

# EPO – Organprotektion und Stammzellaktivierung

## Erythropoetin – Organprotektion jenseits der Anämiekorrektur

Das körpereigene Zytokin Erythropoetin (EPO) stimuliert in Abhängigkeit vom Sauerstoffpartialdruck im Blut und Gewebe die Bildung und Ausreifung von Erythrozyten, weshalb rekombinantes humanes EPO (rHuEPO) seit über zwei Jahrzehnten bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz und seit einiger Zeit auch bei Patienten mit präterminaler Niereninsuffizienz zur Behandlung der renalen Anämie eingesetzt wird. Klinische Beobachtungen und Ergebnisse aus kontrollierten Studien zeigten, daß sich bei nierenkranken Patienten, denen rHuEPO verabreicht wurde, die linksventrikuläre Hypertrophie vermindert und die körperliche Belastbarkeit verbessert [1, 2]. In einer prospektiven kontrollierten Studie führte die Gabe von rHuEPO auch bei anämischen herzinsuffizienten Patienten zur signifikanten Besserung der klinischen Symptomatik [3]. Diese positiven kardiovaskulären Effekte von rHuEPO wurden vor allem auf die Anämiekorrektur und der daraus resultierenden Verbesserung der Gewebeerogierung zurückgeführt.

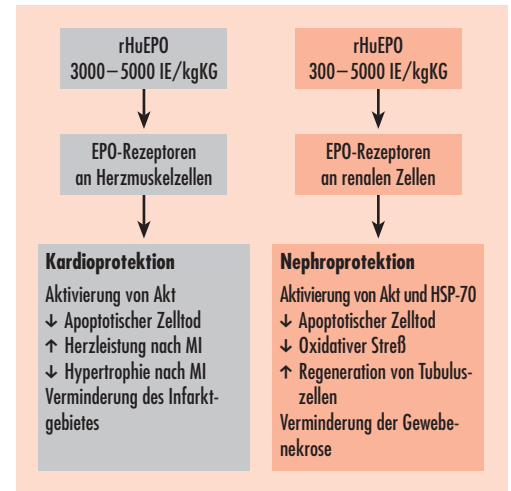


Abb. 1: Dosierungen und Wirkmechanismen von rekombinantem humanem Erythropoetin (rHuEPO) in tierexperimentellen Studien zur akuten Kardio- und Nephroprotektion. Akt = Proteinkinase B, HSP-70 = Heat shock protein 70, MI = Myokardinfarkt.

Jüngste Forschungsergebnisse belegen allerdings, daß EPO viel mehr ist als nur ein Hormon der Erythropoese [4]. Bereits im Embryo nimmt EPO eine Schlüsselstellung in der Regulation der Gefäßbildung und somit des Organwachstums ein [5]. Auch im erwachsenen Organismus spielt EPO eine wichtige Rolle bei der Reparatur und Aufrechterhal-

