

Potenciální nové a méně časté indikace cinacalcetu

F. ŠVÁRA

Interní odd. Strahov, Všeobecná fakultní nemocnice, Praha

SOUHRN

Švára F.: **Potenciální nové a méně časté indikace cinacalcetu**

V průběhu 6 let klinického používání cinacalcetu byla publikována řada prací, které popisují léčbu cinacalcetem v situaci, která není ve shodě s indikacemi, uvedenými v SPC přípravku. Takové použití léčiva je možné (nejen v ČR), nejedná se automaticky o „non lege artis“ postup, mělo by ale být podloženo dostatečnou literární evidencí a/nebo současnými vědeckými poznatky. Lékař, resp. zdravotnické zařízení bere tímto krokem na sebe zodpovědnost za potenciální nežádoucí účinky léčiva. V případě cinacalcetu ze skupiny kalcimimetik jsou nejčastěji publikované indikace mimo schválené SPC: sekundární hyperparatyreóza u pacientů s onemocněním ledvin 3.–4. stupně, kalcifylaxe měkkých tkání a jiné mimokostní kalcifikace a použití cinacalcetu u pacientů po transplantaci ledviny.

Klíčová slova: parathormon, summary of product characteristics (SPC), hyperparathyreóza, kalcifylaxe

SUMMARY

Švára F.: **Potential new and less frequent indications of cinacalcet**

Throughout six years of the clinical use of cinacalcet, numerous articles have been published, describing cinacalcet therapy in situations outside indications stated in the summary of product characteristics (SPC). Not only in the Czech Republic, such use of a drug is possible. However, it should be supported by either sufficient literature evidence and/or current scientific knowledge. In such cases, the physician or health care facility take full responsibility for potential adverse effects of the drug. In the case of cinacalcet from the group of calcimimetics, the most common indications outside the approved SPC are secondary hyperparathyroidism in patients with stage 3 or 4 kidney disease, calciphylaxis of soft tissues and other extraosseous calcifications and the use cinacalcet in patients after kidney transplantation.

Keywords: parathormone, summary of product characteristics (SPC), hyperparathyroidism, calciphylaxis

Osteologický bulletin 2010;15(4):144–147

Adresa: MUDr. František Švára, interní odd. Strahov, VFN Praha, Šermířská 5, 169 00 Praha 6, e-mail: fsvara@atlas.cz

Došlo do redakce: 26. 5. 2010

Přijato k tisku: 30. 11. 2010

Úvod

Cinacalcet je první látkou ze skupiny kalcimimetik, která byla uvedena do klinické praxe. Mechanismem účinku kalcimimetik je přímá nebo nepřímá aktivace kalcium sensing receptoru (CaR). Aktivace CaR se děje buď přímo, vazbou na extracelulární část receptoru (kalcimimetika, resp. agonisté I. typu), nebo nepřímo, vazbou na transmembránovou část receptoru (kalcimimetika, resp. agonisté II. typu). Vazba na transmembránovou část receptoru indukuje konformační změny, které mají za svůj důsledek zvýšení citlivosti na extracelulární koncentraci kalcia [1,2]. Takové buňky pak reagují podobně, jako kdyby vystaveny zvýšené kalcémii. Kalcium sensing receptor byl od doby svého objevení [3] v roce 1993 již lokalizován v řadě orgánů [4–8], terapeuticky je ale zatím využívána pouze jeho vysoká exprese na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek.

Rozvoj primární i sekundární hyperparathyreózy (SHPT) je spojen se sníženou citlivostí buněk příštítných tělísek na extracelulární koncentraci kalcia [9,10]. Tento fenomén můžeme dokumentovat posunem tzv. „set-pointu“ při sledování závislosti koncentrace parathormonu (PTH) na kalcémii. Jako „set-point“ je definována taková koncentrace kalcia,

kteří je schopna snížit koncentraci PTH na 50 % maximální hodnoty. Snížování citlivosti buněk příštítných tělísek na kalcium tedy set-point posouvá doprava (např. v podmínkách hyperparatyreózy), zvyšování citlivosti (např. pod vlivem kalcimimetika) set-point posouvá doleva, resp. vrací na původní hodnoty.

