

# Kalziphylaxie

Vincent M. Brandenburg, Heike Martin, Christoph Müller Philipps Sohn, Markus Ketteler

Die Kalziphylaxie, auch kalzifizierende urämische Arteriopathie („calcific uremic arteriopathy“, CUA), betrifft vorwiegend Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz. Die schwerwiegende, gefährliche Erkrankung ist selten: 1 % der Dialysepatienten erkranken pro Jahr. Ihre besonderen Eigenschaften rücken die Kalziphylaxie in den Fokus auch des allgemeinen klinischen und wissenschaftlichen Interesses.

**Namensgeber** | Hans Selye führte den Begriff Kalziphylaxie in den 1960er Jahren ein. Er untersuchte in Tierversuchen die Möglichkeit, ektope Kalzifikationen auszulösen: Auf Sensibilisierungsfaktoren, z.B. hohe Vitamin-D-Dosen, ließ er nach einem bestimmten Zeitintervall (der kritischen Periode) Auslösefaktoren, z.B. Traumata, folgen [20]. Selye sah Parallelen zur Anaphylaxie, da auch hier auf eine zunächst subklinische Sensibilisierung nach einer kritischen Periode eine erneute Exposition folgt, die dann klinisch manifest wird [20]. Streng genommen können allerdings seine im Tier erzielten histopathologischen Veränderungen nicht als Muster für die danach benannte Kalziphylaxie dienen. Eine kutane Arterienwandverkalkung dominiert das Bild seiner Experimente nicht [7].

Die Kalziphylaxie besitzt einige einzigartige klinische und histologische Charakteristika, die dem Erfahrenen die Diagnose nahelegen. Es gibt aber keinen allgemein akzeptierten Goldstandard zur Diagnosesicherung.

**Mehr als eine Nischenerkrankung** | Die Kalziphylaxie eignet sich sehr gut als wissenschaftliches Target für die Arterioskleroseforschung: Sie geht mit einer rasch fortschreitenden Mediakalzifikation einher. Deren Pathophysiologie und ihre Risikofaktoren aufzuklären könnte auch das grundsätzliche Verständnis für Arterioskleroseprozesse verbessern [5]. Kalziphylaxie und die urämische bzw. diabetogene Arteriosklerose unterscheiden sich, sind aber eventuell in Teilen auch identisch. Aus klinischer Sicht besteht dringender Handlungsbedarf: Die Prognose der betroffenen Patienten ist schlecht – sowohl was das Überleben [24] als auch die Lebensqualität betrifft. Das langfristige Wundmanagement und die konsequente Symptomkontrolle sind schwierig [3]. Die Mobilität der Patienten ist durch schwerwiegende Komorbiditäten und durch die Erkrankung stark reduziert. Daher sind kontrollierte Studien an zentralen Studienzentren leider nur sehr eingeschränkt möglich. Aus ähnlichen Gründen ist es schwierig, überregionale Expertenzentren zu eta-

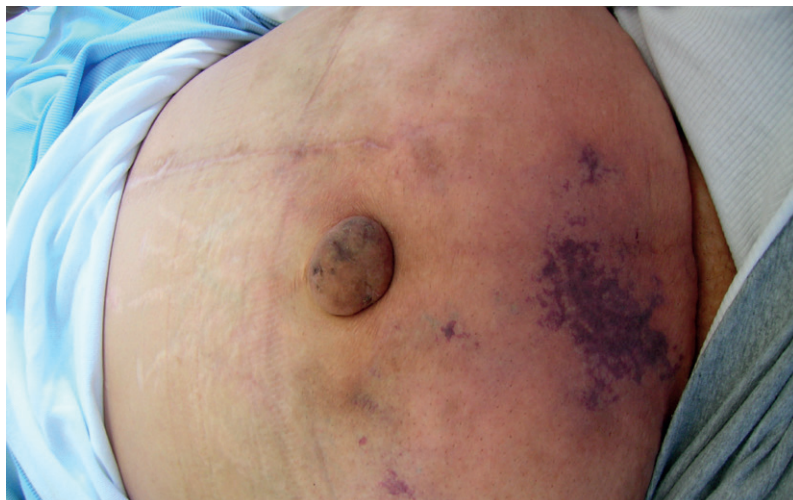
blieren, um die Patienten konsiliarisch zu beurteilen: Ein Transfer von Kalziphylaxiepatienten in solche Spezialzentren ist kaum realisierbar.

