

Bundesinstitut für Sportwissenschaft

Aktuelle wissenschaftliche Beiträge zum "EPO-Doping"

Eine kommentierte Auswahlbibliographie

Köln im März 2000

Inhaltsverzeichnis

1. [Allgemeine/übergreifende Artikel und Monographien zum Erythropoietin](#)
2. [Publikationen zum Schwerpunkt Erythropoietin-Wirkungen](#)
3. [Artikel zum Erythropoietin-Nachweis](#)
4. [Publikationen über den therapeutischen Einsatz von Erythropoietin zur Leistungssteigerung](#)

Vorwort

Doping begleitet – leider – den Sport, rückt besonders im Zusammenhang mit großen, internationalen Sportveranstaltungen in den letzten Jahren zunehmend in den Mittelpunkt und drängt sogar das eigentliche Sportgeschehen in der öffentlichen Wahrnehmung in den Hintergrund.

Doping macht einen fairen Wettbewerb unmöglich und schädigt die Gesundheit des Sportlers.

Das Bundesinstitut für Sportwissenschaft zählt zu seinen vorrangigen Aufgaben, den Sport bei seinen Anstrengungen in der Dopingbekämpfung zu unterstützen. Diese Unterstützung erfolgt durch materielle Förderung der beiden deutschen Dopingkontrolllabore in Köln und in Kreischa, durch die Initiierung und Finanzierung von Forschungsprojekten sowie durch die Auswertung von einschlägigen Untersuchungen und Berichten zur Dopingbekämpfung und Beratung des Sports.

Dem seit Beginn der neunziger Jahre im Ausdauer-Leistungssport vermehrt eingesetzten rekombinanten humanen Erythropoietin (rHuEPO) gebührt besondere Aufmerksamkeit, da bislang noch kein zuverlässiger Test entwickelt wurde, mit dessen Hilfe rHuEPO von körpereigenem EPO zu unterscheiden ist. Mit der Frage nach dem EPO-Nachweis setzte sich das Bundesinstitut besonders im Rahmen eines EPO-Expertentreffens am 30. Juli 1999 auseinander.

Die vorliegende Bibliographie wissenschaftlicher Literatur zum Erythropoietin will einen weiteren Beitrag zur Aufarbeitung des Themas "EPO-Missbrauch im Sport" leisten. Es ist die erste Bibliographie, die sich schwerpunktmäßig diesem Thema widmet. Es ist daher zu wünschen, dass sie in den Kreisen des Leistungssports weite Verbreitung findet und zur vertieften Auseinandersetzung mit diesem hochaktuellen Thema beiträgt.

Dr. Martin-Peter Büch
Direktor des Bundesinstituts für Sportwissenschaft

Impressum

Bundesinstitut für Sportwissenschaft
Fachbereich Kulturwissenschaften und Fachinformation
Carl-Diem-Weg 4, 50933 Köln

Zusammengestellt und bearbeitet von Jürgen Schiffer, M.A.

Telefon: 0221/4979-115, Fax: 0221/495164

Einleitung

Was ist Erythropoietin?

Erythropoietin (EPO) ist ein Glycopeptidhormon, das die Bildung der roten Blutkörperchen (Erythrozyten) in Abhängigkeit vom Sauerstoffbedarf in den Stammzellen des Knochenmarks steuert. EPO wird überwiegend im Nierengewebe produziert.

EPO besitzt ein Gerüst von Aminosäuren, an denen an vier Stellen verschiedene glycosidische Reste gebunden sind. Aufgrund der Vielfältigkeit dieser Zuckerreste gibt es unterschiedliche EPO-Formen, die zwar alle eine physiologisch vergleichbare Wirkung zeigen, aber geringfügige Unterschiede im Hinblick auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften aufweisen.

Das gentechnisch hergestellte, rekombinante EPO (in der Literatur variierend abgekürzt als: rHuEPO, rhu-EPO, rhEPO oder rEPO) stimmt mit dem natürlichen EPO im Aminosäuregerüst überein. Es zeigen sich jedoch geringfügige Unterschiede in der Glycosidierung. Diese Unterschiede wirken sich auch auf das physikalische und chemische Verhalten des Moleküls aus. So bestehen Unterschiede in den elektrischen Ladungen der unterschiedlichen EPO-Formen.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Eckardt, Kap. 1; Fandrey/Jelkmann, Kap. 1; Gambrell/Lombardo, Kap. 1; Jelkmann, Kap. 1; Schänzer, Kap. 1; Breidbach/Schänzer, Kap. 3.)

Geschichtliches zum rekombinanten humanen Erythropoietin im Sport

1977

Gereinigtes EPO wird zum ersten Mal aus menschlichem Urin isoliert.

1985

Das EPO-Gen wird geklont.

1987

Rekombinantes EPO ist erstmalig in Europa erhältlich.

1987-1990

Eine Reihe von Todesfällen unter holländischen und belgischen Radrennfahrern wird mit EPO-Einsatz in Verbindung gebracht (siehe Leith, Kap. 1; Ramotar, Kap. 1; Rossi/Gambelunghe/Parisse/Lepri/Rufini, Kap. 1).

1988

Die Fédération Internationale de Ski (FIS) stuft EPO als Dopingsubstanz ein.

1989

Rekombinantes EPO wird zur industriellen Herstellung freigegeben.

1990

EPO wird vom Internationalen Olympischen Komitee verboten.

1993-1994

Die International Amateur Athletic Federation (IAAF) führt bei acht Weltcup-Veranstaltungen Blutkontrollen durch (siehe Birkeland/Donike/Ljungqvist/Fagerhol/Jensen/Hemmersbach/Oftebro/Haug, Kap. 3).

1997

Die Union Cycliste Internationale (UCI) und die Fédération Internationale de Ski (FIS) führen zufällige Blutkontrollen vor Wettkämpfen ein und legen Hämatokrit- bzw. Hämoglobingrenzwerte fest. Die Kontrollen dieser Blutwerte erfolgen jedoch nicht im Rahmen von Dopingkontrollen, sondern werden mit dem gesundheitlichen Schutz des Sportlers gegen eine Gefährdung durch erhöhte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte begründet (siehe Schänzer, Kap. 1; Hartmann/Grabow/Mader/Mester, Kap. 3; Saris/Senden/Brouns, Kap. 3; Schmidt, Kap. 3; Vergouwen/Collee/Marx, Kap. 3).

1998

Die Entdeckung von EPO in einem Fahrzeug des Teams Festina bei der Tour de France führt zu einem in der Presse ausführlich diskutierten Dopingskandal (siehe Wuttke, Kap. 1).

1999

Die Arbeiten zur Entwicklung eines zuverlässigen EPO-Tests für die Olympischen Spiele in Sydney werden intensiviert.

Wie wirkt rhEPO?

Wie oben bereits angedeutet, stimuliert EPO die Ausreifung der sog. Retikulozyten zu Erythrozyten in den Stammzellen des Knochenmarks. Die Erhöhung der Erythrozytenanzahl bewirkt eine Steigerung der speicherbaren Sauerstoffmenge pro Blutvolumenanteil und als Folge davon eine Verbesserung der Sauerstofftransportkapazität und eine Steigerung der Ausdauerleistung. Ein vergleichbarer Effekt wird durch Höhentraining erzielt.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Gambrell/Lombardo, Kap. 1; Schänzer, Kap. 1; Rendic, Kap. 2.)

In welchen Fällen wird rhEPO normalerweise in der Medizin eingesetzt?

Da der Bildungsort von EPO in der Niere liegt, sind Menschen mit Nierenversagen anämisch. Während Patienten mit totalem Nierenversagen bis Ende der achtziger Jahre mit Bluttransfusionen und Erythrozytenkonzentraten behandelt wurden, werden sie seit der Marktfreigabe von rhEPO Ende der achtziger Jahre mit diesem Arzneimittel behandelt. Auch Anämien aus anderer Genese können in vielen Fällen mit rhEPO gebessert werden. Dass selbst bei völlig intakter endogener EPO-Produktion durch EPO-Therapie eine zusätzliche Stimulation der Erythropoese induziert werden kann, wird bei Eigenblutspendern ausgenutzt. Alternativ zur Erythrozytentransfusion ist rhEPO außerdem hochdosiert als Antianämikum bei chronischer Polyarthrit, AIDS, Tumoren und operativen Eingriffen wirksam. Eine bisher nicht aufgeklärte Nebenwirkung der therapeutischen rhEPO-Verabreichung ist eine Blutdruckerhöhung.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Eckardt, Kap. 1; Fandrey/Jelkmann, Kap. 1; Jelkmann, Kap. 1; Mandin, Kap. 2; Baraldi/Montini/Zanconato/Zacchello/Zacchello, Kap. 6; Juric/Rupcic/Topuzovic/Jakic/Brlosic/Rusic/Karner/Stipanic/Kes, Kap. 6; Meierhenrich/Jedicke/Voigt/Lange, Kap. 6; Robertson/Haley/Guthrie/Cardenas/Eschbach/Adamson, Kap. 6.)

In welchen Sportarten oder Disziplinen findet rhEPO als Dopingsubstanz Anwendung?

Aufgrund seiner Auswirkungen auf die Sauerstoffspeicherungs- und -transportkapazität hat der rhEPO-Einsatz in Sportarten, die vom aeroben Stoffwechsel profitieren, eine leistungssteigernde Wirkung. Beispielsweise sind dies in der Leichtathletik die Laufstrecken ab 800 m sowie der Skilanglauf und Radsport generell.

(Siehe Breidbach, Kap. 1.)

Wie wird rhEPO verabreicht?

Bei Hämodialyse-Patienten wird rhEPO in der Regel intravenös verabreicht. Es kann jedoch auch subkutan injiziert werden.

(Siehe Gambrell/Lombardo, Kap. 1.)

Welche Risiken sind mit der Einnahme von rhEPO verbunden?

RhEPO ist ein gut verträgliches, weitgehend nebenwirkungsfreies Medikament. Eine übermäßige, unkontrollierte Einnahme von rhEPO führt allerdings zu einer Erhöhung der Blutviskosität und damit einer Zunahme der Verklumpungs- und Thrombosegefahr.

Die Risiken einer übermäßigen rhEPO-Einnahme erhöhen sich unter Höhentrainingsbedingungen.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Gambrell/Lombardo, Kap. 1; Schänzer, Kap. 1; Shaskey/Green, Kap. 1.)

Gibt es eine Nachweismöglichkeit der verbotenen Einnahme von rhEPO?

Es gibt derzeit noch keine Methode, mit der eindeutig nachgewiesen werden kann, dass ein Sportler EPO von außen zugeführt hat. Aufgrund des identischen Aminosäuregerüsts des natürlichen und des rekombinanten EPOs ist nicht zu unterscheiden, ob es sich bei dem nachgewiesenen EPO um das körpereigene Hormon oder ein von außen zugeführtes Hormon handelt.

Die zur Zeit vorgenommenen Untersuchungen können in direkte und indirekte Methoden unterteilt werden.

Direkte Bestimmungsmethoden zielen darauf ab, geringfügige Unterschiede zwischen dem gentechnisch hergestellten und dem natürlichen EPO zu bestimmen. So hat man beispielsweise versucht, die Ladungsdifferenzen zwischen dem humanen und dem rekombinanten EPO mit geeigneten Trennverfahren (z.B. Kapillarelektrophorese) auszunutzen, um eine Trennung zwischen diesen beiden EPO-Formen zu erreichen. Diese Trennung ist zwar prinzipiell möglich, es werden allerdings noch zu große Urinmengen (bis zu einem Liter) benötigt.

Zur Zeit werden daher indirekte Nachweisverfahren favorisiert, die mit wenig Urin bzw. Blut auskommen. Indirekte Methoden zum EPO-Nachweis sind z.B.:

- Die Festlegung von Referenzbereichen, wobei ein erhöhter EPO-Wert im Blut bzw. Urin von einer physiologischen bzw. pathologischen Erhöhung abgegrenzt wird. Um mit derartigen Referenzwerten arbeiten zu können, dürfen die EPO-Normalwerte nur in einem engen Bereich schwanken, so dass sich die EPO-Konzentrationen nach EPO-Zufuhr statistisch von den Referenzwerten unterscheiden lassen. Diese Voraussetzungen sind im Blut gegeben.
- Die Messung von biochemischen Faktoren, deren Konzentration im Blut von der EPO-Konzentration abhängig ist. Dies betrifft z.B. die Serumkonzentration des löslichen Transferrinrezeptors (soluble transferrin receptor – sTfR), die nach Verabreichung von rhEPO erhöht ist. Allerdings ist die sTfR-Konzentration auch nach Höherentraining erhöht.
- Die Bestimmung der Fibrin- und Fibrinogen-Abbauprodukte im Urin nach Zufuhr von EPO.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Schänzer, Kap. 1; Birkeland/Fiskum/Bjerke/Haug/Hemmersbach, Kap. 3; Breidbach/Schänzer, Kap. 3; Brisson/Gareau/Ayotte, Kap. 3; Conconi/Casoni/Manfredini/Mazzoni/Grazzi/Guglielmini/Ballarín/Borsetto/Buzzoni/Guerra/Ricci/Dapporto/Rigolin, Kap. 3; Emslie/Howe/Trout, Kap. 3; Gareau/Brisson/Chenard/Gagnon/Audran, Kap. 3; Hemmersbach/Stray-Gundersen/Hallén/Haug/Bahr/Birkeland, Kap. 3; Wide/Bengtsson/Berglund/Ekblom, Kap. 3.)

Wie versucht man derzeit, den EPO-Missbrauch zu kontrollieren?

Da ein eindeutiger Nachweis von exogen zugeführtem EPO bisher kaum möglich ist, werden zur Zeit physiologische Blutparameter kontrolliert, die sich nach der EPO-Applikation verändern. Hierbei werden vom Internationalen Radsportverband (UCI) Grenzwerte für Hämatokrit (50,0 Vol% für Männer) und vom Internationalen Skiverband (FIS) Grenzwerte für Hämoglobin (16,5g% für Frauen und 18,5g% für Männer) als Kriterien verwendet, die vor dem Wettkampf bestimmt werden und beim Überschreiten zum Schutz der Gesundheit des Sportlers zu einem Ausschluss vom Wettkampf führen. Der Hämatokritwert und die Hämoglobinkonzentration hängen jedoch von sehr vielen Faktoren ab, können z.B. bereits durch eine moderate (Ausdauer)Belastung erheblich beeinflusst werden und variieren von Sportler zu Sportler. Ein Hämatokritwert von über 50 kann daher grundsätzlich nicht als Nachweis des Dopings mit rhEPO angesehen werden.

(Siehe u.a. Breidbach, Kap. 1; Schänzer, Kap. 1; Hartmann/Grabow/Mader/Mester, Kap. 3.)

Zu dieser Bibliographie

Die folgende Bibliographie "Aktuelle wissenschaftliche Beiträge zum ,EPO-Doping" ist ein Auszug aus den in der Literaturdatenbank SPOLIT des Bundesinstituts für Sportwissenschaft (BISp), der Literaturdatenbank des Sport Research and Information Centres (SIRC) in Ottawa/Kanada, der Datenbank der National Library of Medicine MEDLINE sowie im Web of Science des Institute for Scientific Information (ISI in Philadelphia/USA) gespeicherten Daten. Gesucht wurde unter der Schlagwortverknüpfung "Erythropoietin" und "Doping, Leistung, Sport, Training" oder unter den englischen Entsprechungen. Einige Zitate wurden freundlicherweise vom Dopingkontrolllabor in Kreischa zur Verfügung gestellt (siehe Abkürzung "DKL Kreischa").

SPOLIT ist auf der CD ROM "Sportwissenschaft" enthalten, die unter folgender Adresse bezogen werden kann: Edition Czwalina im Feldhaus Verlag, Postfach 730240, 22122 Hamburg. Anfragen zu Recherchemöglichkeiten können an die im Impressum (S. 5) angegebene Adresse gerichtet werden.

Diese Bibliographie informiert über 175 Literaturdokumente zum Doping mittels Erythropoietin. Die Dokumente verteilen sich auf vier Kapitel wie folgt:

- Allgemeine/übergreifende Artikel und Monographien zum Erythropoietin: 79 Dokumente
- Publikationen zum Schwerpunkt Erythropoietin-Wirkungen: 33 Dokumente
- Artikel zum Erythropoietin-Nachweis: 45 Dokumente
- Publikationen über den therapeutischen Einsatz von Erythropoietin zur Leistungssteigerung: 18 Dokumente.

Die Trennung zwischen den einzelnen Kapiteln ist nicht immer scharf, sondern es gibt fließende Übergänge. Kapitel 1 dient auch als Sammelbecken für Veröffentlichungen, die sich keinem Kapitel eindeutig zuweisen lassen.

1. Allgemeine/übergreifende Artikel und Monographien zum Erythropoietin

Armstrong, D.J.; Reilly, T. (SIRC 480615)

Blood boosting and sport
(Blutdoping und Sport)

In: Mottram, D.R. (ed.): Drugs in sport. 2nd ed.. London: E & FN Spon, 1996. S. 219-234

Bahr, R.; Stray-Gundersen, J. (ISI: Web of Science)

Time to get tough on doping!

(Es wird Zeit, dass man das Dopingproblem mit aller Härte angeht!)

Brit. J. Sports Med., Loughborough, 33 (April 1999), 2, S. 75-76

Balant, L.P.; Balant Gorgia, E.A. (SIRC S-21039)

Sport and medication misuse

(Sport und Medikamentenmissbrauch)

Journal of Substance Misuse, Kent (England), 3 (1998), 1, S. 10-12

Bialas, Bettina; Breidbach, Andreas; Schänzer, Wilhelm (BISp)

Individual reference ranges for serum erythropoietin (sEPO) – Part II: influence of long distance flying

(Individuelle Referenzbereiche für Serum-Erythropoietin (sEPO) – Teil II: der Einfluss von Langstreckenflügen)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (7). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 17th Cologne Workshop on Dope Analysis 14th to 19th March 1999. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 301-309

One aim of this study was to investigate whether a long distance flight might elevate endogenous sEPO levels above individual or population based reference ranges. Therefore a total of 11 healthy, untrained to medium trained subjects (6 males/5 females) were studied during two regular long distance flights which were 76 hours apart. Another aim was to compare two chemiluminescence immunometric assays from different manufacturers (a manual vs an automated assay). Results: It could not be demonstrated that the hypoxic stress due to the low cabin pressure (equivalent to an altitude of 1800 to 2000m) during a regular scheduled long distance flight significantly increases erythropoietic activity of the bone marrow. Neither the sEPO level nor the amount of reticulocytes rose significantly. To obtain valid individual reference ranges, the samples have to be collected over a longer period of time considering different factors possibly effecting erythropoiesis. Unusual results of one immunoassay have to be validated by a second independent study.

Breidbach, Andreas (Interviewpartner) (BISp)

Mit EPO en tour?! Ist Doping mit EPO bald Geschichte ... ?

Leichtathletik konkret, Köln, 1 (1999), 1; in: Leichtathletik, Köln (30. Juni 1999), 26, S. 72-73

Der Interviewpartner antwortet auf folgende Fragen: 1. Was ist Erythropoietin? Erythropoietin (EPO) ist das im menschlichen Körper für die Bildung der roten Blutkörperchen verantwortliche Hormon. EPO ist ein sog. Glykoprotein und demnach analytisch schwer zu fassen. 2. In welchen Fällen wird rhEPO normalerweise in der Medizin eingesetzt? Der Bildungsort von EPO liegt in der Niere. Folglich werden Menschen mit Nierenversagen anämisch. Bis Ende der achtziger Jahre wurden Patienten mit totalem Nierenversagen mit Infusionen behandelt. Seitdem zu Anfang der neunziger Jahre großtechnisch produziertes EPO, sog. rhEPO, auf den Markt kam, werden diese Patienten rhEPO behandelt. 3. Welche Risiken und Nebenwirkungen sind mit der Einnahme von rhEPO verbunden? Solange rhEPO kontrolliert zur Therapie eingesetzt wird, ist es ein sehr nebenwirkungsfreies Medikament. Eine übermäßige Einnahme von rhEPO führt allerdings zu einer gesteigerten Blutbildung und damit zur Erhöhung der Verklumpungs- und Thrombosegefahr. 4. Worin liegt die leistungssteigernde Wirkung von rhEPO? Der mit der rhEPO-Einnahme verbundene leistungssteigernde Faktor liegt in der Steigerung der Anzahl der roten Blutkörperchen und damit in der Erhöhung der maximalen Sauerstoffaufnahme-fähigkeit. 5. Woher rühren die Unterschiede in der Interpretation der Hämatokritwerte in den einzelnen Weltfachverbänden? Der Hämatokritwert und die Hämoglobinkonzentration hängen von sehr vielen Faktoren ab und variieren von Sportler zu Sportler. Folglich kann ein Hämatokritwert von über 50 grundsätzlich nicht als Nachweis des Dopings mit rhEPO angesehen werden. 6. In welchen Sportarten oder Disziplinen findet rhEPO als Dopingsubstanz Anwendung? Der rhEPO-Einsatz ist in Sportarten, die vom aeroben Stoffwechsel profitieren, als leistungssteigernd anzusehen. In der Leichtathletik sind dies die Strecken ab 800 m. 7. Gibt es eine Nachweismöglichkeit der verbotenen Einnahme von rhEPO? Es gibt derzeit keine Methode, mit der eindeutig nachgewiesen werden kann, dass ein Sportler EPO von außen zugeführt hat. Man kann nicht unterscheiden, ob das nachgewiesene EPO das körpereigene Hormon ist oder ein von außen illegal zugeführtes Hormon. 8. Ist es denkbar, daß in naher Zukunft ein Nachweis für rhEPO-Doping geführt werden kann? Mit den heutigen Methoden befindet man sich am Limit der Technologie. Um heute einen verlässlichen Nachweis von illegalem rhEPO-Gebrauch zu führen, bräuchte man sehr große Mengen von EPO (bei einer Kontrolle entweder einen Liter Blut oder zwei bis zweieinhalb Liter Urin), was nicht praktikabel ist. 8. Ist in Deutschland ein ähnlicher Weg wie in Frankreich denkbar, wo Vertrieb von Dopingmitteln strafrechtlich verfolgt wird? Das in Deutschland geltende Arzneimittelgesetz wäre schon Grundlage genug. RhEPO ist ein rezeptpflichtiges Medikament und es darf niemand größere Mengen ohne Rezept mit sich führen.

Burke, E.R. (SIRC 265194)

EPO: heart-stopping performance

(EPO: Leistung bis zum Herzstillstand)

Winning, Allentown (Pa.) (October 1990), 85, S. 86

Burke, E.R. (SIRC 372565)
Performance enhancement: blood boosting, erythropoietin, and steroids
(Leistungsverbesserung: Blutdoping, Erythropoietin und Steroide)
In: Wood, S.C.; Roach, R.C. (eds.): Sports and exercise medicine. New York: Marcel Dekker, 1994. S. 141-148

Clasing, D. (BISp 971228753)
Erythropoietin
Dt. Z. f. Sportmed., Köln, 48 (1997), 11/12, S. 452, 455-457

Seit den Olympischen Spielen (OS) Calgary 1988 dreht sich die Diskussion um den Einsatz verbotener Wirkstoffe im Sport im wesentlichen um die unerlaubte Gabe von Erythropoietin zur Verbesserung der Ausdauerleistungsfähigkeit. Vorläufer dieser Manipulation waren Bluttransfusionen. Hier sollen einige Hinweise gegeben werden, die die sportbezogene Problematik der möglichen Beeinflussung näher erläutern. Verf.-Referat

De Paoli Vitali, E.; Guglielmini, C.; Casoni, I.; Vedovato, M.; Gilli, P.; Farinelli, A.; Salvatorelli, G.; Conconi, F. (SIRC 224952)
Serum erythropoietin in cross-country skiers
(Serum-Erythropoietin bei Skilangläufern)
Int. J. Sports Med., Stuttgart, 9 (April 1988), 2, S. 99-101

Serum erythropoietin (Epo) activity, hemoglobin (Hb), and hematocrit (Ht) were determined in 21 cross-country skiers during the training session. The Epo levels were not significantly reduced in the skiers relative to the normal population. In 11 athletes Epo, Ht, urinary γ -glutamyltransferase, N-acetyl-beta-glucosaminidase, and microalbuminuria were determined before and after a 50-km ski race at 1600 m above sea level. A significant increase of these variables (except for Ht) was found after the competition. It is concluded that while the reductions in Hb and Ht, which are typical of several endurance exercises, are not accompanied by a renal hypoxia sufficient to stimulate Epo overproduction, the renal hypoxia reached during the strenuous exercise of the race at altitude may be effective in determining blood increases in Epo.

