

# AGENTES CALCIOMIMÉTICOS EN EL TRATAMIENTO DEL HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO Y SECUNDARIO

A.L. NEGRI

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES METABÓLICAS. FACULTAD DE MEDICINA. UNIVERSIDAD DEL SALVADOR. BUENOS AIRES. ARGENTINA

## INTRODUCCIÓN

El hiperparatiroidismo se caracteriza por altos niveles circulantes de hormona paratiroidea (PTH) debido a un incremento en la secreción de esta hormona por una o más de las glándulas paratiroides. Es la segunda endocrinopatía más frecuente estimándose en los Estados Unidos que 28 de cada 100.000 personas desarrollarán este trastorno. Actualmente el único tratamiento del hiperparatiroidismo es la remoción quirúrgica de la glándula(s) afectada(s). El receptor sensor de calcio (RSCa) es un receptor de baja afinidad acoplado a proteína G responsable del sensado del calcio por parte de la glándula paratiroides y consecuentemente de la regulación de la secreción de PTH. Su reciente identificación a nivel de las paratiroides<sup>1</sup> y del túbulo renal<sup>2</sup> y su clonación han permitido tener una mejor comprensión de la regulación normal del metabolismo del calcio y entender un número de trastornos relativamente poco frecuentes del metabolismo mineral<sup>3</sup>. Este descubrimiento también ha permitido desarrollar fármacos que imitan o potencian las acciones del calcio extracelular sobre el RSCa (llamados calciomiméticos) que disminuyen la secreción de PTH sin incrementar el calcio sérico. Los calciomiméticos de última generación son pequeñas moléculas orgánicas que actúan como moduladores alostéricos del RSCa, de las cuales el clorhidrato de cinacalcet se encuentra en su fase inicial de desarrollo clínico y es el objeto de esta revisión

## CARACTERÍSTICAS ESTRUCTURALES Y FUNCIONALES DEL RECEPTOR SENSOR DE CALCIO

El RSCa humano está compuesto de 1.078 aminoácidos<sup>4</sup>. Tiene una gran porción extracelular aminoterminal compuesta de aproximadamente 600 aminoácidos. Los residuos de cisteína presentes en este dominio extracelular participan de la dimerización del receptor, un proceso que también modifica su función<sup>5</sup>. Los iones de calcio extracelular interaccionan con esta porción extracelular para modular la transducción de señal *in vivo*<sup>6</sup>.

La porción media del RSCa está compuesta por aproximadamente 250 aminoácidos con secuencias homologas a los 7 dominios que se expanden en la membrana que caracteriza a la gran superfamilia de receptores acoplados a proteínas G<sup>1,4</sup>. Finalmente posee una porción intracelular carboxilo terminal de más de 200 aminoácidos que contiene secuencias de consenso que representan sitios separados de fosforilación para la proteinkinasa C y A<sup>1,4</sup>. La fosforilación del dominio intracelular del RSCa por la proteinkinasa C disminuye la actividad del receptor<sup>7</sup>.

Una característica única de este receptor en comparación con otros receptores hormonales, que son activados a concentraciones muy pequeñas (nanomolares) del agonista, es que el RSCa es sensible a cambios relativamente pequeños del calcio iónico extracelular existiendo altas concentraciones de este ion en el mismo (por encima de 1 milimolar). El RSCa es un receptor acoplado a proteína G que como consecuencia de su activación estimula una fosfolipasa C, que da como resultado un incremento en los niveles de inositol 1,3,5-trifosfato, que a su vez eleva el calcio citosólico movilizándolo de varios sitios in-

tracelulares<sup>8</sup>. La activación del RSCa también inhibe la acumulación de monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) estimulado hormonalmente<sup>8</sup>. Otra característica del RSCa es su falta de especificidad, pudiendo ser activado por otros cationes divalentes, como el magnesio, por cationes trivalentes como el gadolinio y el lantano y por compuestos policatiónicos como la neomicina y la espermidina. Finalmente, como ya mencionamos anteriormente, otra característica del RSCa que puede complicar su farmacología es su habilidad de producir dimerización, y en esta configuración acoplar efectivamente los mecanismos de señalización transmembrana.