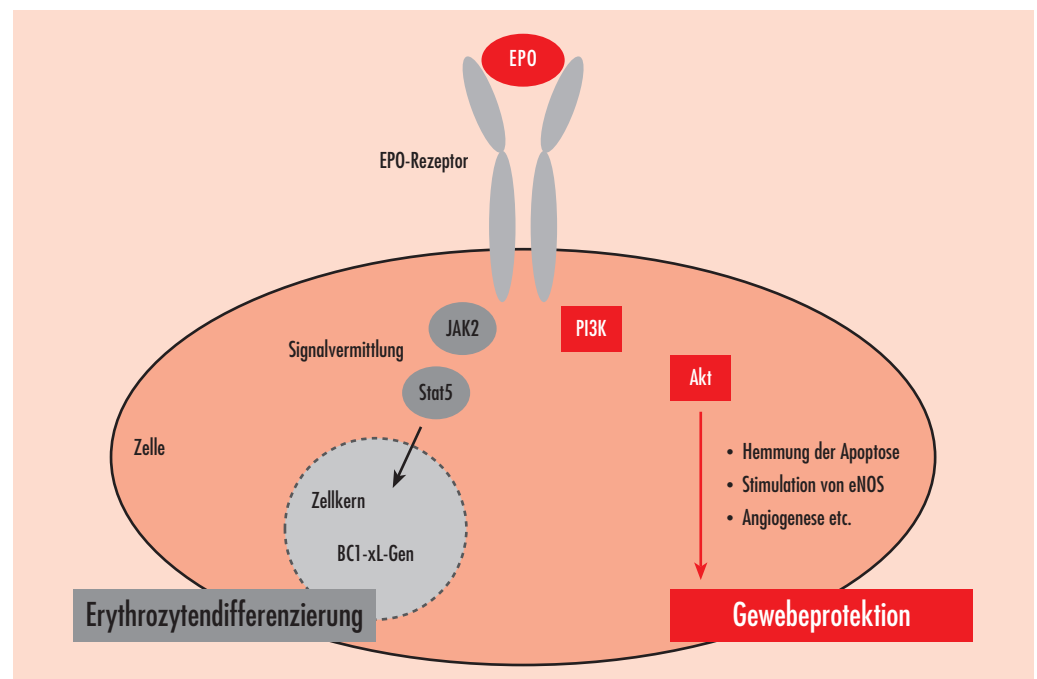


Abb. 2: Molekulare Wirkmechanismen von Erythropoetin (EPO). JAK/Stat und PI3K/Akt sind intrazelluläre Signalvermittlungswege, deren Stimulation durch EPO unter anderem das Antiapoptosegen BCL-xL aktivieren und über die Stimulation der endothelialen Stickstoffmonoxidsynthase (eNOS) zur erhöhten Freisetzung von Stickstoffmonoxid (NO) führen. Diese Effekte tragen zur Gewebeprotektion durch EPO bei.

**Tabelle 1: Experimentelle Studien zur Nephroprotektion mit rekombinantem humanen Erythropoetin (rHuEPO) und Analoga**

Zitat	Spezies	Experimentelles Modell	Dosis, Ort und Zeit der Verabreichung	Protektiver Mechanismus
[14]	Ratte	Ischämie/Reperfusion (ANV)	3000 I.E./kg rHuEPO i.v. 24 h vor Ischämie	Aktivierung von HSP-70 Hemmung der Apoptose
[15]	Ratte	Ischämie/Reperfusion (ANV)	300 I.E./kg rHuEPO i.v. 30 Min. vor Ischämie oder direkt nach Ischämie, 5 Min. vor Reperfusion	Aktivierung von Akt (Proteinkinase B) Hemmung der Apoptose
[16]	Maus	Ischämie/Reperfusion (ANV)	1000 I.E./kg rHuEPO s.c. täglich für 3 Tage vor Ischämie oder Reperfusion	Hemmung des oxidativen Stresses
[17]	Ratte	Hämorrhagischer Schock (ANV)	300 I.E./kg rHuEPO i.v. vor Wiederbelebung	Hemmung der Apoptose
[18]	Ratte	Ischämie/Reperfusion (ANV)	5000 I.E./kg rHuEPO i.p. 30 Min. vor Ischämie	Hemmung der Apoptose ↑ Regeneration von Tubuluszellen
[19]	Ratte	Cisplatintoxizität (ANV)	100 I.E./kg rHuEPO i.p. einmal täglich für 9 Tage	↑ Regeneration von Tubuluszellen
[20]	Ratte	Ischämie/Reperfusion (ANV)	200 I.E./kg rHuEPO i.p. vor Ischämie, 6 und 24 h nach Reperfusion, dann einmal täglich	↑ Natriumtransporter und Aquaporine (Wasserkanäle)
[21]	Ratte	5%-Nephrektomie (CNV)	0,1 µg/kg Darbepoetin alpha s.c. einmal wöchentlich für 6 Wochen	Aktivierung von Akt (Proteinkinase B) Hemmung der Apoptose

