

# **Diplomarbeit**

## **Calziphylaxie – Analyse eines multimodalen Therapiekonzeptes**

eingereicht von

**Daniel Alexander Hochfellner**

Geb.Dat.: 28.06.1989

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Universitätsklinik für Innere Medizin, Abteilung für Nephrologie**

**LKH – Univ. Klinikum Graz**

unter der Anleitung von

**Univ. Prof. Dr. med. univ. Jörg Horina**

und

**Ass. Dr. med. univ. Gernot Schilcher**

Graz, 6.7.2014

### *Eidesstattliche Erklärung*

*Hiermit erkläre ich ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benützten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

*Graz, 6.7.2014.*

*Daniel Alexander Hochfellner*

## Danksagungen

Mein herzlichster Dank gilt meinen Betreuern Univ.-Prof. Dr. Jörg Horina und Dr. Gernot Schilcher, die mir die Mitarbeit in ihrem Forschungsteam ermöglichten und mich in das wissenschaftliche Arbeiten eingeführt haben. Sie standen mir stets mit Rat und Tat beiseite und waren immer bemüht mir Wissen zu vermitteln. Vielen Dank für die wertvolle fachliche Unterstützung und die freundschaftliche Betreuung während des Entstehungsprozesses dieser Arbeit.

Weiters gilt mein Dank meiner Familie, vor allem meinen Eltern Michael und Irene Hochfellner. Ohne ihre moralische und menschliche Unterstützung und ihre aufopfernde Liebe wäre ich nicht in der Lage gewesen meine Ziele zu erreichen. Auch meiner Schwester Marlene möchte ich danken, die mir mit ihrem Eifer immer ein Vorbild war.

Mein Dank gilt auch meiner Petra, die für mich immer motivierende Worte fand und viel Geduld und Verständnis für mich aufbrachte.

# Inhaltsverzeichnis

Glossar und Abkürzungen.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	III
Zusammenfassung.....	IV
Abstract.....	V
1. Einleitung.....	1
2. Calziphylaxie.....	3
2.1. Pathogenese.....	3
2.1.1. Oxidativer Stress.....	4
2.1.2. NFκB.....	5
2.1.3. Fetuin-A.....	5
2.1.4. Matrix Gla Protein.....	6
2.1.5. Pyrophosphat.....	6
2.1.6. Vitamin D.....	7
2.1.7. Parathormon.....	8
2.1.8. Kalziumgabe.....	8
2.1.9. Protein C und S.....	9
2.2. Ätiologie und Risikofaktoren .....	9
2.2.1. Risikofaktoren .....	11
2.3. Lokalisation.....	12
2.4. Klinik.....	14
2.5. Komplikationen und Todesursachen.....	16
2.6. Diagnostik.....	16
2.6.1. Histologie.....	17
2.6.2. Radiologie.....	19
2.6.3. Differentialdiagnosen .....	21
2.7. Therapie .....	27
2.7.1. Phosphatbinder.....	28
2.7.2. Diät und Meidung phosphathaltiger Medikamente.....	29
2.7.3. Cinacalcet.....	29
2.7.4. Parathyreoidektomie.....	30
2.7.5. Bisphosphonate.....	30

2.7.6. Kumarine und Vitamin K.....	31
2.7.7. Natriumthiosulfat.....	32
2.7.8. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT).....	35
2.7.9. Revaskularisierung.....	36
2.7.10. Schmerzmanagement.....	36
2.7.11. Wundmanagement.....	37
2.7.12. Vermeidung traumatischer Gewebsschädigung.....	38
2.8. Prognose.....	39
2.9. Calciphylaxie versus kalzifizierende urämische Arteriopathie (CUA).....	40
3. Methoden.....	42
4. Ergebnisse.....	45
5. Diskussion.....	55
6. Referenzen.....	61

## Glossar und Abkürzungen

SOP	Standard operating procedure
STS	Sodium thiosulfate
CUA	Calcific uremic arteriolopathy
CKD	Chronic kidney disease
VSMC	Vascular smooth muscle cell
ROS	Reactive oxygen species
DNA	Desoxyribonuclein acid
eNOS	endotheliale NO-Synthetase
RANK	Receptor activator for NFκB
RANKL	RANK-Ligand
OPG	Osteoprotegerin
NO	Stickstoffmonoxid
TNFα	Tumornekrosefaktor alpha
NFκB	Nuclear factor kappa B
MGP	Matrix Gla Protein
KHK	Koronare Herzkrankheit
ATP	Adenosintriphosphat
AMP	Adenosinmonophosphat
BMP	Bone morphogenic protein
PTHrP	PTH related peptide
PTH	Parathormon
ESRD	End stage renal disease
DIC	Diseminated intravasal coagulation
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
CaSR	Calcium sensing receptor
ABD	Adynamic bone disease
HBOT	Hyperbaric oxygen therapie
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
NMDA	N-Methyl-D-Aspartat
GABA	Gamma aminobutyric acid
VAC	Vacuum assisted closure
BMI	Bodymassindex

MI	Myokardinfarkt
STEMI	ST-elevated myocardial infarction
NSTEMI	non ST-elevated myocardial infarction
IE	Internationale Einheiten
U	Units

## **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1 .....	13
Abbildung 2 .....	15
Abbildung 3 .....	15
Abbildung 4 .....	16
Abbildung 5.....	39
Abbildung 6 .....	40
Abbildung 7 .....	52
Abbildung 8 .....	52
Abbildung 9.....	59
Abbildung 10 .....	59

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1.....	26
Tabelle 2.....	42
Tabelle 3.....	48
Tabelle 4.....	49
Tabelle 5.....	51

## Zusammenfassung

**Hintergrund:** Calziphylaxie ist eine seltene Erkrankung, die vor allem bei PatientInnen mit chronischer Niereninsuffizienz (CKD) auftritt. Gekennzeichnet ist sie durch schmerzhafte Plaques, die sich zu nicht heilenden Ulzera entwickeln. Diese Entität ist aufgrund von Infektionen der Hautläsionen und septischen Verläufen mit einer sehr hohen Mortalität assoziiert. Seit kurzem werden multimodale Therapieschemata unter Berücksichtigung von Natriumthiosulfat angewandt. Der Nutzen einer zusätzlichen Vitamin K Gabe ist unklar.

**Methoden:** Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden alle Fälle von Calziphylaxie, die im Zeitraum von Jänner 2009 bis Februar 2014 an der klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz anhand eines standardisierten Therapieschemas (SOP) behandelt wurden, eingeschlossen. Als primärer Endpunkt wurde der Vergleich der Mortalität zu rezenten retrospektiven Studien definiert. Sekundäre Endpunkte stellen Vergleiche in der Geschlechterverteilung sowie Unterschiede in den Therapiekonzepten bezogen auf die aktuelle Literatur dar. Nach Überprüfung der Studie durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität Graz, wurden Daten aus den Krankengeschichten (openMedocs, Dialysemanager) ausgehoben und mit Hilfe einer Excel-Datenbank einer Analyse zugeführt.

**Ergebnisse:** Im genannten Zeitraum wurden 20 PatientInnen mit Calziphylaxie in unterschiedlichen CKD-Stadien (CKD-Stadium 5, n= 15; CKD-Stadium 4, n= 3; CKD-Stadium 3, n= 1 und ohne CKD, n= 1) in die Analyse eingeschlossen. Die Mortalität in der Population lag bei 25% versus 52% in rezenten Studien. Die Geschlechterverteilung und der Anteil bioptisch verifizierter Calziphylaxien entsprach den Ergebnissen anderer retrospektiver Analysen. 12 PatientInnen (60%) wiesen Minimalläsionen 103 ± 94 Tage vor Diagnosestellung als potentiell mitauslösendes Geschehen auf. 19 PatientInnen (95%) erhielten hochdosiert Vitamin K, entsprechend einem deutlich höheren Anteil als bisher veröffentlicht (33%). 19 PatientInnen (95%) bekamen Natriumthiosulfat.

**Conclusio:** Die Mortalität der untersuchten Kohorte lag niedriger als in der Literatur beschrieben. Ursächlich könnte dies auf die standardisierte Gabe von Vitamin K in supraphysiologischen Dosen zurückzuführen sein, welches neben Natriumthiosulfat eine größere Rolle zu spielen scheint als bisher angenommen.

## Abstract

**Background:** Calciphylaxis is a rare disease predominantly affecting patients with chronic kidney disease (CKD). The clinical presentation varies from painful indurated plaques to widespread necrotic ulcers which intractably respond to standard therapy. Calciphylaxis features a very high mortality mainly due to wound infection and consecutive sepsis. Recently multimodal therapy schemes including sodium thiosulfate (STS) have been established for the treatment of this challenging disease. The role of a standardized Vitamin K supplementation remains unclear.

**Methods:** Consecutive patients with calciphylaxis diagnosed at the Clinical Department of Nephrology, Medical University of Graz, Austria between January 2009 and February 2014 were included into a retrospective study. Patients were treated following a standardized operating procedure including STS and high dose supplementation of vitamin K. The primary endpoint was defined as mortality in accordance with the recent literature. Secondary endpoints included gender distribution and treatment algorithms compared to recent literature. The study was approved by the ethics committee of the Medical University of Graz, Austria. Data were collected from medical records and were analyzed using Microsoft Excel 2012.

**Results:** 20 patients with newly diagnosed Calciphylaxis in different CKD stages (CKD 5, n= 15; CKD 4, n= 3; CKD 3, n= 1; no CKD, n= 1;) were included. The mortality was 25% versus 52% compared to literature. Gender distribution and amount of biopsy proven cases were comparable to other retrospective studies. 12 patients (60%) had a preceding event such as micro-trauma possibly triggering development of calciphylaxis. The period between the event and the diagnosis was  $103\pm 94$  days. 19 patients (95%) received sodium thiosulfate. In contrast to other multimodal therapeutic concepts published in the literature 95% of our patients had received vitamin K supplementation.

**Conclusion:** In our cohort calciphylaxis was associated with a markedly reduced mortality as compared to the available literature. We hypothesize that supraphysiological supplementation of vitamin K in addition to sodium thiosulfate therapy seems to play a decisive role in the treatment of calciphylaxis.

# 1. Einleitung

Die Calziphylaxie, oder kalzifizierende urämische Arteriopathie (CUA), ist ein Krankheitsbild, dessen pathophysiologische Mechanismen sich aus verschiedenen Teilgebieten der Inneren Medizin rekrutieren. Auf der Basis einer meist vorbestehenden Niereninsuffizienz und den damit verbundenen endokrinologischen Veränderungen entwickelt sich klinisch letztendlich ein angiologisch-dermatologisches Krankheitsbild mit typischen schmerzhaften Ulzerationen der Haut.

Erstmals beschrieben wurde diese Entität im Jahr 1898 von Bryant und White im Guys Hospital in London, bei einem Kind mit Hydronephrose. Der Begriff Calziphylaxie ist jedoch vom Wiener Stressforscher Hans Selye geschaffen worden, der 1961 seine Entdeckung von induzierter Weichteilverkalkung bei Ratten Calziphylaxie taufte (1). Dieser Terminus wurde für das menschliche Krankheitsbild übernommen obwohl, wie man heute weiß, das humane Modell der Calziphylaxie nur sehr wenig mit den Tierversuchen Selyes aus den frühen 60er Jahren zu tun hat.

Die Calziphylaxie äußert sich mit mehr oder weniger rasch auftretenden, schmerzhaften Läsionen der Haut, die sich anfangs als Livedo reticularis darstellen und in indurierte Plaques übergehen. Diese umschriebenen Plaques gehen je nach Form der Calziphylaxie in tiefe ausgestanzte Ulzera über. Diese treten vornehmlich an den Extremitäten oder am Stamm auf. Trotz optimalem Wundheilungsmanagement zeigen diese Läsionen oftmals keinerlei Regression, sondern führen zu progredient großflächigen, teils tiefen bis in die Muskulatur reichenden Nekrosen. Unbehandelt kommt es im weiteren Verlauf meist zur Infektion, Septikämie und Tod. Letzteres tritt in bis zu 80% der Fälle ein (2). Auffallend ist die Assoziation dieser Entität mit der chronischen Niereninsuffizienz (CKD). Unter PatientInnen mit CKD im Stadium 5D werden Inzidenzen von 1-4% beschrieben (3). Dies ist dadurch zu erklären, dass es im fortgeschrittenen Stadium der Niereninsuffizienz zur renalen Osteodystrophie und damit zu einem sekundären Hyperparathyreoidismus kommt. Die Bereitstellung von Kalzium und Phosphat durch den Knochenabbau führt zur deren Ablagerung in den glatten Muskelzellen der subkutanen Arteriolen. Entzündung und Verschluss der Gefäße

mit ischämischer Nekrose in typischer landkartenartiger Konfiguration der nachgeschalteten Kutis und Subkutis sind die Folge. Die bisherige Therapie, die neben Parathyreoidektomie und chirurgischer Versorgung, Deckung der betroffenen Hautareale umfasste, stellte sich als wenig effektiv heraus. In der jüngeren Vergangenheit wurden Kalziumsensitizer und Natriumthiosulfat (STS), welches bis dahin ausschließlich zur Behandlung von Zyanidvergiftungen eingesetzt wurde, in die Behandlung aufgenommen.

Auch das an der Abteilung für Nephrologie der Univ. Klinik für Innere Medizin Graz entwickelte multimodale Therapie Konzept schließt die Gabe von Natriumthiosulfat ein.

Im Rahmen der folgenden Kapitel wird das Krankheitsbild der Calziphylaxie näher erläutert und der aktuelle Stand der Pathophysiologie, mit den sich daraus ergebenden diagnostischen, sowie therapeutischen Neuerungen nähergebracht. Ebenso wird auch der Unterschied zu der von Hans Selye als Calziphylaxie beschriebenen Gewebskalzifizierung und dem heutigen Verständnis der kalzifizierenden urämischen Arteriopathie erörtert.

Im analytischen Teil dieser Arbeit folgt eine retrospektive Analyse von allen PatientInnen mit Calziphylaxie die zwischen 2009 und 2014 an der Abteilung für Nephrologie der Medizinischen Universität Graz nach einem dort definierten standardisierten Therapiekonzept behandelt wurden. Hierzu werden primäre und sekundäre Endpunkte im Vergleich zur aktuellen Literatur und vor allem die konsequente Vitamin K Substitution neben dem Beenden einer eventuell bestehenden oralen Vitamin K antagonistischen Therapie diskutiert.

## 2. Calziphylaxie

### 2.1. Pathogenese

Die Pathogenese der Calziphylaxie ist multifaktoriell und bisher nur in Teilbereichen verstanden. Es handelt sich um ein akutes Geschehen auf der Basis einer chronischen Erkrankung, wie z.B. Niereninsuffizienz oder maligner Tumore, an dessen Ende der thrombotische Verschluss einer durch Mediaverkalkung und subendothelialer Fibrose verengten Arteriole der Subkutis steht.

Während man anfangs die lokalen Ablagerungen durch die physikalische Ausfällung von Kalziumphosphatkristallen zu erklären versuchte, geht man heute davon aus, dass aktive Zellprozesse Ursache für die Gefäßverkalkungen sind. Im Mittelpunkt dieser Überlegungen steht die Transformation von vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) zu Osteoblasten-ähnlichen Zellen. Diese Zellen produzieren Osteopontin, ein Protein das vornehmlich in Osteoblasten und Chondrozyten gebildet wird. Es bindet Hydroxyapatit und ist somit Bestandteil der Knochenmatrix. In Biopsiestudien wie bei Ahmed et al konnte es in Plaques bei CalziphylaxiepatientInnen nachgewiesen werden (4). In vitro wurde gezeigt, dass in urämischer Umgebung mit hohen Phosphatwerten VSMC Osteopontin und Core binding factor  $\alpha 1$  (Cbfa1 oder auch Runx2 genannt) produzieren (5). Besonders die Erhöhung des Phosphats und Kalziums im Serum scheinen für diese Transition des Phänotyps der glatten Muskelzelle verantwortlich zu sein. Jono et al meinen, dass die Phosphataufnahme der VSMC durch Pit 1, einem Natriumabhängigen Phosphatcotransporter (NPC) zur erhöhten Expression von Cbfa-1 führt, welcher wiederum ein knochenspezifischer Transkriptionsfaktor ist, der zur Produktion einer Matrix aus Osteopontin und Osteocalcin führt und somit die Kalzifizierung antreibt. Interessanterweise wird Pit 1 bei Hyperkalziämie vermehrt exprimiert (6). Durch die Produktion von Knochenmatrixmolekülen der Osteoblasten-ähnlichen Zellen, wird ein lokaler Nidus für die weitere Einlagerung von Kalziumphosphat erzeugt (7).

### 2.1.1. Oxidativer Stress

Eine andere Erklärung für die Gefäßveränderungen bei Calziphylaxie wird im Bereich des oxidativen Stresses gesucht. Oxidativer Stress bezeichnet einen relativen Überschuss von Oxidantien gegenüber Antioxidantien im Zellstoffwechsel. Oxidantien werden auch freie Radikale oder „Reactive oxygen species“ genannt (ROS). Diese Imbalance führt zu einer Stoffwechsellage, in der Lipide sowie Proteine vermehrt oxidiert werden und dadurch ihre Funktionen nicht aufrechterhalten können. Des Weiteren verursachen ROS DNA-Schäden. Oxidativer Stress wird im Allgemeinen auch für den Alterungsprozess der Zellen verantwortlich gemacht. In histologischen Präparaten wurden metallische Ablagerungen wie Eisen (8) oder Eisen und Aluminium (9) gefunden. Da Metalle wie Eisen den oxidativen Stress in Gefäßen erhöhen (10) könnte man davon ausgehen, dass oxidativer Stress diese phänotypische Umwandlung der Zellen bewirkt (8). Therapeutische Eisenüberladung könnte also einen negativen Effekt haben (11). Bei vielen prädisponierenden Faktoren der Calziphylaxie, wie Adipositas, chronischer Inflammation oder Urämie, ist die Produktion von Reactive Oxygen Species stark erhöht (12,13). ROS scheinen verantwortlich für die Apoptose der VSMC zu sein und die endotheliale Integrität zu stören. Außerdem, wird den ROS, durch die Entkoppelung der endothelialen Stickstoffmonoxidase (eNOS), die Senkung der Verfügbarkeit von NO zugeschrieben, dies führt schlussendlich zu Gefäßkonstriktion und wirkt proinflammatorisch (14).

Auch bei mechanischer Belastung von Geweben werden ROS freigesetzt. Es gibt verschiedene Hypothesen über mechanische Beanspruchung des Gewebes und der Entstehung der Calziphylaxie. So soll bei Adipositas, einem Risikofaktor der Calziphylaxie, Zug an subkutanen Gefäßen erhöht sein, mechanischer Stress auf Gefäße soll an besonders an Bindegewebssepten auftreten. Diese Hypothesen stützen sich auf oxidativen Stress als Auslöser der Calziphylaxie.

Die Rolle von proinflammatorischen Cytokinen in der Entstehung eines osteogenetischen Phänotyps wird ebenfalls diskutiert. Hierbei stehen besonders TNF $\alpha$  und die Interleukine 1 und 6 im Vordergrund (15).

### **2.1.2. NFκB**

Weenig et al sehen, wie andere auch, im Transkriptionsfaktor NFκB die Möglichkeit die Pathogenese der extraossären Kalzifizierung bei Calziphyllaxie zu erklären. NFκB ist an der Aufrechterhaltung von Entzündungsprozessen beteiligt und ist nötig um die Transkription von verschiedenen Entzündungsmediatoren und Wachstumsfaktoren zu bewerkstelligen (15). An freies NFκB bindet auch Kortisol um seine immunsuppressive Wirkung zu entfalten (16) und um das oben genannte zu unterstreichen, die Aktivität von NFκB wird durch ROS gesteigert. Mit dem NFκB ist unweigerlich der Rezeptor Aktivator NFκB verbunden, besser bekannt als RANK. RANK, RANKL und Osteoprotegerin (OPG) sind im Knochenstoffwechsel angesiedelt. Die Bindung des von Osteoblasten sezernierten RANKL (RANK-Ligand) an den auf der Makrophagenmembran vorkommenden RANK löst dessen Differenzierung zum Osteoklasten aus. Das ebenfalls von Osteoblasten sezernierte Protein Osteoprotegerin bindet den RANK-Liganden und macht ihn dadurch unwirksam. Durch diesen Mechanismus wird der Knochen ständig auf- und abgebaut und physiologischerweise besteht ein stabiles Gleichgewicht in der Aktivierung der Osteoklasten. Die gesteigerte Aktivität der NFκB Achse resultiert in Osteopenie und erhöhten Angebot an Kalzium und Phosphat im Serum.

### **2.1.3. Fetuin-A**

Für das pathophysiologische Modell zur Erklärung der Calziphyllaxie scheint nicht nur die Anwesenheit begünstigenden Faktoren, welche eine Kalzifikation der Tunica media bei Calziphyllaxie auslösen, sondern vielmehr auch die Abwesenheit von Inhibitoren der Gefäßverkalkung eine entscheidende Rolle zu spielen. Zu diesen zählen unter anderen das α<sub>2</sub> Heremans Schmid Protein, besser bekannt als Fetuin-A. Es handelt sich um ein in der Leber produziertes Eiweiß, das im Blutkreislauf zirkuliert und systemisch die Ausfällung von Kalziumkristallen biologisch hemmt. Dies geschieht indem mit Fetuin-A Calciproteine gebildet werden, die temporär Kalzium und Phosphat in Lösung halten und somit deren Ablagerung verhindern. Im Tierversuch zeigte sich das Fetuin-A - Knockout Mäuse histologisch massive extraossäre Kalkablagerung in den kleinen Gefäßen von Muskeln, Herz, Lunge und Nieren bekommen (17). Studien mit

HämodialysepatientInnen zeigen, dass niedrige Fetuin-A Serumkonzentrationen mit signifikant erhöhtem kardiovaskulärem Mortalitätsrisiko einhergehen (18). Laut Schäfer et al scheint bei Nierenversagen, in chronischen Entzündungszuständen und bei Calziphylaxie Fetuin-A erniedrigt zu sein (17). Auch ein Genpolymorphismus des codierenden AHS-Gens ist bekannt, bei dem Fetuin-A erniedrigt ist. Betroffene weisen eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität auf (19).

#### **2.1.4. Matrix Gla Protein**

Ein weiterer Inhibitor der Gefäßverkalkung ist das Matrix Gla Protein (MGP). Dieses wird in Makrophagen und VSMC bei endothelialer Dysfunktion exprimiert (20). Die Aktivierung von MGP erfolgt über die Vitamin K-abhängige  $\gamma$ -Glutamylcarboxylase. Dies würde erklären aus welchem Grund orale Antikoagulantien wie Marcoumar oder Warfarin in der Entstehung von Calziphylaxie eine Rolle spielen. Auch in Bezug auf Koronar- und Herzklappenverkalkungen haben Vitamin K-Antagonisten einen negativen Einfluss (21). Gegenteilig zeigte die Rotterdam-Studie (22), dass Vitamin K reiche Diät einen positiven Effekt auf das KHK Risiko hat. Das sogenannte Keutel-Syndrom, eine seltene Mutation des MGP-Gens, weist extraossäre Verkalkungen von Weichteilen und Gefäßen auf (23). Auch bei diesem Inhibitor konnte im Mausmodell gezeigt werden, dass bei Osteopontin und MGP Knockoutmäusen vaskuläre Kalzifikation auftritt (24). Bei Luo et al. zeigten MGP Knockoutmäuse drastische Verkalkungen der Lamina Media der Aorta und verstarben sehr früh an deren Ruptur (25). In einem Elisa-basiertem Essay konnte bei an Calziphylaxie Erkrankten signifikant niedrigere Serum-MGP-Werte als die Kontrollgruppe festgestellt werden (26).

