

Ergebnisbericht (gemäß Nr. 14.1 ANBest-IF)

Konsortialführung:	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
Förderkennzeichen:	01VSF22003
Akronym:	SELECT
Projekttitel:	S3 Guideline für Cystinose
Autorinnen und Autoren:	PD Dr. med. Katharina Hohenfellner Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD Theresia Muth
Förderzeitraum:	1. Oktober 2022 - 30. September 2024
Ansprechpartner:	PD Dr. med. Katharina Hohenfellner Kindernephrologie Rosenheim Pettenkoferstr. 10 83022 Rosenheim Mail: Katharina.hohenfellner@ro-med.de

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt SELECT wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Cystinose ist eine erbliche Stoffwechselerkrankung. Sie ist durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen charakterisiert [1]. Die Akkumulation von Cystin führt zu Zell- und Organschädigungen fast aller Organe [2]. Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1/100.000 - 1/200.000 zu den sehr seltenen Erkrankungen [3]. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf ca. 120-130 geschätzt, mit 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur vereinzelt Patienten betreut, was die Etablierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens erschwert. Aus diesem Grund wurde eine S3-Leitlinie entwickelt, um Diagnostik, Therapie und Prävention für Patienten aller Altersgruppen im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern.

Methodik: Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften)-Regelwerk (Version 2.0 vom 26.11.2020). Die Entwicklung erfolgte in folgenden Schritten: (1) Zusammenstellung einer Leitliniengruppe mit Vertretern relevanter Fachgesellschaften, Berufsverbänden sowie Experten und Patientenvertretern. (2) Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome)-Schema für evidenzbasierte Empfehlungen und Zusammenstellung von Inhalten für Konsensusbasierte Empfehlungen. (3) Entwicklung eines Protokolls, systematische Literaturrecherche, Auswahl, Extraktion und Bewertung relevanter Studien. (4) Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung. (5) Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden. (6) Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Leitlinie in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Selbsthilfeorganisationen erstellt.

Ergebnisse: Das Ergebnis des Projektes ist die S-3 Leitlinie Cystinose. Sie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar. Die Leitlinie bietet Empfehlungen für Diagnostik und Therapie sowie für den Übergang in die Erwachsenenmedizin. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben. Neben der Leitlinien-Langversion wurde eine Kurzversion und eine Patientenversion erstellt.

Diskussion: Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die langfristigen Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert. Folgeschäden können vermieden oder zumindest hinausgezögert und damit in ihrer Dauer verkürzt werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei und ermöglicht ihnen eine längere Teilnahme am Erwerbsleben.

Schlagworte: Cystinose, nephropathische Cystinose (INC), juvenile Cystinose, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Diagnostik, Therapie, Multiorganbeteiligung

Inhaltsverzeichnis

I	Abkürzungsverzeichnis	4
II	Abbildungsverzeichnis	4
III	Tabellenverzeichnis	4
1	Projektziele	5
1.1	Hintergrund	5
1.2	Zielsetzung	5
1.3	Adressaten	6
2	Projektdurchführung	7
2.1	Projektbeteiligte	7
2.2	Beschreibung/ Darstellung des Projekts	11
2.3	Beschreibung Ablauf des Projekts	12
2.4	Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen	13
3	Methodik	14
3.1	Interessenskonfliktmanagement	14
3.2	Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen und Priorisierung von Endpunkten	14
3.3	Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz	15
3.4	Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen	17
3.5	Strukturierte Konsensusfindung	17
4	Projektergebnisse	19
5	Diskussion der Projektergebnisse	20
6	Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung	22
7	Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen	22
IV	Literaturverzeichnis	23
V	Anlagen	24

I Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
COE	Vertrauen in die Evidenz
ESPN	European Society for Paediatric Nephrology
EtD	Evidence-to-Decision
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GPN	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V.
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IA	Innovationsausschuss
INC	Infantile Nephropathische Cystinose
IPNA	Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie
KQ	Key Question
NIH-Typ	Typ des National Institutes of Health
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses

II Abbildungsverzeichnis

Nicht zutreffend.

III Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Projektbeteiligte: Konsortialführung und Konsortialpartner	7
Tabelle 2: Deutschsprachige Fachgesellschaften und ihre Mandatstragenden	7
Tabelle 3: Für internationale Fachgesellschaften mandatierte Leitlinienmitglieder	8
Tabelle 4: Weitere beteiligte Experten	8
Tabelle 5: Für Patientenorganisationen mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe	10
Tabelle 6: Methodische und administrative Begleitung	10
Tabelle 7: Überblick Projektablauf anhand der Meilensteine	13
Tabelle 8: Schema zur Graduierung von Empfehlungen	18
Tabelle 9: Feststellung der Konsensstärke	19

1 Projektziele

1.1 Hintergrund

Die Cystinose (OrphaCode 213, 411629, 411634, 411641) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie ist durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen charakterisiert [1]. Die Akkumulation von Cystin führt zu Zell- und Organschädigungen fast aller Organe, wodurch sich die Multiorganbeteiligung erklärt [2]. Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist unverändert ungeklärt [4]. Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1/100.000 - 1/200.000 zu den sehr seltenen Erkrankungen [3]. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf ca. 120-130 geschätzt, mit 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr.

Erst durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie im Kindesalter können die Patienten seit Anfang der 80er Jahre in das Erwachsenenalter überleben [5]. Bei den beiden häufigsten Phänotypen, der infantilen nephropathischen und der juvenilen Form, ist primär die Niere betroffen, weshalb die Patienten zunächst in kinder- und später in internistisch-nephrologischer Betreuung sind [6]. Während im Kindesalter die Nierenbeteiligung überwiegt, treten mit zunehmendem Alter die extrarenalen Organmanifestationen in den Vordergrund. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Patienten derzeit die erste Erwachsenengeneration darstellen, weshalb sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Cysteamin-Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen weiterhin kritisch beobachtet werden müssen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur vereinzelt Patienten betreut, was die Etablierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens erschwert.

Diese Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Leitlinie in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Selbsthilfeorganisationen erstellt und wird sowohl national als auch international implementiert.

1.2 Zielsetzung

Diese Leitlinie wurde entwickelt, um die Diagnostik, Therapie und Prävention für Betroffene aller Altersgruppen im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen.

Sie enthält evidenzbasierte Empfehlungen, die z.B. die systemische Cysteamin-Therapie betreffen: Durch die Vermeidung einer Unterdosierung von Cysteamin kann die Nierenfunktion länger erhalten und der Zeitpunkt der Nierenersatztherapie sowie damit verbundene langjährige Dialysebehandlungen hinausgezögert werden [6, 7, 8]. Zudem kann die methodische und inhaltliche Evaluierung des intraleukozytären Cystin-Spiegels zur Vermeidung von Cysteamin-Unterdosierungen beitragen [3, 9]. Auf diese Weise lassen sich lebensbedrohliche oder zu schweren Behinderungen führende extrarenale Komplikationen

wie im zentralen Nervensystem, an den Augen, im muskuloskelettalen System, in der Leber, Lunge und in endokrinen Organen verhindern oder zumindest verzögern.

Aufgrund der Multiorganbeteiligung und den komplexen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten wurde die Leitlinie unter Einbindung der Selbsthilfen erstellt. Die Leitlinie hat in ihren Empfehlungen die von Patienten beschriebenen Einschränkungen und Belastungen durch die Erkrankung oder die Therapiemaßnahmen berücksichtigt. Hiermit ist eine Optimierung der Therapie in Hinblick auf die Adhärenz der Patienten zu erwarten.

Die S3-Leitlinie bietet Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie sowie für den Übergang von der Kinder- und Jugend- in die Erwachsenenmedizin. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die langfristigen Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert. Folgeschäden können vermieden oder zumindest hinausgezögert und damit in ihrer Dauer verkürzt werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei und ermöglicht ihnen eine längere Teilnahme am Erwerbsleben.

Langfristig kann die Leitlinie zum Erhalt der Organfunktionen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie haben sich neue Kooperationen und eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Behandler sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene ergeben. Durch die Forschungsfragen konnten bereits neue Studien initiiert werden.

1.3 Adressaten

Patienten

Die Zielpopulation sind Patienten aller Altersgruppen mit der Diagnose Cystinose (OrphaCode 213, 411629, 411634, 411641), schwerpunktmäßig Patienten mit infantiler oder juveniler nephropathischer Cystinose, die den größten Anteil dieser Patientengruppe stellen, sowie deren Eltern und Angehörige. Sie können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapie-Empfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit und die Möglichkeit selbst aktiv zu werden in Bezug auf ihre sehr seltene Multiorganerkrankung. Spezielle Belange der Patienten wurden während der Leitlinienentwicklung berücksichtigt.

Fachbereiche

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Ärzte aus dem pädiatrischen und dem erwachsenenmedizinischen Bereich der Nephrologie, Ophthalmologie, Endokrinologie, Neurologie, Dysphagie, Pulmologie, Orthopädie, Andrologie, Humangenetik, Gastroenterologie und Stoffwechselmedizin. Zudem dient die Leitlinie als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie Ernährungsberater, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten, Psychologen und andere Gesundheitsberufe, die mit der Betreuung von Patienten mit Cystinose befasst sind, insbesondere auch für Selbsthilfegruppen.

2 Projektdurchführung

2.1 Projektbeteiligte

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden die Empfehlungen und die Inhalte gemeinsam mit internationalen Kooperationspartnern entwickelt. Die Leitlinie wurde außerdem unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt.

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch die AWMF-Leitlinienberaterin methodisch begleitet. Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krems, Österreich, führte die Evidenzrecherchen durch und begleitete methodisch den Leitlinienprozess bis zur Formulierung der Empfehlungen. Die GPN begleitete die Leitlinienerstellung administrativ und koordinierend. Im Folgenden sind alle Beteiligten aufgelistet.

Tabelle 1: Projektbeteiligte: Konsortialführung und Konsortialpartner

Name	Institution	Verantwortlichkeit/Rolle
Priv.-Doz. Dr. med. Katharina Hohenfellner, pädiatrische Nephrologie	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Chausseestr. 128 /129, 10115 Berlin	Konsortialführung, Gesamtprojektleitung, Expertin für Cystinose und pädiatrische Nephrologie, Beauftragte der GPN (Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie) und der DGKJ (Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin)
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Donau-Universität Krems, Zentrum Cochrane Österreich, Dr.-Karl-Dorrek-Str. 30, A-3500 Krems	Konsortialpartner, methodische Begleitung der Leitlinienentwicklung nach dem GRADE-Ansatz
Anna Sollacher, Theresia Muth	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Chausseestr. 128 /129, 10115 Berlin	Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen Leitliniensekretariat GPN (Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie), administratives Projektmanagement

Tabelle 2: Deutschsprachige Fachgesellschaften und ihre Mandatstragenden

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
Dr. Jörg Beimler	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Prof. Dr. Carsten Bergmann	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
PD Dr. Mira Choi	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Dr. Jann-Frederik Cremers	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.
Judith Erler	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern e.V.

Dr. Elias Flockerzi	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
Dr. Simone Graf	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie e.V.
Prof. Dr. Oliver Gross	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.
Prof. Dr. Helge Hebestreit	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Dr. Nadine Herzig	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
PD Dr. Katharina Hohenfellner	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. & Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.
Dr. Laura Inhestern	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V.
Dr. Dr. Nils Janzen	Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin & Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
Christine Knerr	Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.
Prof. Dr. Stefan Kölker	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.
Christian Köppl	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.
Prof. Dr. Martin Merkel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Dr. Uta Nennstiel	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
Prof. Dr. Claudia Priglinger	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.
Prof. Dr. Gitta Reuner	Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.
PD Dr. Julia Rohayem	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
Prof. Dr. Matias Simons	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.
Prof. Dr. Regina Trollmann	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.

Außerdem unterstützt die Deutscher Verband Ergotherapie e.V. die Leitlinie, konnte aber keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Tabelle 3: Für internationale Fachgesellschaften mandatierte Leitlinienmitglieder

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation
MD Khalid Alhasan	Asian Pediatric Nephrology Association
Prof. Olivia Boyer	International Pediatric Nephrology Association
Hiroshi Hataya	Japanese Society for Pediatric Nephrology
Vera Koch	Latin American Association of Pediatric Nephrology
Dr. Hugh McCarthy	Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association

Tabelle 4: Weitere beteiligte Experten

Experte	Funktion
Prof. Dr. Gema Ariceta	Expert international diagnostic, cysteamine, interdisciplinary care, transition, medical treatment, Core-group member
Prof. Atif Awan	Expert international diagnostic, cysteamine, kidney transplant, medical treatment, Core-group member

SELECT (01VSF22003)

MD Justine Bacchetta, PhD	Expert international bone, renal, interdisciplinary care, transition, Core-group member
Dr. Rachel Bishop	Expert international: eye involvement
Prof. Susmito Biswas	Expert international: eye involvement, Core-group member
Dr. Dorothee Brockmann	Expert eye involvement
Dr. Friederike Bürger	Expert diagnostics/chemistry
Prof. Dr. Ingele Casteels	Expert international: eye involvement
Ralph Coppi	Senior pharmacist
Prof. Dr. Anibh Martin Das	Expert metabolic diseases
Prof. Dr. Maya Doyle	Expert international social worker, psychosocial and transition-related issues, Core-group member
MD Ewa Elenberg	Expert international cysteamine treatment, gastrointestinal complications, interdisciplinary care, medical treatment, Core-group member
Prof. Dr. Francesco Emma	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment, Core-group member
MD Paul Goodyer, PhD	Expert international, Core-group member
MD Marcella Greco	Expert international bone, renal disease, Core-group member
MD Paul Grimm, PhD	Expert international renal disease, gastrointestinal complications, kidney transplantation, medical treatment, Core-group member
Prof. Dr. Dieter Haffner	Expert guidelines, bone, renal disease, endocrinology / andrology, kidney transplantation, Core-group member
Prof. Dr. Bernd Hoppe	Expert newborn screening, bone, renal,
Susanne Hülle	Expert occupational therapy, muscle, interdisciplinary care
Ella Janzen	Expert laboratory medicine
Dr. Leonie Keidel	Expert eye involvement
Prof. Dr. Elena Levtchenko, PhD	Expert international diagnostics, genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal, endocrinology / andrology, muscle, kidney transplantation, Core-group member
MD Hong Liang, PhD	Expert international: eye involvement, Core-group member
Dr. Graham Lipkin	Expert international renal medicine, Core-group member
Judith Marscheider	Expert dysphonie
PD Dr. Jun Oh	Expert newborn screening, renal disease, gastrointestinal complications, transition adult care, kidney transplantation
Prof. Dr. Jürgen G. Okun	Expert laboratory medicine, diagnostic, genetics, newborn screening
Prof. Dr. Lars Pape	Expert cysteamine treatment, muscle, kidney transplantation
MD Larisa Prikhodina, PhD	Expert international renal disease
PD Dr. Julia Quitmann	Expert quality of life, Core-group member
Dr. Rajan Ravichandran	Expert international kidney transplantation
Katja Rottmann	Expert occupational therapy, neurology, transition adult care
Berit Schilling	Expert logopedics, diagnostics, endocrinology / andrology, muscle involvement

Dr. Aude Servais	Expert international renal disease, muscle, neurology, interdisciplinary care, transition adult care, kidney transplantation, Core-group member
Prof. Dr. Przemysław Sikora	Expert international cysteamine treatment, bone disease, renal disease, gastrointestinal complications, medical treatment
Prof. Neveen A. Soliman	Expert international genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment, Core-group member
Dr. Günther Steidle	Expert Cystinosis
Stefanie Steinmann	Expert nutrition, bone, gastrointestinal complications, interdisciplinary care
MD Jess Thoene	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, Core-group member
Prof. Dr. Burkhard Tönshoff	Expert cysteamine treatment, renal disease, kidney transplantation
Prof. Dr. Rezan Topaloglu	Expert international genetics, renal disease, kidney transplantation, Core-group member
MD Doris Trauner	Expert international muscle, neurology, medical treatment, Core-group member
Dr. Alexey Tsygin	Expert international genetics, bone disease, renal disease
Prof. Dr. Dieter Weitzel	Expert Diagnostics, cysteamine treatment, renal disease, endocrinology / andrology
Stefanie Witt	Expert quality of life, disease burden and psychological issues, Core-group member
Prof. Dr. Elke Wühl	Expert guidelines, diagnostics, cysteamine treatment, bone, renal, endocrinology / andrology, gastrointestinal complications, neurology, cardiology, transition adult care, Core-group member

Tabelle 5: Für Patientenorganisationen mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe

Teilnehmer	Patientenorganisation
Sönke Oetjen	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland
Dr. Markus Schmitt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland
Claudia Sproedt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland
Marjolein Bos	Cystinosis Network Europe
Christy Greeley	Cystinosis Research Network, USA
Kristina Sevel	Cystinosis Research Network, USA
Victor Gomez	Asociacion Mexicana de Cistinosis, Mexiko

Tabelle 6: Methodische und administrative Begleitung

Teilnehmer	Funktion
	Methodische Begleitung und Evidenzrecherche
Dr. Monika Nothacker	Leitlinienexpertin, AWMF
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems

Ass.-Prof. Dr. Barbara Nußbaumer-Streit	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems
Dr. Brigitte Piso	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems
Dominic Ledinger	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems
	Administration
Sonja Froschauer	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement
Anna Sollacher	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement
Theresia Muth	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement

2.2 Beschreibung/ Darstellung des Projekts

Das Projekt zur Erstellung dieser S3-Leitlinie fokussiert sich auf die Entwicklung einer evidenzbasierten Grundlage, um die Diagnostik, Therapie und Prävention für Patienten aller Altersgruppen mit der Diagnose Cystinose (OrphaCode 213, 411629, 411634, 411641) im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen. Die Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Leitlinie in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Selbsthilfeorganisationen erstellt und wird sowohl national als auch international implementiert. Insgesamt beteiligten sich 83 Experten und Patientenvertreter aus verschiedenen Ländern und 29 Fachgesellschaften und Organisationen an der Erstellung dieser Leitlinie.

Die S3-Leitlinie bietet Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie sowie für den Übergang in die Erwachsenenmedizin. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Es wird erwartet, dass eine verbesserte Versorgung durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die langfristig die Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert. Folgeschäden können vermieden oder zumindest hinausgezögert und damit in ihrer Dauer verkürzt werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei und ermöglicht ihnen eine längere Teilnahme am Erwerbsleben. Die Leitlinie hat dabei von Patienten beschriebene Einschränkungen und Belastungen durch die Erkrankung oder die Therapiemaßnahmen berücksichtigt, wodurch auch eine Optimierung der Therapie in Hinblick auf die Adhärenz zu erwarten ist.

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Kollegen aus dem pädiatrischen und dem erwachsenenmedizinischen Bereich der Nephrologie, Ophthalmologie, Endokrinologie, Neurologie, Dysphagie, Pulmologie, Orthopädie, Andrologie, Humangenetik, Gastroenterologie und Stoffwechselmedizin. Zudem dient die Leitlinie als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie Ernährungsberater, Physio-therapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten, Psychologen und andere

Gesundheitsberufe, die mit der Betreuung von Patienten mit Cystinose befasst sind, insbesondere auch für Selbsthilfegruppen. Patienten, sowie deren Eltern und Angehörige können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapie-Empfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit und die Möglichkeit selbst aktiv zu werden in Bezug auf ihre sehr seltene Multiorganerkrankung.

2.3 Beschreibung Ablauf des Projekts

Zu Beginn der Leitlinienarbeit wurden Fachgesellschaften und Experten für die Erstellung der Leitlinie rekrutiert, entsprechende Mandate eingeholt und die Steuerungsgruppe etabliert. Am 11.11.2022 fand ein Kick-Off Meeting mit der internationalen Leitlinien-Gruppe virtuell statt. Es wurde die für die Leitlinien-Arbeit wichtige wissenschaftliche Methodik von Dr. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterin, und von Frau Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, Evidenzrecherche Universität für Weiterbildung Krems, erläutert.

Die Leitliniengruppe teilte sich in 17 Arbeitsgruppen auf, die bis März 2023 in online Meetings mit Unterstützung von Frau Sommer Hintergrundinhalte, 31 PICO-Fragen und 15 NON PICO-Fragen erarbeiteten.

In der Auftaktsitzung am 22. März 2023 wurde die Vollständigkeit der Leitliniengruppe festgestellt und das Management der Interessenskonflikte vorgestellt. Die erarbeiteten PICO-Fragen wurden in der Gesamtgruppe diskutiert und ein online Outcome-Ranking im Delphi-Verfahren wurde in Vorbereitung auf die Evidenzrecherche durchgeführt. Die finalen PICO-Fragen wurden verabschiedet.

Auf Basis der PICO-Fragen führte die Universität für Weiterbildung Krems anschließend die Evidenzrecherche durch. Nach erfolgter systematischer Literaturrecherche wurden die Studien dual selektiert, das Bias Risiko der einzelnen Studien bewertet, „Summary of Findings“-Tabellen erstellt und das Vertrauen in die Evidenz für die sieben höchstgereihten Endpunkte pro Fragestellung nach dem GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)-Ansatz eingeschätzt. Die Evidenzrecherche wurde am 30. September abgeschlossen. Die Ergebnisse wurden in EtD-Tabellen bereitgestellt und den Experten in zwei Online-Meetings am 16. und am 23. Oktober 2023 vorgestellt.

Auf dieser Basis wurden von den Arbeitsgruppen Empfehlungen diskutiert und formuliert. Die Gesamtgruppe hatte die Möglichkeit, Anmerkungen zu diesen Vorschlägen einzubringen, die von den Gruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting nochmal geprüft und ggf. integriert wurden.

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer hybrid durchgeführten, strukturierten Konsensuskonferenz nach dem Typ des National Institutes of Health (NIH-Typ) über zwei Tage am 12. und 13. April 2024. Anschließend wurden daraus die Leitliniendokumente erstellt. Die Leitlinie wurde Anfang September 2024 vor der finalen Verabschiedung einer externen Begutachtung unterzogen. Die endgültige Version der deutschen Leitlinie wurde im Zeitraum von 10.09.2024 bis 06.11.2024 durch die deutschsprachigen Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet.

Tabelle 7: Überblick Projektablauf anhand der Meilensteine

Nr.	Meilenstein	Datum Soll	Datum Erledigt
1	Weiterleitungsvertrag geschlossen	31.10.2022	31.10.2022
2	Kooperationsvereinbarung geschlossen	31.10.2022	31.10.2022
3	Leitliniengruppe etabliert: Arbeitsgruppen gebildet	30.11.2022	30.11.2022
4	Steuerungsgruppe etabliert	30.11.2022	30.11.2022
5	Kick-off-Meeting hat stattgefunden	30.11.2022	11.11.2022
6	PICO-Fragen vorläufig formuliert	28.02.2023	28.02.2023
7	Auftaktsitzung hat stattgefunden	31.03.2023	22.03.2023
8	Konsensusgruppe etabliert: Stimmrechte in Auftaktsitzung vergeben	31.03.2023	22.03.2023
9	Vorbereitungsphase abgeschlossen: PICO-Fragen verabschiedet	31.03.2023	31.03.2023
10	Evidenzrecherche begonnen	31.03.2023	31.03.2023
11	Onlinemeeting Besprechung erster Ergebnisse Evidenzrecherche	30.06.2023	15.06.2023
12	Evidenzrecherche abgeschlossen	30.09.2023	30.09.2023
13	Beginn Erstellung Leitlinie	01.10.2023	01.10.2023
14	Konsensusfindung begonnen	01.10.2023	01.10.2023
15	Konsensusmeeting hat stattgefunden	30.04.2024	13.04.2024
16	Konsensusfindung abgeschlossen	30.04.2024	30.04.2024
17	Leitliniendokumente erstellt	31.08.2024	31.08.2024
18	Patientenleitlinie finalisiert	30.09.2024	30.09.2024
19	Leitlinie zur Publikation im AWMF-Register eingereicht	30.09.2024	30.09.2024

2.4 Erfahrungen mit der Implementierung/ Maßnahmen

Keine bisherigen Erfahrungen, da keine Intervention im Sinne einer neuen Versorgungsform durchgeführt wurde. Die Implementierung der Leitlinie und ihrer Inhalte erfolgt nach der offiziellen Veröffentlichung. Details zur anschließenden Verwendung sind im Kapitel 6 beschrieben.

3 Methodik

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 26.11.2020)

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. [Downloads | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/Downloads/Arbeitsgemeinschaft%20der%20Wissenschaftlichen%20Medizinischen%20Fachgesellschaften%20e.%20V.%20(awmf.org))

Die Entwicklung erfolgte in folgenden Schritten:

- Zusammenstellung einer Leitliniengruppe mit Vertretern relevanter Fachgesellschaften Berufsverbänden sowie Experten und Patientenvertretern und etablieren eines Interessenskonfliktmanagements
- Formulierung von klinisch relevanten Forschungsfragen nach dem PICO-Schema für evidenzbasierte Empfehlungen.
- Systematische Literaturrecherche inkl. Entwicklung eines Protokolls und Auswahl, Extraktion und Bewertung relevanter Studien.
- Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.
- Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden.
- Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

3.1 Interessenskonfliktmanagement

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten ihre potenziellen Interessenkonflikte offen. Ein transparentes Verfahren zur Handhabung dieser Konflikte wurde implementiert, um die Unabhängigkeit und Integrität der Leitlinie zu wahren. Die Angaben zu möglichen Interessenskonflikten wurden vor dem Auftaktmeeting, sowie erneut ein Jahr später in Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz erhoben.

Ein geringer Interessenskonflikt hatte die Limitierung von Leitungsfunktionen bzw. einen Co-Koordinator ohne Konflikte zur Folge. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zum betroffenen Thema und Ausschluss einer alleinigen Leitungsfunktion zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung zum entsprechenden Thema.

Eine ausführliche Erläuterung des Interessenskonfliktmanagements ist im Leitlinienreport, enthalten.

3.2 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen und Priorisierung von Endpunkten

In fachlichen Arbeitsgruppen wurden über mehrere online Meetings insgesamt 31 PICO-Fragen und 15 NON PICO-Fragen formuliert. Die erarbeiteten PICO-Fragen wurden in der

Gesamtgruppe diskutiert, im E-Mail-Umlauf formal verabschiedet und ein online Outcome-Ranking im Delphi-Verfahren wurde in Vorbereitung auf die Evidenzrecherche durchgeführt.

Dazu reihte die Leitliniengruppe die Endpunkte pro PICO-Frage nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung, 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Die Reihung wurde mit Surveylet (Calibrium, Inc., <https://calibrium.com/>) durchgeführt, einer kollaborativen Forschungsplattform mit einem mehrstufigen Echtzeit-Delphi-Ansatz. Entsprechend den Ergebnissen des Rankings wurden Endpunkte, die von den Entscheidungsträgern als kritisch (7-9) oder äußerst wichtig (4-6) eingestuft wurden (max. 7 bzw. 8, wenn unerwünschte Ereignisse nicht unter den 7 wichtigsten waren), für die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz im Rahmen der Systematischen Literaturrecherche ausgewählt.

3.3 Systematische Literaturrecherche und Auswahl der Evidenz

Systematische Recherche

Zur Beantwortung der PICO-Fragen wurde ein Protokoll erstellt und vorab auf der Forschungsplattform Open Science Framework registriert (<https://osf.io/rb6py/>). Zu jeder PICO-Frage wurden vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt.

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Studien durchgeführt. Die systematische Literatursuche erfolgte in einem iterativen Prozess. Zunächst durchsuchte eine erfahrene Informationsspezialistin die elektronischen Datenbanken Ovid MEDLINE, Embase.com (Elsevier), die Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library (Wiley), CINAHL (Ebsco), Dissertations & Theses Global (ProQuest) und BASE (<https://www.base-search.net>) mit einer Kombination aus Freitextbegriffen und Schlagwörtern nach relevanten Studien, die bis zum 25. April 2023 veröffentlicht wurden. Die Suche wurde auf Humanstudien und Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschränkt. Weiterhin wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov und WHO International Clinical Trials Registry Platform (<https://trialsearch.who.int/>) nach nicht-publizierten Studien durchsucht.

Es erfolgte eine weitere Suche nach Leitlinien und systematischen Reviews für Fragestellungen, die durch die erste Suche nicht abgedeckt waren. Es wurden die Datenbanken Ovid MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library/Wiley), Epistemonikos.org, TRIP (tripdatabase.com/), AWMF-Leitlinien-Register (register.awmf.org/), Guidelines International Network Library (guidelines.ebmportal.com) und NCBI-Bookshelf (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) durchsucht.

Es erfolgte eine zusätzliche Suche nach Studien zu spezifischen Fragestellungen zu Augentropfen und dem FANCONI Syndrom in Ovid MEDLINE(R), Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) und Epistemonikos.org. Außerdem wurden die Experten der Leitliniengruppe gebeten, relevante Studien zur Verfügung zu stellen und die Referenzlisten dieser Studien wurden gesichtet.

Auswahl der Evidenz

Die Studienauswahl erfolgte unabhängig durch zwei Personen auf Abstract- und Volltextebene anhand der á priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Alle an der Studienauswahl beteiligten Personen führten eine Pilotprüfung von 50 Referenzen aus der Suche auf Titel- und Abstraktebene durch, um ein klares und gemeinsames Verständnis der Einschlusskriterien sicherzustellen. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation eines dritten Gutachters aus dem Team beigelegt. Bei Studien, zu denen keine ausreichenden Informationen vorlagen, um den Einschluss oder Ausschluss zu bestimmen, wurde der Volltext heruntergeladen und dann die Entscheidung getroffen.

Für alle auf Titel- und Abstraktebene eingeschlossenen Referenzen wurden die Volltexte gesucht. Nach einer Pilotphase der Volltexte anhand von fünf Referenzen haben zwei geschulte Personen unabhängig voneinander jeden Volltextartikel auf Einschluss oder Ausschluss überprüft. Konflikte wurden wiederum durch Diskussion oder Einbeziehung eines dritten Gutachters gelöst. Der Auswahlprozess wurde anhand eines PRISMA Flow chart Diagramms abgebildet. Für jeden ausgeschlossenen Volltext wurde der Grund für den Ausschluss dokumentiert.

Bei der Einbeziehung von Studiendesigns wurde ein gestaffelter Ansatz verfolgt. Bei der Auswahl der Studien wurden sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studiendesigns berücksichtigt. Wenn jedoch mindestens eine Studie mit einem kontrollierten Studiendesign für eine KQ identifiziert werden konnte, wurden keine unkontrollierten Studiendesigns wie Fallserien und Fallstudien für diese KQ berücksichtigt. Um eine klare Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Designs der eingeschlossenen Studien nach der Klassifizierung der US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) [10] kategorisiert.

Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien wurden das Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs (RoB 2.0) [11], das Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) Tool [12] für nicht-randomisierte kontrollierte Studien zu Interventionen, das Effective Public Health Practice Project (EHPP) [13] für Vorher-Nachher-Studien, und die Critical Appraisal Checklists for case series and case reports des Joanna Briggs Institutes für Fallserien und Fallberichte verwendet. Zur Bewertung der Qualität von Leitlinien wurde das Instrument Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) II [14] und für systematische Reviews das Instrument Risk of Bias In Systematic Reviews (ROBIS) [15] verwendet.

Zwei Gutachter bewerteten unabhängig voneinander das Biasrisiko auf Studienebene. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation eines dritten Gutachters aus dem Team gelöst. Studien wurden mit einem hohen Biasrisiko eingestuft, wenn sie in Bezug auf alle oder einzelne Endpunkte einen fatalen Fehler aufwiesen. Zur Gewährleistung der Transparenz wurden alle Entscheidungen dokumentiert.

Bei Studien, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, wurden wichtige Informationen in Datenextraktionstabellen zusammengefasst. Dafür wurden vordefinierte Datenextraktionstabellen erstellt und in einem Pilotversuch mit zwei Studien getestet, um eine korrekte und konsistente Datenextraktion sicherzustellen. Aus jedem Artikel wurden relevante Informationen zu den

Studienpopulationen (Land, Setting, Alter, Geschlecht), Studiendesign, Interventionen, Vergleichsgruppen und relevanten Ergebnissen (Definition der Ergebnisse, Rohzahlen und in der Publikation angegebener Effektschätzer) extrahiert. Eine Person extrahierte die relevanten Daten aus jedem eingeschlossenen Artikel. Ein zweites Teammitglied überprüfte alle Datenextraktionen auf Vollständigkeit und Genauigkeit.

Es wurde eine „Evidence Map“ entwickelt, um die Evidenz pro PICO-Frage darzustellen. Die geplanten Subgruppenanalysen wurden tabellarisch dargestellt.

3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung von EtD-Tabellen

Das Vertrauen in die Evidenz wurde nach der GRADE- Methode [16] bewertet. Dazu wurde das Online-Tool GRADEpro (<https://www.grade-pro.org/>) verwendet. GRADE-Bewertung berücksichtigt fünf Domänen zur Einschätzung der Evidenz:

- Bias-Risiko
- Ungenauigkeit (wenn die 95 %-Konfidenzintervalle breit sind und/oder nahe am Nulleffekt um den Punktschätzer herum liegen oder die Evidenz aus nur wenigen Studien mit einer geringen Anzahl von Teilnehmern abgeleitet wurde)
- Inkonsistenz (d. h. Unterschiede in den Effektschätzungen zwischen Studien, die denselben Vergleich untersucht haben)
- Indirektheit (d. h. Unterschiede bei den Patientenmerkmalen, unterschiedliche [Co-]Interventionen, unterschiedliches Ausmaß, in dem die interessierende Intervention optimal durchgeführt wird, unterschiedliche Vergleichsgruppe und Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse)
- Publikationsbias

Diese Domänen wurden berücksichtigt, um das Vertrauen in die Evidenz für jeden Endpunkt zu bewerten. Für jede dieser Domänen wurde das Vertrauen in die Evidenz bei schwerwiegenden Bedenken um eine Stufe und bei sehr schwerwiegenden Bedenken um zwei Stufen (bei Ungenauigkeit bis zu drei Stufen) herabgestuft, was zu einer Gesamtbewertung von hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig für jeden bewerteten Endpunkt führte. Es wurden nur Endpunkte für die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz berücksichtigt, die auf Grund des Outcome-Rankings inkludiert waren.

Die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz wurde von einer Gutachterin durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte alle Entscheidungen auf Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit. Es wurden Evidenztabelle mit Erklärungen zur Bewertung des Vertrauens in die Evidenz erstellt. Diese Evidenztabelle wurden in EtD-Tabellen integriert und der Leitliniengruppe zur Unterstützung eines strukturierten und transparenten Entscheidungsprozesses vorgelegt.

3.5 Strukturierte Konsensusfindung

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe der Evidenz- oder Empfehlungsgrade

Die Empfehlungen wurden von den Arbeitsgruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting mit Hilfe der EtD-Tabellen diskutiert und formuliert. Die Gesamtgruppe hatte vor

dem Konsensus Meeting in einem Online-Meeting und einmal asynchron über eine Kommentierung die Möglichkeit, Anmerkungen zu diesen Vorschlägen einzubringen, die von den Gruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting nochmal geprüft und ggf. integriert wurden. Der Evidenzgrad wurden nach den GRADE-Kriterien vergeben.

Tabelle 8: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	starke Empfehlung	Wir empfehlen / empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung	Wir schlagen vor / schlagen nicht vor	↑ / ↓
0	Offen	Wir empfehlen entweder ... oder ...	0

Neben der methodisch aufgearbeiteten Evidenz wurden bei der Festlegung des Empfehlungsgrades die klinischen Erfahrungen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt. Weiterhin sind Faktoren wie die Relevanz der Endpunkte, das Nutzen-Schaden-Verhältnis, ethische, rechtliche und ökonomische Faktoren, das Gesundheitssystem und die Umsetzbarkeit berücksichtigt. Die Empfehlungen und Empfehlungsgrade wurde von den Arbeitsgruppen vorgeschlagen und im Konsensus Meeting diskutiert und abgestimmt.

Konsensuskonferenz

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz über zwei Tage am 12. und 13. April 2024 unter neutraler Moderation durch Dr. Monika Nothacker von der AWMF. Die Konsensuskonferenz im NIH-Typ beinhaltet die Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppen, Gelegenheit für Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und ggf. Änderungsanträge, und bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung. Die an der Leitlinie beteiligten Experten nahmen vor Ort bzw. online an der Konsensuskonferenz teil.

Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Konferenz in die Technik der strukturierten Konsensusfindung eingewiesen. Anschließend erfolgte die Darstellung der systematischen Literaturrecherche durch einen Methodiker der Universität für Weiterbildung Krems. Jedem Teilnehmer wurde eine Kopie der vorgeschlagenen Empfehlungen inkl. Hintergrundinformationen aus den EtD-Tabellen, zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Leitlinienmeetings wurden die zu konsentierenden Empfehlungen von den jeweiligen Arbeitsgruppen präsentiert und gemeinsam mit der Leitliniengruppe besprochen. Kommentare bzw. Änderungen wurden diskutiert und ggf. in die vorgeschlagene Empfehlung integriert. Die Abstimmung über die ggf. angepasste Empfehlung erfolgte anschließend mit Hilfe des Onlineabstimmungstools Lama Poll. Dazu wurde den Teilnehmenden live ein QR-Code für die entsprechenden Abstimmung eingeblendet. Die Teilnehmenden konnten über die Auswahl ihres Namens an der Abstimmung teilnehmen. Wurden sie aufgrund eines Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen. Der Name wurde unabhängig von den Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen.

Das Interessenskonfliktmanagement von jedem Teilnehmenden der Leitlinie wurde vorab für jede abzustimmende Empfehlung hinterlegt.

Die Abstimmung erfolgte nach der Regel „ein Experte = eine Stimme“. Gemäß dem Regelwerk der AWMF wurde die Konsensusstärke dabei wie folgt definiert:

Tabelle 9: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Abstimmenden
Konsens	≥75-95% der Abstimmenden
Nicht angenommen	<75% der Abstimmenden

Auf Grund der internationalen Beteiligung – die notwendig war, um die Expertise zu dieser sehr seltenen Erkrankung adäquat abzubilden – wurden die Empfehlungen auf Englisch ausgearbeitet und abgestimmt. Die Empfehlungen wurden für die deutschsprachige Leitlinie anschließend übersetzt und von den deutschsprachigen Expertinnen und Experten konsentiert und von den deutschsprachigen Fachgesellschaften verabschiedet.

Bis auf zwei Empfehlung wurden alle Empfehlungen während der Konsensuskonferenz abschließend abgestimmt, die verbleibenden Empfehlungen wurden anschließend schriftlich über eine Onlineabstimmung im Delphi-Verfahren abgestimmt.

Bei der Onlineumfrage wurden die Empfehlung, die Empfehlungsstärke, sowie die Evident, Begründung und Hintergrundinformationen aus den EtD-Tabellen dargestellt. Die EtD-Tabellen wurden zusätzlich verlinkt. Die Umfragen waren folgendermaßen aufgebaut:

- Stimmen Sie der vorgeschlagenen Empfehlung zu (ja / nein)
- Falls Sie nicht zustimmen, nennen sie weshalb bzw. wie die Formulierung angepasst werden müsste, damit sie akzeptabel wäre
- Stimmen Sie der vorgeschlagenen Empfehlungsstärke zu (ja / Nein)
- Falls nein, wählen sie eine alternative Empfehlungsstärke
- Haben Sie darüber hinaus weitere Anmerkungen, die nicht direkt die Empfehlung betreffen (z.B. zur Begründung, Evidenz, Subgruppen)

Wie auch bei den Abstimmungen vor Ort mussten die Teilnehmenden zunächst Ihren Namen auswählen. Der Name wurde unabhängig von den weiteren Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen. Waren sie aufgrund eines Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen.

Es wurde festgelegt, dass zwei Drittel der Stimmberechtigten abstimmen müssen damit die Abstimmung formal gültig ist. Weiterhin wurde festgelegt, dass eine Empfehlung mit 95% Zustimmung und ohne inhaltliche Anmerkungen als angenommen gilt.

4 Projektergebnisse

Die Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar.

Insgesamt beteiligten sich 83 Experten und Patientenvertreter aus verschiedenen Ländern und 29 Fachgesellschaften und Organisationen an der Erstellung dieser Leitlinie.

Um die komplexe Multiorganbeteiligung der Erkrankung umfassend abzudecken, wurden 31 PICO-Fragen und 15 NON-PICO-Fragen formuliert und nach der durch die Universität für Weiterbildung Krets durchgeführten Evidenzrecherche in den verschiedenen Arbeitsgruppen in Empfehlungen umgesetzt.

Insgesamt wurden 44 Empfehlungen von der Leitliniengruppe verabschiedet, die sich in 17 Evidenzbasierte und 27 Konsensbasierte Empfehlungen aufteilen.

Daraus wurde die S-3 Leitlinie für Cystinose erstellt und wiederum durch die beteiligten Fachgesellschaften verabschiedet. Zusätzlich wurden eine Leitlinienreport, eine Kurzversion, und eine Patientenversion erarbeitet. Die Ergebnisse des Projektes im Ganzen sind in diesen Dokumenten ersichtlich und dem Ergebnisbericht anliegend.

5 Diskussion der Projektergebnisse

Die Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar. Die in der Leitlinie enthaltenen Empfehlungen geben den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Durch die aktive Einbindung von Patientenvertretern im gesamten Prozess erhalten außerdem auch Patienten durch die Leitlinie Sicherheit in Bezug auf ihre Erkrankung selbst aktiv zu werden. Es wird erwartet, dass dies die langfristigen Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert, Folgeschäden vermieden oder zumindest hinausgezögert werden können, die Adhärenz der Patienten steigert, und den Patienten so letztendlich eine verbesserte Lebensqualität eine längere Teilnahme am Erwerbsleben ermöglicht.

Dadurch, dass bei der Erstellung der Leitlinie eine große Zahl an Spezialisten beteiligt waren, ist die Leitlinie bereits bei einer Vielzahl an Experten bekannt und akzeptiert und es kann angenommen werden, dass sie die Leitlinie bei Bedarf selbst verbreiten. Durch den hohen Grad der Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie wurde die Akzeptanz und Anwendung in auch in dieser Gruppe gefördert. Außerdem wird durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung ebenfalls gefördert.

Allerdings bleibt es weiterhin so, dass Patienten mit seltenen Erkrankungen oft in sehr unterschiedlichen Einrichtungen versorgt werden, was die standardisierte Umsetzung der Leitlinie erschwert. Die Seltenheit der Erkrankung führt außerdem zu einem geringen Bewusstsein über die Erkrankung, was die Implementierung der Leitlinie in der Allgemeinen Versorgung erschwert.

Internationale Zusammensetzung

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der Vielzahl an betroffenen Organen war die Zusammenarbeit von nationalen und internationalen Fachexperten sowie Selbsthilfeorganisationen notwendig, um die Expertise adäquat abzubilden. Die

Zusammenarbeit hat dabei trotz Zeitverschiebungen bis zu neun Stunden über Online-Meetings und asynchrone Dokumententeilung mit einer entsprechend intensiven administrativen Betreuung weitestgehend gut funktioniert. Die gemeinsamen Dokumentanablagen war zwar teilweise herausfordernd, da z.B. cloudbasierte Dateiablagen durch Firewalls in medizinischen Einrichtungen blockiert wurden, durch eine Anpassung der Arbeitsweise an die individuellen Möglichkeiten konnten potenziell negative Folgen für das Projekt aber abgefangen hat.

Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich auch neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Behandler, die bisher noch nicht mit allen Aspekten dieser Erkrankung vertraut waren, sensibilisiert werden.

Die sprachliche Vorgabe des Projektträgers, der eine Leitlinie auf Deutsch fordert, hat den Prozess erschwert. Aufgrund der internationalen Zusammensetzung der Leitliniengruppe war die Projektsprache Englisch. Entsprechend wurde das Konsensus Meeting auf Englisch durchgeführt und über die auf Englisch formulierten Empfehlungen abgestimmt. Für die deutschsprachige S3-Leitlinie wurden die Empfehlungen von den deutschsprachigen Experten übersetzt und sie konnte entsprechend nur von den deutschen Fachgesellschaften und Experten verabschiedet werden. Da Englisch in Medizin und Wissenschaft eine Standardsprache ist und die AWMF keine sprachliche Präferenz hat und auch englisch sprachige Leitlinien publiziert, bleibt diese Vorgabe, speziell für Leitlinien, die aufgrund ihrer Seltenheit auf internationalen Input angewiesen sind, für uns nicht nachvollziehbar.

Seltene Erkrankungen und Evidenzgrundlage

Als zentrales methodisches Problem bei der Leitlinienerstellung stellte sich die begrenzte Verfügbarkeit an hochwertiger Evidenz heraus. Nur ca. 39 % der Empfehlungen sind evidenzbasiert.

Lediglich bei einer der PICO-Fragen bestand ein hohes Vertrauen in die Evidenz bei den Endpunkten. Selbst die Cysteamine-Therapie – die das Überleben der Patienten sichert und deren Notwendigkeit daher unumstritten ist – wurde aufgrund des Fehlens prospektiver, randomisierter Studien mit einer niedrigen Evidenz eingestuft. Insgesamt ist die verfügbare Evidenzlage stark durch die Seltenheit der Erkrankung eingeschränkt, weshalb eine Erhöhung des Anteils an evidenzbasierten Empfehlungen nicht möglich war. Aufgrund der geringen Prävalenz sind umfassende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder andere hochwertige Studientypen oft nicht durchführbar. Darüber hinaus sind nur wenige vergleichende Studien möglich, da die kleine Anzahl betroffener Patienten eine ausreichende Fallzahl für statistisch belastbare Vergleiche erschwert. Infolgedessen sind Fallberichte, Expertenmeinungen und retrospektive Datenanalysen häufig die einzigen verfügbaren Quellen. Die bestehenden Studien haben zudem häufig methodischen Einschränkungen. Vor diesem Hintergrund war die Anwendung der GRADE-Methodik, die zur Bewertung der Qualität der Evidenz und der Stärke von Empfehlungen im Gesundheitswesen dient, aus Sicht der Kliniker für diese seltene Erkrankung mit deutlichen Einschränkungen verbunden.

Dies führt zwangsläufig dazu, dass ein größerer Anteil der Empfehlungen konsensbasiert sein muss, da die Leitlinie trotzdem die Versorgungspraxis in ihrer gesamten Breite abbilden soll. Die Methodik der Leitlinienentwicklung wurde strikt eingehalten, und die Konsensfindung in

den Arbeitsgruppen erfolgte auf Basis der vorhandenen Evidenz, ergänzt durch die interdisziplinäre Expertise der beteiligten Fachleute. Dies stellt sicher, dass die Leitlinie wissenschaftlich fundiert und zugleich praxisrelevant ist, sodass eine S3 Leitlinie entwickelt werden konnte auch wenn der Anteil an formal evidenzbasierten Empfehlungen unter 50% geblieben ist.

6 Verwendung der Ergebnisse nach Ende der Förderung

Die erarbeiteten Dokumente (Langversion, Kurzversion und Patientenleitlinie) werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift eingereicht.

Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPNA (International Pediatric Nephrology Association), ESPN (European Society for Paediatric Nephrology), EDTA-ERA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) bekannt gemacht und durch deren Mitgliedern umgesetzt.

Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (ESPN 09/2024; IPNA 02/2025, GPN 03/2025) vorgestellt. Sie wird ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbünde verbreitet.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten deutschen und internationalen Selbsthilfegruppen verteilt.

Die Inhalte der Leitlinie werden in zukünftigen Projekten in unterschiedlichen Medien und Formaten (Videos, Podcasts, Vorträge, Schulungen) einerseits für Patienten, andererseits für Fachexperten aufgearbeitet.

Die Leitliniendokumente auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/006 veröffentlicht (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>) und auch auf der Homepage der Cystinose Stiftung (www.cystinose-stiftung.de) zur Verfügung gestellt.

7 Erfolgte bzw. geplante Veröffentlichungen

Die S3-Leitlinie wird nach Verabschiedung durch den Innovationsfonds und die AWMF im AWMF-Register veröffentlicht. Ergänzend wird ein ausführlicher Leitlinienreport, eine Kurzversion der Empfehlungen und eine Patientenversion in Leien verständlicher Sprache publiziert. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift eingereicht.

IV Literaturverzeichnis

1. Gahl, W., Bashan, N., Tietze, F., Bernardini, I. & Schulman, J. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* 217, 1263–1265 (1982).
2. Gahl, W. A., Thoene, J. G. & Schneider, J. A. Cystinosis. *New England Journal of Medicine* 347, 111–121 (2002).
3. Elmonem, M. A. et al. Cystinosis: a review. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* 11, 47 (2016).
4. Christer, S. & Simons, M. Lysosomal cystine accumulation activates mTOR signaling in cystinosis: are mTOR inhibitors the cure? *Kidney Int.* 105, 656–658 (2024).
5. Gahl, W. A. et al. Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine* 316, 971–977 (1987).
6. Nesterova, G. & Gahl, W. A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* 28, 51–59 (2013).
7. Markello, T. C., Bernardini, I. M. & Gahl, W. A. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New England Journal of Medicine* 328, 1157–1162 (1993).
8. Emma, F. et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney International* 100, 1112–1123 (2021).
9. Levtchenko, E. et al. Comparison of cystine determination in mixed leukocytes vs polymorphonuclear leukocytes for diagnosis of cystinosis and monitoring of cysteamine therapy. *Clinical Chemistry* 50, 1686–1688 (2004).
10. Hartling, L., Bond, K., Santaguida, P. L., Viswanathan, M. & Dryden, D. M. Testing a tool for the classification of study designs in systematic reviews of interventions and exposures showed moderate reliability and low accuracy. *J. Clin. Epidemiology* 64, 861–871 (2011).
11. Sterne, J. A. C. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 366, l4898 (2019).
12. Sterne, J. A. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* 355, i4919 (2016).
13. Effective Public Healthcare Panacea Project. Quality Assessment Tool for Quantitative Studies.
14. Brouwers, M. C. et al. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J. Clin. Epidemiology* 63, 1308–1311 (2010).
15. Whiting, P. et al. ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J. Clin. Epidemiology* 69, 225–234 (2016).
16. Balshem, H. et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiology* 64, 401–406 (2011).

V Anlagen

Anlage 1:	Langfassung der S3-Leitlinie Cystinose
Anlage 2:	Kurzfassung der S3-Leitlinie Cystinose
Anlage 3:	Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Cystinose
Anlage 4:	Patientenversion zur S3-Leitlinie Cystinose deutsch
Anlage 5:	Patientenversion zur S3-Leitlinie Cystinose englisch

publiziert bei:



S3-Leitlinie Cystinose

Version 1 – Stand November 2024

AWMF-Register Nr. 166/006

der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

und

Deutscher Bundesverband für Logopädie (DBL)

Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern (QUETHEB)

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen (DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)

Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)

Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)

Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)

Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie (DGD)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Deutscher Verband Ergotherapie (DVE)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
International Pediatric Nephrology Association (IPNA)
Asian Pediatric Nephrology Association AsPNA)
Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association (ANZPNA)
Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN)
Latin American Association of Pediatric Nephrology (ALANEPE)
Cystinose-Selbsthilfe e.V.
Cystinosis Network Europe
Cystinosis Research Network

Erstellungsdatum	2024
Geplante Überprüfung	2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Gender Disclaimer

Vorab weisen wir darauf hin, dass in allen Unterlagen diese Leitlinie betreffend zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet wird. Die verwendete männliche Form gilt für alle Geschlechter.

Vorwort

Die SELECT-S3 Leitlinie für Cystinose wurde durch einen Antrag gefördert, der 2021 beim Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) eingereicht und im April 2022 bewilligt wurde. Wegen der Seltenheit der Erkrankung wurden sowohl nationale als auch internationale Kollegen sowie Patientenselbsthilfegruppen zur Mitarbeit eingeladen. Insgesamt beteiligten sich 83 Experten und Patientenvertreter aus verschiedenen Ländern und 29 Fachgesellschaften und Organisationen an der Erstellung dieser Leitlinie.

Die für die Entwicklung dieser evidenzbasierten Leitlinie vorgegebene Methodik, GRADE („Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation“), stellte für alle Beteiligten eine erhebliche inhaltliche und zeitliche Herausforderung dar. Die für diese Erkrankung verfügbaren Studien umfassen meist kleine Patientenkollektive, was auf die geringe Inzidenz von 1:100.000 bis 1:200.000 zurückzuführen ist. Da Patienten mit Cystinose erst seit der Einführung von Cysteamin in den frühen 1980er Jahren längerfristig überleben können, ist die Nachbeobachtungszeit in den vorliegenden Studien insgesamt kurz. Zudem ist erst seit 1997 eine pharmazeutisch hergestellte Medikation mit Cysteamin verfügbar. Diese ist bis heute die einzige verfügbare Substanz, die das Langzeitüberleben der Patienten ermöglicht.

Um die komplexe Multiorganbeteiligung der Erkrankung umfassend abzudecken, wurden 31 PICO-Fragen und 16 NON-PICO-Fragen formuliert und nach der durch die Universität für Weiterbildung Krems durchgeführten Evidenzrecherche in den verschiedenen Arbeitsgruppen in Empfehlungen umgesetzt. Lediglich bei einer der PICO-Fragen bestand ein hohes Vertrauen in die Evidenz bei den Endpunkten. Selbst die Cysteamin-Therapie, die das Überleben der Patienten sichert, wurde aufgrund der Datenlage, dem Fehlen prospektiver, randomisierter Studien mit einer niedrigen Evidenz eingestuft. Eine solche Studie kann aus ethischen Gründen und aufgrund der Halitosis, die die Medikation begleitet, nicht durchgeführt werden.

Vor diesem Hintergrund war die Anwendung der GRADE-Methodik, die zur Bewertung der Qualität der Evidenz und der Stärke von Empfehlungen im Gesundheitswesen dient, aus Sicht der Kliniker für diese seltene Erkrankung mit deutlichen Einschränkungen verbunden.

Die Hintergrundtexte der Empfehlungen überschneiden sich zum Teil. Diese Wiederholungen wurden bewusst belassen, so dass der Leser, wenn er nur organspezifische Fragestellungen klären möchte, ausreichend Information erhält.

Neben den spezifischen Fragestellungen zur Cystinose ergaben sich durch die Leitlinienentwicklung auch wertvolle Einblicke in die Versorgungsstrukturen und Defizite der verschiedenen Länder. Zudem wurden Forschungsfragen formuliert und die Notwendigkeit grenzüberschreitender Kooperationen erkannt, um Studien mit größeren Patientenzahlen realisieren zu können.

Die Patientenvertreter haben an fast allen Treffen der verschiedenen Arbeitsgruppen teilgenommen und sich aktiv eingebracht. Zusätzlich zu der medizinischen Leitlinie wurde ein Patientenleitfaden von ihnen erstellt, der praktische Hinweise in der Versorgung dieser Patientengruppe gibt, weshalb er auch für die medizinischen Kollegen ein hilfreiches Dokument darstellt.

Die Leitlinie wurde aufgrund der internationalen Beteiligung zunächst auf Englisch erstellt. Leider wurde später von Seiten des Förderers ein deutschsprachiges Dokument verlangt, was sich in der Übersetzung einiger Empfehlungen widerspiegelt. Im Nachgang wird die Leitlinie auf Englisch gemeinsam mit den Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD-Tabellen) publiziert.

An dieser Stelle möchten wir uns noch einmal bei allen Beteiligten für ihre Zeit und Unterstützung bei der Erstellung dieser Leitlinie bedanken. Im Besonderen bei Frau Dr. Isolde Sommer von der Universität für Weiterbildung Krems, bei Frau Sollacher, Frau Muth und Frau Froschauer, die die Organisation der Leitlinie übernommen haben, sowie bei Frau Dr. Nothacker, für Ihre Begleitung und Moderation des Konsensus Meetings.

Katharina Hohenfellner
Elke Wühl
Dieter Haffner

Inhaltsverzeichnis

Vorwort.....	III
Inhaltsverzeichnis	V
Herausgebende	7
Federführung.....	7
Finanzierung.....	7
Kontakt.....	7
Zitierweise.....	7
1. Geltungsbereich und Zweck.....	8
1.1. Zielsetzung	8
1.2. Versorgungsbereich.....	9
1.3. Patientenzielgruppe	9
1.4. Adressaten.....	9
1.5. Weitere Dokumente	10
1.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	10
2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
2.1. Koordination und Redaktion	10
2.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	11
2.3. Patienten/Bürgerbeteiligung	14
2.4. Methodische und administrative Begleitung	14
2.5. Unabhängigkeit des Mandates.....	15
3. Externe Begutachtung und Verabschiedung	15
4. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensstärke	16
4.1. Festlegung des Empfehlungsgrades.....	16
4.2. Feststellung der Konsensusstärke	16
5. Die Empfehlungen auf einen Blick.....	17
6. Einleitung zur Erkrankung.....	29
7. Diagnose: Klinische Symptome	35
8. Diagnose: Diagnostisches Vorgehen	37
9. Intraleukozytäre Cystinkonzentration.....	40
10. Neugeborenen-Screening.....	41
11. Cysteamin-Therapie	44
12. Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung.....	52
12.1. Allgemeine Empfehlung	53
12.2. Elektrolyt- und Alkalitherapie.....	54
12.3. Indometacin und Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems.....	58
13. Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD).....	61

13.1. Vitamin D-, Kalzium-, und Phosphat-Supplementation	62
13.2. Überwachung von CMBD	65
13.3. Behandlung der CMBD	67
14. Transplantation	71
15. Kardiovaskuläre Manifestationen.....	76
16. Ernährung	76
17. Mangelernährung	80
18. Gastrointestinale Beteiligung.....	85
18.1. Protonenpumpeninhibitoren	85
18.2. Weitere gastrointestinale Symptome	86
19. Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)	89
20. Endokrinologie	92
20.1. Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität	93
20.2. Schilddrüsenbeteiligung	96
20.3. Pankreasbeteiligung.....	98
21. Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie.....	100
21.1. Physiotherapeutische Intervention	104
21.2. L-Carnitin- und Coenzym Q10-Substitution	105
22. Neurologische Komplikationen.....	107
22.1. Neurologische Evaluation von Patienten mit nephropathischer Cystinose.....	108
22.2. Indikation zur zerebralen Bildgebung	110
23. Augenbeteiligung	110
23.1. Untersuchungsmethoden und Frequenz	113
23.2. Lokale und systemische Cysteamin-Therapie	115
24. Integrierte Versorgung.....	125
25. Transition.....	129
26. Wichtige Forschungsfragen	131
27. Methodische Informationen zu dieser Leitlinie	136
27.1. Methodische Grundlagen	136
27.2. Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz	137
27.3. Kritische Bewertung der Evidenz.....	138
27.4. Strukturierte Konsensfindung	139
28. Verwendete Abkürzungen	140
29. Erwähnte AWMF-Leitlinien	142
30. Literaturverzeichnis	142

Herausgebende

Herausgeber dieser S3 Leitlinie ist die Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN).

Federführung

Federführend und verantwortlich für die Erstellung der Leitlinie war die GPN.

Finanzierung

Der Antrag SELECT-S3 Guideline for Cystinosis wurde durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit dem Förderkennzeichen 01VSF22003 über einen Zeitraum von zwei Jahren (1.10.2022 – 30.9.2024) gefördert. Die Universität für Weiterbildung Krets war Kooperationspartner. Alle aktiv Teilnehmenden der Leitliniengruppe, Ärzte, Therapeuten und Vertreter der Selbsthilfen haben ehrenamtlich an der Leitlinie mitgearbeitet. Die Abrechnung der Leistungen des Kooperationspartners, der organisatorischen Unterstützung der GPN und der Reisekosten erfolgte entsprechend den Vorgaben. Die Finanzierung erfolgte unabhängig und ohne Einflussnahme auf den Inhalt der Leitlinie.