## AGENTES CALCIOMIMÉTICOS: CLORHIDRATO DE CINECALCET (AMG 073)

Los ligandos que imitan o potencian las acciones del calcio extracelular a nivel del RSCa han sido denominados calciomiméticos. Existen dos clases de calciomiméticos que se distinguen por sus mecanismos de acción<sup>9</sup>.

Los calciomiméticos tipo I son agonistas completos del RSCa e incluyen a su ligando natural, el calcio extracelular, y una variedad de otros policationes orgánicos e inorgánicos. Los calciomiméticos de tipo I verdaderamente imitan al calcio extracelular y actúan inhibiendo la secreción de PTH en ausencia nominal de calcio extracelular. Este grupo de calciomiméticos incluye a cationes inorgánicos, polianiones, aminoglucósidos y aminoácidos polibásicos y péptidos. Probablemente los calciomiméticos tipo I policatiónicos difieren en su habilidad para promover la dimerización del RSCa y esto se refleja en sus diferentes potencias. Existe una correlación aunque no perfecta entre las potencias de

Correspondencia: A.L. Negri.  
 Instituto de Investigaciones Metabólicas.  
 Libertad, 836, 1.º piso.  
 Buenos Aires 1012 Argentina.  
 Correo electrónico: secger@idim.com.ar

los calciomiméticos tipo I y su carga positiva neta. Consistente con su mecanismo de acción, los calciomiméticos tipo I actúan a nivel de la porción extracelular del RSCa. En contraste los calciomiméticos tipo II se comportan como moduladores alostéricos positivos e incrementan la sensibilidad del RSCa a la activación por parte del calcio extracelular actuando a nivel de la porción transmembrana del mismo. Estos compuestos no afectan la secreción de PTH en ausencia de calcio extracelular. Desplazan la curva de concentración respuesta al calcio extracelular hacia la izquierda sin alterar la respuesta máxima. Los calciomiméticos de tipo II son pequeños compuestos orgánicos que carecen de un alto grado de carga positiva. De éstos las fenilalquilaminas que contienen un nitrógeno básico son los mejor caracterizados (fig. 1).

Los calciomiméticos de tipo fenilalquilaminas, como el NPS R-467 y el NPS R-568, son potentes y selectivos moduladores alostéricos del RSCa<sup>10</sup> y son biodisponibles oralmente. Como muchas moléculas pequeñas que actúan sobre receptores acoplados a proteínas G, las fenilalquilaminas tienen estereoselectividad, de manera que el enantiómero R es por lo menos 10 veces más potente que el enantiómero S. El primer calciomimético en ser desarrollado fue el NPS R-568<sup>11</sup>. Si bien tenía una razonable potencia sobre el RSCa, carecía de efecto sobre otras proteínas G cuando se evaluó en condiciones similares. La administración del calciomimético NPS-568 por sonda nasogástrica a ratas con función renal y paratiroidea normal redujo los niveles de PTH dentro de los 15 minutos en una forma dosis dependiente, retornando luego a los niveles basales<sup>12</sup>. Dosis mayores produjeron reducciones más prolongadas en las concentraciones de PTH sérica. La disminución de la PTH sérica fue seguida por reducciones en la concentración del calcio sérico. La longitud de tiempo en que la PTH sérica permaneció por debajo del valor basal, como la duración de la hipocalcemia después de la administración del NPS-586, se incrementó progresivamente con el aumento en la dosis del fármaco<sup>12</sup>.

A pesar de que fue efectivo en estudios iniciales en seres humanos, el NPS-568 no se siguió desarrollando dado que tenía una

farmacocinética inadecuada por su alta variabilidad<sup>13</sup> y a que tenía interacciones con otros fármacos. Así se comenzó a estudiar otro calciomimético de tipo fenilalquilamina llamado AMG 073 (clorhidrato de cinacalcet) de mejor biodisponibilidad luego de su administración oral y de mejor perfil farmacocinético.

### ESTUDIOS CLÍNICOS CON CINECALCET EN HIPERPARATIROIDISMO PRIMARIO

La seguridad y eficacia de cinacalcet en el tratamiento del hiperparatiroidismo (HPT) primario ha sido demostrado en varios estudios clínicos.

