



Calciphylaxie bei PD-Patienten

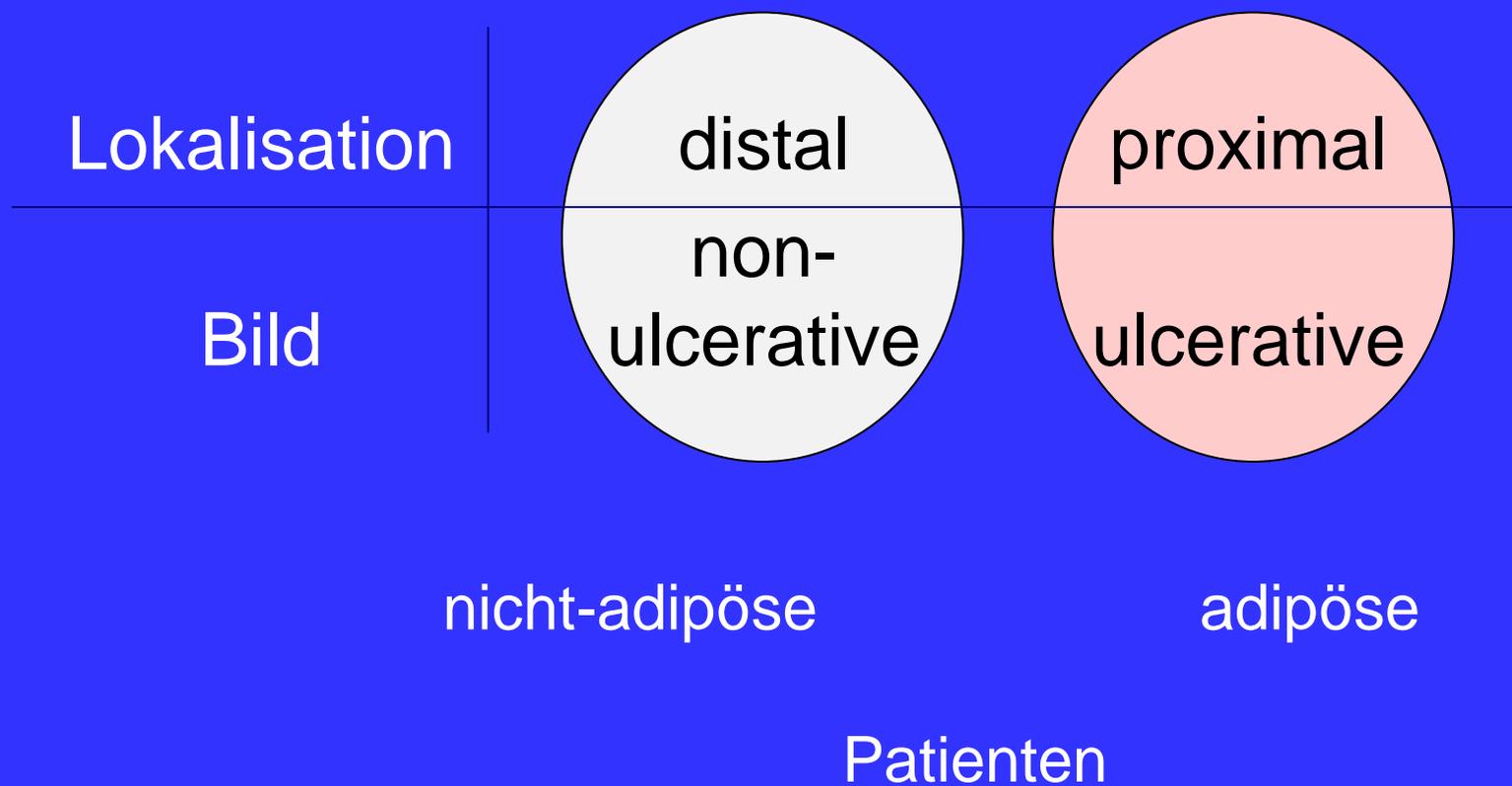
Heike Martin,
Dialysezentrum Zwickau

12.04.11, Posterstein
10. Treffen sächsisch-thüringischer Arbeitskreis
Peritonealdialyse

Calciphylaxie (*engl. "calcific uremic arteriopathy" CUA*)