**Calziphylaxie-Register** | Eine systematische, standardisierte, prospektive Datenerhebung durch Registerstudien ist eine vielversprechende Option, um Inzidenz, Risikofaktoren, klinischer Verlauf und Therapie von Erkrankungen wie der Kalziphylaxie zu erfassen. Das deutsche Calciphylaxie-Register, das seit 2006 besteht, ist ein solcher Ansatz [5]. Die behandelnde Ärzte greifen dezentral und internetbasiert auf das Register zu ([www.calciphylaxis.net](http://www.calciphylaxis.net)): Sie melden die Patienten und geben ihre Daten ein. Zum jetzigen Zeitpunkt (Anfang 2015) sind rund 230 Patienten gemeldet.

Registerdaten können kontrollierte prospektive Studien nicht ersetzen – solche Studien sind aber aufgrund regulatorischer Hindernisse in absehbarer Zeit nicht zu erwarten. Daher sind die Daten aus einer Registerinitiative sehr wertvoll.

**Registersoftware** | Die genutzte Registersoftware VHRegister wurde durch Virtuelle Horizonte,

**Abb. 1** Großflächige, nicht-ulzerierende Kalziphylaxie der Bauchdecke.



Gesellschaft für Neue Medien e.K. in enger Zusammenarbeit mit dem deutschen Calciphylaxie-Register seit 2007 laufend weiterentwickelt und liegt zum aktuellen Zeitpunkt in Version 3.5 vor. Sie gliedert sich in zwei Module:

- ▶ das Front-End (FE), über das die Dateneingabe der Studienzentren erfolgen kann, und
- ▶ das Back-End (BE), das der Administration und Datenauswertung dient.

Das FE wurde in eine Erweiterung des verbreiteten Content Management Systems (CMS) Typo3 eingefügt und ermöglicht so eine nahtlose Integration der Menüs und Eingabemasken in eine professionell zu wartende Webseite. VHRegister stützt sich jedoch vollständig auf eigene Bibliotheken und eine unabhängige Datenbank und ist somit auch unabhängig von einem CMS als Stand-Alone lauffähig. Studienzentren können sich über eine freie Registrierung einen passwortgeschützten Account generieren lassen und umgehend mit der Dateneingabe beginnen. Die Formulare des FE zur Datenerhebung sind interaktiv umgesetzt und reagieren auf Nutzereingaben, so können in deren Abhängigkeit ganze Formularbereiche ein- und ausgeblendet werden.

**Datenverschlüsselung** | Die Übertragung aller sensitiven Daten von Nutzern zum Register erfolgt grundsätzlich verschlüsselt mittels Hypertext Transfer Protocol Secure (HTTPS) bzw. Transport Layer Security (TLS), wobei die Identität des Registerbetreibers und somit Datenempfängers mittels validiertem Zertifikat bestätigt wird. Jeder Datensatz wird nach dem Eintrag mit einem individuellen Kennwort geschützt und verschlüsselt, welches später immer nötig ist, um diesen erneut aufzurufen und Daten zu editieren. Eine aus dem BE steuerbare Versionsverwaltung ermöglicht es zudem, jeden Stand eines Datensatzes wiederherzustellen. Das BE arbeitet komplett getrennt vom FE auf einer eigenen Nutzerbasis mit gestaffelten Zugriffsrechten und bietet neben der Möglichkeit,

Datensätze zu editieren und zu löschen, den Datenexport in Standardformate der Tabellenkalkulation (XLS, CSV).

## Erscheinungsbild

**Makroskopische Befunde** | Das Initialstadium ist fast uniform von einer schmerzhaften Induration der Haut gekennzeichnet, die an eine Zosterneuralgie erinnern kann. Die Haut ist oft

- ▶ rötlich livide, retikulär gemustert verfärbt (▶ **Abb. 1**)
- ▶ und beginnt dann, einen lederartigen, plattenartigen Palpationsbefund zu entwickeln.
- ▶ Das Vollbild besteht aus tiefen, die Dermis deutlich überschreitenden Ulzerationen (▶ **Abb. 2**). Der Randsaum ist oft unregelmäßig, landkartenartig.