Kontakt

PD Dr. med. Katharina Hohenfellner
Kindernephrologie Rosenheim
Pettenkoferstr. 10
83022 Rosenheim
Mail: Katharina.hohenfellner@ro-med.de
Tel: 08031- 3656459

Zitierweise

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN): S3-Leitlinie für Cystinose
Version 1 (2024), Langversion, AWMF Registernummer 166-006,
<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>
Zugriff am: (TT/Monat/Jahr).

1. Geltungsbereich und Zweck

1.1. Zielsetzung

Diese Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für diese Erkrankung dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Leitlinie in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Selbsthilfeorganisationen erstellt und wird sowohl national als auch international implementiert.

Erst durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie im Kindesalter können die Patienten seit Anfang der 80er Jahre in das Erwachsenenalter überleben. Bei den beiden häufigsten Phänotypen, der infantilen nephropathischen und der juvenilen Form, ist primär die Niere betroffen, weshalb die Patienten zunächst in kinder- und später in internistisch-nephrologischer Betreuung stehen. Während im Kindesalter die Nierenbeteiligung überwiegt, treten mit zunehmendem Alter die extrarenalen Organmanifestationen in den Vordergrund. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Patienten derzeit die erste Erwachsenengeneration darstellen, weshalb sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Cysteamin-Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen weiterhin kritisch beobachtet werden müssen.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur vereinzelt Patienten betreut, was die Etablierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens erschwert.

Diese Leitlinie wurde entwickelt, um die Diagnostik, Therapie und Prävention für alle Altersgruppen im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen.

Sie enthält evidenzbasierte Empfehlungen und spezifische diagnostische und therapeutische Algorithmen, die z.B. die systemische Cysteamin-Therapie betreffen: Durch die Vermeidung einer Unterdosierung von Cysteamin kann die Nierenfunktion länger erhalten und der Zeitpunkt der Nierenersatztherapie sowie damit verbundene langjährige Dialysebehandlungen hinausgezögert werden. Zudem kann die methodische und inhaltliche Evaluierung des intraleukozytären Cystin-Spiegels zur Vermeidung von Cysteamin-Unterdosierungen beitragen. Auf diese Weise lassen sich lebensbedrohliche oder zu schweren Behinderungen führende extrarenale Komplikationen wie im zentralen Nervensystem, an den Augen, im muskuloskelettalen System, in der Leber, Lunge und in endokrinen Organen verhindern oder zumindest verzögern.

Aufgrund der Multiorganbeteiligung und den komplexen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten wurde die Leitlinie interdisziplinär unter Einbindung der Selbsthilfen erstellt. Die Leitlinie hat in ihren Empfehlungen die von Patienten beschriebenen Einschränkungen und Belastungen durch die Erkrankung oder die Therapiemaßnahmen berücksichtigt. Hiermit ist eine Optimierung der Therapie in Hinblick auf die Adhärenz der Patienten zu erwarten.

Die S3-Leitlinie bietet Empfehlungen für die Diagnostik und Therapie sowie für den Übergang in die Erwachsenenmedizin. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die langfristigen Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert. Folgeschäden können vermieden oder zumindest hinausgezögert und damit in ihrer Dauer verkürzt werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei und ermöglicht ihnen eine längere Teilnahme am Erwerbsleben.

Ein weiterer Fokus der Leitlinie liegt auf der Darstellung unzureichender Evidenz in spezifischen Bereichen nach Auswertung der vorhandenen Literatur, woraus Fragestellungen für zukünftige Forschungsthemen abgeleitet wurden.

Langfristig kann die Leitlinie zum Erhalt der Organfunktionen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie haben sich neue Kooperationen und eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Behandler sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene ergeben. Durch die Forschungsfragen konnten bereits neue Studien initiiert werden.

1.2. Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich betrifft die ambulante, stationäre und teilstationäre Versorgung, sowie die primärärztliche wie auch spezialärztliche Versorgung mit den Inhalten Früherkennung, Diagnostik, die Therapie und die Rehabilitation.

1.3. Patientenzielgruppe

Die Patientenzielgruppe umfasst Patienten aller Altersgruppen mit der Diagnose Cystinose (OrphaCode 213, 411629, 411634, 411641).

1.4. Adressaten

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Kollegen aus dem pädiatrischen und dem erwachsenenmedizinischen Bereich der Nephrologie, Ophthalmologie, Endokrinologie, Neurologie, Dysphagie, Pulmologie, Orthopädie, Andrologie, Humangenetik, Gastroenterologie und Stoffwechselmedizin. Zudem dient die Leitlinie als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie Ernährungsberater, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten, Psychologen und andere Gesundheitsberufe, die mit der Betreuung von Patienten mit Cystinose befasst sind, insbesondere auch für Selbsthilfegruppen, Angehörige und die Patienten selbst. Letztere können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapie-Empfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit und die Möglichkeit, selbst aktiv zu werden in Bezug auf ihre sehr seltene Multiorganerkrankung.

1.5. Weitere Dokumente

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Langversion der S3-Leitlinie für Cystinose. Neben der Langfassung gibt es die folgenden ergänzenden Dokumente:

- Kurzfassung der Leitlinie
- Leitlinienreport mit Evidenztabelle und Darstellung des Konfliktmanagements.

Zusätzlich wurde von Seiten der Patientenvertreter ein Patientenleitfaden in laienverständlicher Sprache erstellt.

Die Dokumente sind über folgende Seiten zugänglich: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF):

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>

1.6. Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2025 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren gültig, d. h. bis 31. Dezember 2029. Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Cystinose Stiftung
Dr. Max-Straße 21, 82031 Grünwald
guidelines@cystinose-stiftung.de

2. Zusammensetzung der Leitliniengruppe

2.1. Koordination und Redaktion

Rolle	Beteiligte
Leitlinienkoordination	PD Dr. med. Katharina Hohenfellner (Federführung, medizinische Koordination) RoMed Klinikum Rosenheim Tel: 08031 - 3653451 katharina.hohenfellner@ro-med.de

	Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD (methodische Koordination)
Mitglieder der Steuerungsgruppe	Prof. Dr. Elke Wühl Prof. Dr. Dieter Haffner
Wissenschaftliche Mitarbeiterinnen Leitliniensekretariat	Theresia Muth und Anna Sollacher Dr. Max-Straße 21, 82031 Grünwald 0177-1760755 guidelines@cystinose-stiftung.de

2.2. Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Tabelle 1: Für deutschsprachige Fachgesellschaften mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation	Zeitraum
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Jörg Beimler	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Carsten Bergmann	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Mira Choi	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Jann-Frederik Cremers	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Judith Erler	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Elias Flockerzi	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Simone Graf	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Oliver Gross	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Helge Hebestreit	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Nadine Herzig	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Katharina Hohenfellner	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. & Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Laura Inhestern	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Dr. Nils Janzen	Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin & Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening	01.10.22 – 30.09.24
Christine Knerr	Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Stefan Kölker	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Christian Köppl	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Martin Merkel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Uta Nennstiel	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenencreening	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Claudia Priglinger	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	01.10.22 – 30.09.24

Prof. Dr. Gitta Reuner	Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Julia Rohayem	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Matias Simons	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Regina Trollmann	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS)	01.10.22 – 30.09.24

Außerdem unterstützt die Deutscher Verband Ergotherapie e.V. (DVE) die Leitlinie, konnte aber keine Mandatsträger zur Leitlinienerstellung entsenden.

Tabelle 2: Für internationale Fachgesellschaften mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation	Zeitraum
MD Khalid Alhasan	Asian Pediatric Nephrology Association (AsPNA)	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Olivia Boyer	International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	01.10.22 – 30.09.24
Hiroshi Hataya	Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN)	01.10.22 – 30.09.24
Vera Koch	Latin American Association of Pediatric Nephrology (ALANEPE)	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Hugh McCarthy	Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association (ANZPNA)	01.10.22 – 30.09.24

Tabelle 3: Weitere beteiligte Experten

Weitere Teilnehmer	Funktion	Zeitraum
Prof. Dr. Gema Ariceta	Expert international diagnostic, cysteamine, interdisciplinary care, transition, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Atif Awan	Expert international diagnostic, cysteamine, kidney transplant, medical treatment, Core-group member	16.11.22 – 30.09.24
MD Justine Bacchetta, PhD	Expert international bone, renal, interdisciplinary care, transition, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Rachel Bishop	Expert international eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Susmito Biswas	Expert international eye involvement, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Dorothee Brockmann	Expert eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Friederike Bürger	Expert diagnostics/chemistry	15.01.24 – 30.09.24
Prof. Dr. Ingele Casteels	Expert international eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Ralph Coppi	Senior pharmacist	01.04.24 – 30.09.24
Prof. Dr. Anibh Martin Das	Expert metabolic diseases	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Maya Doyle	Expert international social worker, psychosocial and transition-related issues, Core-group member	15.12.22 – 30.09.24
MD Ewa Elenberg	Expert international cysteamine treatment, gastrointestinal complications, interdisciplinary care, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Francesco Emma	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
MD Paul Goodyer, PhD	Expert international, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24

MD Marcella Greco	Expert international bone, renal disease, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
MD Paul Grimm, PhD	Expert international renal disease, gastrointestinal complications, kidney transplantation, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Dieter Haffner	Expert guidelines, bone, renal disease, endocrinology / andrology, kidney transplantation, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Bernd Hoppe	Expert newborn screening, bone, renal,	01.10.22 – 30.09.24
Susanne Hülle	Expert occupational therapy, muscle, interdisciplinary care	01.10.22 – 30.09.24
Ella Janzen	Expert laboratory medicine	01.11.23 – 30.09.24
Dr. Leonie Keidel	Expert eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Elena Levchenko, PhD	Expert international diagnostics, genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal, endocrinology / andrology, muscle, kidney transplantation, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
MD Hong Liang, PhD	Expert international eye involvement, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Graham Lipkin	Expert international renal medicine, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Judith Marscheider	Expert dysphonie	01.02.24 – 30.09.24
PD Dr. Jun Oh	Expert newborn screening, renal disease, gastrointestinal complications, transition adult care, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Jürgen G. Okun	Expert laboratory medicine, diagnostic, genetics, newborn screening	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Lars Pape	Expert cysteamine treatment, muscle, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
MD Larisa Prikhodina, PhD	Expert international renal disease	15.12.22 – 30.09.24
PD Dr. Julia Quitmann	Expert quality of life, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Rajan Ravichandran	Expert international kidney transplantation	28.11.22 – 30.09.24
Katja Rottmann	Expert occupational therapy, neurology, transition adult care	01.10.22 – 30.09.24
Berit Schilling	Expert logopedics, diagnostics, endocrinology / andrology, muscle involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Aude Servais	Expert international renal disease, muscle, neurology, interdisciplinary care, transition adult care, kidney transplantation, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Przemysław Sikora	Expert international cysteamine treatment, bone disease, renal disease, gastrointestinal complications, medical treatment	21.11.22 – 30.09.24
Prof. Neveen A. Soliman	Expert international genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Günther Steidle	Expert Cystinosis Clinic Rosenheim, Germany	01.10.22 – 30.09.24
Stefanie Steinmann	Expert nutrition, bone, gastrointestinal complications, interdisciplinary care	01.10.22 – 30.09.24
MD Jess Thoene	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Burkhard Tönshoff	Expert cysteamine treatment, renal disease, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Rezan Topaloglu	Expert international genetics, renal disease, kidney transplantation, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24

MD Doris Trauner	Expert international muscle, neurology, medical treatment, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Alexey Tsygin	Expert international genetics, bone disease, renal disease	16.11.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Dieter Weitzel	Expert Diagnostics, cysteamine treatment, renal disease, endocrinology / andrology, Cystinosis Clinic Rosenheim, Germany	01.10.22 – 30.09.24
Stefanie Witt	Expert quality of life, disease burden and psychological issues, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Elke Wühl	Expert guidelines, diagnostics, cysteamine treatment, bone, renal, endocrinology / andrology, gastrointestinal complications, neurology, cardiology, transition adult care, Core-group member	01.10.22 – 30.09.24

2.3. Patienten/Bürgerbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Sie waren alle stimmberechtigt und unter dem nachfolgend angegebenen Datum an der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Tabelle 4: Für Fachgesellschaften mandatierte Mitglieder der Leitliniengruppe

Teilnehmer	Patientenorganisation	Zeitraum
Sönke Oetjen	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Markus Schmitt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Claudia Sproedt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Marjolein Bos	Cystinosis Network Europe	01.10.22 – 30.09.24
Christy Greeley	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.10.22 – 31.07.23
Kristina Sevel	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.11.23 – 30.09.24
Victor Gomez	Asociacion Mexicana de Cistinosis (AC), Mexiko	09.01.23 – 19.03.24

2.4. Methodische und administrative Begleitung

Bei der Erstellung wurde die Leitlinie durch Dr. med. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterin, methodisch begleitet.

Das Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Universität für Weiterbildung Krams, Österreich, führte die Evidenzrecherchen durch und begleitete methodisch den Leitlinienprozess bis zur Formulierung der Empfehlungen. Die GPN begleitete die Leitlinienerstellung administrativ.

Tabelle 5: Methodische und administrative Begleitung

Teilnehmer	Funktion	Zeitraum
	Methodische Begleitung und Evidenzrecherche	
Dr. Monika Nothacker	Leitlinienexpertin, AWMF	01.10.22 – 30.09.24

Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Ass.-Prof. Dr. Barbara Nußbaumer-Streit	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Brigitte Piso	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Dominik Ledinger	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.03.23 – 30.09.24
	Administration	
Sonja Froschauer	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.10.22 – 30.09.24
Anna Sollacher	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.10.22 – 31.03.23
Theresia Muth	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.04.23 – 30.09.24

2.5. Unabhängigkeit des Mandates

Die Leitlinienerstellung erfolgte in Unabhängigkeit von den finanzierenden Trägern. Das Mandat für die Vertretung der Fachgesellschaften, medizinisch wissenschaftlicher und nicht wissenschaftlicher Organisationen wurde schriftlich eingeholt. Alle angefragten Teilnehmer der Leitlinienerstellung haben schriftlich eine Erklärung nach AWMF-Methodik zu möglichen Interessenkonflikten abgegeben. Näheres zu den Interessenkonflikten, sowie die Interessenkonflikte selbst können in dem zugehörigen Leitlinienreport eingesehen werden.

3. Externe Begutachtung und Verabschiedung

Die Leitlinie wurde Anfang September 2024 vor der finalen Verabschiedung einer externen Begutachtung unterzogen. Die englischen Empfehlungen wurden von Prof. Dr. William A. Gahl (National Genome Research Institute (NHGRI), National Institutes of Health, Medical Genetics Branch Bethesda, MD, USA) geprüft. Die ausgearbeitete deutsche Leitlinie wurde von Prof. Dr. Thomas Müller-Sacher (Leitung der Ambulanz für Nierentransplantierte an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien) auf Vollständigkeit, Genauigkeit und Anwendbarkeit geprüft. Die Ergebnisse der Begutachtung wurden in der Ausarbeitung berücksichtigt. Es gab keine Kommentare, die eine Anpassung der Empfehlungen selbst notwendig gemacht hätten.

Die Leitlinie wurde im Zeitraum von 10.09.2024 bis 06.11.2024 von den beteiligten deutschsprachigen Fachgesellschaften verabschiedet.

4. Empfehlungsgraduierung und Feststellung der Konsensusstärke

Am Ende dieses Leitliniendokuments und in dem Leitlinienreport wird detailliert auf die methodischen Grundlagen, die systematische Recherche und Auswahl der Evidenz, die kritische Bewertung der Evidenz und die strukturierte Konsensusfindung eingegangen. An dieser Stelle möchten wir zur besseren Beurteilung der Leitlinie die Festlegung des Evidenzgrades darstellen.

4.1. Festlegung des Empfehlungsgrades

Neben der methodisch aufgearbeiteten Evidenz wurden bei der Festlegung des Empfehlungsgrades die klinischen Erfahrungen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt. Weiterhin sind Faktoren wie die Relevanz der Endpunkte, das Nutzen-Schaden-Verhältnis, ethische, rechtliche und ökonomische Faktoren, das Gesundheitssystem und die Umsetzbarkeit berücksichtigt. In Tabelle 6 ist die verwendete Empfehlungsgraduierung dargestellt.

Tabelle 6: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	starke Empfehlung	Wir empfehlen / empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung	Wir schlagen vor / schlagen nicht vor	↑ / ↓
0	Offen	Wir empfehlen entweder ... oder ...	0

Expertenkonsens ist durch das Kürzel **EK** gekennzeichnet.

4.2. Feststellung der Konsensusstärke

Gemäß dem Regelwerk der AWMF wurde die Konsensusstärke gemäß Tabelle 7 klassifiziert.

Tabelle 7: Klassifikation der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Abstimmenden
Konsens	≥75-95% der Abstimmenden
Nicht angenommen	<75% der Abstimmenden

5. Die Empfehlungen auf einen Blick

Anmerkungen, weitere Information sowie die Evidenz- und Konsensusstärke finden sich im jeweiligen Kapitel.

Diagnose: Klinische Symptome

1	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 35

Wir empfehlen, dass bei Patienten mit den folgenden klinischen Befunden und Laborbefunden (s. Tabelle 8) eine infantile nephropathische Cystinose, eine juvenile Cystinose oder eine okuläre (nicht-nephropathische) Cystinose bestätigt wird.

Tabelle 8: Klinische Symptome und laborchemische Befunde, die auf eine Cystinose hinweisen

Infantile nephropathische Cystinose	Säuglinge/ Kinder	<u>Klinische Symptome (bereits ab dem 6 Lebensmonat):</u> Gedeihstörung, Appetitlosigkeit (Fütterungsschwierigkeiten), Erbrechen, Polyurie, Polydipsie, Episoden schwerer Dehydrierung mit unerklärten Fieberschüben, Obstipation, Rachitis, Tetanie, Wachstumsverzögerung, verspätetes Laufen lernen und „watschelndes“ Gangbild.
		<u>Laborbefunde:</u> Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Hypochloridämie), metabolische Azidose, in seltenen Fällen eine Alkalose. Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Zudem Glukosurie, generalisierte Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine ggfs. glomeruläre Proteinurie (Albumin).
Juvenile Cystinose	Überwiegend Jugendliche/ junge Erwachsene	<u>Klinische Symptome:</u> Chronische Nierenerkrankung mit inkomplettem Fanconi-Syndrom und Proteinurie. Eine Photophobie kann vorhanden sein.
		<u>Labor- und ophthalmologische Befunde:</u> Geringgradige Störung der Serumelektrolyte in Form einer leichten Hypokaliämie, Hypophosphatämie und metabolischen Azidose, erhöhte Nierenretentionsparameter (z. B. Kreatinin, Cystatin C). Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Zudem Glukosurie, Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine glomeruläre Proteinurie. Nachweis von Kristallen in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.
Okuläre (nicht-nephropath)	Erwachsene	<u>Klinische Symptome und ophthalmologische Befunde:</u> Photophobie und/oder Kristalle in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.

		Weitere Abklärung: Spaltlampenuntersuchung zum Nachweis von Hornhautkristallen. Untersuchung auf Nierenbeteiligung, z. B. tubuläre und glomeruläre Proteinurie.

Diagnose: Diagnostisches Vorgehen

2	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 38

Wir empfehlen die folgenden diagnostischen Maßnahmen (s. Tabelle 9), um eine Cystinose zu bestätigen.

Tabelle 9: Diagnostische Maßnahmen zur Bestätigung einer Cystinose

Pränatal	Molekulargenetische Untersuchung Wenn bei betroffenen Familienmitgliedern biallelische pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten im <i>CTNS</i>-Gen vorliegen.
Neonatal	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i>-Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten)
Betroffene < 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i>-Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen). Falls vorhanden, ist dies diagnostisch, falls nicht vorhanden, schließt es bei Patienten unter 2 Jahren eine Cystinose nicht aus. <i>Anmerkung: In unklaren Fällen kann die intrazelluläre Cystinkonzentration in Fibroblasten diagnostisch wegweisend sein.</i>
Betroffene > 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i>-Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen)

Intraleukozytäre Cystinkonzentration

3	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 40.
Wir empfehlen entweder reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten für die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration zu verwenden. Wir schlagen vor, vorzugsweise reine Granulozyten zu verwenden		
Anmerkung Der Patient sollte konsequent nach der gleichen Methode überwacht werden.		

Neugeborenen-Screening

4	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 41
Wir empfehlen die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose.		
Anmerkung Da zur Diagnosestellung kein Metabolit aus Vollblut zur Verfügung steht, kann ein genetisches Screening auf pathogene Mutationen empfohlen werden.		
5	Konsensbasierte Empfehlung (Konsens)	S. 43
Wir empfehlen Glukosurie nicht als Screening-Test für Cystinose bei Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten einzusetzen.		
Anmerkung Jede Möglichkeit, einen Patienten mit Cystinose oder Neugeborenen-Diabetes in einem frühen Stadium vor dem Auftreten klinischer Symptome zu diagnostizieren, rechtfertigt einen Urintest im Rahmen der regelmäßigen empfohlenen Vorsorge-Untersuchungen, mit der Einschränkung, dass eine Erkrankung nicht ausgeschlossen ist, wenn das Ergebnis negativ ist. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine weitere Evaluation erforderlich.		

Cysteamin-Therapie

6	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 45
Wir empfehlen die Einleitung einer Cysteamin-Therapie bei Patienten mit Cystinose unmittelbar nach Diagnosestellung.		
Anmerkung		

- Die Cysteamin-Therapie sollte bei allen Patienten (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) unabhängig von Alter und Transplantationsstatus durchgeführt werden.
- Die optimale Dosierung ist patientenabhängig und sollte, wann immer möglich, anhand der für die Cystin-Depletion notwendigen Dosis ermittelt werden.
- Die vom Hersteller empfohlene Cysteamin-Dosierung beträgt 60 bis 90 mg/kg/Tag oder 1,3 bis 1,95 g/m² KOF/Tag.
- Die Cysteamin-Therapie sollte mit 10 mg/kg/Tag begonnen und über einen Zeitraum von 6 Wochen auf die nach mg/kg/Tag berechnete Dosierung erhöht werden. Diese Dosissteigerung kann bei Verträglichkeit beschleunigt werden.

Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen:

- bis 10 kg: 80-85 mg/kg/Tag
- 10 bis 17 kg: 80 mg/kg/Tag
- 17 bis 25 kg: 70 mg/kg/Tag
- 25 bis 40 kg: 60 mg/kg/Tag
- 40 bis 45 kg: 50 mg/kg/Tag (jedoch nicht mehr als 90 mg/kg/Tag bzw. 1.95 mg/qm²/Tag)

Diese Tabelle enthält Richtlinien für die Dosen, die verwendet werden können. In Zentren, in denen die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration nicht verfügbar ist, bietet diese Tabelle Richtlinien für die empfohlenen Dosierungen.

Diese Dosierungen können je nach klinischer Verträglichkeit der Patienten erhöht werden.

Die Dosis sollte jedoch nie mehr als 90 mg/kg/Tag bzw. 1.95 mg/m²/Tag betragen.

7

Evidenzbasierte Empfehlung (*Konsens / **starker Konsens)

S. 50

Wir empfehlen nicht, eine galenische Formulierung von Cysteamin-Bitartrat gegenüber der anderen zu bevorzugen. Sowohl Cysteamin mit verzögerter Freisetzung (DR) als auch Cysteamin mit sofortiger Freisetzung (IR) haben sich in klinischen Studien als gleichermaßen wirksam bei der Senkung des Cystin-Spiegels (der intraleukozytären Cystinkonzentration) im Blut erwiesen.*

Wir empfehlen, die galenische Formulierung entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten auszuwählen.**

Anmerkung

- IR-Cysteamin sollte grundsätzlich alle 6 Stunden verabreicht werden.
- DR-Cysteamin sollte alle 12 Stunden verabreicht werden.
- DR könnte die Adhärenz gegenüber der Cysteamin-Behandlung und die Lebensqualität verbessern.

8	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 51

Wir schlagen vor, die Cysteamin-Dosis bei Patienten mit nephropathischer Cystinose unter chronischer Dialysebehandlung nicht routinemäßig anzupassen.

Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung

9	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 53

Wir empfehlen bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose regelmäßige Untersuchungen der glomerulären (eGFR) und tubulären (Fanconi-Syndrom) Nierenfunktion und des Ernährungszustandes durch einen pädiatrischen Nephrologen oder einen Nephrologen mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung.

10	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 54

Wir empfehlen für alle Patienten mit Cystinose eine bedarfsgerechte Supplementation der Elektrolyte (Natrium, Chlorid, Kalium, Phosphat, Kalzium, Magnesium).

Wir empfehlen, Serum-Elektrolytwerte im (unteren) Normbereich anzustreben.

Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Elektrolyte, mindestens alle zwei bis drei Monate, abhängig vom Alter, der klinischen Situation und der Adhärenz.

11	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 55

Wir empfehlen für Cystinose-Patienten eine bedarfsangepasste Substitution mit Alkali.

Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Bikarbonatkonzentration im venösen Blut bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose, mindestens alle drei Monate.

12	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 58

Wir schlagen vor, Indometacin bei Kindern mit nephropathischer Cystinose, die ein schweres, unkontrolliertes Fanconi-Syndrom haben, einzusetzen.

13	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 59

Die Kombination von Indometacin mit entzündungshemmenden, nicht-steroidalen Arzneimitteln oder RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Hemmern wird wegen ähnlicher hämodynamischer Effekte und zu erwartender Nebenwirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion nicht empfohlen.

14	Evidenzbasierte Empfehlung (Konsens)	S. 59

Wir schlagen keine routinemäßige Anwendung von ACE-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose vor.

Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD)

15	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 62

Wir empfehlen, die 25(OH)D-Serumkonzentration im Zielbereich von 75-120 nmol/L (30-50 ng/mL) zu halten, indem bei Bedarf eine Vitamin-D-Supplementierung (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) verabreicht wird.

16	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 63

Wir empfehlen bei Cystinose-Patienten mit Fanconi-Syndrom eine kombinierte Behandlung mit Phosphatsalzen und aktivem Vitamin D.

Wir empfehlen, die niedrigste Dosis von aktivem Vitamin D zu verwenden, die eine Verbesserung der Rachitis/Osteomalazie ermöglicht.

17	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 64

Wir empfehlen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose eine orale Kalzium-Supplementierung, wenn die altersabhängige Kalzium-Zufuhr nicht erreicht werden kann.

Wir schlagen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, renalem Fanconi-Syndrom und Hypokalziämie trotz ausreichender 25(OH)- und 1,25(OH)₂-Vitamin-D-Behandlung eine Kalzium-Supplementierung vor.

18	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 65

Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose altersgerecht auf eine metabolische Knochenerkrankung („Cystinosis Metabolic Bone Disease“, CMBD) zu untersuchen und zu überwachen:

Anamnese und klinische Evaluation

Anamnestische Daten: Schmerzen des Bewegungsapparats, Knochenbrüche und -deformitäten, orthopädische Eingriffe und Muskelschwäche.

Klinische Bewertung des Bewegungsapparats: Bei jeder Vorstellung sollte der Bewegungsapparat auch auf Knochendeformitäten wie Genua valga, Genua vara, Knick-, Senk- und Spreizfüße und Skoliose, Frakturen sowie auf Hinweise auf Muskelschwäche und -atrophie untersucht werden

Labor

Alle 1 bis 6 Monate sollten die Biomarker für CMBD (Ca, P, ALP (BAP bei Erwachsenen)), Bikarbonat, PTH, 25(OH)D) bestimmt werden, wobei die Häufigkeit der Messungen vom

Alter, dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung und dem Vorhandensein und der Schwere der CMBD abhängt.

Wir empfehlen, das ionisierte Kalzium zu bestimmen. Falls dies nicht möglich ist, sollte das Albumin-korrigierte Serumkalzium bestimmt werden.

19	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 68

Wir empfehlen eine altersgerechte Behandlung der metabolischen Knochenerkrankung bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, einschließlich:

- Korrektur des Mineralstoffwechsels
- Optimierung der körperlichen Aktivität und/oder
- Physiotherapie, orthopädischer Behandlung und
- Wachstumshormonbehandlung, falls angezeigt.

Ausführliche Beschreibung siehe Tabelle 12.

Transplantation

20	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 72

Wir empfehlen, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen aufgrund einer Cystinose eine Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv, und wenn nicht verfügbar, eine Hämodialyse- oder Peritonealdialyse gemäß den aktuellen Leitlinien durchzuführen.

21	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 74

Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und schwerer Polyurie und/oder schwerer Proteinurie eine Nephrektomie vor der Nierentransplantation in Betracht zu ziehen.

Anmerkung

Dieses gilt auch für Patienten mit Hyperkaliurie.

Üblicherweise wird zunächst eine einseitige Nephrektomie durchgeführt. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird die zweite Niere entfernt, vorzugsweise im Rahmen der Nierentransplantation.

Ernährung

22	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 76

Wir schlagen vor, dass die Leitlinien und Empfehlungen der National Kidney Foundation (NKF) und Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), die Clinical Practice Guideline for Nutrition und die Clinical Practice Recommendations der Pediatric Renal Nutrition Task Force, für Kinder mit nephropathischer Cystinose sowie die K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition für Erwachsene mit Cystinose für die diätetische Evaluation der Energie-, Makro- und Mikronährstoffzufuhr angewandt werden (Desloovere et al.,

2021a; Ikizler et al., 2020; National Kidney Foundation, 2009), jeweils unter Berücksichtigung der Anmerkungen in Box 1.

Mangelernährung

23	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 81
Wir empfehlen die frühzeitige Erkennung, Prävention und Behandlung von Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose gemäß den internationalen Leitlinien für Kinder und Erwachsene.		

Gastrointestinale Beteiligung

24	Evidenzbasierte Empfehlung (Konsens)	S. 85
Wir schlagen vor, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten mit Cystinose und gastrointestinalen Symptomen wie häufigem Erbrechen und/oder Übelkeit, abdominellen Schmerzen und gastroösophagealem Reflux einzusetzen.		
25	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 87
Wir empfehlen eine frühe Diagnose und Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Cystinose in altersentsprechender Vorgehensweise wie in Tabelle 15 beschrieben.		

Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)

26	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 89
Wir empfehlen eine allgemeine Risikobewertung für Frauen mit Cystinose und CKD, die eine Schwangerschaft planen.		
27	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 90
Wir empfehlen bei Frauen mit Cystinose keine systemische Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft.		

Anmerkung

- Die systemische Cysteamin-Therapie sollte erst nach Bestätigung der Schwangerschaft und nicht vorher abgesetzt werden.
- Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden.
- Es liegen keine Daten über eine Verschlechterung der Krankheit durch das Absetzen von systemischem Cysteamin während der Schwangerschaft vor.

28	Konsensbasierte Empfehlung (Konsens)	S. 92

Wir empfehlen, mit der Cysteamin-Therapie so bald wie möglich nach der Geburt wieder zu beginnen.

Wir schlagen vor, Cysteamin während der Stillzeit in normalen Dosen einzunehmen, wenn die Mutter stillen möchte.

Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität

29	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 93

Wir empfehlen eine Testosteron-Ersatztherapie bei hypogonadalen, postpubertären oder erwachsenen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose.

Wir empfehlen, die Möglichkeit der Kryokonservierung von Sperma oder chirurgisch gewonnenen Hodenspermien zu prüfen, bevor mit einer Testosteron-Substitution begonnen wird.

30	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 94

Wir empfehlen, jungen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose eine Fertilitätsuntersuchung anzubieten, sobald der Patient die Pubertät erreicht hat und sobald er bereit und in der Lage ist, eine Samenprobe zur Analyse bereitzustellen.

Schilddrüsenbeteiligung

31	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 96

Wir empfehlen mindestens ein jährliches Screening von TSH und fT4 bei Patienten mit nephropathischer Cystinose.

Im Falle eines auffälligen Befundes empfehlen wir eine gemeinsame Betreuung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen.

Pankreasbeteiligung

32	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 98

Wir empfehlen, bei Patienten mit nephropathischer Cystinose mindestens einmal jährlich den Nüchtern-Blutzucker/HbA1c zu bestimmen, in Abhängigkeit vom Alter und zusätzlichen Risikofaktoren.

Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie

33	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 101
Wir empfehlen ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Myopathie, Experten für Muskelkrankheiten wie z.B. Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen, Pulmologen, Logopäden und Sprachtherapeuten sowie Phoniater präventiv mit einzubeziehen, um frühzeitig die Bedürfnisse der Patienten zu erkennen, zu Selbstübungen anzuleiten und sie und ihre Familien über die Möglichkeit von Hilfsmitteln zu beraten.		
34	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 104
Wir schlagen vor, keine Physiotherapie zur Primärprävention ohne Vorliegen einer muskulären oder motorischen Entwicklungsverzögerung zu verordnen. Wir schlagen vor, eine frühzeitige Physiotherapie zu verordnen, sobald eine Muskelschwäche oder eine statomotorische Entwicklungsverzögerung festgestellt werden.		
35	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 105
Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom eine Behandlung mit täglichem oralem L-Carnitin (Levo-Carnitin) in einer Dosierung von 25-100 mg/kg/Tag in Erwägung zu ziehen, wenn niedrige Werte an freiem Carnitin im Serum oder Urin dokumentiert sind, sowie bei Patienten mit Muskelschwäche. Eine Supplementierung mit Coenzym Q10 wird nicht empfohlen.		
Anmerkung Bevorzugt sollte der Carnitin-Status bestehend aus freien Carnitin und Gesamtcarnitin im Serum ermittelt werden. Eine Aussage allein aus dem Carnitin im Urin ist nicht möglich. Wenn Carnitin im Urin gemessen wird, wird zur Beurteilung Carnitin im Serum benötigt.		

Neurologische Komplikationen

36	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 108
Wir empfehlen eine frühzeitige Untersuchung auf mögliche kognitive, schulische und psychosoziale Probleme und, falls vorhanden, eine rechtzeitige Intervention. Wir empfehlen frühzeitige sensomotorische Tests, da es Interventionen gibt, die dem Kind bei identifizierten Problemen akademisch und sozial helfen können. Verhaltens-, kognitive und Koordinations- sowie Gleichgewichtsprobleme sollten vorzugsweise ab einem Alter von 3 Jahren von einem pädiatrischen Neurologen mit einer Ausbildung in Entwicklungsneurologie oder einer ähnlich qualifizierten Person beurteilt werden.		

Wir empfehlen, als Präventivmaßnahme so früh wie möglich einen Termin bei einem geeigneten Spezialisten (z. B. einem Ergotherapeuten oder psychosozialen Spezialisten) zu vereinbaren.

Sind feinmotorische, visuell-motorische oder visuell-räumliche Defizite vorhanden, sollte eine Intervention empfohlen werden, um diese Defizite zu verringern und den Eltern Aufklärung und Schulung zu bieten.

37	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 110

Wir empfehlen bei Patienten mit Cystinose ohne klinische neurologische Symptome keine frühzeitige cMRT-Untersuchung.

Augenbeteiligung

38	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 113

Wir schlagen bei allen Patienten mit Cystinose eine Spaltlampenuntersuchung als Minimalanforderung zur Beurteilung der kristallinen Keratopathie vor.

Wir schlagen zusätzlich zur Spaltlampenuntersuchung eine Bildgebung der Hornhaut, wenn verfügbar, vor, da sie zusätzliche Vorteile bietet. Zu den Bildgebungsmodalitäten gehören: Spaltlampenuntersuchung, optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnitts (anterior segment AS-OCT), Hornhautdensitometrie und in-vivo-Konfokalmikroskopie.

Wir schlagen kein bestimmtes bildgebendes Verfahren vor, da die Ärzte unterschiedliche Erfahrungen mit diesen Verfahren bei der Behandlung von Patienten mit Cystinose haben.

Überdies sind die einzelnen Kliniken je nach Ressourcen unterschiedlich ausgestattet und unterscheiden sich in der Praxis bei umsetzbaren Handlungsabläufen.

39	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 115

Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose mit einer Kombination aus systemischem Cysteamin und Cysteamin-Augentropfen zu behandeln.

40	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 120

Wir empfehlen die Anwendung von systemischem Cysteamin bei Patienten mit infantiler nephropathischer und juveniler Cystinose, um das lebenslange Risiko von Komplikationen im hinteren Augenabschnitt zu verringern, die zum Verlust des Sehvermögens führen.

41	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 121

Wir empfehlen Patienten mit Cystinose Cysteamin-Augentropfen entweder mit oder ohne Benzalkoniumchlorid.

Integrierte Versorgung

42	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 125
Wir empfehlen, für Patienten mit nephropathischer Cystinose unabhängig vom Alter eine integrierte Versorgung unter Einbezug relevanter, von einem Spezialisten im Bereich nephropathische Cystinose organisierter Fachgebiete gegenüber nicht integrierten Versorgungsmodellen zu bevorzugen.		
43	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 127
Wir empfehlen die Implementierung einer psychosozialen Bedarfserhebung sowie einer bedarfsorientierten psychosozialen Unterstützung für Cystinose-Patienten unabhängig vom Alter; darüber hinaus sollte diese Unterstützung auch für die Betreuungspersonen und Geschwister von Kindern mit Cystinose gewährleistet sein, um die Versorgungssituation, Teilhabe und psychische Gesundheit der betroffenen Patienten und ihrer Familien zu verbessern.		

Transition

44	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	S. 130
Wir empfehlen die Einrichtung von Transitionsprogrammen für Adoleszente mit Cystinose. Insbesondere Schulungen, gemeinsame Visiten mit Ärzten aus Pädiatrie und Innerer Medizin, erweiterte oder multidisziplinäre Ambulanztermine, Förderung der Gesundheitskompetenz, Terminvereinbarungsunterstützung, Evaluation von psychosozialen Stressoren und Auffälligkeiten sowie der Einsatz von technischen Hilfsmitteln (Webseiten, Apps, Kurznachrichten) werden empfohlen.		

6. Einleitung zur Erkrankung

Die Cystinose (OrphaCode:213) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie ist durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen charakterisiert¹. Die Akkumulation von Cystin führt zu Zell- und Organschädigungen fast aller Organe, wodurch sich die Multiorganbeteiligung erklärt². Die genaue Pathogenese der Erkrankung ist unverändert ungeklärt³. Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1/100.000 - 1/200.000 zu den sehr seltenen Erkrankungen⁴. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf ca. 120-130 geschätzt, mit 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr.

Man unterscheidet die infantile nephropathische Cystinose (INC) (OrphaCode: 411629), die häufigste (95%) und schwerste Form der Erkrankung, die ebenfalls nephropathische, aber mildere juvenile (OrphaCode: 411634) Cystinose und die nicht-nephropathische okuläre Form (OrphaCode: 411641), die durch pathogene Varianten desselben Gens (allelisch) verursacht sind. Bei den nephropathischen Formen der Cystinose handelt es sich um Systemerkrankungen, bei denen primär die Nieren betroffen sind⁵.

Durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin, dem derzeit einzigen verfügbaren Wirkstoff zur Cystindepletierung, und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse und/oder Nierentransplantation im Kindesalter seit Anfang der 80er-Jahre hat sich der Verlauf der Erkrankung geändert⁶. Während die Patienten früher bis zum 10. Lebensjahr verstarben, können sie heute bis ins Erwachsenenalter überleben². Diese Patienten stellen derzeit die erste Erwachsenengeneration dar, weshalb sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Cysteamin-Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen weiterhin evaluiert werden müssen.

In einer aktuellen nationalen Stichprobe betrug das mediane Alter bei 70 erwachsenen Patienten 30 Jahre (Spannbreite 18-55 Jahre). Die Diagnostik und Behandlung der extrarenalen (Spät-)Komplikationen nimmt daher an Bedeutung zu. Die Patienten zeigen klinisch das Bild einer chronischen, progredienten Multiorganerkrankung. Hauptbetroffen sind hierbei die Augen, das Skelettsystem, die Muskulatur, das zentrale Nervensystem und endokrine Organe mit multiplen Folgen wie Photophobie bis hin zur Erblindung, Kleinwuchs, Beindeformitäten, Skoliose, distale Myopathie, respiratorische Insuffizienz, Schluckstörungen, Hypothyreose, Diabetes mellitus sowie Infertilität bei männlichen Patienten⁷. Daher bedarf die Behandlung dieser Multiorganerkrankung der Einbindung verschiedener Fachrichtungen und eines Konzepts zur Transition.

Die Cysteamin-Therapie führt zwar zu einer signifikanten Depletion von Cystin in den Körperzellen, aber nicht zu einer Heilung der Erkrankung⁵. Um die Morbidität und Mortalität zu minimieren, sind eine möglichst frühe Diagnosestellung und Beginn einer lebenslangen adäquaten Cysteamin-Therapie von größter Bedeutung⁵. Dies führt zu einer Stabilisierung der Nierenfunktion und einer damit einhergehenden Verzögerung der terminalen Niereninsuffizienz vom 2. in das 3. Lebensjahrzehnt^{8 9}. Darüber hinaus verhindert bzw.

verzögert die Cysteamin-Therapie zumindest die extrarenalen Organbeteiligungen^{10,7}. Bei Kindern mit De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom (im Folgenden als Fanconi-Syndrom bezeichnet) – einer globalen Funktionsstörung des proximalen Nierentubulus – besteht grundsätzlich der Verdacht auf eine Cystinose¹¹. Die Diagnose kann metabolisch durch die Bestimmung des intraleukozytären Cystin-Spiegels gestellt werden, wobei hierzu unterschiedliche Methoden zur Verfügung stehen^{4,12}. Ergänzend kann die Diagnose durch den Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea und durch Analyse des CTNS-Gens (cystinosin, lysosomal cystine transporter) bestätigt werden^{2,13,14}.

Cysteamin-Bitartrat ist unter den Handelsnamen Cystagon® und Procysbi® in Deutschland zugelassen. Die Cysteamin-Medikation kann zu Nebenwirkungen wie Übelkeit, Durchfall oder einem Pseudotumor cerebri führen und eine Halitosis verursachen^{15,16,17}. Zur Steuerung der Therapie wird die Bestimmung des intraleukozytären Cystin-Spiegels empfohlen^{18,19,20}. Die Variabilität der aufwendigen Bestimmungsmethodik einerseits und die nicht sicher vorauszusetzende Adhärenz der Patienten andererseits relativiert die Wertigkeit dieses Ansatzes^{4,8,12}. Die Krankheitslast der Patienten resultiert aus der Multiorganbeteiligung und der lebenslang notwendigen, mit Nebenwirkungen verbundenen medikamentösen Therapie mit Cysteamin. So führt die Halitosis regelhaft zu sozialen Problemen. 10-15% der Patienten tolerieren die Therapie nicht^{2,4,7}.

Die INC manifestiert sich meist im ersten oder zweiten Lebensjahr mit Symptomen des Fanconi-Syndroms. Hierzu gehören Gedeihstörung, Zeichen der Rachitis, Polyurie, Polydipsie und renaler Verlust von Bikarbonat, Elektrolyten und Phosphat mit konsekutiver Erniedrigung der respektiven Blutparameter. Die hierdurch notwendige Substitution mit Wasser (zum Teil über 10 Liter/Tag), Elektrolyten, Bikarbonat und Phosphat führt häufig zu gastrointestinalen Nebenwirkungen und verstärkt die Malnutrition. Im Kindesalter ist daher oftmals eine Ernährung mittels nasogastraler Sonde oder perkutaner endoskopischer Gastrostomie nötig, um eine ausreichende Flüssigkeits-/Kalorienzufuhr und die Medikamenteneinnahme zu sichern. Sowohl für die Eltern als auch für die Patienten sind die Größenordnung der notwendigen Elektrolyt- und Bikarbonat-Substitutionen und die Frequenz der medikamentösen Therapie (bis zu acht Medikamentengaben/Tag) eine enorme Belastung. Das bei Diagnosestellung meist bereits bestehende Fanconi-Syndrom ist irreversibel¹¹. Der zeitliche Verlauf und die einhergehende Morbidität hängen entscheidend vom Zeitpunkt der Diagnose und der Einleitung einer adäquaten Cysteamin-Therapie ab^{8,9,21}. Bisher benötigen alle Patienten eine Nierenersatztherapie. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie (Dialyse/Transplantation) stellt sowohl klinisch wie auch physisch und psychisch eine schwerwiegende Belastung für die Betroffenen und deren Familien dar und ist zusätzlich mit hohen volkswirtschaftlichen Kosten verbunden.

Im Auge manifestiert sich die Cystinose ab dem Säuglingsalter mit der Bildung und Einlagerung von mit zunehmendem Alter dichter werdenden Cystinkristallen in der Cornea und Konjunktiva²². Sie verursachen in der Cornea Epitheldefekte, die zu einer Photophobie, zu einem Blepharospasmus und zu Hornhauterosionen führen können²³. Später zeigen sich häufig weitere Komplikationen, wie z.B. Bandkeratosen, die eine Cornea-Transplantation notwendig machen^{24,25}. Eine Zerstörung des retinalen Pigmentepithels kann zur Erblindung

führen²⁴. Zur Auflösung der cornealen Cystinkristalle und zur Besserung einer Photophobie müssen topische Cysteamin-Augentropfen gegeben werden, da die systemische Gabe die Bildung der Kristalle nicht beeinflusst²². Die Beeinträchtigung der Sehfähigkeit führt zu einer deutlichen Zunahme der Krankheitslast und Behinderung mit Konsequenzen im privaten und beruflichen Umfeld.

Die Patienten zeigen eine metabolische Knochenerkrankung („Cystinosis Metabolic Bone Disease“, CMBD), die durch das Fanconi-Syndrom und die sich daraus ergebenden Störungen sowie die progrediente chronische Nierenerkrankung (Chronic Kidney Disease, CKD) bedingt ist²⁶. Zu den Manifestationen der CMBD gehören die hypophosphatämische Rachitis im Säuglings- und Kindesalter und die mit der CKD assoziierte Knochenerkrankung („CKD-Mineral and Bone Disorder“, CKD-MBD), die zu rachitischen Knochendeformitäten, Osteomalazie, Osteoporose, Frakturen, Kleinwuchs und Gefäßverkalkungen führt. Die Beurteilung der CMBD umfasst die Überwachung des Wachstums, der Beindeformitäten, der Blutspiegel der Knochenparameter, die regelmäßige klinische/röntgenologische Überwachung des Skelettsystems sowie die Bestimmung der Spiegel kritischer Hormone und Vitamine. Die Behandlung umfasst den Ersatz von Urinverlusten (Phosphat, Kalzium, Bikarbonat), die Gabe von (aktivem) Vitamin D, Hormonersatz, Physiotherapie und korrigierende orthopädische Eingriffe. Darüber hinaus weisen die Patienten weitere Komplikationen wie Fußfehlstellungen, Skoliosen und Deformitäten des Thorax auf²⁷. Cystineinlagerungen im Schilddrüsenepithel führen häufig zu einer Hypothyreose, Ablagerungen in der Bauchspeicheldrüse zu einer endokrinen (Diabetes mellitus) und exokrinen Pankreasinsuffizienz^{28–31}. Der Pubertätsbeginn ist generell verzögert. Mädchen haben eine verspätete Menarche. Alle männlichen Patienten entwickeln einen Hypogonadismus^{10,32}.

Die Morbidität, die Mortalität und das Ausmaß der Behinderung wird maßgeblich durch die muskuläre Beteiligung mitbestimmt. Bereits im Kindesalter finden sich progrediente Einlagerungen von Cystinkristallen in die quergestreifte und glatte Muskulatur^{33,34}. Patienten zeigen eine zunächst distal betonte Myopathie mit Atrophie und Schwäche des Thenars und Hypothenars sowie der intrinsischen Handmuskulatur. Tätigkeiten wie das Öffnen einer Flasche sind zum Teil schon bei Jugendlichen nicht mehr möglich. Im weiteren Verlauf kann sich eine generalisierte Myopathie entwickeln^{10,35}. Bei Beteiligung der Atemmuskulatur können restriktive Lungenfunktionsstörungen auftreten³⁶. Eine Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur zeigt sich in hängenden Wangen und einer Motilitätsstörung der Zunge. Sie kann zu Schluck- und Kaustörungen und Aspirationen führen, an denen auch heute noch Patienten versterben³⁷.

Viele Patienten leiden unter multifaktoriell bedingten gastrointestinalen Beschwerden, die zur Malnutrition und Gedeihstörung beitragen^{10,17,38,39}. Die Patienten können eine Hepatomegalie und/oder portale Hypertension aufgrund einer nodulär regenerativen Hyperplasie aufweisen^{40,41}.

Cystin-Ablagerungen finden sich auch im gesamten Zentralnervensystem (ZNS). Es wurde darüber hinaus ein vermehrtes Auftreten von intrakranieller Hypertonie (Pseudotumor cerebri) beschrieben⁴². Pädiatrische Patienten weisen häufig Verhaltensstörungen, soziale Probleme und Aufmerksamkeitsstörungen auf^{43,44}. Die Defizite im nonverbalen Bereich äußern sich in

der visuellen Verarbeitung mit Störungen der visuell-motorischen Koordination und des visuellen Kurzzeitgedächtnisses^{45,46}. Weiterhin können anhaltende feinmotorische Koordinationsstörungen auftreten⁴⁷. Bei Erwachsenen wurden Kalzifikationen in den Basalganglien und zerebrale Atrophien beschrieben^{2,48}.

Schwangerschaften sind bei Cystinose-Patientinnen möglich⁴⁹. Nicht alle männlichen Patienten zeigen eine Azoospermie. Eine Kryokonservierung von Spermien ist evtl. möglich, bevor eine Azoospermie eintritt³².

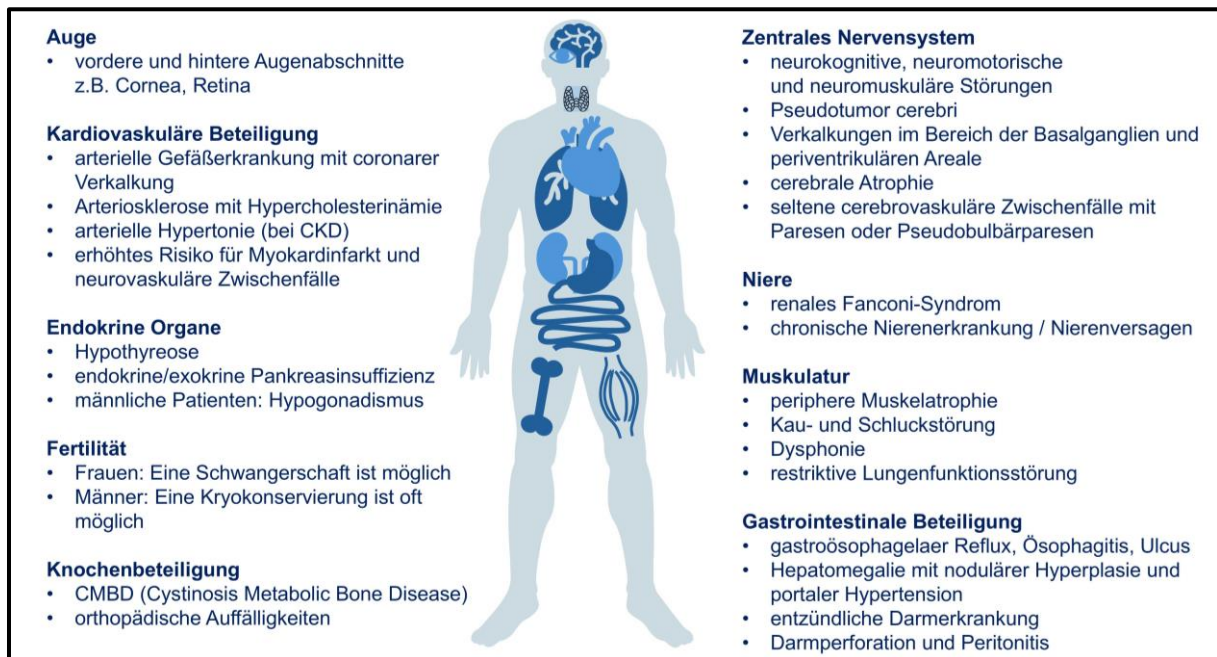


Abbildung 1: Übersicht über die bei infantiler und juveniler nephropathischer Cystinose betroffenen Organe.

Bei der medizinischen Versorgung von Menschen mit seltenen Erkrankungen ist die Transition von besonderer Bedeutung. Unter Transition versteht man laut dem Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen „die Übergangszeit vom Jugend- ins Erwachsenenalter, in der die Überleitung von Menschen mit speziellem medizinischen Versorgungsbedarf von der Pädiatrie zur Erwachsenenmedizin stattfindet“⁵⁰. Obwohl in der Literatur direkte, sequenzielle, entwicklungsorientierte und einrichtungs-orientierte Transitionsmodelle beschrieben werden, mangelt es in Deutschland an deren Umsetzung in strukturierten Programmen. In der Praxis findet der Transfer in die Erwachsenenmedizin oftmals mit dem 18. Lebensjahr statt ohne den Entwicklungsstand des Jugendlichen zu berücksichtigen. Durch schlechte Planung kann ein Transfer auch im Rahmen von Notfallsituationen stattfinden.

Verbunden mit dem Transfer von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin ist eine Veränderung der Versorgung des Patienten und des Versorgungsstils. Im Gegensatz zur Pädiatrie, die triangulär (Arzt, Eltern, Kind) aufgebaut ist und interdisziplinäre Behandlungsteams einschließt, ist die Erwachsenenmedizin bipolar aufgebaut und personen- und fachorientiert. Den Erwachsenenmedizinerinnen fehlt oftmals die praktische Erfahrung mit seltenen pädiatrischen Erkrankungen, sodass sowohl der bisher behandelnde Pädiater als auch der Patient mit der Behandlung unzufrieden sind⁵¹. Verstärkend kommt hinzu, dass

Ansprechpartner für psychosoziale Anliegen fehlen und sich der Ablösungsprozess vom Elternhaus schwierig gestaltet. Für Patienten mit seltenen Multiorganerkrankungen, bei denen die Patienten erst seit Kurzem durch die Einführung einer Medikation oder Therapie in das Erwachsenenalter überleben können, stellt der Transfer eine besondere Herausforderung dar.

Die Seltenheit der Erkrankung führt dazu, dass selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur jeweils vereinzelte Patienten betreut werden, was ein einheitliches therapeutisches Vorgehen erschwert. Durch standardisierte Empfehlungen und Therapiealgorithmen kann die sektorenübergreifende Betreuung unter Beteiligung der verschiedenen Fachrichtungen gefördert und strukturiert werden. Aufgrund der Multiorganbeteiligung und den komplexen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten wurde die Leitlinie interdisziplinär unter Einbindung der Selbsthilfen erstellt. Die Leitlinie hat in ihren Empfehlungen die von Patienten beschriebenen Einschränkungen und Belastungen durch die Erkrankung oder die Therapiemaßnahmen berücksichtigt. Hiermit ist eine Optimierung der Therapie in Hinblick auf die Adhärenz der Patienten zu erwarten.

Nierenbeteiligung	Proximale Tubulopathie (Fanconi-Syndrom) • mit Elektrolytverlust, metabolischer Azidose • Polydipsie und Polyurie	Nephrologie*
Knochenbeteiligung	Metabolische Knochenerkrankung • Rachitis/Osteomalazie • Wachstumsstörung • orthopädische Auffälligkeiten	Endokrinologie Orthopädie Physiotherapie
Muskuläre Beteiligung	• Muskelschwäche	Orthopädie Physiotherapie
Gastrointestinale Beteiligung	• Nahrungsverweigerung, Übelkeit, Erbrechen	Ernährungsberatung Logopädie
Endokrinologische Beteiligung	• Hypothyreose	Kinderchirurgie Endokrinologie
Augenbeteiligung	• Hornhautkristalle	Ophthalmologie
Neurologische Beteiligung	• ab dem 3. Lebensjahr neurokognitive, neuromotorische und neuromuskuläre Störungen	Neurologie Psychologie Ergotherapie
	Psychosoziale Betreuung der Eltern und Kinder	SPZ-Anbindung

Abbildung 2: **Diagnosestellung im Vorschul-Schulalter:** Übersicht über die bei infantiler nephropathischer Cystinose betroffenen Organe, Symptome und notwendigen Fachbereiche. (* Aufgrund der Leserlichkeit wird darauf verzichtet, die Fachbereiche als pädiatrische Fachbereiche darzustellen.)

Nierenbeteiligung	Proximale Tubulopathie und Glomerulopathie mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung, Elektrolytverlust, metabolischer Azidose, Polydipsie und Polyurie	Nephrologie*
Knochenbeteiligung	Metabolische Knochenerkrankung • Rachitis/Osteomalazie und CKD-MBD • Wachstumsstörung • orthopädische Auffälligkeiten	Endokrinologie Orthopädie Physiotherapie
Muskuläre Beteiligung	• Muskelschwäche, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit • restriktive Lungenfunktionsstörung	Orthopädie Physiotherapie
Gastrointestinale Beteiligung	• Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoen	Gastroenterologie Ernährungsberatung Logopädie
Endokrinologische Beteiligung	• Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ 1 • männliche Patienten: Hypogonadismus	Endokrinologie Andrologie
Augenbeteiligung	• Beteiligung der vorderen und hinteren Augenabschnitte	Ophthalmologie
Neurologische Beteiligung	• neurokognitive, neuromotorische und neuromuskuläre Störungen	Neurologie Psychologie Ergotherapie SPZ-Anbindung
<i>Psychosoziale Betreuung - Beginn der Transition</i>		

Abbildung 3: Schulalter-**Adoleszenz**: Übersicht über die bei infantiler nephropathischer Cystinose betroffenen Organe, Symptome und notwendigen Fachbereiche. (*Aufgrund der Leserlichkeit wird darauf verzichtet, die Fachbereiche als pädiatrische Fachbereiche darzustellen.)

Nierenbeteiligung	Proximale Tubulopathie und Glomerulopathie mit chronischer Nierenfunktionseinschränkung, Elektrolytverlust, metabolische Azidose, Polydipsie, Polyurie	Nephrologie
Muskuläre Beteiligung	• Muskelatrophie, reduzierte körperliche Leistungsfähigkeit • Schluckstörung, Dysphonie • restriktiver Lungenfunktionsstörung	Physiotherapie Logopädie Ernährungsberatung Ergotherapie Pulmonologie
Knochenbeteiligung	Metabolische Knochenerkrankung • Osteomalazie und CKD-MBD • orthopädische Auffälligkeiten	Orthopädie Physiotherapie
Gastrointestinale Beteiligung	• Übelkeit, Diarrhoen, Ösophagitis, Hepatomegalie mit portaler Hypertension	Gastroenterologie
Endokrinologische Beteiligung	• Hypothyreose, Diabetes mellitus Typ 1 • männliche Patienten: Hypogonadismus	Endokrinologie Andrologie
Ophthalmologische Beteiligung	• Beteiligung der vorderen und hinteren Augenabschnitte	Ophthalmologie
Kardiologische Beteiligung	• arterielle Gefäßerkrankung mit coronarer Verkalkung • Arteriosklerose mit Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie (bei CKD), erhöhtes Risiko für Myokardinfarkt und neurovaskuläre Zwischenfälle	Kardiologie
Neurologische Beteiligung	• neurokognitive, neuromotorische und neuromuskuläre Störungen, Verkalkungen im Bereich der Basalganglien & periventrikulären Areale, cerebrale Atrophie	Neurologie Psychologie Ergotherapie SPZ-Anbindung
<i>Psychosoziale Betreuung - Beginn der Transition</i>		

Abbildung 4: **Erwachsenenalter**: Übersicht über die bei infantiler nephropathischer Cystinose betroffenen Organe, Symptome und notwendigen Fachbereiche.