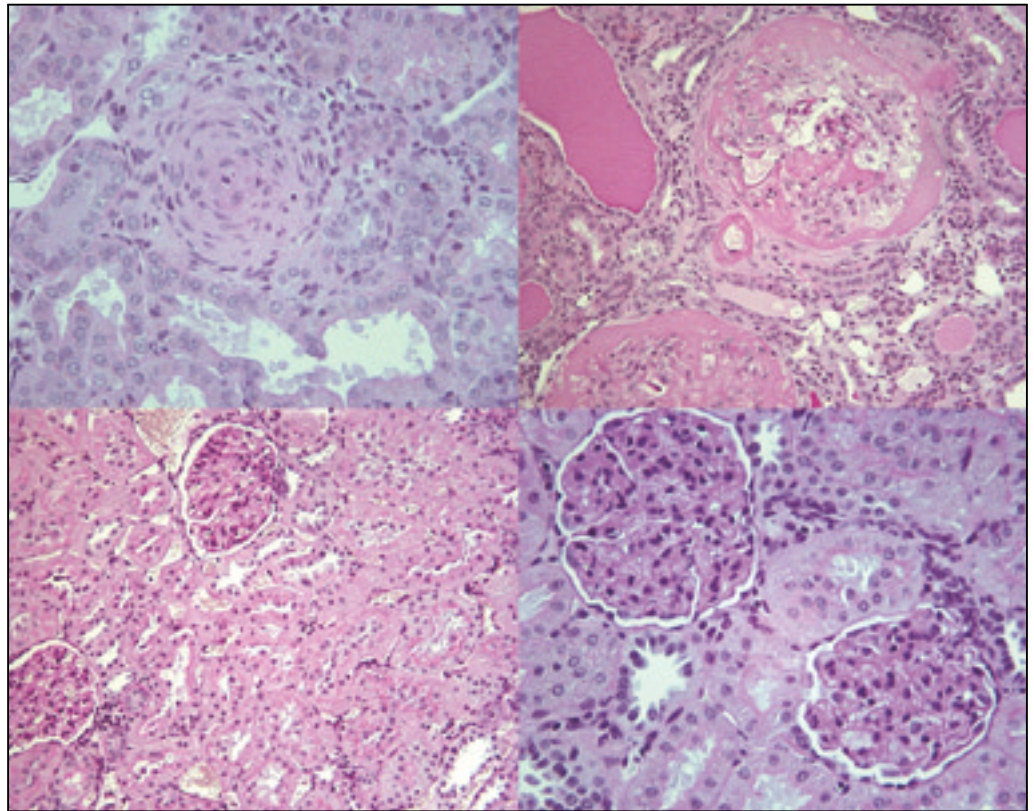
ANV = Akutes Nierenversagen; CNV = Chronisches Nierenversagen; i.v. = Intravenös; i.p. = Intraperitoneal; s.c. = Subkutan; HSP-70 = Heat shock protein 70

tung eines intakten Gefäßsystems. In tierexperimentellen Studien wurde für rHuEPO eine breite Palette von protektiven Eigenschaften an verschiedenen Organen beschrieben, die unabhängig waren von seiner Wirkung auf die rote Zellreihe [4]. So verminderte die (einmalige) hochdosierte Gabe von rHuEPO bei Versuchstieren vor oder unmittelbar nach einem experimentell erzeugten Myokardinfarkt den Untergang von Herzmuskelzellen deutlich (Abb. 1) [6–10]. Dieser reduzierte Verlust an Herzmuskelmasse durch die Gabe von rHuEPO wurde vor allem mit einer Hemmung des programmierten Zelltods (Apoptose) von Kardiomyozyten nach stattgehabter Ischämie erklärt (Abb. 2). Die Hemmung der Apoptose führte letztendlich dazu, daß bei den mit rHuEPO behandelten Tieren nach Infarkt die Pumpleistung des Herzens signifikant besser war als bei unbehandelten Tieren. Weiterhin wurden für rHuEPO auch protektive Effekte an unterschiedlichen Zellen des zentralen Nervensystems beschrieben, wie z. B. Hemmung des programmierten Zelltods und Erhöhung der Ischämietoleranz [11]. In einer ersten klinischen Pilotstudie bei Patienten nach Schlaganfall konnte die rasche und hochdosierte intravenöse Gabe von rHuEPO (10 000 IE täglich in den ersten 3 Tagen nach

Schlaganfall) tatsächlich die Schwere der Gewebeschäden verringern [12]. Die Akuttherapie mit hochdosiertem rHuEPO oder analogen Substanzen könnte somit völlig neue Perspektiven in der Behandlung akuter kardiovaskulärer Ereignisse wie Myokardinfarkt und Schlaganfall eröffnen.