#### **2.1.5. Pyrophosphat**

Neben Fetuin-A und MGP ist auch noch das Pyrophosphat als Inhibitor der vaskulären Kalzifizierung zu nennen. Pyrophosphate sind Salze der Pyrophosphorsäure. Im Zellstoffwechsel entsteht Pyrophosphat bei der Hydrolyse von ATP zu AMP. Es hemmt die Bildung von Hydroxyapatit und wird auch von VSMC produziert, somit wirkt es der Gefäßverkalkung entgegen. Pyrophosphat

ähnelt in seiner Struktur den Bisphosphonaten, weist jedoch im Gegensatz zu diesen eine um einiges geringere Halbwertszeit auf. Lomashvili et al haben gezeigt, dass bei Patienten an der Hämodialyse reduzierte Plasmakonzentrationen an Pyrophosphat nachweisbar sind. Sie führen dies auf die Elimination während der Dialyse durch das niedrige Molekulargewicht des Pyrophosphates zurück (27). In immunohistochemischen Untersuchungen von Calziphyxieläsionen fand man neben uncarboxiliertem MPG auch BMP-2. Es gehört zu den Bone morphogenic proteins und ist bekannt für die Induktion osteoblastischer Differenzierung von mesenchymalen Stammzellen. Die Endothelzelle exprimiert unter besonderen Bedingungen, wie oszillärer Scherbeanspruchung oder der Anwesenheit von inflammatorischen Cytokinen und ROS, BMPs (28).

### **2.1.6. Vitamin D**

Vitamin D ist ein Steroidhormon, das maßgeblich am Knochenstoffwechsel beteiligt ist. Neben der Regulation des Serumkalziumspiegels, durch die gesteigerte Kalziumaufnahme im Darm, der hemmenden Wirkung der Parathormonausschüttung und der indirekten Erhöhung der Knochenmineralisation, sind auch immunmodulierende und das Zellwachstum regulierende Effekte von Vitamin D nachgewiesen. Der aktive Metabolit des Vitamin D, das 1,25-dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub>, trägt bewiesenermaßen zur vaskulären Verkalkung bei. Im in vitro Versuch konnte gezeigt werden, dass VSMC Vitamin D-Rezeptoren besitzen und über deren Aktivierung Kalzium einlagern (29). Außerdem wird die Produktion von Parathormone-related Peptide (PTHrP) durch 1,25-dihydroxy Vitamin D<sub>3</sub> gehemmt. Dieses von VSMC sekretierte auto- bzw. parakrine Peptid ist ein weiterer lokaler Inhibitor der Gefäßverkalkung. Ohne Wirkung von PTHrP kommt es zu einer höheren Aktivität von alkalischer Phosphatase (AP) (6). Im Tierversuch konnte man zeigen, dass eine Überdosierung von Vitamin D Analoga, im Sinne einer Vitamin-D-Intoxikation mit dem Auftreten von Calziphyxie vergesellschaftet ist (30).

### **2.1.7. Parathormon**

Der Hyperparathyreoidismus wurde schon sehr früh als eine der Ursachen in der Entwicklung der Calziphylaxie gesehen. Neuere Arbeiten distanzieren sich jedoch von diesem Zusammenhang. So wurde bei CalziphylaxiepatientInnen an der Hämodialyse kein signifikanter Unterschied im Parathormonspiegel zur Kontrollgruppe gefunden (31).

Dennoch ist der Einfluss den erhöhte PTH-Spiegel auf die vaskuläre Kalzifikation haben evident. Durch die Wirkung des Parathormon, welches abhängig vom Plasmaspiegel von ionisiertem Kalzium in den Epithelkörperchen ausgeschüttet wird, werden Osteoklasten aktiviert und zur Reifung angeregt und so kommt es zu einem hohen Knochen turnover und zu einem erhöhten Angebot von Kalzium und Phosphat an der Gefäßwand. Weitere Effekte sind die verminderte Rückresorption von Phosphat in den proximalen Tubuluszellen, sowie die vermehrte Produktion von Vitamin D<sub>3</sub> durch die Aktivierung der 1 $\alpha$ Hydroxylase. Letztgenannte Wirkungen sind jedoch bei einer chronischen Nierenerkrankung eingeschränkt und führen zur klassischen Laborkonstellation des sekundären Hyperparathyreoidismus mit erhöhten Serum-Phosphatwerten und reduzierten Serum-Kalzium.

### **2.1.8. Kalziumgabe**

Kalzium wird vor allem von DialysepatientInnen iatrogen in Form von kalziumhaltigen Phosphatbindern, als Kalziumkarbonat aufgenommen. Ein Zusammenhang zwischen Kalziumkarbonat und Calziphylaxie wurde schon Ende der 1980er Jahre postuliert (32). Eine neuere Arbeit konnte in einer Fallkontrollstudie nur die Tendenz zur Risikosteigerung zeigen (33). Limitierend bei dieser Arbeit war jedoch die geringe Fallzahl. Wenn auch nicht vollständig bewiesen wurde, dass Kalziumgabe allein das Risiko an Calziphylaxie zu erkranken erhöht, konnte zumindest dies der Kombination von Vitamin D- und Kalziumgabe nach gewiesen werden. Die gleichzeitige Einnahme kann nämlich signifikant das Erkrankungsrisiko erhöhen (2).

### **2.1.9. Protein C und S**

In der Pathogenese der Calziphylaxie scheint auch die Gerinnung eine Rolle zu spielen. Dass eine thrombotische Diathese allein Ursache der Calziphylaxie ist, scheint unwahrscheinlich, aber es ist möglich, dass es sich um eine Teilkomponente des Krankheitsbildes handelt. Es wurden bei mehreren Fällen von CalziphylaxiepatientInnen an der Dialyse Protein C und S Mängel festgestellt. Laut einem Review von Harris et. al. haben bei PatientInnen mit Calziphylaxie zu 38% einen Protein C Mangel und zu 43% einen Protein S Mangel. Protein C geht, nachdem es durch die Bindung von Thrombin an der Endothelzelle an Thrombomodulin aktiviert wurde, mit Protein S, seinem Kofaktor, eine Komplexbindung ein. Dieser Komplex fungiert als Protease und inaktiviert die Faktoren Va und VIIIa der Gerinnungskaskade. Weiters neutralisiert es den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor 1 und begünstigt dadurch die Fibrinolyse. Sowohl Protein C, als auch Protein S sind Vitamin K abhängige Eiweiße, die in der Leber synthetisiert werden (34).

All diese Mechanismen können an der Entstehung der Calziphylaxie beteiligt sein. Die historische Auffassung, dass eine eingeschränkte Nierenfunktion in Kombination mit Hyperparathyreoidismus für die Entstehung des Krankheitsbildes verantwortlich sind, scheint durch sind histologisch gesicherte Fälle, die ohne Nierenerkrankung oder erhöhtem Parathormon aufgetreten sind, widerlegt (35). Unter diesen Fällen finden sich unter anderem Verbindungen zu Malignomen, Kollagenosen, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen, Alkoholischer Lebererkrankungen und Diabetes Mellitus (36).

Bei der Calziphylaxie handelt sich anscheinend um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem prokalzifizierende, proinflammatorische und prothrombotische Zustände gemeinsam auftreten und so örtlich begrenzt zu Gefäßverschlüssen führen, die diese Entität auszeichnen.

## **2.2. Ätiologie und Risikofaktoren**

Aus Beobachtungen geht hervor, dass Calziphylaxie gehäuft bei dialysepflichtigen PatientInnen auftritt. Hierbei scheinen jene, die bereits über längere Zeit an der

Dialyse sind und unter diesen eher jüngere PatientInnen gefährdet eine Calziphylaxie zu entwickeln (3). Unter HämodialysepatientInnen beträgt die Inzidenz dieser Erkrankung bis zu 4% (3). Calziphylaxie tritt jedoch nicht nur bei End-Stage-Renal-Disease (ESRD), also im CKD Stadium 5, auf. Auch bei Nierentransplantierten mit regelrechter Transplantatfunktion, bei prädialytischen PatientInnen und sogar bei normaler Nierenfunktion sind Fälle bekannt (35-42). Diese Fälle sind meist mit anderen Erkrankungen assoziiert. So treten Fälle vergesellschaftet mit Malignomen, Leberzirrhose, Darmerkrankungen wie Mb.Crohn und Kurzdarmsyndrom, sowie primärem wie auch sekundärem Hyperparathyreoidismus auf. Auch Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis, wie systemischer Lupus Erythematodes oder chronische Polyarthrit, oder Viruserkrankungen wie HIV scheinen mit dem Auftreten von Calziphylaxie assoziiert zu sein. (36). Der Hyperparathyreoidismus wurde als Auslöser der Calziphylaxie angesehen, da es berichtete Fälle gab, bei denen eine Parathyreoidektomie zur Heilung führte (43). Auch neuere Arbeiten zeigten verbesserte Wundheilung nach Parathyreoidektomie (44-47). Wenngleich es auch Zweifel an dieser Theorie gibt. So zeigte eine retrospektive Studie mit 63 PatientInnen von denen 16 die Epithelkörperchen entfernt wurden, dass die Parathyreoidektomie keinen Zusammenhang mit dem PatientInnenüberleben hat (31). Auch gibt es Fälle in denen nach einer Parathyreoidektomie eine Verschlechterung der Weichteilverkalkungen aufgetreten ist (48).

Die Inzidenz in der Gesamtbevölkerung wird mit 4,5 pro  $10^6$  pro Jahr angegeben (49). Interessanterweise zeigen Beobachtungen aus dem Jahr 2002, dass die Inzidenz der Calziphylaxie zunimmt, so berichten Fine et al, von einem Anstieg in 3 Jahren auf 4,5/100 PatientInnenjahre (2). Während das Manifestationsalter sehr variabel ist und von 11 (50) bis 93 Jahre (31) berichtet wird, liegt der Altersgipfel zwischen dem 59 und 62,8 Jahren (15,49).

Was die Mortalität betrifft geben Studienautoren unterschiedliche Zahlen an. In allen Fällen wird sie jedoch als sehr hoch angegeben. In retrospektiven Studien wird oft zwischen unterschiedlichen Ätiologien und klinischen Manifestationen unterschieden. So liegt die 1-Jahres-Mortalität bei nicht ulzerierenden Formen bei 41%, bei ulzerierenden bei 80% (2). Bei nicht urämischer Calziphylaxie (NUC) beschreibt Nigwekar et al in einem Review über NUC Fallberichte eine Mortalität

von 52% (36). Weenig et al haben in ihrer retrospektiven Studie eine 1-Jahres-Überlebensrate von 45,8% gezeigt. Infektion der Läsionen mit konsekutiver Sepsis wird als Haupttodesursache angegeben (31). 41%-50% der PatientInnen versterben an septischen Zuständen (31,36).

### **2.2.1. Risikofaktoren**

In zusammenfassender Literatur fanden sich jedoch Parallelen, die unabhängig von der Nierenfunktion auftraten und somit als Risikofaktoren zusehen sind. Es findet sich eine gewisse Häufung beim weiblichen Geschlecht, teilweise bis zu 75% (2) und 83% (31) sind Frauen. In retrospektiven Analysen zeigte sich ein 6-fach erhöhtes Risiko bei Frauen (51). Ein weiterer Risikofaktor ist Adipositas. Besonders bei weiblichen Patientinnen sind die Ulzera mit Adipositas assoziiert. Die Lokalisation der Ulzera entspricht dabei den adipösen Körperpartien, wie der Glutealregion, den Oberschenkeln, dem Stamm und in seltenen Fällen der Brust. Daraus ergibt sich die Hypothese, dass an diesen Stellen eine erhöhte Zugbelastung an den Blutgefäßen auftritt und damit die Kaskade des oxidativen Stresses ausgelöst wird (52). Laut Weenig et al ist das Risiko für Calziphylaxie bei einem Body Mass Index von über 30 kg/m<sup>2</sup> um das 4-fache erhöht. Auch Lebererkrankungen gelten als Risikofaktor, diese erhöhen das Risiko um das 8-fache (31). Diabetes Mellitus ist laut Reviews von Fine und Brandenburg ein Risikofaktor (2,53). So zeigte sich bei 67% der CalziphylaxiepatientInnen ein Diabetes Mellitus (2). Mazhar et. al. und Nigwekar et. al. finden auch Unterschiede betreffend der Rasse bei CalziphylaxiepatientInnen. So sind Kaukasier häufiger betroffen als andere Rassen (36,51). Laborchemisch zeigte sich eine signifikante Verbindung zu erhöhten Serum Phosphat, CaxP und AP, sowie zu erniedrigten Albuminspiegeln. Ein CaxP von über 70mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> ist mit einer Spezifität von 95%, aber nur 21%igen Sensitivität bei Calziphylaxie zu finden. Viele geben 70mg<sup>2</sup>/dl<sup>2</sup> als Cutoff-Wert für ein erhöhtes Risiko an (2). Ein erhöhter Parathormonspiegel ist als solitärer Risikofaktor umstritten (33,54). Der Albuminspiegel scheint eine gewisse Rolle in der Entwicklung der Calziphylaxie zu spielen. So zeigte sich ein erhöhtes Risiko bei niedrigem Albumin (55,56) und eine Risikoreduktion bei Anhebung des Spiegels bei Hypoalbuminämie (51). Damit verbunden könnte auch die Beobachtung sein, dass ein erheblicher Gewichtsverlust der Manifestation

vorausgehen kann (57,58). Bei Coates et. al. zeigte sich bei über 43% eine Gewichtsreduktion von >10% des Körpergewichtes innerhalb von 6 Monaten vor Krankheitsausbruch (58).

Auch iatrogene Maßnahmen scheinen die Entstehung der Calziphylaxie zu prädisponieren. So stehen gewisse Medikamente in Zusammenhang mit Calziphylaxie und deren Einnahme scheint zu einer Risikoerhöhung zu führen. Zum einen sind dies orale Antikoagulationen, die über die Antagonisierung von Vitamin K wirken. Diese wirken der Synthese Vitamin K abhängiger Kalzifikationsinhibitoren entgegen. Zum anderen sind es Medikamente, die sich auf den Kalzium und Phosphathaushalt auswirken. Dazu zählen, kalziumhaltige Phosphatbinder, sowie Kalzium- und Vitamin D-Substitutionspräparate. Weenig et al sehen auch eine Assoziation des Auftretens mit Kortikosteroidgabe (31), wobei Fine et al einen Vorteil bei manchen PatientInnen sahen.

Auch chirurgische Eingriffe mit konsekutiven calziphylaktischen Läsionen wurden berichtet, wie sie bei A. mammaria interna-Entnahme für Bypassoperationen (59,60). Dies spricht wiederum für mechanischen Stress und Inflammation im Rahmen der Wundheilung als Auslöser der Läsionen und legt somit nahe, dass Trauma als Risikofaktor gelten könnte. Eine mechanische Gewebsverletzung als Auslöser für Calziphylaxie wurde auch bei insulinpflichtigen Diabetikern beobachtet, die Läsionen an den Einstichstellen der Insulinspritzen entwickelten (61).

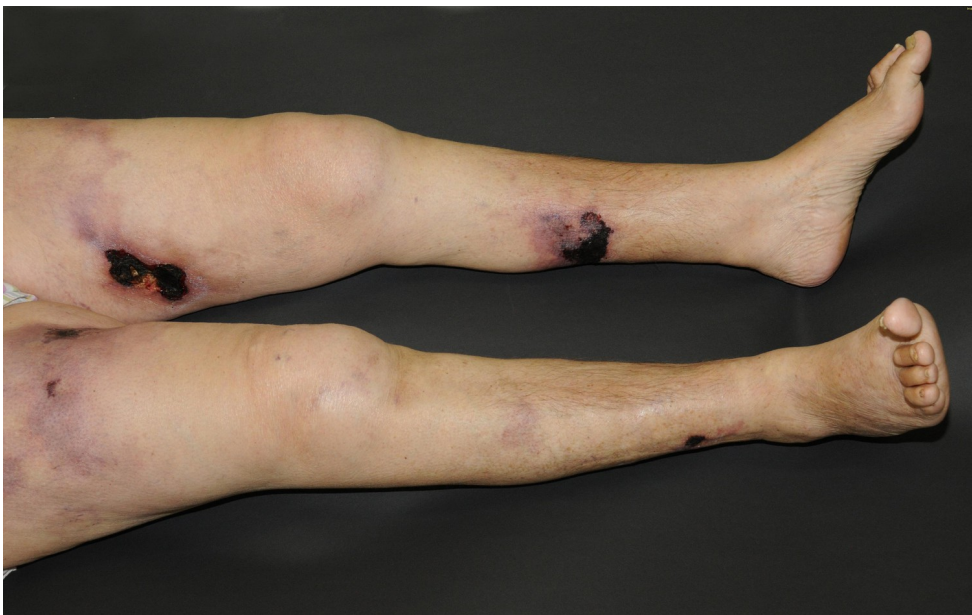
### **2.3. Lokalisation**

Allgemein lässt sich nach der Lokalisation der Läsionen ein proximaler, von einem distalen und einem gemischten Verteilungstyp unterscheiden, wobei das distale Verteilungsmuster überwiegt und eine bessere Prognose aufweist (58,62). Beim distalen Typ finden sich Läsionen vornehmlich an Unterschenkeln und Armen. Der proximale Typ zeigt Ulzerationen am Stamm, Gesäß und Oberschenkeln. Auch Genitalmanifestationen zählen zum proximalen Verteilungstyp. Ein Bericht über eine Gesichtsbeteiligung bei Calziphylaxie ist bekannt, bei diesem Fall traten auch Läsionen proximal sowie auch distal auf (63). Die Verteilung proximal zu distal wurde in Analysen mit relativ hoher Fallzahl mit 26% zu 74% angegeben (62). Die tatsächliche Verteilung der Lokalisationen macht es jedoch oft schwierig in

unterschiedliche Lokalisationstypen zu unterscheiden, da proximaler und distaler Befall auch kombiniert vorkommt, wie z.B. in Abbildung 1 zusehen ist.

Beteiligungen anderer Organe als der Haut wie Lunge, Niere, Auge Herz und Pankreas treten extrem selten auf und sind bei mehrfach Befall unter dem Begriff systemische Calziphylaxie zusammengefasst (64-67) Einzelne Fallberichte berichten auch von Colonbefall (68), Magenbeteiligung (69) oder Befall der Aortenklappe und Aorta ascendens (70), sowie der Mitralklappe. Es gibt Vermutungen, dass das Auftreten von Ileus bei kutaner Calziphylaxie eine Gastrointestinalbeteiligung im Sinne eines systemischen Verlaufes sein könnte (62). Systemische Calziphylaxie ist besonders durch den Befall von Herz und Lunge mit hoher Mortalität verbunden, wie Berichte von Lungenversagen nach Pulmonalbefall zeigen (64).

Warum es zu diesen unterschiedlichen Organmanifestationen kommt, konnte noch nicht geklärt werden. In empirischen Beobachtungen zeigte sich jedoch, dass bei Hautbeteiligung der proximale Verteilungstyp eine schlechtere Überlebensrate aufwies als der distale Typ. Dies ist wahrscheinlich damit verbunden, dass die Läsionen beim proximalen Typ eher tiefe Ulzerationen aufweisen, während distale Läsionen oberflächlich sind. (71). Obgleich Häufigkeitsangaben leicht variieren lässt sich sagen, dass die untere Extremität am häufigsten betroffen ist, gefolgt von Stamm und Gesäß. Seltener kommt es zum Befall von oberer Extremität und Genitalien.



**Abbildung 1**

## 2.4. Klinik

Bezeichnend und pathognomonisch für die Calciphylaxie sind die starken Schmerzen, die oftmals bereits vor Auftreten von Plaques und Ulzera präsent sind. Neben Schmerzen wird auch vereinzelt Pruritus an den betroffenen Stellen beschrieben (44). Dieser kann sich sehr ausgeprägt präsentieren. Unter PatientInnen die in diese Analyse eingeschlossen wurden sind Fälle bekannt bei denen sich Kratzdefekte zu Ulzera entwickelten. Der klassische Verlauf der kutanen Läsionen beginnt mit Livedo reticularis unter der sich binnen Wochen Knoten bilden, die sich zu indurierten, konfluierenden Plaques formieren. Die Livedosymptomatik am rechten Unterschenkel einer 81 jährigen Frau ist in Abbildung 2 zu sehen. Bei Diagnosestellung sind 80% der PatientInnen in diesem Stadium. Bei 2/3 dieser Fälle bleibt die Progredienz der Läsionen aus und es kommt zu keiner Ulzeration (2). Doch bei den restlichen Fällen kommt es zu Nekrosen von Haut und subkutanem Bindegewebe im Bereich dieser Plaques, wie in Abbildung 3 zu sehen ist. Diese präsentieren sich meist als scharf begrenzte Eschars und Ulzera auf erythematösem Grund, wie in Abbildung 4 am lateralen Oberschenkel einer 86 jährigen Patientin zu sehen ist. Die Entwicklung von Ulzera weist eine drastische Verschlechterung der Prognose auf. Alles in Allem handelt es sich um eine rasch fortschreitende Erkrankung. Die Ulzera, die rasch mit Bakterien besiedelt sind, dienen diesen als Eintrittspforte in die Blutbahn und so kommt es in vielen Fällen zu septischen Zustandsbildern. Größe, Form und Tiefe der Läsionen sind je nach Befall der subkutanen Arteriolen sehr variabel. Auffallend ist, dass die Ulzera auch bei optimaler Wundversorgung persistieren und keinerlei Heilungstendenz aufweisen.

Brandenburg schlägt eine neue Klassifikation vor, die sich als Weiterentwicklung der bisherigen Einteilung in proximalen und distalen Typ von Calziphyllaxie sieht, vor. Aus klinischen Beobachtungen werden eine ulzerierende, proximale Form und eine nicht ulzerierende distale Form, sowie Mischformen beschreiben. Es wird somit ein Zusammenhang zwischen Lokalisation und klinischer Ausprägung beschrieben (71).

In seltenen Fällen treten Calziphyllaxieläsionen nicht derart klassisch auf wie oben beschrieben. Hier kann sich die Diagnosefindung mitunter sehr schwierig

darstellen. So sind Fälle bekannt, bei denen es zu Blasenbildung oder zu Formation von hämorrhagischen Bullae kam. Diese treten wahrscheinlich infolge von Ischämie und Nekrose auf und stellen somit seltene sekundär auftretende Merkmale von kutaner Calziphylaxie dar (72).



**Abbildung 2**



**Abbildung 3**



**Abbildung 4**

## **2.5. Komplikationen und Todesursachen**

Die schwerwiegendste Komplikation bei Calyphylaxie ist unumstritten die Infektion mit folgender Sepsis und Tod. Die Läsionen stellen ein Leck in der Hautbarriere dar, welches als Eintrittspforte für Keime dient. Der Tod aufgrund eines Multiorganversagens im Rahmen der Sepsis ist maßgeblich für die Mortalität der Calyphylaxie (58,73).

