

Therapieoptimierung durch Orientierung an Langzeitergebnissen am Beispiel der Cystinose

Dieter Weitzel, Heike Holla, Katharina Hohenfellner, Cystinose-Sprechstunde RoMed Klinikum Rosenheim

Problematik:

- Cysteamin ist die einzige kausale Therapie bei Cystinose
- Die Hälfte der Cysteamin-Dosierungen liegt unterhalb der Empfehlungen.
- Wie prüft man die Effizienz der Dosierung?

Prüfung der Effizienz

- Höhe des Cystin-Spiegels
- Höhe der akkumulierten Dosis
- Normales Wachstum
- Normale Nierenentwicklung
- Normale Schilddrüsenentwicklung

Methode: Visualisierung des Verlaufs bei 56

Patienten (4417 Vorstellungstermine):

- Klinik: Größe, Gewicht, Körperoberfläche
- Labor: Cystin-Spiegel, Cystatin-C-GFR, fT4 TSH
- Sonographie: Parenchym-Größen-Quotient beider Seiten
- Cysteamin mg/ KO, Wachstumshormon mg, Thyroxin µg/ kg

Fragestellung

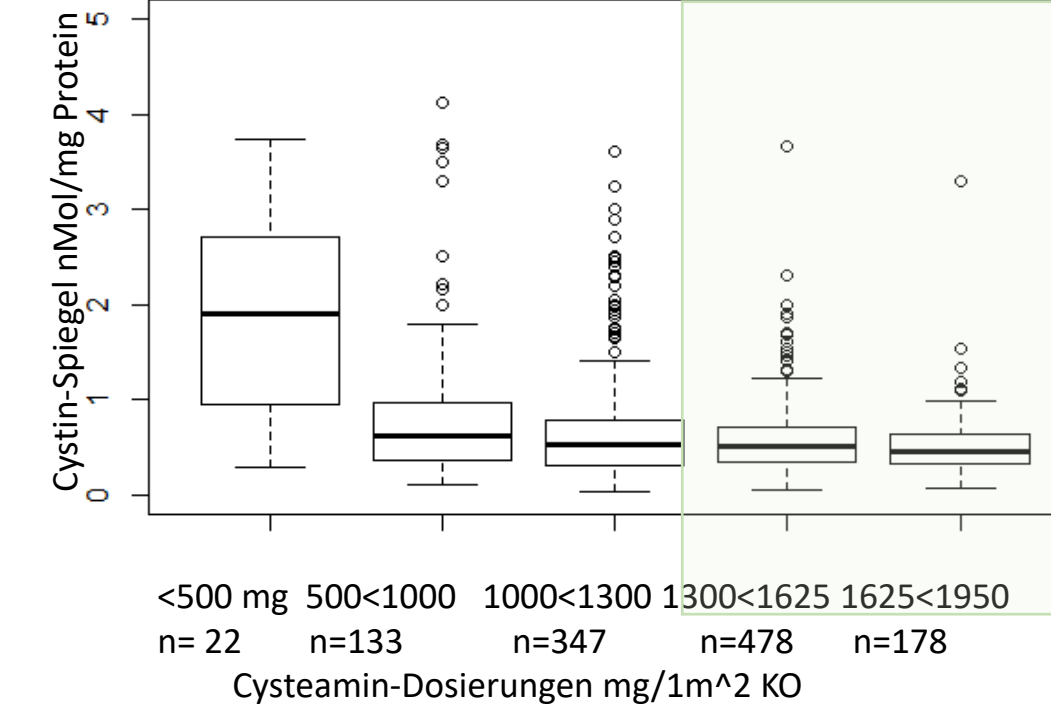
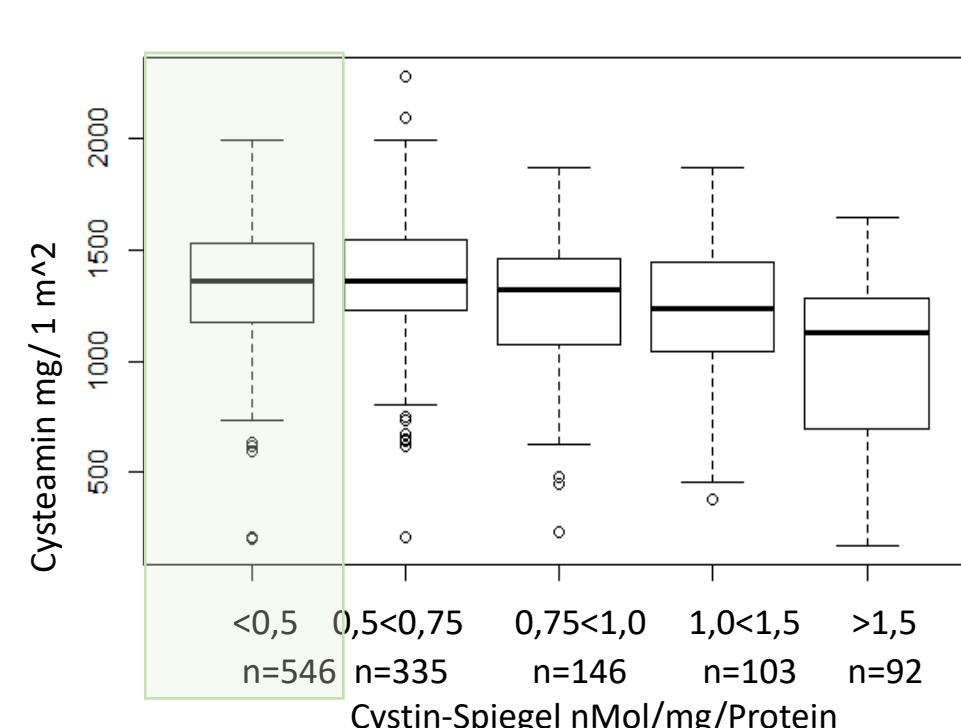
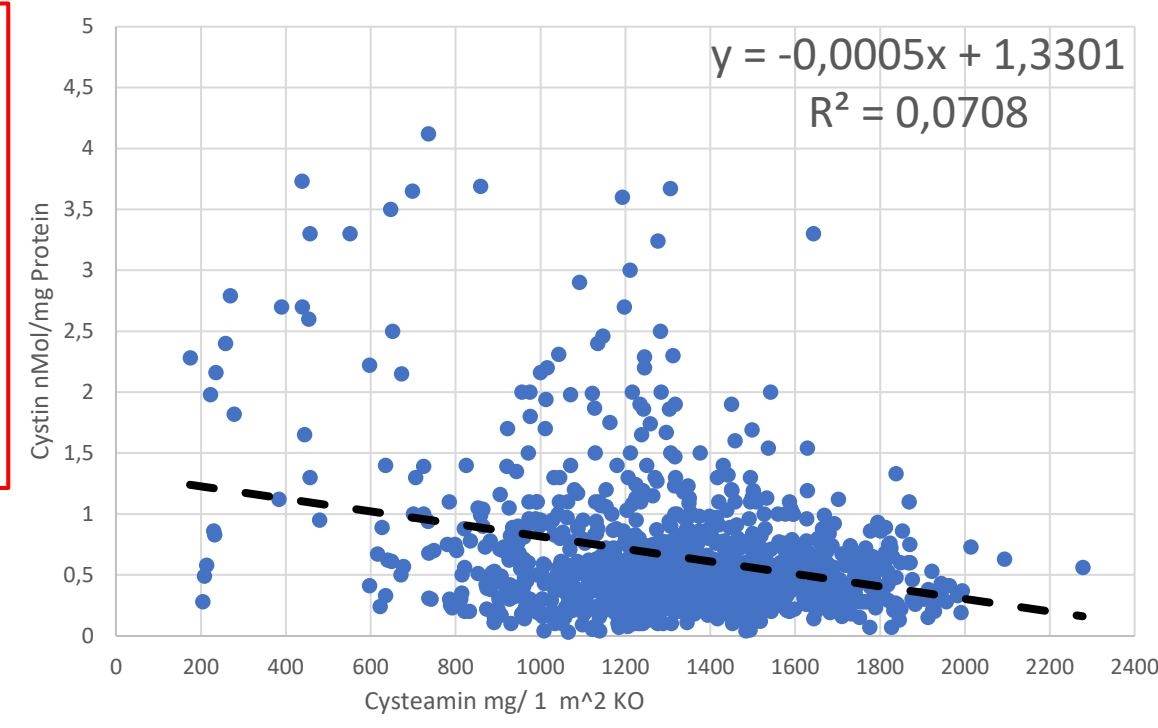
Plot von 1158 Cystin-Spiegel und Cysteamin-Dosen

Boxplot Cystin-Spiegel-Gruppen und Cysteamin Dosen

Boxplot Cysteamin-Gruppen und Cystin-Spiegel

Ergebnis

Kann man vom Cystin Spiegel auf die Cysteamin-Dosis schließen?