Tento efekt, který je při léčbě cinacalcetem terapeuticky využíván pro interakci s buňkami příštítných tělísek, předurčuje hlavní indikace pro klinické použití cinacalcetu.

Mezi schválené (a tudíž v SPC přípravku obsažené) indikace patří:

Léčba sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u dialyzovaných pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin

Léčba hyperkalcémie u pacientů:

- s karcinomem příštítných tělísek
- nebo s primární hyperparatyreózou (HPT), u kterých by byla na základě sérových hladin vápníku (podle příslušného doporučení pro léčbu) indikována paratyroidektomie, ale u nichž je nevhodná z klinického hlediska nebo je kontraindikována.

Cinacalcet byl registrován pro klinické použití v USA i v ČR v roce 2004. Od té doby bylo publikováno velké množství prací v odborné literatuře, které jednoznačně dokumentuje jeho klinickou účinnost a bezpečnost. Stejně tak ale byla publikována řada prací (byť publikované soubory nemocných jsou malé a/nebo se jedná jen o kazuistická sdělení), kde byl cinacalcet podáván na základě rozhodnutí ošetřujícího lékaře v situaci, která nebyla v jednoznačné shodě s výše uvedenými indikacemi.

Právní rámec podání léčiva mimo schválené indikace (SPC)

Právní rámec podávání léčivých přípravků, a tedy i podání mimo indikace schválené v SPC (summary of product characteristics), je v ČR dán zákonem o léčivech č. 378/2007 Sb., který nabyl účinnosti dne 31. 12. 2007. V paragrafu 8 tohoto zákona je uvedeno, za jakých okolností lze podat pacientovi neregistrované léčivo nebo schválený lék mimo SPC (tzv. off label podání). Odchýlení se od SPC nemusí být nutně jen v indikaci, ale jako off label podání je považováno i použití registrovaného léčiva ve schválené indikaci, pokud je léčivo podáno v neschválené dávce či neschválenou aplikační cestou.

Mezi tyto tzv. „off label“ indikace cinacalcetu patří zejména: sekundární hyperparatyreóza u pacientů s onemocněním ledvin 3.–4. stupně, kalcifylaxe měkkých tkání a jiné mimokostní kalcifikace a použití cinacalcetu u pacientů po transplantaci ledviny.

Sekundární hyperparatyreóza u pacientů s CKD 3.–4. stupně

Dopad onemocnění ledvin na renální funkci je možné jednoduše kvantifikovat zařazením do jedné z pěti skupin dle současně používané klasifikace [11] – tabulka 1.

Použití cinacalcetu u nedialyzovaných pacientů s CKD (chronic kidney disease) stupně 3 a 4 není pro nedostatek klinických dat schválenou indikací. Nicméně rozvoj SHPT je kontinuálním dějem, kdy se koncentrace PTH v séru postupně zvyšuje často, ještě před nutností zahájit dialyzační léčbu, a to pod vlivem několika základních patofyziologických mechanismů: deficitu aktivního vitamínu D, hypokalcémie a retence fosfátů. V běžné klinické praxi jsou relativně časté případy, kdy nemocný s chronickým onemocněním ledvin vyvinul těžkou SHPT (i s nutností subtotální parathyreoidektomie) ještě v době střední nebo pokročilé renální insuficience, kdy nebyl ještě závislý na dialyzačním léčbě.

Není samozřejmě znám žádný důvod, proč by se terapeutický efekt cinacalcetu nemohl uplatnit i v podmínkách predialyzační péče. Naopak zkušenosti s použitím cinacalcetu u dialyzovaných pacientů ukazují, že zahájení léčby v méně pokročilých stádiích SHPT snižuje iniciační i průměrnou dávku cinacalcetu, zkracuje dobu, nutnou k dosažení remise SHPT, a snižuje riziko nežádoucích účinků [12].