Minorformen kommen vor: Sie sind durch eine einzelne, eventuell nur münzgroße, plaqueartige Läsion gekennzeichnet (▶ **Abb. 3**).

**Zwei Formen von Kalziphylaxie?** | Prädilektionsstellen sind

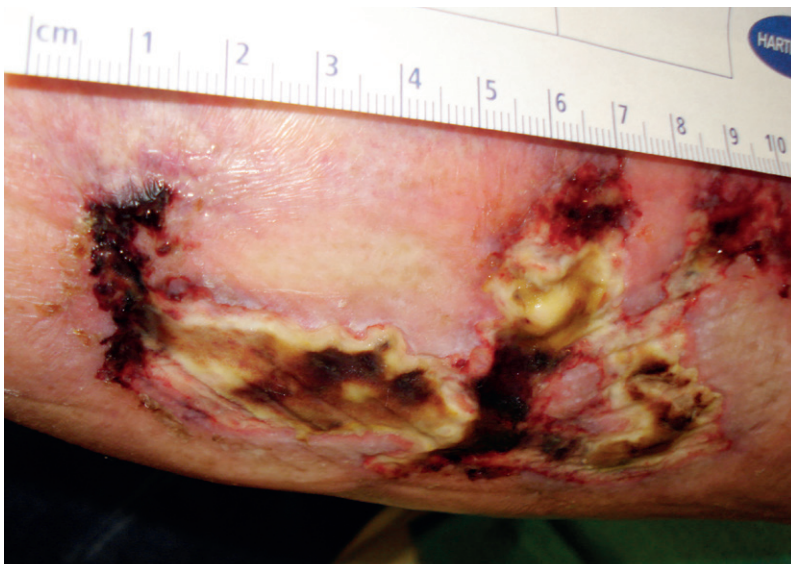
- ▶ die stammnahen, fettgewebsreichen Areale des Bauches, des Gesäßes und der Oberschenkel,
- ▶ die peripheren Extremitäten mit einem klaren Überwiegen des Unterschenkels, seltener am Unterarm.

Es ist noch unklar, inwieweit es sich hier um zwei verschiedenen Formen der Kalziphylaxie handelt. Das klinische Bild und wohl auch die Prognose der beiden Formen sind unterschiedlich. Tiefe Hautulzerationen treten typischerweise besonders bei der proximalen Form auf. Die Entwicklung von Ulzera ist eine prognoserelevante Komplikation, denn hier entstehen Erregereintrittspforten und eine Sepsis ist eine häufige Todesursache, was möglicherweise einen klinischen Vorteil für die nicht-ulzerierende Variante bedeutet [25]. Rund um die tiefen Ulzerationen ist der derbe, plattenartige (lederartige) Charakter der Haut charakteristisch, was die Kalziphylaxie deutlich von anderen ulkusbildenden Erkrankungen unterscheidet. Die Liste von Differenzialdiagnosen ist lang, aus praktischer Sicht sollten venöse und arterielle Ulzera sowie vaskulitische Formen abgegrenzt werden.

Schmerzhafte Ulzerationen, teils großflächig und tief, bereiten dem Behandlungsteam klinisch große Schwierigkeiten.

**Histologische Befunde** | Die Arbeitsgruppe um Mochel [14] hat die wichtigsten und häufigsten histologischen Kennzeichen der Kalziphylaxie herausgearbeitet. Sie kamen zu dem Schluss, dass zu der typischen Histologie der CUA die Verkalkung kleiner und mittelgroßer Hautgefäße, intimale Hyperplasie und Mikrothrombusbildung gehören. Gleichzeitig fanden sie extravasal ebenfalls

**Abb. 2** Ulzerierend-nekrotische Kalziphylaxie.



Kalzifikation, begleitet von Pannikulitis und dermalen sowie subdermalen Nekrosen.