Differentialdiagnosen

Die Cystinose ist die häufigste Ursache eines genetisch bedingten Fanconi-Syndroms. Differentialdiagnostisch sollten neben erworbenen Formen des Fanconi Syndroms (z.B. medikamentös toxisch) auch andere Stoffwechselkrankheiten wie die Tyrosinämie Typ 1, Galaktosämie, Glykogenspeicherkrankheiten, Morbus Wilson, Morbus Dent und das Lowe-

Syndrom in Betracht gezogen werden. Die Glukosurie, die mit dem renalen Fanconi-Syndrom einhergehen kann, kann als Diabetes mellitus missinterpretiert werden, die Polyurie als nephrogener Diabetes insipidus⁵². Einige Cystinose-Patienten zeigen atypische Elektrolyt- und Säure-Base-Auffälligkeiten und werden zunächst als Bartter-Syndrom fehldiagnostiziert⁵³.

7. Diagnose: Klinische Symptome

Die Cystinose ist eine autosomal-rezessiv erbliche Erkrankung, die bereits intrauterin beginnt, jedoch postnatal zunächst klinisch unauffällig verläuft. Es handelt sich um eine monogene Erkrankung mit drei verschiedenen Verlaufsformen: Die INC (OrphaCode: 411629) ist die häufigste und schwerste Verlaufsform der Erkrankung (95%), die bereits im frühen Kindesalter symptomatisch wird. Die mildere juvenile Form der nephropathischen Cystinose (OrphaCode: 411634) tritt bei ca. 5% der Patienten auf und ist durch ein späteres Auftreten der Nierenfunktionsstörung und der terminalen Niereninsuffizienz gekennzeichnet. Bei der nicht-nephropathischen okulären Form (OrphaCode: 411641), die durch pathogene Varianten desselben Gens verursacht ist (allelisch), sind soweit bisher bekannt ausschließlich die Augen mit Ablagerungen von Cystinkristallen in der Hornhaut betroffen. Eine systemische Beteiligung fehlt⁵⁴.

Patienten mit Cystinose sind häufig hellhäutig und haben blonde Haare. Ursächlich ist eine Pigmentstörung⁵⁵. Kinder mit Cystinose können kraniofaziale Auffälligkeiten zeigen, sowie eine verzögerte Zahnentwicklung⁵⁶. Auffällig ist auch, dass Patienten mit Cystinose nicht adäquat schwitzen können, weshalb sie bei Hitze gefährdet sind^{2,57}.

1	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, dass bei Patienten mit den folgenden klinischen Befunden und Laborbefunden (s. Tabelle 8) eine infantile nephropathische Cystinose, eine juvenile Cystinose oder eine okuläre (nicht-nephropathische) Cystinose bestätigt wird.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensusstärke: starker Konsens	

Tabelle 8: Klinische Symptome und laborchemische Befunde, die auf eine Cystinose hinweisen.

Infantile nephropathische Cystinose	Säuglinge/ Kinder	<u>Klinische Symptome (bereits ab dem 6 Lebensmonat):</u>
		Gedeihstörung, Appetitlosigkeit (Fütterungsschwierigkeiten), Erbrechen, Polyurie, Polydipsie, Episoden schwerer Dehydrierung mit unerklärten Fieberschüben, Obstipation, Rachitis, Tetanie, Wachstumsverzögerung, verspätetes Laufen lernen und „watschelndes“ Gangbild.

		<u>Laborbefunde:</u> Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Hypochloridämie), metabolische Azidose, in seltenen Fällen eine Alkalose. Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat, Magnesium. Zudem Glukosurie, generalisierte Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine ggfs. glomeruläre Proteinurie (Albumin).
Juvenile Cystinose	Überwiegend Jugendliche/ junge Erwachsene	<u>Klinische Symptome:</u> Chronische Nierenerkrankung mit inkomplettem Fanconi-Syndrom und Proteinurie. Eine Photophobie kann vorhanden sein.
		<u>Labor- und ophthalmologische Befunde:</u> Geringgradige Störung der Serumelektrolyte in Form einer leichten Hypokaliämie, Hypophosphatämie und metabolischen Azidose, erhöhte Nierenretentionsparameter (z. B. Kreatinin, Cystatin C). Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Zudem Glukosurie, Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine glomeruläre Proteinurie. Nachweis von Kristallen in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.
Okuläre (nicht-nephropathische) Cystinose	Erwachsene	<u>Klinische Symptome und ophthalmologische Befunde:</u> Photophobie und/oder Kristalle in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.
		<u>Weitere Abklärung:</u> Spaltlampenuntersuchung zum Nachweis von Hornhautkristallen. Untersuchung auf Nierenbeteiligung, z. B. tubuläre und glomeruläre Proteinurie.

Hintergrund/Begründung

Bei der infantilen nephropathischen Cystinose ist die Niere das erste schwer betroffene Organ. Der renale Phänotyp ist durch das Fanconi-Syndrom, eine globale Schädigung des proximalen Tubulus, charakterisiert¹¹. Die asymptomatische generalisierte Hyperaminoazidurie stellt die erste Manifestation dieser Tubulusschädigung dar, gefolgt von einem voll ausgeprägten Fanconi-Syndrom im Alter von 12 bis 24 Monaten (mittleres Alter 18 Monate)⁵⁸. Das Fanconi-Syndrom ist durch einen übermäßigen Verlust von Wasser, Elektrolyten, Phosphat, Kalzium, Bikarbonat, Aminosäuren, Carnitin und tubulären Proteinen und einer Glukosurie gekennzeichnet, was zu den typischen laborchemischen und klinischen Befunden führt (siehe Kapitel 12: Renales Fanconi Syndrom und chronische Nierenerkrankung)^{59,60}. Die proximale Tubulopathie ist irreversibel.

Bei der juvenilen Cystinose, die etwa 5% der Patienten betrifft, handelt es sich ebenfalls um eine nephropathische Form der Erkrankung. Diese Patienten zeigen ein unterschiedliches Spektrum an Symptomen, das durch ein späteres, milderes und unvollständiges Auftreten des Fanconi-Syndroms sowie eine Proteinurie im späten Kindes- oder Jugendalter gekennzeichnet ist ⁶¹.

Bei der sehr seltenen okulären Cystinose, der nicht-nephropathischen okulären Form (OMIM: 219750), ist die Erkrankung auf die Cornea beschränkt. Erwachsene Patienten leiden in der Regel unter einer Photophobie, die auf eine Ablagerung von Cystinkristallen in der Cornea zurückzuführen ist⁶². Aufgrund der Seltenheit dieser Form wird eine Urin- und Nierenuntersuchung empfohlen, um eine mögliche Nierenbeteiligung auszuschließen.

8. Diagnose: Diagnostisches Vorgehen

Die Cystinose folgt einem autosomal-rezessiven Erbgang. Eltern, die heterozygote Träger mit einer betroffenen Genkopie sind, zeigen aufgrund des autosomal-rezessiven Erbgangs klinisch keine Symptome. Kinder haben eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, betroffen zu sein (homozygot oder compound-heterozygot). Wenn sie zwei betroffene Allele von ihren Eltern erben, sind sie zu 100% betroffen. Es besteht eine 50%ige Wahrscheinlichkeit, ein nicht-betroffener Träger zu sein, und eine 25%ige Wahrscheinlichkeit, gänzlich unbeeinträchtigt und kein Träger zu sein.

Bei der Cystinose ist das betroffene Gen auf Chromosom 17p13 lokalisiert. Das *CTNS*-Gen codiert Cystinosin, ein integrales Membranprotein. Betroffene Patienten tragen biallelische pathogene Varianten im *CTNS*-Gen, dem bisher einzigen Gen, das mit dieser Erkrankung assoziiert ist¹⁴. Bis heute sind mehr als 170 pathogene Varianten bekannt⁶³.

Es ist unerlässlich, sich an die Standards und Richtlinien zur bewährten Praxis des American College of Medical Genetics (ACMG) und der Association for Clinical Genomic Science (ACGS) zu halten. Diese Leitlinien unterliegen einer ständigen dynamischen Anpassung. Diagnostische Labore erfordern zudem spezifische indikationsbezogene Fachkenntnisse. Eine große Herausforderung liegt in der Interpretation von Varianten und hierbei v. a. im Umgang mit Klasse 3-Varianten, also Varianten unklarer Signifikanz (VUS), die Unsicherheiten bezüglich ihrer klinischen Bedeutung mit sich bringen. Gemäß Richtlinien sollten dabei in der Regel nur solche Klasse 3-Varianten/VUS berichtet werden, bei denen nach Schaffung weiterer Evidenz eine realistische Wahrscheinlichkeit für eine Neuklassifizierung als Klasse 4/5 (wahrscheinlich) pathogene Varianten besteht. An dieser Stelle sei ebenfalls auf die AWMF-Leitlinien Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung ([AWMF-Register-Nr. 078-015](#)) und Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn verwiesen ([AWMF-Registernummer 078-016](#)).

Die Genetik der in Deutschland lebenden Patienten ist bekannt. 98% der Patienten tragen die 57-kb und/oder die pathogenen Varianten p.T7Fs*7 (ehemals c.18_21delGATC) und/oder p.S310Qfs*55 (ehemals c.926dupG) homozygot oder compound heterozygot⁶⁴. Patienten, die

in anderen Ländern, z.B. in der Türkei, Ägypten oder Kanada geboren wurden, unterscheiden sich hinsichtlich der in diesen Regionen vorkommenden pathogenen Genvarianten und Häufigkeiten⁶³.

Es gibt Hinweise auf Genotyp-Phänotyp-Korrelationen bei Cystinose, obwohl die Beziehung komplex und von verschiedenen Faktoren beeinflusst ist. In der Regel besteht eine gewisse Korrelation hinsichtlich der Restfunktion des Proteins (Dosistheorie), d. h. trunkierende Varianten können zu einer schwereren Krankheitsausprägung führen als hypomorphe CTNS-Varianten^{65–68}. Allerdings können auch andere genetische und umweltbedingte Faktoren eine Rolle bei der Ausprägung des klinischen Phänotyps spielen.

Die klinischen Symptome und laborchemischen Befunde bei Diagnose sind in Tabelle 8, die intraleukozytäre Cystinkonzentration in Kapitel 9 dargestellt.

2	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die folgenden diagnostischen Maßnahmen (s. Tabelle 9), um eine Cystinose zu bestätigen.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Tabelle 9: Diagnostische Maßnahmen zur Bestätigung einer Cystinose

Pränatal	Molekulargenetische Diagnostik Wenn bei betroffenen Familienmitgliedern biallelische pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen vorliegen.
Neonatal	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten)
Betroffene < 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen) Falls vorhanden, ist dies diagnostisch, falls nicht vorhanden, schließt es bei Patienten unter 2 Jahren eine Cystinose nicht aus. <i>Anmerkung: In unklaren Fällen kann die intrazelluläre Cystinkonzentration in Fibroblasten diagnostisch wegweisend sein.</i>

Betroffene > 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen)

Überlegungen zu Untergruppen

Intrauteriner Verdacht: Besteht bereits intrauterin der Verdacht auf Cystinose, kann die Diagnose pränatal biochemisch durch eine Cystinbestimmung in Chorionzotten oder Amniozyten gesichert werden.

Neugeborene: Bei Neugeborenen mit dringendem Verdacht auf die Erkrankung, z.B. betroffene Geschwisterkinder, kann die Diagnose unmittelbar nach der Geburt durch eine Plazentauntersuchung⁶⁹, die Messung der intraleukozytären Cystinkonzentration oder durch den molekulargenetischen Nachweis bestätigt werden. Es ist zu beachten, dass bei Neugeborenen die Lymphozyten überwiegen und bei Cystinose Lymphozyten weniger Cystin speichern als polymorphkernige Leukozyten.

Da der Krankheitsverlauf, insbesondere das Überleben der Nieren, in engem Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Diagnose und dem Beginn der Therapie mit Cysteamin stehen, **sollte die Diagnosestellung und der Therapiebeginn insbesondere in der Neugeborenenperiode unverzüglich erfolgen**^{8,9,21,70–73}.

In allen Fällen ist eine Vorstellung in einer genetischen Sprechstunde empfohlen (siehe AWMF Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung, [AWMF-Register-Nr. 078-015](#)).

Hintergrund/Begründung

Die Diagnose einer Cystinose kann metabolisch durch die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration und molekulargenetisch (Identifizierung biallelischer pathogener Varianten im *CTNS*-Gen) gestellt werden². Ergänzend kann sie durch den Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea bestätigt werden²².

Betroffene Patienten weisen eine intraleukozytäre Cystinkonzentration auf, die höher ist als bei heterozygoten asymptomatischen Trägern⁷⁴. Der Cut-off Wert ist abhängig vom Labor und der Bestimmungsmethode.

Kristalle in der Cornea lassen sich sicher mittels Spaltlampe ab einem Alter von 24 Monaten nachweisen, in den ersten Lebensmonaten können sie noch fehlen²².

Eine gesicherte Diagnose kann durch eine dieser drei Nachweismethoden erfolgen. Besteht ein anamnestischer, klinischer oder laborchemischer Verdacht auf Cystinose, ist bei einer intraleukozytären Cystinkonzentration im Normbereich oder bei fehlendem genetischem

Nachweis eine weiterführende altersabhängige Diagnostik erforderlich. Es sind sowohl Patienten, bei denen die intraleukozytäre Cystinkonzentration im Normbereich liegt, als auch Fälle, bei denen nicht beide genetischen Varianten nachgewiesen werden konnten, beschrieben⁷⁵.

Bei unklaren Ergebnissen sollte eine Überweisung an einen Cystinose-Spezialisten erfolgen.

9. Intraleukozytäre Cystinkonzentration

Die intraleukozytäre Cystinkonzentration ist derzeit die einzige verfügbare metabolische Methode zum Nachweis einer Cystinose und zur Überwachung der Cysteamin-Therapie. Im englischen Sprachgebrauch wird neben „intraleukozytäre Cystinkonzentration“ der Begriff „cystin level“ verwendet. In dieser Leitlinie wurde auf den Begriff „Cystin-Spiegel“ verzichtet und nur „intraleukozytäre Cystinkonzentration“ verwendet, unabhängig davon, ob es sich um reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten handelt.

3	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen entweder reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten für die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration zu verwenden.	↑↑ / EK
	Wir schlagen vor, vorzugsweise reine Granulozyten zu verwenden.	↑ / EK
	Anmerkung Der Patient sollte konsequent nach der gleichen Methode überwacht werden.	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Hintergrund / Begründung

Die Diagnose einer Cystinose kann durch die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration gestellt werden (siehe Tabelle 9). Die intraleukozytäre Cystinkonzentration kann entweder in gemischten Leukozyten oder in reinen Granulozyten gemessen werden. Allerdings besteht zwischen den Methoden eine hohe Variabilität, die von der Isolierung der Leukozyten und vom Zelltyp, der untersucht wird, (gemischte Leukozyten oder polymorphkernige Leukozytenpopulation (Granulozyten))⁷⁶ abhängig ist.

Cystin ist überwiegend in Granulozyten und nicht in Lymphozyten vorhanden⁷⁷ (Schulman et al., 1970), was bei der Untersuchung gemischter Leukozyten⁷⁸ zu berücksichtigen ist. Verwendet man Granulozyten, können diese mit CD66b-spezifischen Antikörpern isoliert werden. Folglich ist bei dieser Methode die intrazelluläre Cystinkonzentration unabhängig von

der Zelltypzusammensetzung des entnommenen Blutes und damit deutlich genauer als die, die aus gemischten Leukozyten bestimmt wird.

Für jedes Labor sollten der Zelltyp und die Trennmethode standardisiert sein¹² und validierte Normwerte und Zielkonzentrationen vorliegen. Des Weiteren sollte die Methode zur Bestimmung der Proteinkonzentration auch mittels Qualitätskontrollproben z. B. von ERNDIM (European Research Network for evaluation and improvement of screening, Diagnosis and treatment of Inherited disorders of Metabolism) überwacht werden^{52,79}.

Heterozygote Träger (z.B. Eltern) zeigen keine klinischen Symptome, können aber erhöhte intraleukozytäre Cystinkonzentrationen aufweisen⁷⁴. Der Cut-off-Wert hängt zusätzlich von dem entsprechenden Labor und der verwendeten Methode ab.

Ausblick / Forschungsfragen

Die intraleukozytäre Cystinkonzentration weist eine hohe Variabilität auf, die sowohl von der Präanalytik (z.B. Versand, Lagerung) als auch von der Analytik abhängt. Bisher liegen keine Daten zur Vergleichbarkeit der in verschiedenen Laboren gemessenen Cystinkonzentrationen vor.

10. Neugeborenen-Screening

Das Neugeborenen-Screening (NBS) ist eine Früherkennungsuntersuchung für bestimmte angeborene Erkrankungen, ehe sie klinisch manifest werden. Sie gilt als die effektivste Maßnahme der sekundären Gesundheitsprävention. Durch die frühe Diagnose und Einleitung der Therapie können bleibende Schäden in vielen Fällen reduziert oder verhindert und damit eine unbeeinträchtigte Entwicklung ermöglicht werden⁸⁰. In Deutschland ist das NBS Bestandteil des Leitungskataloges der Krankenkassen und beinhaltet aktuell 19 seltene Erkrankungen, von denen 13 Stoffwechselerkrankungen sind. Die Erkrankungen, auf die gescreent wird und die Umsetzung des Screenings sind in der Kinderrichtlinie geregelt (*Kinder-Richtlinie - Gemeinsamer Bundesausschuss*, o. J.).

4	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose.	A ↑↑
	Anmerkung Da zur Diagnosestellung kein Metabolit aus Vollblut zur Verfügung steht, kann ein genetisches Screening auf pathogene Mutationen empfohlen werden.	
	1. Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. <i>Nephron</i>. 2010;114(1):c12-8. 2. O'Connell N, Oh J, Arbeiter K, Buscher A, Haffner D, Kaufeld J, et al. Patients With Infantile Nephropathic Cystinosis in Germany and Austria: A Retrospective Cohort Study. <i>Front Med (Lausanne)</i>. 2022;9:864554.	Renal Function:

3. Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney Int.* 2021;100(5):1112-23.
4. Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney Int.* 2012;81(2):179-89.
5. Veys K, Zadora W, Hohenfellner K, Bockenbauer D, Janssen MCH, Niaudet P, et al. Outcome of infantile nephropathic cystinosis depends on early intervention, not genotype: A multicenter sibling cohort study. *J Inher Metab Dis.* 2023;46(1):43-54.
6. Nießl C, Boulesteix AL, Oh J, Palm K, Schlingmann P, Wygoda S, et al. Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol Genet Metab.* 2022;136(4):268-73.
7. Kimonis VE, Troendle J, Rose SR, Yang ML, Markello TC, Gahl WA. Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(11):3257-61.
8. Viltz L, Trauner DA. Effect of age at treatment on cognitive performance in patients with cystinosis. *J Pediatr.* 2013;163(2):489-92.

⊕⊕○○
Low

Growth/Intellectual
Function/ Risk of
visual spatial
problems:

⊕○○○
Very low

Konsensstärke: starker Konsens

Hintergrund / Begründung

Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1:100.000 – 1:200.000 Lebendgeburten zu den seltenen Erkrankungen⁴. Die Erkrankung erfüllt die Screening-Kriterien nach Wilson und Jungner⁸¹: Unter anderem zeigen die Patienten postnatal keine klinischen Anzeichen für die Erkrankung, eine effektive Therapie ist verfügbar und zum Zeitpunkt der Diagnose (durchschnittliches Alter 18 Monate) ist bereits ein erheblicher Nierenschaden eingetreten.

Die Behandlung mit einer oralen Cysteamin-Therapie trägt dazu bei, die glomeruläre Funktion zu erhalten. Dennoch benötigen bisher alle Patienten mit einem renalen Phänotyp (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) langfristig eine Nierenersatztherapie, da zum Zeitpunkt der Diagnose, typischerweise im zweiten Lebensjahr, bereits ein irreversibler tubulärer und glomerulärer Schaden eingetreten ist. Das Alter bei Diagnose und bei Therapiebeginn mit Cysteamin ist entscheidend für das Überleben der Niere. Je früher die Therapie beginnt und je adhärenter der Patient ist, desto länger kann die glomeruläre Nierenfunktion erhalten werden^{9,21,71,73,82}.

Zusätzlich konnte in einer Fallstudie gezeigt werden, dass bei postnatalem Therapiebeginn (während der ersten 8 Lebenswochen) auch die tubuläre Funktion erhalten und das Fanconi-Syndrom verhindert werden kann⁷³. Es scheint daher möglich, dass mit der Diagnose und Behandlung von Neugeborenen eine Nierenersatztherapie vollständig vermieden werden kann.

Um möglichst viele betroffene Neugeborene in einer Bevölkerung zu identifizieren, ist ein etabliertes Neugeborenen-Screening einem gezielten Screening von Indexpatienten vorzuziehen.

Die Machbarkeit eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose wurde gezeigt^{83,84}.

5	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen Glukosurie nicht als Screening-Test für Cystinose bei Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten einzusetzen.	↑ / EK
	Anmerkung Jede Möglichkeit, einen Patienten mit Cystinose oder Neugeborenen-Diabetes in einem frühen Stadium vor dem Auftreten klinischer Symptome zu diagnostizieren, rechtfertigt einen Urintest im Rahmen der regelmäßigen empfohlenen Vorsorge-Untersuchungen, mit der Einschränkung, dass eine Erkrankung nicht ausgeschlossen ist, wenn das Ergebnis negativ ist. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine weitere Evaluation erforderlich.	
	Konsensstärke: Konsens	

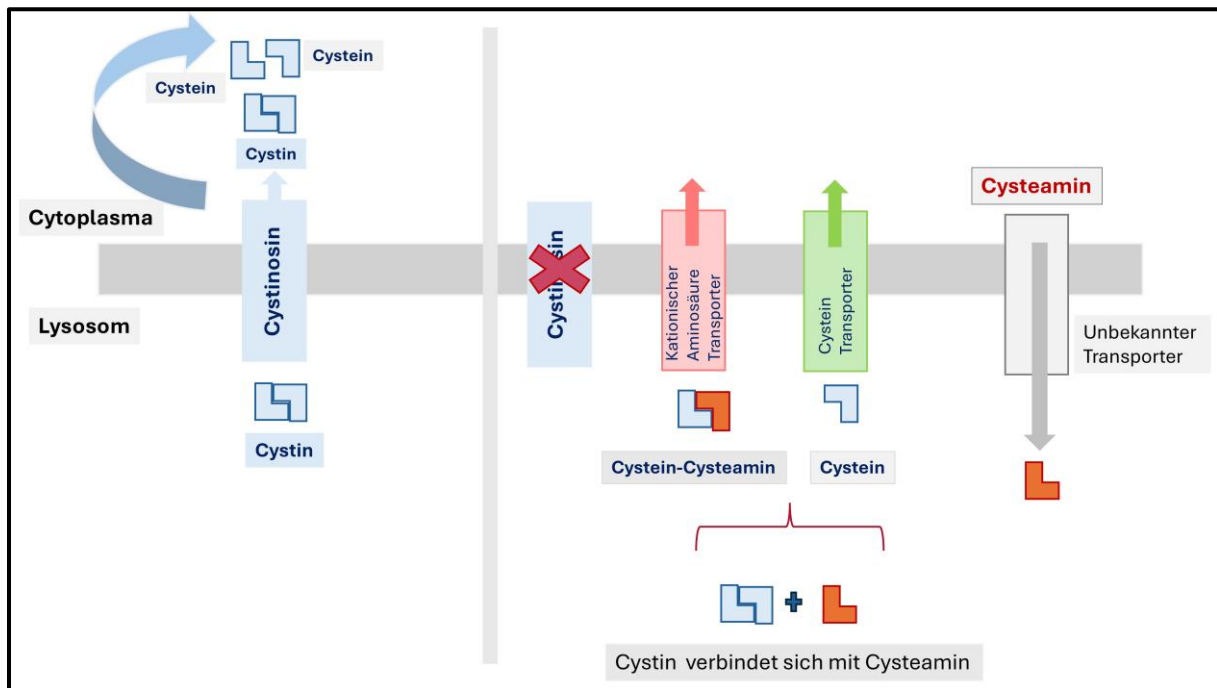
Hintergrund / Begründung

Über die Prävalenz der Glukosurie bei Säuglingen im Alter von 1-3 Monaten liegen nur sehr wenige Daten vor. Bei Kindern im Schulalter wurde in einer Studie bei 0,4% der Probanden eine Glukosurie durch systematisches Screening gefunden und nur bei 0,1% der Patienten bestätigt⁸⁵. Bei Neugeborenen, insbesondere wenn sie krank und sehr früh geboren sind, kommt es häufig zu einer Glukosurie, die auf die niedrigere Schwelle für die Glukoserückresorption durch die unreifen proximalen Tubuli und / oder auf eine vorübergehende neonatale Hyperglykämie zurückzuführen ist. In mehreren Studien wurden Urinteststäbchen zum Screening von Säuglingen auf Harnwegsinfektionen verwendet, doch wurde in diesen Studien in der Regel nie eine Glukosurie festgestellt, was darauf schließen lässt, dass sie sehr selten auftritt. Theoretisch könnte das Screening von 1 – 3 Monate alten Säuglingen auf Glukosurie zur frühzeitigen Erkennung von Säuglingen mit Cystinose beitragen. Es liegen jedoch keine Daten vor, die diese Methodik unterstützen. Ein NBS mit Urinproben ist mit der Dünnschichtchromatographie (TLC) auf standardisierte Weise möglich. In dem kanadischen Projekt „Quebec Neonatal Urine Screening Program“ wurden 3,5 Millionen Neugeborene auf bis zu 25 verschiedene Stoffwechselerkrankungen untersucht, jedoch nicht systematisch auf eine Glukosurie⁸⁶.

Darüber hinaus weisen nicht alle Patienten mit nephropathischer Cystinose eine Glukosurie auf⁸⁷.

11. Cysteamin-Therapie

Cysteamin ist derzeit die einzige verfügbare medikamentöse Therapie zur Behandlung der Cystinose und hat die Prognose der Patienten grundlegend verbessert^{5,88}. Die medikamentöse Therapie führt zwar zu einer signifikanten Depletion von Cystin in den Körperzellen und Vermeidung oder Reduktion der Organbeteiligungen, aber nicht zu einer Heilung der Erkrankung.



Linke Bildhälfte: Cystin wird durch den Transporter Cystinosin aus dem Lysosom in das Cytoplasma ausgeschleust.

Rechte Bildhälfte: Cysteamin gelangt über einen bislang unbekannten Transporter in das Lysosom und reagiert dort mit Cystin, wobei Cystein-Cysteamin und Cystein gebildet werden. Diese Verbindungen können anschließend über einen kationischen Aminosäure-transporter sowie einen Cysteintransporter aus dem Lysosom exportiert werden.

Abbildung 5: Cysteamin-Mechanismus

Die ersten Patienten wurden 1976 in den USA und 1985 in Deutschland behandelt. Die Patienten erhielten variable Dosen von Cysteamin, das zu diesem Zeitpunkt nur als chemische Substanz in Form von Cysteamin-Bitartrat, Cysteamin-Hydrochlorid und Phosphocysteamin zur Verfügung stand⁸⁹. Die erste Zulassung einer pharmazeutischen Medikation (Cystagon®) in Europa erfolgte 1997. Die Medikation muss zuverlässig alle 6 Stunden eingenommen werden, um eine niedrige intraleukozytäre Cystinkonzentration zu erreichen. Seit 2013 ist ein Retard-Präparat (Procysbi®), das nur alle 12 Stunden eingenommen werden muss, in Deutschland verfügbar. Aufgrund der unterschiedlichen Pharmakokinetik der beiden Präparate spricht man auch von immediate- (IR) und delayed-release (DR)-Cysteamin. Zur Beurteilung der Wirksamkeit der Behandlung kann die intraleukozytäre Cystinkonzentration gemessen werden (siehe unter Kapitel 9).

Die Krankheitslast der Patienten resultiert aus der Multiorganbeteiligung und der lebenslang notwendigen, mit Nebenwirkungen verbundenen medikamentösen Therapie. Bis zu 15% der Patienten, in manchen Studien sogar bis 50% der Patienten, tolerieren die empfohlene Dosis der systemischen Cysteamin-Therapie nicht⁵¹. Eine der unangenehmsten und nicht beeinflussbaren Nebenwirkungen ist das Auftreten einer Halitosis. Bei der Halitosis handelt es sich um einen fauligen Geruch, der durch die Bildung und Ausatmung von Dimethylsulfid (DMS) und Methanthiol 2 Stunden nach Einnahme von Cysteamin entsteht¹⁶. Neben den daraus resultierenden sozialen Problemen bzw. Einschränkungen der Teilhabe, vor allem im Kindes- und Jugendalter, kann sie die Adhärenz deutlich negativ beeinflussen. Zusätzlich können ein unangenehmer Geschmack, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Unwohlsein, Diarrhoe, neurologische Symptome in Form von Kopfschmerzen und einer idiopathischen intrakraniellen Hypertension sowie Striae im Hautbereich und mikrovaskuläre Proliferationen an den Ellenbogen auftreten^{15,17,90}.

Neben der systemischen Cysteamin-Therapie ist die mehrmals tägliche topische Applikation von Cysteamin-Augentropfen zur Prävention und Therapie der Cystinkristalleinlagerung in die Cornea notwendig, auf die im ophthalmologischen Teil der Leitlinie eingegangen wird.

Die Cystinose ist eine seltene Erkrankung, die in der Erwachsenenephrologie nur wenig bekannt ist. Der behandelnde Nephrologe sollte genaue Kenntnis über die spezifischen Aspekte der Erkrankung haben. Besonders hervorzuheben ist hierbei die Notwendigkeit einer lebenslangen Cysteamin-Therapie, sowohl systemisch als auch lokal, um extrarenale Komplikationen zu vermeiden. Diese Therapie muss auch nach einer Nierentransplantation konsequent fortgeführt werden.

6	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Einleitung einer Cysteamin-Therapie bei Patienten mit Cystinose unmittelbar nach Diagnosestellung.	A ↑↑
	Anmerkung - Die Cysteamin-Therapie sollte bei allen Patienten (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) unabhängig von Alter und Transplantationsstatus durchgeführt werden. - Die optimale Dosierung ist patientenabhängig und sollte, wann immer möglich, anhand der für die Cystin-Depletion notwendigen Dosis ermittelt werden. - Die vom Hersteller empfohlene Cysteamin-Dosierung beträgt 60 bis 90 mg/kg/Tag oder 1,3 bis 1,95 g/m² KOF/Tag. - Die Cysteamin-Therapie sollte mit 10 mg/kg/Tag begonnen und über einen Zeitraum von 6 Wochen auf die nach mg/kg/Tag berechnete Dosierung erhöht werden. Diese Dosissteigerung kann bei Verträglichkeit beschleunigt werden.	

Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen:

- bis 10 kg: 80-85 mg/kg/Tag
- 10 bis 17 kg: 80 mg/kg/Tag
- 17 bis 25 kg: 70 mg/kg/Tag
- 25 bis 40 kg: 60 mg/kg/Tag
- 40 bis 45 kg: 50 mg/kg/Tag (jedoch nicht mehr als 90 mg/kg/Tag bzw. 1.95 mg/m²/Tag)

Diese Tabelle enthält Richtlinien für die Dosen, die verwendet werden können. In Zentren, in denen die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration nicht verfügbar ist, bietet diese Tabelle Richtlinien für die empfohlenen Dosierungen.

Diese Dosierungen können je nach klinischer Verträglichkeit der Patienten erhöht werden.

Die Dosis sollte jedoch nie mehr als 90 mg/kg/Tag betragen.

1. Brodin-Sartorius A, Tete MJ, Niaudet P, Antignac C, Guest G, Ottolenghi C, et al. Cysteamine Therapy Delays the Progression of Nephropathic Cystinosis in Late Adolescents and Adults. *Kidney International*. 2012;81(2):179-89.
2. Gahl WA, Reed GF, Thoene JG, Schulman JD, Rizzo WB, Jonas AJ, et al. Cysteamine Therapy for Children with Nephropathic Cystinosis. *New England Journal of Medicine*. 1987;316(16):971-7.
3. Spicer RA, Clayton PA, McTaggart SJ, Zhang GY, Alexander SI. Patient and Graft Survival Following Kidney Transplantation in Recipients with Cystinosis: A Cohort Study. *American Journal of Kidney Diseases*. 2015;65(1):172-3.
4. Nesterova G, Williams C, Bernardini I, Gahl WA. Cystinosis: Renal Glomerular and Renal Tubular Function in Relation to Compliance with Cystine-Depleting Therapy. *Pediatric Nephrology*. 2015;30(6):945-51.
5. Markello TC, Bernardini IM, Gahl WA. Improved Renal Function in Children with Cystinosis Treated with Cysteamine. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(16):1157-62.
6. Hamed DH, Halim RMA, El Attar MM, Soliman NA, Osman HM. Pulmonary Dysfunction in Children with Cystinosis: Single Center Study, Original Article. *Egyptian Pediatric Association Gazette*. 2022;70(1).
7. Sonies BC, Almajid P, Kleta R, Bernardini I, Gahl WA. Swallowing Dysfunction in 101 Patients with Nephropathic Cystinosis: Benefit of Long-Term Cysteamine Therapy. *Medicine*. 2005;84(3):137-46.
8. Vaisbich MH, Koch VH. Report of a Brazilian Multicenter Study on Nephropathic Cystinosis. *Nephron*. 2010;114(1):c12-8.
9. van't Hoff WG, Gretz N. The Treatment of Cystinosis with Cysteamine and Phosphocysteamine in the United Kingdom and Eire. *Pediatric Nephrology*. 1995;9(6):685-9.

Survival / Renal involvement / Extra-renal involvement / Cystine Level / Growth:

⊕○○○
Very low

Konsensstärke: starker Konsens

Bezüglich der Evidenz besteht eine erhebliche Diskrepanz zwischen den formalen Anforderungen und den veröffentlichten Studien. Aus formaler Sicht ist eine prospektive verblindete Studie erforderlich, um eine Wirkung einer Therapie als „hoch“ einzustufen. Bei diesem Medikament ist jedoch zum einen keine prospektive verblindete Studie möglich, da es zu einer ausgeprägten schweflig riechenden Halitosis kommt, zum anderen ist eine Studie ethisch nicht vertretbar, da das Patientenüberleben von der Therapie abhängt.

Überlegungen zu Untergruppen

Wenn die Einnahme von Cysteamin unterbrochen wird, beispielsweise bei einer Transplantation oder Schwangerschaft, sollte das Medikament wie bei der Ersteinführung erneut eindosiert werden.

Zu speziellen Aspekten der Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Kapitel 19. Zur Cysteamin-Therapie von Patienten an der Hämodialyse oder Peritonealdialyse siehe Empfehlung 8.

Praktische Überlegungen zur Cysteamin-Therapie

Vorbereitung, Lagerung, Verabreichung, Wechselwirkungen:

Bei der Vorbereitung und Lagerung von Cysteamin sollte der Fachinformation des Herstellers des jeweiligen Präparates gefolgt werden, um die Wirksamkeit des Medikaments zu gewährleisten. Die Verabreichung sollte unter Berücksichtigung möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten erfolgen.

Nebenwirkungen der Cysteamin-Therapie:

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Cysteamin kann aufgrund seines unangenehmen Geschmacks zu einer Verminderung des Appetits, Übelkeit und Erbrechen führen¹⁷. Durch die Stimulation der H⁺-Freisetzung sowie die Freisetzung von Gastrin bewirkt Cysteamin eine gesteigerte Magensäuresekretion, was zu gastrointestinalen Beschwerden führen kann¹⁷. In hohen Dosen kann es Erosionen und Ulzerationen im Duodenum verursachen⁹¹. Esomeprazol kann durch die Reduktion der Säureproduktion die Symptome lindern¹⁷ (siehe auch Kapitel 18). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen können verringert werden, wenn Cysteamin zu den Mahlzeiten eingenommen wird.

Bei schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen (z.B. schwere Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen) kann die Cysteamin-Dosis reduziert werden.

Halitosis

Derzeit gibt es keine spezifische Medikation zur Vorbeugung oder Vermeidung von Halitosis. Zur Reduktion des Schwefelgeruchs kann jedoch der Einsatz eines zinkhaltigen Mundwassers, eines zinkhaltigen Kaugummis oder Chlorophyll z.B. in Form von Tabletten, Dragees oder Tropfen in Erwägung gezogen werden.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei Kopfschmerzen und Übelkeit sollte eine idiopathische intrakranielle Hypertension in Betracht gezogen und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, wie bei anderen Patienten mit Verdacht auf idiopathische intrakranielle Hypertension (Abklärung: zusätzliche Medikation wie Wachstumshormon, weitere Diagnostik wie craniale Magnet-

resonanztomographie (cMRT), Gesichtsfelduntersuchung, Augenhintergrund, Liquor-eröffnungsdruckmessung mittels Lumbalpunktion).

Geht man ursächlich davon aus, dass es sich um eine Nebenwirkung der Cysteamin-Therapie handelt, kann nach Absetzen der Cysteamin-Therapie und einer angemessenen Latenzzeit ein erneuter langsamer Therapiebeginn versucht werden. Sollte dies nicht möglich sein und weiterhin neurologische Symptome bestehen, ist eine entsprechende Therapie des Hirndrucks bei Fortführung der Cysteamin-Therapie notwendig.

Hautnebenwirkungen

Weiterhin kann es zu Striae und mikrovaskulären Proliferationen (Angioendotheliomatosis) im Bereich der Ellenbogen kommen¹⁵. Treten „bruise like lesions“ im Hautbereich auf sollte die Cysteamin-Dosis reduziert werden.

Therapieüberwachung

Für die Überwachung der Cysteamin-Therapie steht zurzeit nur die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (siehe Kapitel 9) zur Verfügung. Einschränkend gibt sie aber nur Auskunft über die Wirksamkeit der letzten Cysteamin-Dosis und stellt keinen Langzeitmarker wie das HbA1c (Hämoglobin A1c) dar. Aufgrund der Variabilität der intraleukozytären Cystinkonzentration kann es zu Schwankungen kommen, weshalb ein einzelner Wert nicht ausreicht, um die Adhärenz zuverlässig zu beurteilen. Für die Beurteilung der intraleukozytären Cystinkonzentration und der Cysteamin-Therapie sind Informationen zur eingenommenen Cysteamin-Dosis, dem Zeitpunkt der letzten Einnahme, dem Zeitpunkt der Blutabnahme, dem Körpergewicht und der Körperlänge erforderlich.

Zeitpunkt der Messung: Die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration sollte exakt 6 Stunden nach der letzten Dosis von sofort freisetzendem Cysteamin und 12 Stunden nach der letzten Dosis von verzögert freisetzendem Cysteamin erfolgen.

Versand: Die Blutproben sollten gemäß dem Protokoll des jeweiligen Labors versendet werden.

Interpretation und Dosisanpassung:

- Die Konzentration von Cystin in Leukozyten sollte entsprechend der Referenzwerte des jeweiligen Labors für die Cystin-Depletion bewertet werden.
- Wenn **die intraleukozytäre Cystinkonzentration im niedrigen Zielbereich oder über dem Zielbereich** liegt, sollte geprüft werden, ob Cysteamin tatsächlich 6 oder 12 Stunden vor der Blutentnahme eingenommen wurde und ob die Transportzeit ins Labor adäquat war.
- Falls erforderlich, sollte die Bestimmung vor therapeutischen Entscheidungen wiederholt werden. Die Dosis sollte erhöht werden, wenn die intraleukozytäre Cystinkonzentration signifikant über dem Zielwert des Labors liegt.

- **Bei einem Wert unterhalb des Zielbereichs ohne vorhandene Nebenwirkungen sollte die Cysteamin-Dosis nicht reduziert werden.**

Häufigkeit: Die Bestimmung der Cystin-Depletion sollte nach Therapiebeginn monatlich erfolgen und anschließend bei stabilen Werten alle 3 bis 6 Monate.

Hintergrund / Begründung

Cysteamin ist die Standardtherapie für Cystinose. Durch die Einführung der Cysteamin-Therapie und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie in Form von Dialyse und / oder Nierentransplantation im Kindesalter Anfang der 1980er-Jahre hat sich der Verlauf und die Prognose der Erkrankung grundsätzlich geändert. Während die Patienten früher bis zum 10. Lebensjahr in der terminalen Niereninsuffizienz verstorben sind, können sie heute bis zum mittleren Erwachsenenalter überleben. Durch die Therapie ist diese früher letale Erkrankung in eine chronische Multiorganerkrankung übergegangen.

1976 konnte erstmalig sowohl in vitro als auch in vivo gezeigt werden, dass Cysteamin zu einer raschen Entspeicherung von freiem, nicht proteingebundenem Cystin führt^{6,92}. Die Wirkung von Cysteamin beruht auf einer Verminderung des lysosomalen Cystingehalts durch eine Disulfid-Austauschreaktion. Das Disulfid Cysteamin, eine schwache Base, kann in den sauren lysosomalen Raum diffundieren. Cysteamin reagiert dort mit dem freien, nicht gebundenen Cystin, zu dem gemischten Disulfid Cystein und Cysteamin, welches das Lysosom über den Transporter für kationische Aminosäuren (SLC66A1) verlassen kann.

Auf die Bedeutung des Zeitpunktes des Therapiebeginns und der Adhärenz für die renale und extrarenale Organbeteiligung wurde bereits mehrfach hingewiesen^{9,21,71}.

Seit der Einführung der Cysteamin-Therapie in den 1980er Jahren hat sich die renale Prognose der Patienten signifikant verbessert. Die Therapie mit Cysteamin kann die Nierenfunktion stabilisieren und das Auftreten eines terminalen Nierenversagens um etwa 6-10 Jahre verzögern. Die Auswertung des RaDiCo (Rare Disease Cohorts) Registers, das 365 Patienten aus Europa und der Türkei umfasst, hat gezeigt, dass das Nierenüberleben bei Kindern, die in den 1970er Jahren geboren wurden, bei 11,8 Jahren lag, in den 1980er Jahren bei 12,9 Jahren und in den 1990er Jahren bei 16,6 Jahren⁹. Einschränkend hängt nur die renale glomeruläre Funktion vom Umfang und der Dauer der Cysteamin-Therapie ab, nicht aber die tubuläre Funktion und das Fanconi-Syndrom, da der Tubulusschaden bei Diagnosestellung und Beginn der Cysteamin-Therapie bereits irreversibel ist⁹³.

Die Cysteamin-Therapie kann das Auftreten extrarenaler Organbeteiligungen verbessern und zum Teil verhindern¹⁰. Auf die Bedeutung für die verschiedenen Organsysteme wird in den jeweiligen Kapiteln eingegangen. Beispielhaft führt eine adäquate Cysteamin-Therapie zu einer Verbesserung des Wachstums, wohingegen die Entwicklung des Hypogonadismus und die Azoospermie nicht verhindert werden können⁹⁴.

Forschungsfragen

Eine klinische Studie zur Bestimmung der optimalen Dosierung von Cysteamin sowie zur Festlegung des richtigen Zeitpunkts für eine Dosissteigerung ist erforderlich. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Cystinose eine langsam fortschreitende Erkrankung ist. Dies bedeutet, dass die Studie über einen längeren Zeitraum hinweg durchgeführt werden muss, um verlässliche Ergebnisse zu erzielen.

7	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen nicht, eine galenische Formulierung von Cysteamin-Bitartrat gegenüber der anderen zu bevorzugen. Sowohl Cysteamin mit verzögerter Freisetzung (DR) als auch Cysteamin mit sofortiger Freisetzung (IR) haben sich in klinischen Studien als gleichermaßen wirksam bei der Senkung des Cystin-Spiegels (der intraleukozytären Cystinkonzentration) im Blut erwiesen. Wir empfehlen, die galenische Formulierung entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten auszuwählen.	A ↓↓
	Anmerkung - IR-Cysteamin sollte grundsätzlich alle 6 Stunden verabreicht werden. - DR-Cysteamin sollte alle 12 Stunden verabreicht werden. - DR könnte die Adhärenz gegenüber der Cysteamin-Behandlung und die Lebensqualität verbessern.	
	- Gaillard S, Roche L, Lemoine S, Deschenes G, Morin D, Vianey-Saban C, et al. Adherence to cysteamine in nephropathic cystinosis: A unique electronic monitoring experience for a better understanding. A prospective cohort study: CrYSTobs. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2021;36(3):581-9. - Langman CB, Greenbaum LA, Grimm P, Sarwal M, Niaudet P, Deschenes G, et al. Quality of life is improved and kidney function preserved in patients with nephropathic cystinosis treated for 2 years with delayed-release cysteamine bitartrate. <i>J Pediatr.</i> 2014;165(3):528-33.e1. - Langman CB, Greenbaum LA, Sarwal M, Grimm P, Niaudet P, Deschenes G, et al. A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2012;7(7):1112-20. - Ahlenstiel-Grunow T, Kanzelmeyer NK, Froede K, Kreuzer M, Drube J, Lerch C, et al. Switching from immediate- to extended-release cysteamine in nephropathic cystinosis patients: a retrospective real-life single-center study. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2017;32(1):91-7. - Vaisbich MH, Caires Ferreira J, Price H, Young KD, Sile S, Checeni G, et al. Cysteamine bitartrate delayed-release capsules control leukocyte cystine levels and promote statural growth and kidney health in an open-label study of treatment-naive patients <6 years of age with nephropathic cystinosis. <i>JIMD rep.</i> 2022;63(1):66-79. - van Stein C, Klank S, Gruneberg M, Ottolenghi C, Grebe J, Reunert J, et al. A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. <i>Orphanet J Rare Dis.</i> 2021;16(1):387. - Iyob-Tessema H, Wang CS, Kennedy S, Reyes L, Shin S, Greenbaum LA, et al. Grip Strength in Adults and Children with Cystinosis. <i>KJ Rep.</i> 2021;6(2):389-95. - Quinaux T, Bertholet-Thomas A, Servais A, Boyer O, Vrillon I, Hogan J, et al. Response to Cysteamine in Osteoclasts Obtained from Patients with Nephropathic Cystinosis: A Genotype/Phenotype Correlation. <i>Cells.</i> 2021;10(9):21.	Adverse events / Cystine level: ⊕⊕○○ Low Treatment adherence / QoL / renal involvement / Extra-renal involvement: ⊕○○○ Very low
	Konsensstärke: Konsens	

Überlegungen zur Umsetzung

- Bezüglich der Zubereitung, Lagerung, Verabreichung und den Wechselwirkungen ist der Fachinformation des jeweiligen Herstellers zu folgen.
- IR-Cysteamin: Bei Patienten mit ausgeprägter gastrointestinaler Unverträglichkeit trotz optimierter Dosierung kann eine magensaftresistente Verkapselung erwogen werden, was zu einer besseren Verträglichkeit führen kann.
- IR-Cysteamin sollte nach dem Auflösen vor der Verabreichung nicht länger als 12 Stunden gelagert werden.
- DR-Cysteamin: Die Größe einer perkutanen endoskopischen Gastrostomie-Sonde (PEG-Sonde) oder einer Buttonsonde sollte entsprechend den Empfehlungen des Herstellers erfolgen, um eine sichere Applikation der Medikation zu gewährleisten.

Therapieüberwachung

Siehe oben.

Hintergrund / Begründung

Procysbi® und Cystagon® sind die bislang einzigen pharmazeutisch hergestellten Medikamente zur Behandlung der nephropathischen Cystinose. Der wesentliche Unterschied zwischen den beiden Präparaten liegt in der galenischen Formulierung und dem Dosierungsschema.

Cystagon® ist die schnell freisetzende Darreichungsform von Cysteamin-Bitartrat (Immediate Release, IR), die eine strenge Dosierung alle 6 Stunden erfordert. Die Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) erfolgte im Jahr 1994.

Procysbi® ist eine Darreichungsform mit verzögerter bzw. verlängerter Freisetzung von Cysteamin-Bitartrat (DR), die eine Einnahme alle 12 Stunden ermöglicht. Aufgrund dieser verlängerten Wirkstofffreisetzung wird die Einnahmefrequenz reduziert. Procysbi® wurde im Jahr 2013 von der FDA zugelassen.

In einer kleinen Studie wurde festgestellt, dass einige Patienten, die Procysbi® einnahmen, bereits 8 Stunden nach Einnahme eine intraleukozytäre Cystinkonzentration oberhalb des Zielbereichs aufwiesen, was auf eine schnellere Freisetzung des Wirkstoffs bei einigen Patienten hinweist⁹⁵. Dieses kann mit einer dreimaligen Gabe ausgeglichen werden.

8	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, die Cysteamin-Dosis bei Patienten mit nephropathischer Cystinose unter chronischer Dialysebehandlung nicht routinemäßig anzupassen.	↓ / EK

Expertenkonsens

Konsensstärke: starker Konsens

Hintergrund / Begründung

Zur Cysteamin-Clearance während der Hämodialyse oder Peritonealdialyse liegen keine oder keine aussagekräftigen Daten vor⁹⁶.

12. Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung

Die INC ist die häufigste Ursache des renalen Fanconi-Syndroms im Kindesalter. Aufgrund von Cystin-Ablagerungen in den Lysosomen der Nierentubuli kommt es bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer generalisierten Funktionsstörung der proximalen Tubuluszellen. Die ersten klinischen Symptome treten in der Regel nach dem 6. Lebensmonat auf. Das renale Fanconi-Syndrom führt zu einem tubulären Verlust von Wasser, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Glukose, Harnsäure, Aminosäuren, Carnitin sowie von niedermolekularen Proteinen wie alpha1-Mikroglobulin und beta2-Mikroglobulin. Durch die tubuläre Funktionsstörung kommt es zu einer Polydipsie, Polyurie, Dehydratation („unerklärte Fieberschübe“), zu Elektrolytstörungen und zu einer metabolischen Azidose^{2,97–99}. Die Hypophosphatämie führt zu einer Rachitis und Osteomalazie¹⁰⁰. Eine schwere Hypokalziämie¹⁰¹ kann mit Krampfanfällen und Tetanie einhergehen, eine schwere Hypokaliämie zu Herzrhythmusstörungen führen. Die Hyperkalziurie kann die Entwicklung einer medullären Nephrokalzinose begünstigen¹⁰².

Wasser-, Protein-, Elektrolyt- und Alkaliverluste im Urin führen zu einer Gedeihstörung bei Kindern mit nephropathischer Cystinose¹⁰³. Eine Polydipsie von über 10 Litern pro Tag kann aufgrund der hohen Flüssigkeitsaufnahme die Nahrungs- und Kalorienaufnahme beeinträchtigen. Das Fanconi-Syndrom kann zu Beginn inkomplett vorliegen, was zu Fehldiagnosen führen kann. Da eine bereits eingetretene tubuläre Schädigung irreversibel ist⁹³, kann nur durch die frühzeitige Einleitung einer Cystin-depletierenden Therapie die Entstehung des Fanconi-Syndroms und dessen Auswirkungen auf die glomeruläre Nierenfunktionen beeinflusst werden⁷¹.

Obwohl die Proteinurie zunächst tubulär bedingt ist, kann bereits früh im Erkrankungsverlauf eine zunehmende Funktionsstörung der Podozyten auch eine glomeruläre Proteinurie verursachen^{104,105}. Eine allmählich fortschreitende tubuläre Atrophie mit interstitieller Fibrose und die Entwicklung einer fokal-segmentalen Glomerulosklerose können zu einer zunehmenden Proteinurie bis hin zum nephrotischen Bereich führen¹⁰⁴.

Die Empfehlungen zur Behandlung der chronischen Nierenerkrankung (CKD-Stadium 1 bis 5D) und der damit verbundenen Komplikationen (z. B. renale Anämie, Störungen des Kalzium-Phosphat- und Knochenstoffwechsels, Hyperkaliämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Bluthochdruck, linksventrikuläre Hypertrophie, Ödeme, kardiovaskuläre Verkalkungen) sowie zum Beginn einer Nierenersatztherapie (Dialyse oder Transplantation) entsprechen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose weitgehend den allgemeinen Empfehlungen zur Behandlung von CKD-Patienten (<http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/>, www.KDIGO.org, www.AJKD.org) (2012).

12.1. Allgemeine Empfehlung

9	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose regelmäßige Untersuchungen der glomerulären (eGFR) und tubulären (Fanconi-Syndrom) Nierenfunktion und des Ernährungszustandes durch einen pädiatrischen Nephrologen oder einen Nephrologen mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung.	↑↑ / EK
	Anmerkung Häufigkeit und Umfang der Verlaufskontrollen sollten sich an der klinischen Situation orientieren und an das Alter und die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden.	
	Expertenkonsens	
	Konsensusstärke: starker Konsens	

Tabelle 10: Vorschläge für Häufigkeit und Umfang klinischer und laborchemischer Untersuchungen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose

	Kinder < 2 Jahre	Kinder 2 bis 6 Jahre	Kinder > 6 Jahre, Jugendliche, Erwachsene
Körperliche Untersuchung (einschließlich Hydratationszustand, Anthropometrie, Blutdruck)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Blutuntersuchungen			
Nierenfunktion (eGFR)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate

Blutgasanalyse (Bikarbonat)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Elektrolyte (Na, Cl, K, Ca, P, Mg)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Carnitin[*]	alle 12 Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate
Kupfer[#] / Spurenelemente (Eisen, Zink, Selen)	alle 12 Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate
Urinuntersuchungen			
Proteinurie (niedermolekulare Proteine* und Albumin)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Ultraschalluntersuchung			
Ultraschall der Nieren (Nephrokalzinose, Funktionelle Harntransportstörung (nicht-obstruktiv), erweitertes Nierenbeckenkelchsystem, Megaureter)	mindestens alle 6 Monate	mindestens alle 12 Monate	mindestens alle 12 Monate

^{*} Carnitin-Spiegelbestimmungen zum Ausschluss eines Carnitin-Mangels, bei Patienten mit Carnitin-Substitution zum Ausschluss einer Übersubstitution

[#] Kupferbestimmungen werden empfohlen, da niedrige Kupferspiegel mit einem höheren Risiko für Cysteamin-Nebenwirkungen bzw. -Toxizität verbunden sind.

*Niedermolekulare Proteine im Urin bei Patienten, die innerhalb der ersten 8 Lebenswochen therapiert werden

12.2. Elektrolyt- und Alkalithherapie

10	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen für alle Patienten mit Cystinose eine bedarfsgerechte Supplementation der Elektrolyte (Natrium, Chlorid, Kalium, Phosphat, Kalzium, Magnesium). Wir empfehlen, Serum-Elektrolytwerte im (unteren) Normbereich anzustreben. Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Elektrolyte, mindestens alle zwei bis drei Monate, abhängig vom Alter, der klinischen Situation und der Adhärenz.	A ↑↑
	Anmerkung	

Die Supplementierung von Kalium sollte auf eine Serumkonzentration von > 3 mmol/L abzielen. (Wir verweisen auf die Empfehlung für Kaliumsupplementation beim Bartter-Syndrom (Kidney International (2021) 99, 324–335; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>)

Die Phosphat-Supplementation sollte auf Serumphosphatspiegel im unteren Normbereich und auf die Normalisierung der alkalischen Phosphatase im Serum abzielen (wir verweisen auf die Empfehlung für die Phosphatsupplementation bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis (<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>))

1. Hohenfellner K, Niesl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. Mol Genet Metab. 2022;136(4):282-8.

Serum levels of electrolytes / Growth:

⊕○○○
Very low

Konsensstärke: starker Konsens

11	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen für Cystinose-Patienten eine bedarfsangepasste Substitution mit Alkali. Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Bikarbonatkonzentration im venösen Blut bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose, mindestens alle drei Monate. Anmerkung Die Supplementierung von Alkali sollte auf das Erreichen eines normalen Serum-Bikarbonatspiegels (22-26 mEq/L) abzielen. Einschränkung können manchmal Werte über 20 mEq/l nicht erreicht werden. Die Alkali-Supplementation sollte in 3 bis 4 Dosen pro Tag verabreicht werden, sofern keine Formulierungen mit verzögerter Freisetzung (<i>slow-release</i>) verfügbar sind. Es wird die Verwendung von Natriumbikarbonat oder -citrat empfohlen, da die Behandlung mit Natriumacetat keinen direkten Vorteil gegenüber der Behandlung mit Natriumbikarbonat oder -citrat zu bieten scheint.	↑↑ / EK

Expertenkonsens

Konsensstärke: starker Konsens

Überlegungen zu Untergruppen

- **Ein freier Zugang zu Wasser und Salz ist für alle Patienten notwendig.**
- Bei fortschreitender Verschlechterung der Nierenfunktion kann der Elektrolytverlust und somit der -bedarf abnehmen, in diesem Fall sollte eine Übersubstitution mit dem Risiko einer Hyperkaliämie und/oder Hyperphosphatämie vermieden werden.
- Bei Dehydratation oder akuten Erkrankungen sollten Flüssigkeits-, Alkali- und Elektrolytersatz umgehend kontrolliert und angepasst werden. Insbesondere bei Magen-Darm-Erkrankungen kann ein Krankenhausaufenthalt zur kontrollierten Flüssigkeits- und Elektrolytsubstitution erforderlich werden, um eine Hypovolämie oder eine Elektrolytentgleisung zu verhindern.
- Das Legen einer nasogastralen Sonde, einer PEG-Sonde oder einer Button-Sonde sollte erwogen werden, um die Flüssigkeits-, Elektrolyt-, und Alkalizufuhr bei Säuglingen und Kindern sicherzustellen.
- Wechselwirkungen von Medikamenten (Kalzium und Phosphat; Kalzium und Bikarbonat (Bildung von Kalziumkarbonat-Komplexen / Komplexbildung)) müssen berücksichtigt und die gleichzeitige Verabreichung von Kalzium mit Phosphat oder Bikarbonat vermieden werden.
- Im Handel erhältliches Natron für den menschlichen Gebrauch ist eine preiswerte und einfach zu verwendende Alternative, wenn Bikarbonat-Medikamente nicht verfügbar sind (z. B. 1 Teelöffel = 4,8 g Natriumbikarbonat = 59 mmol Bikarbonat + 59 mmol Natrium).

Hintergrund / Begründung

Obwohl es keine randomisierten, kontrollierten Studien gibt, die die Auswirkungen der Alkali- und Elektrolytsubstitution bei Patienten mit nephropathischer Cystinose untersucht haben, gibt es Evidenz aus der täglichen klinischen Praxis und Expertenmeinungen^{54,106,107}, dass sich eine bedarfsangepasste Wasser- und Elektrolytsubstitution bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom positiv auf Hydratation, Wachstum, neurologische Entwicklung und Lebensqualität auswirken, sowie im Vergleich zu Cystinose-Patienten, bei denen die Folgen des Fanconi-Syndroms nicht behandelt wurden, dass das Risiko für Knochenerkrankungen (Rachitis), hypokalzämische Krampfanfälle oder hypokaliämische Arrhythmien reduziert wird.

Außerdem wurden Empfehlungen zur Kaliumsupplementierung bei Patienten mit Bartter-Syndrom¹⁰⁸ oder zur Phosphatsupplementierung bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis¹⁰⁹ bei denen der klinische Verlauf durch die jeweilige Elektrolytsubstitution verbessert wurde, mit einbezogen. Darüber hinaus liefern Studien über die Auswirkungen einer

metabolischen Azidose bzw. einer Bikarbonat-Substitution auf das Fortschreiten der Nierenerkrankung bei CKD-Patienten^{110–115}. Hinweise auf einen potenziell positiven Effekt eines Azidose-Ausgleichs auch bei Cystinose-Patienten.