Der Cystin Spiegel bestätigt die Cysteamin-Einnahme, erlaubt aber keinen Rückschluss auf die Cysteamin Dosis, er eignet sich daher auch nicht als Grundlage für eine Dosis-Empfehlung.

Hypothese: Eine zu geringe Dosis im Verlauf (akkumulierte Dosis) erhöht den Cystingehalt in den Zellen und wird damit pathogen.

Berechnung:

Tagesdosis

= Cysteamin * mg/1 m² KO

Akkumulierte Tagesdosen

= Tagesdosis * Behandlungstage

Mittlere Cysteamin-Dosis / Behandlungstag

= Akkumulierte Tagesdosis / Behandlungstage

Mittlere Cysteamin-Dosis / Lebenstag

= akkumulierte Tagesdosen / Lebenstage

Filter

Größe der Jungen

Größe der Mädchen

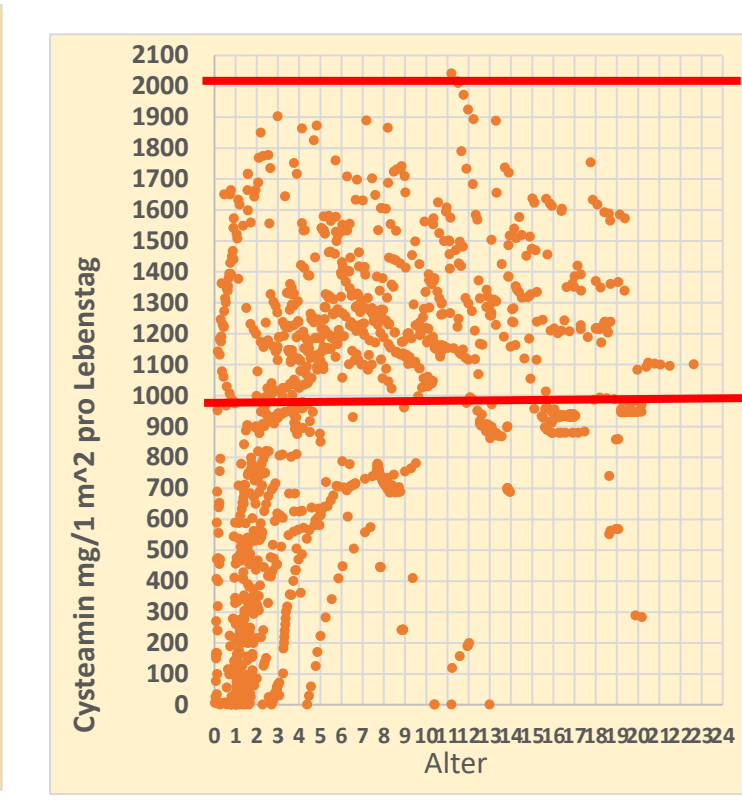
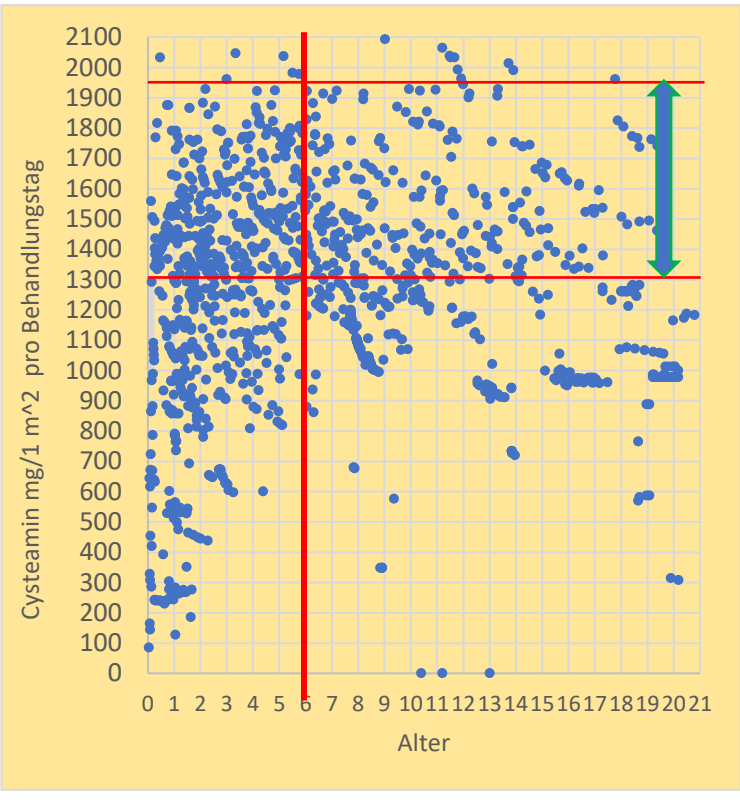
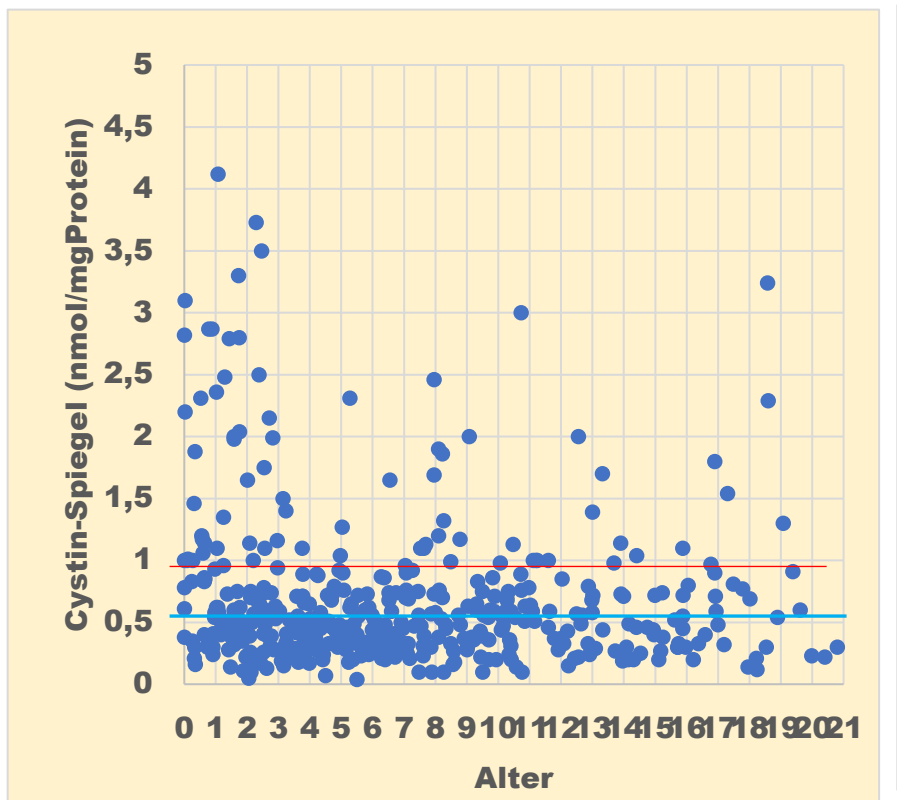
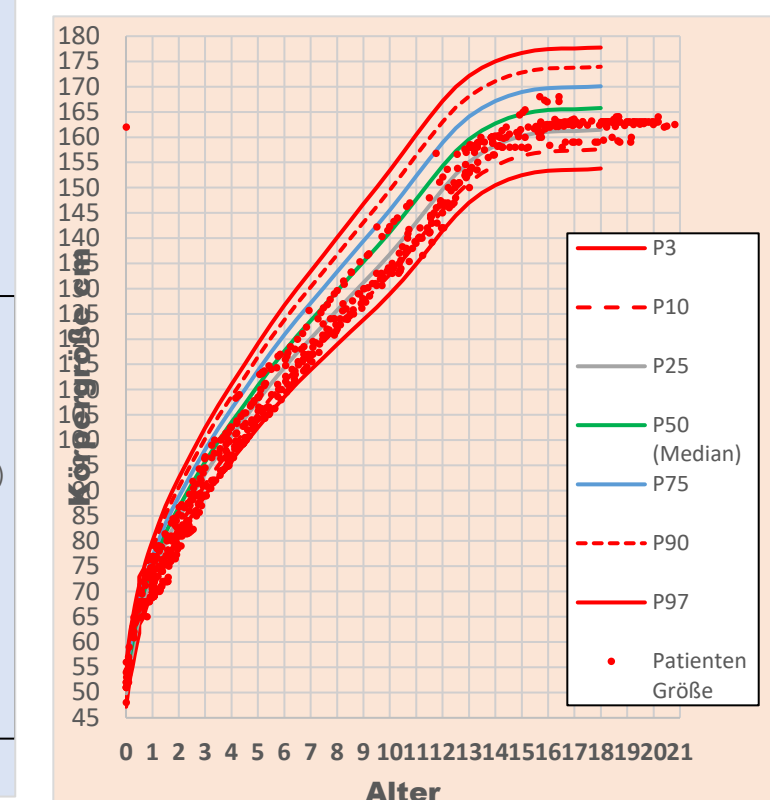
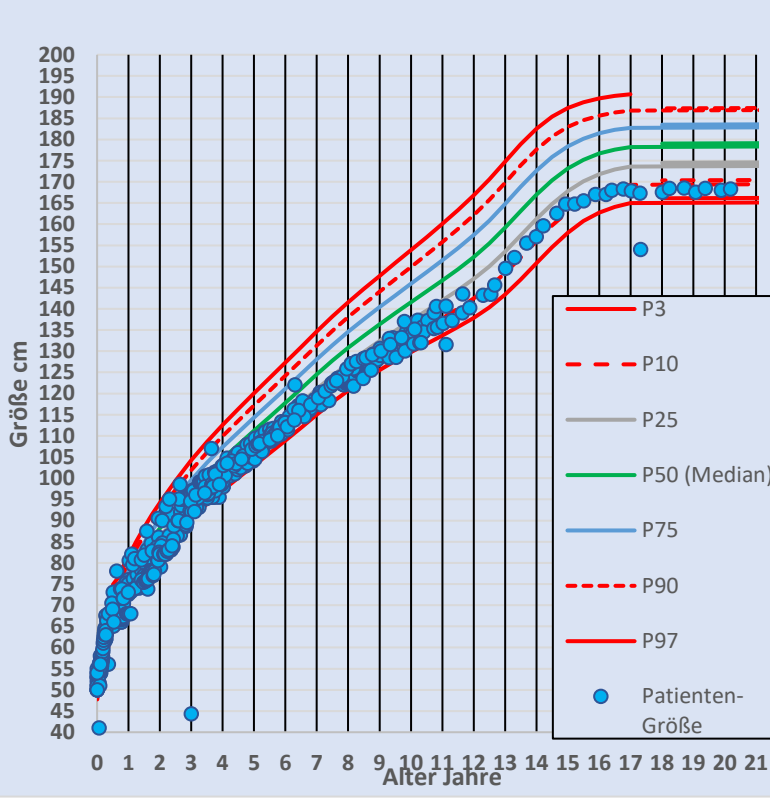
Cystin-Spiegel nMol / mg Protein