- seltenes und lebensbedrohliches Syndrom
- tritt bevorzugt bei Dialysepatienten und bei Patienten nach Nierentransplantation auf (ca. 4% bei Dialysepatienten)
- Mediaverkalkungen kleinerer und mittlerer arterieller Gefäße in der Haut führen zu schmerzhaften cutanen Nekrosen und Ulcerationen
- hohe Mortalität (60-80% bei niereninsuff. Patienten) durch Superinfektionen der Hautläsionen mit Gefahr der Sepsis

Klassifikation der renalen Calciphylaxie



**proximal – ulcerierende Typ
bei Adipositas**



PD Vincent Brandenburg, Aachen

**Distal – nicht ulcerierende Typ
bei hageren Patienten**



typische histologische Befunde:

- ➔ ausgedehnte arterioläre (und neurale) Mediakalkifikationen
(*N Engl J Med* 2001; 345:1119-24)



*Prof. Dr. Marcus Ketteler,
Coburg*

- ➔ Intimahypertrophie
- ➔ endovaskuläre Fibrose
- ➔ Thrombose der kleinen Gefäße im subcutanen Gewebe

Risikofaktoren

Verkalkungsinhibitoren ?

Schlieper, Brandenburg, Ketteler, Floege -
Nat Rev Nephrol 2009; 5:539-43

Box 1 | Risk factors for CUA

White ethnicity

Female gender

Comorbid conditions

- Chronic kidney disease
- Diabetes mellitus
- Obesity
- Liver disease
- Malignancy

Abnormal serum analyte levels

- Hyperphosphatemia
- Hypercalcemia
- Hyperparathyroidism
- Increased alkaline phosphatase
- Hypoalbuminemia
- Increased aluminum

Dialysis

- Long-term treatment
- Use of peritoneal dialysis

Medications

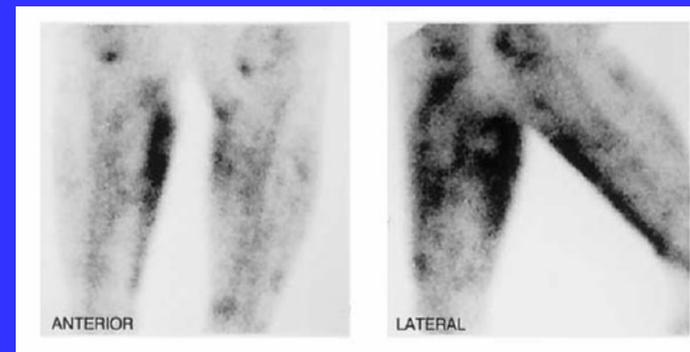
- Vitamin D
- Calcium-containing phosphate binders
- Vitamin K antagonists
- Steroids (in patients without uremia)

Verkalkungsinhibitoren

- Matrix-Gla-Protein (MGP)
 - von Gefäßzellen und Chondrozyten gebildet
 - lokal aktiv
 - benötigt Vitamin K zur Aktivierung
 - im Tierversuch Gefäßverkalkungen durch Vitamin K-Antagonisten (Falithrom®)
- Fetuin A
 - in der Leber gebildetes Glucoprotein, zirkuliert
 - Konzentrationsabfall bei Entzündungsprozessen

Diagnostik

- Klinisches Erscheinungsbild
 - schmerzhafte Läsionen – subcutan indurierte Plaques, Levido reticularis
- Hautbiopsie?
- Knochenszintigrafie mit Tracer-Anreicherung in den verkalkten Arealen

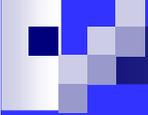


(Cicone JS et al., Am J Kidney Dis 2004; 43:1104-8)

Therapie

Schlieper, Brandenburg, Ketteler, Floege -
Nat Rev Nephrol 2009; 5:539-43

- Ziel 1: Reduktion der Serumspiegel von verkalkungsfördernden Faktoren
 - *Erhöhung der Dialysefrequenz*
 - *Wechsel von PD auf HD*
 - *Verwendung von niedrigem Dialysat-Calcium*
 - *Vermeidung von Vitamin D – und Calciumgabe*
 - *Bisphosphonate – Vorsicht bei adynamem Knochen*
 - *Parathyreoidektomie oder Cinacalcet (Mimpara®) bei Hyperparathyreoidismus*