Dowling, P. (SIRC 271107)
Erythropoietin: a review
(Erythropoietin: ein Überblick)
Sport Health, Canberra (Aust.), 8 (December 1990), 4, S. 30, 32

Dunbar, J. (SIRC 272973)
It's all in the blood
(Es ist alles im Blut)
Peak Performance, London (February 1991), 5, S. 8-10

Duvallet, A.; Kouassi, B.Y.L.; Gareau, R. (ISI: Web of Science)
Erythropoietin, from physiology to doping
(Erythropoietin, von der Physiologie zum Doping)
M S-Med. Sci., 12 (August/September 1996), 8/9, S. 1004

Eckardt, K.U. (BISp 980330340)
Erythropoietin: Karriere eines Hormons
Dt. Ärztl., Köln, 95 (1998), 6, S. B-245-B-250

Durch sauerstoffabhängige Produktion des Hormons Erythropoietin (EPO) steuert die Niere die Neubildungsrate von Erythrozyten. Inadäquat niedrige EPO-Produktion führt bei chronischen Nierenerkrankungen zur Entwicklung einer Anämie. Seit zehn Jahren steht gentechnologisch hergestelltes rekombinantes EPO (rhEPO) für den therapeutischen Einsatz zur Verfügung. Die renale Anämie lässt sich damit in nahezu allen Fällen effektiv behandeln. Auch die Frühgeborenenanämie und Entzündungs- und

Tumoranämie, bei denen die EPO-Antwort der Niere reduziert sein kann, können in vielen Fällen mit rhEPO gebessert werden. Selbst bei völlig intakter endogener EPO-Produktion kann durch EPO-Therapie eine zusätzliche Stimulation der Erythropoese induziert werden, was bei Eigenblutspendern ausgenutzt wird. Der geschätzte weltweite jährliche Umsatz von rhEPO liegt jetzt schon bei 2000 Millionen Dollar, und eine kostengünstigere Herstellung würde einen weiter zunehmenden Einsatz des Hormons ermöglichen. Verf.-Referat

Eichner, E. Randy (BISp 9304062015)
Sports anemia, iron supplements, and blood doping
(Sportleranämie, Eisensupplementierung und Blutdoping)
Med. Sci. in Sports Exerc., Madison (Wisc.), 24 (1992), Suppl. to No. 9, S. S315-S318

Key Points: (1) Athletes tend to have lower hemoglobin concentrations than sedentary counterparts. This has been called sports anemia, a misnomer. (2) Sports anemia is a false anemia and a beneficial adaptation to aerobic exercise, caused by an expanded plasma volume that dilutes red blood cells. (3) Athletes, however, can also develop true anemia, most commonly caused by iron deficiency. True anemia curbs athletic performance, but nonanemic iron deficiency does not. (4) Iron supplements are useful for women endurance athletes who repeatedly develop iron deficiency anemia despite dietary advice. 5) Some endurance athletes today are blood doping by abusing recombinant human erythropoietin (rEPO). They risk dying to win. Verf.-Referat

Eichner, E.R. (SIRC 284534)
Thick blood, thin blood: boosting and donating
(Dickflüssiges Blut, dünnflüssiges Blut: Anreicherung und Spende)
Sports Med. Digest, Van Nuys (Calif.), 13 (April 1991), 4, S. 5

Eichner, E.R. (SIRC 313049)
Better dead than second
(Lieber tot als Zweiter)
J. of labor. & clin. Med., St. Louis (Mo.), 120 (September 1992), 3, S. 359-360

Elers, J. (SIRC 306146)
Doping: Erythropoietin
Focus idraet, Aarhus, 16 (1992), 2, S. 82-83

Fandrey, Joachim K.; Jelkmann, Wolfgang E.B. (BISp)
Chemische Struktur, biotechnische Herstellung und klinische Anwendung von rekombinantem Erythropoietin
Z. gesamte Inn. Med., 47 (1992), S. 231-238

Das renale Glykoproteinormon Erythropoietin ist ein essentieller Wachstumsfaktor für die erythrozytären Vorläufer im Knochenmark. Erythropoietinmangel ist Hauptursache der renalen Anämie. Mit gen- und biotechnologischen Verfahren kann rekombinantes humanes Erythropoietin (rhu-Epo) in CHO-Zellkulturen zur Pharmakotherapie in ausreichender Menge hergestellt werden. Körpereigenes und rekombinantes Erythropoietin haben gleiche biologische und chemische Eigenschaften. Durch Substitution mit rhu-Epo lässt sich die Anämie präterminaler und dialysierter niereninsuffizienter Patienten korrigieren. Alternativ zur Erythrozytentransfusion ist rhu-Epo außerdem hochdosiert als Antianämikum bei chronischer Polyarthrit, AIDS, Tumoren und operativen Eingriffen wirksam.

Farrand, S. (SIRC 409069)
Italian riders break drug silence
(Italienische Radfahrer brechen ihr Schweigen in Sachen Doping)
VeloNews, Boulder (Colo.), 25 (16 December 1996), 20, S. 12

Ferstle, J. (SIRC 268695)

The EPO danger
(Die EPO-Gefahr)
Road Race Managem., Arlington (Va.) (January 1991), 108, S. 3, 8

Fricker, P. (SIRC S-24395)
Athletes and endocrinology – hormone use and abuse (abstract)
(Sportler und Endokrinologie – Hormongebrauch und -missbrauch (Zusammenfassung))
Proc. of the Endocrine Soc. of Australia (Aust.) (1995), 38 Suppl., S. 222-223

Gambrell, R.C.; Lombardo, J.A. (BISp)
Drugs and doping: blood doping and recombinant human erythropoietin
(Drogen und Doping: Blutdoping und rekombinantes menschliches Erythropoietin)
In: Mellion, M.B. (ed.): Sports medicine secrets. Philadelphia: Hanley & Belfus, 1994. S. 130-133

This article includes the following section about erythropoietin: "What is rEPO? Erythropoietin is a hormone produced primarily by the kidneys that stimulates erythropoiesis. It induces RBC [red blood cell] production by stimulating the proliferation, differentiation, and maturation of erythroid precursor. Recombinant human erythropoietin (rEPO) is a genetically engineered substance that has been produced from the successful cloning and expression of the human erythropoietin gene. rEPO has been successfully used to treat the anemia of chronic end-stage renal disease and shows tremendous promise in the treatment of other forms of anemia. Why would an athlete use rEPO? A great deal of concern exists about the possible use of rEPO by athletes to stimulate erythropoiesis and induce erythrocythemia in an attempt to gain a competitive advantage. The use of rEPO could be seen as an easier method of blood doping by the athlete because it does not require the support of a blood bank, and the injection of rEPO could be done in the privacy of the athlete's home, providing much more confidentiality. Additionally, autologous transfusions require the athlete to go through a 4-6 week period of relative anemia that may impair his or her performance during a critical period in the season which does not occur with rEPO use. Does rEPO improve athletic performance? A study by Ekblom and Berglund showed an increase in the VO₂max and hemoglobin concentrations for 15 healthy male subjects given rEPO over 6 weeks to be similar to increases after the acute infusion of autologous blood. This suggests that rEPO use would impart a competitive advantage to the athlete, but the precise relationship of increasing the VO₂max and improvement in athletic performance is still unproven. How is rEPO administered? Most of the clinical experience with rEPO has been with intravenous administration in patients on hemodialysis, but it can also be given subcutaneously, achieving similar results. What are the adverse effects of rEPO? rEPO use in hemodialysis patients has been associated with arterial hypertension, thrombosis of vascular access (e.g. arteriovenous shunt), and a so-called flulike syndrome. The flulike syndrome may be accompanied by light headache and muscle pain usually occurring some hours after the last injection of rEPO. Are there any risks associated with rEPO use? Extreme concern exists about the potential problems that rEPO may pose to the competitive athlete. The vast majority of experience with rEPO comes from patients with end-stage renal disease and is difficult to extrapolate to athletes, but the limited evidence that exists is disturbing, A suspicious increase in the number of deaths among competitive cyclists in Europe may be attributed to the use of rEPO. The most ominous problem with rEPO comes from the belief by many athletes that if a little is good, then a lot must be better. If the athlete is left to monitor his or her own administration of rEPO, there is a great potential to increase the hematocrit to dangerous levels. The resulting polycythemia may be further aggravated by the dehydration that occurs with endurance events. In Ekblom's study of athletes given rEPO over a 6-week period, it was noted that they developed a significant increase in systolic blood pressure in response to submaximal exercise. An exaggerated elevation of blood pressure and polycythemia with exercise present an ideal setting for stroke, myocardial infarction, or other catastrophic events to occur."

Gareau, R.; Audran, M.; Baynes, R.D.; Flowers, C.H.; Duvall, A.; Senecal, L.; Brisson, G.R. (SIRC 396334)

Erythropoietin abuse in athletes
(Erythropoietin-Missbrauch bei Sportlern)
Nature, London, 380 (1996), 6570, S. 113

Gledhill, N.; Warburton, D.; Jamnik, V. (MEDLINE; DKL Kreischa)
Haemoglobin, blood volume, cardiac function, and aerobic power
(Hämoglobin, Blutvolumen, Herzfunktion und aerobe Kapazität)
Can. J. of Appl. Physiol., Champaign (Ill.), 24 (1999), 1, S. 54-65

Alterations in [Hb], which are mediated through changes in arterial oxygen content, and alterations in BV, which are mediated through changes in cardiac output (\dot{Q}), have a significant effect on both $\dot{V}O_{2\max}$ and aerobic performance. If BV is held constant, a decrease in [Hb] (anaemia) causes a decrease in $\dot{V}O_{2\max}$ and aerobic performance, while an increase in [Hb] is held constant, an increase in BV can cause an increase in both $\dot{V}O_{2\max}$ and aerobic performance. In addition, an increase in BV can compensate for moderate reductions in [Hb] through increases in \dot{Q} , allowing $\dot{V}O_{2\max}$ to remain unchanged or even increase. Also, a large portion of the difference in the enhanced cardiovascular function of endurance athletes is due to their high BV and the resultant enhancement of diastolic function. Hence, optimizing both [Hb] and BV is a very important consideration for endurance performance.

In dieser Veröffentlichung geht es um den Zusammenhang zwischen Hämoglobinkonzentration, Blutvolumen, Herzfunktionen und aerober Kapazität. Dazu wird kurz auf den Zusammenhang zwischen Hämoglobinkonzentration und Sauerstofftransport eingegangen (mit Berechnungsformeln). Bei allen Zusammenhängen muss meist in "normale" Menschen und Ausdauersportler unterschieden werden. Generell kann gesagt werden, daß eine Verringerung des Hämoglobins bei gleichbleibenden Blutvolumen eine Verringerung des $VO_{2\max}$ und damit eine verringerte Ausdauerleistung bedeutet. Bei einer konstanten Hämoglobinkonzentration und einem verringerten Blutvolumen kommt es ebenfalls zu einer Verringerung des $VO_{2\max}$ und damit einer verringerten Ausdauerleistung. Durch das Ansteigen des Blutvolumens ist es jedoch möglich, eine Verminderung der Hämoglobinkonzentration zu kompensieren (Sportanämie). Es wird ausführlich auf die Rolle des Blutvolumens in Bezug auf die gesteigerten Herzfunktionen bei Ausdauersportlern eingegangen (FRANK-STARLING-Mechanismus). Außerdem wird das Blutdoping, insbesondere die Reinfusion von roten Blutzellen ausführlich behandelt. Alle Wirkungen werden dabei sehr ausführlich durch Arbeiten in der Literatur belegt.
(Referat: DKL Kreischa)

Hilberg, T.; Jeschke, D. (BISp 990438739)
Erythropoietin: vom Medikament zum Dopingmittel
(Erythropoietin: from medicine to doping drug)
Sportorthop. Sporttraumatol., München, 15 (1999), 1, S. 13-16

Erythropoietin (EPO) is a human hormone produced primarily by stimulated tubuli cells in the kidney. It is a hematopoietic growth factor and remarkably specific for the erythroid progenitor cells. The synthesis is decreased in kidney disease which results in anemia. Since recombinant human erythropoietin (rhEPO) is available, rhEPO has been used successfully in the treatment of renal anemia. However, the possibility to increase hemoglobin has resulted in an abuse by endurance athletes who for more than ten years have been trying to increase the oxygen-carrying capacity of their blood and their aerobic power. The higher hemoglobin leads to a higher critical hematocrit, which is associated with an unacceptable risk because of induced thrombophilia. After initiation of blood doping controls, the detection of rhEPO is still difficult and available only during a few days after the rhEPO injection. In addition to that, analysis of rhEPO is expensive. At the moment rhEPO analyses are not routine. Only hemoglobin and hematocrit are

tested before competition. But these tests are to protect the athlete's health and not to prove doping. Verf.-Referat (geändert)

Horwill, F.J. (SIRC 414064)
Are you full blooded?
(Ist Ihr Blut im optimalen Zustand?)
Ultrafit, Penzance (England), 7 (1997), 2, S. 38-40

Jarvis, C.A. (MEDLINE 99222426)
Tour de Farce (letter)
(Tour der Farce (Brief))
Brit. J. of Sports Med., Loughborough, 33 (April 1999), 2, S. 142-143

Jelkmann, Wolfgang (BISp)
Erythropoietin: Structure, control of production, and function
(Erythropoietin: Struktur, Kontrolle der Produktion und Funktion)
Physiol. Rev., 72 (April 1992), 2., S. 449-489

Contents of the article: I. Introduction. II. Historical background. III. Biochemical aspects (A. Molecular biology; B. Structure of erythropoietin; C. Assay methods, standardization, and normal plasma values. IV. Sites of production (A. Kidney; B. Extrarenal sites). V. Tissue hypoxia as stimulus of erythropoietin production (A. Whole organism; B. Isolated organs and cell cultures). VI. Paracrine and endocrine modulators of erythropoietin production (A. Local messengers; B. Hypothalamus and humoral messengers). VII. Kinetics of erythropoietin in plasma (A. Dynamic of formation; B. Metabolism). VIII. Mechanism of action of erythropoietin (A. Erythropoietin-responsive cells; B. Erythropoietin receptor; C. Signal transduction). IX. Pathophysiology of production of erythropoietin (A. Overproduction; B. Deficiency). X. Clinical application (A. Replacement therapy in renal failure; B. Pharmacological use in other anemias). XI. Comments.

Johansson, L. (SIRC 251977)
Blood doping: do it yourself alternative
(Blutdoping: eine Do-it-Yourself-Alternative)
Austral. Runner, Melbourne (Aust.) 9 (January/February 1990), 5, S. 20

Kim, A. (SIRC 270886)
A bad boost (An alternative to steroids, synthetic hormone or rEPO)
(Ein schlechtes Aufputschmittel (Eine Alternative zu Steroiden, synthetischem Hormon oder rEPO))
Sports Illustr., Los Angeles, 73 (26 November 1990), 22, S. 29

Klein, H.G. (BISp 860124920)
Blood transfusion and athletics
(Bluttransfusion und Sport)
New Engl. J. of Med., Boston (Mass.), 312 (1985), 13, S. 854-856

Allgemeine Diskussion über den Einsatz des "Blutdopings" und die damit verbundenen Folgen. Überblick über die Effizienz und die mögliche Leistungssteigerung durch diese Form des Dopings sowie damit verbundene Gefahren (d.h. Gefahren durch die Transfusion). Die Legalisierung des Blutdopings wird hinterfragt. Blut wird im Sportkontext als "Arznei" betrachtet und ist deshalb auch nur in medizinisch begründeten Fällen einsetzbar. Konsequenz: Verbot des Blutdopings. (Referat: DKL Kreischa)

Knopp, W.D.; Wang, T.W.; Bach, B.R. (BISp 971027467)
Ergogenic drugs in sports
Leistungssteigernde Präparate im Sport)
Clin. in Sports Med., Philadelphia (Penn.), 16 (1997), 3, S. 375-392

This article provides the practicing physician with an account of the commonly used ergogenic substances. Specific agents discussed include the following: stimulants, narcotic analgesics, anabolic-androgenic steroids, beta-blockers, diuretics, growth hormone, other peptide hormones, blood doping, and erythropoietin. Verf.-Referat

Leith, W. (SIRC 294321)
Mystery cycle of drugs and death
(Mysteriöser Kreislauf von Drogen und Tod)
Sunday Age, Melbourne (Aust.) (July 28 1991), S. 24

Leith, W. (SIRC 294669)
Cycling to sudden death
(Radfahren in den plötzlichen Tod)
Canberra Times, Canberra (Aust.) (21 July 1991), S. 22-24

Leith, W. (SIRC 296208)
Dying to win. The murky world of EPO abuse and the threat to cycling from within
(Sterben, um zu gewinnen. Die düstere Welt des EPO-Missbrauchs und die Bedrohung des Radsports von innen)
Bicycle, London (January 1992), S. 38-40

Leith, W. (SIRC 304993)
EPO and cycling. A look at the recent mysterious deaths of eighteen healthy Dutch and Belgian cyclists
(EPO und Radsport. Ein Blick auf aktuelle mysteriöse Todesfälle von 18 gesunden niederländischen und belgischen Radrennfahrern)
Athletics, Willowdale (Ont.) (July 1992), S. 24-26

Longmore, G.D. (SIRC 322809)
Erythropoietin receptor mutations and olympic glory
(Erythropoietin-Rezeptor-Mutationen und olympischer Ruhm)
Nature Genetics, New York, 4 (1993), 2, S. 108-110

Mantell, M.E. (SIRC 409067)
Blowing the lid on EPO. New Commission to investigate the Italian doping dossier that shocked the cycling world
(Die Aufdeckung des EPO-Skandals. Eine neue Kommission zur Untersuchung des italienischen Doping-Dossiers, das die Radsportwelt schockte)
VeloNews, Boulder (Colo.), 25 (16 December 1996), 20, S. 11-12

Mantell, M.E. (SIRC 412461)
Italian magazine publishes EPO dossier
(Italienisches Magazin veröffentlicht EPO-Dossier)
VeloNews, Boulder (Colo.), 26 (3 February 1997), 2, S. 20-21

Moll, Sebastian (BISp 991042818)
Die Epidemie
Rad. Mag. Tour, München, 22 (1999), 10, S. 15-19

Verf. zeichnet die Entwicklung des EPO-Missbrauchs im Radsport nach und gibt einen Überblick über den aktuellen Stand des Kampfes der Sportmediziner gegen diese Substanz. Dabei werden die Schwierigkeiten im Zusammenhang mit den Nachweismethoden sowie neue Testverfahren beschrieben. Die Rolle der Sportfunktionäre wird kritisch beleuchtet.
-schal-

Mondenard, Jean-Pierre de (BISp 9402070238)

Érythropoïétine: Indécelable et mortelle
(Erythropoietin: nicht erfassbar und tödlich)
Sport et vie, Quetigny (1993), 20, S. 14-15

Verf. gibt Beispiele für den therapeutischen Einsatz des Erythropoietins in der Medizin und stellt den Missbrauch dieses Peptidhormons im Hochleistungssport dar. Er nennt mit der Injektion von Erythropoietin verbundene Risiken, verdeutlicht diese an Todesfällen aus dem Bereich des Radsports und stellt Möglichkeiten der Dopingkontrolle im Zusammenhang mit Erythropoietin vor. -cho-

Mondenard, Jean-Pierre de (BISp 960114903)
L'érythropoïétine. "Coup de fouet ... à la lignée rouge"
(Erythropoietin. "Peitschenhieb ... an der roten Linie")
Cinésiologie, Paris, 30 (1991), 139, S. 231-234

Erythropoietin (EPO) ist ein Hormon, welches die Produktion roter Blutkörperchen erhöht und über diese Wirkungsweise als Dopingmittel sportliche Ausdauerleistungen verbessern helfen kann. Verf. beschreibt seine natürliche Produktion und Wirkungsweise und den klinischen Einsatz zur Reduzierung einer Anämie bei Dialysepatienten. Als Dopingmittel ist EPO seit 1988 als Ersatz zur Transfusionsmethode im Gespräch. Verf. erläutert das höhere Risiko seiner Anwendung und stellt die heutigen Möglichkeiten einer EPO Anwendungskontrolle bei Sportlern dar. Neben einem historischen Rückblick ab der Entdeckung des EPO gibt Verf. pharmakologische Aspekte, seinen Verkaufspreis und die Schwierigkeit einer Reglementierung seitens des Internationalen Olympischen Komitees an. Hecker

Mondenard, Jean-Pierre de (SIRC 260153)
L' érythropoïétine: l'arme mortelle des vampires du bitume
(Erythropoietin: tödliche Waffe der Straßenvampire)
Jogging Int., Paris, 78 (mai 1990), S. 106-108

Murphy, T.J. (SIRC 460021)
Victory or death. Part one: the basics of EPO
(Sieg oder Tod. Teil 1: die Grundlagen von EPO)
Triathlete, San Francisco (Calif.) (April 1998), 168, S. 72-75

Murray, T.H. (SIRC 242274)
Erythropoietin: another violation of ethics
(Erythropoietin: ein weiterer Verstoß gegen die Ethik)
Physician & Sports Med., Minneapolis, 17 (August 1989), 8, S. 39, 42

Ohne Autor (SIRC 294393)
Dutch probe deaths
(Holländer untersuchen Todesfälle)
Cycling Weekly, Cheam (Eng.) (June 7, 1990), 5139, S. 23

Ohne Autor (SIRC 306438)
Blood doping and erythropoietin
(Blutdoping und Erythropoietin)
Drugs in Sports, Lewiston (N.Y.), 1 (February 1992), 1, S. 7-8

Ohne Autor (SIRC 413957)
The use and misuse of EPO
(Gebrauch und Missbrauch von EPO)
Orienteering World, Sollentuna (February 1997), 1, S. 8

Ohne Autor (SIRC 481842)
Peddling drugs to the pedal pushers
(Drogenhandel mit Pedaltretern)
Lancet, London, 352 (1998), 9126, S. 415

Ohne Autor (SIRC S-44889)
A sport in shame: Tour de France
(Eine Sportart in Schande: Tour de France)
Sports Illustr., Los Angeles, 89 (27 July 1998), 4, S. 28, 33

Ohne Autor (SIRC S-44916)
Is everybody doing it? Drug scandal
(Tun alle es? Drogenskandal)
Sports Illustr., Los Angeles, 89 (3 August 1998), 5, S. 30

Ohne Autor (BISp)
Ergogenic aids: Erythropoietin
(Leistungsfördernde Substanzen: Erythropoietin)
SportsCare news (Autumn 1999), 16, S. 25

Erythropoietin (EPO) is a hormone, normally produced by the kidneys, which regulates red blood cell production in the bone marrow. Its manufacture was developed for medical purposes, and has been successful in reversing anaemias in individuals with renal disease. However, athletes, particularly runners, cyclists and cross country skiers have used it as an easy alternative to complex blood doping strategies, whereby blood was taken from an athlete, stored while the athlete's blood was allowed to reestablish itself and then reinfused back into the athlete shortly before competition. The theoretical basis for EPO use is that EPO increases red blood cell mass and facilitates an increase in the oxygen carrying capacity of blood. This in turn causes improved VO₂max and endurance performance. The risks associated with rEPO use are increased when high doses are used or if rEPO is used in combination with steroids. High haematocrit levels resulting from rEPO use cause increased blood viscosity and dehydration, leading to a high risk of coronary artery and cerebral vascular occlusions. Other side effects include hypertension, flulike symptoms and hyperkalemia. The properties of rEPO make it difficult to develop a reliable standard of detection for rEPO use. For example: 1. It is virtually indistinguishable from the natural hormone. 2. The plasma half life is short (c. 20 hours for subcutaneous injection). 3. Effects last about 2 weeks. 4. Some tests require the availability of blood samples. The following tests have been reported: Electrophoresis (Wide et al. 1995), haematological indices (Casoni et al. 1996), serum and urinary [rEPO] (Souillard et al. 1996), serum soluble transferrin receptor (Gareau et al. 1994), urinary total fibrin and fibrinogen degradation products (Gareau et al. 1995), ELISA – enzyme linked immunosorbent assay (Noe et al. 1992).

Peters, H.-D.; Fandrey, J. (BISp 990639942)
ERYPO: r-HuEPO. Erythropoietin human, rekombiniert. 3. Aufl.
(ERYPO: r-HuEPO. Erythropoietin human, recombined. 3rd ed.)
Neuss: Janssen-Cilag, 1997. 175 S.

Das rekombinant hergestellte Erythropoietin (r-HuEPO, Epoetin alfa, beta) ist ein Hormon (Glykoprotein), welches dem endogen gebildeten Hormon immunologisch und biologisch weitgehend entspricht. R-HuEPO stimuliert wie das endogen gebildete Erythropoietin die Erythropoese dosisproportional. R-HuEPO regt einerseits die Proliferation der frühen Vorläuferzellen der roten Blutzellreihe an, andererseits wirkt es als Differenzierungsfaktor für determinierte Vorläuferzellen der Erythropoese und steuert deren Ausreifung zu Erythrozyten. Aus dem Inhalt: 1. Physiologie und Pathophysiologie der Erythropoietin-Bildung; Einflüsse auf die Erythropoese. 2. Strukturelle und biologische Eigenschaften von r-HuEPO. 3. Pharmakologie und Erythropoietin. 4. Klinische Anwendung von r-HuEPO. 5. Ausgewählte unerwünschte Wirkungen von r-HuEPO. 6. Dosierung und Hinweise zur

Anwendung von r-HuEPO.