Mittlere Cysteamin Dosis mg / 1m² pro Behandlungstag

Mittlere Cysteamin Dosis mg / 1m² pro Lebenstag

Ergebnisse

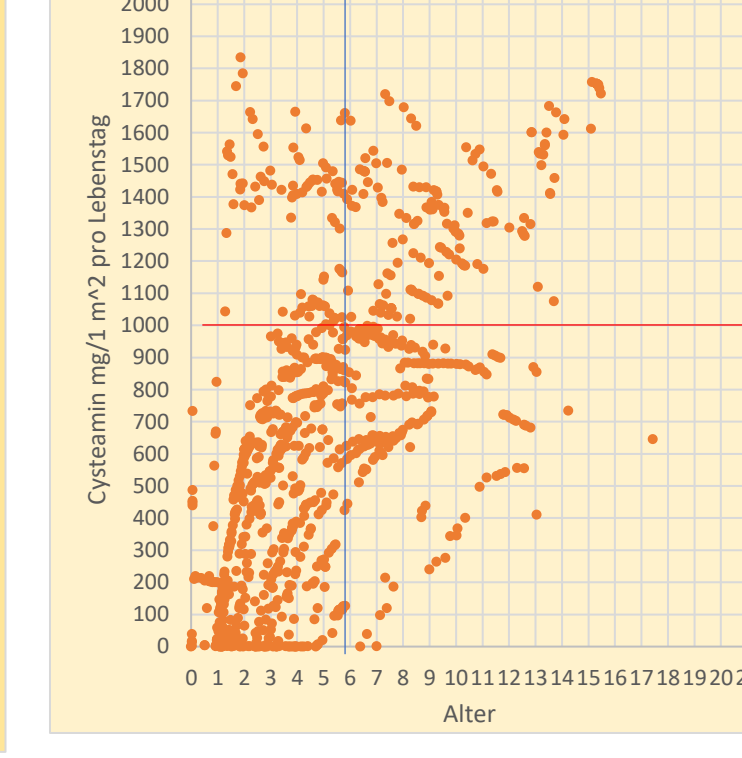
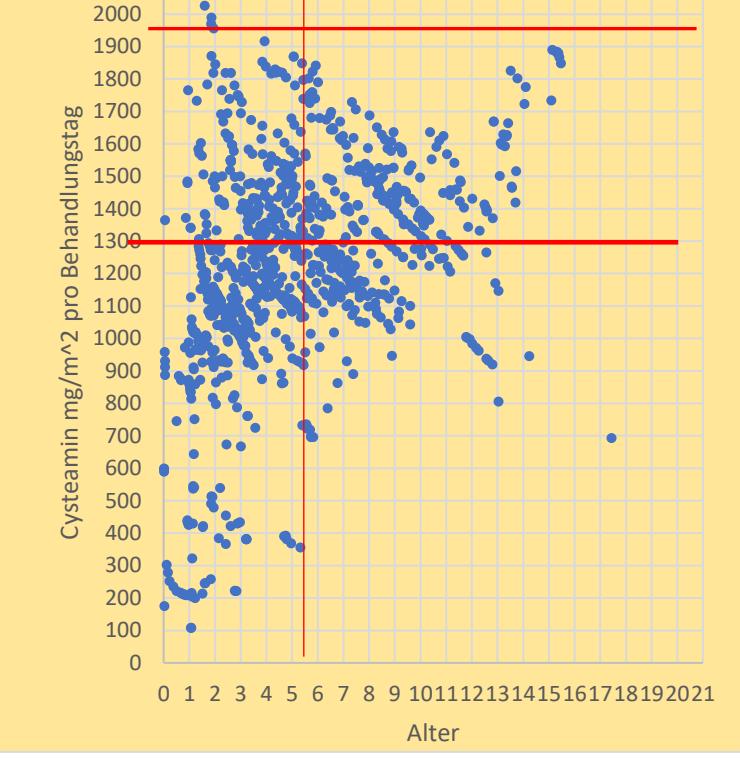
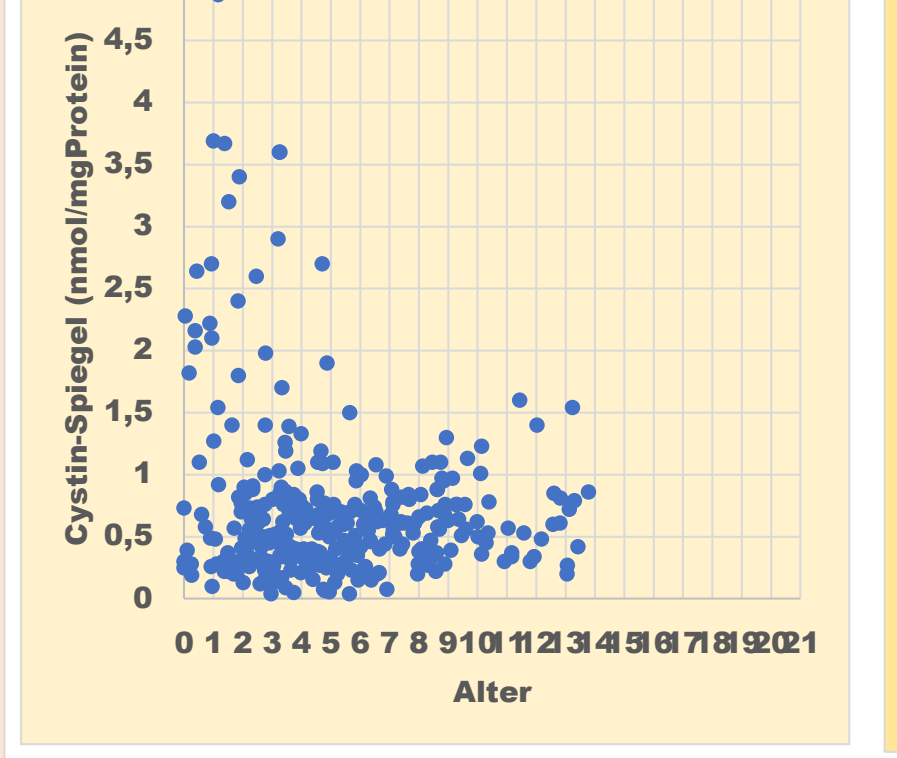
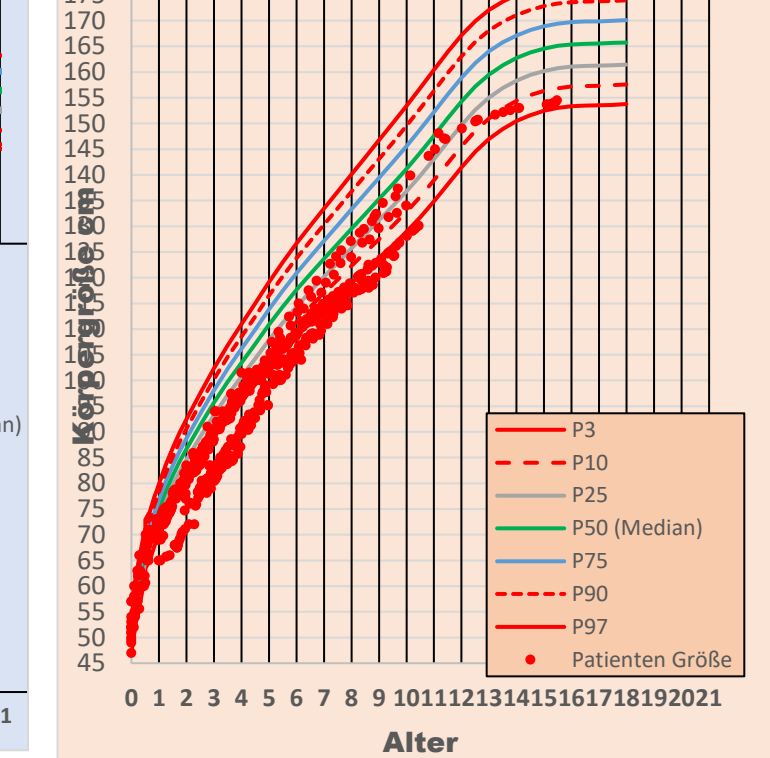
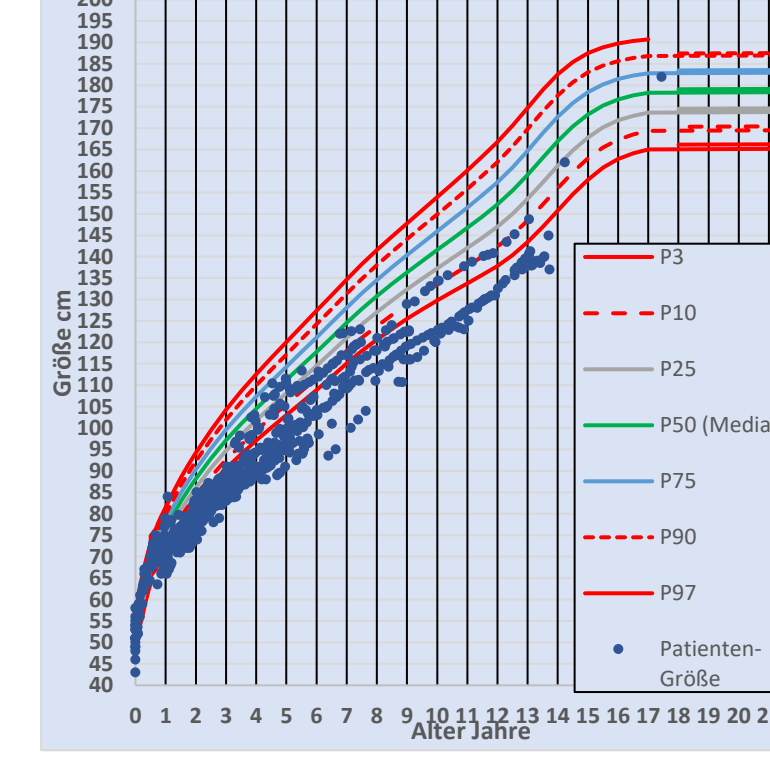
Patienten ohne Wachstumshormon n=26



Normales Wachstum:

- wenn mittlere Cysteamin Dosis 1 m² pro Behandlungstag bereits im Kleinkindesalter im empfohlenen Bereich
- wenn mittlere Cysteamin-Dosis pro Lebenstag bereits im Kleinkindesalter überwiegend oberhalb von 1000 mg/1 m² pro Lebenstag