Die Wahl des Alkali-Supplements hängt von der zugrundeliegenden Ursache der metabolischen Azidose, der Verfügbarkeit und den Kosten des Alkali-Supplements ab. Natriumbikarbonat wird in der Regel für Patienten mit metabolischer Azidose aufgrund einer chronischen Nierenerkrankung empfohlen, bei Patienten mit Cystinose und metabolischer Azidose aufgrund eines tubulären Bikarbonatverlusts mit Hypokaliämie kann Natriumcitrat-Kaliumcitrat oder Kaliumcitrat, alleine oder in Kombination mit Natriumbikarbonat oder -citrat, vorteilhaft sein, da eine zusätzliche Kaliumquelle bereitgestellt wird.

Zur Beantwortung der Frage, ob bei Patienten mit Cystinose und metabolischer Azidose Thiazide plus Bikarbonat/Citrat oder nur Bikarbonat/Citrat verwendet werden soll, stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Expertenkonsens

Überlegung zu Untergruppen

Thiazide, z.B. Hydrochlorothiazid, sollten nur bei Patienten mit Fanconi-Syndrom und schwerer Azidose trotz Standard-Alkalibehandlung in Betracht gezogen werden.

Überlegung zur Umsetzung

Die Anfangsdosis von Thiaziden kann 0,2 mg Hydrochlorothiazid/kg/ betragen, aufgeteilt in 1 bis 2 Dosen pro Tag.

Therapieüberwachung

Kalium, Natrium, Bikarbonat, Kalzium (Blut und Urin) und die 24-Stunden-Urinausscheidung sollten häufig (mindestens alle drei Monate) kontrolliert werden (je nach Schweregrad der Azidose).

Hintergrund / Begründung

Drei historische Fallstudien^{116–118} lieferten Hinweise, dass eine Thiazid-Behandlung in Kombination mit einer Alkalibehandlung bei jüngeren Kindern mit Cystinose und schwerer, unkontrollierter metabolischer Azidose zur Verbesserung der Azidose beitragen könnte. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz, um eine Empfehlung für oder gegen Thiazide zur Azidose-Therapie auszusprechen.

12.3. Therapie mit Indometacin und Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS-Hemmer)

12	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, Indometacin bei Kindern mit nephropathischer Cystinose, die ein schweres, unkontrolliertes Fanconi-Syndrom haben, einzusetzen. Anmerkung - Die Behandlung mit Indometacin sollte auf jüngere Kinder mit nephropathischer Cystinose und schwerem, unkontrolliertem Fanconi-Syndrom beschränkt werden. - Die Anfangsdosis von Indometacin kann in diesem Fall 1-3 mg/kg/Tag betragen, aufgeteilt in 2-3 Dosen. - Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Gastritis, Magengeschwüre) zu vermeiden, kann eine Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erwogen werden. - Indometacin sollte bei älteren Kindern und Erwachsenen mit nephropathischer Cystinose und eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden und die Behandlung sollte beendet werden, sobald eine Kontrolle des renalen Fanconi-Syndroms auf andere Weise erreicht werden kann. - Indometacin sollte (vorübergehend) abgesetzt werden, wenn die Patienten eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen oder nicht in der Lage sind, akute Flüssigkeitsverluste auszugleichen bzw. bei akuten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Dehydratation einhergehen. - Während der Behandlung mit Indometacin werden regelmäßige laborchemische Kontrollen zum Ausschluss einer Nephrotoxizität empfohlen, einschließlich der Bestimmung des Urinvolumens, der Nierenfunktion (eGFR), der Elektrolyte, des Bikarbonat- und des Hämoglobinwertes (mindestens alle 3 Monate, je nach Alter des Patienten und Medikamentenadhärenz).	B ↑
	- Greco M, Brugnara M, Zaffanello M, Taranta A, Pastore A, Emma F. Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2010;25(12):2459-67. - Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, et al. An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. <i>Kidney Int.</i> 2021;100(5):1112-23.	Growth / Disease progression: ⊕○○○ Very low
Konsensstärke: Konsens		

13	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
Die Kombination von Indometacin mit entzündungshemmenden, nicht-steroidalen Arzneimitteln oder RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Hemmern wird wegen ähnlicher hämodynamischer Effekte und zu erwartender Nebenwirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion nicht empfohlen.		↓↓ / EK
Expertenkonsens		
Konsensstärke: starker Konsens		

Hintergrund / Begründung

Die Behandlung mit Indometacin soll die tubulären Wasser- und Elektrolytverluste verringern und so den Elektrolythaushalt stabilisieren und das Wachstum verbessern, indem die Ausscheidung gelöster Stoffe aus dem proximalen Tubulus verringert und die fraktionierte freie Wasserausscheidung reduziert wird^{119,120}. Zu den möglichen Nebenwirkungen gehören gastrointestinale Symptome und Nephrotoxizität, schwere Nebenwirkungen sind aber selten, wenn die Dosierung richtig gewählt wird^{9,121}. Dennoch ist die Evidenz für eine positive Wirkung von Indometacin auf das Längenwachstum und das Fortschreiten einer chronischen Nierenerkrankung aus kontrollierten Studien bei Patienten mit nephropathischer Cystinose nicht eindeutig^{9,121}.

Aufgrund der hämodynamischen Wirkungen von Indometacin auf den Glomerulus und der verminderten glomerulären Filtration von gelösten Stoffen und Wasser wird eine Kombinationstherapie mit nicht-steroidalen, anti-inflammatorischen Medikamenten (NSAIDs) oder RAAS-Hemmern, die eine ähnliche hämodynamische Wirkung haben, wegen des erhöhten Risikos eines akuten Nierenversagens nicht empfohlen. Aus demselben Grund sollte die Behandlung (vorübergehend) unterbrochen werden, wenn ein erhöhtes Risiko für eine Dehydratation oder eine Einschränkung der Nierenfunktion besteht.

14	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
Wir schlagen keine routinemäßige Anwendung von ACE-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose vor.		B ↓
Anmerkung Der Einsatz von RAAS-Inhibitoren (RAASi) kann bei Kindern mit nephropathischer Cystinose und schwerer (glomerulärer)		

Proteinurie und/oder mit Bluthochdruck vor oder nach einer Nierentransplantation erwogen werden. - Falls RAASi verordnet werden, ist es zudem unklar, ob die Dosis, wie bei proteinurischen glomerulären Nierenerkrankungen empfohlen, auf die höchste empfohlene Dosis erhöht werden sollte, um die antiproteinurische Wirkung zu maximieren. - RAASi sollte bei einer Abnahme der GFR um mehr als 30%, anhaltender Hyperkaliämie oder Hypotonie abgesetzt werden. - RAASi sollte in akuten Situationen mit intravasaler Volumendepletion im Zusammenhang mit Dehydratation, Gastroenteritis, Diuretika-Einnahme oder Hypoproteinämie mit Ödemen vorübergehend abgesetzt werden.	
1. Levchenko E, Blom H, Wilmer M, van den Heuvel L, Monnens L. ACE inhibitorenalapril diminishes albuminuria in patients with cystinosis. Clin Nephrol. 2003;60(6):386-9.	Adverse events / Albuminuria: ⊕○○○ Very low
Konsensstärke: Konsens	

Therapieüberwachung

Unter RAASi-Therapie sollten Nierenfunktion, Proteinurie, Blutdruck und das Serumkalium (ab CKD-Stadium 3) engmaschig überwacht werden, mindestens in 3-monatigen Abständen, je nach Nierenfunktion und Schwere der Erkrankung, um mögliche unerwünschte Wirkungen frühzeitig zu diagnostizieren.

Hintergrund / Begründung

Inhibitoren des RAAS können das Fortschreiten der Nierenfunktionseinschränkung bei Erwachsenen und Kindern mit chronischer Nierenerkrankung verlangsamen, insbesondere bei glomerulärer Proteinurie^{122,123}. Die 2017 publizierten *Good Clinical Practice*-Leitlinien der American Academy of Pediatrics zum Screening und der Behandlung von Bluthochdruck bei Kindern und Jugendlichen¹²⁴ und die KDIGO-Leitlinie zu Bluthochdruck 2021 (Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work 2021) empfehlen den Einsatz von (RAASi) bei Kindern mit CKD, bei denen eine antihypertensive Therapie indiziert ist, unabhängig von der Höhe der Proteinurie.

Bei Kindern mit Cystinose und Fanconi-Syndrom sollten RAASi jedoch nur im Einzelfall verschrieben werden, da eine Hemmung genau derjenigen Mechanismen, die für Volumenmangel kompensieren, mit dem Risiko einer Hypotonie und einer Verschlechterung

der Nierenfunktion einhergeht. Da es sich bei der Cystinose eigentlich um eine nicht-glomeruläre Erkrankung handelt und die im Verlauf auftretende glomeruläre Beteiligung und Proteinurie individuell variabel sind, profitieren Patienten mit nephropathischer Cystinose im Allgemeinen nicht von einer RAAS-Blockade durch Senkung des intraglomerulären Drucks und der Proteinurie sowie Optimierung des Blutdrucks, wie dies bei anderen CKD-Kohorten der Fall ist. Bei Patienten mit schwerem Flüssigkeits- und Elektrolytmangel oder Hypotonie kann der Einsatz von RAASi zu einem akuten, prärenal Nierenversagen führen.

Ausblick/Forschungsfragen

SGLT2 (Sodium-Glukose-Cotransporter-2-) Inhibitoren (Gliflozine) haben sich zu einem etablierten Behandlungskonzept in der Prävention der CKD-Progression bei Patienten mit chronischen Nierenerkrankungen entwickelt. Bisher gibt es aber noch keine hinreichende Evidenz für die Wirksamkeit von SGLT2-Inhibitoren bei Patienten mit nephropathischer Cystinose. Künftige Forschungsarbeiten sollten die Wirksamkeit und Sicherheit der SGLT2-Hemmung bei Patienten mit nephropathischer Cystinose und eingeschränkter Nierenfunktion im Hinblick auf die Verlangsamung der CKD-Progression untersuchen.

Medikamente mit verlängerter Wirkstofffreisetzung oder mehreren Wirkstoffen („Polypills“) werden bei Erwachsenen zunehmend eingesetzt, um die Therapietreue der Patienten und die Qualität der Behandlung zu verbessern. Künftige Forschungsarbeiten sollten untersuchen, ob Medikamente mit verlängerter Wirkstofffreisetzung und/oder Polypills bei Patienten mit nephropathischer Cystinose zur Verringerung der Medikamentenbelastung und zur Verbesserung der Behandlungsergebnisse beitragen.

13. Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD)

Die metabolische Knochenerkrankung bei der nephropathischen Cystinose („Cystinosis Metabolic Bone Disease“, CMBD) ist mit einer hohen Morbidität und einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden (siehe Abbildung 6)^{26,125,126}. Die Patienten zeigen in der Regel im zweiten Lebensjahr – dem Zeitpunkt der Entwicklung des renalen Fanconi-Syndroms – eine progrediente Wachstumsstörung mit dysproportioniertem Kleinwuchs bei unverhältnismäßig kurzen Beinen, sowie klinische Anzeichen von Rachitis und Osteomalazie, einschließlich verdickter Hand- und Fußgelenke aufgrund verbreiteter Metaphysen, Beindeformitäten (O-Beine, X-Beine), Knochenschmerzen und ein „watschelndes“ Gangbild. Im späteren Leben sind als Komplikationen die Entwicklung einer Skoliose, Osteoporose und/oder Knochenbrüche zu nennen^{27,101,127–129}. Darüber hinaus entwickeln die Patienten häufig eine fortschreitende distale Myopathie, die vor allem die Handmuskulatur betrifft und in den ersten beiden Lebensjahrzehnten oft subklinisch verläuft. Dies kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Bewegungsapparats führen, indem das Zusammenspiel zwischen der Skelettmuskulatur und den Knochen (sogenannte „Muscle-Bone-Unit“) gestört wird. Dies kann

zu funktionellen Einschränkungen im Alltag führen und häufig operative Korrekturen von Beindeformitäten notwendig machen.

Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist multifaktoriell und umfasst die Folgen des renalen Fanconi-Syndroms, d. h. hypophosphatämische Rachitis, Osteomalazie, metabolische Azidose und Hyperkalziurie sowie Mineral- und Knochenstoffwechselstörungen im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung („Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD“)^{26,129–132}. Darüber hinaus wird angenommen, dass auch eine Mangelernährung, hormonelle Störungen, einschließlich der somatotropen und gonadotropen Achsen, Muskelatrophie in Verbindung mit Cystin-Ablagerungen in der Skelettmuskulatur und Inflammation sowie intrinsische zelluläre Knochendefekte in den Osteozyten und Osteoklasten aufgrund von CTNS-Mutationen zu der CMBD beitragen¹²⁶.

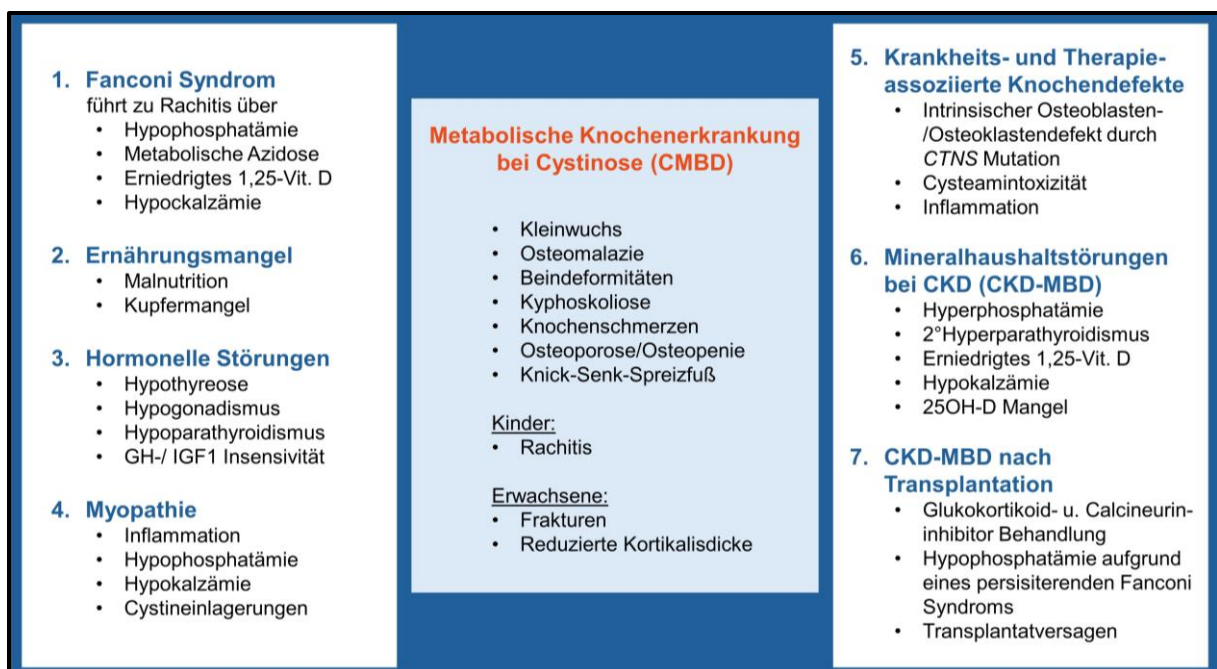


Abbildung 6: Die Pathophysiologie der metabolischen Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD) in Anlehnung an Hohenfellner et al., 2019 (Hohenfellner et al., 2019).

13.1. Vitamin D-, Kalzium-, und Phosphat-Supplementation

15	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, die 25(OH)D-Serumkonzentration im Zielbereich von 75-120 nmol/L (30-50 ng/mL) zu halten, indem bei Bedarf eine Vitamin-D-Supplementierung (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) verabreicht wird.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

16	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen bei Cystinose-Patienten mit Fanconi-Syndrom eine kombinierte Behandlung mit Phosphatsalzen und aktivem Vitamin D. Wir empfehlen, die niedrigste Dosis von aktivem Vitamin D zu verwenden, die eine Verbesserung der Rachitis/Osteomalazie ermöglicht.		↑↑ / EK
Anmerkung Eine Erhöhung der Phosphatzufuhr über die Nahrung kann in Betracht gezogen werden.		
Expertenkonsens		
Konsensstärke: starker Konsens		

Überlegungen zu Untergruppen

Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD empfehlen wir, die allgemeinen Leitlinien zum CKD-MBD-Management zu befolgen (PMID 28873971). Es gibt keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede.

Therapieüberwachung

- Die Dosierungen für natives Vitamin D entsprechen den Empfehlungen für gesunde Personen und Personen mit CKD^{133,134}.
- Es bestehen Unterschiede in der Dosierung (Start- und Erhaltungsdosis / angepasste Dosis), in der Verabreichungsart (z. B. Vitamin D peroral oder über eine gastrale Sonde), für das jeweilige Alter, das CKD-Stadium, die optimale Häufigkeit der Verabreichung sowie die kombinierte Verabreichung von Medikamenten.
- Die Dosierung von Vitamin D hängt vom CKD-Stadium ab und entspricht der Leitlinie für pädiatrische CKD-Patienten. Eine regelmäßige Überwachung der Kalzium-, Phosphat-, ALP (alkalische Phosphatase)-, PTH (Parathormon)- und 25(OH)Vitamin D-Spiegel ist erforderlich.
- Bei Patienten mit erhaltener Nierenfunktion ist auch eine regelmäßige Überwachung der Kalziumexkretion im Urin erforderlich.
- Eine Ultraschalluntersuchung der Nieren mindestens alle 6-12 Monate (siehe Tabelle 10) wird empfohlen, um eine Nephrokalzinose zu erkennen.)

Forschungsfragen

Vergleich der kombinierten Gabe von oralem Phosphat und aktivem Vitamin D im Vergleich zur alleinigen Phosphatgabe in Patientenregistern und Beobachtungsstudien.

17	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose eine orale Kalzium-Supplementierung, wenn die altersabhängige Kalzium-Zufuhr nicht erreicht werden kann.	A ↑↑
	Wir schlagen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, renalem Fanconi-Syndrom und Hypokalziämie trotz ausreichender 25(OH)- und 1,25(OH)₂-Vitamin-D-Behandlung eine Kalzium-Supplementierung vor.	B ↑
	1. Clarke BL, Wynne AG, Wilson DM, Fitzpatrick LA. Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome: clinical and diagnostic features. Clin Endocrinol (Oxf). 1995;43(4):479-90.	Plasma calcium: ⊕○○○ Very low
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Bei Patienten mit fortgeschrittener CKD empfehlen wir, die allgemeinen Leitlinien zum CKD-MBD-Management zu befolgen¹³⁴. Es gibt keine Hinweise auf Geschlechtsunterschiede.

Therapieüberwachung

Eine regelmäßige Überwachung der Kalziumzufuhr über die Ernährung ist, insbesondere bei schnell wachsenden Säuglingen und Kleinkindern, ebenso wie eine kontinuierliche Kontrolle der Kalzium- und Phosphatspiegel notwendig.

Hintergrund / Begründung

Vitamin D-Substitution

Ein Vitamin D Mangel wird häufig bei Patienten mit Cystinose beobachtet und fördert unbehandelt wie bei nierengesunden Kindern die Entwicklung / Persistenz einer Rachitis / Osteomalazie^{26,129,133}. Daher empfehlen wir analog zu den Empfehlungen für Patienten mit anderen chronischen Nierenerkrankungen die Substitution von nativem Vitamin D, um die 25(OH)-Vitamin D-Konzentrationen im Zielbereich zu halten¹³⁴.

Phosphatsubstitution in Kombination mit aktivem Vitamin D

Die Hypophosphatämie stellt die Hauptursache der Rachitis und Osteomalazie dar und erfordert eine mehrmals tägliche Phosphatsubstitution (siehe Kapitel 13.3). Auch wenn die Evidenz für die kombinierte Behandlung der hypophosphatämischen Rachitis mit Phosphat und aktivem Vitamin D aufgrund einer nephropathischen Cystinose gering ist, gibt es andere Krankheiten, bei denen die bessere Wirksamkeit für die kombinierte Gabe gezeigt wurde, z. B. bei der X-chromosomalen Hypophosphatämie (XLH)¹⁰⁹. Theoretisch fördert aktives Vitamin D die intestinale Kalzium- und Phosphataufnahme und bessert damit die Hypophosphatämie und die Mineralisierungsstörungen¹⁰⁰. Darüber hinaus war die kombinierte Gabe von aktivem Vitamin D und oraler Phosphatsubstitution das einzige signifikante Korrelat für die Höhe der Serumphosphatspiegel bei Kindern und Erwachsenen mit nephropathischer Cystinose und Fanconi-Syndrom¹²⁹.

Kalziumsubstitution

Ein ernährungsbedingter Kalziummangel wird in der Allgemeinbevölkerung mit Mineralisierungsstörungen (d. h. Rachitis und Osteomalazie) in Verbindung gebracht, und zwar unabhängig vom Vorliegen einer renalen Grunderkrankung. Eine Kalziumergänzung kann aber Phosphat im Darmtrakt binden und so die Hypophosphatämie und weitere Mineralisierungsstörungen verschlimmern. Eine hohe Kalziumzufuhr kann vaskuläre und extra-skelettale Verkalkungen bei Patienten mit CKD fördern.

13.2. Überwachung von CMBD

18	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose altersgerecht auf eine metabolische Knochenerkrankung (CMBD) zu untersuchen und zu überwachen: <u>Anamnese und klinische Evaluation</u> • Anamnestische Daten: Schmerzen des Bewegungsapparats, Knochenbrüche und -deformitäten, orthopädische Eingriffe und Muskelschwäche. • Klinische Bewertung des Bewegungsapparats: Bei jeder Vorstellung sollte der Bewegungsapparat auch auf Knochendeformitäten wie Genua valga, Genua vara, Knick-, Senk- und Spreizfüße und Skoliose, Frakturen sowie auf Hinweise auf Muskelschwäche und -atrophie untersucht werden.	↑↑ / EK

Labor

- Alle 1 bis 6 Monate sollten die Biomarker für CMBD (Ca, P, ALP (BAP bei Erwachsenen), Bikarbonat, PTH, 25(OH)-Vitamin D) bestimmt werden, wobei die Häufigkeit der Messungen vom Alter, dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung und dem Vorhandensein und der Schwere der CMBD abhängt.
- Wir empfehlen, das ionisierte Kalzium zu bestimmen. Falls dies nicht möglich ist, sollte das Albumin-korrigierte Serumkalzium bestimmt werden.

Anmerkung

- Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose sollten keine Routine-Röntgenaufnahmen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Rachitis / Osteomalazie oder andere Knochenerkrankungen, sollten konventionelle Röntgenaufnahmen durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse die weitere klinische Behandlung beeinflussen können.
- Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose sollten keine Routineuntersuchungen mittels Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie (DEXA), peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) oder Knochenbiopsien durchgeführt werden.

Expertenkonsens

Konsensstärke: starker Konsens

Überlegungen zu Untergruppen

Kinder

- Wir empfehlen, das Wachstum mindestens alle drei Monate, in Zeiten schnellen Wachstums, z. B. im Säuglings- und im Pubertätsalter, häufiger zu untersuchen.
- Die Körperhöhe (bei Säuglingen die Körperlänge), das Körpergewicht und der Kopfumfang (unter 2 Jahren) sollten mindestens alle drei Monate erfasst werden und die Werte in Wachstumskurven aufgetragen werden.
- Wir empfehlen, die genetische Zielgröße anhand der Größe der Eltern und die jährliche Wachstumsgeschwindigkeit zu berechnen.

- Vor Beginn der Therapie mit rekombinantem humanem Wachstumshormon sollte das Knochenalter bestimmt werden, um sicherzustellen, dass die Epiphysenfugen noch offen sind, damit ein Wachstumspotential gegeben ist.

Erwachsene

- Wir empfehlen die gonadotropen Hormone jährlich zu bestimmen.

Hintergrund / Begründung

Die Empfehlungen zum Monitoring basieren auf einer früheren Konsensusempfehlung zur CMBD²⁶, den Leitlinien zu Diagnostik und Monitoring der Wachstumsstörung und Knochenerkrankung bei Kindern mit CKD^{134–139} und Empfehlungen zur Diagnostik bei Rachitis bzw. Vitamin D-Mangel bei Kindern^{133,140}.

13.3. Behandlung der CMBD

In der folgenden Tabelle sind die Therapieziele der Behandlung der CMBD bei Kindern und erwachsenen Patienten mit nephropathischer Cystinose zusammengefasst, basierend auf den einzelnen Empfehlungen. Die Therapieziele basieren auf den pathophysiologischen Grundlagen der CMBD (siehe oben) und beinhalten die Korrektur des Wachstums, der Mangelerkrankung, der hormonellen Störungen und der Mineralisierungsstörung des Knochens. Letztere beinhaltet vor allem die Normalisierung der Parameter des Kalzium-/Phosphat- und Vitamin-D-Stoffwechsels²⁶.

Tabelle 11: Therapieziele bei der Behandlung der CMBD

Therapieziele	• Es sind ein normales Wachstum (bei Kindern) und Abwesenheit von muskuloskelettalen Komorbiditäten wie Schmerzen, Beindeformitäten, Skoliose und Muskelschwäche anzustreben. • Die Serumkonzentrationen von Kalzium, Phosphat, ALP und Bikarbonat sollten innerhalb der altersbezogenen Normalbereiche gehalten werden. • Die PTH-Spiegel sollten innerhalb der vom CKD-Stadium abhängigen Zielbereiche gehalten werden. • Die 25(OH)-Vitamin D-Serumkonzentrationen sollten innerhalb des Zielbereichs gehalten werden. • Die altersbezogene Kalziumaufnahme über die Nahrung sollte den Empfehlungen für gesunde Bevölkerungsgruppen entsprechen. • Therapeutische Entscheidungen sollten auf der Grundlage von Trends und nicht auf der Grundlage eines einzelnen Laborwerts getroffen werden, wobei alle verfügbaren klinischen und Laborparameter der CMBD berücksichtigt werden sollten.

19	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen eine altersgerechte Behandlung der metabolischen Knochenerkrankung bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, einschließlich • Korrektur des Mineralstoffwechsels • Optimierung der körperlichen Aktivität und/oder • Physiotherapie, orthopädischer Behandlung und • Wachstumshormonbehandlung, falls angezeigt. Ausführliche Beschreibung siehe Tabelle 12.		↑↑ / EK
Anmerkung Die therapeutischen Entscheidungen sollten auf der Grundlage von Trends und nicht auf der Grundlage eines einzelnen Laborwerts erfolgen, wobei alle verfügbaren CMBD-Bewertungen berücksichtigt werden sollten.		
Expertenkonsens		
Konsensstärke: starker Konsens		

Tabelle 12: Empfehlungen für die Therapie der CMBD

Alle Patienten	• Wir empfehlen die Einleitung von Maßnahmen zur Vorbeugung/Verbesserung von Knochenschmerzen, Beindeformitäten und Muskelschwäche, einschließlich täglicher körperlicher Aktivität und, falls erforderlich, Physiotherapie und Ergotherapie.
	• Wir empfehlen die Verabreichung von Kalziumpräparaten, wenn die altersabhängige Kalziaufnahme über die Nahrung nicht erreicht werden kann.
	• Wir empfehlen die Serum-25(OH)-Vitamin D-Konzentrationen im Zielbereich von 75–120 nmol/L (30–50 mmol/L) zu halten, indem bei Bedarf Vitamin-D-Präparate (Cholecalciferol oder Ergocalciferol) verabreicht werden.
	• Wir empfehlen die Korrektur einer Hypophosphatämie aufgrund des Fanconi-Syndroms durch orale Phosphatpräparate und eine Behandlung mit aktivem Vitamin D. Eine komplette Korrektur der Hypophosphatämie ist nicht bei allen Patienten möglich.
	• Wir empfehlen eine Anfangsdosis für die Phosphatsubstitution von 20–40 mg (0,7–1,4 mmol/kg/Tag), basierend auf elementarem Phosphor, die in 3 bis 5 Dosen gleichmäßig über den Tag verteilt gegeben werden sollte. Danach erfolgt eine individualisierte Behandlung mit dem Ziel, die Rachitis / Osteomalazie zu verbessern. Hierbei besteht ein breiterer Dosisbereich von 10–80 (0,35–2,8 mmol) mg Phosphat/kg/Tag. Die Phosphat-Dosierung soll an das Stadium der chronischen Nierenerkrankung angepasst werden.
	• Wir empfehlen eine Anfangsdosis von 10–20 ng/kg Körpergewicht pro Tag für Calcitriol bzw. 20–40 ng/kg Körpergewicht pro Tag für Alfacalcidol. Alternativ kann

bei Patienten, die älter als 12 Monate sind, mit einer Dosis von 0,25 µg Calcitriol oder 0,5 µg Alfacalcidol pro Tag begonnen werden, die dann auf der Grundlage der klinischen und biochemischen Parameter der Rachitis / Osteomalazie angepasst wird.

- Die Dosen von Phosphat und aktivem Vitamin D sollten so niedrig wie möglich gehalten werden, um die Rachitis / Osteomalazie erfolgreich zu behandeln. Die Phosphatwerte sollten im unteren Normalbereich und die PTH-Werte im CKD-Stadien-abhängigen Zielbereich gehalten werden.
- Phosphatdosen von über 80 mg/kg (1,6 g) pro Tag, basierend auf elementarem Phosphor, und Calcitriol (Alfacalcidol) von über 0,75 µg (1,5 µg) sollten vermieden werden.
- Bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4–5D/T) sollte die Behandlung gemäß den Empfehlungen zur Therapie der CKD-MBD wie bei anderen Nierenerkrankungen erfolgen.
- Natives und aktives Vitamin D sollten oral verabreicht werden und die Verabreichung über nasogastrale oder gastrale Sonden ist zu vermeiden, da durch Adsorption an das Sondenmaterial die intestinale Resorption beeinträchtigt werden kann.
- Wir empfehlen eine stadiengerechte Therapie von Fußdeformitäten einschließlich sensomotorischer Einlagen, solange die Deformität flexibel ist. Wenn operative Korrekturen erforderlich werden, sind minimalinvasive Eingriffe zu bevorzugen.
- Wir empfehlen die Einleitung einer stadiengerechten Therapie der Skoliose, einschließlich Physiotherapie, Korsett und ggf. Operation.
- Korrigierende Osteotomien, falls erforderlich, sollten erst nach Abschluss des Knochenwachstums erfolgen, um das Risiko von Komplikationen zu verringern.

Überlegungen zu Untergruppen

Kinder – Therapie mit Wachstumshormon und Beindeformität

- Bei Kindern mit nephropathischer Cystinose, die unter einem persistierenden Kleinwuchs leiden, der durch eine Körperhöhe(-länge) unterhalb der 3. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile und eine Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile definiert ist, sollte eine Wachstumshormontherapie (Somatropin rhGH – rekombinantes Wachstumshormon) in Betracht gezogen werden, sobald andere potenziell behandelbare Risikofaktoren für eine Wachstumsstörung, einschließlich Mangelernährung, Azidose und Hypothyreose, adäquat behandelt wurden und das Kind noch über Wachstumspotenzial (offene Epiphysenfugen) verfügt.
- Wir empfehlen eine Somatropin-Therapie ein Jahr nach Nierentransplantation bei Kindern, die eine anhaltende Wachstumsstörung aufweisen, die durch eine Körperhöhe(-länge) unterhalb der 3. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile und eine Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile definiert ist, wenn kein spontanes Aufholwachstum eintritt und eine steroidfreie Immunsuppression keine praktikable Option darstellt.
- Wir empfehlen eine Anfangsdosis von 0,045 bis 0,05 mg Somatotropin/kg Körpergewicht pro Tag durch subkutane abendliche Injektionen.

- Wir empfehlen, eine temporäre (Hemi-) Epiphysiodese zur Korrektur von Beindeformitäten mindestens 2 bis 3 Jahre vor der Skelettreife (Verschluss der Epiphysenfuge) durchzuführen.

Erwachsene

- Wir empfehlen einen Hypogonadismus zu behandeln.

Therapieüberwachung

Siehe Tabelle 11: Therapieziele bei der Behandlung der CMBD und Tabelle 12: Empfehlungen für die Therapie der CMBD.

Hintergrund / Begründung

Patienten mit nephropathischer Cystinose neigen im späten Teenageralter oder frühen Erwachsenenalter zu fortschreitenden Mineralisierungsstörungen und einem besonderen Knochenphänotyp, was sich erheblich auf ihre Lebensqualität auswirkt und größtenteils durch eine anhaltende Hypophosphatämie bedingt wird^{26,101,128,129}. Patienten mit nephropathischer Cystinose weisen niedrige 1,25(OH)₂Vitamin D-Spiegel, niedrige PTH- und niedrige Fibroblast Growth Factor 23(FGF23)-Spiegel auf, die mit der hypophosphatämischen Rachitis / Osteomalazie assoziiert sind¹⁰¹.

Die aufgeführten Behandlungsempfehlungen und Dosierungen basieren auf einem früheren Konsensuspapier zur CMBD²⁶, den Empfehlungen zur Behandlung von Vitamin D-Mangel bei Gesunden und Patienten mit Knochenerkrankungen^{133,134}, den Empfehlungen zur Behandlung von Wachstumsstörungen und Knochenerkrankungen bei Patienten mit CKD^{135–139,141}, den generellen Empfehlungen zur Behandlung der hypophosphatämischen Rachitis und Erfahrungen zur CMD sowie Expertenmeinungen. Es ist zu beachten, dass hohe Dosierungen von aktivem Vitamin D und / oder oralem Kalzium insbesondere bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zu Gefäßverkalkungen führen können^{142,143} und dass die Hypophosphatämie bei einigen Patienten nicht vollständig korrigiert werden kann^{26,101,129}.

Eine Behandlung mit rekombinantem humanem Wachstumshormon (Somatotropin) führt bei Kindern mit nephropathischer Cystinose und offenen Wachstumsfugen zu einem anhaltenden Aufholwachstum ohne die Progredienz der CKD zu beschleunigen^{144,145}.

Aus kindernephrologischer Sicht sind unter einer rhGH-Therapie keine routinemäßigen jährlichen Röntgenaufnahmen erforderlich.

Die Substitution mit Testosteron ist bei einigen männlichen erwachsenen Cystinose-Patienten aufgrund eines Hypogonadismus erforderlich³² und richtet sich nach den Leitlinien für andere Patienten mit Hypogonadismus ([AWMF-Registernummer 174-022](#)).

Forschungsfrage

Bisher ungeklärt ist, ob Cystinose-Patienten mit persistierender Hypokalziämie, die die altersabhängige Kalziumaufnahme über die Nahrung erreichen, von einer zusätzlichen Kalziumsupplementierung profitieren.

14. Transplantation

Entsprechend den allgemeinen Empfehlungen^{146,147} sollte auch bei Patienten mit Cystinose eine Nierenersatztherapie geplant werden, sobald es zu einer schweren chronischen Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR von weniger als 15-20 ml/min/1.73m²) kommt.

Hämodialyse und Peritonealdialyse sollten gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt werden (Dialysestandard der DGfN/GPN, aktualisiert 2022¹⁴⁸); eine präemptive Nierentransplantation sollte jedoch bevorzugt werden. Für eine Lebendspende können heterozygote Verwandte als Spender in Betracht gezogen werden.

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit Cystinose, je nach Ausmaß der Organbeteiligung, auch eine kombinierte Organtransplantation erforderlich werden, z. B. eine einzeitige oder sequentielle Nieren- und Lebertransplantation.

Durch eine Nierentransplantation wird die durch die Cystinose bedingte chronische Niereninsuffizienz behoben. Die durch Cystin-Ablagerungen verursachte tubuläre Dysfunktion (Fanconi-Syndrom) rezidiert nicht im Transplantat, aber der zu Grunde liegende, systemische genetische Defekt besteht weiterhin. Daher kommt es auch nach der Nierentransplantation zu einer progredienten Beteiligung anderer Organsysteme. Ein vor Transplantation bestehendes Fanconi-Syndrom besteht nach Transplantation fort, wenn die Eigennieren noch eine relevante Restfunktion aufweisen und keine Nephrektomie der Eigennieren erfolgt ist.

Eine erfolgreiche Nierentransplantation kann die Lebensqualität von Menschen mit Cystinose und chronischer Nierenerkrankung im CKD-Stadium 5 erheblich verbessern. Insbesondere bei Patienten mit Cystinose ist eine Nierentransplantation mit überdurchschnittlich gutem Nierentransplantatüberleben assoziiert^{149–153}. Auch bei Patienten mit fortschreitender systemischer Erkrankung sollte nach Verlust des ersten Nierentransplantats eine erneute Transplantation befürwortet werden¹⁵¹.

Die Wahl und Dosierung der nach Transplantation obligat erforderlichen immunsuppressiven Medikation sollte für jeden Patienten individualisiert erfolgen. Ziel ist die Balance zwischen Verhinderung von Abstoßungsreaktionen und möglichen Nebenwirkungen. Theoretisch sollten Immunsuppressiva wie Tacrolimus und Glukokortikoide, die nach Transplantation mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus verbunden sind, bei Patienten mit Cystinose mit erhöhter Vorsicht eingesetzt werden, da bei Cystinose ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus besteht als bei Patienten mit anderen primären Nierenerkrankungen (siehe unter Kapitel 20 Endokrinologie). In der Literatur finden sich derzeit jedoch für

Cystinose-Patienten nach Nierentransplantation keine Daten, die ein erhöhtes Diabetes-Risiko unter immunsuppressiver Therapie zeigen¹⁴⁹. Daher können Patienten mit Cystinose eine standardgemäße immunsuppressive Therapie mit Glukokortikoiden und dem Calcineurin-Inhibitor Tacrolimus erhalten; die Wahl der immunsuppressiven Therapie sollte ggf. andere Aspekte berücksichtigen. Zum Beispiel kann bei Kindern und Heranwachsenden die Minimierung oder Vermeidung von Glukokortikoiden dazu beitragen, das Wachstumspotenzial besser auszuschöpfen.

Insgesamt besteht allerdings bei Cystinose trotz erfolgreicher Nierentransplantation eine erhebliche Langzeitmorbidität durch die extrarenale Organbeteiligung^{149,154–156}. Die Hauptursache für diese Probleme ist meist die mangelnde langfristige Adhärenz zur Cysteamin-Therapie.

20	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen aufgrund einer Cystinose eine Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv, und wenn nicht verfügbar, eine Hämodialyse- oder Peritonealdialyse gemäß den aktuellen Leitlinien durchzuführen.	↑↑ / EK
	Anmerkung Zusätzlich zu den Untersuchungen, die bei allen Patienten vor geplanter Nierentransplantation durchgeführt werden (siehe KDIGO-Leitlinien), sollte bei Cystinose-Patienten das Ausmaß der extrarenalen Organbeteiligungen wie Hypothyreose, exokrine und endokrine (Diabetes mellitus) Pankreas-Insuffizienz, Leber- und kardiovaskuläre Manifestationen, Myopathie, Dysphagie und neurologische Komplikationen evaluiert werden.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen:

Kinder / Heranwachsende: Die Minimierung oder Vermeidung von Glukokortikoiden kann dazu beitragen, das Wachstumspotenzial besser auszuschöpfen.

Überlegungen zur Umsetzung

Die Cystinose rezidiert nicht im Transplantat. Als Nierenspende kommen auch heterozygote Träger in Frage.

Therapieüberwachung

Eine regelmäßige Nachsorge durch ein auf die Betreuung von Nierentransplantierten spezialisiertes medizinisches Fachpersonal ist unerlässlich, um Anzeichen einer Transplantatabstoßung oder Komplikationen frühzeitig zu erkennen und entsprechend zu behandeln.

Ein noch unmittelbar vor der Transplantation bestehendes Fanconi-Syndrom bleibt bestehen, wenn die Eigennieren noch eine relevante Restfunktion aufweisen und nicht entfernt wurden und sollte auch nach der Transplantation weiterhin überwacht und entsprechend behandelt werden.

Ein besonderer Fokus sollte auf die extrarenalen Organmanifestationen der Cystinose gelegt werden, die im Erwachsenenalter zunehmen und in enger Korrelation mit der Adhärenz bzgl. der Cysteamin-Therapie stehen.

Hintergrund / Begründung

Eine erfolgreiche Nierentransplantation kann die Lebensqualität von Patienten mit Cystinose und Nierenversagen erheblich verbessern. Kizilbash et al.¹⁵¹ untersuchten den Verlauf nach Nierentransplantation in einer großen Kohorte von Kindern und jungen Erwachsenen mit Cystinose (441 Transplantationen bei 362 Patienten). Über den Beobachtungszeitraum stieg das Alter bei Erreichen der terminalen Niereninsuffizienz stetig an, das Risiko für akute Transplantatabstoßungen nahm ab, während Transplantatfunktion und -überleben und das Patientenüberleben stetig zunahmen. Re-Nierentransplantationen waren bei Kindern und jungen Erwachsenen mit Cystinose mit hervorragenden Ergebnissen assoziiert und sollten daher bei Patienten, die ihr erstes Transplantat verloren haben, trotz fortschreitender extrarenaler Organbeteiligung befürwortet werden.

Dass im Allgemeinen das Nierentransplantatüberleben bei Kindern und Jugendlichen mit Cystinose besser ist als bei Patienten mit anderen renalen Grunderkrankungen¹⁴⁹ konnten auch Registerdaten der European Society for Paediatric Nephrology (ESPN)/European Renal Association and European Dialysis and Transplant Association (ERA/EDTA), die zwischen 1979 und 2008 erhoben wurden, zeigen¹⁵³. Die 5-Jahres-Transplantatüberlebensrate bei 245 Cystinose-Patienten war besser als bei 490 Kontrollen, die sich aus anderen Gründen einer Nierentransplantation unterzogen (94,0% vs. 84,0%). Auch das australische und neuseeländische (ANZDATA) Register zeigte ermutigende Ergebnisse: Das 10-Jahres-Transplantatüberleben nach erster Transplantation lag bei Empfängern mit Cystinose und Cysteamin-Therapie (n = 44) bei 86%¹⁵². In einer französischen Studie mit 30 erwachsenen Patienten mit Cystinose und 31 Nierentransplantaten war das Transplantatüberleben nach 5 und 10 Jahren besser als bei 93 Kontrollpatienten mit anderen Nierengrunderkrankungen, die sich im gleichen Zeitraum einer Nierentransplantation unterzogen hatten¹⁴⁹, selbst wenn Patienten mit rekurrierenden Erkrankungen ausgeschlossen wurden. Der Anteil der Patienten, die eine Transplantatabstoßung oder Infektion hatten, war in beiden Gruppen ähnlich. Die multivariate Analyse bestätigte, dass die Cystinose ein unabhängiger, protektiver Faktor für das Transplantatüberleben ist (Hazard Ratio (HR) 0,11; 95% Konfidenzintervall 0,02-0,61)¹⁴⁹.

Interessanterweise deuten vorläufige, unveröffentlichte Daten darauf hin, dass der mTORC1-Signalweg bei Patienten mit Cystinose herunterreguliert ist, was das sehr gute Langzeitergebnis der Nierentransplantation und die zuvor bereits vermutete bessere Immuntoleranz von Patienten mit Cystinose¹⁵⁷ erklären könnte.

Eine wichtige Rolle für das Langzeitüberleben spielen die Cystinose-assoziierten Komorbiditäten^{149,154–156}. Es ist daher auf eine lebenslange Therapie mit Cysteamin zu achten.

In einer Studie mit 36 transplantierten Patienten nahmen beispielsweise 31 Patienten Schilddrüsenhormone ein, 21 hatten eine mäßige bis schwere Dysphagie, 8 hatten zerebrale Verkalkungen und 5 waren blind¹⁵⁵. Die mangelnde langfristige Adhärenz bzgl. der Cysteamin-Therapie war sicher die Hauptursache für diese gravierende extrarenale Morbidität, da nur 11 Patienten eine angemessene Cysteamin-Behandlung erhielten.

21	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und schwerer Polyurie und / oder schwerer Proteinurie eine Nephrektomie vor der Nierentransplantation in Betracht zu ziehen.	↑ / EK
	Anmerkung Dieses gilt auch für Patienten mit Hyperkaliurie. Üblicherweise wird zunächst eine einseitige Nephrektomie durchgeführt. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird die zweite Niere entfernt, vorzugsweise während der Transplantationsoperation.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Es wurden keine Unterschiede in den Altersgruppen zwischen primärer und nachfolgender Transplantation, Zeitpunkt der Transplantation / Nephrektomie, Schwere der Polyurie und präemptiver Transplantation berichtet.

Monitoring

Nach der Nephrektomie: Überwachung des Wasser-, Elektrolyt- und Säure-Basen-Status sowie des Blutdrucks.

Hintergrund / Begründung

Bei schwerer Polyurie und/oder schwerer Proteinurie kann durch eine unilaterale oder bilaterale Nephrektomie der Eigennieren der renale Flüssigkeitsverlust und die Proteinurie reduziert werden. Damit soll das Risiko einer Transplantatschädigung durch eine Hypoperfusion infolge einer Dehydration bei u.U. hohem Flüssigkeitsbedarf nach der Transplantation und Hypoalbuminämie verringert werden. Eine Hypoperfusion des Transplantats kann akute (tubuläre Nekrose, Transplantatthrombose) und langfristige Folgen (beschleunigte chronische Transplantatfibrose) haben. Eine schwere nephrotische Proteinurie kann das Risiko einer Transplantatvenenthrombose, aber auch von extrarenalen Venenthrombosen, aufgrund eines Ungleichgewichts von pro- und antithrombotischen Faktoren erhöhen. Das Thromboserisiko kann durch eine transplantationsassoziierte Endothelschädigung der Nierentransplantatarterie oder -vene noch verstärkt werden. Dagegen steht das Risiko, bei der Nephrektomie das Peritoneum zu verletzen, was bei Peritonealdialysepatienten eine vorübergehende Unterbrechung der Peritonealdialyse und eine vorübergehende Hämodialyse erfordert.

Ghane et al.¹⁵⁸ beschrieben 49 nephrektomierte Patienten, von denen 47% angeborene Anomalien der Nieren und der ableitenden Harnwege („congenital anomalies of the kidney and urinary tract“ (CAKUT)) hatten, 22% eine Cystinose, 12% eine fokale-segmentale Glomerulosklerose und 6% ein kongenitales nephrotisches Syndrom. Die Entscheidung zur Nephrektomie basierte auf der klinischen Beurteilung, wobei physiologische und psychosoziale Aspekte berücksichtigt wurden. Eine Nephrektomie wurde bei Patienten mit Polyurie ($>2,5$ ml/kg/h) und/oder starker Proteinurie (>40 mg/m²/h), rezidivierenden Harnwegsinfektionen oder (selten) Bluthochdruck durchgeführt. Die unilaterale Nephrektomie reduzierte im Median die Polyurie um 34% und die Proteinurie bei allen Patienten um 40%, während die bilaterale (ein- oder zweizeitige) Nephrektomie die Konzentrationen von Gesamtprotein, Albumin und Fibrinogen im Serum signifikant um 17-42% verbesserte. Unterschiede nach Altersgruppe, primärer vs. zweiter und nachfolgender Transplantation, präemptiver Transplantation, Zeitpunkt der Transplantation/Nephrektomie oder Schweregrad der Polyurie wurden nicht berichtet. Auf Grundlage der Daten dieser relativ kleinen Studie von 11 Patienten mit nephropathischer Cystinose kann eine ein- oder beidseitige Nephrektomie vor oder während der Nierentransplantation bei ausgewählten Patienten mit nephropathischer Cystinose und schwerer Polyurie und/oder Proteinurie in Betracht gezogen werden.

Ausblick/Forschungsfragen

Zukünftige Studien sollten bei Patienten mit Cystinose die Auswirkungen spezifischer immunsuppressiver Medikamente oder Medikamentenkombinationen auf die Transplantatfunktion und die Inzidenz Cystinose-bedingter Organdysfunktionen wie Diabetes mellitus untersuchen sowie den Schweregrad und den Verlauf des Fanconi-Syndroms nach Nierentransplantation ohne vorherige Nephrektomie.

15. Kardiovaskuläre Manifestationen

Als kardiovaskuläre Manifestationen sind Gefäßveränderungen aus einer Kombination von Gefäßverkalkungen und obstruktiven Atherosklerose mit Hypercholesterinämie beschrieben. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie die chronische Niereninsuffizienz, eine arterielle Hypertonie, eine dilatative Kardiomyopathie sowie ein Aortenaneurysma erhöhen das Risiko für einen Myokardinfarkt sowie neurovaskuläre Ereignisse¹⁵⁶. Nesterova und Gahl empfehlen bei Patienten mit schlechter Adhärenz alle 2-3 Jahre ein Thorax-CT (Computertomografie) zur Identifikation von Koronarverkalkungen und anderen Gefäßverkalkungen¹⁰³.

16. Ernährung

Patienten mit infantiler nephropathischer Cystinose leiden häufig an schwerer Wachstums- und Gedeihstörung. Die Verschlechterung der Nierenfunktion trägt zu schlechtem Wachstum und Ernährungsproblemen bei. Weitere Einflussfaktoren sind schlechter Appetit, hohe Flüssigkeitszufuhr, Erbrechen, Übelkeit und Polypharmazie^{38,159}.

22	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, dass die Leitlinien und Empfehlungen der National Kidney Foundation (NKF) und Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI), die Clinical Practice Guideline for Nutrition und die Clinical Practice Recommendations der Pediatric Renal Nutrition Task Force für Kinder mit nephropathischer Cystinose sowie die K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition für Erwachsene mit Cystinose für die diätetische Evaluation der Energie-, Makro- und Mikronährstoffzufuhr angewandt werden^{138,160,161}, jeweils unter Berücksichtigung der Anmerkungen in Box 1.	↑ / EK
	Anmerkung Für das Management der Mangelernährung siehe Kapitel 17.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: Starker Konsens	

Box 1: Spezifikation von Strukturen und therapeutischen Prinzipien

1. Evaluierung und Monitoring: Häufige ernährungstherapeutische Evaluierung und Monitoring inklusive 3-tägigem Ernährungsprotokoll, Anthropometrie, bioelektrischer Impedanzanalyse (wenn verfügbar), Labor.

2. Ziele: Verbesserung der Kalorienzufuhr, adäquate Zufuhr an Makro- und Mikronährstoffen Verlangsamung der Progression der Nierenerkrankung, Therapie der metabolischen Azidose, Prävention der Mangelernährung, Verbesserung von gastrointestinalen Beschwerden, Anpassung der Nahrungskonsistenz bei Dysphagie.

3. Interventionen: Förderung der oralen Nahrungszufuhr, Schulung von Patienten, Eltern und Betreuungspersonen zu Besonderheiten der Ernährung bei Cystinose, Anpassung der Protein- und Mineralstoffzufuhr abhängig vom Serumspiegel, Information zur Vitaminsupplementation.

Rationale

Die Gedeihstörung ist eines der Hauptsymptome in der Manifestation der Erkrankung⁴. Eine frühe ernährungstherapeutische Behandlung verbessert den Ernährungsstatus, das Wachstum, die Serum-Elektrolytspiegel und die gastrointestinalen Symptome. Mit dem Fortschreiten der chronischen Nierenerkrankung können Ernährungsinterventionen dabei unterstützen, die Nierenfunktion zu stabilisieren und einer Mangelernährung vorzubeugen. Bei Erwachsenen mit Cystinose bzw. nach Nierentransplantation umfassen die Interventionen der Ernährungstherapie die Optimierung der Serumlipide, die Anpassung der Konsistenz der Nahrung abhängig von der Schluckfunktion und die Verbesserung der muskulären Beteiligung durch einen guten Ernährungszustand^{37,38,162–164}.

Überlegungen zu Untergruppen

Tabelle 13: Ernährungstherapie für Patienten mit Cystinose inkl. Untergruppen

Alle Patienten mit Cystinose

- Bei Patienten mit Cystinose kann der Energieverbrauch auf Grund des renalen Protein- und Glukoseverlusts mehr als 100% des geschätzten Energiebedarfs bei Gesunden betragen, daher sollte die Zufuhr an Fett und Kohlenhydraten angepasst werden.
- Bei Patienten mit Cystinose, die ihren Energiebedarf nicht decken können, sollte die Nahrung entsprechend angereichert werden. Meist ist ein energiereiches Produkt mit allen Makro- und Mikronährstoffen empfehlenswert. Bei fortgeschrittener CKD sollten spezielle (Trink-) Nahrungen für CKD-Patienten verwendet und an die renalen Verluste aufgrund des Fanconi-Syndroms angepasst werden.
- Die orale Flüssigkeitszufuhr wird entsprechend der renalen Verluste und des Erhaltungsbedarfs verordnet.

- Proteinsupplemente können bei Patienten mit Cystinose, die ihren Proteinbedarf durch Speisen und Getränke nicht decken, die enterale Eiweißzufuhr ausgleichen.
- Bei Patienten mit Cystinose und metabolischer Azidose unterstützt eine Reduktion des Verzehrs von Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten die Kontrolle der Azidose^{165,166}.
- Bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom sollte die Zufuhr von phosphat-, kalium- und salzreichen Lebensmitteln höher sein als die Empfehlungen für Gesunde. Der Elektrolytgehalt der Nahrung und die Supplementation sollen sich an den renalen Verlusten orientieren. Serum-Elektrolytspiegel im (unteren) Normalbereich sollen angestrebt und beibehalten werden.
- Mineralwässer und Lebensmittel, die Bikarbonat oder Citrat enthalten, unterstützen die Behandlung der metabolischen Azidose bei Patienten mit Cystinose.
- Patienten mit Cystinose sollen Vitamine und Spurenelemente supplementieren, wenn sie durch die Nahrung nicht 100% des Tagesbedarfs bzw. der empfohlenen Zufuhr decken oder wenn sich klinisch ein Mangel zeigt, möglicherweise bestätigt durch geringe Blutspiegel des jeweiligen Vitamins oder Spurenelements. Kupfer und Eisen sind durch die erhöhten renalen Verluste (Kupfer¹⁶⁷) bzw. die Nephropathie¹⁶⁸ zu berücksichtigen; zu Selen, Zink und Fluorid können bei Cystinose noch keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden. Patienten mit Cystinose und dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 5D) sollen ein Supplement mit allen wasserlöslichen Vitaminen erhalten.
- Da Patienten mit Cystinose häufig jodiertes Speisesalz verwenden, kann die tägliche Jodzufuhr hoch sein; daher soll die renale Jodausscheidung evaluiert werden. Da für Cystinose noch keine spezifischen Zielwerte angegeben werden können, sind die Referenzwerte der World Health Organization (WHO) zu verwenden (WHO, 2013). Bei hoher Ausscheidung sollen jodiertes und unjodiertes Speisesalz kombiniert werden.

Säuglinge / Kinder / Jugendliche mit Cystinose

- Evaluierung des Ernährungsstatus und des Wachstums in regelmäßigen Abständen und entsprechend aktueller Leitlinien¹⁶⁹.
- Die Ernährung von Kindern mit Cystinose soll laut Publikationen aus 60% Kohlenhydraten, 10% Proteinen und 30% Fetten bestehen^{159,170}. Allerdings kann eine hohe Zufuhr an Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index (verarbeitete Produkte, Süßigkeiten, gesüßte Getränke) zur frühen Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Erwachsenen speziell nach einer Nierentransplantation beitragen. Zur leichteren Umsetzung werden als Ziel zur täglichen Zufuhr 50-55% Kohlenhydrate, 10% Proteine und 35-40% Fett angegeben. Das Nahrungsfett soll wenig gesättigte Fettsäuren enthalten und cholesterinarm sein. Die Cholesterinspiegel sollen regelmäßig evaluiert werden. Die Ernährungsweise für Kinder und Jugendliche mit infantiler nephropathischer Cystinose soll den Ersatz der hohen renalen Verluste an Flüssigkeit, Aminosäuren, Glucose, Phosphat, Kalzium, Magnesium, Natrium, Chlorid, Kalium, Carnitin und Bikarbonat durch die Nahrung und Supplemente berücksichtigen^{2,106}. Die meisten Säuglinge und Kleinkinder mit infantiler nephropathischer Cystinose benötigen eine Ernährungssonde auf Grund von Reflux, Übelkeit und Erbrechen (Nebenwirkungen der Cysteamin-Therapie) und Appetitverlust auf Grund des hohen Flüssigkeitsbedarfs. Eine frühe Sondenentwöhnung ist empfehlenswert, wenn die orale Medikation verlässlich eingenommen und vertragen wird und eine adäquate Entwicklung von Größe und Gewicht gewährleistet ist.

- Eine häufige Evaluation und individuelle Anpassung der Ernährungsintervention soll entsprechend der Ernährungssituation und unter Berücksichtigung des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung, der Laborwerte, des Alters, der Entwicklung, der Geschmacksvorlieben, kulturellen Traditionen und des psychosozialen Status vorgenommen werden. Ein besonderer Fokus gilt der Mangelernährung (s. Kapitel 17), akuten Erkrankungen oder unerwünschten Ereignissen.
- Die Zufuhr an Nahrungsprotein soll bei 100-140% der empfohlenen Zufuhr für das ideale Körpergewicht bei Kindern mit CKD im Stadium 3 und bei 100-120% der empfohlenen Zufuhr bei Kindern mit CKD in den Stadien 4 und 5 liegen. Bei dialysepflichtigen Kindern sollte die Proteinaufnahme bei 100% der empfohlenen Zufuhr liegen, zusätzlich sind dialytische oder renale Protein- oder Aminosäureverluste durch die Nahrung auszugleichen. Allerdings kann eine höhere Proteinzufuhr bei Kindern und Jugendlichen mit Cystinose ein Aufholwachstum und eine Normalisierung des Body Mass Index (BMI) (bei Patienten mit BMI < 3. Perzentile) ermöglichen; in diesem Fall soll die Proteinaufnahme nicht über 180 % der empfohlenen Zufuhr liegen. Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung sollen 140% der empfohlenen Proteinzufuhr nicht überschritten werden.
- Auf Grund des Fanconi-Syndroms und renaler Kalziumverluste soll die Kalziumaufnahme über die Nahrung bis zu 200% der empfohlenen Zufuhr betragen¹⁷¹. Hierbei ist der Einsatz von Mineralwässern mit einem Kalziumgehalt von >150-200 mg/l hilfreich.

Erwachsene mit Cystinose

- Die Erfassung der Nahrungszufuhr bei Erwachsenen mit Cystinose soll mit einem validierten Instrument, beispielsweise dem Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), dem Subjective Global Assessment (SGA) oder dem Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) durchgeführt werden.
- Metabolisch stabile Erwachsene mit CKD im Stadium 3-5 sollen eine eiweißreduzierte, mediterrane Ernährungsweise mit 0,6-0,8 g Protein / kg Körpergewicht umsetzen. Um einem Protein-Energie-Verlust vorzubeugen, ist eine höhere Zufuhr an Fett und Kohlenhydraten notwendig. Bei Patienten mit Cystinose und Mangelernährung soll die Proteinzufuhr 1 g / kg Körpergewicht betragen.
- Patienten mit Schluckstörung benötigen eine Anpassung der Nahrungskonsistenz zur Vermeidung von Aspirationen. Eine Zusammenarbeit von Logopädie und Ernährungstherapie wird empfohlen.
- Fortgeschrittene Stadien der CKD und Dialyse sind Risikofaktoren für Mangelernährung bei erwachsenen Patienten mit Cystinose und bedürfen einer frühen und zielgerichteten Ernährungstherapie.