Ramotar, J.E. (SIRC 260943)
Cyclists' deaths linked to erythropoietin?
(Stehen die Todesfälle im Radsport mit Erythropoietin in Verbindung?)
Phys. & Sports Med., Minneapolis (Minn.), 18 (August 1990), 8, S. 48, 50

Reilly, T. (SIRC 325262)
Altitude, blood doping and EPO
(Höhe, Blutdoping und EPO)
Coaching Focus, Leeds (Eng.) (Summer 1993), 23, S. 17-18

Rezell, J. (SIRC 409068)
UCI: innocent until proven guilty
(UCI: unschuldig bis zum Schuldbeweis)
VeloNews, Boulder (Colo.), 25 (16 December 1996), 20, S. 12

Rogol, A.D. (BISp 9310066395)
Hormonal ergogenic aids
(Hormone als Dopingmittel)
J. of Sport Rehab., Champaign (Ill.), 2 (1993), 2, S. 128-140

Most hormonal agents used for nonmedical purposes in athletes have legitimate medical uses. This review introduces each compound by its pharmacology, clinical pharmacology, and legitimate medical use and reviews information on its abuse. Human growth hormone is presently available in virtually unlimited quantities due to its production by recombinant DNA technology. Its use in athletes is considered for its muscle-building, fat-depleting properties. Erythropoietin is a kidney hormone that increases red cell mass. It is used for renal dialysis patients to avoid blood transfusions. Its use in athletes is to raise red blood cell mass in an attempt to augment maximal oxygen capacity and the ability to do endurance work. Human chorionic gonadotropin has the biological activity of luteinizing hormone to increase testosterone synthesis and to maintain (partially) testicular volume when exogenous androgens are taken. Clenbuterol is a beta2 adrenergic agonist with muscle-building properties that are seemingly specific to striated muscle; clenbuterol may cause reduction in body fat.
Verf.-Referat

16, S. 1176-1177
Rossi, R.; Gambelunghe, C.; Parisse, I.; Lepri, E.; Rufini, S. (BISp 981034970)
Eritropoietina e doping
(Erythropoietin und Doping)
Med. dello Sport, Turin, 51 (1998), 2, S. 191-195

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein growth factor which functions as a classic endocrine hormone. It is produced in the kidney in response to reduced oxygen availability. It then circulates through the body stream to act on erythroid marrow cells, regulating the rate of erythropoiesis. Its production is both inducible and constitutive, with tissue hypoxia providing the signal for gene transcription. EPO directs erythropoiesis through the interaction of the hormone with specific receptors on the surface of erythroid precursor cells. Sports literature reports widespread doping with erythropoietin. Evidence of abuse is manifold but circumstantial and includes, for example, the spate of mysterious deaths of competitive Dutch and Belgian cyclists between 1987 and 1990. Endurance athletes have long sought ways of increasing their hemoglobin levels. These have included physiological methods such as training at high altitudes and illegal and dangerous methods such as blood transfusions and, more recently, EPO abuse. For athletes abusing erythropoietin the rise, in exercising blood pressure, together with the rise in hematocrit and blood viscosity, has obvious and severe implications. Among possible solutions to measure EPO levels in an athlete's biological fluids, the most simple method is a specific serum immunoassay with

monoclonal antibody to EPO (ELISA). Verf.-Referat

Sawka, M.N.; Joyner, M.J.; Miles, D.S.; Robertson, R.J.; Spriet, L.L.; Young, A.J. (ISI: Web of Science)

The use of blood doping as an ergogenic aid

(Der Einsatz von Blutdoping als leistungsfördernde Maßnahme)

Med. Sci. Sports Exerc., Indianapolis (Ind.), 28 (June 1996), 6, S. R1-R8

Blood doping has been achieved by either infusing red blood cells or by administering the drug erythropoietin to artificially increase red blood cell mass. Blood doping can improve an athlete's ability to perform submaximal and maximal endurance exercise. In addition, blood doping can help reduce physiologic strain during exercise in the heat and perhaps at altitude. Conversely, blood doping is associated with risks that can be serious and impair athletic performance. These known risks are amplified by improper medical controls, as well as the interaction between dehydration with exercise and environmental stress. Finally, the medical risks associated with blood doping have been estimated from carefully controlled research studies, and the medically unsupervised use of blood doping will increase these risks. It is the position of the American College of Sports Medicine that any blood doping procedure used in an attempt to improve athletic performance is unethical, unfair, and exposes the athlete to unwarranted and potentially serious health risks.

Schamasch, P. (SIRC S-18174)

EPO and PFCs

(EPO und Perfluorcarbone)

Olympic Rev., Lausanne, 26 (August/September 1998), 22, S. 8

Schänzer, Wilhelm (BISp 980934298)

Doping-Informationen zu Neuentwicklungen und Problemfeldern. 2. Teil: Problemfelder Leistungssport, Münster, 28 (1998), 5, S. 42-45

Dieser Beitrag enthält folgendes Kapitel zum Erythropoietin: "Epo stimuliert beim Säugetier die Ausreifung der Erythrozytenzellen in den Stammzellen des Knochenmarks. Diese jungen Erythrozyten werden in ihrer ersten Lebenszeit noch als Retikulozyten bezeichnet. Die Erhöhung der Anzahl an Erythrozyten bewirkt eine Steigerung der speicherbaren Sauerstoffmenge pro Blutvolumenanteil. Damit verbunden soll eine Verbesserung der Sauerstoffutilisation und der Ausdauerleistung sein. In welchem Ausmaß eine unerlaubte Epo-Gabe individuelle Sportler in Abhängigkeit von ihrem Trainingszustand positiv beeinflussen [sic], kann zur Zeit nicht beantwortet werden. Es wird vermutet, daß Spitzensportler auf höchstem Niveau weniger von Epo profitieren als Sportler mit einem niedrigeren Leistungsniveau. Eine wissenschaftliche Absicherung dieser Vermutung kann zur Zeit ebenfalls nicht gegeben werden. Die Epo-Anwendung soll vergleichbar mit einem optimalen Höhenttraining sein. Auch hierzu gibt es keine Daten. Die gleichzeitige Anwendung von Epo und Höhenttraining schließt sich aus, dieses würde zu einer übermäßigen und gefährlichen Stimulation der Erythropoese führen. Dagegen wäre die Anwendung von Epo im Anschluss an ein Höhenttraining zur Aufrechterhaltung der erhöhten Zahl an roten Blutkörperchen sinnvoller. Die bisherigen Daten zeigen, dass eine Kontrolle von Epo dringend notwendig ist. Der Internationale Radsportverband (UCI) sowie der Internationale Skiverband (FIS) haben deshalb zur Abschreckung Grenzwerte für Hämoglobin bzw. Hämatokrit erlassen. Die UCI verwendet als Grenzwert den Hämatokritwert, wobei ein Wert von 50 Prozent nicht überschritten werden darf. Demgegenüber hat die FIS einen Hämoglobingrenzwert für Frauen mit 16,5 g/100 ml Blut und 18,5 g/100 ml für Männer festgelegt. Die Kontrollen dieser Blutwerte werden aber nicht im Rahmen der Dopingkontrollen vorgenommen und sind auch nicht als solche zu verstehen. Als Begründung werden Maßnahmen zum gesundheitlichen Schutz des Sportlers gegen eine Gefährdung durch erhöhte Hämatokrit- und Hämoglobinwerte angegeben. Bei diesen Maßnahmen werden Athleten vor dem Wettkampf überprüft. Übersteigt der Hämatokrit- bzw. Hämoglobinwert den Grenzwert, wird der Athlet vom Wettkampf ausgeschlossen. Demgegenüber versuchen

derzeit verschiedene Arbeitsgruppen, Dopingkontrollmaßnahmen für Epo zu entwickeln, die mit wissenschaftlicher Sicherheit die verbotene Anwendung von Epo aufzeigen sollen. Die zur Zeit vorgenommenen Untersuchungen können in direkte und indirekte Methoden unterteilt werden. Bei den direkten Bestimmungsmethoden wird versucht, geringfügige Unterschiede zwischen dem gentechnisch hergestellten Epo, das auch als rekombinantes Epo bezeichnet wird, und dem humanen Epo zu bestimmen. Epo ist ein Peptidhormon aus 165 Aminosäuren und besitzt an vier Stellen der Eiweißkette Verknüpfungen mit uneinheitlich (heterogen) aufgebauten Kohlenhydratketten, die etwa 40 Prozent der Gesamtmasse des Epo-Moleküls ausmachen. Dieses bedeutet, dass Epo kein definiertes Molekül ist mit einer exakten chemischen Struktur, einem genauen Atomgewicht und einer festen Summenformel. Aufgrund der Vielfältigkeit der Zuckerreste gibt es eine Vielzahl von Epo-Formen, die alle physiologisch die gleiche Wirkung zeigen, aber leichte Unterschiede im Hinblick auf ihre physikalischen und chemischen Eigenschaften aufweisen. Das rekombinante Epo wird von gentechnisch modifizierten Ovarienzellen chinesischer Hamster produziert. Es besitzt eine 100prozentig identische Peptidkette im Vergleich zu dem menschlichen Epo. Leichte Unterschiede sollen aber im Bereich der Zuckerketten vorliegen. Es bestehen Unterschiede in den elektrischen Ladungen beider Epo-Formen, bedingt durch eine unterschiedliche Anzahl an Säuregruppen in den Zuckerresten. Diese Ladungsdifferenzen zwischen dem humanen und dem rekombinanten Epo versucht man mit geeigneten Trennverfahren (z.B. Kapillarelektrophorese) auszunutzen, um eine Trennung zwischen diesen beiden Epo-Formen zu erreichen. Bisherige Publikationen (Wide u.a. 1995) zeigen, dass diese Trennung prinzipiell möglich ist, wobei allerdings noch große Urinvolumina, bis zu einem Liter Urin, benötigt werden. Für eine zukünftige Anwendung im Routinebetrieb der Dopinganalytik muss das Urinvolumen deutlich verringert werden, da bei der A-Probe maximal 60 bis 70 ml Urin für alle Bestimmungsprozeduren verfügbar sind. Zur Zeit favorisieren wir indirekte Verfahren, die mit wenig Urin bzw. Blut eine schnelle Screeningmethode ermöglichen. Zur Absicherung der Ergebnisse von indirekten Methoden könnten zukünftig direkte Methoden Anwendung finden, auch wenn sie extrem kosten-, arbeits- und zeitaufwendig sind. Indirekte Methoden zum Epo-Nachweis wären z.B. die Bestimmung von Epo (Gesamt-Epo) mit immunologischen Methoden. Hierzu müssen Referenzbereiche festgelegt werden. Ein erhöhter Epo-Wert im Blut bzw. Urin muss dann allerdings von einer physiologischen bzw. pathologischen Erhöhung abgegrenzt werden. Hierzu würden sich endokrinologische Studien anbieten, um die individuellen Referenzwerte eines Athleten zu ermitteln. Dieser Ansatz wird zur Zeit in unserem Institut verfolgt (Breidbach/Schänzer 1998). Um mit Referenzwerten arbeiten zu können, dürfen die Normalwerte von Epo nur in einem engen Bereich schwanken, so dass sich die Epo-Konzentrationen nach Epo-Zufuhr statistisch von den Referenzwerten unterscheiden lassen. Diese Voraussetzungen sind nach unseren bisherigen Ergebnissen im Blut gegeben, während die Werte im Urin zu niedrig liegen und zu sehr schwanken."

Schänzer, Wilhelm (BISp 991143114)

Doping – New developments and problematic areas

(Doping – Neue Entwicklungen und Problembereiche)

New Stud. in Athletics, Aachen, 14 (1999), 2, S. 23-34

This article includes the following section about EPO doping: "In mammals EPO stimulates the maturation of the erythrocyte cells in the stem cells of the bone marrow. These young erythrocytes are still called reticulocytes during their first phase of life. The increase in the number of erythrocytes leads to an increase of the amount of storable oxygen per blood volume portion. In connection with this there is said to be an improvement of oxygen utilisation and endurance performance. The question to what extent a prohibited dose of EPO affects individual athletes depending on their state of training cannot be answered at the moment. It is assumed that top-level athletes benefit less from EPO than weaker athletes. However, this hypothesis cannot be proved scientifically either. Neither can the hypothesis that the use of EPO is comparable to an optimal high-altitude training be supported by any data. The simultaneous application of EPO and high-altitude training exclude one another because this combination would result in an excessive and dangerous stimulation of erythropoiesis. The application of

EPO immediately after a stay at high altitude would be more useful because this would help to maintain a high concentration of erythrocytes. The available data shows that the control of EPO is urgently necessary. Therefore the International Cycling Federation (UCI) and the International Skiing Federation (FIS) have fixed limit values of hemoglobin and hematocrit for the purpose of deterrence. The UCI uses the hematocrit values as the limiting value, a value of 50 percent may not be exceeded. FIS, on the other hand, has fixed a limiting value of hemoglobin of 16.5 g/100ml blood for women and of 18.5 g/100 ml blood for men. However, these blood values are not controlled during doping tests and these controls are not to be understood as doping controls. The reason for these tests is the protection of the athletes' health against the danger of increased hematocrit and hemoglobin values. In these controls the athletes are checked before competitions. If the hematocrit or hemoglobin value exceeds the limiting value, the athlete is excluded from competition. As an alternative various working groups are currently trying to develop doping tests for EPO which shall prove the forbidden use of EPO with scientific security. The examinations which are used at present can be distinguished into direct and indirect methods. In the direct methods of determination it is tried to identify slight differences between recombinant EPO, which is produced through genetic engineering, and human EPO. EPO is a peptide hormone consisting of 165 amino acids. At four places of the protein chain there are links with carbohydrate chains of a heterogeneous structure. These chains represent about 40 percent of the total mass of the EPO molecule. This means that EPO is no defined molecule with an exact chemical structure, an exact atom weight and a fixed empirical formula. Because of the variety of the sugar residues there is a variety of EPO forms whose physiological effects are identical although their physical and chemical characteristics are slightly different. Recombinant EPO is produced from genetically manipulated ovary cells of Chinese hamsters. The peptide chain of recombinant EPO is exactly identical with the one of human EPO. However, there are slight differences in the area of the sugar chains. There are differences between the electrical charges of both EPO forms, which are caused by a different number of acid groups in the sugar residues. Researchers are trying to utilize these electrical charge differences between human and recombinant EPO for suitable methods of separating the two forms of EPO (e.g. capillary electrophoresis). Recent publications (Wide et al. 1995) show that this separation is basically possible but that great volumes of urine (up to 1 litre) are needed. For the future routine application in doping analysis the urinary volume must be considerably reduced because in the A test maximally 60 to 70 ml urine are available for all analytical processes. At present we favour indirect processes which enable a fast screening method using small amounts of urine or blood. In the future direct methods could be applied for securing the results of indirect methods although they are extremely expensive as well as work- and time-consuming. For example, indirect methods for the detection of EPO would be the determination of EPO (whole EPO) by means of immunological methods. This would only be possible if reference areas were defined. However, then an increased EPO concentration in blood or urine must be distinguished from a physiological or pathological increase. This could be done using endocrinological studies to identify the individual reference values of an athlete. This approach is currently being followed in our institute (Breidbach/Schänzer 1998). Working with reference values is only possible if the variation range of the standard EPO values is very narrow so that the EPO concentrations after EPO administration can be distinguished from the reference values. According to our previous results these conditions are fulfilled when blood is used while the values in urine are too low and vary too much."

Schänzer, Wilhelm (BISp)

Doping im Sport

In: Hartmann, Ulrich; Kilzer, Rolf M.: Quo-vadis Rudern? Rudersymposium anlässlich der Ruderweltmeisterschaft Köln 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 165-169 = Berichte und Materialien des Bundesinstituts für Sportwissenschaft; 1999, Bd. 11

Der Beitrag enthält folgende kurze Passage zum Erythropoietin: "EPO wird seit Ende der achtziger Jahre als gentechnisches Produkt vermarktet. EPO stimuliert in den

Stammzellen des Knochenmarkes die Ausreifung der Erythrozyten. Da die Erythrozyten an Hämoglobin gebundenen Sauerstoff transportieren, erhoffen Athleten durch EPO-Applikation eine Verbesserung der O₂-Utilisation im Gewebe zu erreichen und ihre Ausdauerleistungen zu verbessern. Der gleiche Effekt wird durch Höhenttraining erzielt, wobei es durch den reduzierten O₂-Partialdruck in der Höhe zu einer Stimulierung der körpereigenen EPO-Bildung kommt. Ein Nachweis von exogen zugeführtem EPO ist bisher kaum möglich. EPO ist wie HGH ein Peptidhormon, das allerdings im Unterschied zu HGH an vier Stellen heterogen aufgebaute komplexe Kohlenhydratketten aufweist. Die Unterschiede zwischen den gentechnisch hergestellten Produkten und dem menschlichen EPO sind derart minimal, daß eine gesicherte Unterscheidung bisher nicht möglich ist. Zur Zeit werden deshalb Blutparameter kontrolliert, die sich nach der EPO-Applikation verändern. Hierbei werden vom Internationalen Radsportverband und vom Internationalen Skiverband Grenzwerte für Hämatokrit bzw. Hämoglobin als Kriterien verwendet, die vor dem Wettkampf bestimmt werden und beim Überschreiten zu einem Ausschluss vom Wettkampf führen. Diese Maßnahmen werden derzeit als unzureichend angesehen. Für eine effizientere Kontrolle müßten langfristig weitere Parameter wie Erythropoietin selber und der lösliche Transferrinrezeptor einbezogen werden. Weiterhin müßten die Kontrollen auf unangemeldete Trainingskontrollen ausgedehnt werden, so daß von jedem Athleten durch eine Vielzahl von sogenannten Verlaufskontrollen individuelle Referenzwerte ermittelt werden könnten. Anhand dieser Daten können Manipulationen mit EPO erkannt bzw. ausgeschlossen werden."

Schmidt, W. (BISp 9101047104)
Erythropoietin und Sport – Grundlagen und Meinungen
Dt. Z. f. Sportmed., Köln, 41 (1990), 9, S. 304-312

Die Anwendung von rekombinantem Erythropoietin (EPO) als Mittel zur Leistungssteigerung wird in der letzten Zeit immer häufiger diskutiert, ohne dass basale Kenntnisse über das normale Verhalten von EPO bei Arbeit und Training verfügbar sind. Das Ziel der hier beschriebenen Studien ist, anhand eines spezifischen Radioimmunoassays zu prüfen, ob die Plasma-EPO-Konzentration durch standardisierte Arbeit unterschiedlicher Intensität und Dauer oder von wiederholten Arbeitseinheiten beeinflusst wird. Die vorliegenden Ergebnisse demonstrieren deutlich, dass kurze maximale einstündige submaximale Arbeitsformen keinen direkten Einfluss auf die EPO-Synthese besitzen. Auch Arbeit unter Hypoxie und während unterschiedlicher Regenerationszustände hat keine direkte Auswirkung auf den EPO-Spiegel. Indirekt wird EPO durch die Erniedrigung der Hämoglobinkonzentration infolge von Wassereinlagerungen in den Intravasalraum zwei Tage nach einstündiger submaximaler Arbeit stimuliert. Eine länger anhaltende Hämodilution während eines zehntägigen Radetappenrennens führt nur temporär nach drei Tagen zu einem EPO-Anstieg. Aus den vorliegenden Daten kann geschlossen werden, dass das EPO-System sehr intensiv gegenüber körperlicher Arbeit ist und nur indirekt geringfügig stimuliert wird. Eine artifizielle Applikation von rekombinantem Erythropoietin beim gesunden Sportler stellt daher einen unphysiologischen Eingriff dar und kann auch nicht als Substitution betrachtet werden. Verf.-Referat

Scott, William C. (BISp 9109051149)
The abuse of erythropoietin to enhance athletic performance
(Missbrauch von Erythropoietin zum Zweck der sportlichen Leistungssteigerung)
J. of the Amer. med. Assoc., Chicago (Ill.), 264 (1990), 13, S. 1660

Leserzuschrift, in dem Verf. – ein Mitglied der American Medical Association Council on Scientific Affairs – Stellungnahme gegen den Einsatz von Erythropoietin zur Leistungssteigerung im Sport bezieht und eindringlich auf die möglichen Gefahren dieser Dopingform hinweist. -ko-

Shaskey, D.J.; Green, G.A. (ISI: Web of Science)

Sports haematology
(Sporthämatologie)
Sports Med., Auckland, 29 (January 2000), 1, S. 27-38

While the initial part of this review examines the question of anaemia in athletes and the second section of the paper deals with the very contentious issue of sickle cell trait, the final section of the paper examines the issue of haematological manipulation for the purposes of ergogenic improvement. Although experiments with blood doping revealed improvements in running time to exhaustion and maximal oxygen uptake, the introduction of recombinant erythropoietin has rendered blood doping little more than a historical footnote. However, the improvements in performance are not without risk, and the use of exogenous erythropoietin has the potential for increased viscosity of the blood and thrombosis with potentially fatal results. Until a definitive test is developed for detection of exogenous erythropoietin, it will continue to be a part of elite athletics.

Snell, P.G. (SIRC 301860)
rHuEPO: sport's newest drug threat (letter)
(Rekombinates menschliches Erythropoietin: die neueste Dopingdrohung im Sport (Brief))
Orthop. Rev., Lawrenceville (N.J.), 21 (January 1992), 1, S. 113, 116

Souillard, A.; Jaussaud, P.; Chavanet, I.; Gareau, R.L.; Pham, T.N.; Chanal, J.L.;
Audran, M. (BISp)
Erythropoietin and horse doping
(Erythropoietin und Pferdedoping)
In: Hemmersbach, P.; Birkeland, K.I. (eds.): Blood samples in doping control: proceedings of the Second International Symposium on Drugs in Sports. Towards the use of blood samples in doping control Oslo: Pensumtjeneste (On Demand Publishing), 1994. S. 153-158

The authors investigated the endogenous hormone secretion and effects of rhEPO in the equine species. 104 horses were used to determine a "normal" range of EPO levels in plasma. Four healthy horses aged between 14 and 16 years were selected for the kinetic study. Blood samples were drawn at 3 h intervals for 48 h. Then the animals received rhEPO subcutaneously at a dose of 30 UI/kg bwt. Following administration, blood samples were collected at 3 h intervals for 24 h and at 6 h intervals for the next 36 h. Then, three doses of 120 UI/kg were administered at 0, 48 and 96 h to a 12 year old horse. In this animal the haematological effects of the drug were observed for 17 days following the first administration. Like the other animals, this horse, too, did not show a significant increase of haematopoiesis in spite of the fact that EPO level attained about 300 IU/ml 8 h after each injection. The following hypotheses can explain these results: 1. The horses were relatively old with a low potent bone marrow. 2. Equine and human EPO may exhibit such structural differences that rhEPO is not recognized by the erythroid lineage precursor cells in the horses. 3. The selected horses might be insensitive to rhEPO. According to the results plasma EPO assay can help to support a positive result during antidoping control procedures only up to 34 or 36 h after the last EPO injection.