Metabolické podmínky, za kterých může být cinacalcet podáván v predialýze, jsou ale od dlouhodobé dialyzační léčby odlišné. Nemocní s onemocněním ledvin stupně 3. a 4. trpí ve velké většině deficitem kalcitriolu [13,14] a často i kalcidiolu [15] (často nepoznaným, a tudíž nekorigovaným), dost často je v různém stupni přítomna hypokalcémie

a metabolická acidóza, v některých případech již nacházíme mírnou hyperfosfatémií.

Indikace cinacalcetu v této situaci je zatížena riziky nežádoucích účinků, a to spíše laboratorních než klinicky manifestních. Pokles sérové koncentrace kalcia (jinak přítomný u většiny exponovaných pacientů) [16], může být významný z toho důvodu, že již iniciační koncentrace kalcia může být snížena v důsledku deficitu kalcitriolu. Pokles sérové kalcémie na hodnoty pod 2,1 mmol/l po nasazení cinacalcetu je v těchto podmínkách častý (až 62 %) [17], ale jen v ojedinelých případech je provázen klinickými projevy a vede k nutnosti cinacalcet vysadit [17].

Rozdílné působení než u dialyzované populace má cinacalcet na sérové koncentrace fosforu. Zatímco u dialyzovaných nemocných je léčba cinacalcetem spojena s mírným poklesem sérové fosfatémie [11], u pacientů s CKD 3.–4. stupně má cinacalcet potenciál fosfatémií zvyšovat [17,18]. Děje se tak prostřednictvím snížení sérového PTH jako fosfaturického hormonu, redukcí fosfaturie, a tím dochází u části pacientů ke vzestupu fosfatémie. Dále bylo při léčbě cinacalcetem v predialýze popsáno zvýšení kalcie [19], ale bez dopadu na výskyt nefrolitiázy nebo pokles glomerulární filtrace [20,21].

Poslední (resp. druhá ze dvou existujících) práce charakteru randomizované, dvojité zaslepené, placebem kontrolované studie (RCT) z této oblasti byla publikována v roce 2009 [19]. 404 nedialyzovaných pacientů s GFR 15–59 ml/min/1,73 m² a laboratorně definovanou SHPT bylo v poměru 3 : 1 randomizováno k 32 týdenní léčbě cinacalcetem nebo placebem jako doplnění ke standardní léčbě, zahrnující mj. preparáty vitamínu D. Skupina léčená cinacalcetem po 32 týdnech léčby vykazovala 30% nebo vyšší pokles vstupní hodnoty PTH u 74 % pacientů, versus 28 % (placebo); $P < 0,001$, celkový pokles prům. hodnoty PTH o 43,1 %, versus nárůst o 1,1 % (placebo); $P < 0,001$. Na konci léčebného období byla průměrná kalcémie 2,23 ± 0,2 mmol/l (–8,9 %) pro cinacalcet a 2,48 ± 0,15 mmol/l (+0,8 %) pro placebo a fosfatémie 1,44 ± 0,32 mmol/l (+21,4 %) pro cinacalcet a 1,28 ± 0,22 mmol/l (+6,8 %) pro placebo. Hypokalcémie, definovaná jako 2 po sobě následující hodnoty kalcia pod 2,1 mmol/l, se vyskytla u 62 % pacientů léčených cinacalcetem versus 1 % ve skupině léčené placebem. Výsledky této studie a indikace cinacalcetu u nemocných s chronickým onemocněním ledvin bez nutnosti dialyzační léčby jsou stále předmětem diskuzí v odborné literatuře, zejména s ohledem na posouzení poměru risk/benefit a cost/benefit a také s otázkou dlouhodobého ovlivnění morbidity a mortality [22]. Často jsou názory jednotlivých renomovaných autorů kontroverzní a protichůdné [18,23].