En un estudio clínico piloto, Shoback et al<sup>13</sup> evaluaron la eficacia y seguridad de cinacalcet en 22 pacientes con HPT primario que fueron tratados con 30 (n:5), 40 (n:6), o 50 (n:5) mg de cinacalcet o placebo (n:6) dos veces durante 15 días. La PTH basal fue de 102 pg/ml y la calcemia basal de 10,6 mg/dl. Entre las 2 y 4 horas de la administración del fármaco, la PTH bajó un 45% y sólo un 2% en el grupo placebo. Los efectos adversos fueron leves, infrecuentes y primariamente relacionados con bajo calcio sérico total.

En un segundo estudio prospectivo doble ciego a 5 semanas, Shoback et al<sup>15</sup> randomizaron 10 pacientes con HPT primario a recibir dosis orales de 65 mg de cinacalcet dos veces por día (6 pacientes) o placebo (4 pacientes) durante 4 semanas y luego los siguieron una semana más sin tratamiento. Al inicio los pacientes tenían calcio sérico superior a 11 mg/dl. Todos menos uno (83%) de los pacientes tratados con cinacalcet experimentaron reducción del calcio sérico al rango normal ( $\leq 10,3$  mg%), comparado con 1 de 4 de los tratados con placebo (25%). El calcio

sérico retornó a los niveles previos al tratamiento durante la semana de suspensión del fármaco. La reducción máxima de la PTHi con respecto a la basal fue de aproximadamente un 39% entre las 2 a 4 horas de la administración del cinacalcet. A los 28 días la PTHi promedio se había reducido en  $14,5\% \pm 7,6\%$  en el grupo con cinacalcet y se había incrementado en  $10,6\% \pm 7,5\%$  en el grupo placebo. El cinacalcet fue bien tolerado.

Peacock et al<sup>16</sup> efectuaron un estudio prospectivo doble ciego de 24 semanas de duración en el que 78 pacientes con HPT primario con niveles de calcio sérico  $> a 10,3$  y  $\leq 12,5$  mg/dl fueron randomizados a recibir dos veces por día 30 mg de cinacalcet o placebo. Las dosis fueron tituladas hasta 50 mg dos veces por día hasta alcanzar niveles de calcio sérico en el rango normal. Luego fueron tratados con una dosis fija durante 12 semanas (fase de mantenimiento). El 88% de los pacientes experimentaron una reducción del calcio sérico predosis de por lo menos 0,5 mg/dl y el calcio promedio predosis fue de  $\leq 10,3$  mg/dl a lo largo del período de mantenimiento comparado con sólo el 5% de los pacientes con placebo. Se observaron reducciones máximas de alrededor del 50% en la PTHi a las 2-4 horas de recibir cinacalcet. Las reducciones promedio de la PTHi a las 12 horas de la administración del fármaco durante el período de mantenimiento fueron del  $7,6\% \pm 22,9\%$ , mientras que el grupo placebo tuvo un incremento de la PTHi del  $7,7\% \pm 26,6\%$  ( $p = 0,009$ ). No hubo diferencias entre ambos grupos en el cambio con respecto al basal en la relación Ca/creatinina de 24 horas. Peacock et al<sup>17</sup> evaluaron los mismos pacientes pero con 54 semanas de seguimiento (40 de mantenimiento): 90% de los pacientes permanecieron con la dosis de 30 mg dos veces por día y el resto requirió 40 mg dos veces por día. El cine-

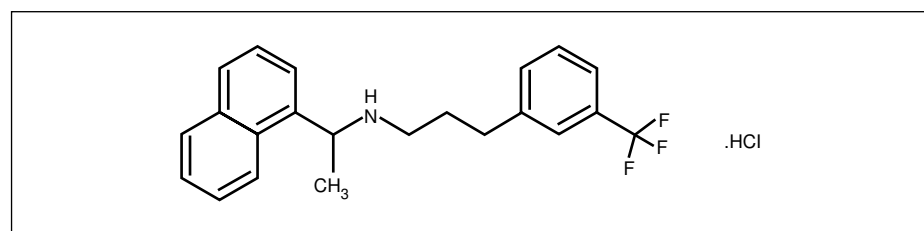


Fig. 1. Estructura del clorhidrato de cinacalcet.

calcet redujo en forma significativa el calcio sérico y la PTHi sin cambiar la relación calcio urinario/creatinina comparado con placebo a lo largo del año de tratamiento. El cinacalcet incrementó significativamente la fosfata alcalina ósea y los N-telopéptidos séricos comparado con el placebo. A las 52 semanas, el cinacalcet redujo la PTHi en un  $11,4\% \pm 17\%$  mientras que no se modificó en el grupo placebo.