Spalding, B.J. (SIRC 311146)
Black-market biotechnology: athletes abuse EPO and HGH
(Schwarzmarkt-Biotechnologie: Sportler missbrauchen EPO und HGH)
Biotechnology, New York, 9 (1991), 11, S. 1050,1052-1053

Specter, M. (SIRC 294322)
New natural drug will put athletes first, athletics last
(Eine neue natürliche Dopingsubstanz wird dafür sorgen, dass die Sportler den ersten Platz belegen, der Sport jedoch den letzten)
Sydney Morning Herald, Sydney (Aust.) (8 May 1988), S. 15

Stricker, P.R. (BISp 980532197)

Other ergogenic agents
(Andere leistungssteigernde Mittel)
Clin. in Sports Med., Philadelphia (Penn.), 17 (1998), 2, S. 283-297

The quest for athletic perfection continues to promote the production of so-called ergogenic aids. This article reviews some of the most popular compounds, their benefits and pitfalls, and cautions against accepting the often unproven claims made by the producers of such supplements. It is stressed that insufficient testing and yet unknown long-term effects are of major concern. The author points out that although certain legal supplements may actually be of added benefit to some athletes, true athletic success continues to stem primarily from genetic endowment, hard work, dedicated training, and proper nutrition. Verf.-Referat

Szygula, Zbigniew (BISp 991042443)
Doping krwia. Erythropoetin
(Blutdoping. Erythropoietin)
Sport wyczynowy, Warszawa, 37 (1999), 7-8, S. 58-67

Die Steigerung der Möglichkeit des Sauerstofftransports bewirkt eine Zunahme der Kraftkapazität des Menschen. Je mehr Sauerstoff zu den Arbeitsmuskeln gelangt, desto größer sind die Kraftmöglichkeiten. Andererseits ist bekannt, dass das Ausdauertraining eine Vergrößerung des Blutplasmavolumens bewirkt – zeitweise sogar in der Größe von 20 %, bei geringstem Zuwachs (in der Größe von 5 %) der Masse der roten Blutkörperchen, was zu einer "Verdünnung" (Hämodilution) der roten Blutzellen pro Einheit des peripheren Blutvolumens führt. Die Erhöhung des Blutplasmavolumens ist eine Anpassungsveränderung, dank derer ein Zuwachs des Ausstoßvolumens des Herzens erfolgt. Die Hämodilution bewirkt jedoch einen Abfall der Kapazität des Sauerstoffblutes – der Menge des Sauerstoffs, die in einer Einheit des Blutvolumens transportiert werden kann. Die Sportler versuchen diese Erscheinung umzukehren und sogar die Möglichkeiten des Transportierens des Sauerstoffs über das Maß zu erhöhen. Das kann entweder durch Erhöhung der Menge der Erythrozyten und des in ihnen enthaltenen Hämoglobins – unter natürlichen Bedingungen im Hochgebirgstraining – erfolgen oder durch Blutdoping mit Erythropoietin. Letzteres wird von vielen Sportlern immer häufiger genommen und als sehr effektiv angesehen. Es ist leicht anzuwenden und schwer nachzuweisen. Verf. geht auf folgende Aspekte ein: 1. Geschichte des Erythropoietins; 2. Anwendung von rHuEPO im Gesundheitswesen; 3. Physiologische Grundlagen des Erythropoietins; 4. Wirkung des Erythropoietins; 5. Gesundheitliche Folgen bei der Einnahme von Erythropoietin; 6. Erythropoietin als Dopingmittel; 7. Dopingkontrollmaßnahmen. Schnürer

Temple, C. (SIRC 294284)
A test-proof drug tempts gold-seeking athletes
(Eine kontrollsichere Dopingsubstanz führt nach dem Gold strebende Sportler in Versuchung)
Australian, Sydney (Aust.) (9 January 1990), S. 22

ten Hove, J.W. (BISp 9010045827)
Erythropoetine en sport
(Erythropoietin und Sport)
Geneeskde. en Sport, Lochem, 23 (1990), 3, S. 118-119

Vandenplas, M. (SIRC 456963)
Fear... a wise counsellor
(Die Angst ... ein weiser Ratgeber)
Sport Int., Bruxelles (March 1997), 109, S. 8

Vedovato, M.; De Paoli Vitali, E.; Guglielmini, C.; Casoni, I. (SIRC 226133)
Erythropoietin in athletes of endurance events (letter)
(Erythropoietin bei Ausdauersportlern (Brief))
Nephron, Basel, 48 (1988), 1, S. 78-79

Westphal, R.G. (BISp 9305048343)
Sports anemia and blood doping
(Anämie und Blutdoping im Sport)
In: Casey, Murray Joseph; Foster, Carl; Hixson, Edward G.: Winter sports medicine.
Philadelphia: F.A. Davis 1990. S. 102-107 = Contemporary exercise and sports
medicine

Verf. stellt grundlegende physiologische Vorgänge im Blut dar sowie deren Adaptationen an ein Ausdauertraining. Häufig tritt bei Ausdauersportlern Eisenmangel auf. Es werden verschiedene Theorien für das Zustandekommen diskutiert. So wird z.B. eine zunehmende mechanische Zerstörung der roten Blutzellen für den verminderten Hämoglobin- und Haptoglobinspiegel im Blut bei langandauernder intensiver Belastung verantwortlich gemacht. Des Weiteren werden Blutverluste im Gastrointestinal-Trakt diskutiert. Eine zusätzliche Aufnahme von Eisen sollte nur bei signifikantem Eisenverlust, niedrigen Speicherdepots oder niedrigem Hämoglobinspiegel stattfinden. Untersuchungen mit Blutdoping haben gezeigt, dass es keine Steigerung in der Leistungsfähigkeit der Athleten bewirkt, obwohl sich einige physiologische Parameter verbessern. Es entstehen z.B. folgende Probleme bei der Behandlung mit Blutdoping: Wird Fremdblut benutzt, ist das Risiko einer Transfusionserkrankung sowie das Auftreten sofortiger oder verzögerter Transfusionsreaktionen signifikant. Letzteres besteht auch bei Eigenblutbehandlung. Eine weitere Möglichkeit des Blutdopings ist der Einsatz von Erythropoietin, welches durch rekombinierte DNA hergestellt wird. Schulz

Wilcockson, J. (SIRC 453504)
Eddy Planckaert: "I used EPO and amphetamines"
(Eddy Planckaert: "Ich habe EPO und Amphetamine genommen")
VeloNews, Boulder (Colo.), 27 (2 February 1998), 2, S. 80

Wuttke, Eberhardt (Bearb.) (BISp)
Der Doping-Skandal bei der Tour de France 1998. Bekämpfungsrhetorik oder Veränderungswille? Eine Übersicht über die Berichterstattung in den Printmedien auf der Grundlage ausgewählter Presseberichte im Zeitraum vom 19.6.98 bis 20.9.98
Köln: BISp, 1998

2. Publikationen zum Schwerpunkt Erythropoietin-Wirkungen

Adamson, J.W.; Vapnek, D. (SIRC 311157)
Recombinant erythropoietin to improve athletic performance (letter)
(Rekombinantes Erythropoietin zur Verbesserung der sportlichen Leistungsfähigkeit (Brief))
New Engl. J. of Med., Waltham (Mass.), 324 (1991), 10, S. 698-699

Audran, M.; Gareau, R.; Matecki, S.; Durand, F.; Chenard, C.; Sicart, M.T.; Marion, B.; Bressolle, F. (BISp 990640111)
Effects of erythropoietin administration in training athletes and possible indirect detection in doping control
(Auswirkungen der Erythropoietin-Verabreichung bei trainierenden Sportlern und die Möglichkeit des indirekten Nachweises im Rahmen der Dopingkontrolle)
Med. Sci. Sports Exerc., Madison (Wisc.), 31 (May 1999), 5, S. 639-645

Purpose: This study investigated the effects of repeated subcutaneous injection of rRuEpo (50 IU/kg) in athletics and proposes a method based on the measurement in

blood samples of the sTfR/serum protein ratio to determine if the observed values of this marker are related to rHuEpo abuse. Methods: Serum erythropoietin concentrations, and hematological and biochemical parameters were evaluated, during treatment and for 25 d posttreatment in nine training athletes. Moreover, the effect of rHuEpo administrations on the maximum oxygen uptake ($\dot{V}O_{2max}$) and ventilatory threshold (VT) of these athletes was also studied. Threshold values for sTfR and the sTfR/serum protein ratio were determined from 233 subjects (185 athletes, 15 athletes training at moderately high altitude, and 33 subjects living at > 3000 m). Results: Significant changes in reticulocytes, hemoglobin (Hb) concentration, hematocrit (Hct), sTfR, and sTfR/serum proteins were observed during and after rHuEpo treatment. The maximal heart rate of 177 beats/min at the beginning of the study was significantly higher than the value of 168 beats/min after 16 d of rHuEpo administration. Compared with the values measured at baseline, the VT measured after rHuEpo administration occurred at a statistically significant high level of oxygen uptake. Conclusions: When oxygen uptake measured at the VT was expressed as a percentage of $\dot{V}O_{2max}$, the values obtained were also significantly higher. The increased values of Tfr and sTfR/serum proteins, respectively, above 10 $\mu\text{g/mL}$ and 153, indicated the probable intake of rHuEpo.

Berglund, B. (BISp 991243498)

Effekte und Nebenwirkungen von Blut- und Erythropoietindoping
(Effects and side effects of blood doping and erythropoietin doping)
Dt. Z. f. Sportmed., Greven, 50 (1999), 11/12, S. 350-355

Eine Zunahme des Blutvolumens oder eine höhere, Hämoglobinkonzentration stehen in enger Korrelation zur VO_{2max} und damit einer verbesserten Leistungsfähigkeit in Ausdauersportarten. Dies hat lange Jahre zum Einsatz von Höhenttraining, das mit einer Aktivierung der Erythropoese einhergeht, geführt. In den 70er Jahren wurden erstmals Vermutungen laut, dass Athleten das sogenannte Blutdoping zur Leistungssteigerung einsetzen würden. Dabei handelt es sich in erster Linie um Eigenbluttransfusionen, d.h. dem Athleten wird Blut entnommen, das später – kurz vor einem Wettkampf, wenn eine Wiederauffüllung des eigenen Blutreservoirs erfolgt ist – zusätzlich infundiert wird und damit das Blutvolumen akut erhöht. Deutliche Leistungssteigerungen in Ausdauersportarten konnten mit diesem Verfahren nachgewiesen werden. Unter den negativen Folgen war insbesondere eine Zunahme der Viskosität zu verzeichnen. In den letzten Jahren zeigte eine andere Methode ähnliche Effekte. Die Anwendung von gentechnisch hergestelltem Erythropoietin, einem Hormon, das die Erythrozytenbildung im Knochenmark aktiviert, führte zu einer allmählichen Erhöhung von Blutvolumen und Hämoglobinmenge. Beide Verfahren sind in der Klinik von großem Nutzen, fallen aber bei Anwendung im Sport unter die Dopingbestimmungen. Der Nachweis ist heute in beiden Fällen zwar noch nicht mit 100%iger Sicherheit möglich, gelingt aber bereits in über 80 %. Verf.-Referat

Berglund, B.; Ekblom, B. (DKL Kreischa)

Effect of recombinant human erythropoietin treatment on blood pressure and some haematological parameters in healthy men
(Die Auswirkungen einer Behandlung mit rekombinantem menschlichen Erythropoietin auf den Blutdruck und einige Blutparameter bei gesunden Männern)
J. of internal Med., Oxford, 229 (1991), S. 125-130

Diese Studie wurde durchgeführt, um die Auswirkungen von rhEPO auf das Blutbild und den Blutdruck festzustellen. Dazu wurde 15 gesunden Männern subkutan rhEPO verabreicht. 8 Personen in Dosen von 20 IU/kg Körpergewicht 3mal innerhalb einer Woche über einen Zeitraum von 6 Wochen, den 7 anderen ebenfalls 20 IU/kg, 3mal pro Woche über einen Zeitraum von 4 Wochen und danach 3 Wochen lang 40 IU. Vor und nach jeder subkutanen Gabe sowie 2 Stunden nach dem Aufstehen wurden Blutproben genommen. Durch rhEPO kam es zu einer Steigerung der Hämoglobinkonzentration und des Hämatokritwertes. Der Blutdruck erhöhte sich bei einer maximalen Arbeitsleistung von 200W merklich, während die Anzahl der Herzschläge pro Zeiteinheit abnahm. Die

Leukozytenzahl verringerte sich, außerdem kam es zu einer deutlichen Verringerung im sFerritin, während alle übrigen Blutparameter (Serum-Na, S-K, S-Ca, S-Kreatin, S-Bilirubin, ASAT, S-Alaninaminotransferase und S-Laktatdehydrogenase) sich nicht veränderten. Bei keiner der teilnehmenden Personen waren Nebenwirkungen zu beobachten.

Berglund, Bo; Birgegard, Gunnar; Wide, Leif; Pihlstedt, Peter (BISp 9006043825)
Effects of blood transfusions on some hematological variables in endurance athletes
(Auswirkungen von Bluttransfusionen auf einige hämatologische Parameter bei Ausdauersportlern)
Med. Sci. in Sports Exerc., Madison (Wisc.), 21 (1989), 6, S. 637-642

Selected hematological variables (blood hemoglobin concentration (Hb), serum (s-) iron, s-bilirubin, s-ferritin, blood lactate, and s-erythropoietin (Epo)) were analyzed before and for 4 wk after autologous blood transfusions. A group of well-trained former endurance athletes was phlebotomized and 3-4 months later reinfused with the freezer-stored autologous red blood cells (RBC) from 1350 ml of blood. The Hb increased significantly to maximum values 2 d after reinfusion. S-iron increased transiently 5 h after reinfusion. S-bilirubin remained unchanged throughout the study. S-ferritin increased gradually to a maximum 2 wk after reinfusion. S-(Epo) increased transiently from 8.83 ± 2.51 to 12.36 ± 5.64 U/l, 5 h after reinfusion. Subsequently, there was a significant marked decrease in s-(Epo) to 5.85 ± 1.32 U/l, 1 d after reinfusion. Thereafter, s-(Epo) remained low throughout the study. Blood lactate was significantly decreased only the first 2 d after reinfusion. An increase in Hb > 5 and a decrease in s-(Epo) of 30 was noted in 75 of the athletes after 1 wk and 25 after 2 wk. In conclusion, an algorithm based on an increase in Hb and a decrease in s-(Epo) might indicate blood transfusion with autologous freezer-stored RBC. However, the transfusion-induced decrease in s-(Epo) in subjects with normal s-(Epo) is relatively small, and it is doubtful whether the suggested algorithm can be used to indicate unequivocally a connection between blood transfusions and an individual athlete. Verf.-Referat

Breyman, C.; Bauer, C.; Major, A.; Zimmermann, R.; Gautschi, K.; Huch, A.; Huch, R. (DKL Kreischa)
Optimal timing of repeated rh-erythropoietin administration improves its effectiveness in stimulating erythropoiesis in healthy volunteers
(Das optimale Timing wiederholter rh-Erythropoietin-Verabreichungen verbessert seine Wirksamkeit zur Stimulation der Erythropoese bei gesunden Freiwilligen)
Brit. J. of Haematol., 92 (1996), S. 295-301

Ziel dieser Studie war es, die Zeitdauer bei wiederholter rhEPO-Gabe zu optimieren. Dazu wurden 15 gesunde Probanden in 3 Gruppen eingeteilt: Placebo-Gruppe I mit i.v. Eisengabe, Gruppe II mit 300 U/kg KG + i.v. Eisen an Tag 0 und 1, Gruppe III mit 300 U/kg KG und i.v. Eisen an Tag 0 und 3. Es wurden Epo, Ferritin und die Blutparameter inklusive Retikulozyten gemessen, wobei die Blutdiagnostik mit einem Technikon H3* System durchgeführt wurde. Bei Gruppe I (nur Eisen) konnten kaum Schwankungen der Basiswerte festgestellt werden. Der höchste Epo-Wert konnte jeweils 24 h nach der ersten i.v. Injektion gemessen werden. Die Ferritinkonzentration nahm in selben Maße ab, wie sich die Erythropoese steigerte, am stärksten in der Gruppe III. Gruppe III zeigte eine signifikant höhere Retikulozytenanzahl sowie einen höheren Anteil an jungen, RNA-reichen Retikulozyten über mehrere Tage verglichen mit den Werten der Gruppe II. In der Hämoglobinmenge zeigte sich zwischen Gruppe I und II kein Unterschied. Bei Gruppe III kam es zu einer geringfügigen, aber signifikanten Erhöhung. Bei keiner Gruppe kam es zu einer Eisenmangelerscheinung.

Brugnara, C.; Colella, G.; Cremens, J.; Langley, R.C.; Schneider, T.J.; Rutherford, C.J.; Goldberg, M.A. (DKL Kreischa)
Effects of subcutaneous recombinant human erythropoietin in normal subjects:
Development of decreased reticulocyte hemoglobin content and iron-deficient erythropoiesis

(Die Auswirkungen subkutan verabreichen rekombinanten menschlichen Erythropoietins bei normalen Personen: Entwicklung einer verringerten Hämoglobinkonzentration der Retikulozyten und einer eisenarmen Erythropoese)
J. of labor. & clin. Med., St. Louis (Missou.), 123 (1994), 5, S. 660-667

Bei dieser Arbeit handelt es sich um die Auswertung einer bereits bekannten Studie (Rutherford et. al. in: Amer. J. of Med., 96 (1994), S. 139-145) in Hinblick auf die Veränderung der Retikulozytenparameter bei s.c. rhEPO-Verabreichung. Dazu wurden 24 gesunde Männer nach dem Zufallsprinzip in drei Gruppen eingeteilt. Alle erhielten insgesamt eine Dosis von 1200 U/kg KG: 1. Gruppe 300 U/kg KG an den Tagen 1, 4, 7 und 10; 2. Gruppe 400 U/kg KG an den Tagen 1, 5 und 9 und 3. Gruppe 600 U/kg KG an den Tagen 1 und 10. Dazu erhielten alle an jedem Tag (also über die Dauer der 10 untersuchten Tage) 300 mg Eisen oral. Dabei konnte ein statistisch eindeutiger Anstieg in der Retikulozytenanzahl gemessen werden. Es war allerdings auch ein Abfall des Hämoglobingehalts der Retikulozyten feststellbar. Nach Beendigung der rhEPO-Verabreichung kehrte dieser Wert jedoch wieder auf die Basislinie zurück. Der Anteil der Retikulozyten mit einem Hämoglobingehalt von weniger als 23 pg (Basiswert 28,5) wurde als Indikator für eine Eisendefizit-Erythropoese genommen. Dabei konnte eine inverse Korrelation zwischen dem log Ferritingehalt und der Produktion von Retikulozyten mit verminderten Hämoglobingehalt aufgestellt werden. In der 1. und 2. Gruppe kam es zu einem Anstieg der Retikulozyten mit einem Hämoglobingehalt von weniger als 23 pg von ca. 5 % auf 40 %, während sich diese Anzahl bei Gruppe 3 lediglich auf 15 % erhöhte. Dabei ist nicht ganz klar, ob dies auf das abweichende Verabreichungsregime zurückzuführen ist, oder ob die Ursache in dem zufällig höheren Ferritinspiegel der 3. Gruppe zu suchen ist. Anhand der zellulären Retikulozytenwerte lässt sich auf jeden Fall die rhEPO-Verabreichung erkennen. Verglichen mit den normalen Basiswerten läßt sich ein erhöhtes Zellvolumen sowie eine Verringerung der Hämoglobinkonzentration und des -gehalts der Retikulozyten erkennen. (Eindeutige Detektionsmethode.)

Cheung, W.K.; Goon, B.L.; Guilfoyle, M.C.; Wacholtz, M.C. (DKL Kreischa)
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin after single and multiple subcutaneous doses to healthy subjects
(Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von rekombinantem menschlichen Erythropoietin nach einfach und mehrfach subkutan verabreichten Dosen an gesunde Personen)
Clin. Pharmacol. Ther., 64 (1998), 4, S. 412-423.

Um die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von rhEPO (Epotin alfa) besser zu verstehen und zukünftige Behandlungen zu optimieren, wurde untersucht, inwieweit eine einzige hochdosierte Verabreichung effektiv gegenüber einer mehrfachen Behandlung ist. Dazu wurde Epo s.c. als einzelne Dosis in folgenden Stärken verabreicht: 300, 450, 600, 900, 1200, 1350, 1800 und 2400 U/kg KG. Bei der mehrfachen Verabreichung wurden folgende Regime verwendet: 150 U/kg, 3mal pro Woche, 4 Wochen lang und 600 U/kg einmal pro Woche, 4 Wochen lang. Diese Studie wurde an gesunden, männlichen Probanden zufällig und Placebo-kontrolliert durchgeführt. Die Absorptionsrate nach s.c. Verabreichung war dosisunabhängig, die Ausscheidung hingegen hing insofern von der Dosis ab, als mit steigender Dosis die Clearance abfiel. Es konnte ebenso eine lineare Abhängigkeit für die Anzahl der Retikulozyten unter der Kurve (bestimmt mit Durchflusszytometer H*1-System) bis zu einer Dosis von 1800 U/kg festgestellt werden, danach trat eine Sättigung auf. Der Anstieg der Retikulozyten begann bei der einmaligen Verabreichung am Tag 3 oder 4, erreichte das Maximum an den Tagen 8 bis 11 und kehrte am Tag 22 zur Basislinie zurück. Bei der mehrmaligen Verabreichung war das Basislevel am Tag noch überschritten. Alle Probanden erhielten zusätzlich oral Eisen, trotzdem fiel der Ferritinspiegel besonders in der Gruppe mit mehrmaliger Verabreichung stark unter die Basiswerte (-75 %). Diese Studie bestätigt andere bereits durchgeführte insoweit, als die pharmakologische Response von Epotin alfa von der Dosis und dem Dosisregime abhängt. Es konnte, wie auch in anderen Studien, festgestellt werden, dass eine mehrmalige Verabreichung die Stimulation der Retikulozytenresponse – was mit der

Erythropoese gleichzusetzen ist – stärker stimuliert als eine einmalige hohe Dosis.

Choi, D.; Kim, M.; Park, J. (SIRC 409945; ISI: Web of Science)

Erythropoietin: physico- and biochemical analysis

(Erythropoietin: physiko- und biochemische Analyse)

J. of Chromatography-B: Biomedical Applications, Amsterdam, 687 (6 December 1996), 1, S. 189-199

A hormone, erythropoietin, mainly produced in adult kidneys and fetal livers, acts on bone marrow erythroid progenitor cells to regulate the production of erythrocyte in mammals. As a result, the oxygen carrying capacity of blood increases and the increased oxygen supply raises the cardiac function and physiological working capacity. Erythropoietin is possibly misused by athletes in sports for the purpose of improving performance. Presently there is no discernible and specific method to identify erythropoietin administration for doping control. To address this practical problem, this paper presents a summary of the applications of analytical biotechnology, especially the structural characterization of erythropoietin.

Clyne, N.; Berglund, B.; Egberg, N. (DKL Kreischa)

Treatment with recombinant human erythropoietin induces a moderate rise in hematocrit and thrombin antithrombin in healthy subjects

(Die Behandlung mit rekombinantem menschlichen Erythropoietin führt zu einem moderaten Anstieg des Hämatokrits und von Thrombin Antithrombin bei gesunden Personen)

Thromb. Res., New York, 79 (1995), 1, S. 125-129

Es handelt sich um eine Studie an 11 gesunden Sportstudenten, um die Veränderungen über einen längeren Zeitraum der Epo-Verabreichung (6 Wochen, 3mal wöchentlich) zu verfolgen. Es konnte ein leichter Anstieg in fast allen wichtigen Blutkomponenten festgestellt werden: Hämatokrit, D-Dimer, etc. und ein Abfall des Ferritingehalts. Als wichtiger Faktor konnte eine Erhöhung des TAT (Thrombin-antithrombin III-Komplex) festgestellt werden, in keinem Fall jedoch völlig eindeutig bei allen Personen und weit über die normalen Grenzwerte hinaus.

Cowart, Virginia S. (BISp 960417067)

Erythropoietin: a dangerous new form of blood doping?

(Erythropoietin: eine gefährliche neue Art des Blutdopings?)

Physician & Sports Med., Minneapolis (Minn.), 17 (1989), 4, S. 65-71

Während Erythropoietin insbesondere bei der Behandlung von Anämien äußerst erfolgreich angewendet werden kann, nimmt dagegen der Missbrauch speziell durch Ausdauersportler erschreckend zu. Ausgehend von der physiologischen Wirkung des Hormons Erythropoietin werden gesundheitliche Risiken und Auswirkungen der verschiedenen Möglichkeiten des Blutdopings dargestellt. Daneben wird die Bedeutung des Erythropoietins bei der Behandlung von Dialysepatienten und für die moderne Medizin herausgestellt sowie die ethische Verantwortung der Herstellerfirmen und Ärzte in Bezug auf Doping diskutiert. Order

Di, J.; Yang, P. (SIRC S-41513)

(A mistake ergogenic aid in sports)

(Eine unzulässige leistungssteigernde Substanz im Sport)

J. of Xi'an Inst. of Physic. Educat., Xi'an (China), 15 (1998), 2, S. 88-91

Synthesized by the data with the issues of blood transfusion and erythropoietin, the paper states the characteristics of both drugs, such as their clinical effects, physical basis, coordinate system influence, as well as the apparent tendency of the drugs' use in sports as an ergogenic aid so as to be a benefit to the athletes' advantage combining with that it can not be detected. The issues arises by, as the paper adressed, that both drugs, according to their natural biological characters, represent a particular challenge

to the sports community which could embrace the meaning of the essence of sports in a dilemma only if a profound ethical and moral stakes by the participants are very high.