Weitere Todesursachen in der Literatur die mit Calyphylaxie assoziiert sind wären die Beendigung der Dialyse angesichts der Wundsituation (58), Herzversagen (58,73) und Tod durch Mesenterialischämie oder Ileus bei Darmbeteiligung (58,62). Seltene Komplikationen treten vor allem bei systemischer Calyphylaxie auf. So könnten bei systemischer Calyphylaxie mit Herzklappenbeteiligung Kalkembolien auftreten. Katsamakidis et al berichten von einem Insult durch Embolie der A. cerebri media bei Mitralklappenbefall (74).

## **2.6. Diagnostik**

Die Diagnose Calyphylaxie ist schwierig und kann oft erst spät gestellt werden. Aufgrund der niedrigen Inzidenz und dem geringen Bekanntheitsgrad dieser

Entität werden PatientInnen, die nicht in regelmäßiger dermatologischer und nephrologischer Betreuung sind, oft erst mit erheblicher Verzögerung richtig diagnostiziert und einer adequaten Therapie zugeführt. Das sich aus Anamnese und Klinik ergebende Bild ist oft hinweisend. Anamnestisch ist das Erfragen der prädisponierenden Risikofaktoren essentiell. Die Lokalisation und Verteilung der Läsionen, die mit starken Schmerzen einhergehen, sind typisch bei Calziphylaxie und in Kombination mit vorhandenen Risikofaktoren und dem klassischen zeitlichen Verlauf hinweisend auf diese Entität.

Obwohl die sichere Diagnose nur mittels histopathologischer Untersuchung gestellt werden kann wird in vielen Fällen auf diese Abklärung verzichtet. Grund hierfür ist die Abwägung des Risikos der Probengewinnung durch mögliche Induktion einer massiven Nekrose im Kontext des Biopsie-Gewebstraumas und dem definitiven Nutzens der Untersuchung. Bei unklarer Klinik, fehlenden Risikofaktoren oder zum Ausschluss als Differentialdiagnose wird meist eine Biopsie durchgeführt. Des Weiteren ist in der Diagnostik der Calziphylaxie auch auf Laborparameter zu achten. Diese sind leicht verfügbar und bergen kaum ein Risiko, diagnostisch können sie nur das klinische Bild abrunden. Eigene Labormarker für dieses Krankheitsbild, die eine entsprechende Sensitivität und Spezifität aufweisen gibt es noch nicht, jedoch könnten in Zukunft auch hier Fortschritte gemacht werden. So zeigen Arbeiten, dass vaskuläre Kalzifikation durch zirkulierende Biomarker festgestellt werden kann (26). Neben Klinik und Histologie finden sich weitere diagnostische Möglichkeiten im Bereich der Radiologie, jedoch werden diese noch seltener genutzt, da ihr Nutzen fraglich erscheint.

### **2.6.1. Histologie**

Die Gewinnung von Material zur histopathologischen Untersuchung erfolgt mittels tiefer Hautbiopsie. Hierbei ist es wichtig Material aus dem subkutanen Bindegewebe zu gewinnen um die pathologische Veränderungen in den Arteriolen nachzuweisen. Die Biopsie wird als Stanzbiopsie oder Inzisions-Wegde-Biopsie aus dem Randbereich der Läsion gewonnen.

Die Gewinnung von Probenmaterial wird kritisch gesehen. Die Biopsie birgt das Risiko, durch das gesetzte Trauma ein Ulkus zu induzieren. Es wurden Fälle

berichtet bei denen in unmittelbarer Nähe zur Inzisionstelle neue Läsionen aufgetreten sind (2). Nichtsdestotrotz sind die Gewebsveränderungen in calziphylaktischen Läsionen sehr typisch und werden in bis zu 95% bei klinisch diagnostizierten CalziphylaxiepatientInnen gefunden (31). Die charakteristischen Veränderungen werden meist in einer Trias beschrieben, diese beinhaltet neben Wandverkalkung der kleinen Gefäße mit oder ohne endovaskulärer Fibrose, auch extravaskuläre Kalzifikation und Gefäßthrombose (52). Die Wandverkalkungen betreffen hierbei die Tunica media der Gefäßwand, welche die Muskelschicht des Gefäßes darstellt und aus den bereits erwähnten vaskulären glatten Muskelzellen (VSMC) besteht. Auch die Lamina elastica interna weist Kalziumsalzablagerungen auf. Diese Ablagerungen werden in histopathologischen Schnitten mittels Von-Kossa-Färbung sichtbar gemacht. Bei dieser Färbung werden die Kalziumionen in den Salzen durch Silber Ionen ersetzt und bei Lichtexposition kommt es dann zu einer bräunlichen Verfärbung der Ablagerungen.

Weitere histopathologische Charakteristika der Calziphylaxie sind die Intimaproliferation, Pannikulitis und eine histiozytäre Riesenzellproliferation im Rahmen eines entzündlichen Geschehens. Hierbei ist anzunehmen, dass durch die Kalziumablagerungen die Riesenzellen angezogen werden, die wiederum die Fibroblastenproliferation über die Ausschüttung von Wachstumsfaktoren initiieren (75).

Die vaskulären Veränderungen finden sich in den kleinen Arterien und Arteriolen der Subkutis, thrombotische Verschlüsse finden sich aber auch in Venolen und Kapillaren (52,73). Die betroffenen Gefäße können einen Durchmesser von bis zu 600µm erreichen (73). Die Lokalisation dieser Gefäße kann am besten als dermohypodermal bezeichnet werden (76). Die extravaskulären Verkalkungen betreffen vornehmlich die Fettzellen. Diese extravaskulären Veränderungen sind jedoch nicht so ausgedehnt wie die Wandverkalkung der Gefäße, denn diese reicht bis über 3cm weiter in die Peripherie der Läsion. Auch die Thrombosierungen sind nicht so peripher anzutreffen. Allgemein ist zu sagen, dass die Veränderungen weit über die Grenzen der klinischen Läsionen hinausgehen (52). Ist in der Biopsie ulzeratives Gewebe enthalten, so kommen zu den bereits erwähnten Auffälligkeiten noch Nekroseareale hinzu, die von entzündlich infiltriertem Gewebe umgeben sind.

Die genaue Untersuchung von Gewebeproben in unterschiedlichen Stadien der Hautläsionen lässt darauf schließen, dass die Wandverkalkung im Bereich der Tunica media am Anfang der Entstehung steht. Es scheint eine radiäre Ausbreitung der Veränderungen in der Entwicklung der Läsionen aufzutreten (52). In der Massenspektrometrie konnten in untersuchten Proben im Vergleich zu Kontrollproben erhöhte Werte von Eisen und Aluminium festgestellt werden (9). Dies unterstützt die Theorie, dass durch Metallablagerungen hervorgerufener oxidativer Stress für die Transformation der VSMC verantwortlich ist. Diese und andere bereits oben beschriebene Faktoren könnten der initialen Mediaverkalkung vorausgehen.

## **2.6.2. Radiologie**

Durch die Röntgendichte von Kalk lassen sich Gefäßverkalkungen radiologisch gut darstellen. Die betroffenen Haut- und Weichteilareale sind für Röntgenstrahlen gut zugänglich und somit kann mittels Weichstrahltechnik, ähnlich der Mammographie, bei einer sehr geringen Strahlenbelastung gearbeitet werden. Des Weiteren kann die radiologische Diagnostik durch die Knochenszintigraphie weiter vorangetrieben werden und auch mittels Sonographie können Verkalkungen in kutanen und subkutanen Gefäßen dargestellt werden.

Die konventionelle Röntgenaufnahme beruht auf der Absorption von Elektronenstrahlung durch röntgendichte Strukturen und die Projektion der transmittierten Strahlen auf einen Film. Auf Röntgenaufnahmen von CalziphylaxiepatientInnen zeigen sich ausgedehnte Mediaverkalkungen. Diese extraossären Verkalkungen betreffen die kleinen und mittelgroßen Arterien, diese Veränderungen stellen sich besonders in Weichstrahltechnik als netzartiges Muster dar (77). In einem Fall zeigten sich ausgedehnte Verkalkungen größerer Arterien bei Befall der Hand (78). Jedoch sind auch Fälle berichtet worden bei denen trotz gesicherter Calziphylaxie und vorhandener Klinik diese Veränderungen nicht dargestellt werden konnten (2). Beim Vergleich unterschiedlicher Techniken wurde gezeigt, dass Aufnahmen eines betroffenen Unterschenkels mittels eines Mammographiegerätes bei 35kV Energie, also in

Weichstrahltechnik, gegenüber Weichteilröntgen und hochauflösender Computertomographie überlegen sind (77).

Bei systemischer Calziphylaxie mit Mesenterialbefall erwiesen sich Röntgenaufnahmen als nicht sinnvoll (58). Dennoch scheint die radiologische Diagnostik nicht nur der kutanen Manifestation vorbehalten, da viszerale Gefäßverkalkungen in der Szintigraphie darstellbar sind.

Die szintigraphische Darstellung der Läsionen erfolgt mittels des radioaktiven Tracers Tc99m MDP. Das Isotop Tc99m ist hierbei an ein Bisphosphonat gekoppelt, dem sogenannten Methylendiphosphat. Es werden auch andere Bisphosphonate eingesetzt, denen allen gemeinsam ist, dass sie eine hohe Affinität zu Knochenstrukturen haben. Der Tracer wird intravenös appliziert und gelangt über die Zirkulation an die Zielzellen. Durch die Koppelung wird Tc99 von Osteoblasten verstoffwechselt und das Isotop reichert sich an diesen an. Die vom Tracer emittierte Strahlung wird von einer sogenannten Gammakamera aufgenommen. Auch die transformierten VSMC metabolisieren dieses Molekül und werden dadurch mit dem Isotop markiert. Somit werden neben den knöchernen Strukturen auch die Gefäßverkalkungen in der Szintigraphie sichtbar. Die Läsionen stellen sich im Szintigramm als oberflächliche Tracer Anreicherungen dar, die Weichteilstrukturen entsprechen. Auch viszerale Verkalkungen können gut dargestellt werden. Somit kann das Ausmaß der Gefäßverkalkungen beurteilt werden, obgleich man sagen muss, dass durch die geringe Auflösung bei dieser Bildgebung, die Interpretation begrenzt ist. In Studien zeigte sich die Knochenszintigraphie bei 97% der Calziphylaxiefälle positiv und weist somit eine hohe Sensitivität auf (2).

Die Sonographie zählt nicht zur Standarddiagnostik bei Calziphylaxie. Trotzdem zeigen Arbeiten, dass kutane Läsionen mittels hochauflösenden Ultraschalls darstellbar sind und sich von anderen Differentialdiagnosen abgrenzen lassen. Hierbei zeigte sich ebenso, dass bereits vor Auftreten von Frühsymptomen wie Livedo reticularis charakteristische Veränderungen dargestellt werden können. Auch eine Verlaufskontrolle scheint möglich zu sein (79).

Des Weiteren scheint die Ultraschalldiagnostik vor allem beim Befall der Mammae einsetzbar zu sein. So zeigen sich echogene Strukturen mit dorsaler

Schallauslöschung, die den Kalkablagerungen entsprechen. Nun zeigen jedoch viele Pathologien der Brust Verkalkungen. Sowohl bei malignen Erkrankungen, wie duktales und seltener lobuläres Mammakarzinom, als auch bei benignen Entitäten wie Fibroadenome, Fettnekrosen und Mastopathien können Kalkablagerungen in der Brust festgestellt werden. Die Darstellung ausgedehnter Makroverkalkungen ohne soliden Tumor spricht jedoch gegen ein Malignom, obgleich ein maligner Prozess nicht ausgeschlossen werden kann. Deshalb wurde in den berichteten Fällen eine Mammographie als weiterführende Diagnostik durchgeführt (80). Diese Technik ist jedoch bei vorhandener Schmerzsymptomatik problematisch, da die Brust dabei komprimiert werden muss. Hier stellen sich jedoch typischerweise die vaskulären Verkalkungen der Calziphylaxie dar, die auch bei den oben erwähnten Ergebnissen am Unterschenkel präsent waren (77). So erscheint die Darstellung mittels Mammographie an zugänglichen Manifestationsstellen die überlegene radiologische Bildgebungsmethode zu sein.

### **2.6.3. Differentialdiagnosen**

Die Liste der Differentialdiagnosen der Calziphylaxie ist sehr lang. Dies liegt einerseits daran, dass an den Prädilektionsstellen, nämlich den Beinen sich viele unterschiedliche Erkrankungen in ähnlicher Weise, nämlich in Form von Ulzera manifestieren können. Andererseits kann die Calziphylaxie auch an sehr unterschiedlichen Stellen auftreten und ist nicht nur auf Haut und Subkutis beschränkt. Hinzu kommt das durch die unterschiedlichen Stadien des kutanen Verlaufs viele andere Krankheiten temporär nachgeahmt werden. Eine Auswahl der Differentialdiagnosen, modifiziert nach Brandenburg et al (81), findet sich in Tabelle 1.

Durch Infektionen kann es erregerbedingt zu Indurationen und Ulzerationen der Haut kommen. Etwa durch bakterielle Erreger wie Streptokokkus pyogenes kann es über unscheinbare Eintrittspforten zur Infektion von Kutis und Subkutis kommen. Sind die Lymphbahnen der Haut betroffen spricht man von einem Erysipel. Verläuft die Infektion entlang der tiefen Muskelfaszien zeigt sich das Krankheitsbild der nekrotisierenden Faszitis. Beim Erysipel kann im Sinne einer lokalen Komplikation eine Nekrose des Hautareals auftreten, in diesem Fall spricht

man von einem nekrotisierenden Erysipel (82). Im Rahmen einer Osteomyelitis können bei kutaner Mitbeteiligung Nekrosen auftreten, die einer Calziphylaxie ähnlich sehen können.

Nekrotisierende Vaskulitiden sind Systemerkrankungen, die sich an der Haut manifestieren. Hierunter ist besonders die leukozytoklastische Vaskulitis zu erwähnen. Dabei handelt es sich um eine Immunkomplexvaskulitis, die postkapilläre Venolen befällt und primär die Hautgefäße betrifft. Die Immunkomplexe können sich durch unterschiedliche Antigene bilden, wie etwa Streptokokken, Viren, Medikamente oder Autoantigene. Die Hautläsionen stellen sich als schmerzhafte palpable Purpura dar und betreffen bevorzugt die untere Extremität. Die Läsionen können sich zu hämorrhagischen Blasen und Ulzera entwickeln. Durch das Befallsmuster mit vielen Läsionen unterschiedlicher Größe, sowie Laboruntersuchungen, wie etwa zirkulierende IgM-Immunkomplexe und erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit, lässt sich dieses Krankheitsbild oft gut von der Calziphylaxie unterscheiden, im Zweifelsfall bringt die Hautbiopsie Klarheit, hier zeigen sich bei leukozytoklastischer Vaskulitis die Wandnekrose der Venolen und die namensgebenden zerfallenden Leukozyten. Auch bei Kryoglobulinämie kommt es zu einer nekrotisierenden Immunkomplexvaskulitis. Hier ist die Hautbeteiligung jedoch akral, somit ist sie relativ leicht von der Calziphylaxie zu unterscheiden (83).

Bei der Thrombangiitis obliterans, einer Vaskulitis der kleinen bis mittelgroßen Arterien und Venen kommt es zu Entzündung und thrombotischem Verschluss von Gefäßen, was zu akralen Nekrosen führt. Diese Krankheit tritt gehäuft in Japan und Korea auf und ist mit Nikotinabusus und dem männlichen Geschlecht assoziiert. Da Manifestationsalter liegt meist unter 40 Jahren.

Eine thrombotische Okklusion von Unterhautarterien, die zu einer ischämischen Nekrose des nachgeschalteten Areal führt, kann auch durch andere Krankheiten ausgelöst werden. Hierzu zählten vor allem Gerinnungsdiathesen. Bei diesen sind neben angeborenen Störungen wie Protein C und S Mangel, auch erworbene, wie das Antiphospholipidantikörpersyndrom oder disseminierte intravasale Gerinnung

(DIC) und iatrogene Diathesen, wie die Heparin induzierte Thrombopenie (HIT) und Warfarin/Marcoumarnekrose zu erwähnen.

Warfarin ist ein mittlerweile nicht mehr zugelassenes Kumin Derivat. Es scheint paradox, dass ein Antikoagulans zu arteriellen Thrombosen führt. Besonders gefährdet sind Personen mit angeborenem Protein C oder Protein S Mangel. Erklärbar scheint es dadurch, dass Vitamin K Antagonisten sowohl pro- als auch antikoagulative Faktoren hemmen, wobei die antikoagulative Wirkung überwiegt. Jedoch kommt es initial zu einer prothrombotischen Wirkung, da das antikoagulative Protein C und Faktor VII eine kürzere Halbwertszeit haben als die prothrombotischen Gerinnungsfaktoren II, IX, und X. Erstere sind dadurch schneller abgebaut, während die prothrombotischen Faktoren noch aktiv sind (84). Die Lokalisationen einer Marcoumarnekrose durch die beschriebene Dysbalance der Gerinnungsfaktoren ähneln optisch stark jenen der Calciphylaxie. So werden vor allem Oberschenkel, Gesäß und weibliche Brust befallen (85). Auch Fälle von peniler Manifestation wurden berichtet (86). Die Läsionen treten typischerweise 1-10 Tage nach Beginn der Warfarintherapie auf. Es gibt aber auch Berichte von verzögertem Krankheitsausbruch die von 15 Tagen bis zu 3 Jahren nach Beginn der Warfarintherapie auftraten (87). Die Läsionen sind wie bei Calciphylaxie extrem schmerzhaft und treten rasch auf (85). Die klinische Unterscheidung ist sehr schwer, jedoch helfen Anamnese und Histologie bei der Diagnosefindung.

Die Heparin induzierte Thrombozytopenie vom Typ II tritt durch Antikörper gegen Heparin und Plättchenfaktor 4, die einen Komplex bilden und führt zu Thrombosen und Thrombozytopenie. Sie tritt 5 bis 10 Tage nach Start einer Heparintherapie auf. Die Länge der Heparinmoleküle spielt bei der Entstehung einer HIT wahrscheinlich eine mitentscheidende Rolle, niedermolekulares Heparin birgt ein niedrigeres Risiko eine HIT zu entwickeln. Als Komplikation dieser Entität kann es zu Heparin induzierten ulzerösen Hautläsionen kommen. Diese präsentieren sich als erythematöse Plaques und Nekrosen sind sehr schmerzhaft. Sie treten im Bereich der Injektionsstellen auf (88).

Ulzera an den Unterschenkeln sind nachweisbar zu ca. 70% venös bedingt. Diese entstehen durch eine trophische Störung im Kapillargebiet durch den Blutrückstau bei venöser Insuffizienz. Typischerweise sind diese Läsionen medial am

Unterschenkel lokalisiert und können sich zirkulär zu sogenannten „Gamaschenulzera“ ausbreiten. Die umliegende Haut weist hierbei klassische Merkmale der chronischen venösen Insuffizienz auf, wie Hämosiderineinlagerungen, Stasisdermatitis, Indurationen oder Atrophie blanche (89).

Arterielle Ulzera sind durch Minderperfusion von Hautarealen bei der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit bedingt. Hier ist analog zur koronaren Verschlusskrankheit das Arterienlumen durch arteriosklerotische Plaques in der Tunica intima eingeengt.

Das Malum perforans beschreibt ein Ulkus, das im Rahmen einer Polyneuropathie auftritt. Es wird auch neuropathisches Ulkus genannt. Ursächlich liegt der Polyneuropathie meist ein Diabetes Mellitus oder Vitamin B12 Mangel zugrunde. Die Fußstellungsanomalien kombiniert mit herabgesetzter Schmerzwahrnehmung führen bei dieser Entität zu Druckstellen die sich zu Nekrosen entwickeln. Typischer Weise sind diese Läsionen über den Metatarsalköpfchen an der Fußsohle zu finden und somit von calziphylaktischen Ulzera abzugrenzen (90).

Druckulzera treten bei bettlägerigen PatientInnen auf und finden sich an den typischen Lokalisationen wie sakral und an den Fersen. Sie sind bedingt durch kapilläre Minderperfusion und erhöhten Druck auf die Haut.

Embolische Geschehen wie bei septischen Embolien oder Cholesterinembolien können über den Verschluss subkutaner Arterien zu ischämischen Hautnekrosen führen und sind differentialdiagnostisch auszuschließen.

Malignome der Haut und der Mamma können Calziphylaxie vortäuschen. Das maligne Melanom kann ulzerieren und tritt relativ häufig an Prädilektionsstellen der Calziphylaxie, wie dem Unterschenkel auf. Das Basaliom tritt in Folge chronischen Sonnenschadens an exponierten Stellen auf. In 90% der Fälle betrifft es das Gesicht und den Kopf. Relativ häufig betrifft es jedoch auch den Unterschenkel (91). Malignome der Haut sind jedoch leicht von Calziphylaxie abzugrenzen, da sie entweder an die Größe calziphylaktischer Läsionen nicht heranreichen oder wie im Falle des Ulcus rodens sich sehr langsam entwickeln. Die Calziphylaxie der

Brust wird bei Auftreten in den meisten Fällen mit einem ulzerierenden oder inflammatorischen Mammakarzinom verwechselt (92).

Granulomatöse Dermatosen wie Necrobiosis lipoidica diabetorum können in ihrer Klinik einer Calziphylaxie ähneln. Die Necrobiosis lipoidica tritt gehäuft bei Diabetikern auf und manifestiert sich an den Streckseiten der Unterschenkel und Füße. Die konfluierenden Läsionen die zentral atrophisch sind und ulzerieren können unterscheiden sich von calziphylaktischen Plaques durch die gelbliche Färbung von Fetteinlagerung und die Abwesenheit starker Schmerzen (93).

Das Erythema nodosum geht mit einer Pannikulitis des Unterhautgewebes einher, klinisch können die subkutanen Knoten den Calziphylaxie-Plaques ähneln. Schmerzhaftigkeit und Lokalisation vorwiegend an den unteren Extremitäten sind Parallelen zur Calziphylaxie. Ätiologisch steht hinter dem Erythema nodosum jedoch eine Immunkomplex Überempfindlichkeitsreaktion (Allergische Reaktion TypIII), die im Rahmen verschiedenen Granulomatosen, Infektionen und medikamentöser Therapien auftritt, wie etwa bei Sarkoidose, oder nach Streptokokkeninfekten. Es treten im Gegensatz zur Calziphylaxie Allgemeinsymptome wie Temperaturerhöhung und Gelenkschmerz auf. Ein weiterer Unterschied ist die narbenlose Abheilung nach einigen Wochen. Das Erythema nodosum zeigt histologisch eine septale Pannikulitis (94).