- 
- Ziel 2: Anstieg der Verkalkungsinhibitoren
 - Beendigung von Vitamin K-Antagonisten (Falithrom®)
 - evtl. hoch dosierte Gabe von Vitamin K₂ (Menachinon)
 - Behandlung von Infektionen und damit Anstieg von Fetuin A
 - evtl. Gabe von Fetuin A (Fresh Frozen Plasma oder Plasmaaustausch)

 - Ziel 3: Vermeidung oder Auflösung von Calcium-Phosphat- Ausfällung
 - Gabe von Natrium-Thiosulfat

 - Supportive Maßnahmen:
 - atraumatische Wundpflege, vorsichtiges Abtragen von Nekrosen, Vermeidung s.c. Injektionen
 - hyperbare Sauerstofftherapie
 - Schmerztherapie
 - intravenöse Heparin-gabe

Calciphylaxieregister Aachen – Coburg

www.calciphylaxie.de

Deutsches Calciphylaxie-Register



Was ist eine
Calciphylaxie?

Risikofaktoren &
wissenschaftliche
Therapieansätze

Online-Formular

Kontakt

Impressum



AMGEN

Der Aufbau des Deutschen
Calciphylaxie-Registers wird
großzügig unterstützt durch die
Firma AMGEN

Was ist eine Calciphylaxie?

Einleitung

Die Calciphylaxie ist ein seltenes, aber mitunter lebensbedrohliches Syndrom, welches durch Verkalkungen kleiner Blutgefäße in der Haut sowie des Weichteilgewebes ausgelöst wird.

Zu Beginn erlebt der betroffene Patient häufig sehr schmerzhaft Verhärtungen der Haut und beobachtet gelegentlich eine bläulich-livide Netzzeichnung in den betroffenen Arealen. In der Folge entstehen dann fortschreitende und zunehmend schmerzhaft Geschwüre, die oft wie ausgestanzt beginnen, um dann flächenhaft zu wachsen (siehe Abbildungen). Wenn es zu bakteriellen Infektionen dieser Geschwüre kommt, sind Blutvergiftungen nicht selten, die dann bis zum Tode führen können.

Calciphylaxien treten fast ausschließlich bei Dialysepatienten und Patienten nach Nierentransplantation auf. Die meisten betroffenen Patienten weisen außerdem häufig schwere Herz-Kreislauf-erkrankungen und vor allem regelhaft ausgeprägte Verkalkungen auch der großen Blutgefäße auf. Hochgerechnet werden circa 50 Calciphylaxie-Fälle in Deutschland pro Jahr beobachtet, möglicherweise liegt die tatsächliche Zahl aber höher, da mildere Krankheitsverläufe mitunter nicht als Calciphylaxie erkannt werden.

Das klinische Krankheitsbild der Calciphylaxie

Die Calciphylaxie beginnt am häufigsten in der Haut der Beine und der Hüften, aber auch nicht selten in der Bauchregion und im Bereich der Skelettmuskeln. Insbesondere die Läsionen an den Extremitäten lassen differentialdiagnostisch auch an gefäßentzündliche (vaskulitische) beziehungsweise durch Cholesterinembolien (z.B. nach Herzkatheteruntersuchungen) verursachte Veränderungen denken. Wenn diese zunächst verhärteten Läsionen dann ulzerierend, das heißt wie offene Geschwüre, aufbrechen, neigen sie bei schlechter Heilungstendenz zur fortgesetzten Verkalkung mit Gewebsuntergang und Superinfektion. Wenn dann Gewebeproben zur Diagnosesicherung entnommen werden, findet man ausgeprägte Verkalkungen und Verdickungen in der Muskelschicht der kleinen Gefäße, Mikrothrombosen und auch Verkalkungen um Nervenscheiden und im Unterhautfettgewebe.

Sie sind hier:

Online-Formular - ICCN Calciphylaxie Register (Deutsch)

Bitte achten Sie darauf, dass die Patienteneinverständniserklärung (PE) auf jeden Fall ausgefüllt werden muss!