## ESTUDIOS CLÍNICOS CON CINECALCET EN HIPERPARATIROIDISMO SECUNDARIO

Los resultados de estudios de fase II con cinacalcet también han mostrado ser prometedores en hiperparatiroidismo secundario a insuficiencia renal crónica.

Coburn et al<sup>18</sup> efectuaron un estudio multicéntrico randomizado, doble ciego controlado con placebo en pacientes hemodializados con hiperparatiroidismo secundario a los cuales administraron 6 dosis simples secuenciales (5, 10, 25, 50, 75 y 100 mg) de cinacalcet o placebo. Las dosis de 25, 50, 75 y 100 mg causaron una reducción dosis dependiente en los niveles de PTHi plasmática, con una reducción máxima observada entre las 2 y las 4 horas de su administración seguida de una lenta recuperación de los niveles de PTHi pero sin llegar a los valores basales a las 24 horas. Las dosis simples de 75 y 100 mg redujeron los niveles de calcio plasmático en un  $8,3\%$  y  $9,4\%$  respectivamente.

En otro estudio Goodman et al<sup>18</sup> evaluaron la respuesta a dosis simples y a dosis múltiples durante 8 días consecutivos del cinacalcet en pacientes hemodializados con valores plasmáticos de PTHi entre 250-1.500 pg/ml. En el estudio de dosis simples los pacientes recibieron dosis de 5, 10, 25, 50, 75 y 100 mg. Los valores de PTH se redujeron con las dosis de 25 a 100 mg, obteniéndose los mayores porcentajes de reducción entre las 2 y las 4 horas. Los valores de PTH permanecieron por debajo de los valores pretratamiento durante 24 horas en los pacientes que recibieron 25, 50 y 100 mg. En el estudio de dosis múltiples los pacien-

tes fueron asignados a dosis de 10, 25 y 50 mg de cinacalcet o placebo. A tres de los pacientes inicialmente asignados a la dosis de 50 mg, se les tuvo que reducir la dosis a 25 mg, en un caso por desarrollar náuseas y en los otros dos por presentar calcemias inferiores a  $8 \text{ mg}\%$ . Durante el primer día de tratamiento, las dosis de 25 y 50 mg se asociaron a reducciones en la PTH en promedio del  $39,6\% \pm 33,1\%$  y  $44,5\% \pm 30,8\%$  respectivamente a las 2 horas de la administración del fármaco. La disminución en los niveles de PTH con respecto a los valores basales a los 8 días de tratamiento fue del  $28\% \pm 17\%$  en el grupo de 25 mg, del  $27\% \pm 34\%$  en el grupo del 50 mg y del  $34\% \pm 39\%$  en el grupo 50/25 mg. El calcio sérico también disminuyó un  $5\%$  a  $10\%$  con respecto a los niveles pretratamiento en los pacientes a los que se les administró la dosis de 50 mg durante 8 días. Al octavo día los grupos que recibieron cinacalcet redujeron los niveles de fósforo sérico y producto calcio fósforo con respecto al basal.

Lindberg et al<sup>20</sup> efectuaron otro estudio randomizado doble ciego controlado con placebo de incremento progresivo de las dosis (de 10 a 50 mg por día), con incrementos secuenciales de las mismas cada 3 semanas durante 12 semanas basados en la respuesta de la PTHi plasmática y en el perfil de seguridad (referido a desarrollo de hipocalcemia y efectos adversos). La dosis final de cinacalcet se mantenía luego por 6 semanas. Los 72 pacientes reclutados en este estudio continuaron con su tratamiento concomitante de quelantes de fósforo y vitamina D. Durante el período de mantenimiento hubo una disminución promedio del  $26\%$  en los niveles plasmáticos de PTH comparado con los valores basales mientras que se incrementó en un  $22\%$  en el grupo placebo. Al finalizar el período de mantenimiento el producto calcio fósforo se había reducido un  $16,9\%$  con respecto al basal mientras que se había incrementado un  $11,4\%$  en el grupo placebo. Los niveles de calcio sérico se redujeron en un  $3,3\%$  con respecto al basal y 3 de 38 pacientes tratados con cinacalcet desarrollaron hipocalcemia transitoria asintomática.