Kalcifylaxe a mimokostní kalcifikace

Termín „kalcifylaxe“ se objevuje poprvé v roce 1962, kdy jej autor použil k popisu tkáňové kalcifikace, která vznikla v experimentu na zvířeti [24]. S rozvojem dialyzační léčby a prodloužením přežívání pacientů byly v 60. a 70. letech poprvé zaznamenány případy kalcifikací drobných cév, provázených tkáňovými nekrózami u pacientů s chronickým selháním ledvin. Tento stav byl také označen jako kalcifylaxe [25]. Původně vzácné onemocnění se začalo objevovat ve

Tabulka 1
Stupně chronické renální insuficience (CHRI)
dle současných doporučení

Stadia	GFR (ml/min/1,73 m ²)	Popis
1	> 90	poškození ledvin při norm. nebo zvýšené GFR
2	60–90	mírná CHRI
3	30–60	středně pokročilá CHRI
4	15–30	těžká CHRI
5	< 15 nebo dialýza	selhání ledvin

zvýšené míře v 80. a 90. letech minulého století [26], pravděpodobně jako důsledek zvýšeného používání kalciových vazačů fosfátů a farmakologických dávek kalcitriolu. Zvýšený výskyt kalcifylaxe zaznamenáváme dodnes, a to zřejmě v souvislosti se vzrůstající kumulací rizikových faktorů v dialyzované populaci.

Kalcifylaxe (někdy též označovaná jako calcific uremic arteriolopathy) postihuje především drobné artérie a arterioly, v menší míře také venuly a kapiláry. Průměr postižených cév se pohybuje mezi 30 až 600 μ m [27]. Charakteristická je kalcifikace medie arteriol (cirkulární nebo segmentální), spojená s proliferací intimy a zúžením nebo až okluzí lumen cév a panikulitida přilehlé tukové tkáně [28]. Porucha perфуze kůže a infiltrace podkoží má za důsledek tvorbu indurovaných lividních kožních lézí, které přecházejí v ostře ohraničené nehojící se ulcerace. Posledním stadiem jsou nekrózy a gangréna. Progrese kožních změn může být velmi rychlá. Defekty jsou velmi bolestivé, špatně se hojí a jsou častým zdrojem infekce a následné sepse. Lokalizace lézí (často vícečetných) dělí toto onemocnění na 2 formy: proximální (trup) a distální (končetiny) se značným prognostickým významem. Prognóza nemocných s proximální formou nemoci je podstatně horší než prognóza pacientů s distální formou. Celková mortalita značně kolísá podle lokalizace a rozsahu lézí: od 25 % u distálních lézí až po 75 % i více u mnohočetných proximálních lézí [29].

Patofyziologie rozvoje tohoto onemocnění není stále detailně objasněna, identifikována ale byla řada rizikových faktorů, které k rozvoji tohoto onemocnění přispívají. Přestože se toto onemocnění nevyskytuje exkluzivně u nemocných s onemocněním ledvin a SHPT, je renální hyperparatyreóza a porucha Ca/P metabolismu, spojená s chronickým selháním ledvin nejdůležitějším rizikovým faktorem [30]. Dalšími rizikovými faktory jsou: ženské pohlaví, diabetes mellitus, obezita, proteinová malnutrice, trombofilní stav a léčba perorálními antikoagulanty kumarinového typu (warfarin) [31–35]. Někdy bývá mezi rizikovými faktory uváděna také léčba kalciovými vazači fosfátů a vitamínem D. V tomto případě je ale potenciální riziko spíše zprostředkováno potenciálními negativními metabolickými důsledky podávání těchto preparátů, tzn. hyperkalcémií a hyperfosfatémií [34].

S vědomím možného podílu SHPT na rozvoji této závažné komplikace je do léčebného algoritmu často zařazena parathyreoidektomie [36] nebo podání cinacalcetu [37,38]. Dalšími léčebnými možnostmi jsou podávání thiosulfátu sodného, zintenzivnění dialyzační léčby, bifosfonáty, pento-

xyphylin nebo hyperbarická oxygenoterapie [39]. SHPT si ce není nevyhnutelnou podmínkou rozvoje tohoto onemocnění, ale v případech, kdy je ale SHPT přítomna, je parathyreoidektomie nebo indikace cinacalcetu prvotním terapeutickým krokem.