1. Hat der Patient sein Einverständnis zur Datendokumentation erteilt?

Ja Nein

2. Adresse und Kontaktinformation des behandelnden Zentrums bzw. Arztes

Name

Straße - Hausnr.

Plz - Ort

Telefon

E-Mail-Adresse

3. Patientendaten

Initialen Alter Geschlecht W M

Rasse

4. Datum der ersten Dialysebehandlung im Rahmen der chronischen Niereninsuffizienz

Datum

5. Status der Nierenkrankheit zum Zeitpunkt der Diagnosestellung der Calciphylaxie

- Hämodialyse-Filtration
- Peritonealdialyse
- CKD ohne Dialysebehandlung
- Funktionierendes Transplantat

6. Krankengeschichte

Koronare Herzkrankheit (KHK) Ja Nein Vermutlich

Z. n. Myokardinfarkt Ja Nein Vermutlich

Cerebrovaskuläre Erkrankung / Z. n. Schlaganfall Ja Nein Vermutlich

Peripher-arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) Ja Nein Vermutlich

Diabetes mellitus Ja Nein Vermutlich

Arterielle Hypertonie Ja Nein Vermutlich

Knochenfrakturen Ja Nein Vermutlich

Nebenschilddrüsen-OP (PTX) Ja Nein Vermutlich

Wenn ja, bitte Datum der letzten PTX

7. Bitte geben Sie die aktuellsten Laborwerte sowie die von Ihrem Labor verwendeten

Einheiten an

Datum der Mehrheit der hier eingegebenen Werte

Kreatinin

Calcium (Gesamt)

Calcium (ionisiert)

Phosphat

Gesamt-Protein

Albumin

Alkalische Phosphatase

Intaktes PTH (iPTH)

Bioaktives PTH (B-PTH)

CRP

Hämoglobin

8. Dialyseverschreibung

Hämodialyse

- Behandlungslänge (in Minuten pro Woche)

- URR

- Kt/V

Peritonealdialyse

- Welche Therapieform erhält der Patient?

- Dialysatvolumen pro 24 h

- Wöchentliche Kreatininclearance

- Wöchentlich Hamstoff-Kt/V

- Transporterstatus

9. Medikation

Vitamin D

Intravenous route
Inhaltsstoff(e)

Vitamin D-Wochendosis

Phosphatbinder
Inhaltsstoff(e)

<input type="text" value="TT.MM.JJJJ"/>
<input type="text"/>

Lanthanumcarbonat

Colestimid

Nicetrol

Magnesium

Calcimimetika Ja Nein

Vitamin K-Antagonisten (z.B. Marcumar, Falithrom) Ja Nein

ACE-Inhibitoren/ARBs Ja Nein

Erythropoetine / ESA Ja Nein

10. Calciphylaxie-Details

Datum der ersten Symptome

Mögliches auslösendes Ereignis Ja Nein Unbekannt

Wenn Ereignis bekannt, bitte kurz beschreiben

Zeit vom ersten Symptom bis zur Diagnosestellung Tage

Diagnosestellung durch

Lokalisation der Läsionen

Wurden therapeutische Interventionen durchgeführt bzw. eingeleitet (medizinisch, chirurgisch etc.)?