Debido al buen perfil de seguridad demostrado por el fármaco en el estudio an-

terior, Quarles et al<sup>21</sup> repitieron el estudio pero administrando dosis progresivamente crecientes hasta alcanzar los  $100 \text{ mg}/\text{día}$  en 71 pacientes en hemodiálisis. Partiendo de PTHi basales de alrededor de  $600 \text{ pg}/\text{ml}$ , los 36 pacientes tratados con cinacalcet redujeron sus niveles en un  $36\%$  con respecto al basal en la fase de mantenimiento, mientras que el grupo placebo la incrementó en un  $3\%$ .

Recientemente se presentó un análisis combinado de tres estudios de fase II de administración de dosis crecientes de este nuevo calciomimético<sup>22</sup>. Los tres estudios partían de una dosis inicial de 20 mg de cinacalcet. Los incrementos secuenciales en la dosis podían producirse cada 3 semanas durante 12 semanas basados en la respuesta de la PTH y del perfil de seguridad. En el estudio europeo /australiano la dosis máxima a alcanzar era de 50 mg al igual que el estudio norteamericano /canadiense. El tercer estudio norteamericano permitía llegar hasta 100 mg. Se incluyeron en total 215 pacientes de los cuales 74 recibieron placebo y 141 cinacalcet. Para ingresar en los estudios los pacientes debían tener más de  $300 \text{ pg}/\text{ml}$  de PTH, calcio total mayor de  $8,8$  y menor de  $11 \text{ mg}/\text{dl}$  con producto Ca/P menor de 70 y una dosis estable de vitamina D durante 21 días precediendo el inicio del estudio. Comparado con el placebo, el cinacalcet redujo la PTH y el producto calcio fósforo en forma consistente a lo largo de las 12 semanas en los tres estudios. La PTH promedio se redujo en un  $20\%$  a  $33\%$  en los grupos con cinacalcet y se incrementó en un  $16\%$  en los grupos placebo. EL  $83\%$  de los pacientes tratados con cinacalcet tuvieron reducciones iguales o mayores al  $30\%$  en algún momento de las 12 semanas de estos estudios. El producto calcio fósforo disminuyó en el grupo cinacalcet en un  $7,1\%$  y se incrementó en el grupo placebo en un  $14\%$ .

## PERSPECTIVAS FUTURAS

Los estudios clínicos anteriormente mencionados demuestran que agentes calciomiméticos como el clorhidrato de cinacalcet reducen efectivamente los niveles plasmáticos de PTHi en pacientes con hiperparatiroidismo primario y secundario