**Hautbiopsie erforderlich?** | In diesem Zusammenhang stellt sich die klinisch wichtige Frage, ob zur Diagnosesicherung eine Hautbiopsie erforderlich ist. Dem ist nicht so, denn das klinische Bild der Kalziphylaxie ist in seiner Vollaussprägung typisch. Aber wenn im Rahmen der Wundpflege (z. B. Wundrandresektion) ohnehin Material anfällt, sollte es zumindest initial zur histologischen Untersuchung inklusive Kalkfärbung gesandt werden. Immer wieder wird in Erfahrungsberichten von einer Verschlimmerung des Lokalbefundes berichtet, nachdem eine diagnostische Hautprobe entnommen worden ist [11]. Wir führen daher keine routinemäßige Biopsie durch, sondern behalten sie uns für unklare Differenzialdiagnosen vor.

## Wie kommt es zur Kalziphylaxie?

**Ursachen der Kalziphylaxie** | Störungen des Kalzium-Phosphat-Metabolismus sind als wichtige Mitauslöser identifiziert worden. Auch die zellulären Prozesse, die der vaskulären Kalzifikation zugrunde liegen, kennt man inzwischen besser (sogenannte osteogene Transdifferenzierung von Glattmuskelzellen) [21]. Unklar ist nach wie vor, wieso

- ▶ mit zunehmender Zeit und Schwere eines chronischen Nierenversagens fast alle Patienten eine gewöhnliche kalzifizierende Arteriosklerose entwickeln,
- ▶ aber nur wenige Ausnahmefälle das klinische Bild einer Kalziphylaxie.

Dies ist ein indirekter Hinweis dafür, dass die Kalziphylaxie nicht einfach ein Kontinuum innerhalb des Verkalkungsspektrums ist. Grundsätzlich dürften aber die Verkalkungsmechanismen beider Erkrankungsbilder sehr ähnlich sein.

**Mögliche Risikofaktoren** | Die Liste potenzieller Risikofaktoren für die Kalziphylaxie ist lang: Sie umfasst eine Reihe von Faktoren, die bei der „chronic kidney disease – mineral and bone disorder“ (CKD-MBD) eine wichtige Rolle spielen. Auch Faktoren aus dem Bereich „Inflammation“ sollen mit der Kalziphylaxie assoziiert sein, so z. B.

- ▶ Gewichtsverlust,
- ▶ Hypoalbuminämie oder
- ▶ Erhöhung des C-reaktiven Proteins [3, 18, 24].

Möglicherweise ist die Kalziphylaxie nicht Ausdruck einer therapeutischen Unterversorgung des Nierenpatienten (wie der sekundäre Hyperparathyreoidismus oder die renale Anämie), sondern Ausdruck einer Übertherapie.

**Sensibilisierungs- und Triggerfaktoren** | Nach der Theorie von Selye [20] könnte man Hintergrund-

erkrankungen (Sensibilisierungsfaktoren) von auslösenden Faktoren unterscheiden. Im Falle des Nierenkranken wäre die Urämie der Sensibilisierungsfaktor, der eine kritische Phase (Latenzzeit) folgt. Es gilt nun, die Triggerfaktoren zu identifizieren, die zum Vollbild der Kalziphylaxie führen. Dabei bestehen jedoch methodische Schwierigkeiten: bei punktuellen Querschnittsuntersuchungen Ursache und Wirkung voneinander zu unterscheiden. So wird eine Hypoalbuminämie als mit der Kalziphylaxie verknüpfter Faktor angegeben. Eine Hypoalbuminämie kann

- ▶ vorbestehend und Korrelat einer chronischen Inflammation sein oder
- ▶ sekundär erst durch die Kalziphylaxie entstehen, z. B. durch dermale Proteinverluste bei großen Ulkusflächen [3].

Auch wenn man annimmt, dass die Hypoalbuminämie einer CUA vorausgeht, ist immer noch keine Kausalität gesichert: Niedrige Albuminspiegel können auch nur Ausdruck einer generellen Hypoproteinämie sein, die wiederum Indikator eines Fetuin-A-Mangels ist und somit einen Mangel eines wichtigen Verkalkungsinhibitors anzeigen würde [19].