Parathyreoidektomie nabízí okamžité řešení SHPT, je ale zatížena rizikem perioperačních a pooperačních komplikací. Cinacalcet je v této situaci alternativou zejména v případech, kdy provedení chirurgické parathyreoidektomie může být pro pacienta rizikové. Mimo suprese patologicky zvýšené sekrece PTH může být pro pacienta s kalcifylaxí, léčebného cinacalcetem výhodné i snížení sérových koncentrací kalcia a fosfátů [37,38]. Léčba cinacalcetem v této indikaci bývá kombinována s ostatními léčebnými modalitami, trvá obvykle několik měsíců a nevyžaduje obvykle vyšší dávky cinacalcetu. V ideálním případě úspěšné léčby (jak parathyreoidektomií, tak cinacalcetem) dojde ke zhojení trofických defektů a vstřebávání kalcifikovaných podkožních infiltrátů. Stejně jako i u jiných off-label indikací jsou i výsledky léčby cinacalcetem u pacientů s kalcifylaxí publikovány většinou jako kazuistiky jednotlivých případů.

Použití cinacalcetu u pacientů po transplantaci ledviny

Cinacalcet není schválen pro použití u pacientů po renální transplantaci, nicméně i v této oblasti bylo několik prací publikováno. Pro skelet a celý kalciofosfátový (Ca/P) metabolismus je okamžik transplantace ledviny zásadním momentem, který ovlivní klinický stav i laboratorní hodnoty nemocného na dlouhou řadu let (v ideálním případě dobré funkce štěpu).

Morfologie kosti a laboratorní ukazatele Ca/P metabolismu jsou po transplantaci ledviny výsledkem vzájemné kombinace 2 různých skupin faktorů: vlivů a abnormalit (laboratorních i morfologických) vzniklých před transplantací, v době různě dlouhého dialyzačního léčení a dále faktorů, spojených s transplantací, jako je imunosupresivní léčba a restituce renální funkce.

V ideálním případě podstupují příjemci ledvinných štěpů transplantaci bez výrazné SHPT, tzn. s hodnotami Ca, P a PTH v cílovém rozmezí. Takové stabilizace lze v běžné praxi dosáhnout ve většině případů pouze kombinací fosfátových vazačů, vit. D nebo jeho analoga a v některých případech cinacalcetu. Taková léčba ale paradoxně může „maskovat“ latentní hyperparatyreózu, která se po transplantaci (kdy jsou výše uvedené preparáty většinou vysazeny) projeví vzestupem PTH a hyperkalcémií. Cílové hodnoty PTH pro příjemce ledvin nejsou jednoznačně definovány [40], což je mj. způsobeno tím, že se jedná o skupinu z pohledu GFR a Ca/P metabolismu značně heterogenní. Rozhodně lze ale předpokládat, že by se hodnoty PTH měly spíše blížit normálnímu rozmezí zdravé populace (alespoň pro příjemce s dobrou funkcí štěpu), protože úspěšná transplantace ledviny odstraňuje známý fenomén „rezistence kosti na PTH“ a vyšší hodnoty PTH jsou často spojeny s hyperkalcémií.

Potransplantační hyperkalcémie se vyskytne asi u 10 % příjemců ledviny do 1 roku po transplantaci [41] a přetrvávající hyperparatyreóza (v tomto případě někdy označovaná jako terciální) je její nejčastější příčinou. Protože je historicky znám negativní vliv hyperkalcémie na dlouhodobou funkci štěpu, jsou tito pacienti často indikováni k parathyre-

oidectomy, byť dlouhodobý efekt parathyreoidektomie není jednoznačný [42].

Cinacalcet byl v této situaci podáván jako alternativa k provedení parathyreoidektomie s nadějnými výsledky [43,44], kdy mimo normalizace kalcémie došlo v některých případech i ke zlepšení hodnot BMD [41]. Zároveň však bylo pozorováno mírné zvýšení sérového kreatininu, který však poklesl po ukončení léčby [45], a při vysokých dávkách cinacalcetu se též vyskytovala hyperkalcémie [46]. Všechna tato zjištění byla ale publikována jako kazuistická sdělení nebo velmi malé soubory a také v této indikaci je potřeba dalších klinických dat.