## Verminderung einer Nierenschädigung durch rHuEPO

Ein weiteres interessantes Einsatzfeld für die Therapie mit rHuEPO ist auch die Prävention eines akuten Nierenversagens und/oder die Progressionshemmung einer chronischen Niereninsuffizienz [13]. Ähnlich wie für Herz und Hirn wurde in mehreren tierexperimentellen Studien ein schützender Effekt von hochdosiertem rHuEPO auf den Verlauf eines akuten Nierenversagens nachgewiesen, der unabhängig war von der Wirkung auf die Hämatopoese (Tab. 1) [14–21]. Auch hier steht die Hemmung des programmierten Zelltods in Nierenzellen durch die rHuEPO-vermittelte Aktivierung von Akt und anderen intrazellulären Signalvermittlungswegen im Vordergrund (Abb. 1). Darüber hinaus konnten wir zeigen, daß die niedrigdosierte



**Abb. 3:** Histologische Aufnahmen der Niere im Tiermodell der  $\frac{2}{3}$ -Nephrektomie bei der Ratte. Obere Reihe: Unbehandelte Kontrolltiere. Auf der linken Seite des Bildes erkennt man eine mittelgroße präglomeruläre Arterie mit charakteristischer zwiebelschalenartiger Gefäßwandproliferation bei schwerer hypertensiver Schädigung. Auf dem rechten Bild ist ein nahezu vollständig sklerotisiertes bzw. vernarbtes, kompensatorisch vergrößertes Glomerulus mit ausgeprägter fibrinoider Nekrose abgebildet. Untere Reihe: Darbepoetin-alpha-behandelte Tiere. Links und rechts erkennt man ein regelrechtes Glomerulus mit zartem afferenten Gefäß. Das gesamte Nierengewebe ist fast komplett unbeschädigt.

Langzeittherapie mit einem rHuEPO-Analogon im klassischen (chronischen) Tiermodell der  $\frac{2}{3}$ -Nephrektomie renoprotektiv wirkt [21]. Dieses Modell ist gekennzeichnet durch eine massive Endothelaktivierung insbesondere in den glomerulären Kapillarschlingen, die im weiteren Verlauf zur kompletten Zerstörung der renalen Gefäßstruktur mit Untergang der peritubulären Kapillaren und des betroffenen Nierengewebes führt (Abb. 3). Die Tiere versterben schließlich in der Urämie. Die niedrigdosierte, hämatopoetisch nicht wirksame Behandlung mit Darbepoetin alpha verhinderte die Schäden an den Nierengefäßen fast vollständig und trug zum signifikant besseren Überleben der Tiere bei. Dabei fanden auch wir eine deutliche Aktivierung von Akt (Proteinkinase B) im Nierengewebe, einhergehend mit signifikant vermindertem apoptotischen Zelltod (Abb. 2). Erste prospektiv erhobene Daten zum Einfluß von rHuEPO auf die Progression bei nierenkranken Patienten unterstützen zum Teil diese experimentellen Befunde (Tab. 2) [22–26]. So verlangsamte die Gabe von rHuEPO mit dem Ziel einer mäßigen Anämiekorrektur bei Patienten im frühen Stadium der Niereninsuffizienz den weiteren Verlauf der Nierenerkrankung signifikant

[26]. Nicht in allen Studien fand sich jedoch ein Effekt auf die Progression; in diesen Studien wurde allerdings der Effekt einer unterschiedlichen Anämiekorrektur mit rHuEPO überprüft (hoher versus niedriger Hämoglobinwert), das heißt alle Patienten erhielten rHuEPO [23, 25]. Dies könnte das Ergebnis entscheidend beeinflusst haben, da für die gewebeprotectiven Eigenschaften eventuell bereits niedrige (das heißt hämatopoetisch nicht wirksame) Dosen von rHuEPO ausreichend sind.