Hintergrund / Begründung

Die häufigste Form der Cystinose, die INC, führt zur CKD und langfristig zum terminalen Nierenversagen; daher sind Ernährungsstrategien zum Management der chronischen Nierenerkrankung und zum Erhalt eines adäquaten Ernährungsstatus notwendig. Allerdings haben Kinder mit Cystinose im Vergleich zu Kindern mit anderen Ursachen für eine CKD einen höheren renalen Verlust an Elektrolyten, Bikarbonat und Wasser auch in fortgeschritteneren Stadien der CKD (Stadium 4-5). Die Gedeihstörung zeigt sich aufgrund des Fanconi-Syndroms

früher und in einem stärkeren Ausmaß, während sich die CKD-assoziierte Wachstumsstörung mit abnehmender GFR verschlechtert¹⁰⁷. Aufgrund der Polyurie und Polydipsie im Rahmen des Fanconi-Syndroms sowie dem Urinverlust von Elektrolyten sind Patienten mit Cystinose anfällig für eine schwere Dehydratation. Viele junge Kinder mit Cystinose benötigen eine Nahrungssonde für die Medikamente und / oder die Ernährung^{38,159}. Da die CKD selbst ein Risikofaktor für die Mangelernährung ist, benötigen Erwachsene mit Cystinose eine zielgerichtete Ernährungstherapie für einen optimalen Ernährungszustand und das Management nach Nierentransplantation, außerdem Ernährungsanpassungen hinsichtlich einer möglichen Schluckstörung^{162,164}.

Überlegungen zur Umsetzung

Diätetische Evaluierung bei jeder Kontrolle.

Therapieüberwachung

Regelmäßiges Assessment und Therapieüberwachung der Nahrungsaufnahme, der Anthropometrie und entsprechender Symptome aus Patientensicht sowie der Laborparameter.

Ausblick/Forschungsfragen

Effekt von unterschiedlichen Ernährungsformen auf Wachstum und Gedeihen, Nierenfunktion, muskuläre Beteiligung und gastrointestinale Symptome.

17. Mangelernährung

Mangelernährung kommt bei Patienten mit Cystinose in allen Altersgruppen vor^{38,159,163,172}. Die zu Grunde liegende Pathophysiologie unterscheidet sich zwischen den Altersgruppen.

Kinder leiden unter dem Fanconi-Syndrom mit Polyurie/Polydipsie, renaler tubulärer Azidose, Elektrolytstörungen, Wachstumsverzögerung und häufiger Übelkeit bzw. Erbrechen. Die Aufnahme großer Wassermengen und anhaltendes Erbrechen führen zu unzureichender Kalorienaufnahme^{38,98,159}.

Mit dem Fortschreiten der CKD in der späteren Kindheit, dem Jugendlichen- und dem Erwachsenenalter nehmen die Symptome des Fanconi-Syndroms ab, aber die Niereninsuffizienz selbst ist ein weiterer Risikofaktor für Mangelernährung¹⁷³. In den CKD-Stadien 4-5D können sich Patienten mit den individuell auf die Blutparameter abgestimmten diätetischen Maßnahmen bei Nierenerkrankungen mit ausreichend Energie (30-35 kcal/kg KG) und Makro- und Mikronährstoffen versorgen, die Nierenfunktion idealerweise stabilisieren und den Ernährungszustand verbessern^{138,160,174}.

Bei erwachsenen Cystinose-Patienten nach Nierentransplantation kann die zunehmende muskuläre Beteiligung zu einer Beeinträchtigung des Schluckens führen, wodurch die orale Nahrungsaufnahme abnimmt^{159,164}. Patienten mit Cystinose und Dysphagie weisen eine

längere Mahlzeitendauer, eine geringe Nahrungsaufnahme und eine weniger abwechslungsreiche Ernährungsweise auf^{37,164}. Zusätzlich entstehen weitere Komplikationen, beispielsweise Dysmotilität, Lebererkrankungen oder Diabetes mellitus³⁸, die weitere diätetische Anpassungen erfordern und die Nahrungsaufnahme beeinflussen. Häufig ist eine Anreicherung der Ernährung mit hochkalorischen Nahrungssupplementen oder eine Sondenanlage erforderlich.

Eine effektive Behandlung der Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose kann das Wachstum und den Ernährungszustand verbessern und das Fortschreiten der CKD verzögern. Jedoch kann die intensive Behandlung der Mangelernährung zusätzlichen Druck auf die Patienten, die Betreuungspersonen und das multidisziplinäre Team ausüben. Die Adhärenz zur medikamentösen Therapie kann aufgrund der häufigen Mahlzeiten bzw. Sondierungen abnehmen. Darüber hinaus kann die Sondenernährung die orale Nahrungsaufnahme reduzieren, zur Sondendependenz und zu Fütterungs- bzw. Essverhaltensstörungen führen.

23	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die frühzeitige Erkennung, Prävention und Behandlung von Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose gemäß den internationalen Leitlinien für Kinder und Erwachsene.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Rationale

Verschiedene Faktoren tragen zur Pathophysiologie der Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose bei³⁸. Für eine optimale Behandlung sollte das multidisziplinäre Team aus Nephrologen, Gastroenterologen, Ernährungsberatern, Logopäden, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten und Psychologen bestehen^{38,98,107,175}.

Gastrointestinale Symptome sind ein wichtiger Faktor für die Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose^{38,159,163,172} und können eine spezifische pharmakologische Behandlung erfordern.

Spezifikation von Strukturen und therapeutischen Prinzipien

Multidisziplinärer Ansatz: Multidisziplinärer Ansatz mit einem Team aus Nephrologen, Gastroenterologen, Ernährungsberatern, Sprachtherapeuten, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten und Psychologen.

Ziele: Verbesserung des Managements von Kalorienzufuhr, Polypharmazie, Fanconi-Syndrom, gastrointestinalen Symptomen, Dysphagie, chronischer Nierenerkrankung und weiteren Auswirkungen auf einen schlechten Ernährungszustand.

Behandlung:

Bei anhaltendem Erbrechen der Patienten können Medikamente gegen Übelkeit (beispielsweise Ondansetron) verabreicht werden.

- Bei wiederkehrenden Beschwerden wie Magenschmerzen ist die Verwendung von Nicht-PPI-Antacida vs. PPI (kurzzeitig) eine Option.
- Bei langfristiger Anwendung von PPI bei Patienten mit Cystinose ist zu bedenken, dass eine Clostridium difficile-Infektion häufig vorkommt und gastrointestinale Probleme wie Dehydrierung verschlimmern kann.
- Anti-Reflux-Therapie in Absprache mit der Gastroenterologie.

Überlegungen zu Untergruppen

Tabelle 14: Therapie der Mangelernährung inkl. Patientenuntergruppen

Säuglinge / Kinder

- Die Guideline on the Prevention and Management of Wasting and Nutritional Oedema (acute Malnutrition) in Infants and Children under 5 Years ¹⁷⁶ gilt auch für Säuglinge und Kinder mit Cystinose.
- Die Beurteilung einer Mangelernährung bei Kindern mit Cystinose soll die Daten zu altersentsprechendem Gewicht, Größe und das Verhältnis von Gewicht zu Größe wie im Composite Index of Anthropometric Failure (CIAF) beinhalten und darauf aufbauend einen schlechten Ernährungszustand (Wasting), Wachstumsstörung (Stunting) und Untergewicht (Underweight) definieren.
- Frühes und regelmäßiges Einbeziehen der Ernährungstherapie / Diätologie und eine regelmäßige Evaluierung der adäquaten kalorischen Versorgung für Wachstum und Gedeihen für Kinder mit Cystinose mindestens 4 x pro Jahr.
- Förderung der oralen Ernährung von Säuglingen und Kindern mit Cystinose.
- Wenn die orale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, Einbeziehung der Logopädie und/oder Ergotherapie mit Fokus auf Fütterungsstörungen bei Säuglingen und Kindern mit Cystinose zur weiteren Abklärung; auch das Vorliegen einer vermeidenden/restriktiven Essstörung (Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder, ARFID) ist zu erwägen¹⁷⁷.
- Frühe Evaluierung der Notwendigkeit einer Ernährungssonde (z.B. nasogastrale Sonde, PEG-Sonde, Button-Sonde) von Säuglingen und Kindern mit Cystinose für die orale Ernährung und / der die medikamentöse Therapie. Die Entscheidung für eine Sondenanlage sollte nicht hinausgezögert werden.
- Die Energiezufuhr sollte lt. WHO-Empfehlungen zum Aufholwachstum bis zu 185 kcal/kg KG für Kinder betragen ¹⁷⁶.

- Die Proteinzufuhr für ein optimales Aufholwachstum wird von der WHO mit bis zu 4,82 g/kg KG angegeben¹⁷⁸. Unter Berücksichtigung der Nierenfunktion werden maximal 180% des Proteinbedarfs für Patienten mit Cystinose empfohlen (s. Kapitel 16 Ernährung); kurzfristig ist bei stabilen Nierenfunktionsparametern auch eine höhere Zufuhr tolerabel.
- Patienten mit Cystinose und ihre Eltern bzw. Betreuer sollen darüber aufgeklärt und dazu ermutigt werden, auch nach der Sondenanlage an der Mahlzeitenzubereitung und am Familientisch teilzunehmen.
- Bei der Evaluierung zur Sondenanlage sollten auch der persistierende Kleinwuchs, definiert durch eine Körperhöhe(länge) unterhalb der 3. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile und eine Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile, oder Untergewicht, definiert als altersentsprechendes Gewicht <-2 Standardabweichungen vom Median der WHO Child Growth Standards für Kinder unter 5 Jahren, mitberücksichtigt werden¹⁷⁹.
- Bei Kindern und Jugendlichen mit Cystinose, die in früher Kindheit eine Ernährungssonde erhalten haben, sollte die Entfernung der Sonde erwogen werden, sobald die orale Nahrungsaufnahme und die Medikamenteneinnahme zufriedenstellend sind.
- Bei Kindern mit Cystinose und schwerem Erbrechen sollte die Überweisung zur Chirurgie zur Evaluation für eine Fundoplikatio erwogen werden.
- Kinder mit Cystinose und Übelkeit, anhaltendem Erbrechen oder anderen gastrointestinalen Symptomen sollten auch von einem pädiatrischen Gastroenterologen evaluiert werden.

Jugendliche

- Evaluierung auf Mangelernährung bei Jugendlichen mit Cystinose unter Verwendung des altersentsprechenden BMI.
- Regelmäßiges Überwachen des Ernährungsstatus, der Zufuhr an Energie, Makro- und Mikronährstoffen und Schulung zum Selbstmonitoring im Hinblick auf die ausreichende Energieaufnahme und die Entwicklung des Körpergewichts.
- Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren auf den Appetit und das Essverhalten.

Erwachsene

- Die Clinical Guideline (CG32) zu Nutrition Support for Adults des National Institute for Care and Health Excellence¹⁸⁰ kann auch bei Erwachsenen mit Cystinose angewandt werden.
- Evaluierung auf Mangelernährung von Erwachsenen mit Cystinose unter Verwendung des MUST, des SGA oder des PG-SGA.
- Die Anlage einer Ernährungssonde wie einer PEG- oder einer Button-Sonde soll in seltenen Fällen bei Patienten mit Cystinose und schwerer Dysphagie erwogen werden. Für weitere Informationen zum Management der Dysphagie s. Kapitel 21 muskuläre Beteiligung.
- Da Schluckstörungen, fortgeschrittene CKD-Stadien und Dialyse Risikofaktoren für die Mangelernährung bei erwachsenen Cystinose-Patienten sind, wird eine frühe und zielgerichtete diätetische Betreuung empfohlen.

Überlegungen zur Umsetzung

Schulungen für Patienten mit Cystinose, deren Eltern und/oder Betreuungspersonen zum Handling, der Hygiene und der Prävention von Komplikationen bei vorliegender Ernährungssonde inklusive verfügbarer Medikamente (Zinkoxid, topische Antibiotika). Des Weiteren Informationen über Komplikationen, beispielsweise Sondenobstruktion oder Entstehung von Granulationsgewebe, das einer weiteren Evaluierung durch die Gastroenterologie oder Chirurgie bedarf.

Patienten mit Cystinose, ihre Eltern und Betreuungspersonen sollen darüber aufgeklärt werden, dass die Ziele der enteralen Ernährung über die Sonde die Therapie der Mangelernährung und die Verbesserung des Ernährungszustands sind und die Sondenernährung nicht den Ersatz für die orale Nahrungsaufnahme darstellt.

Therapieüberwachung

Das Monitoring der Mangelernährung und assoziierter gastrointestinaler Störungen bei Patienten mit Cystinose sollte bei jedem Kontrollbesuch stattfinden und folgende Aspekte beinhalten:

- die Abfrage der (gastrointestinalen) Symptome,
- eine standardisierte Erfassung, beispielsweise Pedi-EAT-20 (Pediatric Eating Assessment Tool) oder EAT-10,
- altersentsprechendes Monitoring durch die Ernährungstherapie / Diätologie, Logopädie, Nephrologie, Gastroenterologie, Ergotherapie, Physiotherapie, Psychologie und weitere Berufsgruppen nach Bedarf.

Hintergrund / Begründung

Bei Säuglingen mit Cystinose und in der frühen Kindheit stehen die Wachstumsstörung und eine inadäquate orale Nahrungszufuhr aufgrund der Polydipsie und der Polypharmazie im Vordergrund, die häufig eine Sondenanlage bedingen. Im Jugendlichen- und Erwachsenenalter bei Betroffenen mit Cystinose verursachen die Abnahme der Nierenfunktion und die begleitende chronische Inflammation Appetitlosigkeit, während gleichzeitig der Energiebedarf steigt¹⁸¹. Dementsprechend müssen die Untersuchungstechniken auf die Altersgruppen und das Stadium der Erkrankung abgestimmt sein. Die diätetische Behandlung beinhaltet meist eine Energieanreicherung bei gleichzeitigem Management von Begleitfaktoren (s. auch Kapitel 16 und 21) sowie die Anleitung zum Selbstmonitoring.

Forschungsfragen

An Forschungsfragen wurde die Frage nach der optimale Energie- und Nährstoffversorgung zur Prävention und Therapie der Mangelernährung formuliert, die Wechselwirkungen von Medikamenten in der Entstehung der Mangelernährung und die Frage nach der Therapie der chronischen Inflammation, insbesondere im Gastrointestinaltrakt von Patienten mit Cystinose.

18. Gastrointestinale Beteiligung

18.1. Protonenpumpeninhibitoren

Patienten mit Cystinose, insbesondere Kinder, haben verschiedene gastrointestinale Symptome. Es werden unter anderem Reflux, Dysmotilität sowie Magen- und Duodenalulcera beschrieben. Die Ursache der Beschwerden ist aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren komplex. Im folgenden Kapitel wird der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren und das Management der Diarrhoe diskutiert.

PPIs repräsentieren eine Gruppe von Medikamenten, die zur Behandlung von unterschiedlichen Erkrankungen in Verbindung mit erhöhter Magensäureproduktion verwendet werden. Bei Patienten mit Cystinose und gastrointestinalen Beschwerden kann der Einsatz dieser Medikamentengruppe erwogen werden. Die Gründe für die gastrointestinale Symptomatik bei Cystinose sind vielfältig. Beispielsweise führt exzessiver Durst als Folge der Polyurie bei Fanconi-Syndrom zum Schlucken von viel Luft beim Trinken großer Flüssigkeitsmengen, ein starker Würgereflex löst häufiges Erbrechen aus und die Polypharmazie sowie die ulcerogene Wirkung von Cysteamin tragen zur Entwicklung der Beschwerden bei^{38,159,163,172}. Manche Symptome nehmen mit zunehmendem Alter der Patienten ab, insbesondere wird das Ausmaß des Fanconi-Syndroms mit Fortschreiten der chronischen Niereninsuffizienz geringer. Cysteamin führt zu einem erhöhten Gastrinspiegel und Magenoutput^{182,183}, weshalb abhängig vom Schweregrad der gastrointestinalen Beteiligung eine Therapie mit PPI¹⁸² erforderlich werden kann. Mögliche Nebenwirkungen können ein höheres Risiko für Osteoporose beinhalten, die einer speziellen Berücksichtigung hinsichtlich der Knochenerkrankung im Rahmen der Cystinose bedarf.

24	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten mit Cystinose und gastrointestinalen Symptomen wie häufigem Erbrechen und/oder Übelkeit, abdominalen Schmerzen und gastroösophagealem Reflux einzusetzen.	B ↑
	Anmerkung • Absetzen der Therapie mit PPI nach Verbesserung der gastrointestinalen Symptome. • Nebenwirkungen der PPI-Einnahme wie Vitamin B12-Mangel aufgrund reduzierter gastraler Produktion des Intrinsic Factors sollten beachtet werden. • Bei Patienten mit einer delayed release-Cysteaminformulierung können PPI die verzögerte Wirkstofffreisetzung aufheben.	

Bei Patienten mit Risiko für Schluckstörungen sollten patientenorientierte Fragebögen wie Pedi-EAT-10 oder EAT-10 Teil des Assessments sein³⁸.	
Dohil R, Fidler M, Barshop B, Newbury R, Sellers Z, Deutsch R, et al. Esomeprazole therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2005;20(12):1786-93.	Heart burn / Rate of gastric ulcers / Nausea / GI perforation / Vomiting / Weight gain, BMI / Adverse events: ⊕○○○ Very low
Konsensstärke: Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Patienten mit Cystinose und Nierenversagen und CKD-Stadium 5 sollen keine aluminiumhaltigen Antazida verwenden, um einer Akkumulation von Aluminium vorzubeugen. Patienten mit Cystinose und gastroösophagealem Reflux sollen PPI einnehmen.

Asiatische Patienten mit Cystinose neigen zu höherer Bioverfügbarkeit von PPI, ebenfalls ältere Patienten mit Cystinose.

Therapieüberwachung

Patienten mit Cystinose unter Therapie mit PPI sollen nach 6 Monaten durch die Gastroenterologie evaluiert werden. Wenn das Absetzen der Medikation indiziert ist, wird eine schrittweise Dosisreduktion empfohlen.

Hintergrund / Begründung

PPI sind in ihrer antisekretorischen Wirkung und damit in der Reduktion von Beschwerden, die mit erhöhter Magensäureproduktion einhergehen, sehr effektiv.

18.2. Weitere gastrointestinale Symptome

Weitere gastrointestinale Befunde können eine Hepatomegalie mit nodulärer regenerativer Hyperplasie und portaler Hypertension, eine exokrine Pankreasinsuffizienz, eine entzündliche Darmerkrankung, Darmperforation und Peritonitis sein^{29,41,103}.

Die Diarrhoe ist ein häufiges Symptom bei diesen Patienten in allen Altersgruppen^{38,159,163,172}. Teilweise erfüllen die Betroffenen mit Beschwerden von mehr als 3 Wochen die Diagnosekriterien für eine chronische Diarrhoe ([S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom AWMF-Registriernummer 021/016](#)). Häufig berichten Patienten mit Cystinose von wechselnder Stuhlfrequenz und -konsistenz.

Cysteamin induziert häufig eine Diarrhoe sowie andere gastrointestinale Beschwerden^{184,185}, was bei bis zu 50 % der Erwachsenen zu einer verminderten Medikamentenadhärenz führt⁵¹. Darüber hinaus können sich Cystinkristalle in der intestinalen Mukosa ablagern und die gastrointestinale Symptomatik verschärfen¹⁸⁶. Auch Polyurie, Polydipsie und renale Elektrolytverluste infolge des Fanconi-Syndroms können zur Entstehung einer Diarrhoe beitragen³⁸. Parallel dazu können Patienten mit Cystinose in allen Altersgruppen auch durch andere Ursachen wie enterische Pathogene, Nahrungsmittelenverträglichkeiten oder -allergien, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen oder das Reizdarmsyndrom betroffen sein. Nach einer Nierentransplantation kann die immunsuppressive Medikation ebenfalls zur Diarrhoe beitragen. Zudem können weitere Komplikationen im Rahmen der Cystinose wie Dysmotilität, Lebererkrankungen oder Diabetes mellitus die gastrointestinale Funktion beeinträchtigen³⁸.

Eine effektive Behandlung der Diarrhoe kann das Wachstum, den Ernährungszustand und die Medikamentenadhärenz verbessern. Eine intensive Therapie der Diarrhoe kann dabei Anpassungen der therapeutischen Empfehlungen des multiprofessionellen Teams (Gastroenterologie, Ernährungstherapie/Diätologie, Pharmazie, Psychologie, etc.) erforderlich machen.

25	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen eine frühe Diagnose und Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Cystinose in altersentsprechender Vorgehensweise wie in Tabelle 15 beschrieben.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Tabelle 15: Diagnostik und Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Cystinose

Spezifikation von Strukturen, diagnostischen und therapeutischen Prinzipien
Multidisziplinärer Ansatz: Ernährungstherapie / Diätologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Pharmakologie, Psychologie und Weitere nach Bedarf.
Ziel: Das Ziel ist die Verbesserung der Dehydratation und Elektrolytstörungen, das Management der Stuhlfrequenz und -konsistenz, optimierte Kalorienzufuhr, Anpassung der Polypharmazie, Verbesserung weiterer gastrointestinaler Symptome wie Übelkeit / Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Meteorismus.
Diagnostik: Symptombeschreibung bei jeder Kontrolle; bei häufiger Diarrhoe, die bei Kindern und Jugendlichen zur Wachstumsverzögerung bzw. bei Erwachsenen zum

Gewichtsverlust führt, Zuweisung zur Gastroenterologie zur weiteren Abklärung entsprechend nationaler oder internationaler Leitlinien^{187–190}.

Behandlung:

- a. Hydratation und Korrektur der Elektrolytstörungen
- b. Evaluierung und Optimierung der pharmakologischen Therapie (Cysteamin, Elektrolyte, Protonenpumpeninhibitoren, Immunsuppression etc.)

Weitere Behandlung angelehnt an die Ergebnisse der Diagnostik.

Überlegungen zu Untergruppen

Säuglinge und Kinder mit Cystinose: Bei Auftreten gastrointestinaler Nebenwirkungen bei Einführung der Cysteamin-Therapie vorsichtige weitere Steigerung der Cysteamin-Dosis.

Erwachsene mit Cystinose: Berücksichtigung von Langzeiteffekten der Cysteamin-Einnahme, Reizdarmsyndrom und psychologischen Aspekten.

Überlegungen zur Umsetzung

Information von Patienten, deren Eltern und Betreuungspersonen über die Relevanz der Verdauung, Stuhlfrequenz und -konsistenz.

Therapieüberwachung

Symptomerfassung bei jeder Kontrolle.

Hintergrund / Begründung

Diarrhoe verschlechtert den Ernährungszustand von Patienten mit Cystinose und hat einen negativen Einfluss auf die gesamte Therapie aufgrund gastrointestinaler Verluste sowie der Auswirkungen auf den Säure-Basen-Haushalt und die Serumspiegel von Natrium und Kalium¹¹⁵. Die Anpassung der Medikation und der Elektrolytzufuhr zur Verbesserung der Resorption und zur Linderung gastrointestinaler Symptome ist entscheidend; eine Optimierung kann zur Reduktion der Diarrhoe beitragen. Chronische Diarrhoe beeinträchtigt nicht nur die pharmakologische Therapie, sondern auch die Lebensqualität und den Ernährungszustand der Patienten. Eine frühzeitige Diagnostik, die Optimierung der Medikation und eine symptomatische Behandlung – sofern möglich – sind daher unerlässlich.

Forschungsfragen

Der Effekt der Kombination von Cysteamin, den Elektrolyten und der weiteren Medikation auf den Gastrointestinaltrakt ist nicht geklärt. Ein optimales Behandlungsschema für die (chronische) Diarrhoe fehlt bisher.

19. Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)

Patientinnen mit Cystinose können schwanger werden. Da sich die Prognose im Erwachsenenalter verbessert hat, erwägt eine zunehmende Anzahl von Patientinnen eine Schwangerschaft. Frauen mit Cystinose und CKD, verkompliziert durch ein Fanconi-Syndrom vor dem Nierenversagen, haben ein hohes Risiko für schwere perinatale Komplikationen, insbesondere im Kontext einer fortgeschrittenen CKD oder eines Nierenversagens. Zu diesen Komplikationen gehören Elektrolytstörungen, Präeklampsie, Fortschreiten der CKD und negative Auswirkungen auf den Feten einschließlich intrauteriner Wachstumsverzögerung, Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und neonatalem Tod¹⁹¹.

26	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen eine allgemeine Risikobewertung für Frauen mit Cystinose und CKD, die eine Schwangerschaft planen.	↑↑ / EK
	Anmerkung - Zusätzlich zu den Faktoren, die mit CKD, Fanconi-Syndrom und Nierentransplantation zusammenhängen, benötigen diese Patientinnen vor der Schwangerschaft eine sorgfältige Beurteilung der kardiorespiratorischen Funktion, der Schilddrüsenfunktion und des Blutzuckers sowie eine Beurteilung auf nicht-zirrhatische portale Hypertension. Sie benötigen eine umfassende, ganzheitliche Schwangerschaftsberatung in einer Spezialklinik. - Qualifizierte Mitarbeiter des Gesundheitswesens sollten die aktuellen Empfehlungen für CKD-Patientinnen entsprechend dem CKD-Stadium befolgen.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zur Umsetzung

Es sollten ein Nephrologe, Gynäkologe, Genetiker und Kinderarzt in die Schwangerschaftsplanung mit einbezogen werden.

Therapieüberwachung

Mindestens monatliche Kontrolle in einem interdisziplinären Team zur Überprüfung der Nierenfunktion, der Proteinurie, der Schilddrüsenfunktion und des glykämischen Status sowie des Blutdrucks und des fetalen Wachstums.

Hintergrund / Begründung

Wie bei anderen Patientinnen mit Nierenerkrankungen hängt die Rate der mütterlichen Komplikationen hauptsächlich vom Grad der Nierenfunktionsstörung, dem Blutdruck und dem Ausmaß der Proteinurie vor der Schwangerschaft ab und weniger von der Cystinose^{192,193}.

Eine der häufigsten Komplikationen, die bei Cystinose-Patientinnen während der Schwangerschaft beobachtet werden, ist die Präeklampsie, die bei nahezu der Hälfte der Patientinnen auftreten kann^{49,194–197}. Diese Rate ist geringfügig höher als in Serien von Schwangerschaften bei anderen Nierentransplantationspatientinnen, bei denen sie auf 8 bis 45% geschätzt wird^{198,199}. Ein großer Anteil der Patientinnen mit Cystinose unterzieht sich einem Kaiserschnitt, hauptsächlich aufgrund von Frühgeburtlichkeit, Präeklampsie und/oder einer cephalopelvinen Dysproportion infolge der geringen Körpergröße der Mutter^{49,194}.

Forschungsfragen

Bisher ist noch nicht ausreichend geklärt, wie sich die Cystinose auf eine Schwangerschaft auswirkt.

27	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen bei Frauen mit Cystinose keine systemische Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft.	A ↓↓↓
	Anmerkung - Die systemische Cysteamin-Therapie sollte erst nach Bestätigung der Schwangerschaft und nicht vorher abgesetzt werden. - Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden. - Es liegen keine Daten über eine Verschlechterung der Krankheit durch das Absetzen von systemischem Cysteamin während der Schwangerschaft vor.	
	- Blakey H, Proudfoot-Jones J, Knox E, Lipkin G. Pregnancy in women with cystinosis. Clin Kidney J. 2019;12(6):855-8. - Chan L, Wichart J, Kiang T, Khurana R, Gangoiti JA, Barshop BA, et al. Pregnancy and Breastfeeding in Nephropathic Cystinosis With Native Kidneys. KI Rep. 2022;7(7):1716-9. - Kuczborska K, Gozdowska J, Lewandowska D, Grenda R, Galazka Z, Nazarewski S, et al. Therapeutic Problems and Pregnancy in a Patient With Infantile Nephropathic Cystinosis: A Case Report. Transplant Proc. 2019;51(2):545-7. - Servais A, Saitovitch A, Hummel A, Boisgontier J, Scemla A, Sberro-Soussan R, et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. J Inher Metab Dis. 2020;43(2):348-56.	Progression of cystinosis and CKD / Child development / Stillbirth / Pregnancy and birth complications / Child

5. Servais A, Janssen MCH, Blakey H, Greco M, Lemoine S, Martin-Moreno PL, et al. Pregnancy in cystinosis patients with chronic kidney disease: A European case series. *J Inher Metab Dis.* 2022;45(5):963-8.
6. Haase M, Morgera S, Bamberg C, Halle H, Martini S, Dragun D, et al. Successful pregnancies in dialysis patients including those suffering from cystinosis and familial Mediterranean fever. *Journal of Nephrology.* 2006;19(5):677-81.
7. Reiss RE, Kuwabara T, Smith ML, Gahl WA. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. *N Engl J Med.* 1988;319(4):223-6.
8. Robertson G, McCulloch M, Wearne N, Jones E, Barday Z, Blumenthal A, et al. A Successful Adolescent Pregnancy in a Patient With Cystinosis and CKD Not Yet on Kidney Replacement Therapy. *KI Rep.* 2022;7(7):1711-5.
9. Ramappa AJ, Pyatt JR. Pregnancy-associated cardiomyopathy occurring in a young patient with nephropathic cystinosis. *Cardiol Young.* 2010;20(2):220-2.

ICU admission /
SGA:

⊕○○○

Very low

Konsensstärke: starker Konsens

Therapieüberwachung

Monatliche Beurteilung der eGFR und extrarenaler Komplikationen.

Hintergrund/Begründung

Cysteamin ist zwar die spezifische Therapie der Cystinose und hat nachweislich positive Langzeiteffekte auf renale und extrarenale Komplikationen sowie auf die Sterblichkeitsrate, doch wird sein Einsatz während der Schwangerschaft aufgrund der in Tierstudien nachgewiesenen Teratogenität nicht empfohlen.

Cysteamin hat sich bei Ratten als teratogen erwiesen und erzeugt bei hohen Dosen über 75 mg/kg/Tag während der Organogenese und Histogenese eine dosisabhängige Entwicklungstoxizität. Spezifische Missbildungen werden mit seiner Verwendung in Verbindung gebracht (Gaumenspalten, Kyphose, Wirbelsäulenanomalien) sowie intrauterine Wachstumsverzögerung und fötaler Tod bei 100-150 mg/kg/Tag²⁰⁰. Die maximale therapeutische Dosis beim Menschen liegt bei 1,95 g/m²/Tag (~60 mg/kg/Tag bei Erwachsenen). Die positive Wirkung von Cysteamin erfolgt langfristig und eine kurze Unterbrechung der Behandlung sollte keine größeren Folgen haben. Es gibt keine Hinweise darauf, wie sich eine Unterbrechung der Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft auf das Fortschreiten der Cystinose und der chronischen Nierenerkrankung auswirkt. Trotz dieser Toxizitätsdaten bei Tieren wurde über eine Schwangerschaft beim Menschen unter oraler Cysteamin-Einnahme berichtet, bei der keine Nebenwirkungen beim Neugeborenen festgestellt wurden²⁰¹. Eine Bewertung der Auswirkungen von Cysteamin auf die frühe Entwicklung bei Ratten ergab keine nachteiligen Auswirkungen auf die Empfängnis und die frühe Embryonalentwicklung²⁰⁰.

Der Zeitpunkt der Empfängnis kann sich verzögern mit negativen Auswirkungen auf die unbehandelte Cystinose. Da bisher keine kongenitalen Anomalien bei Säuglingen beschrieben wurden, deren Mütter Cysteamin erst bei der Empfängnis abgesetzt haben, empfehlen wir, die Cysteamin-Behandlung erst nach Bestätigung der Schwangerschaft abzusetzen.

Die Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden, da die systemische Wirkung als vernachlässigbar angesehen wird.

28	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, mit der Cysteamin-Therapie so bald wie möglich nach der Geburt wieder zu beginnen.	↑↑ / EK
	Wir schlagen vor, Cysteamin während der Stillzeit in normalen Dosen einzunehmen, wenn die Mutter stillen möchte.	↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: Konsens	

Hintergrund / Begründung

Es gibt erhebliche Gesamtvorteile für Mutter und Kind durch das Stillen und eine Verzögerung der Wiedereinführung von Cysteamin während der Stillzeit könnte langfristig negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Mutter haben. In einem Einzelfallbericht einer Frau mit Cystinose, die mit einer reduzierten Dosis von Cysteamin behandelt wurde, war die Cysteamin-Konzentration in der Muttermilch minimal. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von Cysteamin während der Stillzeit schädlich ist. Untersuchungen des Kindes im Alter von 18 Monaten zeigten ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung sowie eine normale intraleukozytäre Cystinkonzentration. Eine sichere Alternative zum Stillen sollte mit der Patientin besprochen werden. Die Vor- und Nachteile der Anwendung von Cysteamin während der Stillzeit sollten ausführlich mit der Patientin erörtert werden.

Forschungsfrage

Zusätzliche Daten und Messungen von Cysteamin bei gestillten Kindern sind dringend erforderlich, um den Übergang von Cysteamin auf Kinder durch das Stillen bei einer größeren Anzahl von Frauen zu klären.

20. Endokrinologie

Bei Patienten mit Cystinose kommt es zu einer Beteiligung der endokrinen Organe in Form von Hypothyreose, Diabetes mellitus und einem hypergonadotropen Hypogonadismus.

Der Beginn der Pubertät ist sowohl bei männlichen als auch bei weiblichen Patienten verzögert. Bei Mädchen tritt die Menarche verspätet ein, jedoch sind der Ovulationszyklus und die Geschlechtshormonspiegel normwertig. Schwangerschaften sind bei Patientinnen mit Cystinose möglich (siehe Kapitel 19).

Alle männlichen Patienten entwickeln einen hypergonadotropen Hypogonadismus. Die Patienten sollten frühzeitig andrologisch untersucht werden. Bei einigen Patienten konnten

aktive Spermien im Ejakulat nachgewiesen und für einen Kinderwunsch zu einem späteren Zeitpunkt eingefroren werden. Die meisten Patienten zeigen jedoch eine Azoospermie, deren Ursache bisher noch ungeklärt ist^{32,94,202}. Vor Beginn einer Testosteronsubstitution sollte eine andrologische Untersuchung mit Klärung des Kinderwunsches und gegebenenfalls Gewinnung von Spermien durch eine Hodenbiopsie stattfinden. Eine Vaterschaft ist möglich²⁰³.

20.1. Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität

29	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
Wir empfehlen eine Testosteron-Ersatztherapie bei hypogonadalen, postpubertären oder erwachsenen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose. Wir empfehlen, die Möglichkeit der Kryokonservierung von Ejakulat oder chirurgisch gewonnenen Hodenspermien zu prüfen, bevor mit einer Testosteron-Substitution begonnen wird.		A ↑↑
Anmerkung Ein hypergonadotroper Hypogonadismus sollte durch niedrige Serum-Testosteronwerte (in wiederholten Messungen während der Morgenstunden) bei gleichzeitig erhöhten LH (luteinisierendes Hormon)-Serumspiegeln und entsprechender Symptomatik nachgewiesen werden. Therapieoptionen und-monitoring sind in den diesbezüglichen aktuellen Leitlinien der endokrinologischen und urologischen Fachgesellschaften dargelegt.		
1. Ponce OJ, Spencer-Bonilla G, Alvarez-Villalobos N, Serrano V, Singh-Ospina N, Rodriguez-Gutierrez R, et al. The efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy in hypogonadal men: A systematic review and meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. J Clin Endocrinol Metab. 2018;17:17.		
		Mood / Adverse events: ⊕⊕⊕○ Moderate Libido / Erectile function: ⊕⊕⊕⊕ High
Konsensstärke: starker Konsens		

Überlegungen zu Untergruppen

Während der Adoleszenz ist die Hodenfunktion bei jungen Männern mit infantiler nephropathischer Cystinose in der Regel ausreichend, um eine spontane und vollständige pubertäre Virilisierung zu ermöglichen, auch wenn die Cystinose manchmal zu einer Verzögerung der pubertären Reifungsprozesse führt. Eine Testosterontherapie zur Pubertätsinduktion ist bei Jugendlichen mit Cystinose nur in Ausnahmefällen erforderlich²⁰⁴.

Es liegen keine spezifischen Daten über Patienten mit Cystinose und Hypogonadismus vor, jedoch gibt es auch keine Hinweise darauf, dass sich diese Patienten von anderen Patienten mit einem Hypogonadismus anderer Ursache unterscheiden²⁰⁵. Daher sind die in den Leitlinien genannten Empfehlungen auch für Cystinose-Patienten anwendbar.

Hintergrund/Begründung

Männliche Patienten mit einer Cystinose haben das Risiko, im Laufe ihres Erwachsenenlebens einen Testosteronmangel zu entwickeln. Die Ursache hierfür liegt in einer im Laufe des Lebens zunehmenden lysosomalen Cystin-Überladung der Leydig-Zellen im Hodeninterstitium^{32,206}.

Ein Testosteronmangel wirkt sich negativ auf eine Reihe von Organfunktionen aus. Eine Substitutions-Therapie mit Testosteron kann diese Dysfunktionen normalisieren oder bessern. Testosteron erhöht das sexuelle Verlangen, die sexuelle Aktivität und die Erektionshäufigkeit. Es beeinflusst die Fähigkeit zur Erektion positiv. Testosteron kann die Stimmung und depressive Symptome verbessern, sofern diese durch einen Hormon-Mangelzustand ausgelöst werden. Testosteron erhöht den Hämoglobinwert durch Stimulation der Erythropoese und erhöht die Knochendichte²⁰⁷.

Die Testosteron-Substitution bei Männern mit einem Hypogonadismus gilt als sicher, sofern die Kontraindikationen beachtet werden und Sicherheitsparameter (insbesondere die Entwicklung einer Polyglobulie) überwacht werden²⁰⁷. Dosisanpassungen unter einer Substitutionstherapie mit Testosteron sollten auf der Grundlage der erreichten morgendlichen Testosteronserumkonzentration erfolgen. Die Überwachung von Hämoglobin und Hämatokrit ist besonders wichtig, wenn Testosteron-Undecanoat zur Substitution verwendet wird.

Der Nutzen der Testosteronsubstitution bei hypogonadalen Männern spiegelt sich in den Empfehlungen andrologischer und endokrinologischer Gesellschaften wider^{208,209}.

30	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, jungen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose eine Fertilitätsuntersuchung anzubieten, sobald der Patient die Pubertät erreicht hat und sobald er bereit und in der Lage ist, eine Samenprobe zur Analyse bereitzustellen.	↑↑ / EK

Anmerkung

- Untersuchung von Ejakulatparametern gemäß den WHO-Standards.
- Messung der LH-, FSH (follikelstimulierendes Hormon)- und Testosteron- sowie ggf. Inhibin B-Spiegel im Serum.
- Kryokonservierung des Ejakulats vorschlagen, sofern hier Spermien gefunden werden; ein Versuch zur chirurgischen Mikroskopie-gestützten testikulären Spermienextraktion (mTESE) in Kombination mit der Kryolagerung von Hodengewebe-Spermien, falls keine Spermien im Ejakulat gefunden werden (Azoospermie).

Expertenkonsens

Konsensstärke: starker Konsens

Überlegungen zu Untergruppen

Da die Cystinose autosomal-rezessiv vererbt wird, sind die Chancen, ein gesundes Kind zu zeugen, hoch, sofern die Partnerin nicht auch eine pathogene Mutation im *CTNS*-Gen trägt. Im Falle, dass die Partnerin eines Mannes mit Cystinose ebenfalls von einer Cystinose betroffen oder bekanntermaßen Trägerin einer pathogenen Variante im *CTNS*-Gen ist, wäre eine Präimplantationsdiagnostik (PID) oder eine pränatale molekulargenetische Untersuchung mittels Chorionzottenbiopsie oder Fruchtwasseruntersuchung eine Option, um zu klären, ob der Nachwuchs von einer Cystinose betroffen ist.

Hintergrund / Begründung

Männer mit Cystinose haben häufig eine Azoospermie und infolgedessen eine deutlich verminderte Fruchtbarkeit⁹⁴. Es gibt jedoch eine Chance für Männer mit INC, mit Hilfe künstlicher Fortpflanzungstechniken eigene biologische Nachkommen zu zeugen, sofern die Hodendegeneration noch nicht so weit fortgeschritten ist, dass die Spermatogenese definitiv unmöglich ist²⁰³. Die Degeneration der Gonaden bei männlichen Patienten mit Cystinose resultiert aus einer lysosomalen Cystin-Überladung. Diese betrifft sowohl die somatischen Sertoli-Zellen in den Tubuli seminiferi, als auch die Testosteron-bildenden Leydig-Zellen im Hodeninterstitium. Die lysosomale Cystin-Überladung nimmt im Laufe des Lebens zu. Darüber hinaus scheint eine Obstruktion der männlichen ableitenden Samenwege zu einer reduzierten Ejakulatqualität bei Männern mit INC beizutragen^{32,210}. Der Degenerationsprozess der Hoden kann durch eine Behandlung mit Cysteamin zwar verzögert, aber nicht vollständig verhindert werden³². Die Kryokonservierung des Ejakulates stellt für Männer mit infantiler nephropathischer Cystinose eine Option dar, biologische Vaterschaft zu ermöglichen. Diese Maßnahme ist bei ca. 20 % der Jugendlichen bzw. Männer mit INC bis zum dritten

Lebensjahrzehnt erfolgreich, bei allen anderen sind bereits keine Spermien mehr in der Samenprobe auffindbar³².

Im Fall der Azoospermie scheint eine chirurgische Spermengewinnung auch bei Männern mit CTNS-Mutationen, die einen ausgeprägten Cystinose-Phänotyp bedingen, möglich zu sein. Insbesondere schließt eine stattgehabte Nierentransplantation und ein relativ fortgeschrittenes Lebensalter den Erfolg dieser Maßnahme nicht aus, auch wenn längere Unterbrechungen der Cysteamin-Behandlung stattgefunden haben³². Die Spermengewinnung mittels mTESE ist wahrscheinlich erfolgreicher, wenn im Serum des Patienten normwertige, adulte Testosteronkonzentrationen (>10 nmol/L) vorliegen, ohne dass eine Testosteronsubstitution erfolgt ist und wenn der Serum-Inhibin B-Spiegel altersadäquat ist.

20.2. Schilddrüsenbeteiligung

31	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen mindestens ein jährliches Screening von TSH und fT4 bei Patienten mit nephropathischer Cystinose. Im Falle eines auffälligen Befundes empfehlen wir eine gemeinsame Betreuung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen.	↑↑ / EK
	Anmerkung Das TSH- und FT4-Screening sollte bei Diagnosestellung beginnen.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Therapieüberwachung

Nach Beginn der Behandlung ist zunächst zwischen 4 und 12 Wochen eine engmaschige Überwachung der Schilddrüsenparameter wichtig, um die Therapie anzupassen. Bei stabilen Bedingungen sollte die Überprüfung alle 6 bis 12 Monate erfolgen. Es ist zu beachten, dass es zu diesem Thema keine spezifischen Empfehlungen für Patienten mit infantiler nephropathischer Cystinose gibt. Diese Richtlinien wurden aus der Praxis für andere Hypothyreose-Erkrankungen extrapoliert.

Hintergrund / Begründung

Eine Hypothyreose ist die häufigste und früheste endokrine Funktionsstörung bei Patienten mit INC. Bei bis zu 50 % der unbehandelten Kinder im Alter zwischen 5 und 10 Jahren

entwickelt sich nach dem Auftreten einer Nierenfunktionsstörung eine Schilddrüsendysfunktion. Registerstudien zeigen, dass 50-75% der Patienten mit INC bis zum Ende des ersten Lebensjahrzehnts eine Hypothyreose entwickeln, definiert durch erhöhtes TSH und niedriges fT4. In historischen Kohorten wird bei mehr als 70 % der erwachsenen Patienten eine Hypothyreose beobachtet⁷⁰.

Die Behandlung mit Cysteamin hat weitgehend dazu beigetragen, eine Schilddrüsenunterfunktion zu verhindern oder deren Auftreten zu verzögern. Dennoch wird diese Komplikation in der aktuellen europäischen Cystinose-Kohorte (ECYSCO) immer noch bei etwa 60% der Patienten beobachtet²¹¹.

Die Pathogenese der Hypothyreose könnte in der Akkumulation von Cystin in den Follikelzellen der Schilddrüse begründet liegen, was zu Fibrose, Atrophie und Funktionsstörung der Schilddrüse führt¹⁰⁷. In einem Mausmodell, das die Pathogenese der Schilddrüsenfunktionsstörung untersuchte, wurde auf einen beschleunigten Schilddrüsenhormonumsatz, eine erhöhte Zellproliferation, verstärkte Apoptose im Zusammenhang mit oxidativem Stress des endoplasmatischen Retikulums, eine beeinträchtigte Thyreoglobulinproduktion sowie einen veränderten endolysosomalen Transport und eine gestörte Jodverarbeitung hingewiesen²¹². Zudem könnte eine durch die Einnahme von Cysteamin induzierte Gefäßproliferation eine weitere Ursache für den Gewebeabbau darstellen²¹³.

Laut den Daten von Veys K.⁸² entwickeln 30-40% der Patienten mit INC eine Hypothyreose, wobei der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Cysteamin keinen Einfluss darauf zu haben scheint (Matched-Pair-Design bei Geschwistern). Kohortendaten deuten jedoch darauf hin, dass eine frühzeitige Cysteamin-Behandlung, die vor dem 5. Lebensjahr begonnen wird, mit einer signifikanten Verzögerung des Auftretens einer Hypothyreose im Vergleich zu unbehandelten Patienten verbunden ist⁷⁰. Auch bei Patienten, die erst nach dem 5. Lebensjahr mit der Behandlung begannen, zeigt sich eine signifikante Verzögerung in der Entwicklung einer Hypothyreose im Vergleich zu unbehandelten Patienten ($P < 0,001$).

Die Ultraschalluntersuchung der Schilddrüse mittels B-Mode, Farbdoppler und Shear-Wave-Elastographie könnte einen frühen Hinweis auf einen beginnenden Infiltrationsprozess der Schilddrüse liefern. Allerdings fehlen derzeit umfassende Daten für größere Populationen²¹³.

Forschungsfragen

Bisher besteht noch Unklarheit bezüglich der empfohlenen Thyroxin-Dosis und dem Stellenwert von Ultraschall und zusätzlichen Untersuchungen wie Elastographie zur Früherkennung einer Schilddrüsenbeteiligung.

20.3. Pankreasbeteiligung

32	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, bei Patienten mit nephropathischer Cystinose mindestens einmal jährlich den Nüchtern-Blutzucker/HbA1c zu bestimmen, in Abhängigkeit vom Alter und zusätzlichen Risikofaktoren.	↑↑ / EK
	Anmerkungen • Es sollten eine Steatorrhoe und Symptome der Fettmalabsorption hinterfragt werden. • Im Falle eines auffälligen Befundes wird eine gemeinsame Nachuntersuchung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen empfohlen. • Für Kinder und Erwachsene mit Cystinose gelten dieselben Behandlungsalgorithmen und Leitlinien wie für die Allgemeinbevölkerung. • Es gelten die gleichen Präventivmaßnahmen für Diabetes wie bei der Allgemeinbevölkerung.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Betrachtung der Untergruppe

Patienten nach einer Transplantation: Die Häufigkeit des Screenings hängt von den Risikofaktoren und der immunsuppressiven Therapie ab. Wir empfehlen ein altersabhängiges Screening mittels Nüchtern glukose und HbA1c.

Hintergrund / Begründung

Das *CTNS*-Gen, das für die Kodierung von Cystinosin verantwortlich ist, wird sowohl im Pankreas als auch in der Niere exprimiert, wobei das Pankreas ähnliche Mengen an Cystinosin benötigt wie die Niere. In *CTNS*-Knockout-Mäusen kann eine verringerte mitochondriale ATP-Produktion zu einer verminderten Insulinproduktion in den pankreatischen β -Zellen führen. Zudem wird eine erhöhte Apoptoserate vermutet, möglicherweise durch die Aktivierung von $\text{Nf}\kappa\text{B}$ ²¹⁴. Patienten mit INC zeigen eine Glukoseintoleranz, die durch einen allmählichen, fortschreitenden Rückgang der Insulinsekretion und C-Peptid-Produktion gekennzeichnet ist.

Daten legen nahe, dass bis zum 18. Lebensjahr ein 50%iges Risiko für die Entwicklung einer Glukoseintoleranz besteht²⁸. Durch die Therapie mit Cysteamin kann der Beginn eines Diabetes mellitus verzögert und in einigen Fällen verhindert werden. So lag die Häufigkeit von Diabetes mellitus bei jungen erwachsenen Cystinose-Patienten bei 55%, während sie nur 27% bei Patienten betrug, die vor dem 5. Lebensjahr eine Cysteamin-Therapie erhielten⁷⁰. Neuere Daten, wie die aus der europäischen Cystinose-RaDiCo-Kohorte, weisen auf eine noch geringere Inzidenz von Diabetes mellitus hin. Nur 10% der Patienten entwickelten einen Diabetes mellitus.

Bei Cystinose-Patienten entwickelt sich nach einer Nierentransplantation bei weniger als 25% der Erwachsenen im Alter von 18 bis 40 Jahren ein Diabetes mellitus^{10,215}. Die Inzidenz von posttransplantationsbedingtem Diabetes mellitus bei Cystinose-Patienten unterscheidet sich statistisch nicht signifikant von der in einer Kontrollgruppe: 13,0% in der Cystinose-Gruppe im Vergleich zu 5,0 % in der Kontrollgruppe ($p = 0,25$)¹⁴⁹.

In der RaDiCo-Kohorte wurde nur bei 10% der Patienten nach Nierentransplantation ein Diabetes mellitus beobachtet, wahrscheinlich aufgrund der niedrigeren Glukokortikoiddosen nach Nierentransplantation. Die Behandlung des Diabetes mellitus bei Cystinose im Erwachsenenalter entspricht derjenigen bei anderen Patienten (siehe aktuelle AWMF-Leitlinien Diabetes mellitus, z.B. AWMF-Registernummer [057-013](#), [057-016](#), [057-017](#), [nvl-001](#)).

Bei stabilen Patienten nach einer Nierentransplantation wird durch eine abnorme Nüchternplasmaglukose (FPG) ≥ 7 mmol/L und / oder einen HbA1c-Wert $> 6,5\%$ (48 mmol/mol) die Mehrheit der Fälle von posttransplantationsbedingtem Diabetes mellitus (PTDM) erkannt. (Empfehlungen für Erwachsene PTDM: https://abcd.care/sites/default/files/site_uploads/Resources/Position-Papers/ABCD-RA-PTDM-v14-Summary-of-recommendations.pdf).

Allerdings nimmt die Genauigkeit der HbA1c-Messung mit fortgeschrittener CKD (G4–G5) ab, insbesondere bei Patienten, die sich an der Dialyse befinden, bei denen die HbA1c-Messungen eine geringe Zuverlässigkeit aufweisen.

Nüchternplasmaglukose und die Kriterien des gestörten Glukosetoleranztests sowie der Diabetesstoffwechsel können nach den Kriterien der American Diabetes Association (ADA) eingestuft werden (<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2022/10/KDIGO-2022-Clinical-Practice-Guideline-for-Diabetes-Management-in-CKD.pdf>).

Es ist üblich, einen Diabetologen in die Betreuung dieser Patienten einzubeziehen, um das Ernährungsmanagement zu verbessern und eine optimale Therapie und Kontrolle zu gewährleisten sowie ein Screening auf diabetische Komplikationen wie Neuropathie und diabetische Augenerkrankungen durchzuführen (zusätzlich zu den Veränderungen des vorderen Augenabschnitts, der Netzhaut und des Augeninnendrucks im Rahmen des bei Cystinose empfohlenen Augenmonitorings). Ein Großteil dieser Versorgung kann in Zusammenarbeit mit dem Nephrologen erfolgen.

Forschungsfragen

Wissenschaftliche Fragestellungen umfassen unter anderem die Anzahl der betroffenen Patienten, das Alter bei Auftreten eines Diabetes sowie die Inzidenz und Prävalenz. Zudem ist die Ermittlung optimaler Behandlungsstrategien im Vergleich zu nicht-cystinotischer, chronischer Nierenerkrankung von Interesse. Auch das optimale Management während der Schwangerschaft und die Korrelation zur Wachstumshormonbehandlung sind von Bedeutung. Es besteht ein dringender Bedarf an weiterer Forschung bezüglich der zugrundeliegenden Mechanismen und der optimalen Behandlung von Diabetes mellitus bei diesen Patienten.

21. Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie

Neuromuskuläre Beeinträchtigungen, einschließlich muskulärer Hypotonie und schlechter motorischer Koordination im frühen Kindesalter, und die spätere Entwicklung einer progressiven Myopathie im Jugend- und jungen Erwachsenenalter sind bei Patienten mit Cystinose häufig.

Die Morbidität, die Mortalität und das Ausmaß der Behinderung wird maßgeblich durch die muskuläre Beteiligung mitbestimmt. Im Krankheitsverlauf kommt es zu einer progredienten Einlagerung von Cystinkristallen, die bei 60% der Patienten zu einer vakuolären Myopathie führt¹⁰. Patienten zeigen eine zunächst distal betonte Myopathie mit Atrophie und Schwäche des Thenars und Hypothenars sowie der intrinsischen Handmuskulatur^{216,217}. Tätigkeiten wie das Öffnen einer Flasche sind zum Teil schon bei Jugendlichen nicht mehr möglich.

Im weiteren Verlauf kann sich eine generalisierte Myopathie entwickeln³⁵. Bei Beteiligung der Atemmuskulatur können restriktive Lungenfunktionsstörungen auftreten, wobei sich das Lungenparenchym weitestgehend normal darstellt³⁶.

Im Krankheitsverlauf kann es zu einer Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur kommen, die zu Schluck- und Kaustörungen führen kann, sowie zu einer Beeinträchtigung der Artikulation und der Sprache. Es besteht ein Risiko für Aspirationen und Aspirationspneumonien. Schluckstörungen werden bei älteren Patienten und Jahren ohne Cysteamin-Therapie häufiger beobachtet. Die orale, pharyngeale und ösophageale Phase des Schluckens kann in unterschiedlichem Ausmaß gestört sein^{37,216,218}.

Mit Ausnahme von Cysteamin gibt es keine wirksame Behandlung, um die Muskelerkrankung zu verhindern oder zu verlangsamen. Trotzdem entwickeln viele der Patienten eine unterschiedlich ausgeprägte Myopathie in ihrem Krankheitsverlauf²¹⁷.

Neben der nachfolgenden Empfehlung, die sich überwiegend auf die Atemmuskulatur und die faszialen, oralen und pharyngealen Muskeln bezieht, ist unter Kapitel 21.1 die physiotherapeutische Intervention, unter Kapitel 21.2 die Substitution mit L-Carnitin und Coenzym Q10 und unter der Kapitel 21 die Indikation zur Einbindung von Ergotherapeuten auch bei erwachsenen Patienten zu finden.

33	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Myopathie, Experten für Muskelkrankheiten wie z.B. Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen, Pulmologen, Logopäden und Sprachtherapeuten sowie Phoniater präventiv mit einzubeziehen, um frühzeitig die Bedürfnisse der Patienten zu erkennen, zu Selbstübungen anzuleiten und sie und ihre Familien über die Möglichkeit von Hilfsmitteln zu beraten.	↑↑ / EK
	Anmerkungen Siehe Tabelle 16	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Tabelle 16: Diagnostik und Therapie: Pulmonologie, Dysphagie und Dysphonie

<u>Pulmonologie</u>
Die Diagnostik umfasst: Lungenuntersuchung nach dem 5. Lebensjahr mit Lungenfunktionstests (Spirometrie, Messung von FVC und FEV1) einmal alle zwei Jahre und jährlich bei pathologischen Befunden. Gegebenenfalls sollte eine Belastungs-Spirometrie erfolgen. Weitere Maßnahmen: Bei Auffälligkeiten sollten die Patienten zur physiotherapeutischen Atemtherapie überwiesen werden. Außerdem sollte ein Lungenfacharzt über weitere Maßnahmen entscheiden.
<u>Dysphagie</u>
Wenn es in der Anamnese und in den Fragebögen Hinweise auf eine oropharyngeale Dysphagie gibt, sollten die Patienten zur weiteren klinischen Schluckdiagnostik an einen auf Dysphagie spezialisierten Logopäden überwiesen werden. Zur apparativen Schluckdiagnostik sollte an eine phoniatische Praxis überwiesen werden.
<u>Diagnostik</u>
Anamnese der Dysphagie bei jeder Nachuntersuchung. Frage nach Schwierigkeiten bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie dem Schlucken von Speichel bei der Erstdiagnose und bei Routineuntersuchungen. Ab dem ersten Lebensjahr: Gezieltes Nachfragen zu Fütterungsstörungen und Ernährungsproblemen.

Ab dem Vorschulalter (5-6 Jahre): Erhebungen von Schluckstörungen oder Auffälligkeiten bei der Nahrungsaufnahme.

Verwendung von validierten Fragebögen (z. B. Eating Assessment TOOL (EAT-10), Sydney Swallow Questionnaire (SSQ)) zur Bewertung subjektiv wahrgenommener Schluckstörungen von Patienten.

Weiterführende Diagnostik

Eine klinische Schluckuntersuchung mit Ruhebeobachtung, Beurteilung der schluckrelevanten, motorischen und sensorischen Funktionen sowie einen Schluckversuch.

Bei Schluckuntersuchungen sollten verschiedene Konsistenzen und Mengen sowie Placebos getestet werden.

Es sollten validierte Scores und Skalen zur Bewertung der Befunde verwendet werden.

Bei Beschwerden im Bereich der Speiseröhre sollte eine weitere instrumentelle Diagnostik durch einen Gastroenterologen erfolgen.

Zur instrumentellen Diagnostik sollten der Ultraschall im oropharyngealen Bereich, die videoendoskopische Evaluierung des Schluckaktes (Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs (FEES)) und / oder eine Videofluoroskopie (VFS) verwendet werden.

Therapie

Eine individuell abgestimmte funktionelle Dysphagie-Therapie (restitutive, adaptive und kompensatorische Therapiestrategien).

Bei Patienten, die sich aufgrund ihrer Schluckstörung nicht ausreichend ernähren können oder die die orale Aufnahme einschränken müssen, um Aspirationen zu vermeiden, ist eine künstliche Ernährung erforderlich. Zur Sicherstellung der enteralen Ernährung sollte bei drohender Mangelernährung frühzeitig eine Ernährungssonde (nasogastrale Sonde oder PEG-Sonde) gelegt werden.

Dysphonie

Bei Symptomen und / oder einer durch validierte Fragebögen nachgewiesenen, eingeschränkten stimmlichen Lebensqualität durch Stimmbeschwerden sollte eine weitere Abklärung bezüglich funktioneller oder organischer Stimmstörung durchgeführt werden.

Zur klinischen Diagnostik sollten die Anamnese, die multimodale apparative, auditive, akustische und aerodynamische Beurteilung der Stimme sowie Fragebögen zur stimmlichen Lebensqualität herangezogen werden. Alle Diagnoseinstrumente sollten validiert und evidenzbasiert sein.

Therapieüberwachung

a. Dysphagie

- Dysphagie-relevante Symptome sollten mindestens einmal jährlich durch eine schluckspezifische Anamnese im Rahmen der Erstdiagnostik und bei Kontrolluntersuchungen erhoben werden.