Maxacalcitol

ANDERE

Ja Nein

KEINE

Calciumcarbonat

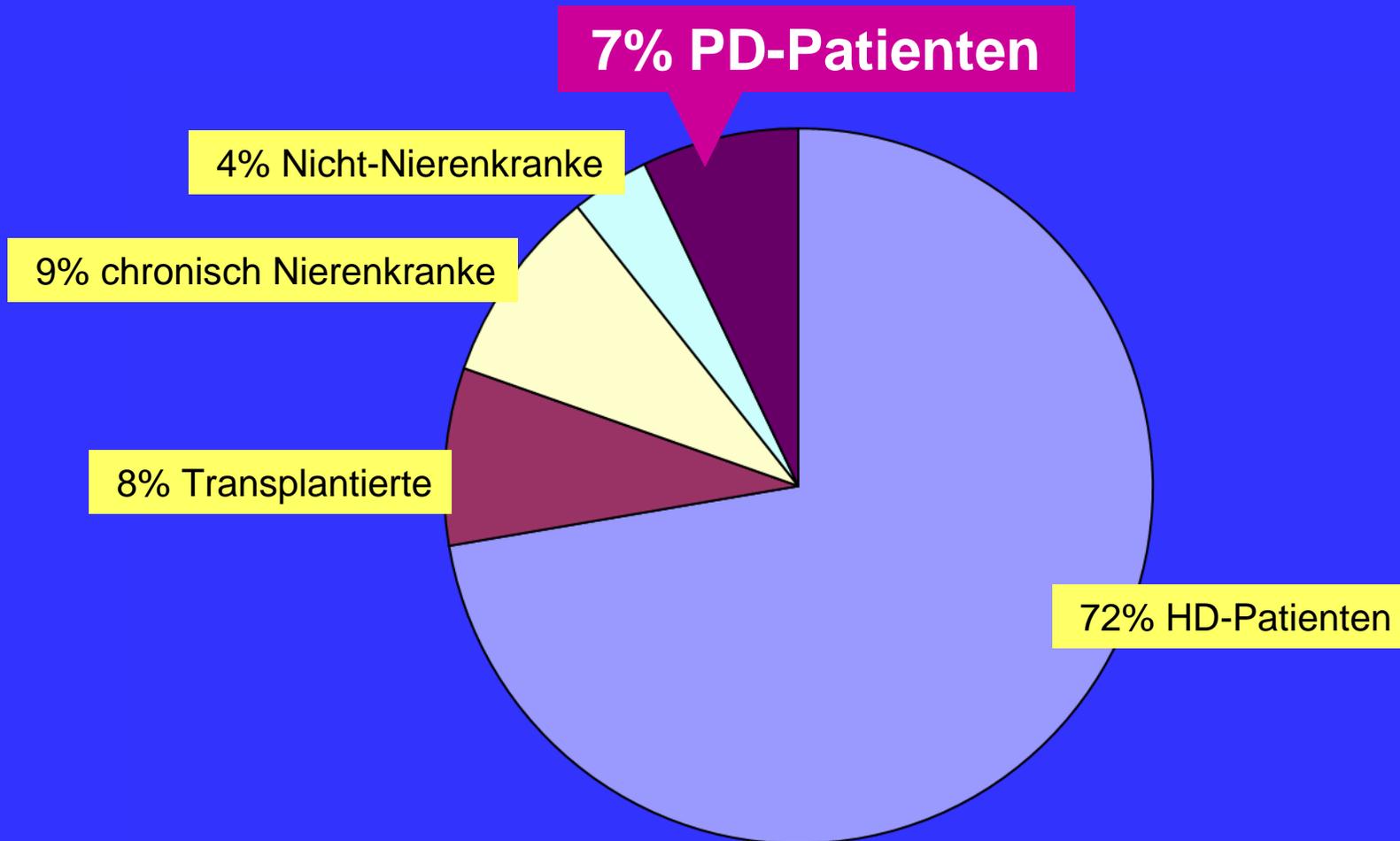
Calciumacetat

Sevelamen-HCl

Aluminiumhydroxid

Calciphylaxieregister Aachen – Coburg

www.calciphylaxie.de



Kasuistik 1: Patientin, 70 Jahre

- Beginn PD 04.12.06
- 25.04.10 Nierentransplantation
- 29.04.10 Transplantatektomie wegen Verschluss der Transplantatarterie, Beginn Hämodialyse über Katheter
- 06.05.10 Sepsis mit *Pseudomonas aeruginosa*
- 09.05.10 massive Blutung aus der A. iliaca externa und erneute Wundrevision
- Ausbildung eines Abszesses im Wundbereich
- 18.05.10 MRSA-Sepsis
- 31.05.10 Beginn CAPD
- 04.06.10 Entlassung

Sprechstunde 26.08.10

Labor

- Hb 11,2 g/dl
- Ph 2,0 mmol/l
- Ca 2,29 mmol/l
- PTH 279 pg/ml
- 25-OH 38,78 nmol/l
- AP 1,45 μ mol/l
- AP(Knochen) 10,2 μ g/l
- CRP 13,9
- Kt/V 1,86
- Restausscheidung: ca. 400 ml

Medikation

- RR-Medikamente
- Diuretika
- Dekristol 20000IE/Monat
- Einsalpha 1 μ g 3x/Wo
- Calciumacetat Nefro 500
3x2