Ebink, C.; Teeffelen, W.M. van (BISp 9309053757)

Het gebruik van recombinant humaan erythropoetine (r-HuEPO) als doping in de sport (Der Gebrauch von rekombinantem menschlichem Erythropoietin als Doping im Sport) Geneeskde. en Sport, Lochem, 24 (1991), 5, S. 144-149

Suggestions have been made that the hormone EPO is responsible for the death of several cyclists. So far no proof has been found that the effect of EPO on the erythropoiesis of athletes is sufficient to cause thrombotic events as a result of a rise in blood viscosity. A rise in hemoglobin concentration, the pursued effect of the use of the hormone, doesn't guarantee better performance of athletes. Verf.-Referat

Ekblom, B. (SIRC 245105)

Effects of iron deficiency, variation in hemoglobin concentration and erythropoietin injections on physical performance and relevant physiological parameters (Auswirkungen von Eisenmangel, Schwankungen der Hämoglobinkonzentration und Erythropoietin-Injektionen auf die körperliche Leistungsfähigkeit und relevante physiologische Parameter)

In: Proceedings. First IOC World Congress on Sport Sciences Colorado Springs, Colo.: United States Olympic Committee, 1989. S. 9-11

Ekblom, B. (SIRC 407610)

Blood doping and erythropoietin: the effects of variation in hemoglobin concentration and other related factors on physical performance

(Blutdoping und Erythropoietin: die Auswirkungen einer schwankenden Hämoglobinkonzentration und anderer dazu in Bezug stehender Faktoren auf die körperliche Leistung)

Amer. J. of Sports Med., Waltham (Mass.), 24 (1996), 6 Suppl., S. S40-S42

Es handelt sich um eine Zusammenfassung der Arbeiten von Ekblom und Kollegen über die Auswirkungen von Hämoglobin auf die Ausdauerleistung. Dazu wird auf verschiedene Studien eingegangen, die erste mit Epo-Verabreichung (Ekblom et. al. in: Scan. J. of Med. & Sci. in Sports, 1 (1991), S. 88-93) und dem daraus resultierenden Anstieg der Hämoglobinkonzentration und der Ausdauerleistung. In der zweiten Studie ging es darum, die Auswirkungen einer Eisenmangelerscheinung ohne Anämie zu studieren. Dazu wurden gesunde Probanden durch Blutabnahmen in einen anämischen Zustand versetzt und danach das Hämoglobinlevel durch Reinfusion wiederhergestellt. Dabei konnten keine Unterschiede der Ausdauerleistung vor dem Experiment und nach der Reinfusion festgestellt werden. Dies zeigt, dass es bei einer kurzzeitigen Eisenmangelerscheinung zu keiner Leistungsverminderung kommt. In einer anderen Studie wurden die Auswirkungen einer lang andauernden Eisenmangelerscheinung mit Hämoglobinwerten von 80-100 g/l untersucht. Dabei konnte festgestellt werden, dass die Funktion des Skelettmuskels dadurch nicht beeinträchtigt wurde. Alle diese Studien zeigen die Bedeutung des Hämoglobingehalts für die Leistungsfähigkeit von Sportlern. Allerdings gibt es auch einige Athleten, die trotz einer niedrigen Hämoglobinkonzentration keine Leistungsschwäche zeigen, wobei die Gründe dafür unbekannt sind. (Referat: DKL Kreischa)

Ekblom, B.; Berglund, B. (BISp 9405051363)

Effect of erythropoietin administration on maximal aerobic power

(Die Auswirkung einer Erythropoietinverabreichung auf die maximale aerobe Kapazität) Scand. J. of Med. Sci. in Sports, Kopenhagen, 1 (1991), 2, S. 88-93

The effects of subcutaneous injections of human erythropoietin (rhEPO) on the circulatory response to submaximal and maximal exercise were studied in healthy male subjects (n = 15). Hemoglobin concentration (Hb) increased from 152 g/l to 169 g/l and in parallel maximal aerobic power (VO₂max) increased from 4.52 to 4.88 l/min. There

were no significant changes in heart rate, ventilation and blood lactate concentration during the exhausting run. Compared with infusion of red blood cells, there was no significant difference in the increase in VO₂max per gram increase in Hb. Systolic blood pressure at 200 W increased from before rhEPO treatment to afterwards. It was concluded that slow (rhEPO treatment) and acute (red blood cell reinfusion) increase of Hb resulted in similar increase in VO₂max. Verf.-Referat

Jereski, L. (SIRC 310605)

It gives athletes a boost: maybe too much: erythropoietin

(Vielleicht steigert Erythropoietin die Leistung von Sportlern über das erwünschte Maß hinaus)

Business Week, New York (11 December 1989), S. 123

Lavoie, C.; Diguët, A.; Milot, M. Gareau, R. (BISp 980632379)

Erythropoietin (rHuEPO) doping: effects of exercise on anaerobic metabolism in rats

(Doping mit rekombinantem menschlichem Erythropoietin: Auswirkungen von körperlichem Training auf den anaeroben Stoffwechsel bei Ratten)

Int. J. of Sports Med., Stuttgart, 19 (1998), 4, S. 281-286

The purpose of this study was to investigate the effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) administration on energy metabolism during exercise. Specifically, the contribution of anaerobic (glycogen) metabolism during exercise was evaluated. Sprague-Dawley rats were randomly assigned to an experimental (rHuEPO) (600 U/kg of Eprex, every 3 days) or control (equivalent volume of saline) group. After 15 days of treatment, animals from both groups were randomly subjected to either a 30-minute exercise (swimming with 5% body weight added) or resting period. They were sacrificed at the end of the exercise period. Their liver and muscles were quickly removed and frozen in liquid nitrogen. Blood was also sampled. rHuEPO administration resulted in a significant ($P < 0.05$) increase of hematocrit (from 42 ± 2 to 54 ± 7 L/L). In the rHuEPO group, both muscle glycogen and free fatty acids were higher whereas lactate was lower at the conclusion of the exercise period ($P < 0.05$). These results suggest that energy substrate utilization during exercise is affected by enhanced oxygen availability. Finally, a lower overall contribution to energy production from anaerobic metabolism during exercise followed rHuEPO administration. Verf.-Referat

Major, A.; Bauer, C.; Breyman, C.; Huch, A.; Huch, R. (DKL Kreischa)

rh-Erythropoietin stimulates immature reticulocyte release in man

(rh-Erythropoietin stimuliert die Freisetzung unreifer Retikulozyten beim Menschen)

Brit. J. of Haematol., 87 (1994), S. 605-608

In dieser Studie ging es schwerpunktmäßig um die Frage, inwiefern eine rhEPO-Verabreichung zu einer Veränderung der Retikulozyten führt. Zu diesem Zweck erhielten 2 Personen 150mU/kg KG, 6 Personen 300 U/kg Kg, während 5 Personen als Kontrollgruppe dienten (alles Gesunde). Es wurden die Bestimmung des kleinen Blutbildes, die Differenzierung der Retikulozyten (mit SYSMEX R2000) und die Erfassung des Ferritin- und Epo-Spiegels durchgeführt. Die Abnahme der Blutproben erfolgte aller 12 h insgesamt 7 Tage lang. So wie eine Abfall des Epo-Spiegels bei den behandelten Probanden zu beobachten war, so erfolgte auch ein Anstieg der hoch- (MFR) und mittelfluoreszierenden (MFR) Retikulozyten und verzögert ein Anstieg der gesamten Retikulozytenpopulation. Es konnte ebenfalls ein stetiger Abfall der Ferritinkonzentration beobachtet werden. Die Hämoglobinkonzentration fiel bei beiden (unbehandelt und behandelt) Gruppen ab (Abnahme 350 ml Blut im Rahmen der Studie). Da rhEPO lediglich einmal verabreicht wurde, war keine Kompensation zu erwarten. (Eindeutige Detektionsmethode.)

Mandin, Henry (BISp 980833740, 990337764)

Erythropoietin as possible substance for blood doping

(Erythropoietin als eine mögliche Blutdoping-Substanz)

In: Bellotti, P.; Benzi, G.; Ljungqvist, A. (eds.): IInd I.A.F. World Symposium on Doping

in Sport. International Athletic Foundation, Monte Carlo, 5-7 June 1989. Monte-Carlo: International Athletic Foundation, 1989. S. 13-30

Human EPO was first purified in 1977. In 1979 a radioimmunoassay for EPO was developed. Shortly thereafter recombinant human erythropoietin (rHu-EPO) was synthesized. Because the kidney is the primary source of EPO, renal failure (RF) results in a severe hypoproliferative anemia. The use of rHu-EPO in RF was obvious. After rHu-EPO was found to be non-toxic in animals, it was tested in humans with RF. After the original reports by Winearls and Esbach, other centers reported on the effects of rHu-EPO. All reports agreed that rHu-EPO is effective in correcting the anemia of RF. Until CES, there had been no double-blind, placebo controlled trial assessing the effect of rHu-EPO on the quality of life and exercise capacity of anemic hemodialysis patients. The authors' study revealed that rHu-EPO caused a clinically and statistically significant improvement in physical symptoms and exercise tolerance. Adverse effects were minimal. Of note, there was a rise in platelet count averaging $25 \times 10^9/L$. Some interesting parallels can be drawn between anemic renal patients and "anemic" athletes. Even though athletes may have normal amounts of rbc's, their increased plasma volume lowers the concentration of those cells and they appear to be "anemic". RF patients are anemic and have an expanded plasma volume secondary to their anemia. Maximal oxygen uptake (VO_{2max}) has been measured in such patients before and after rHu-EPO, and it increases 44% after therapy. VO_{2max} has also been measured in RF patients before and after training. A significant increase in VO_{2max} uptake was found, but the mechanism by which this was achieved can differ. Some patients behave like patients treated with rHu-EPO and increase total body arterio-venous oxygen difference because of higher arterial oxygen content achieved by increased hemoglobin levels; other patients increase total body arterio-venous oxygen difference by means of a decreased mixed venous oxygen content with no increase in hemoglobin content. One can only speculate on the response of an athlete to rHu-EPO. Verf.-Referat

Nissenson, A.R. (MEDLINE 89346453)

Recombinant human erythropoietin: impact on brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life

(Rekombinantes menschliches Erythropoietin: Auswirkungen auf Gehirn und kognitive Funktion, Belastungstoleranz, sexuelle Potenz und Lebensqualität)

Sem. in Nephrol., 9 (March 1989), 1 Suppl 2, S. 25-31

The clinical manifestations of uremia are only incompletely reversed by chronic hemodialysis. Signs and symptoms can include abnormalities in electrophysiologic indices, clinical mental status, and neuropsychological test performance, as well as decreases in exercise tolerance, sexual potency, and general quality of life. Though retention of uremic toxins is responsible for many of these symptom complexes, some may be caused, or substantially aggravated, by the anemia that almost invariably accompanies chronic renal failure. Treatment with recombinant human erythropoietin (r-HuEPO; EPOGEN [epoetin alfa], AMGEN Inc, Thousand Oaks, CA) increases hematocrit values and thus reduces the anemia, in turn improving brain and cognitive function, exercise tolerance, sexual potency, and quality of life. [References: 35]

Ohne Autor (SIRC S-21057)

Le dopage à l'érythropoïétine ou l'utilisation détournée des progrès thérapeutiques

(Doping mit Erythropoietin oder ein Nebeneinsatz des therapeutischen Fortschritts)

Rev. med. de Liege, Liege (Belgium), 53 (1998), 8, S. 499-502

Pekey, C. (SIRC 415420)

Amgen says EPO distribution is secure

(Amgen behauptet, die Verwendung von EPO sei sicher)

VeloNews, Boulder (Colo.), 26 (14 April 1997), 6, S. 100

Pena, N. (SIRC 273873)

Lethal injection: cycling's new wonder drug can kill you

(Tödliche Injektion: Die neue Wunderdroge des Radsports kann zum Tode führen)
Bicycling, Emmaus (Pa.), 32 (April 1991), 3, S. 80-81

Pfizinger, P. (SIRC S-17658)
EPO: illegal and deadly
(EPO: illegal und tödlich)
Running Times, Boston (November 1998), 253, S. 16

Rendic, S. (BISp 980531893)
Human recombinant erythropoietin (rhEPO) – physiology and biochemistry
(Humanes rekombinantes Erythropoietin (rhEPO) – Physiologie und Biochemie)
In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (5). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 15th Cologne Workshop on Dope Analysis 23rd to 28th February 1997. Köln: Sport & Buch Strauß, 1998. S. 191-208

Erythropoietin (EPO) is a glycoprotein hormone which is required for maintenance, proliferation and differentiation of the stem cells that produce erythrocytes. It is a member of cytokine family, a group of proteins involved in regulation of cell growth and differentiation. As with other cytokines, the activity of EPO is mediated by formation of extracellular complexes, which results in the transmission of a signal to the interior of the cell. In the case of EPO the level of the circulatory erythrocytes is regulated by stimulating the maturation of late erythroid progenitor cells into proerythroblasts. By this mechanism the hormone stimulates production of red blood cells. Administration of EPO increases reticulocyte counts, haemoglobin levels (from 15 to 54%) and haematocrit (from 17 to 60%) in a dose-proportional manner after intravenous administration. Interestingly, hematocrit (HCT) increased more rapidly after s.c. administration compared to patients who received EPO intravenously, and may last about two to six weeks. It has been reported that natural level of serum EPO increased after exercise but the mean hematocrit values were not changed significantly. Administration of EPO is associated with a significant decrease in serum ferritin (by 74%) which might be reversed with i.v. iron supplementation. Verf.-Referat

Sans, T.; Bofill, C.; Joven, J.; Cliville, X.; Simo, J.M.; Llobet, X.; Pero, A.; Galbany, J. (DKL Kreischa)
Effectiveness of very low doses of subcutaneous recombinant human erythropoietin in facilitating autologous blood donation before orthopedic surgery
(Die Wirksamkeit sehr geringer Dosen von subkutan verabreichtem Erthropoietin zur Erleichterung der autologen Blutspende vor orthopädischen Operationen)
Transfusion, 36 (1996), S. 822-826

Pharmakokinetische Daten suggerieren, daß niedrige Dosen von s.c. verabreichtem rhEPO für ein präoperatives Eigenblutprogramm effektiv sein könnten. Um dies zu überprüfen und um die Dosis für eine solche Anwendung zu optimieren, wurden 46 zur Operation anstehende Patienten in einer doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studie untersucht. Die Patienten erhielten rhEPO in verschiedenen Dosen (30, 60 oder 100 IU/kg KG s.c. 2mal pro Woche über einen Zeitraum von zwei Wochen). Abgesehen von den orthopädischen Beschwerden waren alle untersuchten Patienten in einem guten körperlichen Zustand (kein Übergewicht, geringes Hämoglobinlevel, keine Nieren- oder Leberfunktionsstörungen etc.). Lediglich bei der Gruppe die 100 IU/kg KG erhielt, unterschieden sich die Werte signifikant von der Placebo-Gruppe. 64 % der 100 IU-Gruppe konnten nach zwei Wochen vier Einheiten Blut zur Selbsttransfusion zur Verfügung stellen, jedoch nur 23 % der Placebo-Gruppe. Die Studie zeigt, dass sich erst ab einer verabreichten Dosis von 100 IU rhEPO/kg KG diese Methode zur "Selbsttransfusion" eignet. Dosen von ≤ 60 IU/kg KG sind ineffektiv um genügend Blutzellen zur Selbsttransfusion bereitzustellen. (Der Artikel enthält einen Hinweis auf die bei Sportlern verwendete rhEPO-Dosis.)

Souillard, A.; Audran, M.; Bressolle, F.; Jaussaud, P.; Gareau, R. (DKL Kreischa)

Pharmacokinetics and haematological parameters of recombinant human erythropoietin after subcutaneous administrations in horses
(Pharmakokinetik und hämatologische Parameter des rekombinanten menschlichen Erythropoietins nach subkutaner Verabreichung bei Pferden)
Biopharmaceutics & Drug Disposition, 17 (1990), S. 803-813

Es handelt sich um eine Untersuchung der Pharmakokinetik von rhEPO das subkutan Pferden verabreicht wurde. Dabei erhielten vier Pferde einzelne Dosen von 30 IU/kg und ein Pferd eine dreimalig wiederholte Dosis von 120 IU/kg in einem 48stündigen Intervall. In beiden Fällen wurde ein Einkomponenten-offenes Modell mit erster Ordnung der Verabreichung und des Abbaus angenommen. Bei den geringen Dosen von 30 IU/kg konnte keine Veränderung des Blutbildes festgestellt werden, während die mehrfache und hohe Dosis Einfluß auf die roten Blutkörperchen, den Hämoglobingehalt sowie den Hämatokritwert hatte.

Souillard, A.; Audran, M.; Bressolle, F.; Gareau, R.; Duvallet, A.; Chanal, J.L. (ISI: Web of Science)
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human erythropoietin in athletes. Blood sampling and doping control
(Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von rekombinantem menschlichen Erythropoietin bei Sportlern. Blutentnahme und Dopingkontrolle)
Br. J. Clin. Pharmacol., 42 (September 1996), 3, S. 355-364

(1) The pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin (rHuEpo) were initially determined in two healthy volunteers after a single subcutaneous dose (50 u/kg). Twenty subjects then received repeated subcutaneous administrations of high dose (200 u/kg) rHuEpo and 10 subjects received placebo. An immunoradiometric assay was used to measure the concentrations of erythropoietin (Epo) in serum and urine. (2) Serum Epo concentration-time profiles were best described by a one-compartment open model with zero-order input. The mean elimination half-life (\pm s) was 42.0 ± 34.2 h. Clearance, uncorrected for bioavailability, was $0.05 \pm 0.01/1h/kg$. Erythropoietin concentrations returned to normal values in serum and urine, 7 and 4 days after the last administration, respectively. (3) The recombinant hormone was well tolerated. Significant changes in reticulocytes and red blood cells, haemoglobin concentrations and haematocrit were observed after administration of rHuEpo. In the control group, these parameters remained unchanged. (4) The change in reticulocytes was used as an index of the therapeutic effect of rHuEpo. The concentration-effect relationship was best described by an exponential model. (5) These data show the limitations of the measurement of Epo concentrations in blood and urine samples, collected in athletes during competition, for antidoping control. Epo doping can be detected only during or within 4 to 7 days of ending, a course of rHuEpo.

Verbrugge, D.J.; Goodnough, L.T. (ISI: Web of Science)
The effect of recombinant-human-erythropoietin treatment on the endurance of Spraguey Dawley rats
(Die Auswirkung einer Behandlung mit rekombinantem menschlichen Erythropoietin auf die Ausdauer von Spraguey Dawley Ratten)
Scand. J. Clin. Lab. Invest., 54 (February 1994), 1, S. 55-59

Mild increases in haematocrit (Hct) have been shown to enhance aerobic performance, but the effects of more severe increases have not been studied. Recombinant human erythropoietin (rHuEPO), which can cause substantial increases in haematocrit, was used to study the effects of induced severe polycythemia on aerobic endurance performance. Sixteen Sprague-Dawley rats were aerobically trained on motorized running wheels. After 5 weeks, the baseline aerobic endurance of each animal was determined by measuring the running time to exhaustion (RTE). Then each rat was randomly assigned to an experimental group (EXP) which received 600 U/kg rHuEPO every 3 days, or a placebo group (PLC). Haematocrit and animal mass were monitored for 3 weeks while training and treatment continued, and then the RTE was determined a

second time. Results indicated that the rats in the treatment group had a significantly higher Hct (62.2% vs. PLC value of 47.3%, $p < 0.001$), but did not have a different RTE (75 min vs. PLC value of 73 min, $p > 0.05$) when compared to the placebo group. The change in the Hct compared to the change in RTE for each animal showed an inverse relationship ($r = -0.8212$), indicating that greater increases in rHuEPO induced polycythemia resulted in a decreased performance level. It is concluded that rHuEPO-induced severe polycythemia was not accompanied by an increase in aerobic endurance in this animal model.

Yang, S.M.; Wang, X.B.; Fang, Z.L.; Wang, S.; Qin, Y.; Yi, M.Q.; Gao, H.; Xu, B.H.; Zhou, L.L.; Zeng, F.X.; Guo, J.J.; Yang, Z.Y.; Deng, J.; Xie, M.H.; Zhang, C.J. (BISp 980531845)

Observation on hematology and biochemistry of six Chinese following rhEPO administration

(Hämatologische und biochemische Beobachtung von sechs Chinesen nach Verabreichung von rekombinantem menschlichem Erythropoietin)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (5). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 15th Cologne Workshop on Dope Analysis 23rd to 28th February 1997. Köln: Sport & Buch Strauß, 1998. S. 215-221

Six male volunteers (age 19 to 23) were subcutaneously administered by rhEPO with a dosage of 30 IU/kg bwt, three times a week for 4 weeks. The observation was made on 6 hematological (RBC, HGB, HCT, MCV, MCH and MCHC) and 2 biochemical indices (Epo, TfR) following the administration. Compared with 4 individuals in control group (age 19 to 23) RBC, HGB and HCT were elevated by the injection (4.65 ± 0.33 vs 5.07 ± 0.38 t/l, 134.50 ± 8.2 vs 150.10 ± 10.1 g/l, $41.76 \pm 1.93\%$ vs $46.42 \pm 2.83\%$; $P < 0.05$). The serum concentrations of TfR and EPO were found significantly increased following the multiple injections of rhEPO (3.42 ± 0.60 ug/ml vs 4.56 ± 0.88 ug/ml, 9.96 ± 8.30 mIU/ml vs 19.94 ± 10.50 mIU/ml; $P < 0.05$). Verf.-Referat

3. Artikel zum Erythropoietin-Nachweis

Badia, R.; De La Torre, R.; Segura, J. (SIRC 312718)

Erythropoietin: potential abuse in sport and possible methods for its detection (Erythropoietin: möglicher Missbrauch im Sport und mögliche Methoden des Nachweises)

Biologica et Clinica Hematologica, 14 (1992), 3, S. 177-184

Berglund, B.; Hemmingsson, P.; Birgegard, G. (BISp 870529827)

Detection of autologous blood transfusions in cross-country skiers (Der Nachweis autologer Bluttransfusionen bei Skilangläufern)

Int. J. of Sports Med., Stuttgart, 8 (1987), 2, S. 66-70

Transfusion of autologous blood (blood doping) has been used by athletes to improve performance in sports events. This practice has been banned by the International Ski Federation (FIS) and the International Olympic Committee (IOC). So far, no reliable method for detection of blood doping has been available. In the present study, a group of six elite cross-country skiers, who were phlebotomized and retransfused with 1350 ml of blood 4 weeks later, was compared with a control group ($n = 7$) in whom no blood doping was performed. The blood was stored at $+4^{\circ}$ C for 4 weeks. Hemoglobin increased by 7.9 from the prephlebotomy level and by 14 from the preinfusion level. The reinfusion of blood caused a 60 reduction in serum erythropoietin in 24 h and a sharp increase in serum iron and bilirubin after a test race performed on the day of reinfusion. It is therefore concluded that a combination of measurements of hemoglobin and bilirubin, iron, and erythropoietin in serum could detect 50 of the blood-doped athletes by a single test sample during the 1st week after reinfusion. If two test

samples were used, an increase in Hb of more than 50, and a decrease in serum erythropoietin by more than 50, would be discussed in 50 of the blood-doped athletes throughout the first 2 weeks after reinfusion and without implicating any of the controls. Verf.-Referat

Berglund, Bo (BISp)

Erythropoietin as possible substance for blood doping
(Erythropoietin als eine mögliche Blutdoping-Substanz)

In: Bellotti, P.; Benzi, G.; Ljungqvist, A. (eds.): Official Proceedings of the International Athletic Foundation World Symposium on Doping in Sport, Florence, 10-12 May, 1987. Monte-Carlo: International Athletic Foundation, 1988. S. 81-87

This study deals mainly with transfusions and storing of blood and with methods for detection of heterologous transfusions or homologous ones. At present, there are indications that blood doping (refrigerator stored blood) can be detected in about 50% of blood doped athletes throughout the first two weeks. The suggested method is based on analysis of two blood samples taken at an interval of a minimum of 1-2 weeks. However, further studies are needed in other groups of athletes and with other blood doping methods before blood tests in connection with sports events can be used unequivocally to connect an athlete to blood doping.

Berglund, Bo (BISp 880707831)

Development of techniques for the detection of blood doping in sport
(Die Entwicklung von Techniken zur Feststellung des Blut dopings im Sport)
Sports Med., Auckland, 5 (1988), 2, S. 127-135

For the detection of blood doping in an individual, several factors must be considered. Blood samples are required and must be taken after a resting period of at least 12 hours. Due to considerable variation within the normal population, a single parameter alone cannot detect blood doping, and therefore an algorithm based on alteration of 2 or more parameters (increase in haemoglobin and serum iron and bilirubin, decrease in serum erythropoietin) is necessary. At present there are indications that blood doping (refrigerator-stored blood) can be detected in about 50 of blood doped athletes throughout the first 2 weeks. The suggested method is based on analysis of difference in haemoglobin and serum erythropoietin levels between 2 blood samples taken with a minimal interval of 1 to 2 weeks. It is imperative that further studies employing the suggested method, or newly developed ones, be undertaken to examine other types of athletes and those using other blood doping procedures. Only after such investigations are performed can blood tests in connection with sports events be used unequivocally to link an athlete to blood doping. Verf.-Referat

Birkeland, K.I.; Donike, M.; Ljungqvist, A.; Fagerhol, M.; Jensen, J.; Hemmersbach, P.; Oftebro, H.; Haug, E. (BISp 970222900)

Blood sampling in doping control – first experiences from regular testing in athletics
(Blutentnahmen im Rahmen der Dopingkontrolle – erste Erfahrungen mit regelmäßigen Dopingtests in der Leichtathletik)

Int. J. of Sports Med., Stuttgart, 18 (1997), 1, S. 8-12

The results from blood sampling taken for the first time during doping control in athletics are reported. The study includes samples from 99 athletes tested during IAAF-meetings in 1993-94. Blood doping with allogenic blood was not detected. The distribution of haemoglobin levels in athletes did not differ markedly from that found in controls. Erythropoietin (EPO) values were markedly lower in athletes than in controls, and 58% had EPO lower than the detection limit for the assay. This may be due to high-altitude residence prior to testing. Measurements of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor 1 did not suggest GH-misuse in any athlete tested. One third of the male athletes had testosterone levels that were lower than the normal reference interval. This may at least partly be due to the combination of sampling at night and after strenuous exercise. One female athlete was found to have a grossly elevated

testosterone level. In conclusion, the present results show the importance of taking into account the special circumstances during sampling when interpreting results from blood testing in athletes. Future research should focus on developing more sensitive and specific tests to detect doping with endogenous substances such as GH and EPO. Verf.-Referat

Birkeland, K.I.; Fiskum, K.; Bjerke, B.; Haug, E.; Hemmersbach, P. (BISp)
Physiological and non-physiological variations in serum levels of soluble transferrin receptor – implications for use as indicator of doping with rhEPO
(Physiologische und nicht-physiologische Schwankungen der Serumkonzentrationen von löslichem Transferrinrezeptor – Konsequenzen für den Einsatz als Indikator des Dopings mit rhEPO)
In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (7). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 17th Cologne Workshop on Dope Analysis 14th to 19th March 1999. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 289-290

Administration of recombinant erythropoietin (rhEPO) to healthy athletes increases levels of soluble transferrin receptors (sTfR) significantly due to the effect of rhEPO on erythropoiesis. In search for indirect markers of doping with rhEPO, sTfR is therefore a possible candidate. However, in the present study the authors found that the use of sTfR alone is not sufficiently specific as a marker for doping with rhEPO, mainly because training at high altitude might increase serum levels of sTfR to a similar degree as doping with moderate doses of rhEPO.

Birkeland, K.I.; Hemmersbach, P. (BISp 990941743)
The future of doping control in athletes – Issues related to blood sampling
(Die Zukunft der Dopingkontrolle bei Sportlern – Aspekte im Zusammenhang mit Blutentnahmen)
Sports Med., Auckland, 28 (1999), 1, S. 25-33

When current antidoping programmes were developed, the most frequently used doping agents were xenobiotics, such as stimulants and anabolic steroids, that are readily detectable in urine with the use of gas chromatography and mass spectrometry. As control of traditional doping agents became effective, some athletes turned to other means to improve performance, including blood doping and the application of recombinant peptide hormones such as erythropoietin and growth hormone. Doping with these agents is not easily detected in urine samples, and therefore new strategies must be developed as a supplement to those already in use. Such strategies will probably include analysing blood samples, as several of the most promising methods that are able to detect modern doping agents use blood as the analytical matrix. Non-autologous blood doping results in an admixture of self and foreign red blood cells that can be detected in a blood sample with the methods available. Methods to indicate doping with erythropoietin include the indirect finding of an elevated level of soluble transferrin receptor in serum, or a direct demonstration of a shift from the normal to an abnormal spectrum of erythropoietin isoforms. To indicate doping with growth hormone, a set of serum parameters including insulin growth factors and their binding proteins are under investigation as indirect evidence. A direct method using isotopic differences between endogenous and recombinant growth hormones is being investigated. A similar method has been established to detect the administration of testosterone esters. Several legal and ethical questions must be solved before blood sampling can become a part of routine doping control, but the major ethical question is whether sport can continue as today without proper methods to detect many modern doping agents.

