehet venni azt, hogy – főként a szolid tumorok esetén – a kezelés a vesebetegekkel ellentétben sokkal rövidebb ideig tart. Magyarországon csaknem egy éve van lehetőség arra, hogy a rhuEPO-készítményekkel olyan petefészekrákos betegeket kezeljünk, akik az igen anemizáló platinakezelés (2, 10, 20) közben válnak vérszegénnyé. Az irodalmi adatok ismeretében valamennyi rhuEPO-készítmény biztonsággal adható ebben az indikációban, szubkután adagolási formában is. Természetesen a fentiek ismeretében a kezelőorvosnak a gyártók által ajánlott tárolási és adagolási formákra nagy figyelmet kell fordítania, és elengedhetetlen, hogy bármilyen esetleges mellékhatást megfelelően regisztráljanak.

Irodalom

1. Allon M, Kleinman K, Walczyk M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of darbepoetin alfa and epoetin in patients undergoing dialysis. *Clin Pharmacol Ther* 72:546-555, 2002
2. Borbényi Z. A daganatos betegségekhez társuló anémiák okai és kezelési lehetőségei. *Magyar Onkológia* 45:437-441, 2001
3. Bunn HF. Drug-induced autoimmune red-cell aplasia. Editorial. *N Engl J Med* 346:522-523, 2002
4. Casadevall N, Nataf J, Viron B, et al. Pure red-cell aplasia and antierythropoietin antibodies in patients treated with recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346:469-475, 2002
5. Casadevall N, Dupuy E, Molho-Sabatier P, et al. Auto-antibodies against erythropoietin in a patient with pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 334:630-633, 1996
6. Casadevall N, Mayeux P. Replay (to the letter of Gershon SK et al). *N Engl J Med* 346: 1585, 2002
7. Dunn CJ, Markham A. Epoetin beta. A review of its pharmacological properties and clinical use in the management of anemia associated with chronic renal failure. *Drugs* 51:299-318, 1996
8. Eckart K-U, Casadevall N. Pure red-cell aplasia due to anti-erythropoietin antibodies. *Nephrol Dial Transplant* 18:865-869, 2003
9. Frickhofen N, Chen ZJ, Young NS, et al. Parvovirus B19 as a cause of acquired chronic pure red cell aplasia. *Br J Haematol* 87:818-824, 1994
10. Gamucci T, Thorel MF, Frasca AM, et al. Erythropoietin for the prevention of anemia in neoplastic patients treated with cisplatin. *Eur J Cancer* 29A (Suppl 2):13-14, 1993
11. Gershon SK, Luksenburg H, Cote TR, et al. Pure red-cell aplasia and recombinant erythropoietin. *N Engl J Med* 346:1584-1585, 2002
12. <http://renux.dmed.ed.ac.uk/EdREN/epo/>, letöltés ideje 2003.04.01.
13. <http://www.jnj.com/news/jnj.news/1021024>, letöltés ideje 2003.04.03.
14. <http://www.jnj.com/news/jnj.news/20020917>, letöltés ideje 2003.04.01.
15. Kakuk Gy, Karpáti I, Mátyus J. Haemodializált betegek anaemiájának kezelése rekombináns humán erythropoietinnel. *Orv Hetil* 131:2365-2371, 1990
16. Krantz SB: Pure red-cell aplasia. *N Engl J Med* 291:345-350, 1974
17. Krüger A, Schröer W, Röhrs F, et al. PRCA in a patient with epoetin beta. *Nephrol Dial Transplant* 18:1033-1034, 2003
18. Kurtzman G, Frickhofen N, Kimball J, et al. Pure red-cell aplasia of 10 years' duration due to persistent parvovirus B19 infection and its cure with immunoglobulin therapy. *N Engl J Med* 321:519-523, 1989
19. Lindberg J. Darbepoetin alfa: a new therapy for the management of anemia associated with chronic kidney disease. *Expert Opin Biol Ther* 2:977-984, 2002
20. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 334:1-6, 1996
21. Peces R, de la Torre M, Alcazar R, et al. Antibodies against recombinant human erythropoietin in a patient with erythropoietin-resistant anemia. *N Engl J Med* 335: 523-524, 1996
22. Raftery MJ, Auinger M, Hertlova M. Safety and tolerability of a multidose formulation of epoetin beta in dialysis patients. Collaborative Study Group. *Clin Nephrol* 54: 240-245, 2000
23. Sikole A, Spasovski G, Zafirov D, et al. Epoetin omega for the treatment of anemia in maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 57: 237-245, 2002