Patienten vor Wachstumshormon n=30

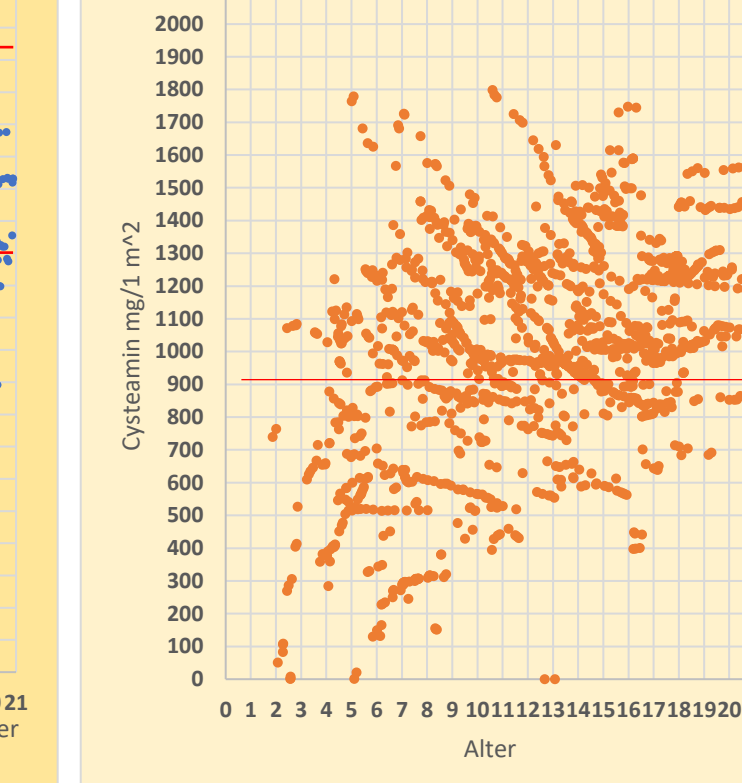
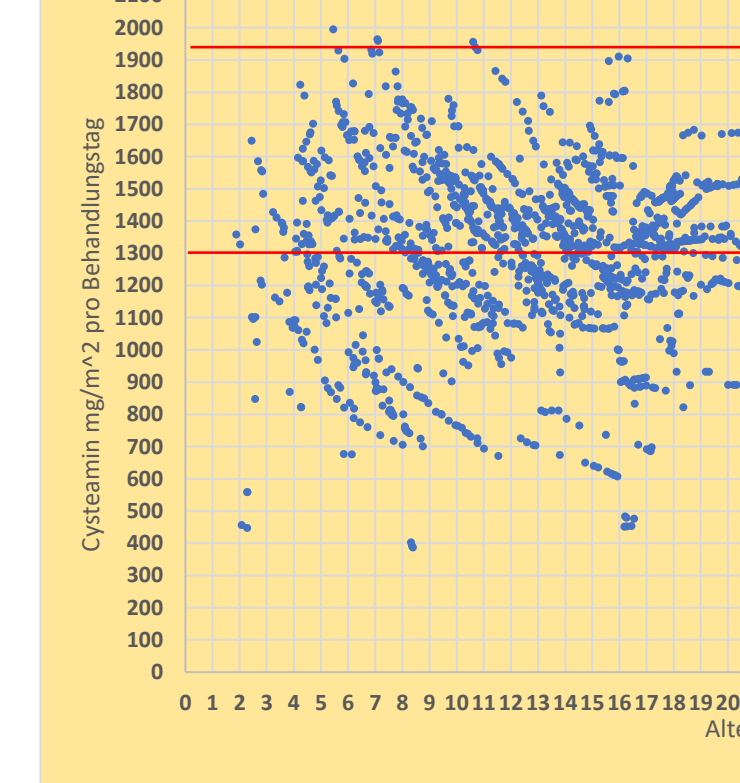
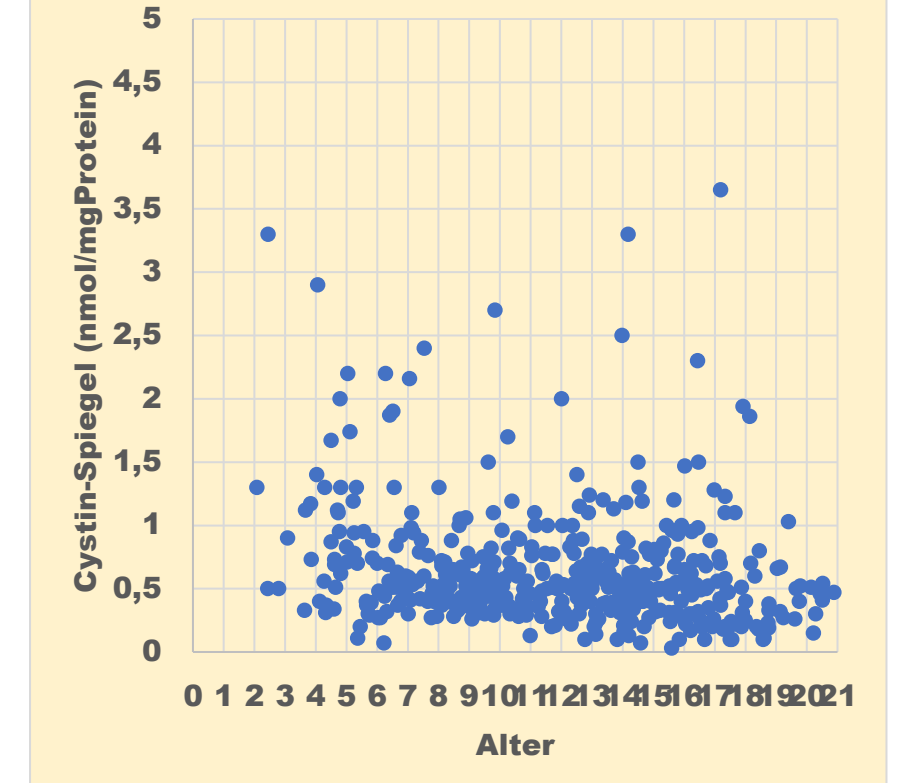
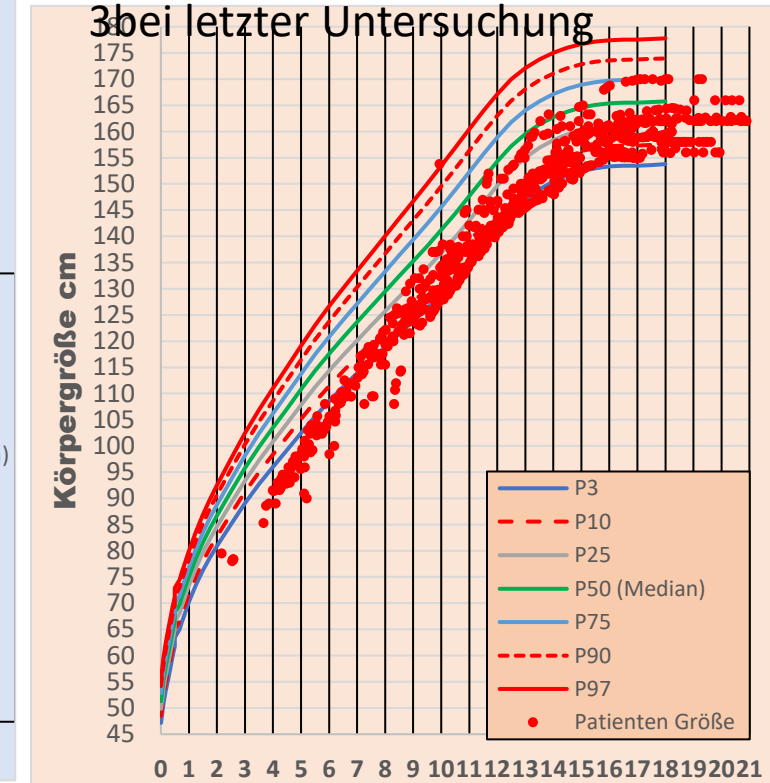
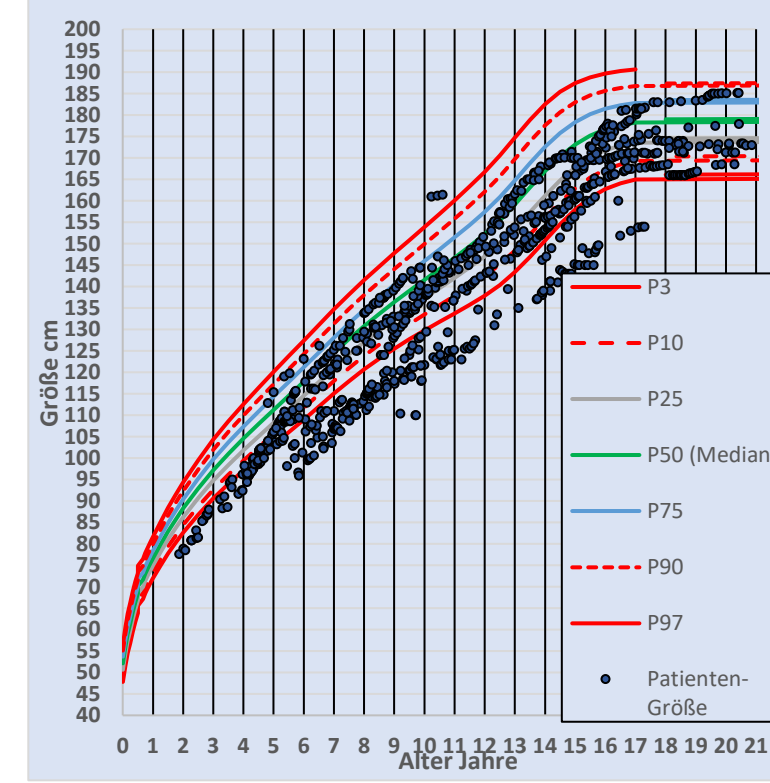


Wachstumsverzögerung:

- wenn Therapie-Beginn erst im Kleinkindesalter
- wenn Dosis weniger häufig im empfohlenen Bereich
- wenn Mehrzahl der Dosen pro Lebenstag bis zum 6. Lebensjahr unterhalb 1000mg/m²

Cystin-Spiegel unterscheiden sich kaum bei normalem und verzögertem Wachstum

Patienten mit Wachstumshormon n=30



Normalisierung des Wachstums

- durch Hormontherapie

Defizit der akkumulierten Cysteamin Dosen bleibt

- Offene Frage: Höhe des in den Zellen verbleibenden Cystins. Prognostische Bedeutung unklar.