**Fall-Kontroll-Studien** | Ein Teil der systemimmanenten Unsicherheiten aus Querschnittsstudien kann eventuell durch Fall-Kontroll-Studien gelöst werden [5]. Solch einen Ansatz wählten bisher folgende Arbeitsgruppen, jeweils bei Dialysepatienten:

- ▶ Weenig et al. [24]: n=49
- ▶ Hayashi et al. [9]: n=2
- ▶ Fine et al. [6]: n=36
- ▶ Mazhar et al. [13]: n=19
- ▶ Nigwekar et al. [15]: n=62

Fall-Kontroll-Ansätze können helfen, Risikofaktoren mit signifikant häufigerem Auftreten (Odds Ratios) bei Betroffenen zu definieren. Als mögliche Risikofaktoren erbrachten diese Studien:

**Abb. 3** „Minorform“ einer Kalziphylaxie, lokalisiert an einer Extremität.



- ▶ Adipositas, Lebererkrankung und Steroidgabe [24];
- ▶ niedrige Albuminspiegel und Gebrauch von Vitamin-K-Antagonisten (VKA) (Warfarin®) [9];
- ▶ hohes Serumphosphat, vorausgehende Kalzium- und Vitamin-D-Therapie [6];
- ▶ weibliches Geschlecht, niedriges Albumin, hohe alkalische Phosphatase und hohes Serumphosphat [13] sowie
- ▶ niedriges Albumin, vorausgehende Calcitriolbehandlung, fehlende Statinapplikation, hohes Serumkalzium und vorausgehende Antikoagulation mit Warfarin® [15].

**Vitamin-K-Antagonisten** | Die Gabe von VKA als Auslöser von Verkalkungen ist von außerordentlicher Bedeutung, da es sich hier um eine mögliche iatrogene Ursache der Kalziphylaxie handelt. Unsere Registerdaten bestätigen diesen Befund: Bei rund 50% der Patienten ging eine VKA-Therapie voraus. Zwei mögliche Mechanismen können den Zusammenhang erklären:

1. VKA blockieren die posttranslationale Aktivierung von Matrix-Gla Protein, einem Protein, das bei intakter Funktion Gefäßverkalkungen verhindert [12].
2. VKA aktivieren einen pro-kalzifikatorischen Prozess über den Wnt-Signalweg mittels Transglutaminase A [2]

**Tab. 1** Therapieoptionen bei Kalziphylaxie (basierend auf Expertenaustausch, Literaturrecherche und Meldungen aus dem Kalziphylaxieregister).

|   |
|---|
| <b>Intensivierung der Dialysetherapie</b>                                       |
| ▶ Erhöhung der Frequenz und/oder Dauer  |
| ▶ Umstellung von Dialyse auf Filtrationsverfahren                               |
| ▶ Umstellung von Peritonealdialyse auf Hämodialyse / -filtration                |
| <b>Reduktion der Kalziumbelastung / -aufnahme</b>                               |
| ▶ Umstellung auf kalziumfreie Phosphatbinder und Senkung des Dialysatkalziums   |
| ▶ Reduktion der Therapie mit aktivem Vitamin D                                  |
| <b>VKA-Therapie beenden, Gabe von Vitamin K</b>                                 |
| <b>Therapie des Hyperparathyreoidismus</b>                                      |
| ▶ Cinacalcet  |
| ▶ Parathyreoidektomie   |
| ▶ Optimierte CKD-MBD-Therapie inklusive Gabe von nativem Vitamin D              |
| <b>Antikalzifikatorische Prinzipien</b>   |
| ▶ Natriumthiosulfat   |
| ▶ Bisphosphonate  |
| <b>Verbesserung der O<sub>2</sub>-Versorgung</b>                                |
| ▶ Revaskularisierende Maßnahmen bei begleitender arterieller Verschlusskrankung |
| ▶ Hyperbare O <sub>2</sub> -Therapie  |
| <b>Supportive Therapie</b>  |
| ▶ Wundmanagement  |
| ▶ Schmerztherapie   |
| ▶ Antibiotika   |
| ▶ Amputation  |
| CKD-MBD: chronic kidney disease – mineral and bone disorder                     |

Unklar ist, ob es den Krankheitsverlauf von Kalziphylaxiepatienten günstig beeinflusst, wenn man VKA absetzt (falls möglich) und Vitamin K verabreicht. Wir sehen diese Überlegungen als ein Standbein der Therapie an (s. u.) [10] – international wird dies durchaus so gehandhabt [25]. Der Zusammenhang zwischen VKA-Behandlung und Kalziphylaxie passt gut zu Selyes Modell, bei dem chronische Veränderungen des Kalzifikationsdrucks durch die Urämie nach einer Latenzzeit durch die zusätzliche Applikation von VKA (Triggerfaktor) exazerbieren.