- Die folgenden Symptome können Hinweise auf eine Dysphagie geben und sollten daher in die Anamnese aufgenommen werden^{217,219,220}:
 - Veränderungen/Schwierigkeiten beim Schlucken von Speichel ("zu wenig"/"zu viel" Speichel), beim Kauen, bei der Medikamenteneinnahme, beim Ess- und Trinkverhalten,
 - Verbleib von Speiseresten in der Mundhöhle oder im Rachen nach dem Schlucken, "Essen bleibt im Rachenraum stecken",
 - Globusgefühl unabhängig von der Nahrungsaufnahme,
 - Vermeiden von bestimmten Nahrungsmitteln und Konsistenzen,
 - Räuspern, Husten oder Kurzatmigkeit während oder kurz nach dem Essen,
 - Frage nach Erstickungsanfällen,
 - veränderte Stimmqualität während oder nach dem Essen/Trinken,
 - subjektiv wahrgenommener Ort der Schluckstörung (oral, pharyngeal, ösophageal),
 - Dauer einer Mahlzeit,
 - Zeitpunkt der beschriebenen Schwierigkeiten (akut, subakut, chronisch-progredient, chronisch-rezidivierend),
 - Abhängigkeit der Beschwerden von bestimmten Situationen wie körperliche Anstrengung, psychische Belastung oder Tageszeit.
- Ebenso sollten Komplikationen, die auf eine Dysphagie hinweisen können, wie z. B. Gewichtsverlust (Gewicht / Größe), Lungenentzündung, unerklärliche Infektionen, unklare Fieberschübe und Dehydrierung erfragt werden²²⁰.
- FEES und VFS sind gleichwertig und gelten als Goldstandard in der instrumentellen Dysphagieuntersuchung^{220,221}.
- Für ihre systematische Durchführung stehen Protokolle zur Verfügung: z.B. das Protokoll von J. A. Logemann für die Videofluoroskopie und das standardisierte Vorgehen von S. E. Langmore für die FEES^{221,222}.

b. Dysphonie

- Jeder Patient mit Heiserkeit oder anderen Stimmbeschwerden sollte regelmäßig logopädisch oder phoniatriisch kontrolliert werden.

Hintergrund/Begründung

Die muskuläre Beteiligung bei Cystinose betrifft die Skelett-, Mund-Rachen- und Brustmuskulatur. Sie tritt bereits im Kindesalter auf und stellt eine schwere Spätkomplikation dar. In elektrophysiologischen Untersuchungen zeigen sich sowohl myopathische wie auch neurogene oder gemischt myopathisch-neurogene Auffälligkeiten²¹⁷.

Kommt es zu einer Beteiligung der Atemmuskulatur kann dies zu Schwierigkeiten beim Husten und Abhusten und restriktiven Lungenfunktionsstörungen führen³⁶. Sind schluckrelevante

orofaziale, pharyngeale und ösophageale Muskeln betroffen, kann dies zu schweren Schluckstörungen führen. Das Risiko einer Aspiration aufgrund von Dysphagie bei Cystinose steigt mit dem Grad der Muskelatrophie^{5,37,218}. Bei Hinweisen auf ein Dysphagierisiko in der Anamnese und in den patientenspezifischen Fragebögen soll dies durch eine umfassende, klinische Schluckuntersuchung durch speziell ausgebildete Logopäden präzisiert werden.

Rogus-Pulia & Plowman und Simon^{223,224}. betonen den Vorteil einer frühzeitigen Einbindung von Logopäden in die Therapie von Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen.

Die Identifizierung der Schluckstörung und der Ressourcen des Patienten verbessert die Schlucksicherheit, führt zur Stabilisierung des Gesundheitszustandes und zum Erhalt der Lebensqualität^{223,224}. Die klinische Schluckuntersuchung ist eine erste Einschätzung der Schlucksicherheit des Patienten und kann Störungsschwerpunkte detektieren. Sie bildet die Grundlage für die weitere Diagnostik und Therapieplanung sowie für Empfehlungen zur Reduktion des Aspirationsrisikos.

Des Weiteren kann die Beeinträchtigung der oropharyngealen Muskulatur zu einer Beeinträchtigung des Phonationsvorganges, der Kommunikationsfähigkeit sowie der stimmbezogenen Lebensqualität führen²²⁵. Es wird deshalb eine Stimmuntersuchung zur Verbesserung der medizinischen Grundversorgung und der stimmlichen Lebensqualität empfohlen.

21.1. Physiotherapeutische Intervention

34	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, keine Physiotherapie zur Primärprävention ohne Vorliegen einer muskulären oder motorischen Entwicklungsverzögerung zu verordnen.	B ↓
	Wir schlagen vor, eine frühzeitige Physiotherapie zu verordnen, sobald eine Muskelschwäche oder eine statomotorische Entwicklungsverzögerung festgestellt werden.	B ↑
	Anmerkung • Patienten sollten einmal jährlich physiotherapeutisch untersucht und über ihren aktuellen Muskelstatus informiert werden. • Patienten sollten zu regelmäßiger Bewegung bzw. sportlicher Betätigung angehalten werden.	
	^{1.} Sadjadi R, Sullivan S, Grant N, Thomas SE, Doyle M, Hammond C, et al. Clinical trial readiness study of distal myopathy and dysphagia in nephropathic cystinosis. Muscle Nerve. 2020;62(6):681-7.	Muscle strength / QoL / Physical

	function / Respiratory function: ⊕○○○ Very low
Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Patienten mit guter Muskelkraft: Aufklärung über die Notwendigkeit körperlicher Aktivität bzw. sportlicher Betätigung zur Aufrechterhaltung der Muskelgesundheit.

Patienten mit schlechter Muskelkraft / beginnender Verschlechterung: Empfehlung für Physiotherapie oder Rehabilitationsprogramme, die sich auf die Verbesserung oder Stabilisierung der Muskelkraft konzentrieren. Dies kann spezifische Übungen zur Stärkung schwacher Muskelgruppen, Techniken zur Verbesserung der Muskelfunktion und Strategien zur Verhinderung eines weiteren Kraftverlustes beinhalten.

Hintergrund / Begründung

Bei 60% der Patienten tritt eine Myopathie auf¹⁰ wodurch es zu fortschreitendem Muskelschwund und Schwäche kommt. Ein frühes klinisches Zeichen ist die Muskelatrophie des Thenars (Daumenballen). Elektromyographie-Befunde zeigen myopathische, neuropathische und gemischte Muster²¹⁷. Aufgrund der generalisierten Myopathie ist die Muskelleistung reduziert²¹⁷. Bei fast allen Patienten sind außerdem orthopädische Veränderungen zu sehen (unveröffentlichte Daten). Es wird vermutet, dass diese teilweise durch die schwachen Muskeln verursacht werden. Iyob-Teseema²²⁶ zeigte eine beeinträchtigte Muskelkraft bei Cystinose-Patienten. Diese Beeinträchtigung war mit geringerer körperlicher Aktivität verbunden.

Forschungsfragen

Aktuell gibt es nur unzureichende Studien zu Änderungen der Zielwerte, z.B. der Muskelkraft, aufgrund regelmäßiger gezielter Physiotherapie bei Cystinose. Aufgrund der klinischen Erfahrung wird trotzdem Physiotherapie vorgeschlagen bis weitere Daten verfügbar sind. Weitere Forschungsarbeiten sind erforderlich.

21.2. L-Carnitin- und Coenzym Q10-Substitution

35	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom eine Behandlung mit täglichem oralem L-Carnitin (Levo-Carnitin) in einer Dosierung von 25-100 mg/kg/Tag in	B ↑

Erwägung zu ziehen, wenn niedrige Werte an freiem Carnitin im Serum oder Urin dokumentiert sind, sowie bei Patienten mit Muskelschwäche. Eine Supplementierung mit Coenzym Q10 wird nicht empfohlen.	A ↓↓
Anmerkung Bevorzugt sollte der Carnitin-Status bestehend aus freien Carnitin und Gesamtcarnitin im Serum ermittelt werden. Eine Aussage allein aus dem Carnitin im Urin ist nicht möglich. Wenn Carnitin im Urin gemessen wird, wird zur Beurteilung Carnitin im Serum benötigt.	
1. Gahl WA, Bernardini IM, Dalakas MC, Markello TC, Krasnewich DM, Chamas LR. Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. <i>Pediatr Res.</i> 1993;34(2):115-9.	Muscle function / Adverse events: ⊕○○○ Very low
Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Bei Patienten mit Nierenversagen und nach einer Nierentransplantation sowie bei Patienten, die nicht dialysepflichtig sind, sollten die L-Carnitin-Spiegel und die Dosierung erneut geprüft werden.

Therapieüberwachung

Der Carnitinspiegel im Blut (gesamt, frei, Acylcarnitine) sollte ab dem ersten Lebensjahr jährlich gemessen werden. Sind die Werte niedrig, sollte eine orale Carnitin-Supplementation mit Dosen von 25-100 mg/kg/Tag aufgeteilt in 2-3 Dosen in Erwägung gezogen werden.

Es ist nicht notwendig, die Dosis aufgrund hoher Serum-Carnitinspiegel zu ändern oder abzusetzen. Bei sehr hohen Spiegel n sollte aber die Dosierung überprüft werden, um eine akzidentelle Überdosierung auszuschließen.

Hintergrund Begründung

Forschungsergebnisse weisen auf eine mögliche mitochondriale Dysfunktion bei Cystinose hin. L-Carnitin und das Coenzym Q10 sind notwendige Cofaktoren für die Funktion der Mitochondrien. Bei einem Mangel sind die Muskeln und das Gehirn am stärksten betroffen, da sie in hohem Maße auf die oxidative Phosphorylierung angewiesen sind. Die Behandlung mitochondrialer Störungen mit L-Carnitin und Coenzym Q10 kann eine mit mitochondrialen Störungen verbundene Myopathie verbessern und stabilisieren^{227–229}. Auch bei anderen

Nierenerkrankungen hat sich eine Behandlung des renalen Fanconi-Syndroms mit L-Carnitin und Coenzym Q-10 als vorteilhaft erwiesen²³⁰.

Carnitin wird bei Patienten mit Cystinose und renalem Fanconi-Syndrom in übermäßigen Mengen im Urin ausgeschieden. Der bei Patienten mit Cystinose niedrige Carnitinspiegel in der Muskulatur^{231,232} kann durch eine orale Substitution mit L-Carnitin normalisiert werden^{232,233}.

Zur Verabreichung von L-Carnitin und Coenzym Q10 zur Stabilisierung der Muskelfunktion bei Patienten mit Cystinose und schwerer Myopathie gibt es bislang nur anekdotische Berichte, aber keine veröffentlichten Studiendaten.

Für eine Supplementierung mit Coenzym Q10 liegen keine gesicherten Erkenntnisse für die Wirksamkeit oder Sicherheit bei Cystinose-Patienten vor.

Forschungsfragen

Eine klinische Studie mit L-Carnitin und Co-Enzym Q10 zur Behandlung von muskulärer Hypotonie und Koordinationsstörungen bei Kleinkindern mit Cystinose (sowie Messungen des Muskel-Carnitins und des Co-Enzyms Q10 in dieser Gruppe).

22. Neurologische Komplikationen

Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose können eine Reihe neurologischer Komplikationen auftreten, wobei neurokognitive, neuromotorische und neuromuskuläre Störungen am häufigsten sind. Des Weiteren wurden Verkalkungen im Bereich der Basalganglien und im periventrikulären Areal, cerebrale Atrophie mit unterschiedlich ausgeprägter Encephalopathie und sehr selten cerebralen Ereignissen, die zu einer Parese oder einer Pseudobulbärparese führen können, beschrieben^{2,10}.

Kinder mit Cystinose können in kognitiven Messungen tendenziell etwas schlechter abschneiden als ihre gesunden Familienmitglieder oder nicht betroffene Kontrollpersonen. Dennoch bewegen sich ihre Leistungen in den meisten kognitiven Bereichen im Normbereich. Nur in den Bereichen visuelle Motorik, visuell-räumliches Vorstellungsvermögen und visuelles Gedächtnis liegen sie außerhalb des Normalbereichs. Globale Entwicklungsbeeinträchtigungen sind bei Kindern mit Cystinose selten und die gezielte Suche danach könnte davon ablenken, spezifische Funktionsbereiche zu identifizieren, die potenziell erhebliche Herausforderungen für das Kind darstellen. Zu den neurokognitiven Störungen gehören vor allem visuell räumliche und visuomotorische Defizite sowie Aufmerksamkeitsdefizite und Defizite der Exekutivfunktionen. Etwa 50 % der Patienten mit Cystinose sind von diesen neurokognitiven Störungen betroffen.

Die Symptome können bereits in der frühen Kindheit auftreten und die schulische und berufliche Entwicklung beeinträchtigen, wenn sie nicht rechtzeitig behandelt werden.

Defizite in den exekutiven Funktionen können die medizinische Behandlung im Jugend- und Erwachsenenalter erschweren, da zum einen das Verständnis von Zusammenhängen und damit die Krankheitseinsicht beeinträchtigt sein kann, zum anderen aber auch mangelnde organisatorische Fähigkeiten die Behandlungsplanung und -durchführung erschweren.

22.1. Neurologische Evaluation von Patienten mit nephropathischer Cystinose

36	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen eine frühzeitige Untersuchung auf mögliche kognitive, schulische und psychosoziale Probleme und, falls vorhanden, eine rechtzeitige Intervention. Wir empfehlen frühzeitige sensomotorische Tests, da es Interventionen gibt, die dem Kind bei identifizierten Problemen akademisch und sozial helfen können. Verhaltens-, kognitive und Koordinations- sowie Gleichgewichtsprobleme sollten vorzugsweise ab einem Alter von 3 Jahren von einem pädiatrischen Neurologen mit einer Ausbildung in Entwicklungsneurologie oder einer ähnlich qualifizierten Person beurteilt werden. Wir empfehlen, als Präventivmaßnahme so früh wie möglich einen Termin bei einem geeigneten Spezialisten (z. B. einem Ergotherapeuten oder psychosozialen Spezialisten) zu vereinbaren. Sind feinmotorische, visuell-motorische oder visuell-räumliche Defizite vorhanden, sollte eine Intervention empfohlen werden, um diese Defizite zu verringern und den Eltern Aufklärung und Schulung zu bieten.	↑↑ / EK
	Anmerkung • In Deutschland sind die meisten Kinder mit seltenen oder chronischen Erkrankungen an sozialpädiatrische Zentren angebunden, an denen eine interdisziplinäre Betreuung unter medizinischen, psychologischen, therapeutischen und sozialrechtlichen Aspekten erfolgen kann. • Sensomotorische Tests sollten idealerweise vor der Einschulung durchgeführt werden. • Eine sonderpädagogische Begutachtung sollte unterstützt werden, um entsprechende Hilfen zu erhalten.	

- In Deutschland haben Kinder mit chronischen Erkrankungen das Recht, zusätzlich einen Nachteilsausgleich in der Schule zu beantragen.
- Menschen mit einer chronischen Erkrankung und einem Schwerbehindertenausweis haben in Deutschland Anspruch auf besondere Beratung durch die Arbeitsagenturen. Es besteht die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung.
- Für Erwachsene kann eine Beratung am Arbeitsplatz und, falls erforderlich, eine Anpassung des Arbeitsplatzes empfohlen werden.

Expertenkonsens

Konsensstärke: starker Konsens

Überlegungen zu Untergruppen

Die Diagnostik sollte im Alter von 3 Jahren beginnen (siehe Empfehlung). Die Intervention sollte auf die Art und den Schweregrad der kognitiven Dysfunktion zugeschnitten sein.

Überlegungen zur Umsetzung

Die Umsetzung der Empfehlungen ist abhängig von regionalen Gegebenheiten und der Verfügbarkeit von Therapeuten.

Therapieüberwachung

Der Patient sollte in regelmäßigen Abständen von 12 Monaten untersucht werden, bei Auftreten von Verhaltensänderungen jedoch häufiger. Sobald Auffälligkeiten festgestellt werden, sollten weitere Untersuchungen zur Abklärung initiiert werden.

Hintergrund/Begründung

Kognitive Probleme und Lernschwierigkeiten sind bei Kindern mit Cystinose häufig und können zu Beeinträchtigungen der schulischen Fertigkeiten und der sozialen Teilhabe führen.

Trotz des Mangels an direkten wissenschaftlichen Beweisen für den Nutzen einer frühzeitigen Intervention zur Verbesserung dieser Probleme, legen anekdotische Berichte und eine einzelne Studie, die eine Verbesserung des Lernens durch veränderte Testbedingungen zeigte²³⁴, nahe, dass die Lernfähigkeit von Kindern mit Cystinose durch eine frühzeitige Identifizierung und Einleitung schulischer und therapeutischer Maßnahmen verbessert werden kann. Diese frühzeitigen Interventionen könnten dazu beitragen, die Auswirkungen der Defizite zu verringern und das Lernen zu optimieren.

22.2. Indikation zur zerebralen Bildgebung

37	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen bei Patienten mit Cystinose ohne klinische neurologische Symptome keine frühzeitige cMRT-Untersuchung.	↓↓↓ / EK
	Anmerkung • <u>Indikation zu einer cMRT:</u> Bei unklaren Kopfschmerzen, Papillenödem, neu auftretenden Krampfanfällen, neurologischen Symptomen, die auf einen Schlaganfall hindeuten, oder bei neu auftretenden, fokal-neurologischen Defiziten ist eine weiterführende Diagnostik indiziert. • Bei Erwachsenen mit Cystinose kann ein CT des Gehirns durchgeführt werden, um Verkalkungen in den Basalganglien und periventrikulären Regionen zu erkennen.	
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Hintergrund / Begründung

Bei der zerebralen Bildgebung von Personen mit Cystinose wurden verschiedene Anomalien beschrieben, darunter kortikale und zentrale Hirnvolumenminderung, punktuelle Hyperintensitäten und Kleinhirntonsillen-Ektopie (Chiari-Malformation). Diese Auffälligkeiten wurden unabhängig von offensichtlichen, neurologischen Symptomen beschrieben²³⁵. In quantitativen Analysen wurden Unterschiede sowohl in der grauen als auch in der weißen Substanz beobachtet^{48,236,237}.

Da es jedoch keine Daten gibt, die belegen, dass durch eine frühe zerebrale Bildgebung der Gesundheitszustand von Patienten mit Cystinose positiv beeinflusst werden kann, wird eine zerebrale Bildgebung ohne einen entsprechenden Anlass nicht empfohlen.

23. Augenbeteiligung

Im Rahmen der nephropathischen Cystinose können Cystinkristalle in nahezu allen okulären Strukturen akkumulieren. Klinisches Hauptaugenmerk liegt auf der kristallinen Keratopathie, der kristallinen Pigmentretinopathie und der Beteiligung des Nervus opticus.

Cystinkristalle im Hornhautstroma und in der Bindehaut stellen die am häufigsten beschriebene okuläre Manifestation der Cystinose dar und gelten als pathognomonisch für die

Erkrankung. Die Kristallablagerung beginnt im Säuglingsalter und nimmt unbehandelt mit zunehmendem Alter allmählich zu. Bei der Spaltlampenuntersuchung erscheinen die Cystinkristalle als nadelförmige, reflektierende Hornhauttrübungen. Anfangs sind sie nur im peripheren anterioren Hornhautstroma erkennbar. Im weiteren Verlauf akkumulieren sie in der zentralen Hornhaut und sammeln sich in der gesamten Hornhautstromadicke an²².

Die kristalline Keratopathie führt im Verlauf zu einer Erkrankung der Augenoberfläche und beeinträchtigt durch Symptome wie Photophobie, Fremdkörpergefühl, Tränen und sekundären Blepharospasmus nachhaltig die Lebensqualität der Patienten. Die damit einhergehende Erkrankung des trockenen Auges trägt maßgeblich zu den Symptomen bei und beeinträchtigt die Lebensqualität der Patienten zusätzlich.

Klinisch zeigt sich anfangs eine punktförmige oberflächliche Keratopathie, die unbehandelt zu rezidivierenden Hornhauterosionen, einer filamentösen Keratopathie, Bandkeratopathie, Neovaskularisationen der Hornhaut und Pannusbildung fortschreiten kann. In Spätstadien können diffuse Trübungen des Hornhautstromas auftreten, die eine durchgreifende Hornhauttransplantation (perforierende Keratoplastik) erforderlich machen. Mit einem Verlust des Sehvermögens aufgrund der Keratopathie ist allerdings erst in späteren Krankheitsstadien zu rechnen^{13,22}.

Beteiligungen des hinteren Augenabschnittes umfassen im späteren Krankheitsverlauf eine periphere Pigmentretinopathie mit fokalen Atrophien des retinalen Pigmentepithels und einer Makulopathie^{13,24,238} sowie eine Optikusneuropathie. Ein erhöhter Hirndruck, der sich als Papillenödem manifestieren kann, wird als mitursächlich diskutiert⁴². Als mögliche Einflussfaktoren werden eine verminderte Durchblutung des Plexus choroideus infolge von Kristallablagerungen sowie Nebenwirkungen von Medikamenten, wie beispielsweise Cysteamin und Wachstumshormon, diskutiert. Randunscharfe, prominente Papillen können selbst bei optimaler systemischer und topischer Cysteamin-Behandlung auftreten. Daher sollte die Untersuchung des Sehnervs einen wesentlichen Bestandteil der routinemäßigen Augenuntersuchung von Patienten mit Cystinose darstellen.

Lokale Cysteamin-Therapie und Adhärenz

Die oral verabreichte Cysteamin-Therapie verringert die systemische Cystin-Akkumulation und verzögert die Komplikationen im hinteren Augenabschnitt, hat aber keine Wirkung auf Cystin-Hornhautkristalle^{24,238}. Die einzige, evidenzbasierte Behandlung zur Verringerung der cornealen Cystinkristalllast ist die lebenslange Lokalthherapie mit Cysteamin-Augentropfen. Für Cysteamin-Augentropfen existieren unterschiedliche Rezepturen, deren Verfügbarkeit in den verschiedenen Gesundheitssystemen variiert. Auch in den klinischen Studien wurden unterschiedliche Konzentrationen von Cysteamin-HCL und unterschiedliche Tropffrequenzen verwendet, sodass sich die in den Studien empfohlenen Behandlungsschemata von denen unterscheiden können, die den Patienten in der klinischen Praxis üblicherweise empfohlen werden^{22,239–245}. Erschwerend kommt hinzu, dass mit Ausnahme der von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) zugelassenen Cystadrops™ alle in den Studien untersuchten Cysteamin-Formulierungen eine hohe Anzahl von Applikationen (6-12 Mal täglich) erfordern. Diese hohe Therapiefrequenz ist schwer einzuhalten und beeinträchtigt die Lebensqualität der

Patienten zusätzlich. Optimale Therapiestrategien für verschiedene Altersgruppen und jene Krankheitsstadien, in denen die Lebensqualität durch die Keratopathie noch nicht beeinträchtigt ist, sind bislang noch nicht in klinischen Studien untersucht worden.

Zu den Herausforderungen bei der Behandlung gehören daher die schlechte Therapieadhärenz bei der Lokalthherapie sowie das Auftreten von Nebenwirkungen der Augentropfen, die aus der Perspektive des Patienten den Symptomen der kristallinen Keratopathie ähneln.

Erkrankung der Augenoberfläche und Benzalkoniumchlorid:

In diesem Zusammenhang ist eine mögliche Verschlechterung der Augenoberflächenenerkrankung durch Benzalkoniumchlorid (BAK), welches in vielen Augentropfen als Konservierungsmittel enthalten ist, relevant. BAK wird Augentropfen zugesetzt, um das Wachstum von Bakterien und Pilzen zu hemmen und die Haltbarkeit von Multidosis-Tropfenspendern zu verlängern. BAK kann allerdings die Integrität des Hornhautepithels beeinträchtigen und galt bis vor Kurzem als notwendiger pharmazeutischer Wirkstoff, damit die Medikamente in die Hornhaut eindringen und ihre Wirkung entfalten können²⁴⁶. Mittlerweile wird die Rolle von BAK aufgrund seiner möglicherweise schädigenden Wirkung auf die Augenoberfläche kontrovers diskutiert, wobei die Toxizität konzentrationsabhängig zu sein scheint^{247,248}. Andere mögliche Konservierungsmittel sind entweder sehr teuer oder weisen kein besseres klinisches Sicherheitsprofil auf.

Augenärztliche Betreuung

Bei der augenärztlichen Betreuung von Patienten mit Cystinose ist es hilfreich, die Cystinkristallablagerung in der Hornhaut möglichst gut zu dokumentieren, um die Wirksamkeit und Einhaltung der verordneten topischen Cysteamin-Therapie zu beurteilen. Hierfür stehen verschiedene Techniken zu Verfügung. Dazu gehören (1) die Spaltlampenfotografie mit der Möglichkeit, die Befunde mit einem etablierten Bilderatlas zu vergleichen und einen cornealen Cystinkristall-Score (CCCS) zu ermitteln; (2) die optische Kohärenztomographie (OCT) der Hornhaut, mit der die Dichte und Tiefe der Hornhautkristalle visualisiert werden kann; (3) die Hornhautdensitometrie, welche die Reflexion der Kristalle zur Quantifizierung heranzieht; und (4) die in-vivo konfokale Mikroskopie (IVCM), mit der Cystinkristalle Schicht für Schicht direkt und sehr detailliert abgebildet werden. Die IVCM wird von einigen Gruppen als Goldstandard zur Messung der Kristalllast der Hornhaut angesehen. Das Verfahren ist semiquantitativ und bezieht sich auf einen Satz von Standardbildern, anhand derer in sieben definierten Tiefen der Hornhaut (oberflächliches und tiefes Hornhautepithel, Bowman Lamelle, anteriores, mittleres und tiefes Stroma, Hornhautendothel) ein Score von 0 bis 4 vergeben wird^{22,249–251}.

23.1. Untersuchungsmethoden und Frequenz

[illegible]

Überlegungen zu Untergruppen

Alter und Mitarbeit des Patienten bestimmen die am besten geeignete Methode zur Überwachung okulärer Komplikationen bei Cystinose. Bei Kleinkindern kann eine sorgfältige Untersuchung der Hornhaut mit der Spaltlampe die einzige praktikable Option sein. Kooperative ältere Kinder und Erwachsene sind in der Lage, sich detaillierteren Untersuchungen und bildgebenden Verfahren zu unterziehen.

Überlegungen zur Umsetzung

Alle ophthalmologischen Abteilungen oder Augenarztpraxen sollten zumindest in der Lage sein, bei Patienten mit Cystinose eine umfassende Spaltlampen-Biomikroskopie und Funduskopie durchzuführen. In gut ausgestatteten Abteilungen können bildgebende Verfahren zur Verfügung stehen, die nach dem Ermessen des Augenarztes eingesetzt und auf die Anforderungen und Möglichkeiten des Patienten zugeschnitten werden. Es ist ratsam, sich

bei jedem einzelnen Patienten im Laufe der Zeit für ein einheitliches bildgebendes Verfahren (oder mehrere Verfahren) zu entscheiden, da dies in der Folge eine genauere Verlaufskontrolle ermöglicht.

Therapieüberwachung

Die Patienten sollten sich mindestens einmal jährlich einer Augenuntersuchung unterziehen, einschließlich einer Spaltlampenuntersuchung zur Beurteilung der kristallinen Keratopathie und anderer Befunde am vorderen Augenabschnitt sowie einer Funduskopie in diagnostischer Mydriasis, um sicherzustellen, dass keine Komplikationen am hinteren Augenabschnitt, wie z. B. ein Papillenödem, Optikusatrophie, Pigmentretinopathie oder vaskuläre Komplikationen, auftreten.

Hintergrund/Begründung

Die Spaltlampen-Biomikroskopie ist für die Identifikation der Hornhautkristalle von großer Bedeutung. Wenn kein bildgebendes Verfahren zur Verfügung steht, kann die Progression der Keratopathie allein auf der Grundlage der Spaltlampenuntersuchung in der Krankenakte festgehalten werden.

Eine bildgebende Dokumentation ist vor allem von Vorteil, um die Hornhautkristalle für Arzt und Patienten zu visualisieren und zu dokumentieren. Dies ermöglicht ein objektives Monitoring des Krankheitsverlaufs.

Alle genannten bildgebenden Verfahren für die Hornhaut (Spaltlampenfotografie, OCT der Hornhaut, Densitometrie der Hornhaut und IVCM) sind in der Lage, Verteilung und Dichte der Hornhautkristalle sowie das Ansprechen auf die Behandlung in einem gewissen Maße zu verfolgen.

Obwohl die IVCM die kristallinen Hornhauteinlagerungen mit der größten Detailgenauigkeit darstellt, kommt sie nur in ausgewählten Fällen, hauptsächlich zu Studienzwecken, zum Einsatz^{23,251}. Zum einen steht die Technik nur wenigen Zentren zur Verfügung, zum anderen ist die Untersuchung zeitaufwendig, erfordert eine Kontaktglasuntersuchung sowie viel Erfahrung in Handhabung und Interpretation. Dadurch ist diese Technik schwierig mit einem klinischen Routinebetrieb vereinbar. Ein hervorragendes Patientenmanagement erfordert keine IVCM. Der Krankheitsverlauf kann durchaus auch mit den drei anderen Modalitäten verfolgt werden (Spaltlampenfotografie der Hornhaut, OCT der Hornhaut und Hornhautdichtemessung).

Die OCT der Hornhaut und Densitometrie sind als berührungsfreie Verfahren für den Patienten wenig belastend. Die Densitometrie der Hornhaut basiert darauf, die corneale Reflexion zu bestimmen, welche mit zunehmender Kristalldichte zunimmt. Dies liefert einen standardisierten numerischen Wert. Zur Veranschaulichung für den Patienten ist dieses Verfahren allerdings weniger intuitiv²⁴⁹.

Die OCT der Hornhaut erfordert eine etwas komplexere, manuelle Analyse der Bilder, um den Schweregrad der Keratopathie zu quantifizieren, sodass die Reproduzierbarkeit zwischen verschiedenen Prüfern geringer sein kann. Die Aufnahmen verdeutlichen mittels verschiedener Graustufen qualitativ Tiefe und Verteilung der Kristallablagerungen und sind intuitiver zu visualisieren, was sich in der Verlaufsbeobachtung als hilfreich erweist²⁵⁰.

Sowohl die OCT der Hornhaut als auch die Hornhautdensitometriemessung würden von einer besseren Standardisierung der Aufnahmemethoden und der Interpretation der Ergebnisse bei der Beurteilung der Bilder von Patienten mit Cystinose profitieren.

Eine Übersicht zum vorgeschlagenen Monitoring ist in Tabelle 17 am Ende des Kapitels angeführt.

Forschungsfragen

An Forschungsfragen wurde die weitere Validierung bildgebender Verfahren zur Erkennung und zum Monitoring der Augenbeteiligung bei Cystinose formuliert. Anzustreben wäre die Entwicklung von allgemein anerkannten Krankheitsstadien oder Einstufungskriterien sowie eine automatische oder semiautomatische Bildanalyse, ggf. mit Hilfe von künstlicher Intelligenz zur objektiven Einstufung der Kristalllast in den verschiedenen okulären Geweben.

23.2. Lokale und systemische Cysteamin-Therapie

39	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose mit einer Kombination aus systemischem Cysteamin und Cysteamin-Augentropfen zu behandeln. Anmerkung (1) Es wird nicht empfohlen, eine bestimmte Formulierung von Cysteamin-Augentropfen einer anderen vorzuziehen. Das Präparat sollte abhängig von Verfügbarkeit und Verträglichkeit für den Patienten ausgewählt werden. (2) Die empfohlene Frequenz der Tropfenapplikation hängt von der jeweiligen pharmazeutischen Formulierung (sehr geringe Forschungsevidenz) ab und kann mit dem Schweregrad der Vorderabschnittsbeteiligung variieren (keine Forschungsevidenz). (3) Eine Übersicht zu den Behandlungsmöglichkeiten und Therapievorschlügen können den folgenden Abschnitten entnommen werden	A ↑↑

1. Bradbury JA, Danjoux JP, Voller J, Spencer M, Brocklebank T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye*. 1991;5(Pt 6):755-60.
2. Liang H, Labbe A, Le Mouhaer J, Plisson C, Baudouin C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized Comparative Phase III Pivotal Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2275-83.
3. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, et al. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):28-31.
4. Kaiser-Kupfer MI, Fujikawa L, Kuwabara T, Jain S, Gahl WA. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *N Engl J Med*. 1987;316(13):775-9.
5. Kaiser-Kupfer MI, Gazzo MA, Datiles MB, Caruso RC, Kuehl EM, Gahl WA. A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1990;108(5):689-93.
6. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Mol Genet Metab*. 1998;64(4):237-42.
7. Al-Hemidan A, Shoughy SS, Kozak I, Tabbara KF. Efficacy of topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1234-7.
8. MacDonald IM, Noel LP, Mintsoulis G, Clarke WN. The effect of topical cysteamine drops on reducing crystal formation within the cornea of patients affected by nephropathic cystinosis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 1990;27(5):272-4.

Vision loss /
Photophobia /
Neovascularization
of the cornea, need
for corneal
transplantation / Itchy
eyes / Adherence /
Adverse events:

⊕○○○
Very low

Konsensstärke: starker Konsens

Box 2: Ergänzende Anmerkungen/Erklärungen

(1) Sollten die von FDA und EMA zugelassenen Medikamente Cystaran® und Cystadrops® zu Unverträglichkeiten führen, können andere, z.B. konservierungsmittelfreie, apothekenhergestellte Formulierungen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verordnet werden.

(2) Es gibt keine randomisierten klinischen Studien zur idealen Dosierung und Tropffrequenz; allerdings liegen Erfahrungen aus der klinischen Praxis und Expertenmeinungen vor, die belegen, dass die empfohlene Tropffrequenz im Einzelfall an den Schweregrad der Augenbeteiligung angepasst werden kann (keine Forschungsevidenz; (Liang et al., 2021)²⁵²).

Überlegungen zu Untergruppen

Beginn der lokalen Therapie: Es gibt keine allgemeingültige Antwort auf die Frage, wann topische Cysteamin-Augentropfen bei einem Patienten mit Cystinose begonnen werden sollten. Solange die Hornhautkristalllast oder die okulären Symptome nicht signifikant sind, kann der Beginn der topischen Therapie verschoben werden, bis sich die Familie an die vielen Anforderungen der systemischen Behandlungsroutine gewöhnt hat. Sobald der Patient systemisch stabil ist, kann die Familie ihre Aufmerksamkeit auf den Beginn einer topischen Behandlung richten.

Unverträglichkeit der verfügbaren Augentropfen: Manche Patienten bevorzugen eine bestimmte Formulierung von Cysteamin-Augentropfen gegenüber einer anderen (z. B. eher flüssige Tropfen gegenüber der Gel-Formulierung), da sie die eine oder andere Rezeptur als angenehmer oder verträglicher empfinden. Vielen Patienten steht jedoch nur eine Rezeptur zur Verfügung. Andere wiederum reagieren allergisch oder empfindlich auf die

Konservierungsmittel in den handelsüblichen Präparaten. In diesen Fällen können im Rahmen eines individuellen Heilversuchs konservierungsmittelfreie Formulierungen verordnet und in Apotheken hergestellt werden. Die klinische Erfahrung zeigt, dass auch derartige, in Apotheken hergestellte Augentropfen bei der Behandlung der kristallinen Keratopathie wirksam sein können. Allerdings können solche Produkte in ihrer Wirksamkeit variieren, so dass die Sicherheit und Wirksamkeit derartiger Formulierungen vom behandelnden Augenarzt nicht im selben Ausmaß garantiert werden kann.

Überlegungen zur Umsetzung

Bei der augenärztlichen Untersuchung eines Patienten mit Cystinose sollten nicht nur rein ophthalmologische Aspekte, sondern auch allgemeinmedizinische und soziale Faktoren des Patienten erfasst und in der klinischen Dokumentation festgehalten werden. Dies umfasst die augenärztliche und medizinische Anamnese, die Sozialanamnese, eine detaillierte Beschreibung der Symptome, die klinischen und diagnostischen Befunde sowie die therapeutischen Maßnahmen. Es ist zudem wichtig, den Grad der Kooperation des Patienten sowie die konkreten Therapievorschlüsse, die der Arzt mit dem Patienten und / oder den verantwortlichen Familienmitgliedern bespricht, genau zu dokumentieren.

Diese umfassende Erfassung ist entscheidend, um individuelle Anforderungen und Probleme bei der Durchführung der Therapie zu verstehen und bei zukünftigen Untersuchungen zur Therapieoptimierung darauf aufbauen zu können. Ein zentrales Ziel ist der Aufbau einer vertrauensvollen Arzt-Patienten-Beziehung, um den Patienten bei der Verbesserung der Compliance bestmöglich zu unterstützen.

Dies gilt auch für Augenuntersuchungen und diagnostische Maßnahmen, die die Mitarbeit des Patienten erfordern. Die Untersuchung jüngerer Patienten sollte auf altersgerechte Tests beschränkt werden, um eine Überforderung zu vermeiden. Darüber hinaus kann die Untersuchung von Patienten, die unter erheblicher Lichtempfindlichkeit oder Blepharospasmus leiden, erschwert sein. Sollten bestimmte diagnostische Maßnahmen aus diesen Gründen nicht möglich sein, könnten sie zu einem späteren Untersuchungstermin erneut angestrebt werden.

Rezepturen von Cysteamin-Augentropfen:

Es wurden in der Vergangenheit verschiedene Formulierungen und Konzentrationen von Cysteamin-Augentropfen untersucht. Dementsprechend variieren die daraus resultierenden Behandlungsempfehlungen, einschließlich der empfohlenen Tropffrequenz. Die Daten und Empfehlungen sind wie folgt zusammengefasst:

- Cysteamin-HCl 0,1%-Augentropfen werden stündlich im Wachzustand empfohlen, sind aber weniger wirksam als Cysteamin-HCl 0,5%¹³
- Cysteamin-HCl 0,2% reduziert bei einer Anwendung von 6x /Tag Photophobie und Blepharospasmus²³⁹

- Cysteamin-HCl 0,55% wurde 10x / Tag oder stündlich im Wachzustand evaluiert^{13,22,240,241,245}; sollte aber mindestens 6x / Tag angewandt werden²³⁹. Die Augentropfen müssen gefroren gelagert werden. Nach dem Auftauen sind sie 1 Woche lang gekühlt haltbar.
- Cystaran™ (Cysteamin-HCl 0,65% entspricht Cysteamin-HCl 0,55 % in den oben genannten klinischen Studien) wird 8-12 x / Tag empfohlen. Cystaran wird in einer 15 ml-Flasche geliefert, muss gekühlt werden und ist nach einer Woche zu entsorgen.
- Cystadrops™ (Cysteamin-HCl 0,55%, gelartige Formulierung) werden zur Anwendung 4x / Tag empfohlen^{243,244}. Cystadrops™ können nach dem Öffnen für maximal 1 Woche bei Raumtemperatur aufbewahrt werden.

Verfügbarkeit: Die Verfügbarkeit kommerzieller Cysteamin-Augentropfenformulierungen hängt von den Zulassungen und Lizenzierungsvereinbarungen des jeweiligen Gesundheitssystems ab.

Lagerung: siehe Herstellerangaben

Häufigkeit der Anwendung: Die empfohlene Häufigkeit der Anwendung von Cysteamin-Augentropfen sollte auf die individuellen Bedürfnisse des Patienten und sein Ansprechen auf die Behandlung abgestimmt werden.

Um potenziell günstige Zeitpunkte für die Anwendung der Augentropfen zu ermitteln; z.B. Verabreichung der Tropfen mit erhöhter Frequenz vor und nach Schulstunden, ist es wichtig, den individuellen Tagesablauf zu besprechen.

Der individuelle Tagesablauf sollte mit dem Patienten und der Familie besprochen werden, da einige Patienten eine häufigere Anwendung der Tropfen benötigen, um eine akzeptable Kristallbelastung zu erreichen, während sich bei anderen Patienten bereits mit einer weniger häufigen Applikation ein stabiler Befund einstellt. Darüber hinaus kann anfangs eine häufigere Anwendung angeraten sein, bis eine akzeptable Kristalllast erreicht ist. In der Folge kann eine weniger häufige Anwendung ausreichen, um einen stabilen Befund zu erhalten.

Zusätzliche Medikation: Konservierungsmittelfreie Tränenersatzmittel können die lokalen Nebenwirkungen von topischem Cysteamin wie Augenbrennen und -jucken lindern, wenn sie vor den Cysteamin-Tropfen oder zwischen den topischen Cysteamin-Dosen angewendet werden.

Therapieüberwachung

Wir empfehlen, die Patienten anfangs so häufig augenärztlich zu untersuchen, dass sichergestellt wird, dass Patient und Familie ein effektives Therapieschema in den Tagesablauf implementiert haben und ein angemessenes Ansprechen auf die Behandlung besteht. Ist dieses Ziel erreicht, können Augenuntersuchungen in der Regel jährlich durchgeführt werden, solange die Patienten die Therapie selbständig konsequent fortsetzen und keine neuen Symptome auftreten.

Regelmäßige Augenuntersuchungen und Feedback sind für die Patienten wichtig. Wenn die hohe Tropffrequenz eine erhebliche Belastung für die Patienten darstellt oder wenn die topischen Nebenwirkungen subjektiv im Verhältnis zum Nutzen überwiegen, ist es essentiell Patienten zu ermuntern, zumindest eine "Erhaltungs"-Therapie fortzuführen.

Die Augenärzte sollten der Apotheke Rückmeldung über die Nebenwirkungen und die Wirksamkeit der rezeptierten Cysteamin-Augentropfen geben, um eine laufende Qualitätskontrolle zu gewährleisten.

Hintergrund / Begründung

Vorderer Augenabschnitt/kristalline Keratopathie: Systemisches Cysteamin verzögert zwar die Komplikationen am hinteren Augenabschnitt^{24,238}, verhindert jedoch nicht das Fortschreiten der kristallinen Keratopathie und die dadurch verursachten Sehstörungen und okulären Beschwerden, weil es die avaskuläre Hornhaut nicht erreicht^{13,22,241}. Bei den meisten unbehandelten Patienten ist die Hornhaut im Alter von 15 Jahren dicht mit Kristallen durchsetzt, begleitet von Symptomen wie Photophobie und Blepharospasmus²². Die Wirksamkeit von Cysteamin-HCl-Augentropfen zur Stabilisierung oder Reduktion der kristallinen Einlagerungen und damit zur Verzögerung der Spätfolgen der kristallinen Keratopathie wurde in mehreren klinischen Studien nachgewiesen^{22,241,242}.

Nachteilig ist zu sehen, dass diese Therapie für die Patienten mit einem hohen Behandlungsaufwand verbunden ist, der ein beträchtliches Maß an Disziplin erfordert. Dies ist zum einen der Lagerung des Medikaments (zur Wahrung der Stabilität), zum anderen der Häufigkeit der Tropfenapplikation und lokalen Unverträglichkeiten wie Augenreizung und -rötungen geschuldet. Eine regelmäßige, additive Applikation von benetzenden Augentropfen vor den Cysteamin-Tropfen kann einige der therapie- und krankheitsbedingten Symptome etwas lindern. Auf lange Sicht allerdings überwiegen klar die positiven Therapieeffekte und rechtfertigen den Therapieaufwand. So wirkt sich die Vermeidung von Photophobie, Epiphora, chronischer Konjunktivitis, Blepharitis, Schmerzen durch rezidivierende Erosionen, Blepharospasmus, Hornhauttrübungen und Bandkeratopathie durch eine konsequent durchgeführte Lokalthherapie mit cysteaminhaltigen Augentropfen langfristig positiv auf die Lebensqualität aus^{22,239–241,244,245}.

Klinische Studien, die eine erfolgreiche Reduktion von Hornhautkristallen mittels topischem Cysteamin nachwiesen, belegten darüber hinaus, dass regelmäßige augenärztliche Kontrollen sowie eine möglichst exakte Dokumentation der Augenbefunde von großem Nutzen dafür sind, die Compliance der Patienten zu verbessern und diese zu ermutigen, die Therapie konsequent fortzusetzen^{239–241,244,245}.

Forschungsfragen

Der optimale Zeitpunkt für den Therapiebeginn mit Cysteamin-Augentropfen und die optimale Therapiefrequenz in Relation zum Schweregrad der Hornhautkristallablagerungen sollten untersucht werden.

Die Erforschung weiterer Behandlungsmöglichkeiten für die okuläre Beteiligung bei Cystinose ist weiterhin gerechtfertigt. Dazu gehören auch Bestrebungen, die Therapiefrequenz zu reduzieren oder die lokalen Unverträglichkeiten, die manche Patienten bei bestimmten Augentropfenformulierungen haben, zu reduzieren.

40	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Anwendung von systemischem Cysteamin bei Patienten mit infantiler nephropathischer und juveniler Cystinose, um das lebenslange Risiko von Komplikationen im hinteren Augenabschnitt zu verringern, die zum Verlust des Sehvermögens führen.	A ↑↑
	1. Tsilou ET, Rubin BI, Reed G, Caruso RC, Iwata F, Balog J, et al. Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. <i>Ophthalmology</i> . 2006;113(6):1002-9.	Vision loss / Retinal pigment epithelium (RPE) changes / Visual field loss / Maculopathy: ⊕○○○ Very low
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Die systemische Behandlung mit Cysteamin gilt nur für die nephropathischen Formen der Cystinose. Patienten mit okulärer Cystinose, einer seltenen Untergruppe der Cystinose, benötigen keine systemische Cysteaminbehandlung.

Überlegungen zur Umsetzung

Die systemische Behandlung und das Management von Patienten mit nephropathischer Cystinose fällt weiterhin in den Zuständigkeitsbereich des behandelnden Nephrologen.

Therapieüberwachung

Zur Überwachung und Beurteilung von Augenerkrankungen siehe Tabelle 17. Die Überwachung und Beurteilung von nicht-okulären Erkrankungen bleibt in der Verantwortung des behandelnden Nephrologen.

Hintergrund/Begründung

Hinterer Augenabschnitt: Cysteamin-Augentropfen haben nach Studienlage keinen Einfluss auf den natürlichen Verlauf der Erkrankung des hinteren Augenabschnitts. Daher ist eine systemische Therapie mit Cysteamin erforderlich. Bevor orales, systemisches Cysteamin in

der derzeitigen Dosierung für Patienten mit Cystinose verfügbar war, wurden bereits im Alter von drei Jahren oder jünger Pigmentretinopathien unterschiedlichen Schweregrades beobachtet^{253,254}. Veränderungen in der Ganzfeld-Elektroretinographie (ERG) wurden ab dem 10. Lebensjahr beschrieben. Während die Hornhautbeteiligung zu schwerer Photophobie, ocular surface disease und Fremdkörpergefühl führte, wurde die Erblindung bei jenen Patienten, die das Erwachsenenalter erreichten, der degenerativen Retinopathie zugeschrieben^{13,253}. Seit der Einführung der oralen Cysteamin-Therapie verzögert sich das Auftreten einer das Sehvermögen bedrohenden Netzhautdegeneration bei Cystinose-Patienten^{24,238,255}. Dureau et al.²³⁸ beobachteten unter systemischer Cysteamin-Therapie bei 51,7 % der Patienten Anzeichen einer Retinopathie mit leichter Sehbehinderung. Eine andere Studie konnte eine positive Korrelation von Retinopathie und Zeit, die ein Patient ohne Cysteamin-Therapie verbracht hat, feststellen²⁴.

Ausblick und Forschungsfragen

Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Quantifizierung von Cystinkristallen in der Netz- und Aderhaut einen Parameter darstellen könnte, um die Wirksamkeit des systemischen Cysteamin zu monitoren und um Endorganschäden vorzubeugen²⁵⁶. Weitere prospektive und Querschnittsvalidierungsstudien sind erforderlich.

41	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen Patienten mit Cystinose Cysteamin-Augentropfen mit oder ohne Benzalkoniumchlorid.	0
	1. Iwata F, Kuehl EM, Reed GF, McCain LM, Gahl WA, Kaiser-Kupfer MI. A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. <i>Mol Genet Metab.</i> 1998;64(4):237-42. 2. Labbe A, Baudouin C, Deschenes G, Loirat C, Charbit M, Guest G, et al. A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. <i>Mol Genet Metab.</i> 2014;111(3):314-20. 3. Tsilou ET, Thompson D, Lindblad AS, Reed GF, Rubin B, Gahl W, et al. A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. <i>Br J Ophthalmol.</i> 2003;87(1):28-31.	Adherence / Adverse events: ⊕○○○ Very low
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Überlegungen zum Alter: Aktuell besteht für Cystadrops® eine Zulassung erst ab dem 2. Lebensjahr.

Es gibt keine Altersbeschränkung für die Verschreibung von BAK-freien Cysteamin-Augentropfen.

Therapieüberwachung

Die Therapieüberwachung der verordneten Behandlung beinhaltet die Erfassung von unerwünschten Nebenwirkungen und Beschwerden bei den BAK-haltigen und den konservierungsmittelfreien Augentropfen.

Hintergrund / Begründung

Es gibt keine Daten, die BAK-haltige Augentropfen gegenüber BAK-freien Cysteamin-HCL-Augentropfen zur Behandlung von Patienten mit Cystinose bevorzugen. Anekdotisch betrachtet schienen Cystinose-Patienten am National Institutes of Health (NIH, Bethesda, Maryland, USA), die eine BAK-Empfindlichkeit oder -Allergie aufwiesen und mit BAK-freien Cysteamin-Augentropfen behandelt wurden, ebenso wirksam auf die Behandlung anzusprechen wie Patienten, die BAK-konserviertes Cysteamin erhielten.

Forschungsfragen

Beobachtungsstudien unter Einschluss von Patienten mit BAK-Allergien, denen konservierungsmittelfreie Formulierungen verschrieben werden, im Vergleich zu Patienten, die BAK-haltige Formulierungen erhalten, um Wirksamkeit, Compliance, Patientenerfahrungen und unerwünschte Ereignisse zu bewerten.

Tabelle 17: Ophthalmologisches Vorgehen

Priorisierung	Ophthalmologische und medizinische Anamnese	Augensymptome	Beurteilung des Sehvermögens	Untersuchung des vorderen Augenabschnitts	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts	Beurteilung des Gesichtsfeldes	Elektrodiagnostik
Wesentlich	Bei jedem Besuch	Detaillierte Dokumentation bei jedem Besuch, einschließlich der Nebenwirkungen von Medikamenten am Auge	Verwendung einer altersgerechten Sehschärfenbestimmung	Spaltlampenbiomikroskopie; insbesondere Ausschluss von kristallinen Ablagerungen in Bindehaut, Limbus, Hornhaut, Iris und Linse, einschließlich Fluorescein-Hornhautfärbung; Augeninnendruck	Mindestens einmal jährlich eine Funduskopie in diagnostischer Mydriasis, Ausschluss Papillenödem und Optikopathie; Ausschluss Pigmentretinopathie		
Wünschenswert	Aufzeichnung der Einhaltung der verordneten okulären Medikamente	Einstufung der Photophobie und anderer Augenoberflächensymptome anhand standardisierter Punktesysteme	LogMAR-Visus oder gleichwertig	Spaltlampenfoto zur Beurteilung des Hornhaut-Cystinkristall-Scores. Andere Messungen können OCT des vorderen Augenabschnitts, Densitometrie der Hornhaut oder IVCM* umfassen.	Weitwinkelfundusfotographie. OCT-Papille und Makula	Automatisierte Perimetrie bei Therapiebeginn bzw. sobald der Patient in der Lage ist, diese zuverlässig durchzuführen	

Priorisierung	Ophthalmologische und medizinische Anamnese	Augensymptome	Beurteilung des Sehvermögens	Untersuchung des vorderen Augenabschnitts	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts	Beurteilung des Gesichtsfeldes	Elektrophysiologie
Je nach klinischem Befund oder Symptomen erforderlich			Objektive Refraktion; Kontrastempfindlichkeit; Farbensehen	Äußere Augenbefunde, z. B. Lidrand, Meibomdrüsen-dysfunktion, Lidödeme	Fluoreszein Angiographie oder OCT-Angiographie oder Indocyaningrün-Angiographie bei V.a. subretinale oder choroidale Neovaskularisationen oder retinale Ischämien	Jährliche Wiederholung der automatischen Perimetrie bei Anzeichen von Retinopathie oder wenn eine Pathologie des Sehnervs vorliegt	Bei Verdacht oder anderen Anzeichen einer Retinopathie

*IVCM: in vivo confokale Mikroskopie

24. Integrierte Versorgung

Die Seltenheit der nephropathischen Cystinose, ihre systemische Krankheitsmanifestation und der progrediente Verlauf stellen Fachleute, Patienten und ihre Familien häufig vor Herausforderungen bei der Versorgung^{51,107,219,257,258}. Die Verantwortung für das Gesundheits- und Krankheitsmanagement ist eine zentrale Belastung für Betroffene mit nephropathischer Cystinose oder ihre Betreuungs- oder Bezugspersonen (z.B. Eltern).

Insbesondere bei einer Multiorganerkrankung wie der nephropathischen Cystinose müssen mehrere Fachrichtungen und Berufsgruppen in die medizinische Versorgung, Diagnostik, Behandlung und Überwachung (Monitoring) der Erkrankung einbezogen werden, um die Auswirkungen der Erkrankung zu verbessern^{98,175,219,259}. Da unterschiedliche Organsysteme in komplexer Weise betroffen sind, ist der Einbezug mehrerer medizinischer Fachrichtungen für die Versorgung und Begleitung der Erkrankung erforderlich. Dies ermöglicht eine umfassende Versorgung, eine Optimierung von Behandlungsstrategien sowie die Berücksichtigung der kollektiven Kompetenzen der beteiligten Fachkräfte, um die klinischen Ergebnisse zu verbessern und um zu vermeiden, dass selten beteiligte Organe (z.B. Lungen, Muskeln) oder notwendige weiterführende Unterstützung (z.B. psychosoziale Hilfen oder Teilhabe und Bildung) übersehen werden, während die häufig beteiligten Organe (Nieren, Augen usw.) versorgt werden.

Unter integrierter Versorgung wird ein Versorgungsmodell verstanden, das eine umfassende multidisziplinäre koordinierte Versorgung beinhaltet.

42	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen für Patienten mit nephropathischer Cystinose, unabhängig vom Alter, eine integrierte Versorgung unter Einbezug relevanter, von einem Spezialisten im Bereich nephropathische Cystinose organisierter Fachgebiete gegenüber nicht-integrierten Versorgungsmodellen zu bevorzugen.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Hintergrund/Begründung

Die nephropathische Cystinose ist eine sehr seltene, komplexe Multiorganerkrankung, bei der mehrere Organe, Systeme und Gewebe in verschiedenen Altersstufen betroffen sind. Dies kann zu unterschiedlichen diagnostischen und therapeutischen Anforderungen führen.

Patienten mit nephropathischer Cystinose im Kindesalter werden in erster Linie im Bereich der pädiatrischen Nephrologie und später von Nephrologen für Erwachsene betreut, da die Niere das erste Organ ist, das schwer betroffen ist. Aufgrund der Seltenheit und Komplexität der Krankheit sind die anderen Organe, die außer den Nieren betroffen sind, oft nicht bekannt und werden bei Diagnose und Behandlung nicht ausreichend berücksichtigt. Die Patienten und/oder Betreuungs- oder Bezugspersonen (z.B. Eltern) sind oft besser über ihre Erkrankung informiert als der behandelnde Arzt / die behandelnde Ärztin, was zu Unzufriedenheit und Unsicherheit führen kann.

Obwohl es keine Belege für den Nutzen integrierter Versorgungsmodelle für Menschen mit nephropathischer Cystinose gibt, deuten Studien auf positive Auswirkungen in Bezug auf Behandlungsergebnisse (z. B. Lebensqualität) und Kosten hin (Dokument zur integrierten Versorgung – Aktionsdaten und Strategien für seltene Krankheiten (<https://www.rd-action.eu/wp-content/uploads/2018/09/INTEGRATED-CARE.pdf>)). Gleichzeitig scheint die integrierte Versorgung keine negativen Auswirkungen oder unerwünschten Nebeneffekte zu haben^{260–262}. Darüber hinaus ermöglicht die integrierte Versorgung die Generierung von Expertenwissen für die Erkrankung, deren langfristiger Verlauf noch nicht geklärt ist, das für die Langzeitversorgung dringend benötigt wird²⁶³.

Die Fortschritte bei der Behandlung von nephropathischer Cystinose führen zu einer wachsenden Population von Jugendlichen und Erwachsenen mit nephropathischer Cystinose²¹⁹. Bei der Versorgung von nephropathischer Cystinose sollten daher altersspezifische Aspekte bedacht werden: Bei Kindern sind die Betreuungs- oder Bezugspersonen (z.B. Eltern) die Ansprechpersonen und tragen die Verantwortung für ihre Kinder. Die Transition von der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin führt häufig zu Herausforderungen und ist u.a. auch aufgrund (entwicklungs-)psychologischer Aspekte eine vulnerable Phase²⁶⁴. Hinzu kommt das Fortschreiten der Erkrankung (v.a. Nieren- und Nebennierenbeteiligung), was ein individuelles Vorgehen, sorgfältiges Management und Koordination erfordert. Auch in der Erwachsenenmedizin ist eine integrierte / koordinierte Versorgung aufgrund des Krankheitsverlaufs und der systemischen Beteiligung von großer Bedeutung¹⁶².

Die Frequenz des Erkrankungsmonitorings durch ein multidisziplinäres Team sollte von der Verfügbarkeit, dem Gesundheitssystem, dem Gesundheitszustand und den Risikofaktoren der betroffenen Personen abhängen. Strukturierte Daten sollten in internationalen Registern erfasst werden, um die (langfristigen) Behandlungsergebnisse zu verbessern. Die Daten sollten zwischen den verschiedenen Gesundheitssystemen harmonisiert werden.

Ausblick / Forschungsfragen

Neben den Behandlungsergebnissen sollte sich die Forschung auch auf die Patientenperspektive in Bezug auf die Bedürfnisse und patientenzentrierte Ergebnisse (z.B. Lebensqualität, Teilhabe, psychisches Befinden) konzentrieren.

Um die Wirksamkeit der integrierten Versorgung auf der Ergebnis- und Kostenebene zu bewerten, sollten Daten in internationalen Registern gesammelt und Vergleiche zwischen verschiedenen Gesundheitssystemen durchgeführt werden.

Psychosoziale Unterstützung

Cystinose ist eine seltene Erkrankung mit erheblichen körperlichen Symptomen und komplexem Behandlungsbedarf^{5,11,107,265,266}. Neben den physischen Manifestationen rücken zunehmend die psychosozialen Auswirkungen in den Fokus der Forschung^{257,267,268}. Studien belegen eine signifikant niedrigere gesundheitsbezogene Lebensqualität („Health-Related Quality of Life“, HRQOL) bei Patienten mit Cystinose im Vergleich zur Normalbevölkerung, insbesondere im emotionalen Wohlbefinden und der sozialen Funktionsfähigkeit^{219,267,269,270}. Spezifische psychosoziale Herausforderungen umfassen u. a. Isolation, Stigmatisierung und Unsicherheit bezüglich der Zukunft^{271–273}.

Faktoren wie Alter, Geschlecht, Schweregrad der Erkrankung und soziales Umfeld beeinflussen die HRQOL von Patienten mit seltenen Erkrankungen und ihren Familien^{274,275}. Unterstützende Maßnahmen sollten daher altersgerecht sein und Interventionen zur Angstreduktion sowie zur Förderung der psychologischen Widerstandsfähigkeit beinhalten²⁷⁵.

Eine frühzeitige, individuell angepasste, psychosoziale Unterstützung ist entscheidend, um die HRQOL zu verbessern und Belastungen zu reduzieren²⁷⁶. Weitere Forschung ist erforderlich, um die spezifischen Auswirkungen von Cystinose auf die HRQOL und das psychosoziale Wohlbefinden besser zu verstehen und evidenzbasierte Interventionen zu entwickeln.