Beim Pyoderma gangraenosum handelt es sich um eine idiopathische, nichtinfektiöse Dermatose, die sich mit einem großenproredienten Ulzera präsentiert. Dieses ist bedingt durch eine Hautnekrose infolge von ungehemmter Einwanderung neutrophiler Granulozyten, die zu einer eitrigen Gewebseinschmelzung führt. Der Läsion geht oft ein Bagatelltrauma voraus und auch nach Insektenstichen oder Wunden kann ein Pyoderma gangraenosum auftreten. Hierbei besteht eine Parallele zu berichteten Calziphylaxiefällen (59-61). Auch die auftretende Schmerzsymptomatik haben beide Entitäten gemeinsam. Zur Behandlung wird eine Immunsuppression mit Cyclosporin oder Infliximab eingeleitet, die durch lokale Kortisontherapie unterstützt werden kann. Erst infolge einer erfolgreichen immunsuppressiven Therapie kann eine chirurgische Deckung erwägt werden (93).

In der Literatur sind Fälle von Pyoderma gangraenosum bei dialysepflichtigen PatientInnen mit unklarem bioptischen Ergebnis bekannt, die sich nach Progredienz der Läsionen unter immunsuppressiver Therapie als Calziphylaxie herausstellten (95).

Pseudoxanthoma elasticum ist eine Erbkrankheit, bei der es zu einer Degeneration der elastischen Fasern der extrazellulären Matrix kommt. Klinisch zeigen sich an der Haut weiche Plaques und Papeln vor allem an großen Beugen und in intertriginösen Regionen. Histologisch zeigen sich Verkalkungen der elastischen Fasern. Damit ist es klinisch und histologisch gut von einer Calziphylaxie abgrenzbar, allerdings berichteten Fernandez et al von einem Fall von Calziphylaxie der die Histopathologie von Pseudoxanthoma elasticum nachahmte (96).

**Tabelle 1**

<b>Antiphospholipidantikörpersyndrom</b>
<b>Cholesterinembolien</b>
<b>Kumarin-Nekrosen („Marcoumarnekrose“)</b>
<b>Disseminierte Intravasale Gerinnung</b>
<b>Druckulzera</b>
<b>Erythema nodosum</b>
<b>Hämatologische Erkrankungen</b>
<b>Heparin Induzierte Thrombozytopenie Typ II</b>
<b>Infektionen (TBC, hämorrhagisches/nekrotisierendes nekrotisierende Fasziitis) Erysipel,</b>
<b>Kryoglobulinämie</b>
<b>Lymphödem</b>
<b>Malignome (Melanom, Basaliom, Spinaliom, inflammatorisches Mammakarzinom)</b>
<b>Nekrobiosis lipoidica diabetorum</b>
<b>Nephrogene systemische Fibrose</b>
<b>Neuropathische Ulzera</b>
<b>Osteomyelitis mit kutaner Beteiligung</b>
<b>Pannikulitis</b>
<b>pAVK (arterielles Ulkus)</b>
<b>Tiefe Pilzinfektionen</b>
<b>Postthrombotisches Syndrom</b>
<b>Protein C oder S Mangel</b>
<b>Pyoderma gangraenosum</b>
<b>Skleromyxödem</b>
<b>Septische Embolien</b>
<b>Sweet Syndrom (akute febrile Neutrophilie)</b>

<b>Thrombangiitis obliterans</b>
<b>Vaskulitiden und Kollagenosen (Leukozytoklastische Vaskulitiden)</b>
<b>Zellulitis</b>

## 2.7. Therapie

Die Therapie hat in den letzten Jahren große Fortschritte gemacht. Der Behandlungsansatz war früher zumeist die isolierte Therapie des sekundären Hyperparathyreoidismus. Durch Parathyreoidektomie und Phosphatbindern wollte man die Serumkalzium- und Phosphatkonzentrationen senken, um die Präzipitation im Gefäß zu verhindern. Im Allgemeinen ist die Senkung des CaxP-Produktes nach wie vor ein wichtiger Behandlungsansatz, jedoch wurden die größten Behandlungserfolge erst seit der Einführung der Natriumthiosulfattherapie erzielt. Obgleich es Berichte über erfolgreiche Behandlungen von Calziphylaxie durch Parathyreoidektomie gibt (44-47) ergibt eine größere retrospektive Analyse mit 64 PatientInnen, dass kein Zusammenhang zwischen PatientInnenüberleben und Parathyreoidektomie besteht (31). Eine ältere Arbeit von Roe et al zeigte bereits, dass die Serumspiegel von Kalzium und Phosphat nach Parathyreoidektomie nicht mit dem Überleben oder der Wundheilung korrelierten (97).

Ein CaxP-Produkt von über  $70\text{mg}^2/\text{dl}^2$  gilt allgemein als Risikofaktor für Calziphylaxie (2,98). Es zeigen sich jedoch nicht in allen Fällen derartig hohe Werte. Es gilt die Senkung der Serumkonzentrationen nach wie vor als Therapiepeiler der Calziphylaxie. Heute wird diese zumeist medikamentös bewerkstelligt und nur in Ausnahmefällen auf eine Parathyreoidektomie zurückgegriffen. Die konservative Therapie umfasst einerseits die verringerte Zufuhr von Phosphaten durch die Nahrung oder in Form von Medikamenten wie Antacida, andererseits die verringerte Resorption durch Phosphatbinder und Nichtgabe von Vitamin D-Präparaten, da Calcitriol nicht nur die Resorption von Kalzium, sondern auch von Phosphaten im Dünndarm steigert. Dies geschieht durch vermehrte Expression des Na-P<sub>i</sub>-Kotransporters an den Enterozyten.

## 2.7.1. Phosphatbinder

Phosphatbinder entfalten ihre Wirkung in dem sie schlechtlösliche Verbindungen mit Phosphaten eingehen. Diese Verbindungen können somit nicht resorbiert werden und werden über den Darm ausgeschieden.

Kalziumhaltige Phosphatbinder wie Kalziumkarbonat oder das besser wirksame und mit einer geringeren Kalziumbelastung einhergehende Kalziumazetat sollten im Fall von Calziphylaxie gemieden werden. Ebenso ist die Anwendung aluminiumbasierten Phosphatbindern, wie Aluminiumhydroxid nicht empfehlenswert. Hiervon ist generell abzuraten, da die die Ablagerung von Aluminium im Gewebe neben Demenz und mikrozytärer Anämie auch zu Knochenstoffwechselstörungen führen kann.

Neuere Substanzen enthalten weder Kalzium noch Aluminium. Zu diesen zählt Sevelamer. Der Wirkstoff Polyallylaminhydrochlorid ist ein Polymer mit vielen Aminogruppen, das durch die positive Ladung der Amine Phosphat bindet. Da das Polymer nicht absorbierbar ist kommt es zur Elimination von Phosphat über den Darm. Zusätzlich zeigte sich, dass Sevelamer auch zu einer Senkung des LDL-Cholesterins führt (99).

Ein weiterer Phosphatbinder der nicht auf Kalzium oder Aluminium basiert ist Lanthankarbonat. Lanthan gehört zu den Übergangsmetallen und bildet mit Phosphat im oberen Dünndarm Lanthanphosphat, welches ausfällt und mit den Fäzes ausgeschieden wird. Die Wirkung ist genauso wie bei Kalziumkarbonat von einem Milieu mit niedrigem pH-Wert abhängig, da es nur so zur Dissoziation und Freisetzung von Ionen kommt, die mit Phosphaten schlecht lösliche Bindungen eingehen. Bei reduzierter Magensäureproduktion, wie etwa durch die Einnahme von Protonenpumpeninhibitoren, ist die Wirkung vermindert (100). Chan et al berichten von einer drastischen Verbesserung der Läsionen und des Allgemeinzustandes eines CalziphylaxiepatientInnen unter einer Therapie von 3mal 1000mg Lanthan pro Tag in Kombination mit einer modifizierten Dialyse (101).

Gemeinsam ist allen Phosphatbindern, dass sie zu gastrointestinalen Nebenwirkungen führen. Oberbauchschmerzen, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Flatulenz. Bei Fosrenol ist unter den sehr häufigen Nebenwirkungen noch Kopfschmerz zu erwähnen.

### **2.7.2. Diät und Meidung phosphathaltiger Medikamente**

Phosphate werden über die Nahrung aufgenommen. Besonders in Fleisch, Fisch und Milchprodukte enthalten größere Mengen Phosphat. Die tägliche Zufuhr beträgt normalerweise 1-2g. Durch restriktive Ernährungsmaßnahmen kann man diese auf 0,8-1g/Tag reduzieren. Nicht zu unterschätzen ist die iatrogene Phosphataufnahme durch Medikamente. Hier stehen besonders Laxantien im Vordergrund, die auf der abführenden Wirkung von Natriumphosphatverbindungen basieren.

Neben Phosphatreduktion sollte eine kalziumarme Diät eingehalten werden. Die empfohlene Tagesmenge an Kalzium ist laut der Österreichischen Gesellschaft für Ernährung bei Erwachsenen 1000mg pro Tag. Die Kalziumzufuhr geschieht hierzulande hauptsächlich durch Milch und Milchprodukte, aber auch Gemüse, wie Brokkoli und Rucolasalat, Nüsse und Mineralwässer sind Kalziumlieferanten (102). Die Restriktion dieser Lebensmittel könnte bei Calziphylaxie hilfreich sein. Ebenso sollten Kalziumsubstitutionspräparate und Vitamin D Präparate egal ob als Vitamin D3, Calcitriol oder Vitamin D Analoga wie Alfacalcidol abgesetzt werden. Durch aktives Vitamin D wird nicht nur die Kalziumresorption, sondern auch die Phosphataufnahme im Darm gesteigert. Diese Präparate sind bei CalziphylaxiepatientInnen bei Diagnosestellung oft in Verwendung, da diese zumeist an einem sekundären Hyperparathyreoidismus leiden und die Vitamin D Substitution einen wichtigen wenn auch umstrittenen Grundsatz in der Behandlung dieser endokrinologischen Komplikation von niereninsuffizienten PatientInnen darstellt.

### **2.7.3. Cinacalcet**

Bei der Behandlung des Hyperparathyreoidismus wird auch auf Calcimimetika zurückgegriffen. Cinacalcet ist das gebräulichste Präparat dieser Gruppe. Es bindet an den Kalzium-sensitiven Rezeptor (CaSR), der an den Hauptzellen der Epithelkörperchen zu finden ist. Durch die Aktivierung dieses membranständigen Rezeptors wird die Parathormonausschüttung direkt gehemmt. Der Nebenschilddrüse wird sozusagen eine Hyperkalziämie vorgetäuscht (103). Im Zusammenhang mit Calziphylaxie ist es als eine bevorzugte Alternative zur

Parathyreoidektomie unverzichtbar. Es gibt einige Fallberichte, die den Einsatz von Cinacalcet bei Calziphylaxie positiv beurteilen (104). Es wird sogar beschrieben, dass durch die Reduktion des PTH-Spiegel allein mittels Cinacalcet es zur vollständigen Abheilung kommen kann (105,106).

#### **2.7.4. Parathyreoidektomie**

Die Literatur ist in der Frage ob eine Parathyreoidektomie bei Calziphylaxie hilfreich sein kann widersprüchlich. So gibt es einige Fallberichte in denen totale oder subtotale Parathyreoidektomien zur Remission oder sogar vollständigen Abheilung der Calziphylaxie geführt haben (44-47). In größeren retrospektiven Studien schneidet die Parathyreoidektomie als Therapie der Calziphylaxie jedoch nicht gut ab. Es zeigte sich in diesen retrospektiven Arbeiten, dass das PatientInnenüberleben durch Parathyreoidektomie nicht verbessert wird (31,107). Die Reduktion des Kalziumphosphatproduktes durch chirurgische Resektion der Nebenschilddrüse ist somit nur in Ausnahmefällen, wie unkontrollierbarem oder therapierefraktärem Hyperparathyreoidismus zulässig (108).

Prinzipiell sollte hier unterschieden werden, ob ein primärer oder sekundärer Hyperparathyreoidismus vorliegt. Bei sekundärem Hyperparathyreoidismus wurden anfangs noch subtotale Parathyreoidektomien durchgeführt, wohin gegen heute die totale Entfernung der Epithelkörperchen angestrebt wird (46). Im Falle eines primären Hyperparathyreoidismus, hier ist ein funktionell aktives Adenom der NSD ursächlich für den erhöhten Parathormonspiegel, der durch Osteoklastenaktivierung zu erhöhtem Serumkalzium- und Phosphat führt, ist die Adenomexstirpation operatives Mittel der Wahl. Die Risiken dieses Eingriffs sind, neben denen der Narkose, auch Blutungen und Paresen des Nervus recurrens. Des Weiteren besteht nach dem Eingriff die Gefahr der Hypokalziämie mit Tetanie und Parästhesien.

#### **2.7.5. Bisphosphonate**

Ebenso umstritten ist die Gabe von Bisphosphonaten. Bisphosphonate stoppen die Knochenresorption indem sie Osteoklasten zur Apoptose bewegen. Die Freisetzung von Kalzium und Phosphat aus dem Knochen wird somit reduziert und

ektope Verkalkungen gehemmt (109). Im Rattenmodell konnte diese Wirkung auch in Bezug auf Calziphylaxie beobachtet werden (110). In einzelnen Fallberichten wurden PatientInnen erfolgreich mit Etidronat (109,111) oder Pamidronat (112,113) behandelt, jedoch wurde in diesen Berichten nicht auf die Langzeiteffekte der Bisphosphonattherapie eingegangen. Zu diesen zählt besonders bei nierenkranken PatientInnen die adynamic-bone-disease(ABD). Diese zeichnet sich durch einen niedrigen Knochenumsatz aus. Normalerweise wird der durch Osteoblasten und Osteoklasten stetig auf und abgebaut. Bei der ABD ist durch die Reduktion von Osteoblasten und Osteoklasten die Neubildung von Knochen reduziert oder gar nicht vorhanden. Die Prävalenz bei CKD 5D wird zwischen 10 und 50% angegeben, bei PeritonealdialysepatientInnen sogar bis 70%. Neben Aluminiumtoxizität werden vor allem niedrige Vitamin D - Spiegel, hohe Spiegel an zirkulierenden proinflammatorischen Interleukinen, Hypogonadismus, Unterernährung, Diabetes mellitus und hohes Alter in Verbindung mit der ABD genannt. Verminderte Vitamin D- Spiegel wirken sich negativ auf die Differenzierung und Lebensdauer von Osteoblasten aus. Bei CKD-PatientInnen können Vitamin D und Osteoblastenlebensdauer in vielerlei Hinsicht vermindert sein, etwa durch Urämietoxine, metabolische Azidose und hohe Serumphosphatwerte. Zusätzlich ist bei diesen PatientInnen durch chronischen Hyperparathyreoidismus eine down-Regulation von PTH-Rezeptoren zu beobachten, was zu einer relativen Parathormonresistenz führt und somit dem Knochenumbau vermindert (114) Auf Grund des hohen Risikos eine ADB zu entwickeln sind Bisphosphonate bei DialysepatientInnen kontraindiziert. Deshalb wird die Therapie mit Bisphosphonaten bei Calziphylaxie nur bei PatientInnen mit unkontrolliert hohem Knochenumsatz oder bei jenen die schlecht oder nicht auf eine Therapie mit Natriumthiosulfat ansprechen empfohlen (115).

### **2.7.6. Kumarine und Vitamin K**

Das Absetzen einer bestehenden Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten ist bei Calziphylaxie ein wichtiger Therapiepeiler (115). Es zeigte sich, dass 50% der PatientInnen im deutschen Calziphylaxieregister mit Vitamin K Antagonisten vor Ausbruch der Erkrankung therapiert wurden (71). Ersatzweise kann mit niedermolekularem Heparin antikoaguliert werden. Zusätzlich sollte ein

bestehender Vitamin K - Mangel durch Substitution ausgeglichen werden. Die Auswirkungen eines Vitamin K - Mangels auf Inhibitoren der Gefäßverkalkung wurden bereits oben erwähnt. Hierbei wird die Vitamin K Subfamilie Vitamin K<sub>2</sub> (Menaquinon) benötigt, welches vor allem in Fleisch, Milch und Milchprodukten zu finden ist. Diese Nahrungsmittel werden bei DialysepatientInnen diätisch bedingt in reduziertem Maße aufgenommen (116,117). Zusätzlich weist Menaquinon eine um einiges höhere Halbwertszeit als Vitamin K<sub>1</sub> auf, ist aber in vielen synthetischen Nahrungsergänzungsmitteln nicht enthalten. In aus Nattō (fermentierte Sojabohnen) gewonnenen Nahrungsergänzungsmitteln ist Menaquinon enthalten (118).

### **2.7.7. Natriumthiosulfat**

Natriumthiosulfat Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> ist ein Salz der Schwefelsäure. Als Thiosulfat wird es auch endogen produziert (119). Dieses Chelat-bildende Molekül wurde bisher bei Zyanidvergiftungen (120) und bei Cisplatintherapie als chemoprotektives Mittel eingesetzt (121). In der Behandlung der Calziphylaxie wurde es erst in den letzten 10 Jahren eingesetzt. Auch hier war die Überlegung gut lösliche Komplexe zu generieren um das Kalziumphosphatprodukt zu senken und die Präzipitation von Kalziumphosphat zu verhindern (122). Die Erfolge bei der Behandlung von Tumor-Kalzifikation bei ESRD-PatientInnen (123) veranlasste zum erfolgreichen off-label-use bei Calziphylaxie (124). Inzwischen gibt es zahlreiche Fallberichte über erfolgreiche Behandlungen bei Calziphylaxie (125-130) und Natriumthiosulfat hat sich in der Therapie etabliert.

Die Wirkung von Natriumthiosulfat beruht jedoch nicht nur auf der Eigenschaft mit Kalzium gut lösliche Komplexe zu bilden. Es gibt noch weitere positive Effekte, die mit der Pathogenese der Calziphylaxie vereinbar sind und wahrscheinlich maßgeblich am Therapieerfolg dieser Substanz beteiligt sind.

Zum einen entfaltet Natriumthiosulfat eine antioxidative Wirkung (131) und führt zu einer Erhöhung von MGP und Fetuin-A (132), zum anderen generieren VSMC daraus H<sub>2</sub>S, welches lokal stark vasodilatatorisch wirkt. Die antioxidative Potenz ist einerseits dadurch zu erklären, dass Natriumthiosulfat unpaare Elektronen an ROS doniert und diese somit reduziert, zum andern, dass es mit oxidiertem Glutathion und ROS über die Glutathionreduktase zu Glutathion,

Natriumhydrogensulfat und Wasser reagiert. Gluthation ist wiederum ein starkes Antioxidans(131).

Auffallend ist, dass es nach Natriumthiosulfatgabe zu einer erheblichen Schmerzreduktion kommen kann, dieser Effekt beruht wahrscheinlich auf einer Vasodilatation der betroffenen Gefäße. Zum einen geschieht dies durch die Bildung von H<sub>2</sub>S und zum anderen durch den positiven Effekt auf die bestehende endotheliale Dysfunktion, wodurch die Generierung von endothelialelem NO induziert wird. Die Schmerzlinderung ist dadurch zu erklären, dass es sich bei Calziphylaxie in erster Linie um ischämisch bedingte Schmerzen handelt und durch die Gefäßerweiterung das ischämische Gewebe wieder perfundiert wird. (14,131). Als Antioxidans wirkt Natriumthiosulfat auch der verminderten Produktion von Albumin und Fetuin-A in der Leber entgegen, denn diese wird durch oxidativen Stress zugunsten der Produktion akuter-Phase-Proteine vermindert (131). Natriumthiosulfat wird bei oraler Aufnahme schlecht resorbiert, da es wahrscheinlich aufgrund des sauren Milieus des Magen und durch Darmbakterien in Schwefeloxide umgewandelt wird. Deshalb ist die intravenöse Therapie Mittel der Wahl (119). Möglicherweise könnte die orale Gabe nach initialer i.v. Therapie als Erhaltungsmedikation ausreichen. Diese Vermutung stützt sich auf eine prospektive Studie, die jedoch als Limitation eine sehr kleine Fallzahl aufweist (133).

Am Glomerulum wird Natriumthiosulfat ähnlich wie Inulin frei filtriert. Die Elimination erfolgt zu 50% renal. Thiosulfat wird in der Leber und in anderen Geweben zu Sulfat abgebaut. Bei DialysepatientInnen fällt demensprechend mehr Sulfat an, welches bei der Dialyse eliminiert wird (119).

Die Gabe erfolgt bei HämodialysepatientInnen meist während der letzten Stunde der Dialyse. Hierbei wird in der Literatur meist eine Dosis von 25g (100ml 25%ige Natriumthiosulfat-Lösung) beschrieben. Diese Dosis sollte langsam über einen Zeitraum von einer Stunde infundiert werden. Es wird auch eine Infusionsdauer von zwei Stunden beschrieben um die Nebenwirkungen zu minimieren (71). Somit kommt man bei einem Dialyseschema von 3mal pro Woche auf eine Wochendosis von 75g (124,126). Über die Dosierung bei prädialytischen PatientInnen ist wenig bekannt. Jedoch wird sie, aufgrund der fehlenden Elimination durch die Dialyse geringer angesetzt. Zur dauerhaften intravenösen Applikation ist in diesen Fällen oft die Implantation eines Port-a-Cath Systems notwendig.

Nach initialer Gabe wird von einer raschen Schmerzlinderung berichtet (62). Innerhalb von Tagen kommt es zur dauerhaften Schmerzreduktion (134), in anderen Fallgruppen ist von 2 Wochen (124) oder 3-4 Wochen (125) die Rede. Die Abheilung der Läsionen dauert länger und erfolgt sehr variabel. So ist die Therapiedauer abhängig vom Ansprechen der Läsionen. Diese ist mitunter sehr variabel. Das Therapieansprechen auf Natriumthiosulfat wird in den größeren retrospektiven Studien mit 27 bzw. 14 Fällen mit 70% angegeben. Jedoch zeigte sich hier trotz des guten Ansprechens eine Mortalität von 52%-71%. Die Todesursache war in der Mehrzahl der Fälle in direktem Zusammenhang mit der Calziphylaxie, wie Sepsis oder die Beendigung der Dialysetherapie aufgrund einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes (62,134).

Nebenwirkungen treten hingegen sehr rasch auf und sind meist schon bei der Erstgabe zu sehen. Die am meisten beobachtete Nebenwirkung ist Übelkeit, in selteneren Fällen auch mit Erbrechen. Diese ist durch Dosisreduktion oder Antiemetika jedoch meistens gut beherrschbar. Eine weitere Nebenwirkung ist die metabolische Azidose mit vergrößerter Anionenlücke. Zu erklären ist dies durch die anfallende Thioschwefelsäure. Die Azidose könnte jedoch auch eine positive Wirkung haben, da sie Kalziumionen in Lösung hält (135). Diese Azidose kann jedoch mitunter schwer ausfallen und sollte dann mit Bikarbonatgabe behandelt oder ihr mit erhöhtem Dialysatbikarbonat vorgebeugt werden. (136)

Es wird vermutet, dass es bei einer längeren Anwendung zu einer Reduktion der Knochendichte kommt. Eine Studie in der die Knochendichte über 4 Monate bei Natriumthiosulfattherapie gemessen wurde, konnte zeigen, dass es zu einer signifikanten Demineralisation kommt. Dies könnte mit der metabolischen Azidose zusammenhängen (137).

Vereinzelt sind in Fallberichten weitere Nebenwirkungen bei Natriumthiosulfatgabe dokumentiert worden. Hierzu zählen milde Phlebitis bei peripherer Infusionsstelle (138), Hypertonus in erster Linie durch die zugeführte Natriummenge (129), Hungergefühl und frontaler Kopfschmerz (125). Rhinorrhö und Nasennebenhöhlenverstopfung (130). Des Weiteren wird bei oraler Gabe von Diarrhö berichtet (139).