Überzufällig oft sind Kalziphylaxiepatienten mit Vitamin-K-Antagonisten antikoaguliert worden (rund 50% der Fälle im deutschen Calciphylaxie-Register).

## Therapie

**Keine hohe Evidenz** | Bei keinem Medikament, das aktuell bei Kalziphylaxie angewandt wird, sind Effektivität oder Sicherheit ausreichend prospektiv geprüft [5]. Daher basieren Therapieempfehlungen noch auf pathophysiologischen Überlegungen oder allgemein abgeleiteten Empfehlungen von verwandten Krankheitsbildern [4, 23]. Grundsätzlich ist die Therapie interdisziplinär und multimodal (▶ **Tab. 1**). Die Eckpfeiler der Therapie sind konsequentes Wundmanagement, Schmerztherapie, Verminderung des Kalzifikationsdrucks und Therapie der Komplikationen [3, 10, 25].

**Schmerzmanagement** | Die Kalziphylaxie ist eine monatelang währende und oft palliativ endende Erkrankung. Auch für sie gelten Grundsätze der Schmerztherapie, wie sie die WHO definiert hat:

- ▶ „by the ladder“ (Stufentherapie),
- ▶ „by the mouth“ (zur Erhaltung der therapeutischen Selbstständigkeit) und
- ▶ „by the clock“ (feste Einnahmezeitpunkte besser als reine Bedarfsmedikation).

**Natriumthiosulfat** | Gewisse Hoffnungen beruhen auf der Applikation von Natriumthiosulfat (sodium thiosulfate, STS) [16]. In zwei unkontrollierten Fallserien mit Kalziphylaxiepatienten aus Österreich (n=27) [25] und aus den USA (n=172) [16] war STS Teil eines multimodalen Therapieansatzes. Die Ärzte verabreichten die auch in Deutschland gängige Dosis von 25 g STS in Form einer Infusion am Ende/gegen Ende einer jeden Hämodialyse. Die kumulative Behandlungsdauer kann Wochen oder Monate betragen. STS ist für diese Verwendung nicht zugelassen (Aufklärung!). Subjektive Erfahrungswerte sprechen für eine Schmerzreduktion unter STS-Infusion, die allerdings wie andere Endpunkte noch nicht kontrolliert untersucht wurden [25]. Bei einer

Langzeitanwendung von STS kann es Demineralisationseffekte am Knochen geben [1, 17].

Die dramatische klinische Situation von CUA-Patienten rechtfertigt einen Therapieversuch mit STS, allerdings sollten Behandelnde und Patient über die schwache Evidenzlage aufgeklärt sein.

**Bisphosphonate, Parathyreoidektomie** | Weitere, in der Literatur und unter Klinikern umstrittene Therapieoptionen sind

- ▶ die Applikation von Bisphosphonaten und
- ▶ die Parathyreoidektomie.

Fallberichte sprechen für eine Wirksamkeit [8, 22]. Gegen die breite Anwendung spricht die Gefahr einer Induktion oder Aggravierung einer adynamen Osteopathie. Beide Therapien sollten aktuell ausgesuchten Patienten (ausgeprägter sekundärer Hyperparathyroidismus) vorbehalten bleiben; wir empfehlen sie nicht zur breiten Anwendung.

**Wundbehandlung** | Ein modernes Wundmanagement kann die Schmerztherapie effektiv unterstützen, die Lebensqualität verbessern und stationäre Einweisungen verhindern. Die Voraussetzung ist eine geeignete Infrastruktur mit Verbandsraum und ausgebildetem Fachpersonal (z. B. Wundmanager, „Vier-Hände-Prinzip“). Die kontinuierliche Verlaufserfassung mit