43	Evidenzbasierte Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Implementierung einer psychosozialen Bedarfserhebung sowie einer bedarfsorientierten psychosozialen Unterstützung für Cystinose-Patienten unabhängig vom Alter; darüber hinaus sollte diese Unterstützung auch für die Betreuungspersonen und Geschwister von Kindern mit Cystinose gewährleistet sein, um die Versorgungssituation, Teilhabe und psychische Gesundheit der betroffenen Patienten und ihrer Familien zu verbessern.	A ↑↑
	Anmerkung: Spezifische Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten, die nicht nur medizinische, sondern auch psychosoziale, familienzentrierte Betreuung in interdisziplinären Zentren zur Diagnose und Behandlung der Cystinose beinhalten, können die Versorgungssituation und gesundheitsbezogene Lebensqualität für betroffene Patienten und Familien erheblich verbessern.	

1. Dawson S, Girling CJ, Cowap L, Clark-Carter D. Psychological interventions for improving adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2023;3:CD013766.

QoL / Incidence or severity of psychosocial disorders assessed with: Anxiety:

⊕⊕⊕○
Moderate

Adherence:

⊕⊕⊕⊕
High

Konsensstärke: starker Konsens

Überlegungen zur Implementierung

Die Implementierung psychosozialer Unterstützung für Patienten mit Cystinose und deren Familien steht vor großen Herausforderungen, insbesondere in Deutschland, wo die Versorgung stark fragmentiert ist²⁷⁷. Aktuelle Studien betonen die Notwendigkeit eines multidisziplinären Managements, das verschiedene Gesundheitsdienstleister und Experten einbezieht, um den komplexen Bedürfnissen von Patienten mit seltenen Erkrankungen gerecht zu werden^{219,278}. Ein koordiniertes Versorgungssystem, das psychosoziale Unterstützung systematisch integriert, ist entscheidend für die HRQOL der Betroffenen und ihrer Familien²⁷⁹. Die kontinuierliche Bereitstellung von Informationen zur psychosozialen Unterstützung sowie der Ausbau von niedrighschwelligen Angeboten und der Kontakt zu Patientenorganisationen könnte diese Lücke schließen²⁸⁰. Zudem zeigen internationale Erfahrungen, dass eine stärkere Vernetzung zwischen den verschiedenen Gesundheitseinrichtungen und Finanzierungsagenturen unerlässlich ist, um die Versorgung in einem fragmentierten System wie dem deutschen nachhaltig zu verbessern²⁸¹.

Überlegungen zu Untergruppen

Seltene Erkrankungen stellen für Betroffene und ihre Angehörigen eine erhebliche Herausforderung dar, die zu bedeutenden physischen und psychischen Belastungen führen kann^{219,267,268,275,282–284}. Eine ganzheitliche und familienorientierte Betreuung und Versorgung, die auf die Bedürfnisse aller Beteiligten zugeschnitten ist, kann bei der Bewältigung dieser Herausforderungen unterstützen und gute Beziehungen fördern.

Ein kritischer Punkt in der Versorgung von Patienten mit seltenen Erkrankungen ist der Übergang von der Kinder- und Jugendmedizin in die Erwachsenenmedizin. Dieser Übergang muss sorgfältig geplant werden, um sowohl den medizinischen Fortschritt als auch die psychosozialen Bedürfnisse der Patienten und ihrer Familien zu berücksichtigen. Eine kontinuierliche und angepasste Betreuung ist entscheidend, um Behandlungslücken zu vermeiden, die den Krankheitsverlauf negativ beeinflussen könnten^{285,286}. Jugendliche und

junge Erwachsene mit Cystinose benötigen in dieser Phase möglicherweise intensivere Unterstützung.

Sozial benachteiligte Familien stehen vor zusätzlichen Herausforderungen beim Zugang zu psychosozialen Angeboten. Informationsdefizite, finanzielle Engpässe und Schwierigkeiten mit Krankenversicherungen und Erstattungen können den Zugang erschweren^{275,287–289}. Es ist daher von großer Bedeutung, diesen Familien gezielte Unterstützung anzubieten und den Zugang z. B. durch niedrigschwellige Angebote zu erleichtern.

Die Forschung unterstreicht die Wichtigkeit einer frühzeitigen, individuell angepassten, psychosozialen Unterstützung. Diese ist entscheidend, um die HRQOL von Patienten mit seltenen Erkrankungen und ihren Familien zu verbessern und die Belastungen zu reduzieren^{276,290}. Dabei sollten sozial benachteiligte Gruppen besondere Berücksichtigung finden, um eine umfassende und gerechte Versorgung sicherzustellen.

Hintergrund/Begründung

Die psychosozialen Bedürfnisse von Cystinose-Patienten und ihren Familien sind komplex und bisher wenig erforscht. Konkret fehlt es u. a. an gezielten Patient-Reported Outcome Measures (PROMs) zur Bewertung krankheitsspezifischer Beeinträchtigungen aus Sicht der Patienten und ihrer Familien²⁶⁸ sowie an gezielten Interventionen zur Unterstützung dieser Gruppen. Während positive Auswirkungen psychosozialer Unterstützung bei anderen Erkrankungen wie Mukoviszidose nachgewiesen wurden²⁹⁰, fehlen Belege für Patienten mit Cystinose.

Die bestehende Versorgungslücke wird durch mehrere Faktoren verstärkt. Zum einen sind behandelnde Experten oft nicht mit den spezifischen psychosozialen Herausforderungen vertraut, denen sich Cystinose-Betroffene und ihre Familien gegenübersehen. Zum anderen wird der Zugang zu psychosozialer Unterstützung häufig durch sozioökonomische Faktoren, Sprachbarrieren und die begrenzte Verfügbarkeit von Unterstützungsangeboten erschwert^{289,291}.

Studien zeigen, dass Kinder und Jugendliche mit seltenen Erkrankungen im Vergleich zur Norm eine geringere psychische Gesundheit und höhere Raten von Depression, Angststörungen und Verhaltensproblemen aufweisen^{219,267,268,275}. Die Belastung, die mit der Bewältigung einer chronischen Erkrankung wie Cystinose einhergeht, gepaart mit Unsicherheiten über die Zukunft und der Abhängigkeit von medizinischen Interventionen, trägt wesentlich zu diesen psychologischen Herausforderungen bei. Eine gezielte, patienten- und familienorientierte Versorgung, die diese spezifischen Bedürfnisse adressiert, ist daher dringend erforderlich.

25. Transition

Viele pädiatrische Patienten erhalten die Diagnose einer Cystinose bereits in den ersten Lebensmonaten, was zu einer engen Bindung an das pädiatrische Behandlungsteam führt.

Der Übergang in die Erwachsenenversorgung bietet einerseits die Möglichkeit, mehr Unabhängigkeit zu erlangen, löst andererseits Ängste bei den Patienten und ihren Familien in Bezug auf den Übergangsprozess aus. Eine sorgfältige Koordination der Transition ist unerlässlich, da sonst das Risiko besteht, dass die Patienten nicht adäquat in die Erwachsenenversorgung integriert werden, was ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Langzeitverlauf mit sich bringt.

Für seltene Erkrankungen wie die Cystinose steht in der Erwachsenenmedizin häufig nur eine begrenzte Anzahl an spezialisierten Fachärzten zur Verfügung. Bei der Cystinose bestehen besondere Herausforderungen bei der Adhärenz bezüglich der medikamentösen Therapie^{257,292}, was sich in negativen Auswirkungen auf das Nierentransplantatüberleben^{70,93} zeigt.

44	Expertenkonsens Empfehlung	Empfehlungsgrad
	Wir empfehlen die Einrichtung von Transitionsprogrammen für Adoleszente mit Cystinose. Insbesondere Schulungen, gemeinsame Visiten mit Ärzten aus Pädiatrie und Innerer Medizin, erweiterte oder multidisziplinäre Ambulanztermine, Förderung der Gesundheitskompetenz, Terminvereinbarungsunterstützung, Evaluation von psychosozialen Stressoren und Auffälligkeiten sowie der Einsatz von technischen Hilfsmitteln (Webseiten, Apps, Kurznachrichten) werden empfohlen.	↑↑ / EK
	Expertenkonsens	
	Konsensstärke: starker Konsens	

Überlegungen zu Untergruppen

Es besteht ein Unterschied bezüglich des Alters bei Beginn des Transitionsprogramms und ob der Patient nierentransplantiert ist oder nicht. Es besteht ein erhöhtes Risiko für einen Transplantatverlust während der Transitionsperiode^{293–295}. Es ist naheliegend, dass Patienten mit großen psychosozialen Problemen vor dem Transfer intensivere Interventionen benötigen.

Implementierung und Therapieüberwachung

Die Implementierung einer strukturierten Transition hängt sehr von lokalen Faktoren und dem nationalen Gesundheitssystem ab. Insbesondere muss die Finanzierung der Elemente einer Transition im Gesundheitssystem etabliert werden. Transitionsprogramme wie z.B. “Ready, Steady, Go” (Vereinigtes Königreich) weisen viele Materialien für das Monitoring und die Evaluation der Transition aus und sind in vielen Sprachen erhältlich²⁹².

Hintergrund/Begründung

Es wurden bereits Leitlinien zur Transition von Patienten mit Nieren- oder anderen seltenen Erkrankungen publiziert^{286,296}. Es besteht aber nur eine sehr geringe Evidenz dafür, dass sich ein guter Transitionsprozess positiv auf die Nierentransplantatfunktion auswirkt, weil adäquate Studien fehlen. Es konnte aber bei anderen Erkrankungen gezeigt werden, dass Schulungsprogramme, gemeinsame Visiten von Kinder- und Erwachsenenärzten und multidisziplinäre ambulante Termine einen positiven Effekt zeigen^{296,297}. Wenn nur randomisierte Studien betrachtet werden, können keine sicher positiven Effekte auf den somatischen Verlauf gezeigt werden^{296,298}. In einem publizierten Review bezüglich Transitionsinterventionen bei anderen chronischen Erkrankungen wurde aber mit einem niedrigen Evidenzgrad gezeigt, dass Interventionen wie Gesundheitsbildung, Assistenz bei der Terminvereinbarung und technische Elemente (Webseiten, Apps, Textnachrichten) die Transition verbessern können.

26. Wichtige Forschungsfragen

Für die Erstellung der Leitlinie wurden gemeinsam mit der Leitliniengruppe 31 klinisch relevante Forschungsfragen nach dem PICO (Population, Intervention, Comparison, Outcome) Format formuliert. Diese Key Questions (KQs) sind nach Themengebiet im Folgenden aufgeführt:

Diagnostik

KQ 1: What is the diagnostic accuracy of elevated cystine detection in pure granulocytes compared to elevated cystine detection in mixed leukocytes to diagnose cystinosis in infants, children, adolescents and adults?

Non-PICO: In which individuals should infantile nephropathic, juvenile, and ocular cystinosis be suspected?

Non-PICO: How should the diagnosis of cystinosis be established?

Neugeborenen-Screening

KQ2: What is the effectiveness and safety of newborn screening for cystinosis compared to no screening or targeted screening of index cases on health outcomes?

KQ3: What is the diagnostic accuracy of glycosuria test compared to genetic testing in diagnosing infants up to 3 months with cystinosis?

Cysteamin-Therapie

KQ4: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care in patients with confirmed cystinosis?

KQ4a: Are there differences by age, starting age, dosage per age and body weight, dosage, dosage regimes, maximum dosage, frequency of administration, type of cystinosis, pre-/post transplantation (when to stop/resume)?

KQ5: What is the effectiveness and safety of delayed-release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy in patients with confirmed cystinosis?

KQ5a: Do these effects differ by age, frequency of administration, dietary recommendation for administering?

Non-PICO: How should Cysteamine treatment be adapted in patients on dialysis?

Nierenerkrankung (FANCONI-Syndrom)

KQ6: What is the effectiveness and safety of electrolytes vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis?

KQ6a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode, age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ7: What is the effectiveness and safety of alkali vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis and alkali deficiency?

KQ7a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode (e.g. vitamin D by mouth or tube), age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ8: What is the effectiveness and safety of Vitamin D vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis?

KQ8a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode (e.g. vitamin D by mouth or tube), age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ9: What is the effectiveness and safety of indomethacine therapy vs no indomethacine therapy on consequences of Fanconi syndrome in patients with cystinosis?

KQ9a: Are there differences regarding differences by age, until which age, dosage, combined administration of PPI and indomethacine, type of indomethacine – enteric coated

KQ10: What is the effectiveness and safety of thiazide therapy plus bicarbonate/citrate compared with bicarbonate/citrate for treating metabolic acidosis in patients with cystinosis?

KQ10a: Are there difference by population characteristic (severe acidosis), CKD stage?

KQ11: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (Angiotensin Converting Enzyme [ACE]-inhibitor/Angiotensin receptor blockers [ARB]) in patients with cystinosis compared to no intervention in terms of renal function?

KQ12: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) combined with indomethacine (other prostaglandin inhibitors) in patients with cystinosis compared to no intervention, RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) alone or indomethacine alone in terms of renal function?

KQ12a: Are there differences by age, CKD stage, age at initial treatment?

Non-PICO: What should Follow-up of kidney function, Fanconi Syndrome and nutritional status look like in patients with nephropathic cystinosis?

Nierentransplantation

KQ13: What is the effectiveness and safety of surgical/pharmacological nephrectomy vs. no nephrectomy in patients with cystinosis undergoing kidney transplantation?

KQ13a: Are there differences by age group, primary vs. second and subsequent transplant, timing of transplantation/nephrectomy, polyuria severity, preemptive transplantation?

Non-PICO: What should treatment of end stage kidney failure look like?

KnochenbeteiligungKQ14: What is the effectiveness and safety of phosphate and treatment with active vitamin D compared to phosphate alone in patients with cystinosis and Fanconi-syndrome on risk of hyperparathyroidism and persistent rickets/osteomalacia?

KQ14a: Are there differences according to age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management?

KQ15: What is the effectiveness and safety of calcium supplementation compared to no calcium in patients with Fanconi-syndrome on risk of hyperparathyroidism, and persistent rickets/osteomalacia?

KQ15a: Are there differences according to age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management?

KQ16: Does early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment affect growth impairment and risk of neurological symptoms in infants, children, and adolescents with cystinosis?

Non-PICO: How should patients with cystinosis be assessed and monitored for CMBD?

Non-PICO: How should patients with cystinosis be treated for cystinosis metabolic bone disease (CMBD)?

Endokrinologische Beteiligung

KQ17: What is the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy compared to no testosterone replacement therapy on health outcomes in adolescent and adult males with endocrine deficits (i.e. hypogonadism) and low testosterone levels?

KQ17a: Are there differences in patients with hypergonadotropic hypogonadism compared to patients without?

KQ18: Does cystinosis with CKD compared to CKD and no cystinosis affect maternal and child health in pregnant women?

KQ19: Does cysteamine therapy in pregnancy compared to no cysteamine therapy affect maternal and child health in women with cystinosis?

Non-PICO: Should cysteamine stopped during breastfeeding? Is using cysteamine during breastfeeding harmful for the baby?

Non-PICO: When and how should fertility issues be addressed in males with nephropathic cystinosis?

Non-PICO: How should pancreas involvement be managed in patients with cystinosis?

Non-PICO: How should thyroid involvement in patients with nephropathic cystinosis be diagnosed and treated?

Gastrointestinale Beteiligung

KQ20: What is the effectiveness and safety of additional PPI (proton pump inhibitors) to cysteamine therapy compared to cysteamine therapy alone on health outcomes/ adverse events in patients with cystinosis?

KQ20a: Are there differences by age, presence gastric acid hypersecretion or acid reflux yes/no?

Non-PICO: How should malnutrition be treated in cystinosis patients (children, adolescents, adults)?

Non-PICO: What is the recommended amount of nutrients, vitamins, trace elements in the diet of infants, children, adolescents and adults with cystinosis at different stages of the disease (infancy with severe Fanconi syndrome, advanced CKD, or kidney replacement therapy)?

Non-PICO: How should chronic diarrhea be treated in cystinosis patients (children, adolescents, adults)?

Muskelbeteiligung

KQ21: What is the effectiveness and safety of L- carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation compared to no supplementation on muscle function in patients with cystinosis?

KQ21a: Are there differences by age groups, dosage?

KQ22: What is the effectiveness and safety of preventive physiotherapy (i.e. strength training) compared to no physiotherapy on muscle function in patients with cystinosis?

KQ22a: Are there difference by age?

Non-PICO: How should generalized myopathy be diagnosed and managed in patients with cystinosis?

Neurologische Beteiligung

KQ23: What is the effectiveness and safety of early imaging or psychological or senso-motoric testing compared to no intervention on health outcome of patient s with cystinosis?

KQ24: What is the effectiveness and safety of occupational therapy, educational interventions, behavioural interventions or psychotherapy) compared to no interventions on neurological outcomes in patients with cystinosis?

KQ24a: Are there difference by age, cognitive function?

Augenbeteiligung

KQ25: What is the effectiveness and safety of combined treatment of cysteamine with concomitant cysteamine eye drops compared to systemic cysteamine treatment alone on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

KQ25a: Are there differences by age, start of treatment, type of eye drops (Cystadrops, Cystern, made-up drops), dosage, frequency of administration?

KQ26: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

KQ26a: Are there differences by age, start of treatment, type of eye drops, dosage, frequency of administration?

KQ27: What is the adherence and safety of cysteamine eye drops with benzalkonium chloride compared to cysteamine eye drops without benzalkonium chloride on adverse events in patients with lifelong need for eye therapy?

KQ27a: Are there differences by age?

KQ28: What is the accuracy, reliability, repeatability of Optical Coherence Tomography (OCT) or corneal densitometry or slit lamp photography compared to in vivo confocal microscopy (IVCM) to monitor corneal cystine crystals in patients with cystinosis?

Interdisziplinäre Betreuung

KQ29: What is the effectiveness and safety of integrated care compared to standard care on health outcomes and adherence in patients with rare multi-organ disease?

KQ29a: Are there difference by age?

Non-PICO: Cystinosis is a chronic multi-organ disease that affects almost every organ. In order to address the organ involvement, it requires the involvement of various specialties. Question: how should patients with cystinosis be followed during the source of the disease

Transition

KQ30: What is the effectiveness and safety of interventions built on a transition of care model compared to other or no interventions on adherence and psychosocial outcomes in adolescence with rare multi-organ disease and their parents/legal guardians?

KQ30a: Are there difference by age at start of program, pre-/post—kidney transplantation?

Psychosoziales Wohlbefinden

KQ31: What is the efficacy and safety of interventions for psychosocial support compared to no psychosocial support to improve psychosocial well-being in patients with rare multi-organ diseases and caregivers?

KQ31a: Are there differences by age, start of intervention, type and mode of intervention?

27. Methodische Informationen zu dieser Leitlinie

27.1. Methodische Grundlagen

Die Methodik zur Erstellung dieser Leitlinie richtet sich nach dem AWMF-Regelwerk (Version 2.0 vom 26.11.2020)

Quelle: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 2. Auflage 2020. [Downloads | Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. \(awmf.org\)](https://www.awmf.org/Downloads/Arbeitsgemeinschaft%20der%20Wissenschaftlichen%20Medizinischen%20Fachgesellschaften%20e.V.%20(awmf.org))

Die Entwicklung erfolgte in folgenden Schritten:

- Zusammenstellung einer Leitliniengruppe mit Vertretern relevanter Fachgesellschaften und Berufsverbänden sowie Experten und Patientenvertretern.
- Entwicklung von Forschungsfragen nach dem PICO-Schema für evidenzbasierte Empfehlungen und Zusammenstellung von Inhalten für konsensusbasierte Empfehlungen.
- Entwicklung eines Protokolls, systematische Literaturrecherche, Auswahl, Extraktion und Bewertung relevanter Studien.
- Bewertung des Vertrauens in die Evidenz und Erstellung von EtD (Evidence-to-Decision)-Tabellen zur Unterstützung der strukturierten und transparenten Entscheidungsfindung.
- Formulierung von Empfehlungen sowie Empfehlungsgraden.
- Konsentierung und Graduierung der Empfehlungen durch die Leitliniengruppe.

27.2. Systematische Recherche und Auswahl der Evidenz

Zur Beantwortung der PICO-Fragen wurde ein Protokoll erstellt und vorab auf der Forschungsplattform Open Science Framework registriert (<https://osf.io/rb6py/>). Wir entwickelten zu jeder PICO-Frage vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien.

Wir führten eine systematische Literatursuche nach relevanten Studien durch. Die systematische Literatursuche erfolgte in einem iterativen Prozess. Zunächst durchsuchte eine erfahrene Informationsspezialistin die elektronischen Datenbanken Ovid, MEDLINE, Embase.com (Elsevier), die Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library (Wiley), CINAHL (Ebsco), Dissertations & Theses Global (ProQuest) und BASE (<https://www.base-search.net>) nach relevanten Studien, die bis zum 25. April 2023 veröffentlicht wurden. Weiter wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov und WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://trialsearch.who.int/>) nach nichtpublizierten Studien durchsucht.

Am 3. Juli 2023 erfolgte eine weitere Suche nach Leitlinien und systematischen Reviews für Fragestellungen, die durch die erste Suche nicht abgedeckt waren. Es wurden die Datenbanken Ovid MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library/Wiley), Epistemonikos.org, TRIP (tripdatabase.com/), AWMF Leitlinien-Register (<https://register.awmf.org/>), Guidelines International Network (GIN) Library (guidelines.ebmportal.com) und NCBI Bookshelf (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) durchsucht. Am 10. Juli 2023 erfolgte eine Suche nach Studien zu spezifischen Fragestellungen zu Augentropfen und dem Fanconi-Syndrom in Ovid MEDLINE(R), Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) und Epistemonikos.org. Außerdem baten wir die Experten der Leitliniengruppe, relevante Studien zur Verfügung zu stellen und wir sichteten Referenzlisten dieser Studien.

Die Studienauswahl erfolgte unabhängig von zwei Personen auf Abstract- und Volltextebene anhand von á priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation einer/eines dritten Gutachters aus dem Team beigelegt. Das Literaturscreening wurde mit der systematischen Review-Software DistillerSR durchgeführt, und alle Datensätze wurden mit Endnote® nachverfolgt.

Bei der Einbeziehung von Studiendesigns wurde ein gestaffelter Ansatz verfolgt. Bei der Auswahl der Studien wurden sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studiendesigns berücksichtigt. Wenn wir jedoch mindestens eine Studie mit einem kontrollierten Studiendesign für eine KQ identifizieren konnten, berücksichtigten wir keine unkontrollierten Studiendesigns wie Fallserien und Fallstudien für diese KQ. Um eine klare Vergleichbarkeit zu gewährleisten, kategorisierten wir die Designs der eingeschlossenen Studien nach der Klassifizierung der US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ).

Bei Studien, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, wurden die Studienmerkmale der Studienpopulationen (Land, Setting, Alter, Geschlecht), das Studiendesign, die Interventionen, die Vergleichsgruppen und die relevanten Ergebnisse (Definition der Ergebnisse, Rohzahlen und in der Publikation angegebener Effektschätzer) in vordefinierten Extraktionsformularen erfasst. Eine Person extrahierte die relevanten Daten aus jedem eingeschlossenen Artikel. Ein zweites Teammitglied überprüfte alle Datenextraktionen auf Vollständigkeit und Genauigkeit.

Für die Bewertung des Biasrisikos der inkludierten Studien verwendeten wir Studiendesign-spezifische Instrumente. Die kritische Bewertung wurde unabhängig von jeweils zwei Gutachtern (IS, AD, AG) des Teams vorgenommen. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation einer/eines dritten Gutachters aus dem Team gelöst.

Wir fassten die Daten narrativ zusammen und strukturierten die Synthese nach Vergleichen und Endpunkten. Wir entwickelten eine Evidence map um die Evidenz pro PICO-Frage darzustellen.

Eine ausführliche Beschreibung zur Literaturrecherche, Studienauswahl und Datenaufbereitung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie.

27.3. Kritische Bewertung der Evidenz

Wir bewerteten das Vertrauen in die Evidenz (COE) nach der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)- Methode (Balshem et al., 2011) und verwendeten dazu das Online-Tool GRADEpro (<https://www.grade-pro.org/>). GRADE-Bewertung berücksichtigt fünf Domänen zur Einschätzung der Evidenz, darunter:

- Bias-Risiko

- Ungenauigkeit (wenn die 95 %-Konfidenzintervalle breit sind und/oder nahe am Nulleffekt um den Punktschätzer herum liegen oder die Evidenz aus nur wenigen Studien mit einer geringen Anzahl von Teilnehmern abgeleitet wurde)
- Inkonsistenz (d. h. Unterschiede in den Effektschätzungen zwischen Studien, die denselben Vergleich untersucht haben)
- Indirektheit (d. h. Unterschiede bei den Patientenmerkmalen, unterschiedliche [Co-]Interventionen, unterschiedliches Ausmaß, in dem die interessierende Intervention optimal durchgeführt wird, unterschiedliche Vergleichsgruppe und Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse)
- Publikationsbias

Diese Domänen werden berücksichtigt, um das Vertrauen in die Evidenz für jeden Endpunkt zu bewerten. Für jeden dieser Domänen stuften wir das Vertrauen in die Evidenz bei schwerwiegenden Bedenken um eine Stufe und bei sehr schwerwiegenden Bedenken um zwei Stufen (bei Ungenauigkeit bis zu drei Stufen) herab, was zu einer Gesamtbewertung von hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig für jeden bewerteten Endpunkt führte. Die Leitliniengruppe reihte die Endpunkte pro PICO-Frage nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung – 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Entsprechend den Ergebnissen des Rankings der Endpunkte wurden nur Endpunkte, die von den Entscheidungsträger als kritisch (7-9) oder äußerst wichtig (4-6) eingestuft wurden (max. 7 bzw. 8, wenn unerwünschte Ereignisse nicht unter den 7 wichtigsten waren), für die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz berücksichtigt.

Die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz wurde von einer Gutachterin durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte alle Entscheidungen auf Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit. Wir erstellten Evidenztabellen mit Erklärungen zur Bewertung des Vertrauens in die Evidenz. Diese Evidenztabellen wurden in EtD-Tabellen integriert und diese der Leitliniengruppe zur Unterstützung eines strukturierten und transparenten Entscheidungsprozesses vorgelegt. Die Evidenztabellen sind im Anhang des zur Leitlinie dazugehörigen Leitlinienreports aufgeführt.

27.4. Strukturierte Konsensfindung

Die strukturierte Konsensusfindung erfolgte im Rahmen einer strukturierten Konsenskonferenz unter neutraler Moderation, bei der die vorab in den Arbeitsgruppen erarbeiteten Empfehlungsvorschläge diskutiert und abgestimmt, der Empfehlungsgrad festgelegt und die Konsensstärke gemessen wurde. Empfehlungen, die nicht in den Konsensuskonferenzen abschließend abgestimmt werden konnten, wurden anschließend schriftlich abgestimmt. Die Abstimmung erfolgte nach der Regel „Ein Experte = eine Stimme“.

Eine ausführliche Beschreibung der strukturierten Konsensusfindung finden Sie im Leitlinienreport dieser Leitlinie. Eine ausführliche Übersicht darüber welche Experten an welchem Tag der Konsensuskonferenz teilgenommen haben und welche Experten über welche Empfehlungen abgestimmt haben ist im Leitliniensekretariat hinterlegt.

28. Verwendete Abkürzungen

ACE	Angiotensin Converting Enzyme
ALP	alkalische Phosphatase
ARB	Angiotensin Rezeptor-Blocker
ARFID	Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BAK	Benzalkoniumchlorid
BAP	Knochenspezifische Phosphatase
BMI	Body Mass Index
CAKUT	congenital anomalies of the kidney and urinary tract
CCCS	cornealer Cystinkristall-Score
CIAF	Composite Index of Anthropometric Failure
CKD	Chronic Kidney Disease
CKD-MBD	Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder
CMBD	Cystinosis Metabolic Bone Disease
cMRT	Craniale Magnetresonanztomographie
COE	Vertrauen in die Evidenz
CT	Computertomografie
CTNS-Gen	Cystinosis, Lysosomal Cystine Transporter
DEXA	Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie
DMS	Dimethylsulfid
DR	delayed-release / verzögerte Freisetzung
EAT-10	Eating Assessment TOOL
EK	Expertenkonsens
EMA	Europäische Arzneimittel-Agentur
ERG	Elektroretinographie
EtD-Tabellen	Evidence-to-Decision-Tabellen
Fanconi-Syndrom	De-Toni-Debré-Fanconi-Syndrom
FDA	U.S. Food and Drug Administration
FEES	Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs
FGF23	Fibroblast Growth Factor 23
FSH	follikelstimulierendes Hormon
(e)GFR	(geschätzte) glomeruläre Filtrationsrate

GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HbA1c	Hämoglobin A1c
HR	Hazard Ratio
HRQOL	Health-Related Quality of Life
INC	Infantile Nephropathische Cystinose
IR	Immediate-Release / sofortige Freisetzung
IVCM	in-vivo konfokale Mikroskopie
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KQs	Key Questions
LH	luteinisierendes Hormon
mTESE	Mikroskopie-gestützte testikuläre Spermienextraktion
MUST	Malnutrition Universal Screening Tool
NBS	Neugeborenen-Screening
NSAIDs	nicht-steroidale anti-inflammatorische Medikamenten
(AS-)OCT	(anterior segment) Kohärenztomographie
OMIM	Online Mendelian Inheritance in Man
PEG-Sonde	Perkutane endoskopische Gastrostomie Sonde
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PID	Präimplantationsdiagnostik
PPI	Protonenpumpeninhibitor
pQCT	periphere quantitativer Computertomographie
PTDM	Posttransplantationsbedingter Diabetes mellitus
PTH	Parathormon
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RAASi	RAAS-Inhibitor / RAAS-Hemmer
RaDiCo	Rare Disease Cohorts
rhGH	rekombinantes Wachstumshormon
(PG-)SGA	(Patient-Generated) Subjective Global Assessment
SGLT2	Sodium-Glukose-Cotransporter-2
SSQ	Sydney Swallow Questionnaire
TLC	Dünnschichtchromatographie
VFS	Videofluoroskopie des Schluckaktes
VUS	Varianten unklarer Signifikanz
WHO	World Health Organization

XLH	X-chromosomale Hypophosphatämie
ZNS	Zentralnervensystem

29. Erwähnte AWMF-Leitlinien

Erwähnte AWMF-Leitlinien	AWMF-Registernummer
Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung	078-015
Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn	078-016
Pubertas tarda und Hypogonadismus	174-022
Reizdarmsyndrom	021-016
Diabetes mellitus	057-13
	057-016
	057-017
	nvl-001

30. Literaturverzeichnis

1. Gahl, W., Bashan, N., Tietze, F., Bernardini, I. & Schulman, J. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* **217**, 1263–1265 (1982).
2. Gahl, W. A., Thoene, J. G. & Schneider, J. A. Cystinosis. *New England Journal of Medicine* **347**, 111–121 (2002).
3. Christer, S. & Simons, M. Lysosomal cystine accumulation activates mTOR signaling in cystinosis: are mTOR inhibitors the cure? *Kidney Int.* **105**, 656–658 (2024).
4. Elmonem, M. A. *et al.* Cystinosis: a review. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **11**, 47 (2016).
5. Nesterova, G. & Gahl, W. A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* **28**, 51–59 (2013).
6. Gahl, W. A. *et al.* Cysteamine therapy for children with nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine* **316**, 971–977 (1987).
7. Nesterova, G. & Gahl, W. Nephropathic cystinosis: late complications of a multisystemic disease. *Pediatric Nephrology* **23**, 863–878 (2008).
8. Markello, T. C., Bernardini, I. M. & Gahl, W. A. Improved renal function in children with cystinosis treated with cysteamine. *New England Journal of Medicine* **328**, 1157–1162 (1993).

9. Emma, F. *et al.* An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney International* **100**, 1112–1123 (2021).
10. Gahl, W. A., Balog, J. Z. & Kleta, R. Nephropathic cystinosis in adults: natural history and effects of oral cysteamine therapy. *Annals of Internal Medicine* **147**, 242–250 (2007).
11. Cherqui, S. & Courtoy, P. J. The renal Fanconi syndrome in cystinosis: pathogenic insights and therapeutic perspectives. *Nature Reviews Nephrology* **13**, 115–131 (2017).
12. Levtschenko, E. *et al.* Comparison of cystine determination in mixed leukocytes vs polymorphonuclear leukocytes for diagnosis of cystinosis and monitoring of cysteamine therapy. *Clinical Chemistry* **50**, 1686–1688 (2004).
13. Kaiser-Kupfer, M. I., Caruso, R. C., Minkler, D. S. & Gahl, W. A. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Archives of Ophthalmology* **104**, 706–711 (1986).
14. Town, M. *et al.* A novel gene encoding an integral membrane protein is mutated in nephropathic cystinosis. *Nature Genetics* **18**, 319–324 (1998).
15. Besouw, M. T. *et al.* Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *Journal of Pediatrics* **159**, 1004–1011 (2011).
16. Besouw, M., Blom, H., Tangerman, A., Graaf-Hess, A. & Levtschenko, E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Molecular Genetics & Metabolism* **91**, 228–233 (2007).
17. Dohil, R., Newbury, R. O., Sellers, Z. M., Deutsch, R. & Schneider, J. A. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *Journal of Pediatrics* **143**, 224–230 (2003).
18. Belldina, E. B., Huang, M. Y., Schneider, J. A., Brundage, R. C. & Tracy, T. S. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics of cysteamine bitartrate in paediatric nephropathic cystinosis patients. *British Journal of Clinical Pharmacology* **56**, 520–525 (2003).
19. Kleta, R. A deeper look into cysteamine absorption for the treatment of cystinosis. *Journal of Pediatrics* **148**, 718–719 (2006).
20. Kleta, R. & Gahl, W. A. Pharmacological treatment of nephropathic cystinosis with cysteamine. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **5**, 2255–2262 (2004).
21. Niesl, C. *et al.* Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* **136**, 268–273 (2022).
22. Gahl, W. A., Kuehl, E. M., Iwata, F., Lindblad, A. & Kaiser-Kupfer, M. I. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Molecular Genetics & Metabolism* **71**, 100–120 (2000).
23. Liang, H., Baudouin, C., Hassani, R. T. J., Brignole-Baudouin, F. & Labbe, A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **56**, 3218–3225 (2015).

24. Tsilou, E. T. *et al.* Nephropathic cystinosis: posterior segment manifestations and effects of cysteamine therapy. *Ophthalmology* **113**, 1002–1009 (2006).
25. Tsilou, E., Zhou, M., Gahl, W., Sieving, P. C. & Chan, C. C. Ophthalmic manifestations and histopathology of infantile nephropathic cystinosis: report of a case and review of the literature. *Survey of Ophthalmology* **52**, 97–105 (2007).
26. Hohenfellner, K. *et al.* Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **42**, 1019–1029 (2019).
27. Florenzano, P. *et al.* Skeletal Consequences of Nephropathic Cystinosis. *Journal of Bone & Mineral Research* **33**, 1870–1880 (2018).
28. Filler, G., Amendt, P., Bredow, M. A., Rohde, W. & Ehrich, J. H. Slowly deteriorating insulin secretion and C-peptide production characterizes diabetes mellitus in infantile cystinosis. *European Journal of Pediatrics* **157**, 738–742 (1998).
29. Fivush, B., Flick, J. A. & Gahl, W. A. Pancreatic exocrine insufficiency in a patient with nephropathic cystinosis. *Journal of Pediatrics* **112**, 49–51 (1988).
30. Kimonis, V. E. *et al.* Effects of early cysteamine therapy on thyroid function and growth in nephropathic cystinosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **80**, 3257–3261 (1995).
31. Robert, J. J. *et al.* Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation. *Pediatric Nephrology* **13**, 524–529 (1999).
32. Rohayem, J. *et al.* Testicular function in males with infantile nephropathic cystinosis. *Human Reproduction* **36**, 1191–1204 (2021).
33. Harper, G. S., Bernardini, I., Hurko, O., Zuurveld, J. & Gahl, W. A. Cystine storage in cultured myotubes from patients with nephropathic cystinosis. *Biochemical Journal* **243**, 841–845 (1987).
34. Vester, U., Schubert, M., Offner, G. & Brodehl, J. Distal myopathy in nephropathic cystinosis. *Pediatric Nephrology* **14**, 36–38 (2000).
35. Charnas, L. R. *et al.* Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Annals of Neurology* **35**, 181–188 (1994).
36. Anikster, Y. *et al.* Pulmonary dysfunction in adults with nephropathic cystinosis. *Chest* **119**, 394–401 (2001).
37. Sonies, B. C., Almajid, P., Kleta, R., Bernardini, I. & Gahl, W. A. Swallowing dysfunction in 101 patients with nephropathic cystinosis: benefit of long-term cysteamine therapy. *Medicine* **84**, 137–146 (2005).
38. Joseph, M. W., Stein, D. R. & Stein, A. C. Gastrointestinal challenges in nephropathic cystinosis: clinical perspectives. *Pediatr. Nephrol.* **39**, 2845–2860 (2024).
39. Topaloglu, R. *et al.* Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. *BMC Gastroenterology* **20**, 242 (2020).

40. DiDomenico, P., Berry, G., Bass, D., Fridge, J. & Sarwal, M. Noncirrhotic portal hypertension in association with juvenile nephropathic cystinosis: case presentation and review of the literature. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **27**, 693–699 (2004).
41. O'Brien, K. *et al.* Nodular regenerative hyperplasia and severe portal hypertension in cystinosis. *Clinical Gastroenterology & Hepatology* **4**, 387–394 (2006).
42. Dogulu, C. F. *et al.* Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *Journal of Pediatrics* **145**, 673–678 (2004).
43. Ballantyne, A. O., Scarvie, K. M. & Trauner, D. A. Academic achievement in individuals with infantile nephropathic cystinosis. *American Journal of Medical Genetics* **74**, 157–161 (1997).
44. Delgado, G., Schatz, A., Nichols, S., Appelbaum, M. & Trauner, D. Behavioral profiles of children with infantile nephropathic cystinosis. *Developmental Medicine & Child Neurology* **47**, 403–407 (2005).
45. Ballantyne, A. O., Spilkin, A. M. & Trauner, D. A. Executive function in nephropathic cystinosis. *Cognitive & Behavioral Neurology* **26**, 14–22 (2013).
46. Ballantyne, A. O. & Trauner, D. A. Neurobehavioral consequences of a genetic metabolic disorder: visual processing deficits in infantile nephropathic cystinosis. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology* **13**, 254–263 (2000).
47. Trauner, D. A. *et al.* Neurological impairment in nephropathic cystinosis: motor coordination deficits. *Pediatric Nephrology* **25**, 2061–2066 (2010).
48. Curie, A. *et al.* Neuropsychological and neuroanatomical phenotype in 17 patients with cystinosis. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **15**, 59 (2020).
49. Servais, A. *et al.* Pregnancy in cystinosis patients with chronic kidney disease: A European case series. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **45**, 963–968 (2022).
50. Offner, G. Strukturelle Probleme der Transition. *Nephrol.* **6**, 40–43 (2011).
51. Ariceta, G. *et al.* Cysteamine (Cystagon R) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* **30**, 475–480 (2015).
52. Wilmer, M. J., Schoeber, J. P., Heuvel, L. P. van den & Levtchenko, E. N. Cystinosis: practical tools for diagnosis and treatment. *Pediatric Nephrology* **26**, 205–215 (2011).
53. Ozkan, B., Cayir, A., Kosan, C. & Alp, H. Cystinosis presenting with findings of Bartter syndrome. *Journal of clinical research in pediatric endocrinology* **3**, 101–104 (2011).
54. G, N. & WA, G. Cystinosis. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, *et al.*, editors. *GeneReviews® [Internet]*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024. (2017).
55. Chiaverini, C. *et al.* Cystinosin is a melanosomal protein that regulates melanin synthesis. *FASEB Journal* **26**, 3779–3789 (2012).

56. Bassim, C. W. *et al.* Craniofacial and dental findings in cystinosis. *Oral Diseases* **16**, 488–495 (2010).
57. Gahl, W. A., Hubbard, V. S. & Orloff, S. Decreased sweat production in cystinosis. *Journal of Pediatrics* **104**, 904–905 (1984).
58. Hagge, W. & Brodehl, J. [Changes of renal function in cystinosis. II. Aminoacid clearances]. *Annales Paediatrici - International Review of Pediatrics* **205**, 442–460 (1965).
59. Brodehl, J., Hagge, W. & Gellissen, K. [Changes in kidney function in cystinosis. I. Inulin, PAH and electrolyte clearance in various stages of the disease]. *Ann. Paediatr. Int. Rev. Pediatr.* **205**, 131–54 (1965).
60. Roth, K. S., Foreman, J. W. & Segal, S. The Fanconi syndrome and mechanisms of tubular transport dysfunction. *Kidney Int.* **20**, 705–716 (1981).
61. Servais, A. *et al.* Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* **3**, 27–35 (2008).
62. Anikster, Y. *et al.* Ocular nonnephropathic cystinosis: clinical, biochemical, and molecular correlations. *Pediatric Research* **47**, 17–23 (2000).
63. David, D. *et al.* Molecular Basis of Cystinosis: Geographic Distribution, Functional Consequences of Mutations in the CTNS Gene, and Potential for Repair. *Nephron* **141**, 133–146 (2019).
64. Kiehntopf, M. *et al.* Analysis of the CTNS gene in patients of German and Swiss origin with nephropathic cystinosis. *Human Mutation* **20**, 237 (2002).
65. Anikster, Y., Shotelersuk, V. & Gahl, W. A. CTNS mutations in patients with cystinosis. *Human Mutation* **14**, 454–458 (1999).
66. Attard, M. *et al.* Severity of phenotype in cystinosis varies with mutations in the CTNS gene: predicted effect on the model of cystinosis. *Human Molecular Genetics* **8**, 2507–2514 (1999).
67. Macias-Vidal, J., Rodes, M., Hernandez-Perez, J. M., Vilaseca, M. A. & Coll, M. J. Analysis of the CTNS gene in 32 cystinosis patients from Spain. *Clinical Genetics* **76**, 486–489 (2009).
68. Shotelersuk, V. *et al.* CTNS mutations in an American-based population of cystinosis patients. *American Journal of Human Genetics* **63**, 1352–1362 (1998).
69. Smith, M. L. *et al.* Diagnosis of cystinosis with use of placenta. *New England Journal of Medicine* **321**, 397–398 (1989).
70. Brodin-Sartorius, A. *et al.* Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney International* **81**, 179–189 (2012).
71. Kleta, R. *et al.* Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *Journal of Pediatrics* **145**, 555–560 (2004).

72. Vaisbich, M. H. & Koch, V. H. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. *Nephron* **114**, c12-8 (2010).
73. Hohenfellner, K. *et al.* Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* **136**, 282–288 (2022).
74. Gahl, W. A., Bashan, N., Tietze, F. & Schulman, J. D. Lysosomal cystine counter-transport in heterozygotes for cystinosis. *American Journal of Human Genetics* **36**, 277–282 (1984).
75. Bondue, T. *et al.* The Pitfall of White Blood Cell Cystine Measurement to Diagnose Juvenile Cystinosis. *International Journal of Molecular Sciences* **24**, 09 (2023).
76. Gertsman, I. *et al.* Diagnosis and Monitoring of Cystinosis Using Immunomagnetically Purified Granulocytes. *Clinical Chemistry* **62**, 766–772 (2016).
77. Schulman, J. D., Wong, V. G., Kuwabara, T., Bradley, K. H. & Seegmiller, J. E. Intracellular cystine content of leukocyte populations in cystinosis. *Archives of Internal Medicine* **125**, 660–664 (1970).
78. Smolin, L. A., Clark, K. F. & Schneider, J. A. An improved method for heterozygote detection of cystinosis, using polymorphonuclear leukocytes. *American Journal of Human Genetics* **41**, 266–275 (1987).
79. Chabli, A., Aupetit, J., Raehm, M., Ricquier, D. & Chadeaux-Vekemans, B. Measurement of cystine in granulocytes using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clinical Biochemistry* **40**, 692–698 (2007).
80. Therrell, B. L. *et al.* Current status of newborn screening worldwide: 2015. *Semin. Perinatol.* **39**, 171–187 (2015).
81. JUNGNER, J. M. G. W. & G. PRINCIPLES AND PRACTICE OF SCREENING FOR DISEASE. *PUBLIC HEALTH PAPERS* (1968).
82. Veys, K. *et al.* Outcome of infantile nephropathic cystinosis depends on early intervention, not genotype: A multicenter sibling cohort study. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **46**, 43–54 (2023).
83. Fleige, T. *et al.* Next generation sequencing as second-tier test in high-throughput newborn screening for nephropathic cystinosis. *European Journal of Human Genetics* **28**, 193–201 (2020).
84. Hohenfellner, K. *et al.* Newborn Screening: Review of its Impact for Cystinosis. *Cells* **11**, 25 (2022).
85. Urakami, T. *et al.* Renal glucosuria in schoolchildren: Clinical characteristics. *Pediatr. Int.* **60**, 35–40 (2018).
86. Auray-Blais, C., Boutin, M., Lavoie, P. & Maranda, B. Neonatal Urine Screening Program in the Province of Quebec: Technological Upgrade from Thin Layer Chromatography to Tandem Mass Spectrometry. *Int. J. Neonatal Screen.* **7**, 18 (2021).

87. Kanthila, J., Dsa, S. & Bhat, K. G. Nephropathic Cystinosis Presenting as Renal Fanconi Syndrome without Glycosuria. *Journal of Clinical and Diagnostic Research JCDR* **9**, SD05-6 (2015).
88. Thoene, J. G., Oshima, R. G., Crawhall, J. C., Olson, D. L. & Schneider, J. A. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *Journal of Clinical Investigation* **58**, 180–189 (1976).
89. Gahl, W. A. *et al.* Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. *Biochemical Medicine & Metabolic Biology* **48**, 275–285 (1992).
90. Schneider, J. A. Treatment of cystinosis: simple in principle, difficult in practice. *Journal of Pediatrics* **145**, 436–438 (2004).
91. Kirkegaard, P., Poulsen, S. S., Loud, F. B., Halse, C. & Christiansen, J. Cysteamine-induced Duodenal Ulcer and Acid Secretion in the Rat. *Scand. J. Gastroenterol.* **15**, 621–624 (1980).
92. Thoene, J. G., Oshima, R. G. & Crawhall, J. C. Intracellular cystine depletion by aminothiols in vitro and in vivo. *Journal of Clinical Investigation* **58**, 180–189 (1976).
93. Nesterova, G., Williams, C., Bernardini, I. & Gahl, W. A. Cystinosis: renal glomerular and renal tubular function in relation to compliance with cystine-depleting therapy. *Pediatric Nephrology* **30**, 945–951 (2015).
94. Besouw, M. T., Kremer, J. A., Janssen, M. C. & Levtchenko, E. N. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertility & Sterility* **93**, 1880–1883 (2010).
95. Stein, C. van *et al.* A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **16**, 387 (2021).
96. Besouw, M. & Levtchenko, E. Pharmacokinetics of cysteamine in a cystinosis patient treated with hemodialysis. *Pediatric Nephrology* **26**, 639–640 (2011).
97. Foreman, J. W. Fanconi Syndrome. *Pediatric Clinics of North America* **66**, 159–167 (2019).
98. Langman, C. B. *et al.* Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* **89**, 1192–1203 (2016).
99. Mahoney, C. P. & Striker, G. E. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatric Nephrology* **15**, 50–56 (2000).
100. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A. & Schnabel, D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatric Nephrology* **37**, 2289–2302 (2022).
101. Ewert, A. *et al.* Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **105**, 01 (2020).

102. Saleem, M. A., Milford, D. V., Alton, H., Chapman, S. & Winterborn, M. H. Hypercalciuria and ultrasound abnormalities in children with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **9**, 45–47 (1995).
103. Nesterova, G. & Gahl, W. A. Cystinosis. *University of Washington, Seattle* (1993).
104. Ivanova, E. A. *et al.* Cystinosis deficiency causes podocyte damage and loss associated with increased cell motility. *Kidney International* **89**, 1037–1048 (2016).
105. Wilmer, M. J., Christensen, E. I., Heuvel, L. P. van den, Monnens, L. A. & Levtchenko, E. N. Urinary protein excretion pattern and renal expression of megalin and cubilin in nephropathic cystinosis. *American Journal of Kidney Diseases* **51**, 893–903 (2008).
106. Nesterova & Gahl, G. and W. A. Infantile Nephropathic Cystinosis Standards of Care. Preprint at https://cystinosis.org/wp-content/uploads/2019/01/CRN_StandardsOfCare_FINAL-3.pdf (2012).
107. Emma, F. *et al.* Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrology Dialysis Transplantation* **29 Suppl 4**, iv87–94 (2014).
108. Konrad, M. *et al.* Diagnosis and management of Bartter syndrome: executive summary of the consensus and recommendations from the European Rare Kidney Disease Reference Network Working Group for Tubular Disorders. *Kidney International* **99**, 324–335 (2021).
109. Haffner, D. *et al.* Clinical practice recommendations for the diagnosis and management of X-linked hypophosphataemia. *Nat. Rev. Nephrol.* **15**, 435–455 (2019).
110. Brito-Ashurst, I. de, Varagunam, M., Raftery, M. J. & Yaqoob, M. M. Bicarbonate Supplementation Slows Progression of CKD and Improves Nutritional Status. *J. Am. Soc. Nephrol.* **20**, 2075–2084 (2009).
111. Dobre, M. *et al.* Association of Serum Bicarbonate With Risk of Renal and Cardiovascular Outcomes in CKD: A Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am. J. Kidney Dis.* **62**, 670–678 (2013).
112. Dubey, A. K. *et al.* Correction of metabolic acidosis improves muscle mass and renal function in chronic kidney disease stages 3 and 4: a randomized controlled trial. *Nephrol. Dial. Transplant.* **35**, 121–129 (2020).
113. Harambat, J. *et al.* Metabolic acidosis is common and associates with disease progression in children with chronic kidney disease. *Kidney Int.* **92**, 1507–1514 (2017).
114. Kraut, J. A. & Madias, N. E. Adverse Effects of the Metabolic Acidosis of Chronic Kidney Disease. *Adv. Chronic Kidney Dis.* **24**, 289–297 (2017).
115. Shah, S. N., Abramowitz, M., Hostetter, T. H. & Melamed, M. L. Serum Bicarbonate Levels and the Progression of Kidney Disease: A Cohort Study. *Am. J. Kidney Dis.* **54**, 270–277 (2009).
116. Callis, L., Castello, F., Fortuny, G., Vallo, A. & Ballabriga, A. Effect of hydrochlorothiazide on rickets and on renal tubular acidosis in two patients with cystinosis. *Helvetica Paediatrica Acta* **25**, 602–619 (1970).

117. Calò, S. & Console, V. [Effect of hydrochlorothiazide on proximal tubular acidosis calciuria and phosphaturia in a case of cystinosis]. *Minerva Pediatr.* **23**, 461–6 (1971).
118. Senecky, Y., Lison, M., Katznelson, D., Orda, S. & Aladjem, M. [Treatment of proximal renal tubular acidosis with a thiazide diuretic]. *Harefuah* **104**, 14–6 (1983).
119. Betend, B., David, L., Vincent, M., Hermier, M. & Francois, R. Successful indomethacin treatment of two paediatric patients with severe tubulopathies. A boy with an unusual hypercalciuria and a girl with cystinosis. *Helvetica Paediatrica Acta* **34**, 339–344 (1979).
120. Haycock, G. B., Al-Dahhan, J., Mak, R. H. & Chantler, C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Archives of Disease in Childhood* **57**, 934–939 (1982).
121. Greco, M. *et al.* Long-term outcome of nephropathic cystinosis: a 20-year single-center experience. *Pediatric Nephrology* **25**, 2459–2467 (2010).
122. Ruggerenti, P. *et al.* Proteinuria predicts end-stage renal failure in non-diabetic chronic nephropathies. The “Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefrologia” (GISEN). *Kidney Int. Suppl.* **63**, S54–7 (1997).
123. Group, E. T. *et al.* Strict Blood-Pressure Control and Progression of Renal Failure in Children. *N. Engl. J. Med.* **361**, 1639–1650 (2009).
124. Flynn, J. T. *et al.* Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics* **140**, e20171904 (2017).
125. Bertholet-Thomas, A. *et al.* Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. *Pediatric Nephrology* **33**, 1165–1172 (2018).
126. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Alioli, C. & Bacchetta, J. Muscle and Bone Impairment in Infantile Nephropathic Cystinosis: New Concepts. *Cells* **11**, 05 (2022).
127. Bacchetta, J. *et al.* Skeletal implications and management of cystinosis: three case reports and literature review. *BoneKEy Reports* **5**, 828 (2016).
128. Pozza, S. B.-D. *et al.* Cortical impairment and reduced muscle mass in children and young adults with nephropathic cystinosis. *J. Bone Miner. Res.* **39**, 1094–1102 (2024).
129. Lahring, J. *et al.* Cystinosis-Associated Metabolic Bone Disease Across Ages and CKD Stages 1 to 5D/T. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* dgae502 (2024) doi:10.1210/clinem/dgae502.
130. Battafarano, G. *et al.* Intrinsic Bone Defects in Cystinotic Mice. *Am. J. Pathol.* **189**, 1053–1064 (2019).
131. Claramunt-Taberner, D. *et al.* Bone disease in nephropathic cystinosis is related to cystinosis-induced osteoclastic dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation* **33**, 1525–1532 (2018).
132. Florenzano, P. *et al.* Nephropathic Cystinosis: A Distinct Form of CKD-Mineral and Bone Disorder that Provides Novel Insights into the Regulation of FGF23. *Journal of the American Society of Nephrology* **31**, 2184–2192 (2020).

133. Munns, C. F. *et al.* Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **101**, 394–415 (2016).
134. Shroff, R. *et al.* Clinical practice recommendations for native vitamin D therapy in children with chronic kidney disease Stages 2–5 and on dialysis. *Nephrol. Dial. Transplant.* **32**, 1098–1113 (2017).
135. Bacchetta, J. *et al.* Diagnosis and management of mineral and bone disorders in infants with CKD: clinical practice points from the ESPN CKD-MBD and Dialysis working groups and the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* **38**, 3163–3181 (2023).
136. Bakkaloglu, S. A. *et al.* Bone evaluation in paediatric chronic kidney disease: clinical practice points from the European Society for Paediatric Nephrology CKD-MBD and Dialysis working groups and CKD-MBD working group of the ERA-EDTA. *Nephrol. Dial. Transplant.* **36**, 413–425 (2020).
137. Anderson, C. E. *et al.* Assessment and management of vitamin status in children with CKD stages 2–5, on dialysis and post-transplantation: clinical practice points from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* **39**, 3103–3124 (2024).
138. Desloovere, A. *et al.* The dietary management of potassium in children with CKD stages 2–5 and on dialysis—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* **36**, 1331–1346 (2021).
139. Drube, J. *et al.* Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. *Nat. Rev. Nephrol.* **15**, 577–589 (2019).
140. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A. & Schnabel, D. Rickets guidance: part I—diagnostic workup. *Pediatr. Nephrol.* **37**, 2013–2036 (2022).
141. Evenepoel, P. *et al.* Recommended calcium intake in adults and children with chronic kidney disease—a European consensus statement. *Nephrol. Dial. Transplant.* **39**, 341–366 (2023).
142. Moe, S. M. Calcium as a cardiovascular toxin in CKD-MBD. *Bone* **100**, 94–99 (2017).
143. Moe, S. M. Rationale to reduce calcium intake in adult patients with chronic kidney disease. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* **27**, 251–257 (2018).
144. Wühl, E. *et al.* Treatment with Recombinant Human Growth Hormone in Short Children with Nephropathic Cystinosis: No Evidence for Increased Deterioration Rate of Renal Function. *Pediatr. Res.* **43**, 484–488 (1998).
145. Wühl, E. *et al.* Long-term treatment with growth hormone in short children with nephropathic cystinosis. *J. Pediatr.* **138**, 880–887 (2001).
146. Chadban, S. J. *et al.* KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* **104**, S11–S103 (2020).
147. Group, K. D. I. G. O. (KDIGO) C. W. *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* **105**, S117–S314 (2024).

148. (GPN), D. G. für N. in Z. mit dem V. D. N. e. V. sowie der G. für P. N. Dialysestandard. Preprint at https://cystinosis.org/wp-content/uploads/2019/01/CRN_StandardsOfCare_FINAL-3.pdf (2022).
149. Cohen, C. *et al.* Excellent long-term outcome of renal transplantation in cystinosis patients. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **10**, 90 (2015).
150. Kashtan, C. E., McEnery, P. T., Tejani, A. & Stablein, D. M. Renal allograft survival according to primary diagnosis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatric Nephrology* **9**, 679–684 (1995).
151. Kizilbash, S. J., Snyder, J., Vock, D. M. & Chavers, B. M. Trends in kidney transplant outcomes in children and young adults with cystinosis. *Pediatric Transplantation* **23**, e13572 (2019).
152. Spicer, R. A., Clayton, P. A., McTaggart, S. J., Zhang, G. Y. & Alexander, S. I. Patient and graft survival following kidney transplantation in recipients with cystinosis: a cohort study. *American Journal of Kidney Diseases* **65**, 172–173 (2015).
153. Stralen, K. J. van *et al.* Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* **6**, 2485–2491 (2011).
154. Geelen, J. M., Monnens, L. A. & Levtchenko, E. N. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. *Nephrology Dialysis Transplantation* **17**, 1766–1770 (2002).
155. Theodoropoulos, D. S., Krasnewich, D., Kaiser-Kupfer, M. I. & Gahl, W. A. Classic nephropathic cystinosis as an adult disease. *JAMA* **270**, 2200–2204 (1993).
156. Ueda, M. *et al.* Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology: CJASN* **1**, 555–562 (2006).
157. Broyer, M., Tete, M. J. & Gubler, M. C. Late symptoms in infantile cystinosis. *Pediatric Nephrology* **1**, 519–524 (1987).
158. Sharbaf, F. G. *et al.* Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatric Nephrology* **27**, 1179–1188 (2012).
159. Elenberg, E., Norling, L. L., Kleinman, R. E. & Ingelfinger, J. R. Feeding problems in cystinosis. *Pediatric Nephrology* **12**, 365–370 (1998).
160. Ikizler, T. A. *et al.* KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in CKD: 2020 Update. *Am. J. Kidney Dis.* **76**, S1–S107 (2020).
161. Nutrition, T. J. S. T. F. of the A. D. A. R. D. P. G. and the N. K. F. C. on R. *et al.* American Dietetic Association and the National Kidney Foundation Standards of Practice and Standards of Professional Performance for Registered Dietitians (Generalist, Specialty, and Advanced) in Nephrology Care. *J. Ren. Nutr.* **19**, 345–356 (2009).
162. Kasimer, R. N. & Langman, C. B. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. *Pediatric Nephrology* **36**, 223–236 (2021).