## **Erythropoetin – Ein gefäßprotectives Hormon**

Bereits vor Jahren wurden auf adulten Endothelzellen EPO-Rezeptoren nachgewiesen [27]. Erst kürzlich konnte jedoch gezeigt werden, daß die Gabe von rHuEPO in das Kulturmedium humane Endothelzellen vor ischämisch-hypoxischen Schäden schützt, indem es den für die Zelle überlebenswichtigen Signalvermittlungsweg Akt aktiviert und den programmierten Zelltod hemmt (Abb. 2) [28]. Die Akt-Aktivierung steigert unter anderem auch die Bildung von Stickstoffmon-

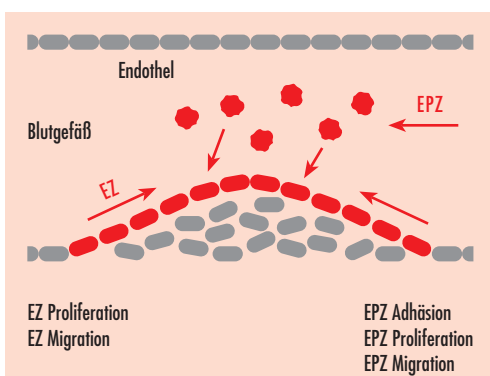
**Tabelle 2: Kürzlich publizierte klinische Studien zur Nephroprotektion mit rekombinantem humanen Erythropoetin**

Zitat	Studientyp und -dauer	Patientenzahl	Zielparameter und Ergebnis
[22]	Multizentrisch/prospektiv/randomisiert/open label Verdopplung der Serumkreatininkonzentration	66	Serumkreatininkonzentration Verminderung der Progression
[23]	Multizentrisch/prospektiv/randomisiert/ hohes versus niedriges Hämoglobin 48 bis 76 Wochen	416	Serumkreatininkonzentration Kein Effekt
[24]	Monozentrisch/prospektiv/nicht randomisiert/open label 12 Monate	18	1/Serumkreatininkonzentration Verminderung der Progression
[25]	Monozentrisch/prospektiv/randomisiert/ hohes versus niedriges Hämoglobin 24 Monate oder Dialysepflichtigkeit	155	Glomeruläre Filtrationsrate Kein Effekt
[26]	Monozentrisch/prospektiv/randomisiert/ frühe versus späte Therapie Verdopplung der Serumkreatininkonzentration oder Dialysepflichtigkeit	88	Serumkreatininkonzentration Verminderung der Progression

oxid (NO) in den Zellen. EPO hat allerdings nicht nur protektive Effekte am Endothel, sondern die Gabe von rHuEPO führte in vitro auch zur Mitose und Proliferation von Endothelzellen und zur Bildung von gefäßähnlichen Strukturen [27]. Diese Eigenschaften von Endothelzellen sind unabdingbar für die Endothelregeneration, d. h. die Erneuerung des Endothels nach stattgehabter Schädigung. Bisher wurde angenommen, daß die Reparatur bzw. Regeneration des Endothels ausschließlich durch Proliferation gesunder Endothelzellen und Einsprossen dieser Zellen vom Rand der »Endothelwunde« aus geschieht (Abb. 4). In dieses »klassische« Konzept der Endothelregeneration wurde kürzlich eine revolutionäre Ergänzung eingebracht, nämlich daß (zirkulierende) endotheliale Progenitorzellen die Regeneration und Gefäß-

neubildung steuern [29, 30]. Diese Vorläuferzellen von gefäßauskleidenden Endothelzellen sind für die Reparatur von Schäden am Gefäßsystem verantwortlich, und die Verminderung von kardiovaskulären Zwischenfällen durch endotheliale Vorläuferzellen wird teilweise durch eine verbesserte Endothelfunktion bzw. gesteigerte Neoangiogenese erklärt [30, 31].

Eine Störung der Ausreifung von endothelialen Vorläuferzellen in funktionstüchtige Endothelzellen spielt bei kardiovaskulären Ereignissen eventuell eine wichtige Rolle. Kürzlich publizierte Ergebnisse an kardialen Hochrisikopatienten zeigten, daß die Zeit bis zum Auftreten eines kardialen Ereignisses signifikant von der Zahl endothelialer Vorläuferzellen im peripheren Blut abhängt [31]. In diesem Zusammenhang sind eigene Befunde von Interesse, die zeigen, daß nicht nur bei Patienten mit Diabetes mellitus, sondern auch bei urämischen Patienten die Fähigkeit des Knochenmarks, bei Bedarf endotheliale Vorläuferzellen auszuschwemmen, stark vermindert ist [32]. Die Therapie mit rHuEPO führte bei niereninsuffizienten Patienten zum signifikanten Ausschwemmen dieser Zellen aus dem Knochenmark bzw. deren funktionelle Reifung wurde deutlich beschleunigt [33]. Die Wiederherstellung eines normalen Reservoirs an endothelialen Vorläuferzellen könnte somit zumindest teilweise die vorteilhaften kardiovaskulären Effekte von rHuEPO bei nierenkranken Patienten erklären. Diese Annahme wird durch experimentelle Befunde gestützt, die zeigten, daß die Gabe von rHuEPO im Tiermodell der akuten arteriel-