### **2.7.8. Hyperbare Sauerstofftherapie (HBOT)**

Die HBOT ist ein Therapieverfahren, das ursprünglich für Barotraumata und Kohlenmonoxidvergiftungen genutzt wurde. Die positive Wirkung auf die Wundheilung wird jedoch erst seit wenigen Jahren unter anderem bei diabetischem Fußsyndrom genutzt.

Bei der HBOT wird in einer Druckkammer mit einem Druck von 2-3 Atmosphären (250-280 kPa) nahezu 100%er Sauerstoff über eine Maske inhaliert. Durch erhöhten Druck und Sauerstoffangebot löst sich mehr O<sub>2</sub> im Blut. Dadurch ist das Sauerstoffangebot im Gewebe deutlich höher. Ischämische Arealen können bei gleichbleibend geringer Durchblutung somit wieder suffizient mit Sauerstoff versorgt werden. Außerdem wird durch den Sauerstoff Wachstumsfaktoren wie VEGF aus Makrophagen und Endothelzellen ausgeschüttet und Fibroblasten zur Proliferation angeregt (140). Diese Effekte sind vor allem der Wundheilung sehr zuträglich.

Es sind einige Berichte über die positive Auswirkung von hyperbarem Sauerstoff bei Calziphylaxie bereits bekannt (57,141-143) und die Wirkung lässt sich sehr gut mit der Pathophysiologie der Calziphylaxie vereinbaren. In einem Review über 34 behandelte Fälle, zeigten 23 eine Gesundung, was laut dem Autor trotz der niedrigen Evidenz für die HBOT spricht (73).

Die sauerstoffreiche Umgebung wirkt bakteriozid auf Anaerobier wie Clostridien und hat bakterio-statische Wirkung auf fakultativ anaerobe oder aerobe Keime wie *Escherichia coli* und *Pseudomonas aeruginosa* (140).

Berichte von Therapieschemata variieren in Sitzungsdauer und Anzahl(141-143). Eine Definitive Empfehlung gibt Rogers et. al. ab. So sind um die 40 Sitzungen zu je 30-45 Minuten anzuwenden(140).

In jedem Fall ist auf die Nebenwirkungen dieser Therapie zu achten. Einerseits entstehen diese durch den erhöhten Umgebungsdruck, der in Luftgefüllten Körperhöhlen, wie Mittelohr oder Lunge, zu Barotraumata führen kann, andererseits hat die hohe Sauerstoffkonzentration eine toxische Wirkung auf die Lunge, das Auge und zentrale Nervensystem mit tonisch-klonischen Krampfanfällen kommen (73). Auf molekularer Ebene kommt es zur Ausbildung von ROS (140).

Das Problem besteht in der eingeschränkten Verfügbarkeit dieser Therapieoption, da die nötigen Druckkammern nur an wenigen Zentren vorhanden sind.

### **2.7.9. Revaskularisierung**

Die Wiedereröffnung aufgrund von Wandeinlagerungen oder durch arterielle Thrombosen oder Embolien stenosierter Gefäße, wird meist mittels Kathetertechnik bewerkstelligt. Ein Beispiel für die Anwendung ist die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) bei der es durch Arteriosklerose zur Einengung peripherer Arterien kommt, die bei hämodynamischer Relevanz zu Ischämie der betroffenen Extremität führt. Nach Eröffnung des Gefäßes durch Aufdehnen wird bei Bedarf eine Gefäßstütze in Form eines Stents über die erweiterte Stenose geschoben. Durch den wiederhergestellten Lumendurchmesser erfolgt dann wieder eine ausreichende Perfusion. Im Fall der Calziphylaxie ist die Revaskulation der verschlossenen subkutanen Arteriolen nicht möglich, es kann jedoch sein, dass eine vorgeschaltete Stenose den Blutfluss in das betroffene Gebiet beeinträchtigt und somit die Ischämie verstärkt. Deshalb sollte die Gefäßsituation untersucht werden um einen möglichen Vorteil durch eine Revaskularisierung nutzen zu können (20).

### **2.7.10. Schmerzmanagement**

Klassischer Weise gehen die Läsionen bei Calziphylaxie mit starken Schmerzen einher, diese sind wahrscheinlich Ischämie bedingt. Die Schmerzkontrolle stellt oft einer Herausforderung dar und erfordert nicht selten den Einsatz starker Opiode. Besonders initial bei Diagnosestellung und Therapieeinleitung ist der Analgetikabedarf sehr hoch. Durch die Natriumthiosulfattherapie tritt eine Schmerzlinderung ein. So kann unter Therapie mit Natriumthiosulfat eine bessere Kontrolle der Schmerzen erzielt werden(131).

Bei der Gabe von Opioidanalgetika wird von Morphinumgabe zu Gunsten potenterer Opiode abgeraten. Dahinter steckt die theoretische Überlegung, dass Morphinium-Glucoronid Nebenprodukte durch ihre hypotone Wirkung auf den Kreislauf zu einer Minderperfusion der pannikulären Arteriolen führen und die Ischämie verstärken (73).

Zusätzlich erwiesen sich Koanalgetika als nützlich. Die Analgesie kann durch Antagonisierung der NMDA- und Modulation von GABA-Rezeptoren mittels Ketamin oder durch Benzodiazepine unterstützt werden (144).

Eine weitere Möglichkeit in der Analgesie scheint die Sympathikusblockade des lumbalen Grenzstranges zu sein (145). Diese sollte jedoch erst bei ausgeschöpfter Schmerztherapie erfolgen.

### **2.7.11. Wundmanagement**

Die Wundbehandlung spielt in der Calziphylaxie eine maßgebliche Rolle. Da die Läsionen Eintrittspforten für Krankheitserreger darstellen und septische Verläufe die häufigste Todesursache bei Calziphylaxie sind, hat die Vermeidung von Wundinfektionen einen hohen Stellenwert in der Therapie (2). Zum einen sei hier die Behandlung mit Wundauflagen und Externa erwähnt zum anderen die Nekrotomie oder das Débridement.

Die Wundtoilette sollte möglichst penibel und regelmäßig erfolgen. Die Verbände sollten von spezialisiertem Personal angelegt werden (115). In der Literatur wird zu meist von Hydrogel- oder Hydrokolloidauflagen gesprochen (76,146), auch Paraffingaze wurde erfolgreich eingesetzt (147). Anforderungen an das Verbandmaterial beinhalten, dass die Wunde feucht gehalten, vor Keimen geschützt wird und dass der Verbandwechsel atraumatisch erfolgen kann. Auch die Behandlung mit Vacuum assisted closure (VAC), die der Gewebsperfusion zuträglich ist wird empfohlen (73). Zinkpasten oder andere antimikrobiellen Externa sind ebenso Teil der lokalen Wundbehandlung.

Neben dem chirurgischen Débridement bei dem mit scharfem Instrumentarium nekrotisches Gewebe abgetragen wird, eignet sich in der Therapie der Calziphylaxieläsionen auch das biochirurgische Débridement, besser bekannt als Madentherapie.

Es handelt sich bei den Maden um sterile Fliegenlarven der Spezies *Lucilia sericata*, diese Art wird auch als Goldfliege bezeichnet. Enzyme in ihrem Speichel lysieren nekrotisches Gewebe, welches von den Maden aufgenommen wird. Keimbesiedelte Nekrosen werden somit gereinigt, die Bakterien von den Maden verdaut und gleichzeitig wird den Keimen die Nahrungsgrundlage entzogen.

Weiters sekretieren die Fliegenlarven Phenyllessigsäure und Phenylacetaldehyd, diese Verbindungen haben eine bakterizide Wirkung. Das Sekret beinhaltet auch Substanzen, welche die Aktivität von Fibroblasten und Makrophagen erhöhen und somit die Granulation der Ulzera fördern. Diese Art von Débridement bei Calziphylaxie wird im Gegensatz zur chirurgischen Abtragung der Nekrosen als schmerzfrei beschrieben (148).

Das chirurgische Débridement ist einerseits durch die enormen Schmerzen, andererseits durch die schlechte Wundheilung im Fall von Calziphylaxie problematisch. So wird oft nur die Ausdehnung der Läsionen beschleunigt (115). Auf der anderen Seite zeigte sich retrospektiv, dass Débridement mit verbessertem Überleben assoziiert ist (31,107,149). Deswegen wird empfohlen das Débridement auf das Notwendigste zu reduzieren (115). Das Débridement mittels enzymatischer Lyse der Nekrosen wird als nicht ausreichend beschrieben (150).

Bei Anzeichen einer Wundinfektion sollte eine systemische antiinfektive Therapie eingeleitet werden um systemische Infektionen zu vermeiden und die Wundheilung, die durch eine Infektion beeinträchtigt ist, zu vermeiden (115). Eine Antibiose sollte gezielt und über einen angemessenen Zeitraum erfolgen. Bei einer Dauerantibiose ist besonders auf die Fehlbesiedelung des Darms mit *Clostridium difficile*, dem Erreger der pseudomembranösen Colitis, zu achten. Sind die Ulzera sehr ausgedehnt, kann im Rahmen des chirurgischen Débridement eine Spalthauttransplantation sinnvoll sein. Voraussetzung dafür ist ein ausreichend perfundierter Wundgrund und eine absehbar gute Wundheilung. Bei fulminanten Verläufen kann auch die Amputation betroffener Extremitäten notwendig werden. Hierbei stellt ebenso die eingeschränkte Wundheilung ein großes Problem dar (151).

## **2.7.12. Vermeidung traumatischer Gewebsschädigung**

Um die Initiation neuer Calziphylaxieläsionen zu vermeiden, sollten in gefährdeten Körperregionen Traumata gemieden werden. Durch iatrogene subkutane Verletzungen, wie etwa durch subkutane Spritzen bei insulinpflichtigem Diabetes mellitus oder Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin sollte die Subkutis

an Bauch und Oberschenkeln geschont werden. Auch von unnötigen Hautbiopsien sollte Abstand genommen werden (20,115).

## 2.8. Prognose

Dank neuer Therapien und multidisziplinärer Behandlungsschemata hat sich die Prognose bei Calziphylaxie gebessert, sie ist jedoch insgesamt noch immer mit einer hohen Mortalität verbunden (62). Im Falle eines Therapieansprechens erfolgt die Abheilung der Läsionen unterschiedlich schnell. Die Abbildungen 5 und 6 als anschauliche Beispiele wurden in einem Abstand von etwa 7 Monaten aufgenommen

An Calziphylaxie zu leiden erhöht das Mortalitätsrisiko um das 8-fache. Leidet man zusätzlich an Diabetes mellitus erhöht es sich um das 4-fache und erhält eine Patientin oder ein Patient eine Nierenersatztherapie steigt das Mortalitätsrisiko um 21% für jedes weitere Jahr der Dialysebehandlung (51). Weitere Faktoren, welche die Prognose signifikant verschlechtern sind weibliches Geschlecht und Übergewicht. Die Notwendigkeit von Revaskularisation war ebenso assoziiert mit der Mortalität, erreichte jedoch nicht das nötige Signifikanzniveau (107). Auch proximale Läsionen sind mit einer schlechteren Prognose vergesellschaftet (54).



**Abbildung 5**



**Abbildung 6**

## **2.9. Calciphylaxie versus kalzifizierende urämische Arteriopathie (CUA)**

Der Wiener Stressforscher Hans Selye kreierte den Begriff Calciphylaxie im Jahr 1960. Im Rattenmodell konnte er lokale Weichteilverkalkungen induzieren. Indem er oral Dihydrotachysterol applizierte und einen Tag später durch Injektion von Eisen-(III)-Chlorid eine lokale Reaktion auslösen konnte, die zwei bis drei Tage später Kalziumsalzablagerungen zeigte.

Er beschrieb Calciphylaxie als Zustand einer durch einen „Sensitizer“ induzierten systemischen Hypersensibilität von Gewebe, die durch bestimmte „challenging agents“ zu einer lokalbegrenzten Verkalkung durch Ausfällung von Kalziumsalzen führt. Der Terminus wurde an Begriffe wie Anaphylaxie, Skeptophylaxie und Tachyphylaxie angelehnt, um die induzierte Änderung der körpereigenen Antwort auf bestimmte Auslöser auszudrücken (1). Rees et al adaptierten diesen Namen auf den Menschen. Sie berichteten von einem PatientInnen mit Nierenversagen, der nach Eisendextran-Injektion schmerzhafte kalzifizierte Plaques entwickelte. Eisendextran war auch einer der „challenging agents“ bei Selyes Versuchen und so wurde postuliert, dass hohe Parathormonwerte bei Urämie als Sensitizer fungieren und durch Challenger wie Eiseninjektionen Verkalkungen auslöst (152).

Selyes Modell eines Challengers, der in zuvor mit einem Sensitizer behandeltem Gewebe eine Kalzifizierung auslöst, weist jedoch erhebliche Unterschiede zur Calziphyllaxie, wie man sie heute versteht, auf. So wiesen die Versuchstiere bei Selye nicht die für „humane“ Calziphyllaxie typischen histopathologischen Veränderungen auf, sondern zeigen diffuse Weichteilverkalkungen (1). Auch die Pathogenese unterscheidet sich nach neueren Erkenntnissen grundlegend. Zur Abgrenzung der von Selye beschriebenen Phänomene wurde der Name calcific uremic arteriolopathy(CUA) geprägt. Autoren schlagen nun vor nur diesen Ausdruck zu verwenden (58). Hingegen ist dieser Terminus ebenso nicht glücklich gewählt, da die Bezeichnung urämisch nicht universal bei Calziphyllaxie anzuwenden ist. Es gibt zahlreiche Berichte über nicht-urämische Calziphyllaxiefälle, die durch Kumintherapie oder andere Erkrankungen bedingt scheinen (35,36,41,153-155). Ein weiter Vorschlag von Hafner et al, nämlich „uremic small artery disease“ weist die gleiche Problematik auf (54). So ist der historisch gewachsene Begriff Calziphyllaxie noch immer der am meisten verbreitete Name für diese Entität.

### 3. Methoden

Im Rahmen einer retrospektiven Analyse wurden alle Fälle von Calziphylaxie, die im Zeitraum von Jänner 2009 bis Februar 2014 an der klinischen Abteilung für Nephrologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Graz behandelt wurden in die Studie eingeschlossen. Die PatientInnen wurden anhand eines standardisierten Therapieschemas (SOP) unter zusätzlicher Vitamin K Supplementation therapiert. Diese SOP stützt sich auf ein multimodales Therapiekonzept, welches anhand der vorliegenden Literatur zum Thema Calziphylaxie erstellt wurde. Die einzelnen Punkte des Therapiekonzeptes sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

**Tabelle 2**

Stabilisierung des KalziumxPhosphat-Produktes:
freies Ca <sup>++</sup> im subnormalen Bereich und PO <sub>4</sub> <sup>-</sup> im unteren Normbereich halten
Vitamin D absetzen
kalziumhaltige Phosphatbinder absetzen, Renvela® oder Fosrenol® einleiten
kalzium- und phosphorarme Diät
keine phosphathaltigen Laxantien wie Klysmol®, Klistier® oder Fleet®
Mimpara® bei unkontrolliertem sekundärem Hyperparathyreoidismus
Parathyreoidektomie (Adenomentfernung) bei primärem Hyperparathyreoidismus
Antikoagulation modifizieren
Cumarine absetzen
Konaktion® 10mg/1ml Ampulle 3x/Woche p.o. oder i.v.
niedermolekulare Heparine s.c. falls indiziert (alternative Antikoagulation)
Auslöser von Läsionen meiden
Punktionen, Gewebstraumata auf ein Minimum reduzieren
s.c. Injektionen nicht in die Bauchdecke sondern proximal an den Extremitäten
Wundmanagement
sanfte Nekrektomie ohne Wundrandauffrischung
Emla®-Salbe 30 min. vor Debridement auftragen (Lokalanästhesie)
schmerzloser Verbandwechsel

ev. Madentherapie als Biochirurgie
ggf. chirurgische Therapie der Läsionen mit plastischer Deckung
Antiinfektive Therapie
Dauerantibiose mit z.B. Augmentin® bei großflächigen Läsionen
begleitend Probiotika wie z.B. Omniflora® oder Antibiohilus®
Schmerztherapie
Schmerztherapie mit Novalgin®, Opiaten (z.B. Hydal®), begleitend Laxantien
bei mass. Schmerzen Ketanest-S® 1-8mg/h i.v, per Perfusor, 10mg 3-4x/Tag p.o.
Antioxidative Therapie
Natriumthiosulfat 25g 3x/Woche i.v. in der letzten Stunde der Dialyse
Natriumthiosulfat 10g 3x/Woche i.v. über 1 h bei non CKD 5D per Port-a-Cath
bei Übelkeit und Erbrechen Paspertin®
Dialysemifikationen
Peritonealdialyse auf Hämodialyse umstellen
Intensivierung auf bis zu 5x/Woche HDF,
Dialysatnatrium reduzieren, Dialysatbikarbonat erhöhen, Dialysatkalzium auf 1,0
Weitere Maßnahmen
Eisentherapie i.v. p.o. beenden
Intensivierung pflegerischer Maßnahmen

Es wurden PatientInnen mit entweder klinisch oder bioptisch diagnostizierter Calziphylaxie in die Studie inkludiert. Retrospektiv wurden die Krankengeschichten der PatientInnen gesichtet und nach vorher definierten Gesichtspunkten gefiltert. Als primärer Endpunkt der Untersuchung wurde die Mortalität definiert. Sekundäre Endpunkte stellten Vergleiche in der Geschlechterverteilung, den auslösenden Faktoren, der Diagnostik sowie Unterschiede in den angewandten Therapiekonzepten bezogen auf die aktuelle Literatur dar. Es wurde auch nach Rezidiven geforscht, deren Abheilung wiederum als Endpunkt für diese PatientInnen aufgenommen wurde.

Bei den Patientinnen und Patienten wurde ebenso neben den Körpermaßen und dem BMI auch der Grad der Nierenerkrankung in Form des CKD-Stadiums erfasst. Ihre Krankengeschichten wurden auf etwaige relevante Vorerkrankungen und Medikationen durchsucht. Insbesondere wurde eine etwaige orale

Antikoagulation mit Vitamin K Antagonisten und die Dauer einer solchen eruiert. Bei CKD 5D Patientinnen und Patienten wurden die Dialyseschemata bis zur Diagnosestellung erhoben.

Dem Zeitraum unmittelbar vor dem Krankheitsausbruch wurde besonderes Augenmerk geschenkt. So wurden relevante Laborparameter und etwaige Auslöser für Läsionen erhoben. Die klinische Präsentation und die diagnostischen Mittel wurden ebenso erfasst wie die laborchemische Situation zum Zeitpunkt der Manifestation. Des Weiteren wurde die Therapie ab Diagnose sowie die etwaige Änderung der Dialysemodalität erhoben. Der Bodymassindex, die Änderung bzw. Erweiterung von Therapie und Dialyseschemata und das Ansprechen auf die therapeutischen Maßnahmen wurden in 3 Verläufen bis zum „Censoring date“ untersucht. Der erste Verlauf wurde zwei Monate nach Diagnose erfasst, der zweite Verlauf vier Monate nach Diagnose und der dritte Verlauf war im Zeitraum vier Monate bis Abheilung zu erfassen. Am censoring date wurde der Status der Läsionen, etwaige Rezidive, Amputationen oder Todesursachen eruiert. Laborparameter, die im Zusammenhang mit Calziphylaxie interessant scheinen wurden zu fünf Zeitpunkten erhoben um den Verlauf der Erkrankung darstellen zu können. Zu diesen Werten gehört neben dem Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobinwerten, auch Elektrolyte, Anionenlücke, Kreatinin und Harnsäure sowie Fibrinogen, gesamt Eiweiß und Albumin, CRP, alkalische Phosphatase, Parathormon und Ferritin sowie weiteren, die dem Anhang zu entnehmen sind. Diese Parameter wurden einen Monat vor Diagnosestellung, zum Zeitpunkt der Diagnose sowie zwei und vier Monate ab Diagnose und schließlich zum Zeitpunkt der Abheilung bzw. vor dem Ableben erhoben.

Die erhobenen Daten wurden anhand deskriptiver statistischer Werkzeuge analysiert und mit vergleichbaren wissenschaftlichen Arbeiten verglichen. Die PatientInnendaten wurden aus den Krankengeschichten (openMedocs, Dialysemanager) ausgehoben und mittels einer Excel-Datenbank analysiert.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Universität geprüft und eine entsprechende Zustimmung zur wissenschaftlichen Untersuchung wurde erteilt.

## 4. Ergebnisse

Es wurden 20 Patientinnen und Patienten mit klinisch oder bioptisch diagnostizierter Calziphylaxie in die Studie eingeschlossen. Eine histologische Abklärung erfolgte bei 12 PatientInnen (60%) von denen 7 (35%) bestätigt wurden. 3 PatientInnen (15%) wiesen nicht die typischen histologischen Merkmale von Calziphylaxie auf und bei 2 Fällen (10%) wurde möglicherweise nicht tief genug biopsiert, sodass es sich hier um eine „Sampling error“ handeln könnte. In unklaren Fällen, auch bei negativer Biopsie, erfolgte die Diagnose klinisch im Sinne einer Ausschlussdiagnose unter Einbeziehung laborchemischer Parameter. In der aktuellen Literatur liegt die Rate an bioptisch diagnostizierten Calziphylaxiefällen bei 52% (62).

Von den 20 eingeschlossenen PatientInnen verstarben 5 (25%), im Mittel geschah dies nach  $185 \pm 212$  Tagen. In 2 Fällen (40%) war der Exitus letalis kardial bedingt, bei 2 PatientInnen (40%) trat der Tod gastrointestinal bedingt durch Ileus ein und in einem Fall (20%) musste die Dialysetherapie aufgrund des schlechten Allgemeinzustandes beendet werden. Die 1-Jahres-Mortalität ohne Rücksicht auf Todesursache oder Assoziation zur Grunderkrankung betrug in der untersuchten Population 20% (4 PatientInnen). In der aktuellen Literatur findet sich eine Mortalitätsrate von 52% (62).

Das Manifestationsalter betrug im Schnitt  $69,6 \pm 10,2$  Jahre, wobei Frauen mit  $73 \pm 11$  Jahren deutlich älter waren als erkrankte Männer, bei denen das Manifestationsalter bei  $64 \pm 5$  lag. Überlebende waren bei Manifestation jünger als Nichtüberlebende ( $68,5 \pm 10,1$  zu  $72,6 \pm 9,7$ ). Unter den eingeschlossenen PatientInnen waren 14 weiblich (70%) und 6 männlich (30%). Unter den 15 Überlebenden fanden sich 10 Frauen (66,7%) und 5 Männer (33,3%), demnach starben von den 14 Frauen 4 Patientinnen (28,6%) und von den 6 Männern 1 Patienten (16,7%). In der verglichenen aktuellen Literatur zeigte sich eine sehr ähnliche Geschlechterverteilung mit 66,7% Frauen und 33,3% Männern. Auch unter den überlebenden PatientInnen war die Verteilung mit 69% zu 31% vergleichbar (62).