Filter

Parenchymflächen-Größen-Quotient

Cystatin-C-Clearance ml / min

Cystin-Spiegel nMol / mg Protein

Cysteamin-Dosis pro Behandlungstag

Cysteamin-Dosis pro Lebenstag

Ergebnisse

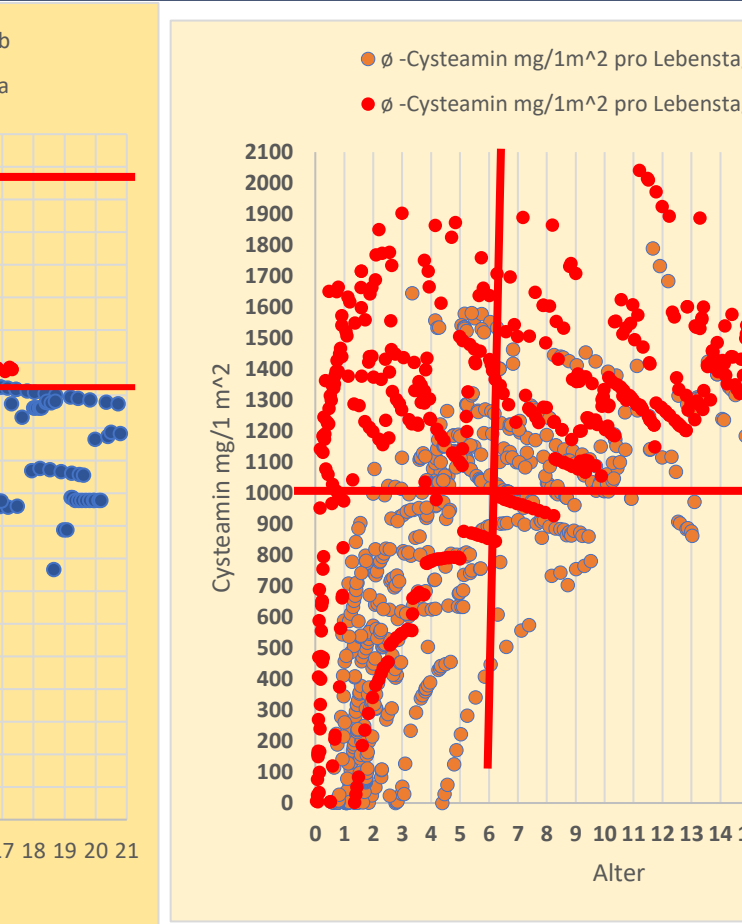