**Abb. 4: Konzept der Endothelregeneration nach Schädigung.** Endothelzellen (EZ) wandern vom Rand der Wunde ein und bedecken langsam den Defekt. Dabei werden sie von zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen (EPZ) aus dem Knochenmark unterstützt. Diese sezernieren verschiedene Zytokine, mit denen sie den Genesungsprozeß steuern. Sie können sich auch selbst zu reifen (differenzierten) Endothelzellen wandeln. Erythropoetin beschleunigt diesen Heilungsprozeß.

len Verschlusskrankheit zur gesteigerten Gefäßneubildung führt [34]. Parallel dazu mobilisierte die Therapie mit rHuEPO endotheliale Vorläuferzellen aus dem Knochenmark, die mittels besonderer Färbetechnik in den Gefäßneubildungen nachgewiesen wurden. Diese Befunde zeigen, daß ein gezielter Einsatz von rHuEPO oder analogen Substanzen zur Stimulierung von endothelialen Vorläuferzellen mit dem Ziel der Endothelregeneration bzw. Gefäßreparatur auch beim Menschen vorstellbar ist.

## **Fazit und Ausblick**

Erythropoetin verliert zunehmend das angestammte Bild eines nur auf die Erythropoese beschränkten Hormons. Aufgrund von Ergebnissen aus experimentellen Studien und auch Studien an Patienten muß zunehmend über den Einsatz von rHuEPO und analogen Substanzen in der Organprotektion jenseits der Anämiekorrektur nachgedacht werden. Allerdings ist dabei festzuhalten, daß diese positiven Ergebnisse überwiegend mit relativ hohen Dosen von rHuEPO bzw. Analoga erzielt wurden, die zu unerwünschten Wirkungen führen können. So aktiviert rHuEPO dosisabhängig Thrombozyten und verstärkt deren Haftung an das Endothel [35]. Es besteht deshalb zumindest theoretisch die Gefahr, daß die günstigen Effekte von rHuEPO durch vermehrte Bildung von (Mikro-)Thromben vor allem in mittelgroßen und kleinen Gefäßen aufgehoben werden. Die niedrigdosierte Gabe von rHuEPO scheint deshalb ein sicheres Therapiekonzept zu sein [21], um unerwünschte Auswirkungen einer chronischen Therapie mit rHuEPO zu umgehen, wie z. B. akute Veränderungen der Fließeigenschaften des Blutes aufgrund des Hämatokritanstiegs, Blutdruckanstieg bei prädisponierten Personen und insbesondere Thromboseneigung. Alternativ werden seit kurzem neue Moleküle entworfen, die keinen Einfluß auf die Erythropoese (und Thrombo-poese?) mehr haben [36]. Erste experimentelle Studien mit einem abgewandelten bzw. carbamyltierten EPO-Molekül (C-EPO) zeigten vergleichbare gewebesetzende Eigenschaften wie mit rHuEPO, jedoch blieb die Erythropoese unbeeinflusst [37]. Diese spannenden Befunde müssen allerdings in kontrollierten Studien am Menschen bestätigt werden, bevor es zum klinischen Einsatz solcher Substanzen zur Gewebe- und Organprotektion kommen kann.