Der BMI der untersuchten Gruppe lag bei  $30\pm 5$  und war bei den Überlebenden mit  $30\pm 5$  höher als bei den Nichtüberlebenden, die einen BMI von  $29\pm 7$  hatten.

Die Nierenfunktionseinschränkung der PatientInnen wurde in Form des CKD-Stadiums dokumentiert (CKD-Stadium 5, n= 15; CKD-Stadium 4, n= 3; CKD-Stadium 3, n= 1; ohne CKD, n= 1). Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung waren 14 PatientInnen (70%) dialysepflichtig, wobei 11 (55%) an der Hämodialyse waren und 3 (15%) mittels Peritonealdialyse behandelt wurden. Unter den verstorbenen PatientInnen waren alle 5 (100%) dialysepflichtig.

Unter den Komorbiditäten der PatientInnen fand man die koronare Herzkrankheit (KHK) bei 12 Individuen (60%). Unter den Überlebenden waren 8 KHK-PatientInnen (53,3%). Bei den Nichtüberlebenden waren es 2 PatientInnen (40%). Einen Myokardinfarkt (STEMI/NSTEMI) in der PatientInnenhistorie fand man bei 5 PatientInnen (25%). Hier waren Nichtüberlebende im Vergleich zu Überlebenden häufiger zu finden (n=2, 40% zu 3, 20%). Arterieller Hypertonus war bei allen 20 PatientInnen (100%) präsent. An pAVK litten 12 der Untersuchten (60%) in 8 dieser Fälle (66,7%) fand sich Stadium IV oder ein kompliziertes Stadium.

Diabetes Mellitus war bei 13 PatientInnen (65%) zu finden. Bei den Nichtüberlebenden war überproportional häufiger Diabetes mellitus zu finden (n=4, 80% zu 9 (60%). Insulinpflichtig waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 5 PatientInnen (25%), davon fanden sich 2 unter den Nichtüberlebenden (40%).

Sekundärer Hyperparathyreoidismus war in 17 Fällen (85%) präsent. Des Weiteren fand sich ein Fall (5%) mit thyreoprivem Hypoparathyreoidismus als Komplikation nach Strumektomie und ein Fall (5%) von primärem Hyperparathyreoidismus bei Nebenschilddrüsenadenom. Vier (20%) der 20 CalziphylixepatientInnen waren Raucher, davon zählten 2 zu den Nichtüberlebenden.

Die Ergebnisse bezüglich der Medikation zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ergaben, dass 13 PatientInnen (65%) Phosphatbinder erhielten. Sechs Individuen (30%) erhielten Kalzium-haltige Phosphatbinder wie Ca-Acetat. Bei 7 Untersuchten (35%) fand sich eine kalzिमimetische Therapie mit Cinacalcet. Diese PatientInnen waren alle samt in der Gruppe der Überlebenden. Eine Therapie mit Kumarinen fand sich bei 13 Fällen (65%) in der PatientInnengeschichte. Bei 8

PatientInnen (40%) wurden Kumarine noch zum Zeitpunkt der endgültigen Diagnose eingenommen. 5 PatientInnen wurden  $32\pm 29$  Monate zuvor auf Heparin umgestellt. Insgesamt hatten 6 PatientInnen (30%) zum Diagnosezeitpunkt eine Antikoagulation mit niedermolekularem Heparin. Die Dauer der Kumintherapie bis zur Manifestation bzw. Diagnosestellung wies starke Schwankungen von 12 Monaten bis zu 30 Jahren auf und betrug im Mittel  $111\pm 130$  Monate.

Vitamin D Substitution war in 12 Fällen (60%) gegeben. Einerseits hatten 6 PatientInnen (30%) eine orale Vitamin D Therapie mit durchschnittlich  $9000\pm 2200$  IE pro Woche, andererseits wurde bei 10 Untersuchten (50%) Vitamin D intravenös substituiert. Hierbei lag die mittlere Tagesdosis bei  $0,30\pm 0,13\mu\text{g}$ . Eine intravenöse Eisensubstitution erfolgte bei 6 PatientInnen (30%), die allesamt per Hämodialyse behandelt wurden.

Die Laborwerte, die bei Diagnosestellung erhoben wurden, zeigten im Hinblick auf die Leukozytenzahl einen durchschnittlichen Wert von  $9,7\pm 4,7 \times 1000/\mu\text{l}$ . Bei der Gruppe der Überlebenden waren die Werte höher als bei den Nichtüberlebenden ( $10,5\pm 5$  zu  $7,3\pm 2,7$ ).

Die Thrombozyten waren mit  $246\pm 47 \times 1000/\mu\text{l}$  zu  $282\pm 79 \times 1000/\mu\text{l}$  ebenfalls in der Gruppe der Nichtüberlebenden niedriger. Das Hämoglobin betrug zur Diagnosestellung  $9,8\pm 1,8$  g/dl und war somit ebenso erniedrigt wie Albumin, welches im Durchschnitt bei  $3,3\pm 0,5$  g/dl lag. Hier lag die Gruppe der Nichtüberlebenden mit  $3,0\pm 0,3$  g/dl unter der der Überlebenden, die Albuminwerte von  $3,3\pm 0,5$  aufwiesen.

Die alkalische Phosphatase war mit  $125\pm 49,3$  U/l durchschnittlich noch im Normbereich. Die Serum Phosphatwerte bei den nichtüberlebenden PatientInnen waren höher als in der Gruppe der Überlebenden ( $4,6\pm 1,89$  mg/dl zu  $4,19\pm 0,95$  mg/dl). Die Kreatininwerte lagen im Schnitt bei  $5\pm 2,4$ mg/dl und das C-reaktive Protein (CRP) war mit  $56,1\pm 34,1$  mg/l erhöht. Weitere Charakteristika zum Zeitpunkt der Diagnosestellung Aufschlüsselung von Überlebenden und Nichtüberlebenden sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

**Tabelle 3**

	alle PatientInnen (n=20)	Überlebende (n=15)	nicht Überlebende (n=5)
<b>Geschlecht:</b>			
weiblich n, (%)	14, (70)	10, (66,7)	4, (80)
männlich n, (%)	6, (30)	5, (33,3)	1, (20)
Manifestationsalter ( in Jahren)	69,6 ± 10,2	68,5 ± 10,1	72,6 ± 9,7
Bodymassindex (kg/m <sup>2</sup> )	30 ± 5	30 ± 5	29 ± 7
Dialysepflichtigkeit n, (%)	14, (70)	9, (60)	5, (100)
HD n, (%)	11, (55)	7, (46,7)	4, (80)
PD n, (%)	3, (15)	2, (13,3)	1, (20)
Nikotin n, (%)	4, (20)	3, (20)	1, (20)
<b>Nebenerkrankungen:</b>			
KHK n, (%)	12, (60)	8, (53,3)	2, (40)
MI (STEMI oder NSTEMI) n, (%)	5, (25)	3, (20)	2, (40)
pAVK n, (%)	12, (60)	9, (60)	3, (60)
art. Hypertonus n, (%)	20, (100)	15, (100)	5, (100)
Diabetes Mellitus n, (%)	13, (65)	9, (60)	4, (80)
sek. Hyperparathyreoidismus n, (%)	17, (85)	12, (80)	5, (100)
<b>Medikation:</b>			
Phosphatbinder allgemein n, (%)	13, (65)	9, (60)	4, (80)
Ca-haltige Phosphatbinder n, (%)	6, (30)	3, (20)	3, (60)
Kumarine vor und @ BL n, (%)	13, (65)	10, (66,7)	3, (60)
Kumarintherapiedauer vor Manifestation (in Monaten)	111±130	111±130	seit 18±16 abgesetzt
Heparin n, (%)	6, (30)	3, (20)	3, (60)
Vitamin D3 n, (%)	6, (30)	3, (20)	3, (60)
Vitamin D i.v. n, (%)	10, (50)	6, (40)	4, (80)
Eisensubstitution n, (%)	6, (30)	4, (26,7)	2, (40)
Cinacalcet n, (%)	7, (35)	7, (46,7)	0, (0)
<b>Laborwerte:</b>			
Leukozyten (1000/μl)	9,7 ± 4,7	10,5 ± 5	7,3 ± 2,7
Thrombozyten (1000/μl)	272,8 ± 73,8	281,7 ± 78,7	246 ± 47,5
Hämoglobin (g/dl)	9,8 ± 1,8	9,6 ± 1,9	10,3 ± 1,3
CRP (mg/l)	56,1 ± 34,1	56,9 ± 35	53,6 ± 31,2
Alkalische Phosphatase (U/l)	125 ± 49	124 ± 49	128 ± 51
Albumin (g/dl)	3,3 ± 0,5	3,3 ± 0,5	3 ± 0,3
Kreatinin (mg/dl)	5 ± 2,4	4,9 ± 2,5	5,4 ± 2,3
gesamt Ca (mmol/l)	2,23 ± 0,13	2,25 ± 0,13	2,16 ± 0,11
Mg (mmol/l)	0,81 ± 0,14	0,82 ± 0,16	0,75 ± 0,05
Phosphat (mg/dl)	4,27 ± 1,22	4,2 ± 0,95	4, 6 ± 1,89
PTH (pg/ml)	333,6 ± 376,4	393,9 ± 409,8	152,9 ± 139,1

Die Entwicklung der Laborparameter im Zeitverlauf ist der Tabelle 4 zu entnehmen. Tatsächlich zeigte sich ein Ansprechen gewisser Parameter auf die Therapie. Dieses Ansprechen wird besonders in der Gruppe der Überlebenden deutlich. Hier zeigen sich die Entzündungswerte wie Leukozyten, CRP und Ferritin unter Therapie stark rückläufig (CRP von  $56,9 \pm 35$  mg/l auf  $22,8 \pm 29,7$  mg/l). Wie Albumin zeigt auch Hämoglobin einen positiven Trend unter der Therapie ( $9,8 \pm 1,8$  g/dl zu  $11,1 \pm 1,2$  g/dl).

Werte wie Parathormon und Phosphat sind vor Diagnose bereits stark erhöht ( $317,7 \pm 243,5$  pg/ml und  $5,6 \pm 2$  mg/dl) fallen jedoch im Therapieverlauf auf  $228 \pm 171,5$  pg/ml und  $4,6 \pm 2,19$  mg/dl.

Bei der Gruppe der Nichtüberlebenden zeigt sich ein Negativ-Trend sowohl bei Albumin als auch bei Ferritin und CRP.

**Tabelle 4**

	1 Monat vor Diagnose	Baseline	2 Monate	4 Monate	Abheilung
<b>Gesamt (n=20)</b>					
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	$9,3 \pm 3,2$	$9,7 \pm 4,7$	$8,5 \pm 2,5$	$8,8 \pm 3,4$	$9 \pm 3,8$
Thrombozyten (1000/ $\mu$ l)	$254 \pm 55,7$	$272,8 \pm 73,8$	$254,2 \pm 85,2$	$246,1 \pm 84,3$	$238,2 \pm 80,1$
Hämoglobin (g/dl)	$10,5 \pm 1,8$	$9,8 \pm 1,8$	$10,3 \pm 1,2$	$10,4 \pm 1,5$	$11,1 \pm 1,2$
CRP (mg/l)	$33,7 \pm 45,5$	$56,1 \pm 34,1$	$49,6 \pm 44,7$	$48,4 \pm 50,4$	$48,7 \pm 67,7$
Alkal. Phosphatase (U/l)	$124 \pm 64$	$125 \pm 49$	$127 \pm 48$	$142 \pm 72,6$	$179 \pm 162$
Albumin (g/dl)	$3,8 \pm 0,4$	$3,25 \pm 0,5$	$3,2 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,6$	$3,5 \pm 0,7$
Kreatinin (mg/dl)	$5,58 \pm 2,37$	$5,01 \pm 2,43$	$3,98 \pm 2,22$	$4,07 \pm 1,91$	$4,6 \pm 2,19$
gesamt Kalzium (mmol/l)	$2,15 \pm 0,23$	$2,23 \pm 0,13$	$2,12 \pm 0,16$	$2,18 \pm 0,14$	$2,1 \pm 0,16$
Mg (mmol/l)	$0,82 \pm 0,17$	$0,81 \pm 0,14$	$0,81 \pm 0,12$	$0,78 \pm 0,1$	$0,8 \pm 0,11$
Phosphat (mg/dl)	$5,6 \pm 2$	$4,3 \pm 1,2$	$3,9 \pm 1,1$	$4,3 \pm 1,3$	$4,7 \pm 1,3$
PTH (pg/ml)	$317,7 \pm 243,5$	$333,6 \pm 376,4$	$289,7 \pm 239,1$	$266,2 \pm 242,7$	$228 \pm 171,5$
Vitamin D 1,25 (pmol/l)	$12 \pm 9$	$33 \pm 37$	$10 \pm 2$	$5 \pm 3$	$12 \pm 9$
Vitamin D 25 (ng/ml)	$18,8 \pm 9,8$	$20,8 \pm 11,3$	$14,7 \pm 3,1$	$13 \pm 5,2$	$12,3 \pm 5,1$
Ferritin (ng/ml)	$288 \pm 203$	$296 \pm 215$	$294 \pm 229$	$214 \pm 142$	$300 \pm 234$
<b>Überlebende (n=15)</b>					
Leukozyten (1000/ $\mu$ l)	$9 \pm 3,61$	$10,55 \pm 4,97$	$8,19 \pm 2,67$	$8,63 \pm 3,37$	$7,55 \pm 2,51$
Thrombozyten (1000/ $\mu$ l)	$245 \pm 57$	$282 \pm 79$	$250 \pm 87$	$254 \pm 82$	$218 \pm 62$
Hämoglobin (g/dl)	$10,5 \pm 2$	$9,6 \pm 1,9$	$10,2 \pm 1,2$	$10,3 \pm 1,4$	$11,3 \pm 1$
CRP (mg/l)	$20 \pm 19,1$	$56,9 \pm 35$	$48,2 \pm 46,3$	$41,7 \pm 38,9$	$22,8 \pm 29,7$
Alkal. Phosphatase (U/l)	$131 \pm 67$	$124 \pm 49$	$123 \pm 48$	$143 \pm 75$	$198 \pm 184$
Albumin (g/dl)	$3,8 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$	$3,3 \pm 0,6$	$3,4 \pm 0,6$	$3,8 \pm 0,3$
Kreatinin (mg/dl)	$5,27 \pm 2,52$	$4,89 \pm 2,45$	$4,02 \pm 2,4$	$3,98 \pm 2$	$4,64 \pm 2,33$
gesamt Kalzium (mmol/l)	$2,16 \pm 0,25$	$2,25 \pm 0,13$	$2,14 \pm 0,18$	$2,2 \pm 0,11$	$2,12 \pm 0,18$
Mg (mmol/l)	$0,87 \pm 0,17$	$0,82 \pm 0,16$	$0,82 \pm 0,11$	$0,79 \pm 0,11$	$0,81 \pm 0,11$

Phosphat (mg/dl)	5,08±1,09	4,19±0,95	3,9±1,23	4,31±1,35	4,78±1,1
PTH (pg/ml)	303 ±236,1	393,9±409,8	311±256,8	261,6±251,3	252,5±173,7
Vitamin D 1,25 (pmol/l)	8±7	38±40	9±2	5±3	14±10
Vitamin D 25 (ng/ml)	17,1±10,1	19,9±12	15,3±3,1	13,1±5,5	11,2±5,4
Ferritin (ng/ml)	309±226	315±237	294±240	208±156	249±214
<b>Nicht überlebende (n=5)</b>					
Leukozyten (1000/μl)	10,24±1,13	7,34±2,72	9,47±1,62	9,87±3,14	13,15±3,77
Thrombozyten (1000/μl)	278±41	246±47	269±77	196±85	294±97
Hämoglobin (g/dl)	10,3±1,2	10,3±1,3	10,5±1,1	11,2±2	10,5±1,5
CRP (mg/l)	74,8±70,3	53,6±31,2	54,8±37,7	92,2±83,7	121,1±88,5
Alkal. Phosphatase(U/l)	102±43	128±51	139±46	141±51	124±48
Albumin (g/dl)	3,7±0,3	3,3 ±0,5	3,3±0,6	3,4±0,6	3,8±0,3
Kreatinin (mg/dl)	6,52±1,51	5,37±2,32	3,85±1,35	4,67±1,04	4,5±1,71
gesamt Kalzium (mmol/l)	2,15±0,1	2,16±0,11	2,06±0,03	1,87±0	2,03±0,06
Mg (mmol/l)	0,69±0,07	0,75±0,05	0,77±0,16	0,74±0	0,79±0,09
Phosphat (mg/dl)	6,85±2,89	4,6±1,89	3,87±0,26	4,3±0,41	4,6±1,77
PTH (pg/ml)	362,2±259,7	152,9±139,1	204,1±113,2	326,4±0	130,3±119,8
Vitamin D 1,25 (pmol/l)	19±7	23±29	12±0	k. Werte	8±4
Vitamin D 25 (ng/ml)	23±7,6	23,8±9,3	12,7±2	12,5±0	15,6±1,9
Ferritin (ng/ml)	244±134	245±127	293±194	243±24	485±208

Die Calziphylaxie manifestierte sich in allen 20 Fällen mit Ulzera, wobei in 3 Fällen bereits mögliche Vorstufen im Sinne von verkalkten Plaques in der PatientInnenhistorie beschrieben waren. Bei 7 PatientInnen (35%) trat ein singuläres Ulkus auf. In 4 Fällen (20%) waren bereits bei Diagnosestellung über 4 Ulzera präsent.

Die Lokalisation der Läsionen sowie etwaige dokumentierte Trigger sind in Bezug auf das Überleben in Tabelle 5 aufgeschlüsselt. Der Kopf-Halsbereich war in der untersuchten Gruppe zu keiner Zeit betroffen. Der häufigste Manifestationsort war die untere Extremität. 17 PatientInnen (85%) wiesen hier Läsionen auf. 7 davon (41,2%) hatten beidseits Ulzerationen. In einem Fall (5%) traten Läsionen auch an der oberen Extremität (Abbildung 7). Bauch und Thorax waren bei 3 PatientInnen (15%) befallen. Hierzu zählt auch ein Fall von Brustbeteiligung bei einer 88-jährigen Patientin (Abbildung 8). Der Rücken bzw. die Glutealregion war in 2 Fällen (10%) betroffen. In Bezug auf das Überleben zeigte sich, dass die Gruppe der Nichtüberlebenden allesamt Ulzerationen an der unteren Extremität aufwiesen, 2 davon (40%) hatten einen beidseitigen Befall.

Von den 20 untersuchten CalziphylaxiepatientInnen gaben 12 (60%) ein Geschehen an, das ein Ulkus auslöste. Ein lokaler und zeitlicher Zusammenhang

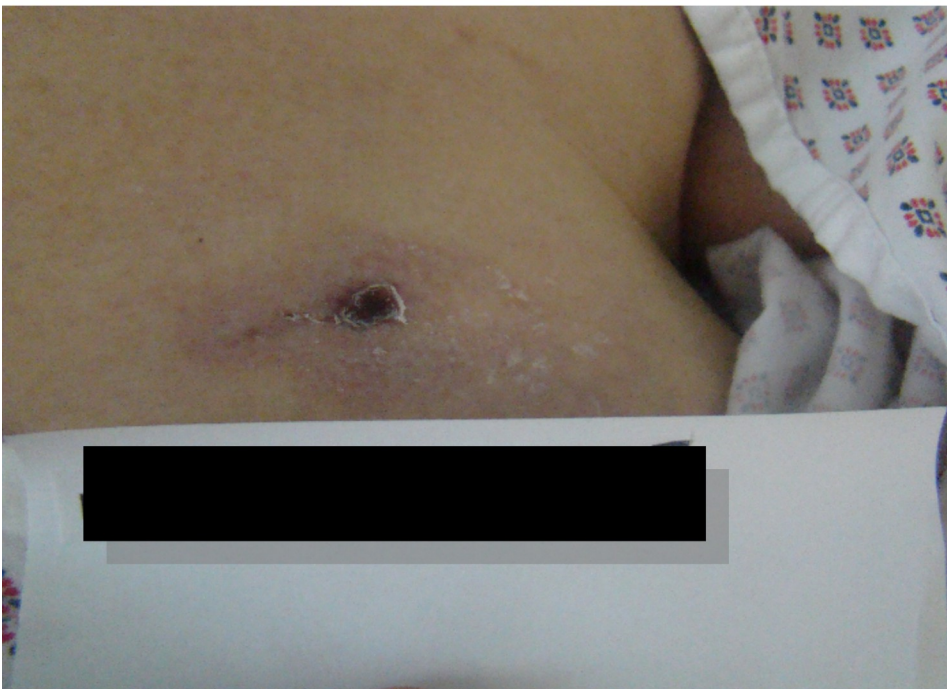
zwischen dem Auslöser und dem Auftreten von Läsionen bestand in allen Fällen. In 8 Fällen (40%) wurde ein Trauma, wie etwa ein Sturz angegeben. Bei 2 PatientInnen (10%) waren Ödemspannungsblasen in Läsionen übergegangen und bei 2 weiteren (10%) entwickelte sich eine lokale Entzündung zu einer Läsion. Der Zeitraum zwischen Trigger und Diagnosestellung betrug im Mittel  $103 \pm 94$  Tage. Bei den Nichtüberlebenden PatientInnen war er mit  $32 \pm 31$  Tagen erheblich kürzer. Auslösende Faktoren sowie deren Latenz wurden in der aktuellen Literatur nicht erfasst.

**Tabelle 5**

	alle (n=20)	überlebende (n=15)	nicht überlebende (n=5)
Lokalisation			
obere Extremität n, (%)	1, (5)	0, (0)	1, (20)
untere Extremität n, (%)	17, (85)	12, (80)	5, (100)
beidseitig n, (%)	7, (35)	5, (33,3)	2, (33,3)
Bauch/Thorax n, (%)	3, (15)	3, (20)	0, (0)
Rücken/Gesäß n, (%)	2, (10)	2, (13,3)	0, (0)
Hals/Kopf n, (%)	0, (0)	0, (0)	0, (0)
auslösendes Event n, (%)	12, (60)	10, (66,7)	2, (40)
Trauma n, (%)	8, (40)	7, (46,7)	1, (20)
Entzündung n, (%)	2, (10)	2, (13,3)	0, (0)
Spannungsblasen(Ödem) n, (%)	2, (10)	1, (6,7)	1, (20)
Dauer Event -Diagnose (Tage)	$103 \pm 94$	$114 \pm 99$	$33 \pm 31$



**Abbildung 7**



**Abbildung 8**

In der Diagnostik zeigte sich, dass bei 12 (60%) biopsierten PatientInnen nur 7 (35%) bestätigt werden konnten. In 8 Fällen (40%) wurde ein Röntgen in Weichstrahltechnik durchgeführt. Hierbei konnten zu 87,5% Weichteilverkalkungen festgestellt werden. Bei 2 Individuen (10%) konnte diese Verkalkungen auch in der

Computertomographie nachgewiesen werden. Szintigraphisch wurden 4 PatientInnen untersucht, jedoch waren die Bilder nur in einem der 4 Fälle (25%) hinweisend auf Weichteilverkalkungen.

Nach Diagnosestellung wurde mit der Therapie nach dem SOP gestartet. Die Umstellung der oralen Antikoagulation mit Kumarinen auf niedermolekulares Heparin erfolgte in allen 8 Fällen. Auch Vitamin D Präparate, sowohl orale als auch intravenös zu applizierende, wurden bei allen 20 PatientInnen abgesetzt, sowie die Eisensubstitution bei den 6 betroffenen PatientInnen eingestellt.