Breidbach, A.; Schänzer, W. (BISp 980531844)
Fast and accurate determination of urinary human erythropoietin with Nichols Institute Diagnostics chemiluminescence immunoassay for erythropoietin after gelfiltration
(Schnelle und präzise Bestimmung des menschlichen Erythropoietins im Urin mit Hilfe des NID-Chemilumineszenz-Immunoassays für Erythropoietin nach Gelfiltration)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (5). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 15th Cologne Workshop on Dope Analysis 23rd to 28th February 1997. Köln: Sport & Buch Strauß, 1998. S. 209-214

As in routine doping control the volume of a urine sample is limited and high numbers of samples have to be tested within a limited period of time, a method for the determination of urinary EPO has to be fast and use only a small volume of urine. Here the authors present a fast and accurate method for the direct determination of EPO in urine using gelfiltration as a clean-up step with 2,0 mL of urine and a cycle time for one sample of ca. 5 min. NID's chemiluminometric immunoassay is used for quantification with an incubation time of 15 h. This method is not only interesting for the detection of EPO misuse but also for the determination of excreted EPO in pharmacological studies.
Verf.-Referat

Breidbach, A.; Schänzer, W. (BISp)

Individual reference ranges for serum erythropoietin (sEPO) – a possible approach to detect misuse

(Individuelle Referenzbereiche für Serum-Erythropoietin (sEPO) – eine mögliche Methode zum Nachweis des Missbrauchs)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (6). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 16th Cologne Workshop on Dope Analysis 15rd to 20th March 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 301-310

Erythropoietine (EPO) is a sialoglycoprotein with 165 AA, three N-linked glycans and one O-linked glycan, which promotes the formation of red blood cells and therefore influences the oxygen carrying capacity of blood. This makes recombinant human erythropoietine (rhEPO) a potential doping agent for endurance athletes. Available as a recombinant, Chinese hamster ovary (CHO) cell expressed product since 1988, the IOC put recombinant human erythropoietine on its "list of banned substances" in 1990. Up to this time there has been no established method to control this ban, and therefore athletes can misuse rhEPO without having to fear sanctions. A possible approach to detect a misuse is the establishment of reference ranges. Aus der Einleitung

Bressolle, F.; Audran, M.; Gareau, R.; Baynes, R.D.; Guidicelli, C.; Gomeni, R. (SIRC 481857; ISI: Web of Science)

Population pharmacodynamics for monitoring epoetin in athletes

(Populations-Pharmakodynamik zur Kontrolle des Epoetins bei Sportlern)

Clin. Drug Invest., Auckland, 14 (1997), 3, S. 233-242

Epoetin (recombinant human erythropoietin) is used by some endurance athletes to increase oxygen transport and aerobic power in an attempt to improve endurance capacity and recovery during training and competition. Although currently on the list of banned substances issued by the medical commission of the International Olympic Committee, the use of epoetin as an ergogenic agent remains uncontrollable using classical analytical techniques. In the present paper, after subcutaneous administration of repeated high doses (200 units/kg), the pharmacokinetics of epoetin were evaluated in 18 athletes. The mean elimination half-life was 42.0 hours. The total clearance/bioavailability (F) and the volume of distribution/F averaged 0.05 L/h/kg and 2.95 L/kg, respectively. Significant changes in ferritin (fr), soluble transferrin receptor (sTfR) and ratio (sTfR/fr) were observed after administration. A population sigmoidal asymptotic maximum expected effect concentration (e(max)) model has been developed to assess and quantify the relationship between the changes in sTfR, fr and the ratio sTfR/fr secondary to the repeated administration of epoetin. The mean population parameters were as follows: e(max): 12.6 mg/L, 44.9 μ g/L and 2313.5; the concentration producing 50% of the e(max)(C-50): 18.3, 18.1 and 37.7 IU/L; the sigmoidicity factor (γ): 2.96, 4.17 and 5.15; and keo (rate constant of transfer between central and the effect compartment): 1.29×10^{-3} , 7.14×10^{-3} and 3.47×10^{-3}

3/h for the 3 markers, respectively. Moreover, in this paper, we propose an appropriate statistical methodology based on the measurement of sTfR, fr and sTfR/fr from blood samples to decide if the observed values of these markers could be related, at a given probability risk, to the administration of epoetin. Values greater than 10 mg/L for sTfR and 403 for sTfR/fr indicate a probable intake of epoetin. Because of the large interindividual variability of fr, it has not been possible to define a threshold value for this parameter. The sTfR seems to be the most effective marker in doping control. An increased haematocrit with concomitant changes in sTfR and sTfR/fr values seems to supply a valuable diagnostic tool that avoids false-positive doping and allows the identification of epoetin abusers. Blood samples could be collected using capillary blood from the fingertip or earflap. These controls could be carried out during training because they are easy to perform and do not add substantially to total screening costs. At present, this is the only tool available for detecting epoetin abusers during competition.

Bressolle, F.; Audran, M.; Gareau, R.; Pham, T.N.; Gomeni, R. (SIRC S-21036)
Comparison of a direct and indirect population pharmacodynamic model: application to recombinant human erythropoietin in athletes
(Ein Vergleich eines direkten mit einem indirekten Populations-Pharmakodynamik-Modell: Anwendung auf rekombinantes menschliches Erythropoietin bei Sportlern)
J. of Pharmacokinetics & Biopharmaceutics, New York, 25 (1997), 3, S. 263-275

Brisson, G.R.; Gareau, R.; Ayotte, C. (BISp)
Induced haemostatic shift: a possible tool for EPO detection
(Induzierte hämostatische Verschiebung: eine mögliche Methode zum EPO-Nachweis)
In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (6). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 16th Cologne Workshop on Dope Analysis 15rd to 20th March 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 185-190

The apparent perfect homology of EPO with its natural counterpart, its short plasma half-life, and the delayed clinical manifestation of its effects has made this engineered molecule a doping agent of choice and a real challenge to antidoping laboratories. The approach described in this article is based on reports that EPO could possibly influence blood homeostasis and, more specifically, the haemostatic equilibrium. Research shows that in a sports medicine context the presence of increased amounts of fibrin degradation products in urine specimens could become a valuable probe to detect the illicit use of endurance-improving erythropoietine molecules by cheating athletes.

Browne, A.; Lachance, V.; Pipe, A. (ISI: Web of Science)
The ethics of blood testing as an element of doping control in sport
(Die Ethik von Bluttests als Element der Dopingkontrolle im Sport)
Med. Sci. Sports Exerc., Indianapolis (Ind.), 31 (April 1999), 4, S. 497-501

Sport authorities continue to confront a variety of perplexing issues as they attempt to address effectively and efficiently the problems posed by doping. The emergence of the phenomena of blood doping and the administration of erythropoietin have added to the challenges faced by doping control authorities. Some sport organizations have introduced blood tests in an attempt to deal with these issues despite the absence of any effective test for the detection of the administration of homologous blood products or erythropoietin. A number of ethical issues are raised by such developments. Even in the presence of an effective test it is suggested that the decision to implement a specific testing approach can be reached by considering the wishes of a hypothetical "Fair Competitor" and an analysis of the costs involved. In this respect the Fair Competitor assumes in the sport community the role that the "reasonable person" occupies in law, permitting an analysis of a proposed course of action. In making any decision regarding the implementation of any test, a Fair Competitor would be guided by considerations of the postulated advantage and incidence of a doping technique, the likelihood of false positive and negative results, the risk of unwanted consequences of a testing process, and a concern that a specific test not accelerate the likelihood of the use of other doping

methods. This approach is applied to a consideration of the appropriateness of blood testing in sport. It is concluded, using such an analysis, that in their present state of development, blood tests should not be implemented. It is recognized that certain sport authorities currently use blood tests to exclude competitors whose blood values exceed certain predetermined levels on the grounds of concerns regarding health and safety. Screening of this kind is beyond the purview of this discussion.

Casoni, I.; Ricci, G.; Ballarin, E.; Borsetto, C.; Grazi, G.; Guglielmini, C.; Manfredini, F.; Mazzoni, G.; Patracchini, M.; De Paoli Vitali, E.; Rigolin, F.; Bartalotta, S.; Franze, G.P.; Masotti, M.; Conconi, F. (BISp 9311068139)
Hematological indices of erythropoietin administration in athletes
(Hämatologische Anzeichen für die Einnahme von Erythropoietin bei Sportlern)
Int. J. of Sports Med., Stuttgart, 14 (1993), 6, S. 307-311

Recombinant human erythropoietin (EPO) is thought to be used by athletes in aerobic sports for the purpose of increasing oxygen transport and aerobic power. In an attempt of identify EPO administration, we have studied the peripheral blood of 20 subjects practising sports at an amateur level. Automated cytometry was performed on blood samples before and during 45 d of EPO treatment. The same hematological indices were determined for a control population that consisted of 240 elite athletes from various sports. As expected following EPO treatment, RBC, (Hb) and Hct increased significantly (+ 8, 6.3 and 11, respectively). A significant increase in reticulocyte count was also observed. In addition automated erythrocyte analysis showed a significant increase in cells with a volume > 120 fl and hemoglobin content (HC) < 28 pg (hypochromic macrocytes, or MacroHypo): 0.06 ± 0.09 before EPO, 0.48 ± 0.63 after EPO. EPO-treated subjects differed from controls in having higher values for Hct, mean corpuscular volume (MCV), Macro and MacroHypo. To investigate the possibility of using such variations in blood parameters to identify EPO treatment, individual values for Hct, MVC, Macro and MacroHypo for treated subjects and controls were plotted. Using the percentages of MacroHypo, a cut-off value surpassed in approximately 50 of the treated subjects and in none of the controls was established. Presence of circulating MacroHypo in percentages not found in untreated athletes could be employed as an indirect indicator of EPO misuse. Verf.-Referat

Chrostowski, Krzysztof (BISp 9505076410)
Czy mozna wykryc doping erytropoetyna?
(Ist Erythropoietin-Doping nachweisbar?)
Sport wyczynowy, Warszawa, 32 (1994), 11-12, S. 81-82

Der Effekt durch die Einnahme von Erythropoietin soll spätestens nach drei Tagen eintreten und bis zu vier Wochen andauern. Ein Nachweis soll nach Ansicht des Autors möglich sein, wenn man den Mechanismus der Wirkung von Erythropoietin auf den menschlichen Organismus und die Nebenwirkungen kennt und eine Blutprobe nimmt, die Veränderungen der hämatologischen Parameter, das gewaltige Ansteigen des Hämatokrits, der Konzentration des Hämoglobins und der Zahl der Retikulozyten als Indikatoren berücksichtigt. Ein charakteristisches Symptom für die Wirkung von Erythropoietin soll gleichfalls das Auftreten von zahlreichen roten Blutkörperchen bei einer niedrigen Hämoglobinkonzentration sein. Verf. ist der Meinung, dass die Erstellung einer Testreihe zum Nachweis, ob ein Athlet dieses Präparat genommen hat oder nicht, möglich ist. Die damit im Zusammenhang stehende Blutentnahme erfordere aber weitgehende Änderungen in den bestehenden Vorschriften für die Dopingkontrolle.
Schnürer

Conconi, F. (SIRC 369065)
Est-il possible de déceler la prise d'érythropoïétine en sport?
(Ist es möglich, die Einnahme von Erythropoietin im Sport nachzuweisen?)
Message olympique/Olympic Message, Lausanne, 40 (décembre/December 1994), S. 48-50

Conconi, F.; Casoni, I.; Manfredini, F.; Mazzoni, G.; Grazi, G.; Guglielmini, C.; Ballarin, E.; Borsetto, C.; Buzzoni, D.; Guerra, G.; Ricci, G.; Dapporto, M.; Rigolin, F. (BISp) Detection of erythropoietin administration in sports (Nachweis der Einnahme von Erythropoietin im Sport)
In: Hemmersbach, P.; Birkeland, K.I. (eds.): Blood samples in doping control: proceedings of the Second International Symposium on Drugs in Sports. Towards the use of blood samples in doping control Oslo: Pensumtjeneste (On Demand Publishing), 1994. S. 133-140

The study shows that both the increased percentage of circulating red cells with a volume >120 fl and with hemoglobin content <28 pg (MacroHypo) and the increased concentration of transferrin receptor following EPO treatment could be employed as an indirect indicator of EPO misuse in sports. However, only after the treated population and the control population have been greatly expanded and the study has been broadened to include races other than Caucasian, these results will be useful for the identification of EPO misuse.

Deacon, J.; Gains, P. (SIRC 410933)
A phantom killer: doctors target a new performance-enhancing drug
(Ein Phantom-Killer: Ärzte beschäftigen sich mit einer neuen leistungssteigernden Substanz im Sport)
Maclean's, Toronto, 108 (27 November 1995), 48, S. 58

The authors discuss the as yet untestable drug called EPO, a bioengineered form of a hormone called erythropoietin. This drug was used by the Dutch cyclist Johannes Draaijer, who died suddenly in 1990. Two scientists from Montreal's National Institute for Scientific Research claim they have developed a test to detect this drug and plan to submit their test for approval from the International Olympic Committee's Medical Commission.

Emslie, Kerry R.; Howe, Chris; Trout, Graham (BISp)
Measurement of urinary erythropoietin levels in athletes
(Messung der Urin-Erythropoietin-Konzentration bei Sportlern)
In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (7). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 17th Cologne Workshop on Dope Analysis 14th to 19th March 1999. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 291-299

Two approaches have been used to develop tests for detecting EPO abuse in athletes. The first involves the measurement of indirect markers, such as the concentration of soluble transferrin receptor, which change as a result of EPO administration. The second approach aims to develop a method which would distinguish recombinant EPO from the endogenous, naturally-occurring form. Whilst the amino acid backbone in the endogenous and recombinant forms of EPO are identical, there are subtle differences in the glycosylation pattern of the protein when produced by recombinant technology. These differences in the glycosylation pattern form the basis for studies aimed at distinguishing endogenous EPO from recombinant EPO. Methods for directly measuring recombinant EPO will require a significant amount of the protein. Whilst serum has a higher concentration of EPO than urine, much larger volumes of urine can be obtained and, in addition, only two sports, cycling and skiing, currently collect blood samples from athletes. For these reasons, an assay for measuring EPO in urine was developed. As there is little information available on urinary EPO levels in athletes, a study was also undertaken on a large number of athletes in order to establish reference intervals. The data was used to determine if variables such as sex of athlete, type of sport, urinary pH and specific gravity of urine influence the levels recorded. Aus der Einleitung

Ferstle, J. (SIRC 414090)
EPO testing provides glimpse of possible new drug testing protocols: blood testing remains controversial

(EPO-Kontrollen lassen neue Doping-Testprotokolle erkennen: Bluttests bleiben weiterhin kontrovers)
Road Race Managem., Arlington (Va.) (March 1997), 177, S. 6

Gall, S.L. (SIRC 282339)
Deterring rEPO use in athletes
(Die Abschreckung des rEPO-Einsatzes bei Sportlern)
Physician & Sports Med., New York, 19 (August 1991), 8, S. 17

Gareau, R.; Brisson, G.R.; Ayotte, C.; Audran, M.; Chanal, J.L. (BISp)
A possible approach to erythropoietin doping detection
(Eine mögliche Methode des Nachweises von Doping mit Erythropoietin)
In: Hemmersbach, P.; Birkeland, K.I. (eds.): Blood samples in doping control: proceedings of the Second International Symposium on Drugs in Sports. Towards the use of blood samples in doping control Oslo: Pensumtjeneste (On Demand Publishing), 1994. S. 141-151

Different factors favour a negative answer to the question whether detection of EPO doping is possible through the sole measurement of blood EPO levels: 1. The almost perfect homology between endogenous and rHEPO, 2. the short circulating $\frac{1}{2}$ -life (about 5 to 6 hours) of the molecule, 3. the late manifestation of its effects (about 3 days). However, EPO misusers could be detected by measuring the following variables: 1. Haematocrit: A significant and abnormal increase in haematocrit values could be of some value in EPO detection, since a rise in pO₂ implies a rise in the carrier haemoglobin molecules which is necessarily reflected in the haematocrit values. 2. Transferrin soluble receptors (Tfr): When erythropoiesis is stimulated by EPO, the erythroblastic cells will mature into erythrocytes. Erythroid precursor cells are equipped with surface receptors that bind the iron-rich blood transferrin proteins to transfer the iron molecules from the transferrin to the porphyrin core of the haemoglobin being synthesized into the red blood cell precursor cells. With the maturation of the latter cells, and once the haemoglobin molecules have been synthesized, the surface receptors are no longer needed and fragments of these receptors are released into the circulation. Quantification of these solubilized proteins, called transferrin soluble receptors (Tfr), could thus provide an indication of an EPO administration since they indirectly reflect the effect of EPO on the erythroid line. 3. Fibrin and fibrinogen degradation products: Since blood sampling is not a routine manoeuvre in anti-doping procedures, deterring EPO probes should not underestimate the urine matrix as a potential milieu for detection of EPO misuse. The impact of an EPO treatment on the blood coagulation system, more specifically, the urinary excretion products resulting from lysis of fibrin and/or fibrinogen proteins, should therefore be assessed, too.

Gareau, R.; Brisson, G.R.; Ayotte, C.; Dube, J.; Caron, C. (SIRC 316153)
Erythropoietin doping in athletes: possible detection through measurement of fibrinolytic products (letter)
(Erythropoietin-Doping bei Sportlern: ein möglicher Nachweis durch die Messung fibrinolytischer Produkte (Brief))
Thrombosis & Haemostasis, Stuttgart, 68 (5 October 1992), 4, S. 481-482

Gareau, R.; Brisson, G.R.; Ayotte, C.; Gagnon, M.G.; Audran, M. (SIRC 348026)
Total fibrin and fibrinogen degradation products in urine: a possible probe to detect illicit users of the physical performance-enhancer erythropoietin?
(Gesamt-Fibrin- und Fibrinogen-Zerfallsprodukte im Urin: eine mögliche Untersuchung zur Überführung von Sportlern, die unerlaubt die leistungssteigernde Substanz Erythropoietin zugeführt haben?)
Trois Rivières: Université de Quebec, Montreal, 1994. 20 |

Gareau, R.; Brisson, G.R.; Chenard, C.; Gagnon, M.G.; Audran, M. (SIRC 383735)
Total fibrin and fibrinogen degradation products in urine: a possible probe to detect illicit users of the physical-performance enhancer erythropoietin?

(Gesamt-Fibrin- und Fibrinogen-Abbauprodukte im Urin: eine mögliche Untersuchung zur Überführung von Sportlern, die unerlaubt die leistungssteigernde Substanz Erythropoietin zugeführt haben?)
Hormone Res., Basel, 44 (1995), 4, S. 189-192

Erythropoietin (EPO) represents for some athletes the ultimate tool to gain an edge over their peer competitors, Underground information indicates that its usage is spreading at an epidemic pace since no analytical technique is yet available to detect its utilization. In this article observations obtained from analysis of urine specimens collected from top-level athletes after international-calibre competitions are reported. Possible EPO misuse was evaluated by the measurement of urine total degradation products (TDPs), excretory fragments attributed by Sakakibara et al. to the fibrinolytic action of EPO. Markedly elevated urine TDP levels were measured in more than 13% of the 76 top-level athletes evaluated in this study, Analyses of urine specimens from a control hockey player group and from out-of-competition resting subjects indicate that the urine TDP content is not significantly influenced by exercise per se. Solid confirmation of TDP measurement as a sound probe to detect illicit EPO users should come from controlled studies with concomitant administration of EPO.

Gareau, R.; Brisson, G.R.; Chenard, C.; Gagnon, M.G.; Richalet, J.P.; Audran, M. (SIRC 397787)
Discrimination possible entre entraînement en altitude et dopage à l'érythropoïétine (Zwischen Höhenttraining und Erythropoietin-Doping kann man unterscheiden)
Sci. & Sports, Paris, 10 (1995), 2, S. 81-82

Gareau, R.; Gagnon, M.G.; Thellend, C.; Chenard, C.; Audran, M.; Chanal, J.L.; Ayotte, C.; Brisson, G.R. (DKL Kreischau)
Transferrin soluble receptor: a possible probe for detection of erythropoietin abuse by athletes
(Löslicher Transferrinrezeptor: eine mögliche Untersuchung zum Nachweis des Erythropoietin-Missbrauchs durch Sportler)
Horm. & metabol. Res., Stuttgart, 26 (1994), S. 311-312

Vergleich von Sportlern, Hämodialyse-Patienten ohne und mit Verabreichung von rhEPO. Bei allen Personen wurde der Hämatokritwert sowie der Gehalt an Epo und löslichem Transferrin-Rezeptor bestimmt. Bei allen Patienten lagen die Hämatokritwerte unter den Normalwerten, während der Epo-Gehalt bei allen Personen ohne rhEPO-Zugabe vergleichbar war. Der Gehalt an löslichem Transferrin-Rezeptor war hingegen bei den Patienten mit Epo-Zugabe am höchsten und unterschied sich um etwa 50 % von allen anderen untersuchten Gruppen.

Gareau, R.; Gagnon, M.G.; Thellend, C.; Chenard, C.; Audran, M.; Chanal, J.L.; Ayotte, C.; Brisson, G.R. (SIRC 357202)
Transferrin soluble receptor: a possible probe for detection of erythropoietin abuse by athletes
(Löslicher Transferrinrezeptor: eine mögliche Untersuchung zum Nachweis des Erythropoietin-Missbrauchs durch Sportler)
Hormone & Metabol. Res., Stuttgart, 26 (1994), 6, S. 311-312

Hartmann, Ulrich; Grabow, V.; Mader, A.; Mester, J. (BISp)
Kann mit Hilfe der Bestimmung von Hämatokrit und Hämoglobin die Substitution von Erythropoietin nachgewiesen werden?
In: Hartmann, Ulrich; Kilzer, Rolf M. (Red.): Quo-vadis Rudern? Rudersymposium anlässlich der Ruderweltmeisterschaft Köln 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 95-106 = Berichte und Materialien des Bundesinstituts für Sportwissenschaft; 1999, Bd. 11

Gegenstand dieser Studie ist die Darstellung des natürlichen Verhaltens von Hämoglobin (HB) und Hämatokrit (HK) ohne den Einfluss der Substitution von

Erythropoietin (EPO). Die Probanden rekrutierten sich aus 303 Eliteathleten aus den Sportarten Rudern und Leichtathletik. Die Bestimmung von HB und HK erfolgte sowohl zu Beginn leistungsdiagnostischer Routineuntersuchungen im Labor als auch im Rahmen trainingsbegleitender Maßnahmen während z.T. mehrwöchiger Trainingsaufenthalte. Die Ergebnisse zeigen, dass die Mittel-, Maximal- und Minimalwerte sowohl für HB als auch HK erheblich sind. Es liegt eine hohe Individualität und Intraindividualität vor. Die ermittelten Werte liegen z.T. erheblich außerhalb der durch die internationalen Fachverbände festgelegten Grenzwerte (Fédération Internationale de Ski (FIS): 16,5g% HB (Frauen), 18,5g% HB (Männer); Union Cycliste Internationale (UCI): 50,0 Vol% HK (Männer)). Das Verhalten von HB und HK kann schon durch den Einfluss einer moderaten (Ausdauer)Belastung erheblich beeinflusst werden. Fazit: Da die natürlicherweise vorkommenden Werte schon erheblich oberhalb der durch die internationalen Fachverbände festgelegten Grenzwerte liegen, erscheint die Wahl der Grenzwerte für den Nachweis einer Erythropoietinsubstitution unrealistisch.

Hemmersbach, P.; Stray-Gundersen, J.; Hallén, J.; Haug, E.; Bahr, R.; Birkeland, K.I. (BISp)

The effects of supraphysiological doses of erythropoietin in healthy young men
(Die Auswirkungen physiologisch überhöhter Erythropoietin-Dosierungen bei gesunden, jungen Männern)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (6). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 16th Cologne Workshop on Dope Analysis 15rd to 20th March 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 311-312

The authors assessed the possibility to use serum levels of soluble transferrin receptor (sTfR) as a marker of doping with rhEPO by performing a double blind, placebo-controlled study with the administration of 5000 U of rhEPO or placebo three times weekly for four weeks to 20 healthy male athletes. Results: Serum levels of sTfR might be used as an indirect marker of supranormal erythropoiesis during and one week after the administration of rhEPO. Maximal oxygen consumption and time to exhaustion were enhanced for three weeks post treatment. Hence there was a two week "open window" where athletic performance was enhanced, but in which this indirect marker of rhEPO doing was negative.