## **Literatur**

1. Parfrey P: Anaemia in chronic renal disease: lessons learned since Seville 1994. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16 Suppl 7:41–45.
2. Pisoni RL, Bragg-Gresham JL, Young EW, Akizawa T, Asano Y, Locatelli F, Bommer J, Cruz JM, Kerr PG, Mendelssohn DC, et al: Anemia management and outcomes from 12 countries in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004;44(1):94–111.
3. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, Blum M, Keren G, Baruch R, Schwartz D, Yachnin T, Steinbruch S, Shapira I, et al: The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(7):1775–1780.
4. Goldman SA, Nedergaard M: Erythropoietin strikes a new cord. *Nat Med* 2002;8(8):785–787.
5. Kertesz N, Wu J, Chen TH, Sucov HM, Wu H: The role of erythropoietin in regulating angiogenesis. *Dev Biol* 2004;276(1):101–110.
6. Calvillo L, Latini R, Kajstura J, Leri A, Anversa P, Ghezzi P, Salio M, Cerami A, Brines M: Recombinant human erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury and promotes beneficial remodeling. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(8):4802–4806.
7. Parsa CJ, Matsumoto A, Kim J, Riel RU, Pascal LS, Walton GB, Thompson RB, Petrofski JA, Annex BH, Stampler JS, et al: A novel protective effect of erythropoietin in the infarcted heart. *J Clin Invest* 2003; 112(7):999–1007.
8. Cai Z, Semenza GL: Phosphatidylinositol-3-kinase signaling is required for erythropoietin-mediated acute protection against myocardial ischemia/reperfusion injury. *Circulation* 2004;109(17):2050–2053.
9. Moon C, Krawczyk M, Ahn D, Ahmet I, Paik D, Lakatta EG, Talan MI: Erythropoietin reduces myocardial infarction and left ventricular functional decline after coronary artery ligation in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100(20):11612–11617.
10. Hanlon PR, Fu P, Wright GL, Steenbergen C, Arcasoy MO, Murphy E: Mechanisms of erythropoietin-mediated cardioprotection during ischemia-reperfusion injury: role of protein kinase C and phosphatidylinositol 3-kinase signaling. *FASEB J* 2005;19(10): 1323–1325.
11. Brines M, Cerami A: Emerging biological roles for erythropoietin in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 2005;6(6):484–494.
12. Ehrenreich H, Hasselblatt M, Dembowski C, Cepek L, Lewczuk P, Stiefel M, Rustenbeck HH, Breiter N, Jacob S, Knerlich F, et al: Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med* 2002;8(8):495–505.
13. Chatterjee PK: Pleiotropic renal actions of erythropoietin. *Lancet* 2005;365(9474):1890–1892.
14. Yang CW, Li C, Jung JY, Shin SJ, Choi BS, Lim SW, Sun BK, Kim YS, Kim J, Chang YS, et al: Preconditioning with erythropoietin protects against subsequent ischemia-reperfusion injury in rat kidney. *FASEB J* 2003;17(12):1754–1755.
15. Sharples EJ, Patel N, Brown P, Stewart K, Mota-Philipe H, Sheaff M, Kieswich J, Allen D, Harwood S, Rafferty M, et al: Erythropoietin protects the kidney against the injury and dysfunction caused by ischemia-reperfusion. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15(8):2115–2124.
16. Patel NS, Sharples EJ, Cuzzocrea S, Chatterjee PK, Britti D, Yaqoob MM, Thiemermann C: Pretreatment with EPO reduces the injury and dysfunction caused by ischemia/reperfusion in the mouse kidney in vivo. *Kidney Int* 2004;66(3):983–989.
17. Abdelrahman M, Sharples EJ, McDonald MC, Collin M, Patel NS, Yaqoob MM, Thiemermann C: Erythropoietin attenuates the tissue injury associat-