Závěr

Vzrůstající počty pacientů, kteří byli léčeni cinacalcetem v uvedených off label indikacích bez nežádoucích účinků, ukazují, že použití tohoto preparátu v těchto situacích může být považováno za bezpečné. Je samozřejmě na rozhodnutí každého lékaře, aby v době rozhodování o léčbě posoudil, zda předpokládaný benefit převáží rizika, která vyplývají z off label použití pro něj osobně i pro zdravotnické zařízení.

Literatura

- Tfelt-Hansen J, Brown EM. The calcium-sensing receptor in normal physiology and pathophysiology: a review. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2005;42:35–70.
- Brown EM. The Calcium sensing receptor: Physiology and pathophysiology and CaR-based therapeutics. *Sub-Cellular Biochemistry* 2007; 139–167.
- Brown EM, Hebert SC. A cloned extracellular Ca(2+)-sensing receptor: molecular mediator of the actions of extracellular Ca2+ on parathyroid and kidney cells? *Kidney Int* 1996;49:1042.
- Cheng I, Klingensmith ME, Chattopadhyay N et al. Identification and localization of the extracellular calcium-sensing receptor in human breast. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:703.
- Ray JM, Squires PE, Curtis SB et al. Expression of the calcium-sensing receptor on human antral gastrin cells in culture. *J Clin Invest* 1997;99:2328.
- Kameda Y, Mano H, Yamada Y et al. Calcium-sensing receptor in mature osteoclasts, which are bone resorbing cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1998; 245:419.
- Hebert SC, Cheng S, Geibel J. Functions and roles of the extracellular Ca2+-sensing receptor in the gastrointestinal tract. *Cell Calcium* 2004;35:239.
- Hebert SC. Extracellular calcium-sensing receptor: Implications for calcium and magnesium handling in the kidney. *Kidney Int* 1996;50:2129–2135.
- Sulková S a kol. *Renální osteopatie*. 1. vydání, Maxdorf, Praha 2007.
- Brown EM. Four parameter model of the sigmoidal relationship between PTH release and extracellular in normal and abnormal parathyroid tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:572.
- Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y et al. Definition and classification of chronic kidney disease: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089–2100.
- Messa P, Macario F, Yaqoob M et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:36–45.
- Koenig KG, Lindberg JS, Zerwekh JE et al. Free and total 1,25-dihydroxyvitamin D levels in subjects with renal disease. *Kidney Int* 1992;41:161.
- Levin A, Bakris GL, Molitch M et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: Results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int* 2007;71:31.
- LaClair RE, Hellman RN, Karp SL et al. Prevalence of calcitriol deficiency in CKD: A cross-sectional study across latitudes in the United States. *Am J Kidney Dis* 2005;45:1026.
- Moe SM, Chertow GM, Coburn JW et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCL. *Kidney Int* 2005; 67:760.
- Charytan C, Coburn JW, Chonchol M et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:58–67.
- Coyne DW. Cinacalcet should not be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:364–366.
- Chonchol M, Locatelli F, Abbound HE et al. A randomized, double-blind, placebo controlled study to assess the efficacy and safety of cinacalcet HCL in participants with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis* 2009;53:197–207.
- Esposito L, Rostaing L, Gennaro I, Mehrenberger M, Durand D, Kamar N. Hypercalciuria induced by a high dose of cinacalcet in a renal-transplant recipient. *Clin Nephrol* 2007;68:245–248.
- Borchhardt KA, Heinzl H, Mayerwoger E, Horl WH, Haas M, Sunder-Plassmann G. Cinacalcet increases calcium excretion in hypercalcemic hyperparathyroidism after kidney transplantation. *Transplantation* 2008;86:919–924.
- Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Is It Worth Correcting Hyperparathyroidism if Hyperphosphatemia and Hypocalcemia Worsen? A Cinacalcet Story. *Am J Kidney Dis* 2009;53:183–188.