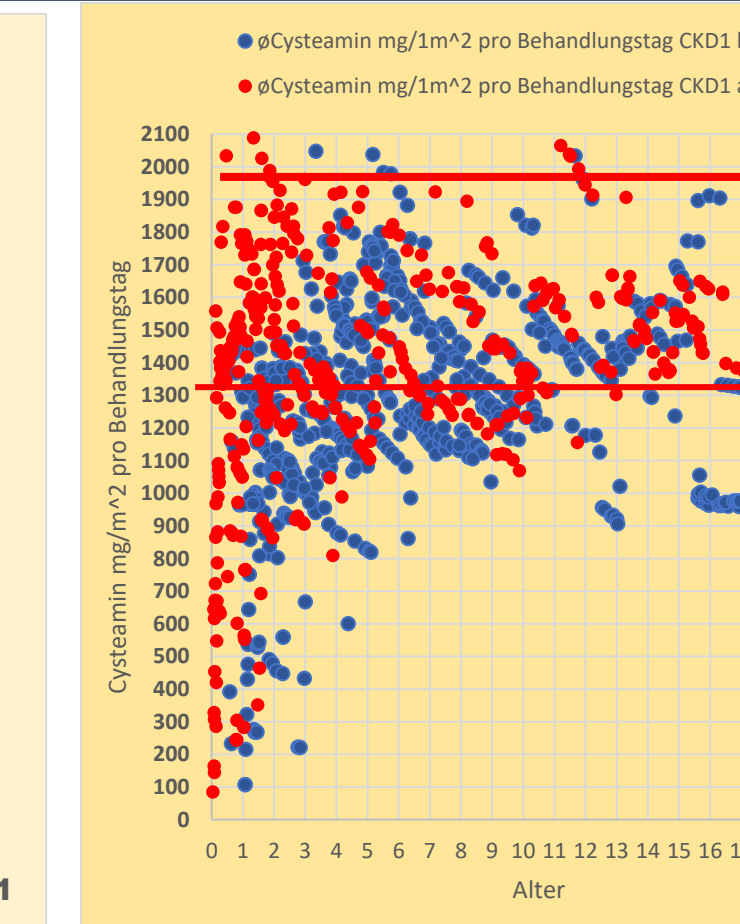
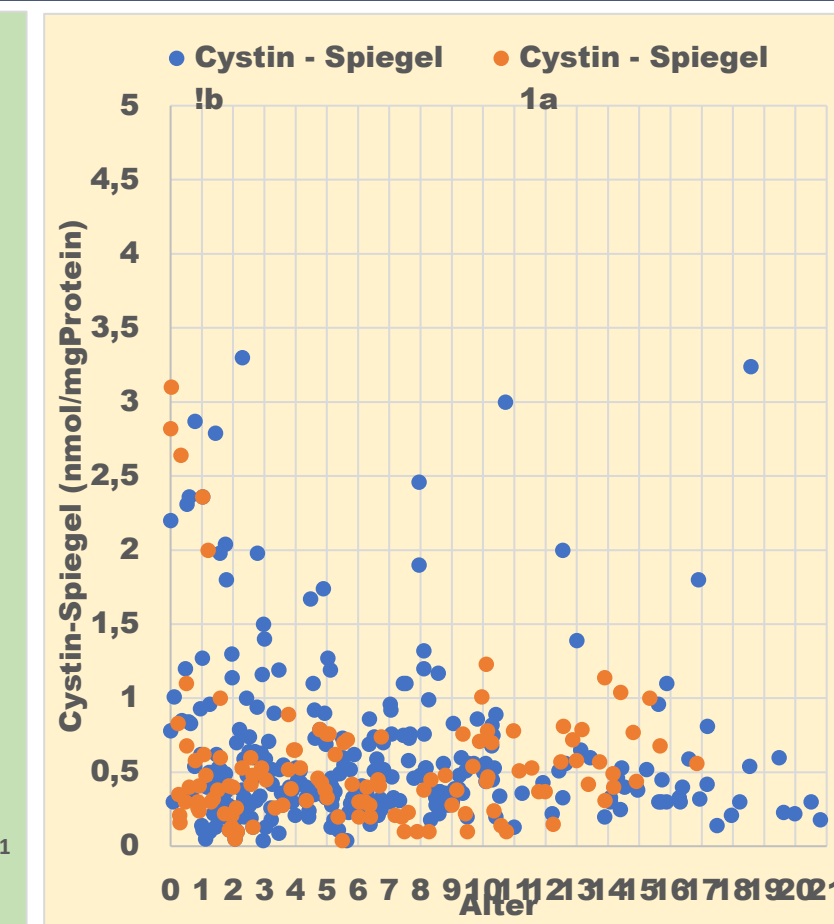
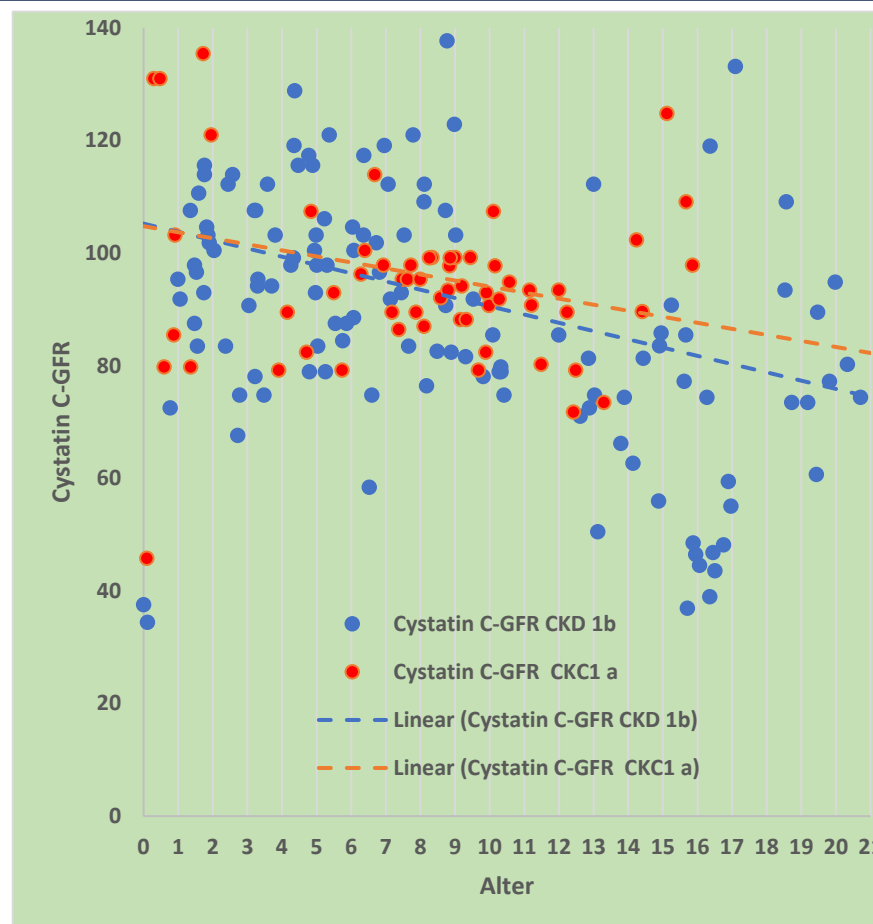
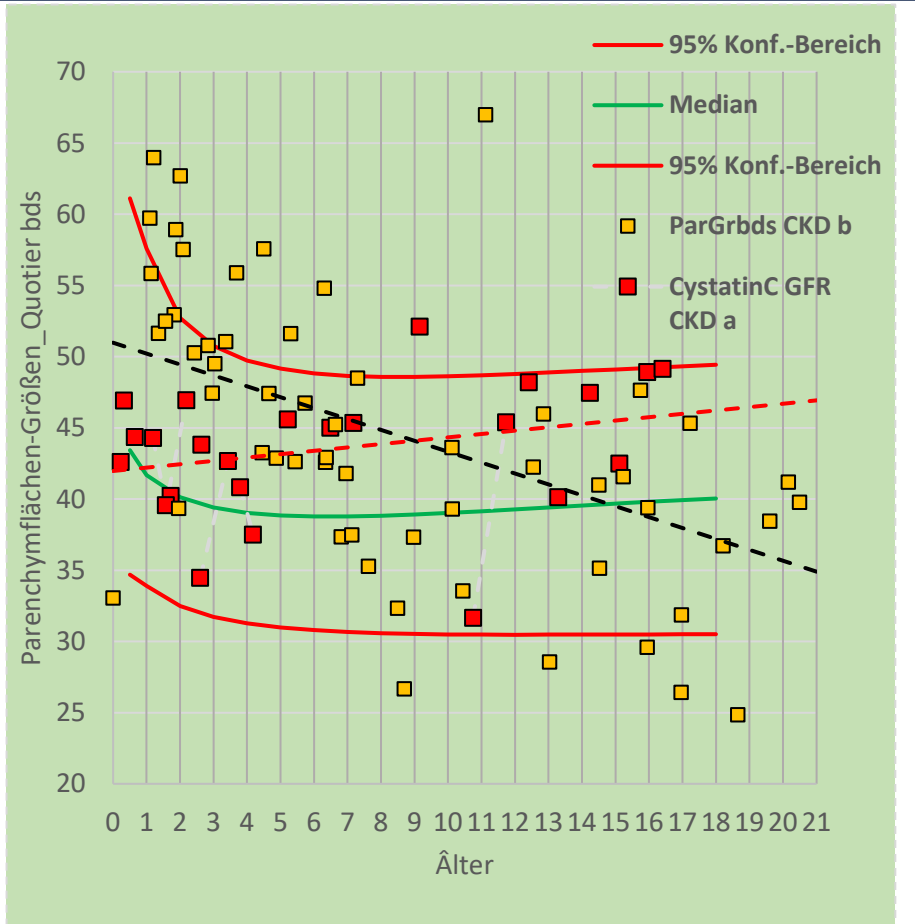
Glomeruläre Filtration