Keegan, P. (SIRC 456756)

These guys may be on EPO. Does anyone care? Despite the promise of an effective new drug test, the USOC drags its heels

(Es kann sein, dass diese Kerle EPO eingenommen haben. Kümmert das einen? Trotz des Versprechens eines effektiven neuen Dopingtests lässt das Olympische Komitee der USA sich Zeit)

Outside, Santa Fe (N.M.), 23 (April 1998), 4, S. 26-28

Magnani, M.; Corsi, D.; Bianchi, M.; Paiardini, M.; Galluzzi, L.; Parisi, A.; Pigozzi, F. (MEDLINE 99373589)

Monitoring erythropoietin abuse in athletes (letter)

(Kontrolle des Erythropoietin-Missbrauchs von Sportlern (Brief))

Brit. J. of Haematology, 106 (July 1999), 1, S. 260-261

Dieser "Brief" behandelt die 1996 von Gareau in Nature vorgestellte Methode der Kombination von löslichen Transferrinrezeptor mit Ferritin. Dazu wurde 3 Sportlergruppen Epo verabreicht, einmal (Gruppe A) 200 U/kg KG an den Tagen 0, 2, 4, 8 und 10; einmal (Gruppe B) 200 U/kg KG mit Eisen-, Folsäure und Vitamin B12-Unterstützung und einmal (Gruppe C) 30 U/kg KG, dreimal die Woche für insgesamt 12 Applikationen mit der gleichen Unterstützung wie Gruppe B. Konnte in Gruppe A noch der gleiche Verlauf der sTfR/Fer-Kurve wie bei Gareau beobachtet werden, so war dieses Verhältnis in der Gruppe B wesentlich geringer ausgeprägt. In Gruppe C (in der die Dosierung eher noch dem "realen" Doping entspricht, konnte an lediglich zwei Tagen ein

signifikanter Unterschied zu den Ausgangswerten festgestellt werden. Wurde der Wert von 403 für das Verhältnis sTfR/Fer, der von Bresolle al. 1997 nach einer Applikationsstudie als "Dopinggrenzwert" vorgeschlagen wurde, in der Gruppe B noch überschritten (jedoch an weniger Tagen als in Gruppe A), so lagen die Werte in Gruppe C zu jedem Zeitpunkt darunter. Dies zeigt, dass dieses Verhältnis zur Bestimmung eines Epo-Dopings unter realen Verhältnissen (Eisensupplementation und geringe Dosen) nicht sinnvoll ist. (Referat: DKL Kreischa)

Mantell, M.E. (SIRC 457010)
Claims made for an EPO test breakthrough
(Ansprüche auf einen Durchbruch in Sachen EPO-Test)
VeloNews, Boulder (Colo.), 27 (23 February 1998), 3, S. 16

Noe, G.; Riedel, W.; Kubanek, B.; Rich, I.N. (MEDLINE 92256196)
A sensitive sandwich ELISA for measuring erythropoietin in human serum
(Ein sensitives Sandwich ELISA zur Erythropoietinbestimmung im menschlichen serum)
Brit. J. of Haematol., 80 (March 1992), 3, S. 285-292

A sandwich, non-competitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for erythropoietin (EPO) is described. The ELISA utilizes a monospecific, polyclonal antibody raised in rabbits against human recombinant EPO (rhu EPO) and purified over a rhu EPO affinity chromatography column. The ELISA procedure can be summarized as follows: Anti-EPO is coated onto 96-well ELISA microtitre plates; standard EPO or sample is added and left to bind to this catching antibody; this is followed by the addition of the same antibody which has been biotinylated; finally, anti-biotin conjugated to alkaline phosphatase is added and the enzyme reaction developed and read at 405 nm. All parameters of the assay have been optimized. Recombinant human EPO was standardized against the World Health Organization 2nd International Reference Preparation for erythropoietin. The minimal detectable concentration of rhu EPO was 0.3-0.5 mU/ml, which corresponded to 1.2-2 mU/ml of EPO in serum (serum diluted 1:4). No reaction was obtained with a variety of blood components and cytokines, indicating that the anti-EPO antibody did not cross-react with those substances to produce false-positive results. The intra-assay variation ranged from 3% to 10%, while the inter-assay variation ranged from 8.5% to 24%. Serum dose-response curves were parallel to the standard dose-response curve. The assay is easy to use, rapid, reproducible, but above all quantitative, specific and sensitive to measure the EPO content in all serum samples.

O'Toole, M.L.; Douglas, P.S.; Hiller, W.D.B.; Laird, R.H. (BISp 990539100)
Hematocrits of triathletes: is monitoring useful?
(Hämatokritwerte von Triathleten: Ist die Kontrolle sinnvoll?)
Med. & Sci. in Sports & Exerc., Madison (Wisc.), 31 (March 1999), 3, S. 372-377

The purpose of this manuscript was to provide a basis for establishing safety cutoffs for hematocrit levels in triathletes and background data for possible future medical control regulations. Competitors from three different distance triathlons participated: Olympic (n = 118), half-Ironman (n = 87), and Ironman (n = 207). Blood samples were drawn within 24-36 h prerace (n = 412) and within minutes of race finish (n = 296). Prerace hematocrits approximated a normal distribution for men (mean = 43.2 ± 2.9) and women (mean = 40.2 ± 2.6). Prerace hematocrits decreased as competitive distance increased for men (mean = 45.0, 43.4, 42.5; respectively; P < 0.01) but not for women. Mean race day changes were small but statistically significant for Olympic and Ironman men and for half-Ironman women. Individual responses were more variable with hemoconcentration occurring in 57%, hemodilution in 43%, and no change in 2% of participants. The magnitude of individual responses was also variable with hematocrit changes ranging from -7.1 to +10%. No athlete in this sample had a hematocrit that would place him/her in the "danger zone" (Hct > 55%). Cutoff values (3 SD above the means) of 52% for men and 48% for women are suggested by these data. However, the relationship of these cutoffs to either athlete safety or the ability to detect rules

violations remains unknown.

Remacha, A.F.; Ordonez, J.; Barcelo, M.J.; Garcia Die, F.; Arza, B.; Estruch, A. (SIRC 363083)

Evaluation of erythropoietin in endurance runners
(Evaluation von Erythropoietin bei Langstreckenläufern)
Haematologica, Rome, 79 (1994), 4, S. 350-352

Riedel, H.; Widenmayer, W.; Liesen, H.; Geist, S.; Ehmer, K. (BISp 960417421)

Bestimmung der basalen Erythropoietinkonzentration bei Ausdauersportlern in einer Regenerationsphase
(Determination of basal level of serum erythropoietin in endurance athletes during a regeneration period)
Sport und Medizin Pro und Contra. 32. Deutscher Sportärzte-Kongress, München 1990.
München u.a.: Zuckschwerdt, 1991. S. 594-596

The regulation of erythropoiesis is mainly affected by erythropoietin (epo), which is also of great importance for detecting blood doping in endurance sports. The epo concentration of high performance endurance athletes, determined during a period of regeneration, showed a significantly raised level compared to that of untrained normal persons. As we could exclude increases caused by training or diseases, further investigation using RIA methods are necessary to determine reference values before epo concentration is introduced to doping analysis. Verf.-Referat

Rivier, L.; Saugy, M. (ISI: Web of Science)

Peptide hormones abuse in sport: state of the art in the detection of growth hormone and erythropoietin
(Peptidhormon-Missbrauch im Sport: der aktuelle Stand des Wachstumshormon- und Erythropoietin-Nachweises)
J. Toxicol. Toxin Rev., 18 (1999), 2, S. 145-176

Peptide hormones have been abused in sports to improve physical performances since recombinant products which are the exact replicate of their natural models became available. Both human growth hormone and erythropoietin are now available in large quantities on the unofficial market for those who want to use them for applications lying outside the accepted medical applications. Such abuse calls for strict controls, because non-medical abuses of these powerful products can produce dangerous side-effects. The duration time of both peptides in the body is so short that direct detection of the recombinant products is impossible. The actual tests available for their detection rely on immunological assays which are not considered good enough for determining their abuse in sports. All possible secondary markers are now being sought for adoption as a screening test which still requires confirmation by the direct measurement of the hormones themselves. Blood samples might well appear to be more useful for the comparison of quantitative data obtained from carefully selected secondary markers of the abuse of these drugs although large population studies on their variations are not yet accomplished. The final proof of the abuse of such products is sought through the use of the newest analytical techniques like liquid chromatography coupled with mass spectrometry. The state of the art in this field is analysed in view of the specific problems that any doping control laboratory is faced with, including the ethical and legal requirements.

Saris, W.H.M.; Senden, J.M.G.; Brouns, F. (SIRC S-21033)

What is a normal red-blood cell mass for professional cyclists?
(Was ist eine normale rote Blutzellmasse für Profiradrennfahrer?)
Lancet, London (England), 352 (1998), 9142, S. 1758

Schmidt, W. (BISp 991243497)
Die Bedeutung des Blutvolumens für den Ausdauersportler
(Blood volume and endurance performance)
Dt. Z. f. Sportmed., Greven, 50 (1999), 11/12, S. 341-349

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, die Einflüsse des Blutvolumens (BV) und seiner Teilvolumina auf die Ausdauerleistung aufzuzeigen. Eine Plasmavolumen(PV)-Verminderung während akuter Belastung schließt sich eine reflektorisch und hormonell gesteuerte Überkompensationsphase an. Ausdauersportler sind folglich durch um durchschnittlich bis zu 40 % höhere Blutvolumina gekennzeichnet. Dabei ist das PV in der Regel überproportional vergrößert, was einen niedrigen Hämatokrit zur Folge hat. Querschnittstudien zeigen bei auf Meereshöhe trainierenden Sportlern sehr enge Korrelationen der VO₂max mit dem BV und der Hämoglobinmenge, jedoch nicht mit der [Hb]. Artificielle Anstiege des PV verbessern insbesondere die Leistung auf submaximalen Belastungsstufen, während ein selektiver Anstieg der Hämoglobinmenge als Folge von Höhentraining oder Blut- und EPO-Doping die maximale aerobe Leistungsfähigkeit erhöht. Physiologischerweise verbessert ein Ausdauertraining die Leistungsfähigkeit über eine Erhöhung des Herzminutenvolumens und der Muskelperfusion, während dies bei Höhentraining und Blut- bzw. EPO-Doping durch einen Anstieg der O₂-Transportkapazität bewirkt wird. Da letzteres aber zu einer erheblichen Reduktion insbesondere der u.a. cerebralen Durchblutung führen kann, wird die Kontrolle von Hämatokritobergrenzen trotz einer Vielzahl von Manipulationsmöglichkeiten befürwortet. Verf.-Referat

Skibeli, V.; Nissen-Lie, G.A.; Noreau, P.; Torjesen, P.; Hemmersbach, P.; Birkeland, K.I. (BISp)

Immuno-affinity extraction of erythropoietin from human serum by magnetic beads
(Immunoaffinitäts-Extraktion von Erythropoietin aus dem menschlichen Serum mit Hilfe magnetischer Perlen)

In: Schänzer, W.; Geyer, H.; Gotzmann, A.; Mareck-Engelke, U. (eds.): Recent advances in doping analysis (6). Proceedings of the Manfred Donike Workshop, 16th Cologne Workshop on Dope Analysis 15rd to 20th March 1998. Köln: Sport & Buch Strauß, 1999. S. 313-329

The authors propose the immuno-affinity extraction of erythropoietin from human serum by magnetic beads might be used to directly identify rhEPO in blood and urine samples taken for doping control. They arrive at the following conclusion: "We have managed to extract both rhEPO from buffered solution and endogenous EPO from from human serum by the use of tosylactivated magnetic beads as the solid phase in an immuno-magnetic extraction procedure. The rabbit anti-hEPO antibody n° 5 was chosen because it was supplied as an affinity-purified IgG fraction, had an acceptable specificity and gave a very low unspecific background on immuno-blots. The best results were obtained when this antibody was coated onto M450 beads. However, [...] to be able to increase the capacity of the beads, the technique has to be refined with regard to other, more active antibodies against hEPO."

Vergouwen, P.C.J.; Collee, T.; Marx, J.J.M. (BISp 991243846)

Haematocrit in elite athletes
(Hämatokrit von Spitzensportlern)

Int. J. Sports Med., 20 (November 1999), 8, S. 538-541

It is possible to increase haemoglobin (Hb) and haematocrit (Ht) to non-physiological values by injecting recombinant human erythropoietin (rhEPO). Although this treatment: may result in a better performance of athletes, it may also cause a health risk. To prevent doping with rhEPO, the Union Cycliste Internationale has decided to exclude male cyclists with Ht > 0.50 and female cyclists with Ht > 0.47 from competition. These cut-off values, however, may result in a non-justified exclusion of clean athletes. To test this hypothesis, we measured the Ht of elite athletes (50 men and 41 women) during a total study period of 43 months. Ht was compared with that in

healthy control subjects (134 men and 144 women). No significant differences in Ht were detected between male elite athletes and their references and female elite athletes and their references ($P > 0.05$). In both populations, however, male subjects were found with $Ht > 0.50$, 6 controls and 5 elite athletes (4 highlanders and 1 lowlander). In the female subjects 5 controls but not, one of the athletes exceeded a $Ht > 0.47$. "Increased" Ht values among athletes were mainly seen in highlanders. The study shows that it is very difficult to set up a decision value for Ht with regard to doping by erythropoietin.

Videman, Tapio; Sistonen, Pertti; Stray-Gundersen, James; Lereim, Inggard (BISp 990337763)

Experiences in blood doping testing at the 1989 World cross-country ski championships in Lahti, Finland

(Erfahrungen mit Blutdopingtests bei den Weltmeisterschaften im nordischen Skilauf 1989 in Lahti, Finnland)

Bellotti, P.; Benzi, G.; Ljungqvist, A. (eds.): IInd I.A.F. World Symposium on Doping in Sport. International Athletic Foundation, Monte Carlo, 5-7 June 1989. Monte-Carlo: International Athletic Foundation, 1989. S. 5-12

Introduction: For ethical and moral reasons we should concentrate in doping control on the most important ways to manipulate performance, of which blood doping is the most important in endurance sports. Methods of indicating heterologous blood have existed for a long time. Test principle: The detection of heterologous red blood cells in the circulation (and in the sample) is based on the statistical probability of finding a difference in blood group factors between the recipient and the transfused heterologous red cells. This difference is revealed by blood group determination. The test methods are standard blood grouping techniques based on hemagglutination given e.g. in the Technical Manual of the American Association of Blood Banks (9th ed., 1985). Theoretical considerations: The general probability of finding at least one such difference (the recipient negative and donor positive for the corresponding blood group factor) between the recipient and donor equals 0.9292. This probability has been calculated using the Finnish blood group frequencies and the aforementioned 10 polymorphic blood group systems with 27 determinations. Given only one blood group difference, we thus expect to detect 90% of the cases where a single unit of heterologous blood has been transfused, 99% of the cases where two units have been used and 99.9% of the cases where three units have been transfused. For two blood group differences to be detected, the corresponding probabilities are approx. 81%, 96% and 99% respectively. Test procedure: The procedure for selecting the athletes to be tested was similar to the previous methods: the four top finishers and two other competitors at random. Both blood and urine sample were taken. The blood was taken from an antecubital venipuncture by either the blood drawing technicians provided by the doping control or by the athlete's physician. Two 3 cc (A and B) purple tops were drawn. The sample was also analyzed for erythropoietin (exogenous erythropoietin was added to the banned list at the FIS Conference in June 1988) and blood count. The plans were: if the value of the ratio of hemoglobin and erythropoietin was 3 standard deviations from the population mean the data would be submitted to international experts for interpretation. This report was to be sent to the FIS Council who should decide on appropriate actions to be taken. Results: The tests conducted turned out to be of great importance for the sport of skiing. No heterologous blood was detected among the 66 samples analyzed. The positive attitude of the athletes, their leaders, the organizing committee and the FIS made this side of the 1989 World Championships hopefully a hallmark of pure sport. There were no rumours about doping in these World Championships. The test methods for homologous blood are to be further elaborated by laboratory experts. The results from this part of the blood test showed, however, no result close to the limit of suspect values for homologous blood doping in any direction. The values of hemoglobin, Hct and erythropoietin were all over within a normal range. The possibility to carry out quantitative analysis in the in the future of banned drugs, rather than only qualitative detection in urine tests, is one further very important advantage of taking blood samples for doping control. In summary: The testing accomplished its three goals: 1. to detect the use of heterologous blood, 2. to gain

experience with blood tests as a method for doping control and 3. to increase the risk of the athletes getting caught for use of unethical alterations of oxygen carrying capacity.

Wide, L.; Bengtsson, C.; Berglund, B.; Ekblom, B. (BISp)

Detection of administered recombinant erythropoietin in human blood and urine samples

(Der Nachweis von verabreichtem rekombinantem Erythropoietin in menschlichen Blut- und Urinproben)

In: Hemmersbach, P.; Birkeland, K.I. (eds.): Blood samples in doping control: proceedings of the Second International Symposium on Drugs in Sports. Towards the use of blood samples in doping control Oslo: Pensumtjeneste (On Demand Publishing), 1994. S. 159-160

Erythropoietin (EPO), like other glycoprotein hormones, exhibits a considerable heterogeneity and at least 20-30 different isoforms are present in each blood or urine specimen. In healthy adults and in most patients with anemia EPO is produced mainly by the kidneys while during fetal life the liver is the main source of EPO. The median charge of EPO isoforms was determined by electrophoresis in 0.1% agarose suspension followed by radioimmunoassay. The liver EPO isoforms were less negatively charged than the kidney EPO isoforms. Liver-EPO-like isoforms were found in adult patients with EPO-producing tumours and uremic patients. Four different commercial recombinant human EPO (rhEPO) preparations were all found to be heterogeneous and have a median charge like that of the liver EPO isoforms. These findings were suggested as the basis for a method to detect administered rhEPO in serum and urine of persons with a normal endogenous EPO production. To investigate the usefulness of this method to detect EPO doping, blood and urine specimens were obtained from 11 healthy males who were given subcutaneous injections of 20 UI rhEPO per kg body weight 3 times a week for 6-7 weeks. Determination of median charge indicated that rhEPO was present in serum of all individuals 24 h after injection and in 20 of 24 sera at 48 h. RhEPO was also detected in a total of 19 blood samples taken 1-12 h after injection in 2 individuals. RhEPO was not detected in serum 7 days or more after the last injection. The results with urine samples were similar to those obtained with the sera. The results indicate that this method might be useful to detect rhEPO and that the method should be further evaluated for use in doping control.

Wide, Leif; Bengtsson, Christer; Berglund, Bo; Ekblom, Björn (BISp 960215891)

Detection in blood and urine of recombinant erythropoietin administered to healthy men (Nachweis der Einnahme von rekombinantem Erythropoietin in Blut- und Urinproben gesunder Männer)

Med. & Sci. in Sports & Exerc., Madison (Wisc.), 27 (1995), 11, S. 1569-1576

A method for the detection of administered recombinant human erythropoietin (rhEPO) in the blood and urine of healthy individuals was evaluated. The method is based upon the observation that the electric charge of the rhEPO molecule is less negative than that of endogenous Epo. Fifteen healthy males were treated with subcutaneous injections of 20 IU rhEPO per kg body weight three times a week for 7-9 wk. The charge of Epo in blood and concentrates of urine was determined by electrophoresis in 0.10% agarose suspension and expressed as electrophoretic mobility. RhEPO was detected in serum at 24 h after injection in all 15 individuals, at 48 h in 18 of 20 samples from 11 individuals, and at 72 h in 7 of 9 individuals. In urine the rhEPO was detected in all 22 samples taken from 11 individuals up to 24 h after injection and in 9 of 12 samples from 3 individuals at 48 h after injection. RhEPO was not detected in serum or urine at 1-3 wk after the last injection. The charge of both rhEPO and endogenous Epo in urine was more negative ($P < 0.001$, $P < 0.01$) than in the paired serum samples. It is suggested that the principle of this method should be further evaluated for use in doping control. Verf.-Referat

4. Publikationen über den therapeutischen Einsatz von Erythropoietin zur Leistungssteigerung

Akiba, T.; Matsui, N.; Shinohara, S.; Fujiwara, H.; Nomura, T.; Marumo, F. (MEDLINE 96403007)

Effects of recombinant human erythropoietin and exercise training on exercise capacity in hemodialysis patients

(Die Auswirkungen von rekombinantem menschlichen Erythropoietin und sportlichem Training auf die Leistungsfähigkeit von Hämodialysepatienten)

Artif. Organs., 19 (December 1995), 12, S. 1262-1268

The effects of recombinant human erythropoietin (rHuEPO) and exercise training on exercise capacity were evaluated in 20 hemodialysis patients. After improvement of anemia by rHuEPO (Phase I), patients were divided into 2 groups. Group 1, 10 patients, was placed in a 3-month exercise training program. Group 2, 10 patients, served as a control group (Phase 2). A symptom-limited exercise tolerance test was performed at the start of Phase 1 and before and after Phase 2. Hemoglobin (Hb) values were kept constant throughout Phase 2. In Phase 1, maximum workloads (62.0 ± 19.1 to 76.5 ± 25.6 W, $p < 0.001$), maximum O₂ uptake (VO_{2max}) (18.7 ± 3.5 to 2.2 ± 5.9 ml/min/kg, $p < 0.01$), and VO₂ at anaerobic threshold (AT) (VO_{2AT}) (8.5 ± 2.1 to 10.2 ± 2.9 ml/min/kg, $p < 0.01$) were all improved by rHuEPO. However, in Phase 2, despite unchanged Hb values and maximum workloads, VO_{2max} (20.7 ± 4.6 to 17.6 ± 2.6 ml/min/kg, $p < 0.05$) and VO_{2AT} (10.6 ± 1.4 to 9.5 ± 1.8 , ml/min/kg $p < 0.05$) were decreased in Group 2. However, in Group 1, maximum workloads (66.7 ± 8.2 to 81.7 ± 7.5 W, $p < 0.01$) were improved, and VO_{2max} and VO_{2AT} were not decreased significantly in the same period. Exercise training in rHuEPO-treated hemodialysis patients resulted in an improved aerobic exercise capacity, whereas those without exercise training did not have increased capacity. Throughout the study, O₂ uptakes were lower than those of nonrenal anemic patients who had similar Hb values. Maximum lactate values also remained low. In conclusion, improvement in the exercise capacity in hemodialysis patients treated with rHuEPO was minimal. Some defects were suggested in the aerobic energy production system in skeletal muscle of dialysis patients. Anemia-improved patients should participate in incremental physical activity to maintain an improved exercise capacity.

Baraldi, E.; Montini, G.; Zanconato, S.; Zacchello, G.; Zacchello, F. (MEDLINE 91207854)

Exercise tolerance after anaemia correction with recombinant human erythropoietin in end-stage renal disease

(Belastungstoleranz nach Anämiekorrektur mit rekombinantem menschlichen Erythropoietin bei terminaler Nierenerkrankung)

Pediatr. Nephrol., 4 (November 1990), 6, S. 623-626

The aim of this study was to evaluate the effect of correction of chronic anaemia on the physical performance and the cardiovascular response to effort in children with end-stage renal disease (ESRD) maintained by haemodialysis. Seven patients (mean age 13.9 years) underwent triangular-type treadmill exercise testing before [haemoglobin (Hb) 6.3 ± 0.9 g/dl] and after (Hb 11.2 ± 1.2 g/dl) anaemia correction with recombinant human erythropoietin (rHuEPO). After treatment, the work-load reached, the peak oxygen uptake and average ventilatory anaerobic threshold (VAT) values were significantly increased (P less than 0.01, P less than 0.001, P less than 0.05 respectively). VAT values, expressed as a percentage of normal values, increased from $55.7 \pm 16.6\%$ to $82.4 \pm 21\%$. This improvement correlated well with the increase in Hb ($r = 0.79$). Oxygen pulse also increased significantly, when tested after anaemia correction. In conclusion, these data demonstrate that when the anaemia of children with ESRD is corrected with

rHuEPO, there is a clear improvement in aerobic work capacity and effort tolerance.

Barany, P.; Freyschuss, U.; Pettersson, E.; Bergstrom, J. (SIRC 319697; MEDLINE 93245461)

Treatment of anaemia in haemodialysis patients with erythropoietin: long-term effects on exercise capacity

(Behandlung von Anämie bei Hämodialysepatienten mit Erythropoietin: langfristige Auswirkungen auf die Leistungsfähigkeit)

Clin. Sci., Colchester (Essex/Eng.), 84 (1993), 4, S. 441-447

1. The effects of correcting anaemia on exercise capacity were evaluated in 21 haemodialysis patients (aged 39 ± 12 years) before starting treatment with recombinant human erythropoietin (Hb concentration, 73 ± 10 g/l; total Hb, $59 \pm 12\%$ of expected), after correction of the anaemia to a Hb concentration of 108 ± 7 g/l and a total Hb $82 \pm 10\%$ of expected, and in 13 of the patients after 12 months on maintenance recombinant human erythropoietin treatment (Hb concentration 104 ± 14 g/l, total Hb $79 \pm 17\%$ of expected). Fifteen healthy subjects (aged 41 ± 9 years), who took no regular exercise, constituted the control group. Maximal exercise capacity was determined on a bicycle ergometer. Oxygen uptake, respiratory quotient, blood lactate concentration, heart rate and blood pressure were measured at rest and at maximal workload. 2. After 6 ± 3 months on recombinant human erythropoietin, maximal exercise capacity increased from 108 ± 27 W to 130 ± 36 W ($P < 0.001$) and the maximal oxygen uptake increased from 1.24 ± 0.39 litres/min to 1.50 ± 0.45 litres/min ($P < 0.001$). No significant changes in respiratory quotient (1.16 ± 0.13 versus 1.18 ± 0.13) and blood lactate concentration (4.0 ± 1.8 versus 3.6 ± 1.1 mmol/l) at maximal workload were observed, but the blood lactate concentration in the patients was significantly lower than that in the control subjects (6.7 ± 2.3 mmol/l, $P < 0.01$). After the correction of anaemia, the aerobic power was still 38% lower in the patients than in the control subjects and 17% lower than the reference values. (Abstract truncated at 250 words.)