- ▶ Fotodokumentation der Wunden,
- ▶ Erfassung der Schmerzintensität und
- ▶ Dokumentation der Wundbehandlung

helfen, den Therapieerfolg zu kontrollieren, aber auch negative Veränderungen schneller zu erkennen. Kalziphylaxiewunden weisen oft große, festsitzende Hautnekrosen auf. Da diese mit der Gefahr der tiefen Wundinfektion verbunden sind und eine normale Wundheilung so nicht stattfinden kann, richtet sich das Augenmerk auf die vorsichtige Nekrosenabtragung. Dies kann

- ▶ chirurgisch,
- ▶ autolytisch,
- ▶ chemisch oder
- ▶ biologisch (Maden)

erfolgen. Besonders schonend ist die Anwendung von Hydrogelen oder feuchten Wundkissen. Ein weiteres Ziel ist es, ein feuchtes Wundmilieu aufrechtzuerhalten und eine Auskühlung der Wunde zu verhindern.

**Wundinfektionen** | Sie zeigen sich typischer Weise durch Rötung, Schmerz, Änderung der Beläge und des Geruches: Hier sollte ein Abstrich genommen und mikrobiologisch getestet werden. Die resistenzgerechte, systemische Antibiose und lokale Antiseptika senken das Risiko einer Septikämie. Eine weitere Option für infizierte Wunden sind Silberverbände. Saubere und bereits granulierende Wunden können bis zur vollständigen Epithelialisierung mit Schaumkompressen versorgt werden. Verhindert werden muss beim

Wundverschluss der oft tiefen Wunden eine Deckelung mit Hohlraumbildung.

Der Wundtherapie kommt zur Erhaltung der Lebensqualität und zur Infektionsprophylaxe eine entscheidende Rolle bei Kalziphylaxie zu.

#### Konsequenz für Klinik und Praxis

- ▶ Die Kalziphylaxie ist eine seltene Erkrankung, die vornehmlich Dialysepatienten betrifft.
- ▶ Sie ist charakterisiert durch Livedo-artige Hautveränderungen, Schmerzen und teils tiefe Ulzerationen.
- ▶ Pathophysiologie und Risikofaktoren sind nicht vollständig geklärt. Eine Rolle spielt sicherlich eine vorausgehende Antikoagulation mit Vitamin-K-Antagonisten.
- ▶ Die Meldung von Patientenfällen in Register ([www.calciphylaxis.net](http://www.calciphylaxis.net)) ist ein wichtiges Hilfsmittel bei der Krankheitserforschung und Forschungsarbeit.
- ▶ Die Therapie der Kalziphylaxie erfordert interdisziplinäre, langfristige Zusammenarbeit. Kontrollierte Therapiestudien fehlen noch.

#### Literatur

- 1 Adirekkit S, Sumethkul V, Ingsathit A et al. Sodium thiosulfate delays the progression of coronary artery calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 1923–1929
- 2 Beazley KE, Deasey S, Lima F et al. Transglutaminase 2-mediated activation of beta-catenin signaling has a critical role in warfarin-induced vascular calcification. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 123–130
- 3 Brandenburg VM, Cozzolino M, Ketteler M. Calciphylaxis: a still unmet challenge. *J Nephrol* 2011; 24: 142–148
- 4 Brandenburg VM, Schmitz S, Floege J et al. Calciphylaxis. A call for interdisciplinary cooperation. *Hautarzt* 2011; 62: 452–458
- 5 Brandenburg VM, Sinha S, Specht P et al. Calcific uraemic arteriopathy: a rare disease with a potentially high impact on chronic kidney disease-mineral and bone disorder. *Pediatr Nephrol* 2014 epub ahead of print
- 6 Fine A, Zacharias J. Calciphylaxis is usually non-ulcerating: risk factors, outcome and therapy. *Kidney Int* 2002; 61: 2210–2217
- 7 Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA et al. Calciphylaxis in man. A syndrome of tissue necrosis and vascular calcification in 11 patients with chronic renal failure. *Arch Intern Med* 1976; 136: 1273–1280
- 8 Giroto JA, Harmon JW, Ratner LE et al. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001; 130: 645–650
- 9 Hayashi M, Takamatsu I, Kanno Y et al. A case-control study of calciphylaxis in Japanese end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27: 1580–1584

Vollständiges Literaturverzeichnis unter <http://dx.doi.org/10.1055/s-0041-100834>

#### Interessenkonflikt

VB, HM und MK geben an, keinen Interessenkonflikt zu haben. CMPH ist Geschäftsinhaber der Firma Virtuelle Horizonte, Gesellschaft für Neue Medien e. K., Coburg, die das deutsche Calciphylaxie-Register betreut.