Bei 19 von 20 PatientInnen (95%) wurde eine Therapie mit Konaktion eingeleitet. Es wurde eine supraphysiologische Dosis von 10mg 3mal pro Woche appliziert. In der aktuellen Literatur finden sich Behandlungsraten mit Vitamin K von 33% (62).

Als Phosphatbinder wurde in 17 Fällen (85%) Sevelamer eingesetzt. 5 PatientInnen (25%) erhielten zusätzlich Lanthan zur Phosphorbindung. Cinacalcet wurde in 11 Fällen (55%) nach Diagnosestellung verschrieben.

Natriumthiosulfat wurde in 19 Fällen (95%) sofort administriert. Die Wochendosis betrug initial  $49 \pm 21$ g. Nebenwirkungen wie Übelkeit nach Administration gaben 6 PatientInnen (30%) an. Die verglichene Literatur zeigte eine 100%ige STS-Therapierate (62).

Zur Schmerzkontrolle erhielten 16 PatientInnen (80%) Opiate. Die durchschnittliche Dosis in Morphinäquivalent pro Tag betrug  $57 \pm 32$ mg. Zusätzlich erhielten von diesen PatientInnen noch 5 orales Ketamin in einer Dosierung von  $34 \pm 14$ mg am Tag. In 9 Fällen wurde Metamizol in Tropfenform verabreicht, die mittlere Dosis betrug hierbei  $1,7 \pm 0,5$ g pro Tag

Eine Antibiose wurde initial bei 12 PatientInnen (60%) gestartet. Im Rahmen der Behandlung erhielten jedoch 16 PatientInnen (80%) zu irgendeinem Zeitpunkt eine Dauerantibiose. Wundinfektionen traten im gesamten Verlauf der Erkrankung nur bei 6 PatientInnen (30%) auf. Zu einem septischen Zustandsbild kam es nur in 1 Fall (5%). Hier kam es in weiterer Folge zur Kontrolle der Infektion und zur Abheilung der Calziphylaxie. Wenn man die aktuelle Literatur heranzieht so finden sich Antibioseraten von 52% (62).

Die Wundversorgung wurde in 13 Fällen (65%) seitens der Dermatologie und in 6 Fällen (30%) seitens der Chirurgie durchgeführt. In einem Fall (5%) erfolgte die Wundbehandlung erfolgreich mit Madentherapie. Auch die Hyperbare-Sauerstoff-

Therapie kam in einem Fall zum Einsatz und zeigte eine deutliche Besserung der Wundheilung. Dies korreliert auch mit den Angaben in der rezenten Literatur (4%) (62). In 3 Fällen (15%) wurde eine Amputation notwendig. In zwei Fällen (10%) ging eine Deckung mittels Spalthautplastik der Amputation voraus. Jedoch überlebten alle 3 PatientInnen die Abheilung der Calziphylaxie. Hier finden sich in der verglichenen Literatur ebenso Amputationsraten von 15% (62).

Bei 2 PatientInnen (10%) kam es zu einem Rezidiv, in einem Fall traten die Rezidivläsionen im Rahmen einer malignen Tumorerkrankung auf.

Die Abheilung der Läsionen unter der eingeleiteten Therapie ging unterschiedlich schnell von statten. Durchschnittlich betrug sie bei vollständig abgeheilten Fällen  $329 \pm 217$  Tage.

## 5. Diskussion

Multimodale Therapieregime unter interdisziplinärem Einbezug verschiedenster Fachrichtungen haben sich bei Calziphylaxie in den letzten Jahren etabliert. Trotz Modifikationen im Management dieser komplexen Erkrankung ist das Mortalitätsrisiko weiterhin hoch.

In dieser retrospektiven Analyse zeigte sich ein im Vergleich zu bestehender Literatur (62,134,156) deutlich besseres Outcome was PatientInnenüberleben, Krankheitsverlauf und Lebensqualität betrifft.

In der untersuchten Fallgruppe von 20 PatientInnen überlebten 75%. Von den verstorbenen 25% ist nur ein Todesfall sicher mit Calziphylaxie in Verbindung zu bringen. Zwei Todesfälle durch Ileus könnten eine Assoziation im Sinne einer gastrointestinalen Beteiligung bei Calziphylaxie darstellen, hierbei erfolgte jedoch keine pathohistologische Sicherung dieser Hypothese. Außerdem scheint eine gastrointestinale Beteiligung sehr selten vorzuliegen, da sich in der Literatur solche Fälle nur als Raritäten finden lassen (157). Die übrigen Todesfälle waren Malignom-assoziiert oder ergaben sich als Folge einer kardialen Grunderkrankung. Die 1-Jahres-Mortalität lag auch ohne differenzierte Berücksichtigung der Todesursache bei 20%. Die 1-Jahres-Mortalität liegt somit deutlich unter den in der publizierten Literatur angegebenen Werten, die von 54,2% bis 80% reichen (2,31). Auch die Gesamt-Mortalität des Kollektivs im Follow-up ist mit 25% niedriger als bei vergleichbaren Arbeiten, die eine Mortalität von 52% bis 83% zeigten (62,134,156).

Die Abheilung der Läsionen unter der Therapie erfolgte sehr unterschiedlich in durchschnittlich  $329 \pm 217$  Tagen und war mitunter sehr eindrucksvoll wie in Abbildung 9 und 10 zu sehen ist. Der Zeitabstand dieser Aufnahmen betrug 226 Tage.

Eine Therapie mit Natriumthiosulfat hat wahrscheinlich maßgeblichen Anteil am Erfolg multimodaler Therapiekonzepte, Autoren berichten jedoch trotz STS-Therapie noch immer von Todesfällen und Krankheitsprogredienz unter Therapie. So zeigte eine österreichische Multicenter-Studie mit 27 PatientInnen eine

Mortalität von 52%. In dieser Arbeit waren über 1/3 der Todesfälle Sepsis bedingt (62). Obgleich die Population in Bezug auf Alter und BMI vergleichbar war, unterscheidet sich die hier abgehandelte PatientInnengruppe dadurch, dass ein empfindlicher Teil nämlich 30% aus prädialytischen PatientInnen besteht. Bei der Hälfte dieser prädialytischen Fälle konnte die Diagnose bioptisch gesichert werden. Zu diesen gehört auch ein Fall der keinerlei Einschränkung der Nierenfunktion aufweist. In der PatientInnengeschichte findet sich hinsichtlich Calziphylaxie assoziierter Risikofaktoren lediglich eine neu eingeleitete Kumarintherapie. Die durch Kumarine bedingte Vitamin K Antagonisierung scheint in der Calziphylaxie eine große Rolle zu spielen. Doch nicht nur bei PatientInnen mit Kumarintherapie spielt Vitamin K möglicherweise eine Rolle, auch ohne OAK könnte ein Zusammenhang zwischen niedrigen oder niedrig-normalen Vitamin K Spiegeln bestehen. So hatten zwar nur 65% der PatientInnen eine OAK mit Kumارين, jedoch erhielten 95% eine Vitamin K Therapie in supraphysiologischen Dosen mit Konaktion 10mg 3mal pro Woche. Hier unterscheidet sich die Therapie zu anderen in der Literatur angegebenen Konzepten, bei denen Vitamin K nur in wenigen Fällen und sehr zurückhaltend gegeben wurde. Bei Zitt et al wurden etwa nur 33% Vitamin K substituiert (62), in anderen Arbeiten erfolgte keine Vitamin K Gabe (156).

Möglicherweise ist das gute Abschneiden der hier untersuchten Population hinsichtlich Mortalität und Abheilung durch die konsequente Vitamin K Therapie bedingt. Hintergrund der generellen Vitamin K Gabe bei Calziphylaxie war die Überlegung, dass Vitamin K abhängige Proteine lokal und systemisch die Gefäßkalzifizierung inhibieren und eine Mangelsituation unbedingt vermieden werden sollte. Da bei Vitamin K Gabe auch bei massiver Überdosierung keine relevante Toxizität bekannt ist und Nebenwirkungen nur sehr selten oder in Einzelfällen auftreten (158), scheint die Verabreichung selbst hoher Dosen in Anbetracht der Pathophysiologie gerechtfertigt.

Da keine Messungen hinsichtlich Vitamin-K Werte durchgeführt wurden, lässt sich die Wirkung nicht quantifizieren. Jedoch lassen die Ergebnisse dieser Arbeit eine positive Wirkung von Vitamin K Gabe auf den Verlauf der Calziphylaxie vermuten. Die Überprüfung des Zusammenhangs von Vitamin K Gabe und PatientInnenüberleben bedarf noch weiterer Forschung.

Dauerantibiotische Abdeckung, welche im Laufe der Untersuchung 80% der PatientInnen erhielten, könnte ebenso an der niedrigen Mortalität dieser Population beteiligt sein. Da es im gesamten Zeitraum der Untersuchung nur bei 6 PatientInnen (30%) zu Wundinfektionen gekommen ist und davon nur ein Fall einen septischen Verlauf zeigte. Es ist anzunehmen, dass eine regelrechte Dauerantibiose einen Benefit in der Behandlung von Calziphylaxie ergibt. Hierbei bedarf es jedoch der richtigen Abwägung und Wahl einer antibiotischen Abdeckung. Vor allem Therapie-assoziierte Komplikationen wie Clostridium difficile Infektionen oder Therapieversagen bei Antibiotika-resistenten Keimen erfordern eine intensive ärztliche Observanz der Dauerantibiose. In vergleichbarer Literatur finden sich Antibioseraten von 52%. Die PatientInnen, die eine Antibiose erhielten waren zu einem Großteil unter jenen, welche die Calziphylaxie nicht überlebten und im Rahmen von Septikämien verstarben (62). Hier ist möglicherweise die antibiotische Abdeckung zu spät oder inadequat erfolgt.

Eine Bewertung einer Dauerantibiose im Zusammenhang mit der Nekrosenausdehnung konnte nicht durchgeführt werden, da nicht in allen Fällen die exakte Größe der Läsionen retrospektiv festgestellt werden konnte. Die Therapie in Bezug auf die Ausdehnung von Ulzera sollte in Folgestudien weiter untersucht werden.

Mit den Wundinfektionen waren auch Amputationen vergesellschaftet. Teilweise als Komplikation einer parallel bestehenden pAVK kam es in 3 Fällen (15%) zu Amputationen im Bereich der unteren Extremität. In 2 Fällen (10%) kam es im Beobachtungszeitraum zu Rezidivläsionen. In einem Fall konnten diese einem malignem Tumorgeschehen zugeordnet werden, welches eine drastische Verschlechterung des Allgemeinzustandes verursachte. Im anderen Fall konnte das Rezidiv durch Wiedereinleitung der Therapie gut behandelt werden.

Parathyreoidektomien galten bis vor Jahren als wichtige Eckpfeiler der Calziphylaxie, werden heute jedoch nur in Einzelfällen in Betracht gezogen. In der Untersuchungsgruppe wurde nur in einem Fall eine subtotale Parathyreoidektomie durchgeführt. Die Entscheidung fiel aufgrund eines bestehenden primären Hyperparathyreoidismus, der somit entsprechend den Richtlinien operativ behandelt wurde. Ob die Resektion des Nebenschilddrüsenadenoms oder die Behandlung nach dem SOP effektiver war kann nicht klar erörtert werden, jedoch scheint die Operation alleine nicht für die vollständige Abheilung verantwortlich

gewesen zu sein. Die Abheilung der letzten Läsionen trat nämlich mindestens 321 Tage nach der Parathyreoidektomie auf. In dieser Zeit wurde streng nach dem SOP behandelt. Jedenfalls scheint die Kombination aus Parathyreoidektomie, STS, Vitamin K und Phosphatbindern hier erfolgreich gewesen zu sein.

In Bezug auf die STS-Gabe konnte gezeigt werden, dass die hauptsächlichste Nebenwirkung Übelkeit und Erbrechen ist. Hier konnte man bei 5 von 6 PatientInnen durch Dosisreduktion und Komedikation mit Metoclopramid Abhilfe schaffen.

Die Schmerzkontrolle stellt eine besondere Herausforderung in der Behandlung der Calziphyllaxie dar. Achtzig Prozent der PatientInnen erhielten Opiate zur Schmerzstillung, zumeist war die verwendete Substanz Hydromorphon. Von diesen PatientInnen konnte bei über 30% nur durch zusätzliche Gabe von Ketamin eine suffiziente Schmerzkontrolle erreicht werden. Ketamin, das in einer durchschnittlichen Dosis von  $34 \pm 14$  mg additiv zu Opioiden verabreicht wurde, scheint durch seine Wirkung an den NMDA-Rezeptoren ein suffizientes Koanalgetikum bei Calziphyllaxie zu sein. Da die Schmerzintensität nicht mittels normierter Skalen objektiviert wurde, konnte die Schmerzreduktion nur anhand der subjektiven Angaben der PatientInnen geschätzt werden. Dass Ketamin als Koanalgetikum sich als hilfreich erwies, sollte jedoch trotz der geringen Evidenz erwähnt werden. Die Applikation erfolgte durchwegs ohne parallele Gabe eines Benzodiazepins, da bei Dosierungen über 10mg/h keine zerebralluzinatorischen Wirkungen zu erwarten sind. Dies zeigte sich auch im Rahmen dieser Studie.



**Abbildung 9**



**Abbildung 10**

In der Diagnostik zeigte sich, dass Calziphylaxie noch immer primär eine klinische Diagnose darstellt. Das klinische Bild in Anwesenheit typischer Risikofaktoren sowie das prompte Ansprechen auf Natriumthiosulfat führen zumeist zur richtigen Diagnose Calziphylaxie. Biopsien waren hingegen weniger aussagekräftig. Die Problematik bestand hierbei in der Art der Probengewinnung. Es wurden teilweise Stanzbiopsien von Hautarealen durchgeführt, die keine tiefen Anteile der Haut

und Unterhaut miterfassten. Hierbei konnte anhand der zu oberflächlich gewonnenen Proben die typische histologische Trias der Calziphylaxie nicht festgestellt werden. In anderen Arbeiten wurden Wedge-Biopsien durchgeführt, die zwar auch tiefere Schichten erfassten und besser beurteilbar waren, jedoch auch ein größeres Trauma setzten. Da mitunter neue Läsionen durch biopsische Eingriffe induziert werden können, entschied man sich in der untersuchten Gruppe ausschließlich für die weniger traumatische Stanzbiopsie. In einem Fall wurde auch durch die Hautstanze eine Läsion induziert. Hier trat im Bereich der Entnahmestelle nach 2 Monaten eine klassische Calziphylaxieläsion auf. Die Laborchemie kann nicht zur Bestätigung der Diagnose herangezogen werden, obgleich gewisse Parameter hinweisend erscheinen. Allerdings können immunologische Erkrankungen oder Störungen auf der Ebene der Gerinnungsfaktoren mit Hilfe serologischer Diagnostik ausgeschlossen werden. Zum Zeitpunkt des Krankheitsausbruches waren erhöhte PTH und Phosphatwerte festzustellen sowie ein erniedrigtes Serumalbumin. Auch bei anderen Autoren fanden sich diese Werte ähnlich verändert (62).

Neue Arbeiten suggerieren, dass systemische Biomarker für Gefäßkalzifizierung, wie zirkulierendes MGP eingesetzt werden sollten (26). Ob diese auch für Calziphylaxie herangezogen werden können ist Gegenstand zukünftiger Studien.

Eine nicht-invasive Diagnostik in Form von bildgebenden Verfahren wurde nur bei einem Teil der untersuchten PatientInnen durchgeführt. Hier zeigte sich, dass bei Röntgenaufnahmen in Weichstrahltechnik 7 von 8 PatientInnen klassische Weichteilverkalkungen aufwiesen. In der Computertomographie waren in beiden untersuchten Fällen die Verkalkungen darstellbar. Schlechter schnitt die Technetiumszintigraphie ab, hier zeigte sich in 4 untersuchten Fällen nur einer mit sichtbaren Weichteilverkalkungen. Es bleibt zu erwähnen, dass die niedrige Fallzahl an radiologisch untersuchten PatientInnen sehr limitierend für Aussagen über die Diagnostik der Calziphylaxie ist. Aus diesen Gründen bleibt die Calziphylaxie weiterhin eine klinische Diagnose.

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass diese retrospektive Analyse einen möglichen Benefit einer definierten standardisierten Vorgehensweise hinsichtlich der Mortalität bei PatientInnen mit Calziphylaxie zeigen konnte. Insbesondere pharmakologische Therapien wie Natriumthiosulfat und Vitamin K begleitet von spezialisierten Lokalthérapien wurden in dieser Vorgehensweise berücksichtigt.

## 6. Referenzen

- (1) Selye H. Calciphylaxis. In: The University of Chicago, editor. Calciphylaxis. 1st ed. Chicago, Illinois, U.S.A.: The University of Chicago Press; 1962. p. 1-36.
- (2) Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002 Jun;61(6):2210-2217.
- (3) Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. *Surgery* 1997 Dec;122(6):1083-9; discussion 1089-90.
- (4) Ahmed S, O'Neill KD, Hood AF, Evan AP, Moe SM. Calciphylaxis is associated with hyperphosphatemia and increased osteopontin expression by vascular smooth muscle cells. *Am J Kidney Dis* 2001 Jun;37(6):1267-1276.
- (5) Moe SM, Duan D, Doehle BP, O'Neill KD, Chen NX. Uremia induces the osteoblast differentiation factor Cbfa1 in human blood vessels. *Kidney Int* 2003 Mar;63(3):1003-1011.
- (6) Jono S, Shioi A, Ikari Y, Nishizawa Y. Vascular calcification in chronic kidney disease. *J Bone Miner Metab* 2006;24(2):176-181.
- (7) Moe SM, Chen NX. Calciphylaxis and vascular calcification: a continuum of extra-skeletal osteogenesis. *Pediatr Nephrol* 2003 Oct;18(10):969-975.
- (8) Farah M, Crawford RI, Levin A, Chan Yan C. Calciphylaxis in the current era: emerging 'ironic' features? *Nephrol Dial Transplant* 2011 Jan;26(1):191-195.
- (9) Amuluru L, High W, Hiatt KM, Ranville J, Shah SV, Malik B, et al. Metal deposition in calcific uremic arteriopathy. *J Am Acad Dermatol* 2009 Jul;61(1):73-79.
- (10) Day SM, Duquaine D, Mundada LV, Menon RG, Khan BV, Rajagopalan S, et al. Chronic iron administration increases vascular oxidative stress and accelerates arterial thrombosis. *Circulation* 2003 May 27;107(20):2601-2606.
- (11) Goodkin DA, Larkina M, Robinson BM. Iron and calciphylaxis. *Nephrol Dial Transplant* 2011 Sep;26(9):3063; author reply 3063-4.
- (12) Bloomer RJ, Fisher-Wellman KH. Systemic oxidative stress is increased to a greater degree in young, obese women following consumption of a high fat meal. *Oxid Med Cell Longev* 2009 Jan-Mar;2(1):19-25.
- (13) Nistala R, Whaley-Connell A, Sowers JR. Redox control of renal function and hypertension. *Antioxid Redox Signal* 2008 Dec;10(12):2047-2089.
- (14) Sowers KM, Hayden MR. Calcific uremic arteriopathy: pathophysiology, reactive oxygen species and therapeutic approaches. *Oxid Med Cell Longev* 2010 Mar-Apr;3(2):109-121.
- (15) Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor kappa-B. *J Am Acad Dermatol* 2008 Mar;58(3):458-471.
- (16) Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. *Biochemie des Menschen*. Biochemie des Menschen. 3rd ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG; 2005. p. 366-367.
- (17) Schafer C, Heiss A, Schwarz A, Westenfeld R, Ketteler M, Floege J, et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein/fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003 Aug;112(3):357-366.

- (18) Ketteler M, Bongartz P, Westenfeld R, Wildberger JE, Mahnken AH, Bohm R, et al. Association of low fetuin-A (AHSG) concentrations in serum with cardiovascular mortality in patients on dialysis: a cross-sectional study. *Lancet* 2003 Mar 8;361(9360):827-833.
- (19) Stenvinkel P, Wang K, Qureshi AR, Axelsson J, Pecoits-Filho R, Gao P, et al. Low fetuin-A levels are associated with cardiovascular death: Impact of variations in the gene encoding fetuin. *Kidney Int* 2005 Jun;67(6):2383-2392.
- (20) Wilmer WA, Magro CM. Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002 May-Jun;15(3):172-186.
- (21) Koos R, Mahnken AH, Muhlenbruch G, Brandenburg V, Pflueger B, Wildberger JE, et al. Relation of oral anticoagulation to cardiac valvular and coronary calcium assessed by multislice spiral computed tomography. *Am J Cardiol* 2005 Sep 15;96(6):747-749.
- (22) Geleijnse JM, Vermeer C, Grobbee DE, Schurgers LJ, Knapen MH, van der Meer IM, et al. Dietary intake of menaquinone is associated with a reduced risk of coronary heart disease: the Rotterdam Study. *J Nutr* 2004 Nov;134(11):3100-3105.
- (23) Danziger J. Vitamin K-dependent proteins, warfarin, and vascular calcification. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Sep;3(5):1504-1510.
- (24) Speer MY, McKee MD, Guldberg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E, et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002 Oct 21;196(8):1047-1055.
- (25) Luo G, Ducy P, McKee MD, Pinero GJ, Loyer E, Behringer RR, et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997 Mar 6;386(6620):78-81.
- (26) Cranenburg EC, Vermeer C, Koos R, Boumans ML, Hackeng TM, Bouwman FG, et al. The circulating inactive form of matrix Gla Protein (ucMGP) as a biomarker for cardiovascular calcification. *J Vasc Res* 2008;45(5):427-436.
- (27) Lomashvili KA, Khawandi W, O'Neill WC. Reduced plasma pyrophosphate levels in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2005 Aug;16(8):2495-2500.
- (28) Bostrom KI, Rajamannan NM, Towler DA. The regulation of valvular and vascular sclerosis by osteogenic morphogens. *Circ Res* 2011 Aug 19;109(5):564-577.
- (29) Inoue T, Kawashima H. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates  $^{45}\text{Ca}^{2+}$ -uptake by cultured vascular smooth muscle cells derived from rat aorta. *Biochem Biophys Res Commun* 1988 May 16;152(3):1388-1394.
- (30) Joshi RR, Underwood T, Frautschi JR, Phillips RE, Jr, Schoen FJ, Levy RJ. Calcification of polyurethanes implanted subdermally in rats is enhanced by calciphylaxis. *J Biomed Mater Res* 1996 Jun;31(2):201-207.
- (31) Weenig RH, Sewell LD, Davis MD, McCarthy JT, Pittelkow MR. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007 Apr;56(4):569-579.
- (32) Campistol JM, Almirall J, Martin E, Torras A, Revert L. Calcium-carbonate-induced calciphylaxis. *Nephron* 1989;51(4):549-550.
- (33) Zacharias JM, Fontaine B, Fine A. Calcium use increases risk of calciphylaxis: a case-control study. *Perit Dial Int* 1999 May-Jun;19(3):248-252.
- (34) Harris RJ, Cropley TG. Possible role of hypercoagulability in calciphylaxis: review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2011 Feb;64(2):405-412.