- ed with hemorrhagic shock and myocardial ischemia. *Shock* 2004;22(1):63–69.
18. Vesey DA, Cheung C, Pat B, Endre Z, Gobe G, Johnson DW: Erythropoietin protects against ischaemic acute renal injury. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19(2):348–355.
  19. Bagnis C, Beaufile H, Jacquaud C, Adabra Y, Jouanneau C, Le Nahour G, Jaudon MC, Bourbouze R, Jacobs C, Deray G: Erythropoietin enhances recovery after cisplatin-induced acute renal failure in the rat. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16(5):932–938.
  20. Gong H, Wang W, Kwon TH, Jonassen T, Li C, Ring T, Frokiaer J, Nielsen S: EPO and alpha-MSH prevent ischemia/reperfusion-induced down-regulation of AQP5 and sodium transporters in rat kidney. *Kidney Int* 2004;66(2):683–695.
  21. Bahlmann FH, Song R, Boehm SM, Mengel M, von Wasielewski R, Lindschau C, Kirsch T, de Groot K, Laudeley R, Niemczyk E, et al: Low-dose therapy with the long-acting erythropoietin analogue darbepoetin alpha persistently activates endothelial Akt and attenuates progressive organ failure. *Circulation* 2004;110(8):1006–1012.
  22. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O: Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. *Nephron* 1997;77(2):176–185.
  23. Furuland H, Linde T, Ahlmen J, Christensson A, Strombom U, Danielson BG: A randomized controlled trial of haemoglobin normalization with epoetin alfa in pre-dialysis and dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(2):353–361.
  24. Tapolyai M, Kadomatsu S, Perera-Chong M: r.hu-erythropoietin (EPO) treatment of pre-ESRD patients slows the rate of progression of renal decline. *BMC Nephrol* 2003;4:3.
  25. Roger SD, McMahon LP, Clarkson A, Disney A, Harris D, Hawley C, Healy H, Kerr P, Lynn K, Parnham A, et al: Effects of early and late intervention with epoetin alpha on left ventricular mass among patients with chronic kidney disease (stage 3 or 4): results of a randomized clinical trial. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(1):148–156.
  26. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC: Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. *Kidney Int* 2004;66(2):753–760.
  27. Ribatti D, Presta M, Vacca A, Ria R, Giuliani R, Dell’Era P, Nico B, Roncali L, Dammacco F: Human erythropoietin induces a pro-angiogenic phenotype in cultured endothelial cells and stimulates neovascularization in vivo. *Blood* 1999;93(8):2627–2636.
  28. Chong ZZ, Kang JQ, Maiese K: Erythropoietin is a novel vascular protectant through activation of Akt1 and mitochondrial modulation of cysteine proteases. *Circulation* 2002;106(23):2973–2979.
  29. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, Chen D, Silver M, Kearney M, Magner M, Isner JM, Asahara T: Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med* 1999;5(4):434–438.
  30. Dzau VJ, Gneccchi M, Pachori AS, Morello F, Melo LG: Therapeutic potential of endothelial progenitor cells in cardiovascular diseases. *Hypertension* 2005;46(1):7–18.
  31. Werner N, Kosiol S, Schiegl T, Ahlers P, Walenta K, Link A, Boehm M, Nickenig G: Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2005;353(10):999–1007.
  32. de Groot K, Bahlmann FH, Sowa J, Koenig J, Menne J, Haller H, Fliser D: Uremia causes endothelial progenitor cell deficiency. *Kidney Int* 2004;66(2):641–646.
  33. Bahlmann FH, De Groot K, Spandau JM, Landry AL, Hertel B, Duckert T, Boehm SM, Menne J, Haller H, Fliser D: Erythropoietin regulates endothelial progenitor cells. *Blood* 2004;103(3):921–926.
  34. Heeschen C, Aicher A, Lehmann R, Fichtlscherer S, Vasa M, Urbich C, Mildner-Rihm C, Martin H, Zeiher AM, Dimmeler S: Erythropoietin is a potent physiologic stimulus for endothelial progenitor cell mobilization. *Blood* 2003;102(4):1340–1346.
  35. Stohlawetz PJ, Dzirlo L, Hergovich N, Lackner E, Mensik C, Eichler HG, Kabrna E, Geissler K, Jilma B: Effects of erythropoietin on platelet reactivity and thrombopoiesis in humans. *Blood* 2000;95(9):2983–2989.
  36. Leist M, Ghezzi P, Grasso G, Bianchi R, Villa P, Fratelli M, Savino C, Bianchi M, Nielsen J, Gerwien J, et al: Derivatives of erythropoietin that are tissue protective but not erythropoietic. *Science* 2004;305(5681):239–242.
  37. Fiordaliso F, Chimenti S, Staszewsky L, Bai A, Carlo E, Cuccovillo I, Doni M, Mengozzi M, Tonelli R, Ghezzi P, et al: A nonerythropoietic derivative of erythropoietin protects the myocardium from ischemia-reperfusion injury. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102(6):2046–2051.

## Verfasser

Prof. Dr. D. Fliser  
Abteilung für Nieren- und Hochdruck-  
krankheiten  
Zentrum Innere Medizin  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Straße 1  
30625 Hannover  
Deutschland  
E-Mail: fliser.danilo@mh-hannover.de