**Prof. Dr. med.**

**Vincent M. Brandenburg** ist Oberarzt an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie, Angiologie und Internistische Intensivmedizin (Med. Klinik I); Universitätsklinikum der RWTH Aachen. Ferner ist er am Zentrum für seltene Erkrankungen Aachen (ZSEA) am Universitätsklinikum der RWTH Aachen tätig. [Vincent.Brandenburg@post.rwth-aachen.de](mailto:Vincent.Brandenburg@post.rwth-aachen.de)



**Dipl.-Med. Heike Martin**

ist als Internistin und Nephrologin am Dialysezentrum Zwickau tätig. [h.martin@dialyse-zwickau.de](mailto:h.martin@dialyse-zwickau.de)



**Dipl. Ing. Christoph Müller Philipps Sohn**

ist Geschäftsinhaber der Firma Virtuelle Horizonte, Gesellschaft für Neue Medien e. K., Coburg. [cmps@vhregister.com](mailto:cmps@vhregister.com)



**Prof. Dr. med. Markus Ketteler**

ist Chefarzt der Klinik für Nephrologie, Klinikum Coburg. Email [markus.ketteler@klinikum-coburg.de](mailto:markus.ketteler@klinikum-coburg.de)

DOI 10.1055/s-0041-100834  
Dtsch Med Wochenschr 2015; 140: 347–351  
© Georg Thieme Verlag KG · Stuttgart · New York · ISSN 0012-0472

- 10 Krüger T, Brandenburg V, Schlieper G et al. Sailing between Scylla and Charybdis: oral long-term anticoagulation in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 534–541
- 11 Latus J, Kimmel M, Ott G et al. Early stages of calciphylaxis: are skin biopsies the answer? *Case Rep Dermatol* 2011; 3: 201–205
- 12 Luo G, Ducey P, McKee MD et al. Spontaneous calcification of arteries and cartilage in mice lacking matrix GLA protein. *Nature* 1997; 386: 78–81
- 13 Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001; 60: 324–332.
- 14 Mochel MC, Arakaki RY, Wang G et al. Cutaneous Calciphylaxis: A Retrospective Histopathologic Evaluation. *Am J Dermatopathol* 2013; 35: 582–586.
- 15 Nigwekar SU, Bhan I, Turchin A et al. Statin use and calcific uremic arteriopathy: a matched case-control study. *Am J Nephrol* 2013; 37: 325–332.
- 16 Nigwekar SU, Brunelli SM, Meade D et al. Sodium thiosulfate therapy for calcific uremic arteriopathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 1162–1170
- 17 Pasch A, Schaffner T, Huynh-Do U et al. Sodium thiosulfate prevents vascular calcifications in uremic rats. *Kidney Int* 2008; 74: 1444–1453
- 18 Rogers NM, Coates PT. Calcific uraemic arteriopathy: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 629–634
- 19 Schafer C, Heiss A, Schwarz A et al. The serum protein alpha 2-Heremans-Schmid glycoprotein / fetuin-A is a systemically acting inhibitor of ectopic calcification. *J Clin Invest* 2003; 112: 357–366
- 20 Selye H, Berczi I. The present status of calciphylaxis and calcergy. *Clin Orthop Relat Res* 1970; 69: 28–54
- 21 Shroff R, Long DA, Shanahan C. Mechanistic insights into vascular calcification in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 179–189
- 22 Torregrosa JV, Duran CE, Barros X et al. Successful treatment of calcific uraemic arteriopathy with bisphosphonates. *Nefrologia* 2012; 32: 329–334
- 23 Vedvyas C, Winterfield LS, Vleugels RA. Calciphylaxis: A systematic review of existing and emerging therapies. *J Am Acad Dermatol* 2011; 67: 253–260
- 24 Weenig RH, Sewell LD, Davis MD et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *J Am Acad Dermatol* 2007; 56: 569–579
- 25 Zitt E, König M, Vychytil A et al. Use of sodium thiosulphate in a multi-interventional setting for the treatment of calciphylaxis in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28: 1232–1240