PD - Regime:

- 2x 2,0l 1,36% Physioneal 40
- 1x 2,0l Nutrineal
- 1x 2,0l Extraneal
- UF ca. 1200 ml

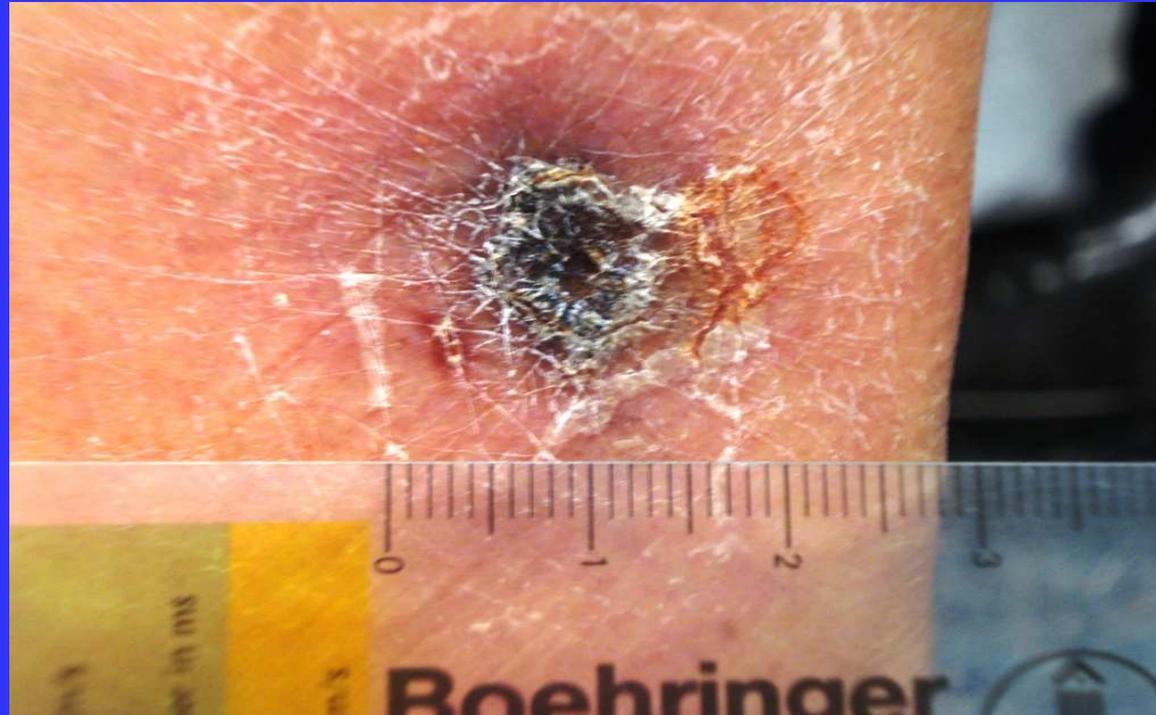
- 26.08.10 schmerzhafter kleiner Hautbefund am linken Unterschenkel, kein Trauma



- beginnende Calciphylaxie? – Calciumacetat beendet, Umstellung Renvela, Einsalpha beendet

➤ 20.09.10

➤ Befundprogredienz, starke Schmerzen, leicht nässend



➤ Beginn Mimpara 30, KA VIT- Tropfen 5gtt/d (= 5 mg Vitamin K₁)

➤ 22.09.10 Beginn Natriumthiosulfat-Infusion 3xpro Woche 25 mg über 1 Std.

➤ Berlosin zur Schmerzbehandlung



24.09.10



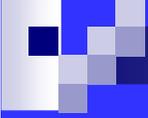
18.10.10



19.11.10



04.02.11

- 
- 29 Infusionen Natrium-Thiosulfat (22.09 – 26.11.10)
 - Besserung der Schmerzsymptomatik
 - Übelkeit, Erbrechen – MCP i.v.
 - Durst
 - 100 ml Natriumthiosulfat 20% entspricht einer Natriumzufuhr, die äquivalent zu 12 g Kochsalz ist