de distinto grado de intensidad con un perfil adecuado de seguridad. Si bien estos agentes reducen los niveles de calcio sérico, esto no parece representar un problema clínico para su administración. Es más, a pesar de los menores niveles de calcio sérico siempre hubo una consistente supresión de los niveles de parathormona. Por lo tanto los agentes calciomiméticos se agregarán en el futuro al arsenal terapéutico para el tratamiento no quirúrgico del hiperparatiroidismo primario y del secundario a la insuficiencia renal crónica<sup>23</sup>.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, Lombardi M, Butters R, Kijor O, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature* 1993;366:575-80.
2. Riccardi D, Hall AE, Chatiopadhyay N, Zu JZ, Brown EM, Hebert SC. Localization of extracellular Ca<sup>2+</sup>/polyvalent cation-sensing protein in rat kidney. *Am J Physiol* 1998; 274:F611-22.
3. Pollak MR, Brown EM, Chou YH, Hebert SC, Marx SJ, Steinmann B, et al. Mutations in the human Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor gene cause familial hypocalciuric hypercalcemia and neonatal severe-hyperparathyroidism. *Cell* 1993;75: 1297-303.
4. Garret JE, Capuano IV, Hammerland LG, Hung BC, Brown EM, Herbert SC, et al. Molecular cloning and functional expression of human parathyroid calcium receptor cDNAs. *J Biol Chem* 1995;270:12919-25.
5. Pace AJ, Gama L, Breitwieser GE. Dimerization of the calcium-sensing receptor occurs within the extracellular domain and is eliminated by Cys – Ser mutations at Cys101 and Cys 236. *J Biol Chem* 1999;274:11629-34.
6. Brauner-Osborne H, Jensen AA, Sheppard PO, O'Hara P, Krosgaard-Larsen P. The agonist-binding domain of the calcium-sensing receptor is located to the amino-terminal domain. *J Biol Chem* 1999;274:18382-6.
7. Bai M, Trivedi S, Lane CR, Yang Y, Quinn SJ, Brown EM. Protein Kinase C phosphorylation of threonine at position 888 in Ca<sup>2+</sup>-sensing receptor (CaR) inhibits coupling to Ca<sup>2+</sup> store release. *J Biol Chem* 1998;273:21267-75.
8. Brown EM, MacLeod RJ. Extracellular calcium sensing and extracellular calcium signaling. *Physiol Rev* 2001;81:239-97.
9. Nemeth EF, Fox J. Calcimimetic compounds: a direct approach to controlling plasma levels of parathyroid hormone in hyperparathyroidism. *TEM* 1999;10(2):66-75.
10. Hammerlansd LG, Garret JE, Hung BCP, Levinthal C, Nemeth EF. Allosteric activation of the Ca<sup>2+</sup> receptor expressed in *Xenopus laevis* oocytes by NPS 467 and NPS 568. *Mol Pharmacol* 1998;53:1083-8.
11. Silverberg SJ, Bone HG, Marriot PB, Locker FG, Thys-Jacobs S, Dziem G, et al. Short-term inhibition of parathyroid hormone secretion by a calcium-receptor agonist in patients with primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1997;337:1506-10.
12. Fox J, Lowe SH, Petty BA, Nemeth EF. NPS R-568: A type II calcimimetic compound that acts on parathyroid cell calcium receptor of rats to reduce levels of parathyroid hormone and calcium. *J Pharmacol Exp Ther* 1999;290: 473-9.
13. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000;58:436-45.
14. Shoback DM, Bilezikian J, Binder TA, Graves T, Turner SA, Peacock M. Calcimimetic AMG 073 normalizes total serum calcium in patients with primary hyperparathyroidism 22<sup>nd</sup> Annu Meet Am Soc Bone Miner Res (ASBMR) (sept 22-26, Toronto) 2000, Abst F116.
15. Shoback DM, Firek AF, Mims RB, Binder TA, Graves T, Turner SA, Peacock M. An evaluation of the calcimimetic AMG 073 in patients with hypercalcemia and primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1): Abst SA462.
16. Peacock M, Shoback DM, Greth WE, Binder TA, Graves T, Brenner RM, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces serum calcium (Ca) in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). *J Bone Miner Res* 2001;16 (Suppl 1): Abst 1106.
17. Peacock M, Bilezikian JP, Turner SA, Guo MD, McCary LC, Koenig KG, Shoback DM. Long-term treatment with the calcimimetic AMG 073 in patients with primary hyperparathyroidism (PHPT). 84<sup>th</sup> Annu Meet Endocr Soc (June 19-22 San Francisco) 2002, Abst OR 21-1.
18. Coburn JW, Barri YM, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, Goodman WG. Single doses of the calcimimetic AMG 073 reduce parathyroid hormone levels in a dose dependent manner in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:573A.
19. Goodman WG, Hladik AG, Turner SA, Blaisdell PW, Goodkin DA, Liu W, et al. The calcimimetic agent AMG 073 lowers plasma parathyroid hormone levels in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1017-24.
20. Lindberg JS, Moe SM, Goodman WG, Coburn JW, Turner SA, Blaisdell PW. The calcimimetic AMG 073 reduce parathyroid hormone, phosphorus and calcium x phosphorus product in patients with ESRD and secondary hyperparathyroidism. *J Am Soc Nephrol* 2000;11: 578A.
21. Quarles LD, Sherrard DJ, Adler S, Rosansky SJ, McCary LC, Brenner RM, et al. The calcimimetic AMG 073 reduces PTH and CaP in patients with secondary hyperparathyroidism (SHPT). *J Am Soc Nephrol* 2001;12: 773A.
22. Druke T, Cunningham J, Goodman WG, Horl WH, Braun J, Chen M-G, et al. Short term treatment of secondary hyperparathyroidism (HPT) with the calcimimetic agent AMG 073. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12:764A.
23. Cohen A, Silverberg SJ. Calcimimetic: Therapeutic potential in hyperparathyroidism. *Curr Op Pharmacol* 2002;2:734-9.