CKD 1 n=18

(Beim letzten Untersuchungstermin)

a) Therapiebeginn <0,5 Jahre = rote Marker

b) Therapiebeginn 0,5 < 1 Jahre = gelbe Marker



Parenchymflächen-Größen-Quotient

- a) Werte im Verlauf im Referenzbereich
- b) Erhöht im Sgl.- u. Kk-Alter, später im Referenzbereich

Cystatin-C-Clearance

- Im Verlauf leicht abfallende Tendenz
- große Streuung

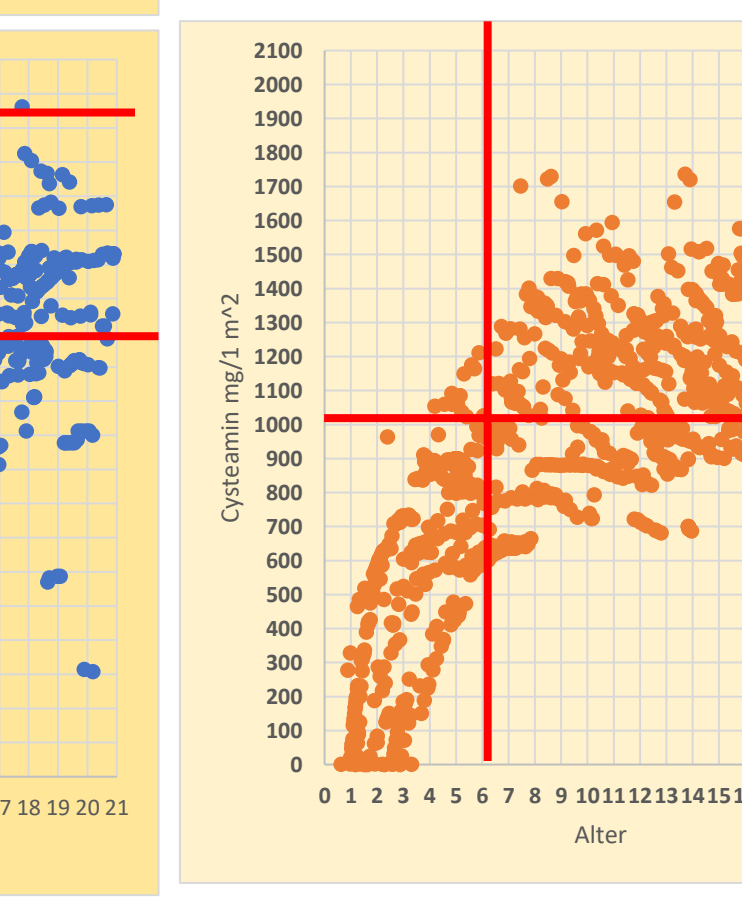
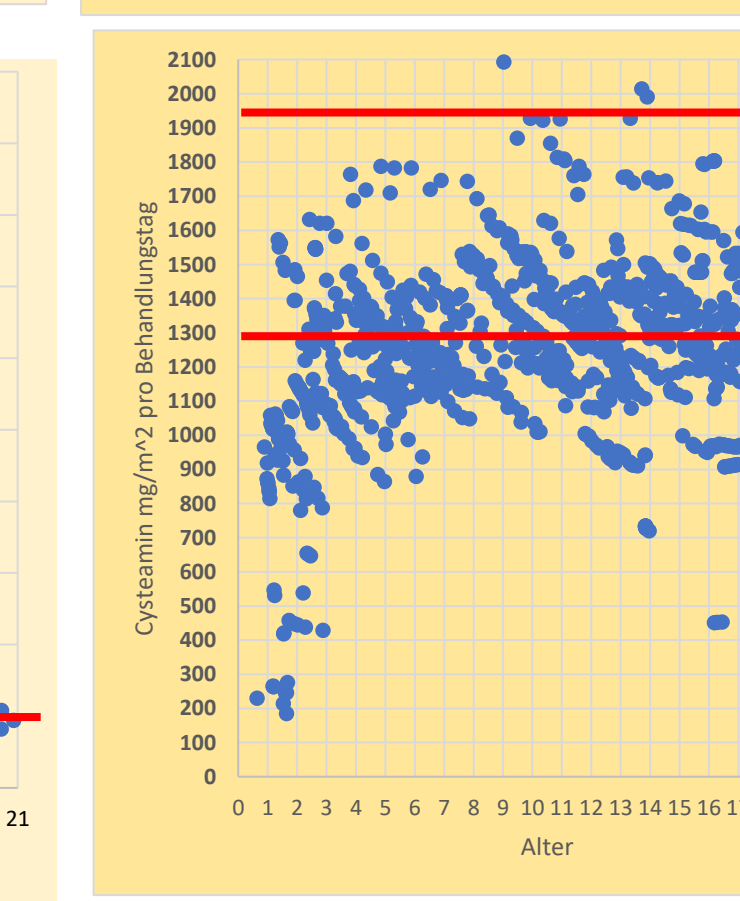
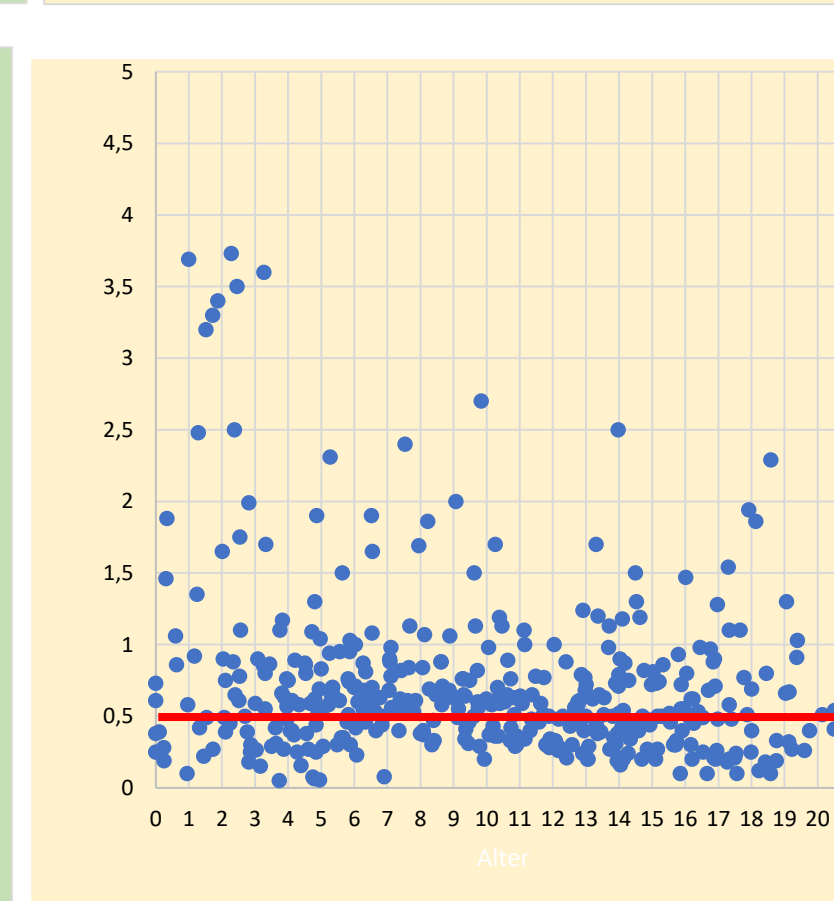
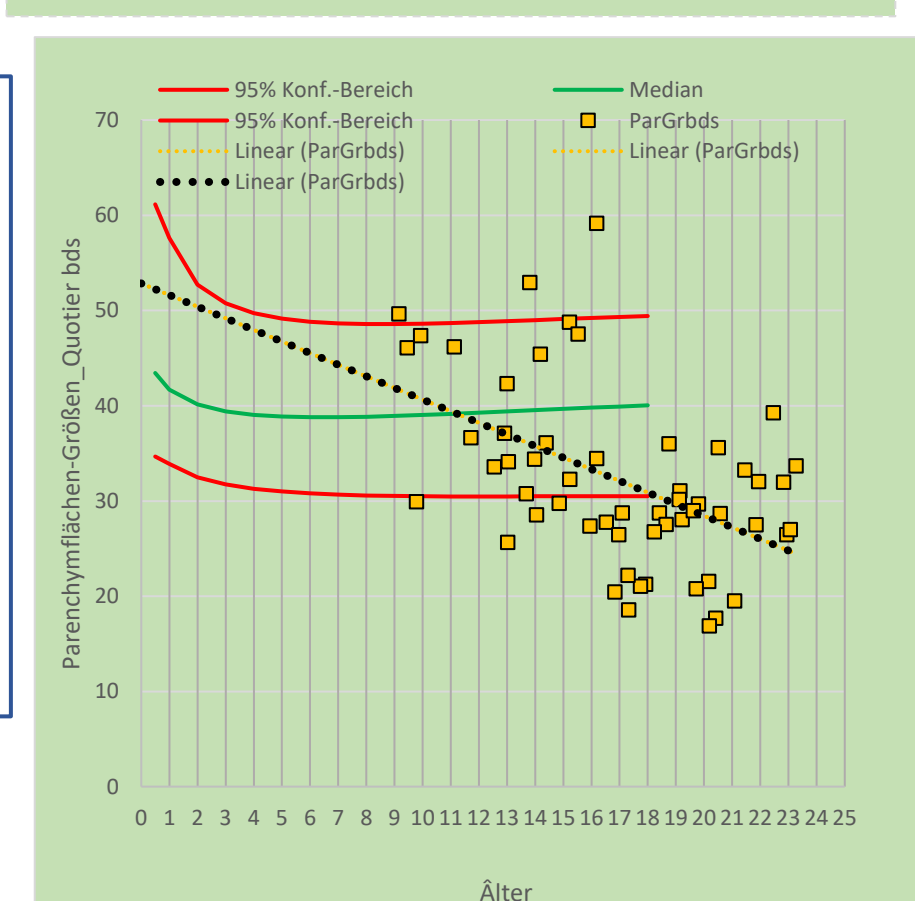
Mittlere Cysteamin-Dosen

- bei früherem Therapiebeginn <0,5 Jahre höhere Dosen als bei späterem Beginn 0,5-1 Jahre.

Glomeruläre Filtration

CKD 3 n=7

bei der letzten Untersuchung



Parenchymflächen-Größen-Quotient

- Nach Pubertät Tendenz zur Verringerung

Cystatin-C-Clearance

- Ab 10 Jahren abfallende Tendenz

Mittlere Cysteamin-Dosen

- Bezogen auf Lebenstage besteht am Ende des Kk-Alters ein ausgeprägtes Defizit
- Später Behandlungsbeginn und / oder zu geringe Dosis

Ergebnisse und Schlußfolgerung

- Wachstum und Nierenentwicklung sind vom Zeitpunkt des Therapiebeginns und der Höhe der Cysteamin-Dosis abhängig.
- Die akkumulierte Cysteamin-Dosis bezogen auf die Lebenstage ist daher prognostisch aussagefähig, der Cystin-Spiegel weniger.
- Die visuelle Datenanalyse ermöglicht es
 - auch bei kleiner Patientenzahl aber großem Datenvolumen aufgrund der Multimorbidität und dem langen Verlauf komplexe Zusammenhänge transparent zu machen.
 - Das gelingt durch die vielfältigen Verknüpfungsmöglichkeiten in der Datenanalyse und die bildliche Darstellung der Zusammenhänge
 - Die bildliche Darstellung der Zusammenhänge erleichtert es, Patienten in die medizinische Entscheidung einzubinden.