Kasuistik 2: Patientin, 52 Jahre

- Beginn PD: 15.06.2006
- 19.05.10 Parathyreoidektomie und Struma-Op
- 13.06.10 Kreislaufversagen multifaktorieller Genese: Sepsis bei Pneumonie mit Notwendigkeit der Beatmung, Hypothyreose, Hypocalcämie bei Hypoparathyreoidismus
- Entlassung 27.07.10
- 10/10 stationär wegen Transfusion Dg. Stauungsdermatitis – antibiotische Therapie, Haut deutlich gerötet, derb und berührungsempfindlich
- 11/10 Ausbildung schmerzhafter Nekrosen an den Unterschenkeln

Labor

- Hb 10,2 g/dl
- Ph 2,7mol/l
- Ca 2,15 mmol/l
- PTH <1,2 pg/ml
- AP 2,31 µmol/l
- AP(Knochen) 10 µg/l
- CRP 24
- Kt/V 2,25
- Restausscheidung: keine

Medikation

- RR-Medikamente
- Dekristol 20000IE/Monat
- Rocaltrol 0,5 µg/d
- CC Nefro 3x2
- Renagel 3x2

PD - Regime: APD

- 3x 2,5l 1,36% Physioneal 35
- 2x 2,5l 2,27% Physioneal 40
- 1x 1,5l Extraneal
- Tagbeutel 2,27% Physioneal 35
- UF ca. 1900 ml

27.11.2011



- Beginn Natriumthiosulfat-Infusionen
- KA VIT Tropfen
- CC-Nefro abgesetzt, Rocaltrol abgesetzt
- Umstellung auf Physioneal 40



14.12.10



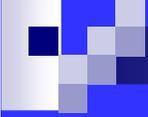
30.12.10



15.02.11



06.04.11

- 
- 40 Infusionen Natrium-Thiosulfatinfusionen (27.11.11 – 26.02.11)
 - Schmerz über Wochen bestehend aber mit geringerer Intensität
 - Durst !
 - Anstieg Natrium i.S. von 135 mmol/l auf 145 mmol/l
 - Ausbildung von Ödemen
 - Entscheidung zur Beendigung der Infusion
 - Abfall Calcium i.S. bis auf 1,5 mmol/l – seit März wieder CC-Nefro 2x1 (Ca 1,8 mmol/l)



EU/3/10/848

On 23 February 2011, orphan designation (EU/3/10/848) was granted by the European Commission to Promedipharma GmbH, Germany, for sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis.

[Expand all items in this list](#)

[What is calciphylaxis?](#)

[What is the estimated number of patients affected by the condition?](#)

[What treatments are available?](#)

[How is this medicine expected to work?](#)

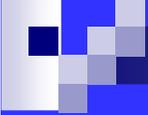
[What is the stage of development of this medicine?](#)

[Opinions on orphan medicinal product designations are based on the following three c](#)

Name	Language	First published	Last updated
EU/3/10/848: Public summary of opinion on orphan designation: Sodium thiosulfate for the treatment of calciphylaxis	(English only)	07/03/2011	

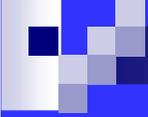
Share

Loading



Definition:

- Orphan-Designation
 - wird in einem rechtsgültigen Verfahren erteilt
 - es erlaubt die Kennzeichnung eines medizinischen Wirkstoffs, dem ein therapeutisches Potential für die Behandlung zugesprochen wird, bevor dieser Wirkstoff erstmalig zur Behandlung von Menschen genutzt wird oder während er sich in der klinischen Entwicklungsphase befindet
 - die exakte therapeutische Indikation wird zum Zeitpunkt der Marktzulassung definiert



Orphan Disease (gültig für die EU)

engl. Orphan - "Waise"

- seltene Erkrankung mit einem Vorkommen von weniger als 5 Erkrankungen pro 10 000 Menschen

Zusammenfassung

- beste Behandlungsergebnisse durch frühzeitige Diagnose
- Behandlung entsprechend den aktuellen Leitlinien
- Eigene Erfahrung: Natrium-Thiosulfat auch bei PD einsetzbar, bei anurischen Patienten evtl. Umstellung HD (zusätzlich natriumarme Diät)
- Meldung der Patienten im Calciphylaxie-Register nicht vergessen !!!
- gutes Wundmanagement und viel Geduld sind nötig