- De Francisco A, Pinera C, Palomar R. Cinacalcet should be used to treat secondary hyperparathyroidism in stage 3–4 chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008;4:366–367.
- Selye H, Gabbiani G, Strebel R. Sensitization to calciphylaxis by endogenous parathyroid hormone. *Endocrinology* 1962;71:554–560.
- Gipstein RM, Coburn JW, Adams DA, Lee DB, Parsa KR, Sellers A, Suki WN, Massry SG. 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.
- Angelis M, Wong L, Myers S, Wong L. Calciphylaxis in patients on haemodialysis: a prevalent study. *Surgery* 1997;122:1083.
- Llach F. Calcific uremic arteriopathy (calciphylaxis): an evolving entity? *Am J Kidney Dis* 1998 Sep;32(3):514–518.
- Essary LR, Wick MR. Cutaneous calciphylaxis. An underrecognized clinicopathologic entity. *Am J Clin Pathol* 2000;113:280–288.
- Robinson RM. Cinacalcet for treatment of calciphylaxis. *Arch Dermatol* 2007; vol 143.
- Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin ("calciphylaxis") in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000;35:588–594.
- Mazhar AR, Johnson RJ, Gillen D et al. Risk factors and mortality associated with calciphylaxis in end-stage renal disease. *Kidney Int* 2001;60:324–329.
- Wenig RH, Sewell LD, Davis MD et al. Calciphylaxis: natural history, risk factor analysis, and outcome. *Am J Acad Dermatol* 2007;56:569–579.
- Rogers NM, Teubner DJO, Coates TH. Calcific uremic arteriopathy: advances in pathogenesis and treatment. *Semin Dial* 2007;20:150–157.
- Weenig RH. Pathogenesis of calciphylaxis: Hans Selye to nuclear factor κ -B. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:458–471.
- Rostaing L, el Feki S, Delisle MB. Calciphylaxis in chronic hemodialysis patients with protein S deficiency. *Am J Nephrol* 1995;15:524–527.
- Giroto JA, Harmon JW, Retner LE, Nicol TL, Wong L, Chen H. Parathyroidectomy promotes wound healing and prolongs survival in patients with calciphylaxis from secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2001;130:645–651.
- Sharma A et al. Cinacalcet as an adjunct in the successful treatment of calciphylaxis. *British Journal of Dermatology* 2006; 155:1293–1307.
- Velasco N et al. Successful treatment of calciphylaxis with cinacalcet – an alternative to parathyroidectomy? *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1999–2004.
- Bleyer AJ, White WL, Choi MJ. Calcific small vessel ischemic disease (calciphylaxis) in dialysis patients [editorial]. *Int J Artif Organs* 2000;23:351–357.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for the Care of Kidney Transplant Recipient. *Am J Transplant* 2009; 9 (Suppl 3): S1–S168.
- Bergu C, Torregrosa JV, Fuster D, Gutiérrez-Dalmau A, Oppenheimer F, Campistol JM. Effect of Cinacalcet on Hypercalcemia and Bone Mineral Density in Renal Transplant Patients With Secondary Hyperparathyroidism. *Transplantation* 2008;86:413–417.
- Lee PP, Schiffmann L, Offermann G, Beige J. Effects of parathyroidectomy on renal allograft survival. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:191–196.
- Leca N, Laftavi M, Gundroo A et al. Early and Severe Hyperparathyroidism Associated with Hypercalcemia After Renal Transplant Treated with Cinacalcet. *Am J Transplant* 2006;6:2391–2395.
- Serra AL, Schwarz AA, Wick FH, Marti HP, Wuthrich RP. Successful treatment of hypercalcemia with cinacalcet in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1315–1319.
- Kruse A, Eisenberger U, Frey F, Mohaupt M. Effect of cinacalcet cessation in renal transplant recipients with persistent hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:2362–2365.
- Esposito L, Rostaing L, Gennaro I, Mehrenberger M, Durand D, Kamar N. Hypercalciuria induced by a high dose of cinacalcet in a renal-transplant recipient. *Clin Nephrol* 2007;68:245–248.