Clyne, N.; Jogestrand, T. (MEDLINE 92261738)

Effect of erythropoietin treatment on physical exercise capacity and on renal function in predialytic uremic patients

(Die Auswirkungen einer Behandlung mit Erythropoietin auf die körperliche Leistungsfähigkeit und die Nierenfunktion prädialytischer urämischer Patienten)

Nephron., 60 (1992), 4, S. 390-396

Anemia is already present in patients with moderate renal failure and is a major cause of the decline in exercise capacity seen in these patients. The authors examined the effects of erythropoietin (EPO) treatment in 12 predialytic uremic patients (EPO group: mean age 46 ± 12 years; 6 men, 6 women) with a mean glomerular filtration rate (GFR) of 10 ± 4 ml/min \times 1.73 m². These patients were compared to a control group of 8 patients (5 men, 3 women). The observation period was 3 months. The EPO group received 300 U/kg body weight i.v. once a week. The EPO group increased their total hemoglobin (THb) from 323 ± 89 to 466 ± 128 g (p less than 0.001) and their hemoglobin concentration from 86 ± 8 to 117 ± 11 milligrams (p less than 0.001). Their exercise capacity, measured by a standardized exercise test on a bicycle ergometer, increased from 128 ± 45 to 147 ± 57 W (p less than 0.01). The control group did not change their THb (349 ± 124 and 357 ± 131 g), hemoglobin (93 ± 8 and 94 ± 10 milligrams) or exercise capacity (98 ± 49 and 101 ± 50 W) during the observation period. There was a significant correlation between the increase in THb and the increase in exercise capacity in the EPO group ($r = 0.81$, p less than 0.005). The GFR was unchanged in both groups (EPO group: 10 ± 4 and 10 ± 6 ml/min \times 1.73 m²; control group: 8 ± 3 and 8 ± 3 ml/min \times 1.73 m²). (ABSTRACT TRUNCATED AT 250 WORDS)

Jedicke, H.; Lange, H. (SIRC 311148)

Körperliche Dauerleistungsfähigkeit von Dialysepatienten mit renaler Anämie unter Erythropoietin-Therapie
Nieren- und Hochdruckkrankheiten, Deisenhofen, 20 (1991), 12, S. 690-696

Juric, M.; Rupcic, V.; Topuzovic, N.; Jakic, M.; Brlosic, R.; Rusic, A.; Karner, I.; Stipanic, S.; Kes, P. (MEDLINE 96052544)
Haemodynamic changes and exercise tolerance in dialysis patients treated with erythropoietin
(Hämodynamische Veränderungen und Belastungstoleranz von Dialysepatienten unter Erythropoietin-Behandlung)
Nephrol. Dial. Transplant., 10 (1995), 8, S. 1398-1404

The aim of this study was to evaluate cardiovascular function at rest and during exercise in dialysis patients before and after treatment with Epo and to examine the changes in left ventricular mass as the consequence of treatment for anaemia. Echocardiography and radionuclide ventriculography were applied at rest and after exercise. Following treatment with Epo there was a decrease in the initially high cardiac output (CO) and cardiac index (CI) from 7.5 to 6.31/min and from 4.3 to 3.61/min/m² respectively. No changes were noted in mean diastolic (DPB) and mean blood pressure (MBP), as well as the initially increased peripheral resistance index (TPRi) of 2582.3 ± 2097.3 dyn-s-cm-5/m². Nevertheless, end-diastolic (EDV) and end-systolic (ESV) volume were significantly decreased ($P < 0.05$), but the ejection fraction (EF) remained unchanged (73.9%). The decrease in the mean values for left ventricular mass (LVM) was significant only within the subgroup of dialysed patients who initially had larger left ventricular mass ($P < 0.01$). The functional capacity of the CV system measured during exercise increased from four metabolic equivalents (METs) to 6 METs ($P < 0.01$). A significant increase in blood volume was also observed following treatment of anaemia. The haemodynamic consequences of Epo therapy for the treatment of anaemia were quite positive. However, the authors point out certain concerns regarding the dialysed patients with initially lower values for left ventricular mass and cardiac output, since the patients within this group developed left ventricular hypertrophy and an increase in cardiac output.

Krause, R.D.; Abel, H.-H.; Birnbaum, M.; Bennhold, I.; Fischer, G. (BISp 951013153)
Kardio-pulmonale Leistungsfähigkeit bei Prädialyse-Patienten: Ausdauertraining versus Erythropoietin (EPO)
Sportmedizin: gestern – heute – morgen. Bericht vom Jubiläumssymposium des Deutschen Sportärztebundes, Oberhof vom 25. bis 27. Sept. 1992. Leipzig u.a.: Barth, 1993. S. 275-278 = Sportmedizinische Schriftenreihe; 28

Ziel der vorliegenden Studie war es zu untersuchen, ob auch bei noch nicht dialysepflichtigen chronisch Nierenkranken nach Teilkorrektur der renalen Anämie durch EPO-Substitution ein Leistungszuwachs nachweisbar ist und ob ein zusätzliches körperliches Training einen Einfluss auf die Leistungsfähigkeit der mit EPO behandelten Prädialyse-Patienten hat. Die Untersuchungsmethodik wird beschrieben. Ergebnisse und Diskussionen: Zu den Untersuchungszeitpunkten vor und nach EPO-Aufsättigung konnte entsprechend dem Hämatokritanstieg eine signifikante Zunahme der maximalen Sauerstoffaufnahme gemessen werden. Jedoch trat dabei keine Leistungssteigerung auf. Erst nach dem halbjährigen Trainingszeitraum wurde eine Steigerung der maximalen Ergometerbelastung gemessen. Somit führte erst das halbjährige, einmal wöchentlich stattfindende ausdauerbetonte ambulante Bewegungs-Therapieprogramm trotz weiterer Verschlechterung der urämischen Stoffwechselsituation zu einem Leistungszuwachs. Schumacher

Lundin, A.P.; Akerman, M.J.; Chesler, R.M.; Delano, B.G.; Goldberg, N.; Stein, R.A.; Friedman, E.A. (MEDLINE 91375575)

Exercise in hemodialysis patients after treatment with recombinant human erythropoietin
(Körperliches Training bei Hämodialyse-Patienten nach Behandlung mit Erythropoietin)
Nephron, 58 (1991), 3, S. 315-319

To assess the effect of substantial increases in blood hemoglobin (Hb) caused by treatment with recombinant human erythropoietin (rhEPO) on exercise capacity in maintenance hemodialysis patients, the authors evaluated 10 patients (7 men and 3 women) at a mean age of 44.3 ± 8.4 years on maintenance hemodialysis for a mean of 29.7 ± 30.2 months by treadmill exercise to exhaustion. The patients were tested before administration of rhEPO and after a minimum 1 g/dl rise in Hb. With a change in Hb from 7.1 ± 1.4 to 9.8 ± 2.1 g/dl, peak oxygen consumption (VO_2 peak) with exercise increased $50.3 \pm 9\%$ ($T_1 = 15.1 \pm 5.3$, $T_2 = 22.7 \pm 4.6$ ml O_2 /kg/min, p less than 0.05). Respiratory exchange ratio (RER) at a given submaximal exercise level (3 mph, 6% of elevation) decreased significantly ($T_1 = 1.13 \pm 0.24$, $T_2 = 0.92 \pm 0.08$, p less than 0.05). The rhEPO-mediated increase in Hb was associated with an increased VO_2 peak – an improvement of the peak exercise capacity and a reduced submaximal RER – reflecting a reduction in anaerobic metabolism at activities of daily living.

Marrades, R.M.; Roca, J.; Campistol, J.M.; Diaz, O.; Barbera, J.A.; Torregrosa, J.V.; Masclans, J.R.; Cobos, A.; Rodriguez-Roisin, R.; Wagner, P.D. (MEDLINE 96209343)
Effects of erythropoietin on muscle O_2 transport during exercise in patients with chronic renal failure
(Auswirkungen von Erythropoietin auf den Muskel- O_2 -Transport während körperlicher Belastung bei Patienten mit chronischem Nierenversagen)
J. Clin. Invest., 97 (May 1, 1996), 9, S. 2092-2100

Erythropoietin (rHuEPO) has proven to be effective in the treatment of anemia of chronic renal failure (CRF). Despite improving the quality of life, peak oxygen uptake after rHuEPO therapy is not improved as much as the increase in hemoglobin concentration ([Hb]) would predict. We hypothesized that this discrepancy is due to failure of O_2 transport rates to rise in a manner proportional to [Hb]. To test this, eight patients with CRF undergoing regular hemodialysis were studied pre- and post-rHuEPO ([Hb] = 7.5 ± 1.0 vs. 12.5 ± 1.0 g/dl) using a standard incremental cycle exercise protocol. A group of 12 healthy sedentary subjects of similar age and anthropometric characteristics served as controls. Arterial and femoral venous blood gas data were obtained and coupled with simultaneous measurements of femoral venous blood flow (Q_{leg}) by thermodilution to obtain O_2 delivery and oxygen uptake (VO_2). Despite a 68% increase in [Hb], peak VO_2 increased by only 33%. This could be explained largely by reduced peak leg blood flow, limiting the gain in O_2 delivery to 37%. At peak VO_2 , after rHuEPO, O_2 supply limitation of maximal VO_2 was found to occur, permitting the calculation of a value for muscle O_2 conductance from capillary to mitochondria (DO_2). While DO_2 was slightly improved after rHuEPO, it was only 67% of that of sedentary control subjects. This kept maximal oxygen extraction at only 70%. Two important conclusions can be reached from this study. First, the increase in [Hb] produced by rHuEPO is accompanied by a significant reduction in peak blood flow to exercising muscle, which limits the gain in oxygen transport. Second, even after restoration of [Hb], O_2 conductance from the muscle capillary to the mitochondria remains considerably below normal.

Martin, G.R.; Ongkingo, J.R.; Turner, M.E.; Skurow, E.S.; Ruley, E.J. (MEDLINE 93298539)
Recombinant erythropoietin (Epogen) improves cardiac exercise performance in children with end-stage renal disease
(Rekombinantes Erythropoietin (Epogen) verbessert die kardiale Leistungsfähigkeit von Kindern mit terminaler Nierenerkrankung)

To determine the effects of anemia in children with end-stage renal disease, the authors studied cardiac performance before and 1 and 6 months after recombinant erythropoietin (Epogen). Children with end-stage renal disease were included if they had significant anemia [hematocrit (Hct) < 30%]. Epogen 50 U/kg was given subcutaneously or intravenously three times per week until the Hct was > or = 33%. Echocardiography, cardiac output (acetylene rebreathing), and treadmill (modified Bruce) tests were performed. Boys (9) and girls (9), 11.9 ± 5.6 years, were given Epogen and the Hct increased (from $21.7 \pm 2.7\%$ to $33.4 \pm 2.1\%$, $P = 0.001$). Heart rate decreased ($P = 0.04$) and stroke volume did not change. Blood pressure did not change. Cardiac thickness, chamber dimensions, left ventricular wall stress, velocity of circumferential fiber shortening, and indices of diastolic function were normal and did not change after Epogen. Exercise time increased (from 10.3 ± 1.9 to 11.2 ± 1.9 min, $P = 0.01$) after 1 month of Epogen. Resting oxygen consumption (VO_2) decreased (from 7.8 ± 1.8 to 6.9 ± 1.4 ml/min per kg, $P = 0.01$) 1 month after Epogen and peak exercise VO_2 did not change after Epogen. There were no differences in exercise tests between the 1 and 6 month measurements. Exercise tolerance improves after the short-term correction of anemia and there is no further improvement after long-term correction.

Meierhenrich, R.; Jedicke, H.; Voigt, A.; Lange, H. (MEDLINE 96238270)

The effect of erythropoietin on lactate, pyruvate and excess lactate under physical exercise in dialysis patients

(Die Auswirkung von Erythropoietin auf Laktat, Pyruvat und Exzess-Laktat bei körperlicher Belastung von Dialysepatienten)

Clin. Nephrol., 45 (February 1996), 2, S. 90-97

To investigate EPO-induced increase of hemoglobin on energy metabolism plasma concentrations of lactate (L), pyruvate (P) and excess lactate (XL) were determined in ten dialysis patients at rest, immediately after 6 minutes of ergometric exercise as well as after recovery for 15 and 30 min. The investigations were performed before EPO-therapy at a mean Hb = 7.5 ± 0.9 g/dl and under EPO-therapy at a mean Hb = 10.0 ± 0.6 g/dl and at a mean Hb = 11.9 ± 0.8 g/dl. Ten healthy subjects were subjected to the same investigation at Hb = 14.7 ± 1.1 g/dl. There was a significant rise of L and XL in all patient groups under ergometric exercise. The increase of hemoglobin from 7.5 g/dl to 10.0 g/dl led to significantly ($p < 0.01$) lower L and XL concentrations immediately after exercise (L = 4.62 vs 3.23 mmol/l, XL = 2.37 vs 1.38 mmol/l). The further decrease of the mean L and XL values (L = 2.88 mmol/l, XL = 1.05 mmol/l) associated with the rise of hemoglobin to 11.9 g/dl could not be confirmed statistically. In contrast to all patient groups, there was no significant rise in XL in the healthy control subjects under physical exercise. The present results make it evident that patients with renal anemia react even to light physical exercise with pronounced tissue hypoxia in contrast to healthy subjects. The increase of the hemoglobin content under the EPO-therapy leads to a marked reduction of the tissue hypoxia and consequently of anaerobic energy production. A further rise of the hemoglobin content above and beyond 10.5 g/dl will have an additional positive effect on oxygen supply only in occasional cases. The comparison with healthy subjects shows that despite a very large degree of normalization of the hemoglobin content, no normalization of energy metabolism can be attained.

Meierhenrich, Rainer (BISp 9407073129)

Der Einfluss einer Erythropoietinbehandlung auf das Verhalten von Laktat, Pyruvat und Exzesslaktat unter körperlicher Belastung bei Dialysepatienten

Marburg: Univ., 1993. 55 S.

Die vorgestellte Untersuchung führt zu dem Ergebnis, dass Patienten mit renaler Anämie im Gegensatz zu Gesunden auch auf leichte körperliche Belastung mit ausgeprägter Gewebshypoxie und damit anaerober Energiebereitstellung reagieren.

Die Zunahme des Hämoglobingehalts unter der EPO-Therapie führt zu einer deutlichen Reduktion der anaeroben Energiebereitstellung. Ein weiterer Anstieg des Hämoglobingehalts über 10,5 g/dl hinaus wird nur im Einzelfall einen zusätzlichen positiven Effekt auf die Sauerstoffversorgung haben. Der Vergleich mit den Gesunden zeigt, dass trotz weitestgehender Normalisierung des Hämoglobingehalts keine Normalisierung des Energiestoffwechsels unter leichter körperlicher Arbeit erreicht werden kann. Verf.-Referat (gekürzt)

Ohne Autor (MEDLINE 90212916)

Association between recombinant human erythropoietin and quality of life and exercise capacity of patients receiving haemodialysis. Canadian Erythropoietin Study Group

(Der Zusammenhang zwischen rekombinantem menschlichen Erythropoietin und der Lebensqualität von Hämodialysepatienten. Kanadische Erythropoietin-Forschungsgruppe)

BMJ, 300 (March 3, 1990), 6724, S. 573-578

Objective: To determine whether recombinant human erythropoietin improves the quality of life and exercise capacity of anaemic patients receiving haemodialysis.

Design: A double blind, randomised, placebo controlled study. Setting: Eight Canadian university haemodialysis centres. Patients: 118 Patients receiving haemodialysis aged 18-75 with haemoglobin concentrations less than 90 g/l, no causes of anaemia other than erythropoietin deficiency, and no other serious diseases. Interventions: Patients were randomised to three groups to receive placebo (n = 40), erythropoietin to achieve a haemoglobin concentration of 95-110 g/l (n = 40), or erythropoietin to achieve a haemoglobin concentration of 115-130 g/l (n = 38). Erythropoietin was given intravenously thrice weekly, initially at 100 units/kg/dose. The dose was subsequently adjusted to achieve the target haemoglobin concentration. All patients with a serum ferritin concentration less than 250 micrograms/l received oral or intravenous iron for one month before the study and as necessary throughout the trial. Main outcome measures: Scores obtained with kidney disease questionnaire, sickness impact profile, and time trade off technique; and results of six minute walk test and modified Naughton stress test. Results: The mean (SD) haemoglobin concentration at six months was 74 (12) g/l in patients given placebo, 102 (10) g/l in those in the low erythropoietin group, and 117 (17) g/l in those in the high erythropoietin group. Compared with the placebo group, patients treated with erythropoietin had a significant improvement in their scores for fatigue, physical symptoms, relationships, and depression on the kidney disease questionnaire and in the global and physical scores on the sickness impact profile. The distance walked in the stress test increased in the group treated with erythropoietin, but there was no improvement in the six minute walk test, psychosocial scores on the sickness impact profile, or time trade off scores. There was no significant difference in the improvement in quality of life or exercise capacity between the two groups taking erythropoietin. Patients taking erythropoietin had a significantly increased diastolic blood pressure despite an increase in either the dose or number of antihypertensive drugs used. Eleven of 78 patients treated with erythropoietin had their sites of access clotted compared with only one of 40 patients given placebo. Conclusions: Patients receiving erythropoietin were appreciably less fatigued, complained of less severe physical symptoms, and had moderate improvements in exercise tolerance and depression compared with patients not receiving erythropoietin. At the doses used in this trial there was a higher incidence of hypertension and clotting of the vascular access in patients treated with erythropoietin.

Painter, P.; Moore, G.E. (MEDLINE 95368526)

The impact of recombinant human erythropoietin on exercise capacity in hemodialysis patients

(Der Einfluss von rekombinantem menschlichen Erythropoietin auf die Leistungsfähigkeit von Hämodialysepatienten)

Adv. Ren. Replace Ther., 1 (April 1994), 1, S. 55-65

Peak oxygen uptake (VO₂peak) of patients with end-stage renal failure treated with hemodialysis is very low. The improvement of anemia with recombinant human erythropoietin (rHuEPO) results in a very small change in VO₂peak. This change is minimal compared with the magnitude of change in hematocrit, suggesting that other factors continue to limit exercise tolerance. This article reviews the physiology of oxygen transport and the determinants of VO₂peak. Anemic hemodialysis patients are limited by a reduced cardiac output response to exercise and an inability to widen the arterio-venous oxygen difference. The lack of change in cardiac output and a remaining low arterio-venous oxygen difference following improvement of anemia with rHuEPO therapy suggest an underlying muscle limitation to exercise. Evidence for this muscle limitation is presented. Exercise training may improve the ability of muscle to use oxygen, thus optimizing the effect of the increased hematocrit resulting from rHuEPO therapy. [References: 46]

Pitetti, K.H.; Ross, D.L.; Campbell, K.D.; Wimberley, D.K. (BISp 9305062120)
Exercise capacity of hemodialysis patients following recombinant human erythropoietin treatment
(Körperliche Leistungsfähigkeit von Dialysepatienten nach Behandlung mit rekombinantem menschlichem Erythropoieitin)
Sports Med. Training Rehab., Berkshire, 3 (1992), 4, S. 261-269

The purpose of this study was to determine if correction of anemia by recombinant human erythropoietin (r-HuEPO) treatment would improve the exercise capacity of patients maintained on chronic hemodialysis. Eleven patients (age, 55 ± 13 years) underwent a modified Balke treadmill test before and after r-HuEPO treatment. A small but significant increase in hematocrit (Hct; 26.7 ± 3 to 34.3 ± 0) and hemoglobin (Hb; 8.8 ± 0.9 to 11.2 ± 0.8 mg/dl) was observed following treatment. No significant change was observed in either submaximal mean arterial pressure or heart rate (HR) at a defined work rate. Although all subjects subjectively reported (verbally) that they felt better, no statistically significant increase was noted in peak oxygen uptake (1078 ± 201 to 1090 ± 234 ml/min) or total test time (11.4 ± 4 to 12.2 ± 5 min). No significant change was seen in peak HR (143 ± 15 to 137 ± 21 beats/min) or peak ventilation (46 ± 16 to 48 ± 13 L/min). Our results differ from those of previous studies, which report a significant increase in aerobic power following r-HuEPO treatment. Two reasons for this may be, first, our subjects were older by 15 to 25 years, and second, they had a higher pre-treatment Hct level (6 to 10) than subjects in previous studies. Also other variables (such as age, initial Hct, and Hb concentration) besides an improved oxygen transport capacity may affect the exercise capacity of chronic hemodialysis patients. Verf.-Referat

Robertson, H.T.; Haley, N.R.; Guthrie, M.; Cardenas, D.; Eschbach, J.W.; Adamson, J.W. (MEDLINE 90210053)
Recombinant erythropoietin improves exercise capacity in anemic hemodialysis patients [see comments]
(Rekombinantes Erythropoietin verbessert die Leistungsfähigkeit anämischer Hämodialysepatienten [siehe Kommentar])
CM Comment in: Amer. J. of Kidney Dis., 17 (February 1991), 2, S. 245
Amer. J. of Kidney Dis., 15 (April 1990), 4, S. 325-332

The objective of this study was to quantitate the improvement in exercise capacity produced in anemic chronic hemodialysis (HD) patients after correction of their anemia with recombinant human erythropoietin (rHuEPO). The maximal exercise capacity and quadriceps strength of 19 anemic HD patients was tested before and after correction of the anemia with rHuEPO. A progressive work exercise protocol (PWET) on a cycle ergometer was used to compare measurements of maximal oxygen uptake (VO₂max), maximal heart rate, and subjective assessment of fatigue during the test. Measurements of quadriceps strength were performed before the cycle ergometer studies. At baseline, all patients had reduced VO₂max (15.3 ± 5.4 mL/kg/min) and maximal exercise heart rates (138.5 ± 23.9

beats/min). rHuEPO increased the mean hematocrit from 21.2% to 35%, and this was associated with a 17% increase (P less than 0.0005) in the VO₂max. At any specified work load, rHuEPO treatment decreased heart rate, minute ventilation, and the subjective perception of fatigue. Both isometric and isokinetic measurements of quadriceps strength were improved following administration of rHuEPO. The maximal exercise heart rate was decreased in comparison to the baseline measurements (P less than 0.04), suggesting that in contrast to normal subjects, HD patients stop exercise before oxygen transport limitations are reached. In this unselected group of chronic HD patients, rHuEPO produced clinically significant improvements in both aerobic exercise capacity and isometric and isokinetic quadriceps strength. The improvement in aerobic capacity was substantially less than would have been expected from the correction of a comparable degree of anemia in non-HD patients. None of the 19 treated patients attained the exercise performance level predicted for a sedentary normal subject.

Sowade, O.; Sowade, B.; Brilla, K.; Franke, W.; Stephan, P.; Gross, S.; Scigalla, P.; Warnke, H. (DKL Kreischa)

Kinetics of reticulocyte maturity fractions and indices and iron status during therapy with epoetin beta (recombinant human erythropoietin) in cardiac surgery patients (Die Kinetik der Retikulozyten-Reifefraktionen und -indizes sowie des Eisenstatus während Therapie mit Epoetin beta (rekombinantem menschlichen Erythropoietin) bei Herzoperationspatienten)

Amer. J. of Hematol., 55 (1997), S. 89-96

An dieser Krankenhaus-Studie nahmen 72 Patienten teil (doppelblind, zufällig, Placebo-kontrolliert), die sich auf einen operativen, chirurgischen Eingriff vorbereiteten. Dazu wurde diesen Patienten 5x500 U/kg KG EPO bzw Placebo i.v. verabreicht und die Veränderung der Retikulozytenparameter sowie Ferritin und Transferrin wurde bestimmt. Die Bestimmung der Retikulozyten erfolgte dabei mit einem H*3-System und allen Patienten wurde zusätzlich oral Eisen verabreicht. Es konnte bei der Epo-Gruppe eine eindeutige Erhöhung der Retikulozytenanzahl (%) sowie der einzelnen Fraktionen besonders der HFR-Fraktion gemessen werden. Ein weiterer Parameter, der eindeutig abnahm, war das Hämoglobin der Retikulozyten. Allerdings können die Werte während der Abklingphase, d.h. nach Ende der Epo-Verabreichung, nicht verwendet werden, da durch die OP ein starker Blutverlust eintrat. (Gute Dokumentation der Retikulozytenparameter nach Epo-Verabreichung.)

Suzuki, M.; Tsutsui, M.; Yokoyama, A.; Hirasawa, Y. (MEDLINE 96403006)

Normalization of hematocrit with recombinant human erythropoietin in chronic hemodialysis patients does not fully improve their exercise tolerance abilities (Die Normalisierung des Hämatokrits chronischer Hämodialysepatienten mittels rekombinantem menschlichen Erythropoietin führt nicht zu einer überzeugenden Verbesserung ihrer Belastungstoleranz)

Artif. Organs., 19 (December 1995), 12, S. 1258-1261

In the recombinant human erythropoietin (rHuEPO) treatment of renal anemia, the target level has widely been accepted as approximately 30% of hematocrit (Hct) which means only partial improvement of the anemia. We tried to maintain 1 female and 9 male patients within a normal Hct and to estimate their exercise tolerance abilities. During the study, no serious complications were experienced. Their maximal oxygen uptake (VO₂max), evaluated for 1-6 months after reaching the desired Hct of 35-40% with rHuEPO, was 30.7 ± 2.4 ml of O₂/kg/min. These results were significantly higher than those of the control groups whose Hct levels were maintained at around 30%. Although 1 female and 2 male patients were considered to be within the normal exercise tolerance abilities, the others showed lower values in comparison with the Japanese age- and sex-matched values. Thus, it is not always possible to regain full exercise tolerance abilities even after restoring a normal Hct. Unknown factors besides anemia impairing their exercise

tolerance abilities might exist in chronic dialysis patients.