- (35) Kalajian AH, Malhotra PS, Callen JP, Parker LP. Calciphylaxis with normal renal and parathyroid function: not as rare as previously believed. *Arch Dermatol* 2009 Apr;145(4):451-458.
- (36) Nigwekar SU, Wolf M, Sterns RH, Hix JK. Calciphylaxis from nonuremic causes: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008 Jul;3(4):1139-1143.
- (37) Hanvesakul R, Silva MA, Hejmadi R, Mellor S, Ready AR, Cockwell P, et al. Calciphylaxis following kidney transplantation: a case report. *J Med Case Rep* 2009 Nov 24;3:9297-1947-3-9297.
- (38) Alikadic N, Kovac D, Krasna M, Lindic J, Sabovic M, Tomazic J, et al. Review of calciphylaxis and treatment of a severe case after kidney transplantation with iloprost in combination with hyperbaric oxygen and cultured autologous fibrin-based skin substitutes. *Clin Transplant* 2009 Nov-Dec;23(6):968-974.
- (39) Hackett BC, McAleer MA, Sheehan G, Powell FC, O'Donnell BF. Calciphylaxis in a patient with normal renal function: response to treatment with sodium thiosulfate. *Clin Exp Dermatol* 2009 Jan;34(1):39-42.
- (40) Kolli S, Douglas J, Doumit E, Guglin M. Cardiomyopathy and calciphylaxis in a patient with normal renal function: a case report. *Congest Heart Fail* 2010 Mar-Apr;16(2):71-72.
- (41) Korkmaz C, Dundar E, Zubaroglu I. Calciphylaxis in a patient with rheumatoid arthritis without renal failure and hyperparathyroidism: the possible role of long-term steroid use and protein S deficiency. *Clin Rheumatol* 2002 Feb;21(1):66-69.
- (42) Ortiz A, Ceccato F, Roverano S, Albertengo A, Paira S. Calciphylaxis associated with rheumatoid arthritis: communication of the second case. *Clin Rheumatol* 2009 Jun;28 Suppl 1:S65-8.
- (43) Winkelmann RK, Keating FR, Jr. Cutaneous vascular calcification, gangrene and hyperparathyroidism. *Br J Dermatol* 1970 Aug;83(2):263-268.
- (44) Kane WJ, Petty PM, Sterioff S, McCarthy JT, Crotty TB. The uremic gangrene syndrome: improved healing in spontaneously forming wounds following subtotal parathyroidectomy. *Plast Reconstr Surg* 1996 Sep;98(4):671-678.
- (45) Inoshita H, Gohda T, Io H, Kaneko K, Hamada C, Horikoshi S, et al. Improvement of peritoneal calcification after parathyroidectomy in a peritoneal dialysis patient. *Clin Nephrol* 2008 Jan;69(1):58-62.
- (46) Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001 Oct;130(4):645-50; discussion 650-1.
- (47) Khalpey Z, Tullius SG. Refractory calciphylaxis. *Am J Surg* 2011 Sep;202(3):e27.
- (48) Butman MP, Goodman W. Worsening of soft tissue calcifications in a hemodialysis patient following parathyroidectomy. *Hemodial Int* 2004 Apr 1;8(2):130-138.
- (49) Reed KB, Davis MD. The incidence of physician-diagnosed calciphylaxis: a population-based study. *J Am Acad Dermatol* 2007 Aug;57(2):365-366.
- (50) Suryadevara M, Schurman SJ, Landas SK, Philip A, Gerlach CB, Tavares T, et al. Systemic calciphylaxis. *Pediatr Blood Cancer* 2008 Oct;51(4):548-550.
- (51) Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D, Stivelman JC, Ryan MJ, Davis CL, et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001 Jul;60(1):324-332.
- (52) Au S, Crawford RI. Three-dimensional analysis of a calciphylaxis plaque: clues to pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2002 Jul;47(1):53-57.

- (53) Brandenburg VM, Floege J, Ketteler M. Kalzifizierende urämische Arteriopathie. *Nephrologie* 2009(4):65-66.
- (54) Hafner J, Keusch G, Wahl C, Sauter B, Hurlimann A, von Weizsacker F, et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. *J Am Acad Dermatol* 1995 Dec;33(6):954-962.
- (55) Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3):376-383.
- (56) Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y, Yoshida T, Abe T, Sato Y, et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2012 Apr;27(4):1580-1584.
- (57) Arenas MD, Gil MT, Gutierrez MD, Malek T, Moledous A, Salinas A, et al. Management of calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) with a combination of treatments, including hyperbaric oxygen therapy. *Clin Nephrol* 2008 Sep;70(3):261-264.
- (58) Coates T, Kirkland GS, Dymock RB, Murphy BF, Brealey JK, Mathew TH, et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3):384-391.
- (59) Campanino PP, Tota D, Bagnera S, Regini E, Taverna G, Luparia A, et al. Breast calciphylaxis following coronary artery bypass grafting completely resolved with total parathyroidectomy. *Breast J* 2010 Sep-Oct;16(5):544-547.
- (60) Catheris K, Goossens D, Vertriest R, Coppens M, Hamerlijnck R. Breast infarction due to calciphylaxis after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2011 May;91(5):1603-1606.
- (61) Ruggian JC, Maesaka JK, Fishbane S. Proximal calciphylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1996 Sep;28(3):409-414.
- (62) Zitt E, Konig M, Vychytil A, Auinger M, Wallner M, Lingenhel G, et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013 May;28(5):1232-1240.
- (63) Mathur RV, Shortland JR, El Nahas AM. Calciphylaxis with facial involvement. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Nov;16(11):2256-2257.
- (64) Matsuo T, Tsukamoto Y, Tamura M, Hanaoka M, Nagaoka T, Kobayashi Y, et al. Acute respiratory failure due to "pulmonary calciphylaxis" in a maintenance haemodialysis patient. *Nephron* 2001 Jan;87(1):75-79.
- (65) Klaassen-Broekema N, van Bijsterveld OP. A local challenger of ocular calciphylaxis in patients with chronic renal failure: a hypothesis. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1995 Nov;233(11):717-720.
- (66) MacLean C, Brahn E. Systemic lupus erythematosus: calciphylaxis induced cardiomyopathy. *J Rheumatol* 1995 Jan;22(1):177-179.
- (67) Schmidt H, Creutzfeldt W. Calciphylactic pancreatitis and pancreatitis in hyperparathyroidism. *Clin Orthop Relat Res* 1970 Mar-Apr;69:135-145.
- (68) Rivera-Nieves J, Bamias G, Alfert J, Bickston SJ, Moskaluk CA, Cominelli F. Intestinal ischemia and peripheral gangrene in a patient with chronic renal failure. *Gastroenterology* 2002 Feb;122(2):495-499.
- (69) Shapiro C, Coco M. Gastric calciphylaxis in a patient with a functioning renal allograft. *Clin Nephrol* 2007 Feb;67(2):119-125.

- (70) Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3):499-502.
- (71) Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol* 2011 Mar-Apr;24(2):142-148.
- (72) Shimizu S, Yasui C, Shiroshita K, Ichimura K, Tsuchiya K. Calciphylaxis with unusual skin manifestations. *Eur J Dermatol* 2010 Mar-Apr;20(2):241-242.
- (73) Rogers NM, Teubner DJ, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007 Mar-Apr;20(2):150-157.
- (74) Katsamakias G, Lukovits TG, Gorelick PB. Calcific cerebral embolism in systemic calciphylaxis. *Neurology* 1998 Jul;51(1):295-297.
- (75) Fischer AH, Morris DJ. Pathogenesis of calciphylaxis: study of three cases with literature review. *Hum Pathol* 1995 Oct;26(10):1055-1064.
- (76) Goel SK, Bellovich K, McCullough PA. Treatment of severe metastatic calcification and calciphylaxis in dialysis patients. *Int J Nephrol* 2011 Feb 24;2011:701603.
- (77) Bleibel W, Hazar B, Herman R. A case report comparing various radiological tests in the diagnosis of calcific uremic arteriopathy. *Am J Kidney Dis* 2006 Oct;48(4):659-661.
- (78) Li JZ, Huen W. Images in clinical medicine. Calciphylaxis with arterial calcification. *N Engl J Med* 2007 Sep 27;357(13):1326.
- (79) Tiefenthaler M, Riedl-Huter C, Roth T, Bodner G, Mayer G. Ultrasonic diagnosis of calciphylactic lesions. *Ultraschall Med* 2002 Dec;23(6):403-406.
- (80) Bukhman R, Scheri RP, Selim MA, Baker JA. Sonography in the identification of calciphylaxis of the breast. *J Ultrasound Med* 2010 Jan;29(1):129-133.
- (81) Brandenburg VM, Schmitz S, Floege J, Amann K, Ketteler M. Kalziphylaxie: Eine nephrologisch-dermatologische Herausforderung. *Hautarzt* 2011 Online publiziert: 15. April 2011(62):452-458.
- (82) Fritsch P. *Dermatologie & Venerologie für das Studium*. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 143-145.
- (83) Fritsch P. *Dermatologie & Venerologie für das Studium*. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 324-328.
- (84) Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol* 2009 Aug;61(2):325-332.
- (85) Chacon G, Nguyen T, Khan A, Sinha A, Maddirala S. Warfarin-induced skin necrosis mimicking calciphylaxis: a case report and review of the literature. *J Drugs Dermatol* 2010 Jul;9(7):859-863.
- (86) Harmanyeri Y, Taskapan O, Dogan B, Baloglu H, Basak M. A case of coumarin necrosis with penile and pedal involvement. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998 May;10(3):248-252.
- (87) Essex DW, Wynn SS, Jin DK. Late-onset warfarin-induced skin necrosis: case report and review of the literature. *Am J Hematol* 1998 Mar;57(3):233-237.
- (88) Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: a clinicopathologic syndrome. *Thromb Haemost* 1999 Aug;82(2):439-447.
- (89) Fritsch P. *Dermatologie & Venerologie für das Studium*. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 508-511.

- (90) Fritsch P. Dermatologie & Venerologie für das Studium. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 247-249.
- (91) Fritsch P. Dermatologie & Venerologie für das Studium. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 387-390.
- (92) Bonilla LA, Dickson-Witmer D, Witmer DR, Kirby W. Calciphylaxis mimicking inflammatory breast cancer. *Breast J* 2007 Sep-Oct;13(5):514-516.
- (93) Fritsch P. Dermatologie & Venerologie für das Studium. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 236-239.
- (94) Fritsch P. Dermatologie & Venerologie für das Studium. Dermatologie & Venerologie für das Studium. 1st ed. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 2009. p. 124-124.
- (95) Nigg A, editor. Pyoderma gangraenosum vs. Calciphylaxie - differentialdiagnostische Probleme bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Pyoderma gangraenosum vs. Calciphylaxie - differentialdiagnostische Probleme bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz; 26.9.2008; Berlin: 36. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie; 2008.
- (96) Fernandez KH, Liu V, Swick BL. Nonuremic calciphylaxis associated with histologic changes of pseudoxanthoma elasticum. *Am J Dermatopathol* 2013 Feb;35(1):106-108.
- (97) Roe SM, Graham LD, Brock WB, Barker DE. Calciphylaxis: early recognition and management. *Am Surg* 1994 Feb;60(2):81-86.
- (98) Cordova KB, Oberg TJ, Malik M, Robinson-Bostom L. Dermatologic conditions seen in end-stage renal disease. *Semin Dial* 2009 Jan-Feb;22(1):45-55.
- (99) Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, Garrett B, Gray JR, Marbury T, et al. Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium- and aluminium-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Sep;13(9):2303-2310.
- (100) Shire Pharmaceutical Contracts Ltd. Fachinformation Fosrenol® Kautabletten.
- (101) Chan MR, Yevzlin AS, Hinshaw M, Jaffery JB. Calciphylaxis responsive to lanthanum carbonate (FOSRENOL) therapy. *WMJ* 2008 Nov;107(7):335-338.
- (102) Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr Calcium. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung, Österreichische Gesellschaft für Ernährung, Schweizerische Gesellschaft für Ernährungsforschung, Schweizerische Vereinigung für Ernährung, editor. Referenzwerte für die Nährstoffzufuhr. 1. Auflage, 5., korrigierter Nachdruck ed. Neustadt a. d. Weinstraße: Neuer Umschau Buchverlag; 2013. p. 189-215.
- (103) Amgen Europe B.V. Fachinformation Mimpara® Filmtabletten.
- (104) Mohammed IA, Sekar V, Bibtana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'Cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Jan;23(1):387-389.
- (105) Pallure V, Comte C, Leray-Mouragues H, Dereure O. Cinacalcet as first-line treatment for calciphylaxis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(1):62-63.

- (106) Robinson MR, Augustine JJ, Korman NJ. Cinacalcet for the treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2007 Feb;143(2):152-154.
- (107) Lal G, Nowell AG, Liao J, Sugg SL, Weigel RJ, Howe JR. Determinants of survival in patients with calciphylaxis: a multivariate analysis. *Surgery* 2009 Dec;146(6):1028-1034.
- (108) Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 2000 Dec;128(6):967-71;discussion 971-2.
- (109) Shiraishi N, Kitamura K, Miyoshi T, Adachi M, Kohda Y, Nonoguchi H, et al. Successful treatment of a patient with severe calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis) by etidronate disodium. *Am J Kidney Dis* 2006 Jul;48(1):151-154.
- (110) Price PA, Omid N, Than TN, Williamson MK. The amino bisphosphonate ibandronate prevents calciphylaxis in the rat at doses that inhibit bone resorption. *Calcif Tissue Int* 2002 Oct;71(4):356-363.
- (111) Hanafusa T, Yamaguchi Y, Tani M, Umegaki N, Nishimura Y, Katayama I. Intractable wounds caused by calcific uremic arteriopathy treated with bisphosphonates. *J Am Acad Dermatol* 2007 Dec;57(6):1021-1025.
- (112) Monney P, Nguyen QV, Perroud H, Descombes E. Rapid improvement of calciphylaxis after intravenous pamidronate therapy in a patient with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004 Aug;19(8):2130-2132.
- (113) da Costa JB, da Costa AG, Gomes MM. Pamidronate as a treatment option in calciphylaxis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008 Sep;22(9):1128-1130.
- (114) Andress DL. Adynamic bone in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2008 Jun;73(12):1345-1354.
- (115) Ross EA. Evolution of treatment strategies for calciphylaxis. *Am J Nephrol* 2011;34(5):460-467.
- (116) Levy R. Potential treatment of calciphylaxis with vitamin K(2): Comment on the article by Jacobs-Kosmin and DeHoratius. *Arthritis Rheum* 2007 Dec 15;57(8):1575-1576.
- (117) Pucaj K, Rasmussen H, Moller M, Preston T. Safety and toxicological evaluation of a synthetic vitamin K2, menaquinone-7. *Toxicol Mech Methods* 2011 Sep;21(7):520-532.
- (118) Schurgers LJ, Teunissen KJ, Hamulyak K, Knapen MH, Vik H, Vermeer C. Vitamin K-containing dietary supplements: comparison of synthetic vitamin K1 and natto-derived menaquinone-7. *Blood* 2007 Apr 15;109(8):3279-3283.
- (119) Farese S, Stauffer E, Kalicki R, Hildebrandt T, Frey BM, Frey FJ, et al. Sodium thiosulfate pharmacokinetics in hemodialysis patients and healthy volunteers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011 Jun;6(6):1447-1455.
- (120) MILLER MH, TOOPS TC. Acute cyanide poisoning; recovery with sodium thiosulfate therapy. *J Indiana State Med Assoc* 1951 Dec;44(12):1164.
- (121) Gandara DR, Wiebe VJ, Perez EA, Makuch RW, DeGregorio MW. Cisplatin rescue therapy: experience with sodium thiosulfate, WR2721, and diethyldithiocarbamate. *Crit Rev Oncol Hematol* 1990;10(4):353-365.
- (122) O'Neill WC. Treatment of vascular calcification. *Kidney Int* 2008 Dec;74(11):1376-1378.
- (123) Papadakis JT, Patrikarea A, Digenis GE, Stamatelou K, Ntaountaki I, Athanasopoulos V, et al. Sodium thiosulfate in the treatment of tumoral calcifications in a hemodialysis patient without hyperparathyroidism. *Nephron* 1996;72(2):308-312.

- (124) Cicone JS, Petronis JB, Embert CD, Spector DA. Successful treatment of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate. *Am J Kidney Dis* 2004 Jun;43(6):1104-1108.
- (125) Baker BL, Fitzgibbons CA, Buescher LS. Calciphylaxis responding to sodium thiosulfate therapy. *Arch Dermatol* 2007 Feb;143(2):269-270.
- (126) Brucculeri M, Cheigh J, Bauer G, Serur D. Long-term intravenous sodium thiosulfate in the treatment of a patient with calciphylaxis. *Semin Dial* 2005 Sep-Oct;18(5):431-434.
- (127) Guerra G, Shah RC, Ross EA. Rapid resolution of calciphylaxis with intravenous sodium thiosulfate and continuous venovenous haemofiltration using low calcium replacement fluid: case report. *Nephrol Dial Transplant* 2005 Jun;20(6):1260-1262.
- (128) Meissner M, Bauer R, Beier C, Betz C, Wolter M, Kaufmann R, et al. Sodium thiosulphate as a promising therapeutic option to treat calciphylaxis. *Dermatology* 2006;212(4):373-376.
- (129) Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Lizarraga A, Giuseppe LD, et al. Use of sodium thiosulfate in the treatment of calciphylaxis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009 Nov;20(6):1065-1068.
- (130) Subramaniam K, Wallace H, Sinniah R, Saker B. Complete resolution of recurrent calciphylaxis with long-term intravenous sodium thiosulfate. *Australas J Dermatol* 2008 Feb;49(1):30-34.
- (131) Hayden MR, Goldsmith DJ. Sodium thiosulfate: new hope for the treatment of calciphylaxis. *Semin Dial* 2010 May-Jun;23(3):258-262.
- (132) Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U, Frey BM, Frey FJ, Farese S. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008 Dec;74(11):1444-1453.
- (133) AlBugami MM, Wilson JA, Clarke JR, Soroka SD. Oral sodium thiosulfate as maintenance therapy for calcific uremic arteriopathy: a case series. *Am J Nephrol* 2013;37(2):104-109.
- (134) Nouredine L, Landis M, Patel N, Moe SM. Efficacy of sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis. *Clin Nephrol* 2011 Jun;75(6):485-490.
- (135) Mendoza FJ, Lopez I, Montes de Oca A, Perez J, Rodriguez M, Aguilera-Tejero E. Metabolic acidosis inhibits soft tissue calcification in uremic rats. *Kidney Int* 2008 Feb;73(4):407-414.
- (136) Selk N, Rodby RA. Unexpectedly severe metabolic acidosis associated with sodium thiosulfate therapy in a patient with calcific uremic arteriopathy. *Semin Dial* 2011 Jan-Feb;24(1):85-88.
- (137) Adirekkiat S, Sumethkul V, Ingsathit A, Domrongkitchaiporn S, Phakdeekitcharoen B, Kantachuvesiri S, et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010 Jun;25(6):1923-1929.
- (138) Ong S, Coulson IH. Normo-renal calciphylaxis: response to sodium thiosulfate. *J Am Acad Dermatol* 2011 May;64(5):e82-4.
- (139) Musso CG, Enz P, Vidal F, Gelman R, Di Giuseppe L, Bevione P, et al. Oral sodium thiosulfate solution as a secondary preventive treatment for calciphylaxis in dialysis patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2008 Sep;19(5):820-821.
- (140) Rogers NM, Coates PT. Calcific uremic arteriopathy--the argument for hyperbaric oxygen and sodium thiosulfate. *Semin Dial* 2010 Jan-Feb;23(1):38-42.
- (141) Podymow T, Wherrett C, Burns KD. Hyperbaric oxygen in the treatment of calciphylaxis: a case series. *Nephrol Dial Transplant* 2001 Nov;16(11):2176-2180.

- (142) Banerjee C, Woller SC, Holm JR, Stevens SM, Lahey MJ. Atypical calciphylaxis in a patient receiving warfarin then resolving with cessation of warfarin and application of hyperbaric oxygen therapy. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010 Jun;16(3):345-350.
- (143) Dwyer KM, Francis DM, Hill PA, Murphy BF. Calcific uraemic arteriopathy: local treatment and hyperbaric oxygen therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2002 Jun;17(6):1148-1149.
- (144) Polizzotto MN, Bryan T, Ashby MA, Martin P. Symptomatic management of calciphylaxis: a case series and review of the literature. *J Pain Symptom Manage* 2006 Aug;32(2):186-190.
- (145) Green JA, Green CR, Minott SD. Calciphylaxis treated with neurolytic lumbar sympathetic block: case report and review of the literature. *Reg Anesth Pain Med* 2000 May-Jun;25(3):310-312.
- (146) Pallure V, Comte C, Leray-Mouragues H, Dereure O. Cinacalcet as first-line treatment for calciphylaxis. *Acta Derm Venereol* 2008;88(1):62-63.
- (147) Bechara FG, Altmeyer P, Kreuter A. Should we perform surgical debridement in calciphylaxis? *Dermatol Surg* 2009 Mar;35(3):554-555.
- (148) Tittelbach J, Graefe T, Wollina U. Painful ulcers in calciphylaxis - combined treatment with maggot therapy and oral pentoxifyllin. *J Dermatolog Treat* 2001 Dec;12(4):211-214.
- (149) Kang AS, McCarthy JT, Rowland C, Farley DR, van Heerden JA. Is calciphylaxis best treated surgically or medically? *Surgery* 2000 Dec;128(6):967-71;discussion 971-2.
- (150) Wollina U. Cutaneous calciphylaxis. *Hautarzt* 2010 Dec;61(12):1063-71; quiz 1072.
- (151) Mureebe L, Moy M, Balfour E, Blume P, Gahtan V. Calciphylaxis: a poor prognostic indicator for limb salvage. *J Vasc Surg* 2001 Jun;33(6):1275-1279.
- (152) Rees JK, Coles GA. Calciphylaxis in man. *Br Med J* 1969 Jun 14;2(5658):670-672.
- (153) Swanson AM, Desai SR, Jackson JD, Andea AA, Hughey LC. Calciphylaxis associated with chronic inflammatory conditions, immunosuppression therapy, and normal renal function: a report of 2 cases. *Arch Dermatol* 2009 Jun;145(6):723-725.
- (154) Rezaie W, Overtoom HA, Flens M, Klaassen RJ. Calciphylaxis in chronic renal failure: An approach to risk factors. *Indian J Nephrol* 2009 Jul;19(3):115-118.
- (155) Goyal S, Huhn KM, Provost TT. Calciphylaxis in a patient without renal failure or elevated parathyroid hormone: possible aetiological role of chemotherapy. *Br J Dermatol* 2000 Nov;143(5):1087-1090.
- (156) Malabu UH, Manickam V, Kan G, Doherty SL, Sangla KS. Calcific uremic arteriopathy on multimodal combination therapy: still unmet goal. *Int J Nephrol* 2012;2012:390768.
- (157) Volpini K, Kinonen C. Abdominal catastrophe in a 43-year-old female with end stage renal disease. *Semin Dial* 2011 Jan-Feb;24(1):79-82.
- (158) Roche Pharma AG. Fachinformation Konakion® MM.