163. Nakhaie, S. *et al.* Gastrointestinal Manifestations of Adult Cystinosis in Iran: A Descriptive Study. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* **36**, 15 (2022).
164. Rijssel, A. E. van, Knuijt, S., Veys, K., Levtschenko, E. N. & Janssen, M. C. H. Swallowing dysfunction in patients with nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* **126**, 413–415 (2019).
165. Noce, A. *et al.* Nutritional Approaches for the Management of Metabolic Acidosis in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* **13**, 2534 (2021).
166. Palmer, B. F., Kelepouris, E. & Clegg, D. J. Renal Tubular Acidosis and Management Strategies: A Narrative Review. *Adv. Ther.* **38**, 949–968 (2021).
167. Besouw, M. T. *et al.* Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *Journal of Pediatrics* **163**, 754–760 (2013).
168. Rout, M. F. H. N. R. A. H. S. P. Anemia of Chronic Kidney Disease. *StatPearls [Internet]*. (2024).
169. Nelms, C. L. *et al.* Assessment of nutritional status in children with kidney diseases—clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* **36**, 995–1010 (2021).
170. Rulle, K. Dietary Considerations for Infantile Nephropathic Cystinosis. (2013).
171. McAlister, L. *et al.* The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis—clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. *Pediatr. Nephrol.* **35**, 501–518 (2020).
172. Nakhaii, S., Hooman, N. & Otukesh, H. Gastrointestinal manifestations of nephropathic cystinosis in children. *Iranian journal of Kidney Diseases* **3**, 218–221 (2009).
173. Apostolou, A. & Karagiozoglou-Lampoudi, T. DIETARY ADHERENCE IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE: A REVIEW OF THE EVIDENCE. *J. Ren. Care* **40**, 125–130 (2014).
174. Kamyar, K.-Z. & Denis, F. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1765–1776 (2017).
175. Vaisbich, M. H. *et al.* Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* **41**, 131–141 (2019).
176. Organisation, W. H. WHO guideline on the prevention and management of wasting and nutritional oedema (acute malnutrition) in infants and children under 5 years. Preprint at <https://www.who.int/publications/i/item/9789240082830> (2023).
177. Bialek-Dratwa, A. *et al.* ARFID—Strategies for Dietary Management in Children. *Nutrients* **14**, 1739 (2022).
178. Consultation, J. W. E. Protein and amino acid requirements in human nutrition. *World Heal. Organ. Tech. Rep. Ser.* 1–265, back cover (2007).

179. Onis, M. de. Update on the Implementation of the WHO Child Growth Standards. *World Rev. Nutr. Diet.* **106**, 75–82 (2013).
180. Excellence, N. I. for H. and C. Eating disorders: recognition and treatment NICE guideline [NG69]. Preprint at <https://www.nice.org.uk/guidance/ng69> (2020).
181. Iorember, F. M. Malnutrition in Chronic Kidney Disease. *Front. Pediatr.* **6**, 161 (2018).
182. Dohil, R. *et al.* Esomeprazole therapy for gastric acid hypersecretion in children with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **20**, 1786–1793 (2005).
183. Wenner, W. J. & Murphy, J. L. The effects of cysteamine on the upper gastrointestinal tract of children with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **11**, 600–603 (1997).
184. Ariceta, G., Giordano, V. & Santos, F. Effects of long-term cysteamine treatment in patients with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **34**, 571–578 (2019).
185. Armas, D. *et al.* A Phase 1 Pharmacokinetic Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-Release Capsules Following Oral Administration with Orange Juice, Water, or Omeprazole in Cystinosis. *Advances in Therapy* **35**, 199–209 (2018).
186. Iancu, T. C., Lerner, A. & Shiloh, H. Intestinal mucosa in nephropathic cystinosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* **6**, 359–364 (1987).
187. Bischoff, S. C. *et al.* ESPEN guideline on Clinical Nutrition in inflammatory bowel disease. *Clin. Nutr.* **42**, 352–379 (2023).
188. Gordon, H. *et al.* ECCO Guidelines on Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J. Crohn's Colitis* **17**, 827–854 (2022).
189. Lacy, B. E. *et al.* ACG Clinical Guideline: Management of Irritable Bowel Syndrome. *Am. J. Gastroenterol.* **116**, 17–44 (2020).
190. Vasant, D. H. *et al.* British Society of Gastroenterology guidelines on the management of irritable bowel syndrome. *Gut* **70**, 1214–1240 (2021).
191. Langman, C. B. *et al.* Fertility Management in Cystinosis: A Clinical Perspective. *Kidney Int. Rep.* **9**, 214–224 (2024).
192. Hladunewich, M. A., Melamad, N. & Bramham, K. Pregnancy across the spectrum of chronic kidney disease. *Kidney Int.* **89**, 995–1007 (2016).
193. Piccoli, G. B. *et al.* Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. *J. Am. Soc. Nephrol.* **26**, 2011–2022 (2015).
194. Andrews, P. A., Sacks, S. H. & Hoff, W. V. Successful pregnancy in cystinosis. *JAMA* **272**, 1327–1328 (1994).
195. Blakey, H., Proudfoot-Jones, J., Knox, E. & Lipkin, G. Pregnancy in women with cystinosis. *Clinical Kidney Journal* **12**, 855–858 (2019).
196. Kuczborska, K. *et al.* Therapeutic Problems and Pregnancy in a Patient With Infantile Nephropathic Cystinosis: A Case Report. *Transplantation Proceedings* **51**, 545–547 (2019).

197. Reiss, R. E., Kuwabara, T., Smith, M. L. & Gahl, W. A. Successful pregnancy despite placental cystine crystals in a woman with nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine* **319**, 223–226 (1988).
198. Bramham, K. *et al.* Pregnancy in Renal Transplant Recipients: A UK National Cohort Study. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **8**, 290–298 (2013).
199. McKay, D. B. & Josephson, M. A. Pregnancy after Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **3**, S117–S125 (2008).
200. Beckman, D. A., Mullin, J. J. & Assadi, F. K. Developmental toxicity of cysteamine in the rat: Effects on embryo–fetal development. *Teratology* **58**, 96–102 (1998).
201. Haase, M. *et al.* Successful pregnancies in dialysis patients including those suffering from cystinosis and familial Mediterranean fever. *Journal of Nephrology* **19**, 677–681 (2006).
202. Reda, A., Veys, K. & Besouw, M. Fertility in Cystinosis. *Cells* **10**, 15 (2021).
203. Veys, K. R. *et al.* First Successful Conception Induced by a Male Cystinosis Patient. *Jimd Reports* **38**, 1–6 (2018).
204. Winkler, L., Offner, G., Krull, F. & Brodehl, J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *European Journal of Pediatrics* **152**, 244–249 (1993).
205. Saad, F. *et al.* Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur. J. Endocrinol.* **165**, 675–685 (2011).
206. Chik, C. L., Friedman, A., Merriam, G. R. & Gahl, W. A. Pituitary-testicular function in nephropathic cystinosis. *Annals of Internal Medicine* **119**, 568–575 (1993).
207. Snyder, P. J. *et al.* Lessons From the Testosterone Trials. *Endocr. Rev.* **39**, 369–386 (2018).
208. Corona, G. *et al.* European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. *Andrology* **8**, 970–987 (2020).
209. Salonia, A. *et al.* European Association of Urology Guidelines on Sexual and Reproductive Health—2021 Update: Male Sexual Dysfunction. *Eur. Urol.* **80**, 333–357 (2021).
210. Cooper, T. G. *et al.* World Health Organization reference values for human semen characteristics*†. *Hum. Reprod. Updat.* **16**, 231–245 (2010).
211. Servais, A. *et al.* #4432 ECYSCO: A EUROPEAN COHORT DEDICATED TO CYSTINOSIS. *Nephrol. Dial. Transplant.* **38**, gfad063a_4432 (2023).
212. Chevronnay, H. P. G. *et al.* A Mouse Model Suggests Two Mechanisms for Thyroid Alterations in Infantile Cystinosis: Decreased Thyroglobulin Synthesis Due to Endoplasmic Reticulum Stress/Unfolded Protein Response and Impaired Lysosomal Processing. *Endocrinology* **156**, 2349–2364 (2015).

213. Bako, D., Kılavuz, S., Köksoy, A. Y., Tatlı, Z. U. & Beydoğan, E. A different approach to cystinosis: ultrasound, doppler, and shear wave elastography findings of thyroid gland. *Orphanet J. Rare Dis.* **18**, 173 (2023).
214. McEvoy, B., Sumayao, R., Slattery, C., McMorrow, T. & Newsholme, P. Cystine accumulation attenuates insulin release from the pancreatic β -cell due to elevated oxidative stress and decreased ATP levels. *J. Physiol.* **593**, 5167–5182 (2015).
215. Prokai, A. *et al.* Post-transplant diabetes mellitus in children following renal transplantation. *Pediatr. Transplant.* **12**, 643–649 (2008).
216. Sadjadi, R. *et al.* Clinical myopathy in patients with nephropathic cystinosis. *Muscle & Nerve* **61**, 74–80 (2020).
217. Vill, K. *et al.* Neuromuscular conditions and the impact of cystine-depleting therapy in infantile nephropathic cystinosis: A cross-sectional analysis of 55 patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **45**, 183–191 (2022).
218. Sullivan, S. *et al.* Longitudinal dysphagia assessment in adult patients with nephropathic cystinosis using the Modified Barium Swallow Impairment Profile. *Muscle & Nerve* **66**, 223–226 (2022).
219. Levtchenko, E. *et al.* Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clinical Kidney Journal* **15**, 1675–1684 (2022).
220. Dziewas, R. *et al.* Diagnosis and treatment of neurogenic dysphagia – S1 guideline of the German Society of Neurology. *Neurol. Res. Pr.* **3**, 23 (2021).
221. Langmore, S. E. Evaluation of oropharyngeal dysphagia: which diagnostic tool is superior? *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg.* **11**, 485–489 (2003).
222. A., L. J. *Manual for the Videofluorographic Study of Swallowing.* (1993).
223. Rogus-Pulia, N. M. & Plowman, E. K. Shifting Tides Toward a Proactive Patient-Centered Approach in Dysphagia Management of Neurodegenerative Disease. *Am. J. Speech-Lang. Pathol.* **29**, 1094–1109 (2020).
224. Simon, R. H. Pulmonary Complications of Cystinosis. *Journal of Pediatrics* **183S**, S9–S14 (2017).
225. Stachler, R. J. *et al.* Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol. Head Neck Surg.* **158**, S1–S42 (2018).
226. Iyob-Tessema, H. *et al.* Grip Strength in Adults and Children with Cystinosis. *KI Reports* **6**, 389–395 (2021).
227. Ambrose, A. *et al.* Outcomes of mitochondrial long chain fatty acid oxidation and carnitine defects from a single center metabolic genetics clinic. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 360 (2022).
228. Abrahamsen, R. K., Lund, A. M. & Rasmussen, J. Patients with primary carnitine deficiency treated with L-carnitine are alive and doing well—A 10-year follow-up in the Faroe Islands. *JIMD Rep.* **64**, 453–459 (2023).

229. Calatayud, M. T. *et al.* [Treatment with ubiquinone in Kearns-Sayre syndrome. Improvement in ocular motility and visual evoked potentials]. *Neurol. (Barc., Spain)* **7**, 266–9 (1992).
230. Hargreaves, Mantle & Milford, D. and. Chronic kidney disease and coenzyme Q10 supplementation. *Journal of Kidney Care*, **4**, 82–90. (2019).
231. Bernardini, I., Rizzo, W. B., Dalakas, M., Bernar, J. & Gahl, W. A. Plasma and muscle free carnitine deficiency due to renal Fanconi syndrome. *Journal of Clinical Investigation* **75**, 1124–1130 (1985).
232. Gahl, W. A. *et al.* Myopathy and cystine storage in muscles in a patient with nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine* **319**, 1461–1464 (1988).
233. Gahl, W. A. *et al.* Muscle carnitine repletion by long-term carnitine supplementation in nephropathic cystinosis. *Pediatric Research* **34**, 115–119 (1993).
234. Spilkin, A. M., Ballantyne, A. O. & Trauner, D. A. Visual and verbal learning in a genetic metabolic disorder. *Neuropsychologia* **47**, 1883–1892 (2009).
235. Rao, K. I., Hesselink, J. & Trauner, D. A. Chiari I Malformation in Nephropathic Cystinosis. *Journal of Pediatrics* **167**, 1126–1129 (2015).
236. Bava, S. *et al.* Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex* **46**, 206–216 (2010).
237. Servais, A. *et al.* Central nervous system complications in adult cystinosis patients. *Journal of Inherited Metabolic Disease* **43**, 348–356 (2020).
238. Dureau, P., Broyer, M. & Dufier, J. L. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *Journal of Pediatric Ophthalmology & Strabismus* **40**, 142–146 (2003).
239. Bradbury, J. A., Danjoux, J. P., Voller, J., Spencer, M. & Brocklebank, T. A randomised placebo-controlled trial of topical cysteamine therapy in patients with nephropathic cystinosis. *Eye* **5**, 755–760 (1991).
240. Iwata, F. *et al.* A randomized clinical trial of topical cysteamine disulfide (cystamine) versus free thiol (cysteamine) in the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* **64**, 237–242 (1998).
241. Kaiser-Kupfer, M. I., Fujikawa, L., Kuwabara, T., Jain, S. & Gahl, W. A. Removal of corneal crystals by topical cysteamine in nephropathic cystinosis. *New England Journal of Medicine* **316**, 775–779 (1987).
242. Kaiser-Kupfer, M. I. *et al.* A randomized placebo-controlled trial of cysteamine eye drops in nephropathic cystinosis. *Archives of Ophthalmology* **108**, 689–693 (1990).
243. Labbe, A. *et al.* A new gel formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis: the Cystadrops OCT-1 study. *Molecular Genetics & Metabolism* **111**, 314–320 (2014).
244. Liang, H., Labbe, A., Mouhaer, J. L., Plisson, C. & Baudouin, C. A New Viscous Cysteamine Eye Drops Treatment for Ophthalmic Cystinosis: An Open-Label Randomized

Comparative Phase III Pivotal Study. *Investigative Ophthalmology & Visual Science* **58**, 2275–2283 (2017).

245. Tsilou, E. T. *et al.* A multicentre randomised double masked clinical trial of a new formulation of topical cysteamine for the treatment of corneal cystine crystals in cystinosis. *British Journal of Ophthalmology* **87**, 28–31 (2003).

246. Baudouin, C., Labbé, A., Liang, H., Pauly, A. & Brignole-Baudouin, F. Preservatives in eyedrops: The good, the bad and the ugly. *Prog. Retin. Eye Res.* **29**, 312–334 (2010).

247. Labb, A. *et al.* Comparison of Toxicological Profiles of Benzalkonium Chloride and Polyquaternium-1: An Experimental Study. **22**, 267–278 (2006).

248. Liang, H., Pauly, A., Riancho, L., Baudouin, C. & Brignole-Baudouin, F. Toxicological evaluation of preservative-containing and preservative-free topical prostaglandin analogues on a three-dimensional-reconstituted corneal epithelium system. *Br. J. Ophthalmol.* **95**, 869 (2011).

249. Biswas, S., Alzahrani, K. & Radhakrishnan, H. Corneal Densitometry to Assess the Corneal Cystine Deposits in Patients With Cystinosis. *Cornea* **42**, 313–319 (2023).

250. Keidel, L. *et al.* Establishing an objective biomarker for corneal cystinosis using a threshold-based Spectral domain optical coherence tomography imaging algorithm. *Acta Ophthalmologica* **99**, e189–e195 (2021).

251. Labbe, A. *et al.* In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. *Ophthalmology* **116**, 870–876 (2009).

252. Liang, H., Labbe, A., Baudouin, C., Plisson, C. & Giordano, V. Long-term follow-up of cystinosis patients treated with 0.55% cysteamine hydrochloride. *British Journal of Ophthalmology* **105**, 608–613 (2021).

253. Dufier, J. L., Dhermy, P., Gubler, M. C., Gagnadoux, M. F. & Broyer, M. Ocular changes in long-term evolution of infantile cystinosis. *Ophthalmic Paediatrics & Genetics* **8**, 131–137 (1987).

254. Wong, V. G., Lietman, P. S. & Seegmiller, J. E. Alterations of pigment epithelium in cystinosis. *Archives of Ophthalmology* **77**, 361–369 (1967).

255. Keidel, L. F. *et al.* Posterior Segment Involvement in Infantile Nephropathic Cystinosis - A Review. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde* **240**, 266–275 (2023).

256. Keidel, L. *et al.* Spectral domain optical coherence tomography-based retinochoroidal cystine crystal score: a window into infantile nephropathic cystinosis. *British Journal of Ophthalmology* **107**, 234–241 (2023).

257. Doyle, M. & Werner-Lin, A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **30**, 281–291 (2015).

258. Doyle, M. & Werner-Lin, A. Family Strategies for Living with Rare Disease: The Experience of Cystinosis. *J. Soc. Soc. Work Res.* **7**, 547–567 (2016).

259. Aly, R., Makar, S., Bakri, A. E. & Soliman, N. A. Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi Journal of Kidney Diseases & Transplantation* **25**, 1224–1231 (2014).
260. Martínez-González, N. A., Berchtold, P., Ullman, K., Busato, A. & Egger, M. Integrated care programmes for adults with chronic conditions: a meta-review. *Int. J. Qual. Heal. Care* **26**, 561–570 (2014).
261. Rocks, S. *et al.* Cost and effects of integrated care: a systematic literature review and meta-analysis. *Eur. J. Heal. Econ.* **21**, 1211–1221 (2020).
262. Wolfe, I., Satherley, R.-M., Scotney, E., Newham, J. & Lingam, R. Integrated Care Models and Child Health: A Meta-analysis. *Pediatrics* **145**, e20183747 (2020).
263. Hohenfellner, K. & Deerberg-Wittram, J. Coordinated, Cost-effective Care for Rare Disease: The Cystinosis Outpatient Consultation Program at RoMed. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery* **1**, 1 (2020).
264. Goodyer, P. The history of cystinosis: lessons for clinical management. *International Journal of Nephrology* **2011**, 929456 (2011).
265. Baumner, S. & Weber, L. T. Nephropathic Cystinosis: Symptoms, Treatment, and Perspectives of a Systemic Disease. *Frontiers in Pediatrics* **6**, 58 (2018).
266. Topaloglu, R. Extrarenal complications of cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* **39**, 2283–2292 (2024).
267. Beinart, N., Hackett, R. A., Graham, C. D., Weinman, J. & Ostermann, M. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Renal Failure* **37**, 835–839 (2015).
268. Witt, S., Kristensen, K., Hohenfellner, K. & Quitmann, J. Health-related quality of life and patient-reported outcome measurements in patients with cystinosis. *Jimd Reports* **64**, 199–211 (2023).
269. Uhlenbusch, N., Swaydan, J., Höller, A., Löwe, B. & Depping, M. K. Affective and anxiety disorders in patients with different rare chronic diseases: a systematic review and meta-analysis. *Psychol. Med.* **51**, 2731–2741 (2021).
270. Ulmer, F. F. *et al.* Intellectual and motor performance, quality of life and psychosocial adjustment in children with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **24**, 1371–1378 (2009).
271. Atkins, J. C. & Padgett, C. R. Living with a Rare Disease: Psychosocial Impacts for Parents and Family Members – a Systematic Review. *J. Child Fam. Stud.* **33**, 617–636 (2024).
272. Bogart, K. *et al.* Healthcare access, satisfaction, and health-related quality of life among children and adults with rare diseases. *Orphanet J. Rare Dis.* **17**, 196 (2022).
273. Stabouli, S. *et al.* Addressing the psychosocial aspects of transition to adult care in patients with cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* **39**, 2861–2874 (2024).
274. Eiser, C. & Jenney, M. Measuring quality of life. *Arch. Dis. Child.* **92**, 348 (2007).

275. Witt, S., Schuett, K., Wiegand-Grefe, S., Boettcher, J. & Quitmann, J. Living with a rare disease - experiences and needs in pediatric patients and their parents. *Orphanet J. Rare Dis.* **18**, 242 (2023).
276. Rohenkohl, A. *et al.* Evaluation eines selbsthilfegestützten psychosozialen Interventionsangebotes für Kinder und Jugendliche mit disproportionalen Kleinwuchs. *Klin. Pädiatrie* **228**, 17–23 (2015).
277. Struckmann, Winkelmann & Busse, &. *Krankenhaus-Report 2021*. vol. 1 (Springer Berlin, Heidelberg, 2021).
278. Belzer, L. T., Wright, S. M., Goodwin, E. J., Singh, M. N. & Carter, B. S. Psychosocial Considerations for the Child with Rare Disease: A Review with Recommendations and Calls to Action. *Children* **9**, 21 (2022).
279. Cousino, M. K. & Hazen, R. A. Parenting Stress Among Caregivers of Children With Chronic Illness: A Systematic Review. *J. Pediatr. Psychol.* **38**, 809–828 (2013).
280. Pinquart, M. & Shen, Y. Behavior Problems in Children and Adolescents With Chronic Physical Illness: A Meta-Analysis. *J. Pediatr. Psychol.* **36**, 1003–1016 (2011).
281. Ng, Y. N. C. *et al.* Evaluating the Health-Related Quality of Life of the Rare Disease Population in Hong Kong Using EQ-5D 3-Level. *Value in Health* **25**, 1624–1633 (2022).
282. Haukeland, Y. B., Fjermestad, K. W., Mossige, S. & Vatne, T. M. Emotional Experiences Among Siblings of Children With Rare Disorders. *J. Pediatr. Psychol.* **40**, 712–720 (2015).
283. Pelentsov, L. J., Laws, T. A. & Esterman, A. J. The supportive care needs of parents caring for a child with a rare disease: A scoping review. *Disability & Health Journal* **8**, 475–491 (2015).
284. Witt, S. *et al.* Quality of Life in Parents of Children Born with Esophageal Atresia. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **29**, 371–377 (2018).
285. Joly, D., Bérout, C. & Grünfeld, J. P. Rare inherited disorders with renal involvement - Approach to the patient. *Kidney International* **87**, 901–908 (2015).
286. Sandquist, M., Davenport, T., Monaco, J. & Lyon, M. E. The Transition to Adulthood for Youth Living with Rare Diseases. *Children* **9**, 710 (2022).
287. Uhlenbusch, N., Löwe, B. & Depping, M. K. Perceived burden in dealing with different rare diseases: a qualitative focus group study. *BMJ Open* **9**, e033353 (2019).
288. Witt, S., Blömeke, J., Bullinger, M., Dingemann, J. & Quitmann, J. Basic Principles of Health-Related Quality of Life in Parents and Caregivers of Pediatric Surgical Patients with Rare Congenital Malformations—A Scoping Review. *Eur. J. Pediatr. Surg.* **30**, 225–231 (2020).
289. Witt, S. *et al.* Rare pediatric diseases and pathways to psychosocial care: a qualitative interview study with professional experts working with affected families in Germany. *Orphanet J. Rare Dis.* **16**, 497 (2021).

290. Dawson, S., Girling, C. J., Cowap, L. & Clark-Carter, D. Psychological interventions for improving adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **3**, CD013766 (2023).
291. Witt, S., Kristensen, K., Wiegand-Grefe, S. & Quitmann, J. Maßnahmen für einen optimalen Zugang von Kindern mit seltenen Erkrankungen und ihrer Familien zur psychosozialen Versorgung. *Die Inn. Med.* **64**, 494–499 (2023).
292. Nagra, A., McGinnity, P. M., Davis, N. & Salmon, A. P. Implementing transition: Ready Steady Go. *Archives Dis Child - Educ Pract Ed* **100**, 313 (2015).
293. Cecka, J. M., Gjertson, D. W. & Terasaki, P. I. Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. United Network for Organ Sharing. *Pediatr. Transplant.* **1**, 55–64 (1997).
294. Dobbels, F. *et al.* Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr. Transplant.* **14**, 603–613 (2010).
295. Watson, A. R. Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. *Pediatr. Nephrol.* **14**, 469–472 (2000).
296. Becker, J., Ravens, E., Pape, L. & Ernst, G. Somatic outcomes of young people with chronic diseases participating in transition programs: a systematic review. *J. Transit. Med.* **2**, 20200003 (2020).
297. Crowley, R., Wolfe, I., Lock, K. & McKee, M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Archives of Disease in Childhood* **96**, 548–553 (2011).
298. Campbell, F. *et al.* Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2016**, CD009794 (2016).

Versionsnummer:	1.0.
Erstveröffentlichung:	2025/03/31
Nächste Überprüfung geplant:	2029/12/31

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin



S3-Leitlinie Cystinose

Kurzversion

Version 1 – Stand November 2024

AWMF-Register Nr. 166/006

Erstellungsdatum	2024
Nächste geplante Überprüfung	2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Einleitung

Die Cystinose (OrphaCode:213) ist eine autosomal-rezessiv vererbte Stoffwechselerkrankung aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten. Sie ist durch eine intrazelluläre Erhöhung von Cystin in den Lysosomen nahezu aller Körperzellen charakterisiert¹. Die Akkumulation von Cystin führt zu Zell- und Organschädigungen fast aller Organe, wodurch sich die Multiorganbeteiligung erklärt². Die Cystinose gehört mit einer Inzidenz von 1/100.000 - 1/200.000 zu den sehr seltenen Erkrankungen^{2,3}. Die Zahl der Patienten wird in Deutschland auf ca. 120-130 geschätzt, mit 4-5 Neuerkrankungen pro Jahr.

Erst durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie im Kindesalter können die Patienten seit Anfang der 80er-Jahre in das Erwachsenenalter überleben^{2,4}. Bei den beiden häufigsten Phänotypen, der infantilen nephropathischen und der juvenilen Form, sind im Kindesalter primär die Niere betroffen. Mit zunehmendem Alter treten die extrarenalen Organmanifestationen in den Vordergrund⁵.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur wenige Patienten betreut, was die Etablierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens erschwert.

Diese Leitlinie wurde entwickelt, um die Diagnostik, Therapie und Prävention für alle Altersgruppen im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen.

Im Folgenden finden Sie alle Empfehlungen der Leitlinie auf einen Blick. Hintergrundinformationen zu den einzelnen Empfehlungen und relevante Hinweise zur Umsetzung finden Sie in der Langversion, ebenso, wie eine ausführliche Einleitung in die Erkrankung.

Festlegung des Empfehlungsgrades

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	starke Empfehlung	Wir empfehlen / empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung	Wir schlagen vor / schlagen nicht vor	↑ / ↓
0	Offen	Wir empfehlen entweder ... oder ...	0

Expertenkonsens ist zusätzlich durch das Kürzel EK gekennzeichnet.

Festlegung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß dem Regelwerk der AWMF klassifiziert.

Starker Konsens	> 95% der Abstimmenden
Konsens	≥75-95% der Abstimmenden
Nicht angenommen	<75% der Abstimmenden

Inhalt

Einleitung	2
Festlegung des Empfehlungsgrades	2
Festlegung der Konsensstärke	2
Inhalt	3
1 Diagnose	4
2 Intraleukozytäre Cystinkonzentration	6
3 Neugeborenen-Screening.....	6
4 Cysteamin-Therapie	7
5 Cystemin-Therapie unter chronischer Dialysebehandlung	11
6 Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung	12
7 Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD).....	16
8 Transplantation.....	20
9 Kardiovaskuläre Manifestationen	21
10 Ernährung.....	21
11 Mangelernährung.....	24
12 Gastrointestinale Beteiligung	26
13 Protonenpumpeninhibitoren	26
14 Weitere gastrointestinale Symptome.....	27
15 Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)	27
16 Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität.....	29
17 Endokrinologie	30
18 Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie	31
19 Neurologische Komplikationen.....	34
20 Augenbeteiligung	35
21 Integrierte Versorgung	40
22 Transition.....	41
23 Literatur	42

1 Diagnose

Klinische Symptome

1	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen, dass bei Patienten mit den folgenden klinischen Befunden und Laborbefunden (s. Tabelle 1) eine infantile nephropathische Cystinose, eine juvenile Cystinose oder eine okuläre (nicht-nephropathische) Cystinose bestätigt wird.	↑↑ / EK

Tabelle 1: Klinische Symptome und laborchemische Befunde, die auf eine Cystinose hinweisen

Infantile nephropathische Cystinose	Säuglinge/ Kinder	<u>Klinische Symptome (bereits ab dem 6 Lebensmonat):</u> Gedeihstörung, Appetitlosigkeit (Fütterungsschwierigkeiten), Erbrechen, Polyurie, Polydipsie, Episoden schwerer Dehydrierung mit unerklärten Fieberschüben, Obstipation, Rachitis, Tetanie, Wachstumsverzögerung, verspätetes Laufen lernen und „watschelndes“ Gangbild. <u>Laborbefunde:</u> Elektrolytstörungen (Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalziämie, Hyponatriämie, Hypochloridämie), metabolische Azidose, in seltenen Fällen eine Alkalose. Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat, Magnesium. Zudem Glukosurie, generalisierte Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine ggfs. glomeruläre Proteinurie (Albumin).
	Überwiegend Jugendliche/ junge Erwachsene	<u>Klinische Symptome:</u> Chronische Nierenerkrankung mit inkomplettem Fanconi-Syndrom und Proteinurie. Eine Photophobie kann vorhanden sein. <u>Labor- und ophthalmologische Befunde:</u> Geringgradige Störung der Serumelektrolyte in Form einer leichten Hypokaliämie, Hypophosphatämie und metabolischen Azidose, erhöhte Nierenretentionsparameter (z. B. Kreatinin, Cystatin C). Zeichen eines renalen Fanconi-Syndroms mit erhöhter Ausscheidung von Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat und Magnesium. Zudem Glukosurie, Hyperaminoacidurie, tubuläre Proteinurie (Alpha-1-Mikroglobulin, Beta-2-Mikroglobulin) und eine glomeruläre Proteinurie. Nachweis von Kristallen in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.
Okuläre (nicht-nephropath)	Erwachsene	<u>Klinische Symptome und ophthalmologische Befunde:</u> Photophobie und/oder Kristalle in der Cornea bei der Spaltlampenuntersuchung.

		Weitere Abklärung: Spaltlampenuntersuchung zum Nachweis von Hornhautkristallen. Untersuchung auf Nierenbeteiligung, z. B. tubuläre und glomeruläre Proteinurie.

Diagnostisches Vorgehen

Intrauteriner Verdacht: Besteht bereits intrauterin der Verdacht auf Cystinose, kann die Diagnose pränatal biochemisch durch eine Cystinbestimmung in Chorionzotten oder Amniozyten gesichert werden.

Neugeborene: Bei Neugeborenen mit dringendem Verdacht auf die Erkrankung, z.B. betroffene Geschwisterkinder, kann die Diagnose unmittelbar nach der Geburt durch eine Plazentauntersuchung⁶, die Messung der intraleukozytären Cystinkonzentration oder durch den molekulargenetischen Nachweis bestätigt werden. Es ist zu beachten, dass bei Neugeborenen die Lymphozyten überwiegen und bei Cystinose Lymphozyten weniger Cystin speichern als polymorphkernige Leukozyten.

Da der Krankheitsverlauf, insbesondere das Überleben der Nieren, in engem Zusammenhang mit dem Zeitpunkt der Diagnose und dem Beginn der Therapie mit Cysteamin stehen, **sollte die Diagnosestellung und der Therapiebeginn insbesondere in der Neugeborenenperiode unverzüglich erfolgen**^{7–13}.

In allen Fällen ist eine Vorstellung in einer genetischen Sprechstunde empfohlen (siehe AWMF Leitlinie Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung, [AWMF-Registernummer 078-015](#) und Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn verwiesen, [AWMF-Registernummer 078-016](#)).

2	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die folgenden diagnostischen Maßnahmen (s. Tabelle 2), um eine Cystinose zu bestätigen.	↑↑ / EK

Tabelle 2: Diagnostische Maßnahmen zur Bestätigung einer Cystinose

Pränatal	Molekulargenetische Untersuchung Wenn bei betroffenen Familienmitgliedern biallelische pathogene oder wahrscheinlich pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen vorliegen.
Neonatal	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten)
Betroffene < 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im <i>CTNS</i> -Gen), falls verfügbar und

	Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen). Falls vorhanden, ist dies diagnostisch, falls nicht vorhanden, schließt es bei Patienten unter 2 Jahren eine Cystinose nicht aus. Anmerkung: In unklaren Fällen kann die intrazelluläre Cystinkonzentration in Fibroblasten diagnostisch wegweisend sein.
Betroffene > 2 Jahre	Molekulargenetische Diagnostik (biallelische pathogene Varianten im CTNS-Gen), falls verfügbar und Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration (entweder in gemischten Leukozyten oder Granulozyten) und Nachweis von Cystinkristallen in der Cornea (Spaltlampenuntersuchung durch einen fachkundigen Ophthalmologen)

2 Intraleukozytäre Cystinkonzentration

Die intraleukozytäre Cystinkonzentration ist derzeit die einzige verfügbare metabolische Methode zum Nachweis einer Cystinose und zur Überwachung der Cysteamin-Therapie. Im englischen Sprachgebrauch wird neben „intraleukozytäre Cystinkonzentration“ der Begriff „cystin level“ verwendet. In dieser Leitlinie wurde auf den Begriff „Cystin-Spiegel“ verzichtet und nur „intraleukozytäre Cystinkonzentration“ verwendet, unabhängig davon, ob es sich um reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten handelt.

3	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen entweder reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten für die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration zu verwenden. Wir schlagen vor, vorzugsweise reine Granulozyten zu verwenden	↑↑ / EK ↑ / EK
	Anmerkung Der Patient sollte konsequent nach der gleichen Methode überwacht werden.	

3 Neugeborenen-Screening

Die Behandlung mit einer oralen Cysteamin-Therapie trägt dazu bei, die glomeruläre Funktion zu erhalten. Dennoch benötigen bisher alle Patienten mit einem renalen Phänotyp (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) langfristig eine Nierenersatztherapie, da zum Zeitpunkt der Diagnose, typischerweise im zweiten Lebensjahr, bereits ein irreversibler tubulärer und glomerulärer Schaden eingetreten ist. Das Alter bei Diagnose und bei Therapiebeginn mit Cysteamin ist entscheidend für das Überleben der Niere. Je früher die

Therapie beginnt und je adhärenter der Patient ist, desto länger kann die glomeruläre Nierenfunktion erhalten werden^{7–10,14}.

4	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose.	A ↑↑
Anmerkung Da zur Diagnosestellung kein Metabolit aus Vollblut zur Verfügung steht, kann ein genetisches Screening auf pathogene Mutationen empfohlen werden.		

5	Konsensbasierte Empfehlung (Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen Glukosurie nicht als Screening-Test für Cystinose bei Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten einzusetzen.	↑ / EK
Anmerkung Jede Möglichkeit, einen Patienten mit Cystinose oder Neugeborenen-Diabetes in einem frühen Stadium vor dem Auftreten klinischer Symptome zu diagnostizieren, rechtfertigt einen Urintest im Rahmen der regelmäßigen empfohlenen Vorsorge-Untersuchungen, mit der Einschränkung, dass eine Erkrankung nicht ausgeschlossen ist, wenn das Ergebnis negativ ist. Im Falle eines positiven Ergebnisses ist eine weitere Evaluation erforderlich.		

4 Cysteamin-Therapie

Cysteamin ist derzeit die einzige verfügbare medikamentöse Therapie zur Behandlung der Cystinose und hat die Prognose der Patienten grundlegend verbessert^{5,15}. Die medikamentöse Therapie führt zwar zu einer signifikanten Depletion von Cystin in den Körperzellen und Vermeidung oder Reduktion der Organbeteiligungen, aber nicht zu einer Heilung der Erkrankung.

Bis zu 15% der Patienten, in manchen Studien sogar bis 50% der Patienten, tolerieren die empfohlene Dosis der systemischen Cysteamin-Therapie nicht¹⁶. Eine der unangenehmsten und nicht beeinflussbaren Nebenwirkungen ist das Auftreten einer Halitosis. Bei der Halitosis handelt es sich um einen fauligen Geruch, der durch die Bildung und Ausatmung von Dimethylsulfid (DMS) und Methanthiol 2 Stunden nach Einnahme von Cysteamin entsteht¹⁷. Neben den daraus resultierenden sozialen Problemen bzw. Einschränkungen der Teilhabe, vor allem im Kindes- und Jugendalter, kann sie die Adhärenz deutlich negativ beeinflussen. Zusätzlich können ein unangenehmer Geschmack, gastrointestinale Symptome wie Übelkeit und Unwohlsein, Diarrhoe, neurologische Symptome in Form von Kopfschmerzen und einer

idiopathischen intrakraniellen Hypertension sowie Striae im Hautbereich und mikrovaskuläre Proliferationen an den Ellenbogen auftreten^{18–20}.

Neben der systemischen Cysteamin-Therapie ist die mehrmals tägliche topische Applikation von Cysteamin-Augentropfen zur Prävention und Therapie der Cystinkristalleinlagerung in die Cornea notwendig, auf die im ophthalmologischen Teil der Leitlinie eingegangen wird.

6	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die Einleitung einer Cysteamin-Therapie bei Patienten mit Cystinose unmittelbar nach Diagnosestellung.	A ↑↑

Anmerkung

- Die Cysteamin-Therapie sollte bei allen Patienten (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) unabhängig von Alter und Transplantationsstatus durchgeführt werden.
- Die optimale Dosierung ist patientenabhängig und sollte, wann immer möglich, anhand der für die Cystin-Depletion notwendigen Dosis ermittelt werden.
- Die vom Hersteller empfohlene Cysteamin-Dosierung beträgt 60 bis 90 mg/kg/Tag oder 1,3 bis 1,95 g/m² KOF/Tag.
- Die Cysteamin-Therapie sollte mit 10 mg/kg/Tag begonnen und über einen Zeitraum von 6 Wochen auf die nach mg/kg/Tag berechnete Dosierung erhöht werden. Diese Dosissteigerung kann bei Verträglichkeit beschleunigt werden.

Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen:

- bis 10 kg: 80-85 mg/kg/Tag
- 10 bis 17 kg: 80 mg/kg/Tag
- 17 bis 25 kg: 70 mg/kg/Tag
- 25 bis 40 kg: 60 mg/kg/Tag
- 40 bis 45 kg: 50 mg/kg/Tag (jedoch nicht mehr als 90 mg/kg/Tag bzw. 1.95 mg/m²/Tag)

Diese Tabelle enthält Richtlinien für die Dosen, die verwendet werden können. In Zentren, in denen die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration nicht verfügbar ist, bietet diese Tabelle Richtlinien für die empfohlenen Dosierungen.

Diese Dosierungen können je nach klinischer Verträglichkeit der Patienten erhöht werden.

Die Dosis sollte jedoch nie mehr als 90 mg/kg/Tag bzw. 1.95 mg/m²/Tag betragen.

Überlegungen zu Untergruppen

Wenn die Einnahme von Cysteamin unterbrochen wird, beispielsweise bei einer Transplantation oder Schwangerschaft, sollte das Medikament wie bei der Ersteinführung erneut eindosiert werden.

Zu speziellen Aspekten der Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft und Stillzeit siehe Kapitel 15 „Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)“. Zur Cysteamin-Therapie von Patienten an der Hämodialyse oder Peritonealdialyse siehe Empfehlung 8.

Praktische Überlegungen zur Cysteamin-Therapie

Vorbereitung, Lagerung, Verabreichung, Wechselwirkungen:

Bei der Vorbereitung und Lagerung von Cysteamin sollte der Fachinformation des Herstellers des jeweiligen Präparates gefolgt werden, um die Wirksamkeit des Medikaments zu gewährleisten. Die Verabreichung sollte unter Berücksichtigung möglicher Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten erfolgen.

Nebenwirkungen der Cysteamin-Therapie:

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Cysteamin kann aufgrund seines unangenehmen Geschmacks zu einer Verminderung des Appetits, Übelkeit und Erbrechen führen¹⁹. Durch die Stimulation der H⁺-Freisetzung sowie die Freisetzung von Gastrin bewirkt Cysteamin eine gesteigerte Magensäuresekretion, was zu gastrointestinalen Beschwerden führen kann¹⁹. In hohen Dosen kann es Erosionen und Ulzerationen im Duodenum verursachen²¹. Esomeprazol kann durch die Reduktion der Säureproduktion die Symptome lindern¹⁹ (siehe auch Kapitel 12). Die gastrointestinalen Nebenwirkungen können verringert werden, wenn Cysteamin zu den Mahlzeiten eingenommen wird. Bei schweren gastrointestinalen Nebenwirkungen (z.B. schwere Diarrhoe, Erbrechen, Bauchschmerzen) kann die Cysteamin-Dosis reduziert werden

Halitosis

Derzeit gibt es keine spezifische Medikation zur Vorbeugung oder Vermeidung von Halitosis. Zur Reduktion des Schwefelgeruchs kann jedoch der Einsatz eines zinkhaltigen Mundwassers, eines zinkhaltigen Kaugummis oder Chlorophyll z.B. in Form von Tabletten, Dragees oder Tropfen in Erwägung gezogen werden.

Neurologische Nebenwirkungen

Bei Kopfschmerzen und Übelkeit sollte eine idiopathische intrakranielle Hypertension in Betracht gezogen und entsprechende Maßnahmen ergriffen werden, wie bei anderen Patienten mit Verdacht auf idiopathische intrakranielle Hypertension (Abklärung: zusätzliche Medikation wie Wachstumshormon, weitere Diagnostik wie craniale Magnetresonanztomographie (cMRT), Gesichtsfelduntersuchung, Augenhintergrund, Liquoreröffnungsdruckmessung mittels Lumbalpunktion).

Geht man ursächlich davon aus, dass es sich um eine Nebenwirkung der Cysteamin-Therapie handelt, kann nach Absetzen der Cysteamin-Therapie und einer angemessenen Latenzzeit ein erneuter langsamer Therapiebeginn versucht werden. Sollte dies nicht möglich sein und weiterhin neurologische Symptome bestehen, ist eine entsprechende Therapie des Hirndrucks bei Fortführung der Cysteamin-Therapie notwendig.

Hautnebenwirkungen

Weiterhin kann es zu Striae und mikrovaskulären Proliferationen (Angioendotheliomatosis) im Bereich der Ellenbogen kommen¹⁸. Treten „bruise like lesions“ im Hautbereich auf sollte die Cysteamin-Dosis reduziert werden.

Therapieüberwachung

Für die Überwachung der Cysteamin-Therapie steht zurzeit nur die intraleukozytäre Cystinkonzentration zur Verfügung. Einschränkend gibt sie aber nur Auskunft über die Wirksamkeit der letzten Cysteamin-Dosis und stellt keinen Langzeitmarker wie das HbA1c (Hämoglobin A1c) dar. Aufgrund der Variabilität der intraleukozytären Cystinkonzentration kann es zu Schwankungen kommen, weshalb ein einzelner Wert nicht ausreicht, um die Adhärenz zuverlässig zu beurteilen. Für die Beurteilung der intraleukozytären Cystinkonzentration und der Cysteamin-Therapie sind Informationen zur eingenommenen Cysteamin-Dosis, dem Zeitpunkt der letzten Einnahme, dem Zeitpunkt der Blutabnahme, dem Körpergewicht und der Körperlänge erforderlich.

Zeitpunkt der Messung: Die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration sollte exakt 6 Stunden nach der letzten Dosis von sofort freisetzendem Cysteamin und 12 Stunden nach der letzten Dosis von verzögert freisetzendem Cysteamin erfolgen.

Versand: Die Blutproben sollten gemäß dem Protokoll des jeweiligen Labors versendet werden.

Interpretation und Dosisanpassung:

- Die Konzentration von Cystin in Leukozyten sollte entsprechend der Referenzwerte des jeweiligen Labors für die Cystin-Depletion bewertet werden.
- Wenn **die intraleukozytäre Cystinkonzentration im niedrigen Zielbereich** oder **über dem Zielbereich** liegt, sollte geprüft werden, ob Cysteamin tatsächlich 6 oder 12 Stunden vor der Blutentnahme eingenommen wurde und ob die Transportzeit ins Labor adäquat war.
- Falls erforderlich, sollte die Bestimmung vor therapeutischen Entscheidungen wiederholt werden. Die Dosis sollte erhöht werden, wenn die intraleukozytäre Cystinkonzentration signifikant über dem Zielwert des Labors liegt.
- **Bei einem Wert unterhalb des Zielbereichs ohne vorhandene Nebenwirkungen sollte die Cysteamin-Dosis nicht reduziert werden.**

Häufigkeit: Die Bestimmung der Cystin-Depletion sollte nach Therapiebeginn monatlich erfolgen und anschließend bei stabilen Werten alle 3 bis 6 Monate.

7	Evidenzbasierte Empfehlung (*Konsens / **starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen nicht, eine galenische Formulierung von Cysteamin-Bitartrat gegenüber der anderen zu bevorzugen. *	A ↓↓↓

Sowohl Cysteamin mit verzögerter Freisetzung (DR) als auch Cysteamin mit sofortiger Freisetzung (IR) haben sich in klinischen Studien als gleichermaßen wirksam bei der Senkung des Cystin-Spiegels (der intraleukozytären Cystinkonzentration) im Blut erwiesen.**	A 0
Wir empfehlen, die galenische Formulierung entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten auszuwählen. **	A ↑↑
Anmerkung • IR-Cysteamin sollte grundsätzlich alle 6 Stunden verabreicht werden. • DR-Cysteamin sollte alle 12 Stunden verabreicht werden. • DR könnte die Adhärenz gegenüber der Cysteamin-Behandlung und die Lebensqualität verbessern.	

Procysbi® und Cystagon® sind die bislang einzigen pharmazeutisch hergestellten Medikamente zur Behandlung der nephropathischen Cystinose.

Cystagon® ist die schnell freisetzende Darreichungsform von Cysteamin-Bitartrat (Immediate Release, IR), die eine strenge Dosierung alle 6 Stunden erfordert. Die Zulassung durch die U.S. Food and Drug Administration (FDA) erfolgte im Jahr 1994.

Procysbi® ist eine Darreichungsform mit verzögerter bzw. verlängerter Freisetzung von Cysteamin-Bitartrat (DR), die eine Einnahme alle 12 Stunden ermöglicht. Aufgrund dieser verlängerten Wirkstofffreisetzung wird die Einnahmefrequenz reduziert. Procysbi® wurde im Jahr 2013 von der FDA zugelassen.

In einer kleinen Studie wurde festgestellt, dass einige Patienten, die Procysbi® einnahmen, bereits 8 Stunden nach Einnahme eine intraleukozytäre Cystinkonzentration oberhalb des Zielbereichs aufwiesen, was auf eine schnellere Freisetzung des Wirkstoffs bei einigen Patienten hinweist²². Dieses kann entsprechend der Publikation mit einer dreimaligen Gabe ausgeglichen werden.

5 Cystemin-Therapie unter chronischer Dialysebehandlung

8	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, die Cysteamin-Dosis bei Patienten mit nephropathischer Cystinose unter chronischer Dialysebehandlung nicht routinemäßig anzupassen.	↓ / EK

6 Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung

Allgemeine Empfehlungen

Die INC ist die häufigste Ursache des renalen Fanconi-Syndroms im Kindesalter. Aufgrund von Cystin-Ablagerungen in den Lysosomen der Nierentubuli kommt es bereits in den ersten Lebensmonaten zu einer generalisierten Funktionsstörung der proximalen Tubuluszellen. Die ersten klinischen Symptome treten in der Regel nach dem 6. Lebensmonat auf. Das renale Fanconi-Syndrom führt zu einem tubulären Verlust von Wasser, Natrium, Kalium, Bikarbonat, Kalzium, Phosphat, Magnesium, Glukose, Harnsäure, Aminosäuren, Carnitin sowie von niedermolekularen Proteinen wie alpha1-Mikroglobulin und beta2-Mikroglobulin. Durch die tubuläre Funktionsstörung kommt es zu einer Polydipsie, Polyurie, Dehydratation („unerklärte Fieberschübe“), zu Elektrolytstörungen und zu einer metabolischen Azidose^{2,23–25}. Die Hypophosphatämie führt zu einer Rachitis und Osteomalazie²⁶. Eine schwere Hypokalziämie²⁷ kann mit Krampfanfällen und Tetanie einhergehen, eine schwere Hypokaliämie zu Herzrhythmusstörungen führen. Die Hyperkalziurie kann die Entwicklung einer medullären Nephrokalzinose begünstigen²⁸.

Ein freier Zugang zu Wasser und Salz ist für alle Patienten notwendig.

9	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose regelmäßige Untersuchungen der glomerulären (eGFR) und tubulären (Fanconi-Syndrom) Nierenfunktion und des Ernährungszustandes durch einen pädiatrischen Nephrologen oder einen Nephrologen mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankung.	↑↑ / EK
Anmerkung Häufigkeit und Umfang der Verlaufskontrollen sollten sich an der klinischen Situation orientieren und an das Alter und die Nierenfunktion des Patienten angepasst werden.		

Tabelle 3: Vorschläge für Häufigkeit und Umfang klinischer und laborchemischer Untersuchungen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose

	Kinder < 2 Jahre	Kinder 2 bis 6 Jahre	Kinder > 6 Jahre, Jugendliche, Erwachsene
Körperliche Untersuchung (einschließlich Hydratationszustand, Anthropometrie, Blutdruck)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Blutuntersuchungen			

Nierenfunktion (eGFR)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Blutgasanalyse (Bikarbonat)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Elektrolyte (Na, Cl, K, Ca, P, Mg)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Carnitin^{&}	alle 12 Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate
Kupfer[#] / Spurenelemente (Eisen, Zink, Selen)	alle 12 Monate	alle 12 Monate	alle 12 Monate
Urinuntersuchungen			
Proteinurie (niedermolekulare Proteine* und Albumin)	alle 2 Monate	alle 2-3 Monate	alle 3-4 Monate
Ultraschalluntersuchung			
Ultraschall der Nieren (Nephrokalzinose, Funktionelle Harntransportstörung (nicht-obstruktiv), erweitertes Nierenbeckenkelchsystem, Megaureter)	mindestens alle 6 Monate	mindestens alle 12 Monate	mindestens alle 12 Monate

[&] Carnitin-Spiegelbestimmungen zum Ausschluss eines Carnitin-Mangels, bei Patienten mit Carnitin-Substitution zum Ausschluss einer Übersubstitution

[#] Kupferbestimmungen werden empfohlen, da niedrige Kupferspiegel mit einem höheren Risiko für Cysteamin-Nebenwirkungen bzw. -Toxizität verbunden sind.

*Niedermolekulare Proteine im Urin bei Patienten, die innerhalb der ersten 8 Lebenswochen therapiert werden

Elektrolyt- und Alkalithherapie

10	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen für alle Patienten mit Cystinose eine bedarfsgerechte Supplementation der Elektrolyte (Natrium, Chlorid, Kalium, Phosphat, Kalzium, Magnesium). Wir empfehlen, Serum-Elektrolytwerte im (unteren) Normbereich anzustreben. Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Elektrolyte, mindestens alle zwei bis drei Monate, abhängig vom Alter, der klinischen Situation und der Adhärenz.	A ↑↑
Anmerkung		

Die Supplementierung von Kalium sollte auf eine Serumkonzentration von > 3 mmol/L abzielen. (Wir verweisen auf die Empfehlung für Kaliumsupplementation beim Bartter-Syndrom (Kidney International (2021) 99, 324–335; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.10.035>)

Die Phosphat-Supplementation sollte auf Serumphosphatspiegel im unteren Normbereich und auf die Normalisierung der alkalischen Phosphatase im Serum abzielen (wir verweisen auf die Empfehlung für die Phosphatsupplementation bei Patienten mit hypophosphatämischer Rachitis (<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0152-5>))

11	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen für Cystinose Patienten eine bedarfsangepasste Substitution mit Alkali. Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Bikarbonatkonzentration im venösen Blut bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose, mindestens alle drei Monate.	↑↑ / EK
	Anmerkung Die Supplementierung von Alkali sollte auf das Erreichen eines normalen Serum-Bikarbonatspiegels (22-26 mEq/L) abzielen. Einschränkend können manchmal Werte über 20mEq/l nicht erreicht werden. Die Alkali-Supplementation sollte in 3 bis 4 Dosen pro Tag verabreicht werden, sofern keine Formulierungen mit verzögerter Freisetzung (<i>slow-release</i>) verfügbar sind. Es wird die Verwendung von Natriumbikarbonat oder -citrat empfohlen, da die Behandlung mit Natriumacetat keinen direkten Vorteil gegenüber der Behandlung mit Natriumbikarbonat oder -citrat zu bieten scheint.	

Zur Beantwortung der Frage, ob bei Patienten mit Cystinose und metabolischer Azidose Thiazide plus Bikarbonat/Citrat oder Bikarbonat/Citrat verwendet werden soll, stehen nicht genügend Daten zur Verfügung.

Expertenkonsens

Thiazide, z.B. Hydrochlorothiazid, sollten nur bei Patienten mit Fanconi-Syndrom und schwerer Azidose trotz Standard-Alkalibehandlung in Betracht gezogen werden.

Die Anfangsdosis von Thiaziden kann 0,2 mg Hydrochlorothiazid/kg/Tag betragen, aufgeteilt in 1 bis 2 Dosen pro Tag.

Therapie mit Indometacin und Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems

Die Behandlung mit Indometacin soll die tubulären Wasser- und Elektrolytverluste verringern und so den Elektrolythaushalt stabilisieren und das Wachstum verbessern, indem die Ausscheidung gelöster Stoffe aus dem proximalen Tubulus verringert und die fraktionierte freie Wasserausscheidung reduziert wird^{29,30}.

12	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, Indometacin bei Kindern mit nephropathischer Cystinose, die ein schweres, unkontrolliertes Fanconi-Syndrom haben, einzusetzen.	B ↑

Anmerkung

- Die Behandlung mit Indometacin sollte auf jüngere Kinder mit nephropathischer Cystinose und schwerem, unkontrolliertem Fanconi-Syndrom beschränkt werden.
- Die Anfangsdosis von Indometacin kann in diesem Fall 1-3 mg/kg/Tag betragen, aufgeteilt in 2-3 Dosen.
- Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Gastritis, Magengeschwüre) zu vermeiden, kann eine Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erwogen werden.
- Indometacin sollte bei älteren Kindern und Erwachsenen mit nephropathischer Cystinose und eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden und die Behandlung sollte beendet werden, sobald eine Kontrolle des renalen Fanconi-Syndroms auf andere Weise erreicht werden kann.
- Indometacin sollte (vorübergehend) abgesetzt werden, wenn die Patienten eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen oder nicht in der Lage sind, akute Flüssigkeitsverluste auszugleichen bzw. bei akuten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Dehydratation einhergehen.
- Während der Behandlung mit Indometacin werden regelmäßige laborchemische Kontrollen zum Ausschluss einer Nephrotoxizität empfohlen, einschließlich der Bestimmung des Urinvolumens, der Nierenfunktion (eGFR), der Elektrolyte, des Bikarbonat- und des Hämoglobinwertes (mindestens alle 3 Monate, je nach Alter des Patienten und Medikamentenadhärenz).

13	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Die Kombination von Indometacin mit entzündungshemmenden, nicht-steroidalen Arzneimitteln oder RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System)-Hemmern wird wegen ähnlicher hämodynamischer Effekte und zu erwartender Nebenwirkungen auf die Nierendurchblutung und Nierenfunktion nicht empfohlen.	↓↓↓ / EK

14	Evidenzbasierte Empfehlung (Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen keine routinemäßige Anwendung von ACE-Inhibitoren (ACEi) oder Angiotensin-Rezeptor-Blockern (ARB) bei Patienten mit nephropathischer Cystinose vor.	B ↓
Anmerkung • Der Einsatz von RAAS-Inhibitoren (RAASi) kann bei Kindern mit nephropathischer Cystinose und schwerer (glomerulärer) Proteinurie und/oder mit Bluthochdruck vor oder nach einer Nierentransplantation erwogen werden. • Falls RAASi verordnet werden, ist es zudem unklar, ob die Dosis, wie bei proteinurischen glomerulären Nierenerkrankungen empfohlen, auf die höchste empfohlene Dosis erhöht werden sollte, um die antiproteinurische Wirkung zu maximieren. • RAASi sollte bei einer Abnahme der GFR um mehr als 30%, anhaltender Hyperkaliämie oder Hypotonie abgesetzt werden. • RAASi sollte in akuten Situationen mit intravasaler Volumendepletion im Zusammenhang mit Dehydratation, Gastroenteritis, Diuretika-Einnahme oder Hypoproteinämie mit Ödemen vorübergehend abgesetzt werden.		

7 Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD)

Die metabolische Knochenerkrankung bei der nephropathischen Cystinose („Cystinosis Metabolic Bone Disease“, CMBD) ist mit einer hohen Morbidität und einer eingeschränkten Lebensqualität verbunden^{31–33}. Die Patienten zeigen in der Regel im zweiten Lebensjahr – dem Zeitpunkt der Entwicklung des renalen Fanconi-Syndroms – eine progrediente Wachstumsstörung mit dysproportioniertem Kleinwuchs bei unverhältnismäßig kurzen Beinen, sowie klinische Anzeichen von Rachitis und Osteomalazie, einschließlich verdickter Hand- und Fußgelenke aufgrund verbreiteter Metaphysen, Beindeformitäten (O-Beine, X-Beine), Knochenschmerzen und ein „watschelndes“ Gangbild. Im späteren Leben sind als Komplikationen die Entwicklung einer Skoliose, Osteoporose und/oder Knochenbrüche zu nennen^{27,34–37}. Darüber hinaus entwickeln die Patienten häufig eine fortschreitende distale Myopathie, die vor allem die Handmuskulatur betrifft und in den ersten beiden Lebensjahrzehnten oft subklinisch verläuft. Dies kann zu einer erheblichen Beeinträchtigung des Bewegungsapparats führen, indem das Zusammenspiel zwischen der Skelettmuskulatur und den Knochen (sogenannte „Muscle-Bone-Unit“) gestört wird. Dies kann zu funktionellen Einschränkungen im Alltag führen und häufig operative Korrekturen von Beindeformitäten notwendig machen. Die zugrunde liegende Pathophysiologie ist multifaktoriell und umfasst die Folgen des renalen Fanconi-Syndroms, d. h. hypophosphatämische Rachitis, Osteomalazie, metabolische Azidose und Hyperkalziurie sowie Mineral- und Knochenstoffwechselstörungen

im Rahmen der chronischen Nierenerkrankung („Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder, CKD-MBD“)^{31,34,37–39}.

Vitamin D-, Kalzium-, und Phosphat-Supplementation

15	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen, die 25(OH)D-Serumkonzentration im Zielbereich von 75-120 nmol/L (30-50 ng/mL) zu halten, indem bei Bedarf eine Vitamin-D-Supplementierung (Ergocalciferol oder Cholecalciferol) verabreicht wird.	↑↑↑ / EK

16	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen bei Cystinose-Patienten mit Fanconi-Syndrom eine kombinierte Behandlung mit Phosphatsalzen und aktivem Vitamin D. Wir empfehlen, die niedrigste Dosis von aktivem Vitamin D zu verwenden, die eine Verbesserung der Rachitis/Osteomalazie ermöglicht.	↑↑↑ / EK

Anmerkung

Eine Erhöhung der Phosphatzufuhr über die Nahrung kann in Betracht gezogen werden.

17	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose eine orale Kalzium-Supplementierung, wenn die altersabhängige Kalzium-Zufuhr nicht erreicht werden kann.	A ↑↑↑
	Wir schlagen bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, renalem Fanconi-Syndrom und Hypokalzämie trotz ausreichender 25(OH)- und 1,25(OH) ₂ -Vitamin-D-Behandlung eine Kalzium-Supplementierung vor.	B ↑

Überwachung von CMBD

18	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose altersgerecht auf eine metabolische Knochenerkrankung (CMBD) zu untersuchen und zu überwachen: <u>Anamnese und klinische Evaluation</u>	↑↑↑ / EK

- **Anamnestische Daten:** Schmerzen des Bewegungsapparats, Knochenbrüche und -deformitäten, orthopädische Eingriffe und Muskelschwäche.
- **Klinische Bewertung des Bewegungsapparats:** Bei jeder Vorstellung sollte der Bewegungsapparat auch auf Knochendeformitäten wie Genua valga, Genua vara, Knick-, Senk- und Spreizfüße und Skoliose, Frakturen sowie auf Hinweise auf Muskelschwäche und -atrophie untersucht werden.

Labor

- Alle 1 bis 6 Monate sollten die Biomarker für CMBD (Ca, P, ALP (BAP bei Erwachsenen), Bikarbonat, PTH, 25(OH)-Vitamin D) bestimmt werden, wobei die Häufigkeit der Messungen vom Alter, dem Stadium der chronischen Nierenerkrankung und dem Vorhandensein und der Schwere der CMBD abhängt.
- Wir empfehlen, das ionisierte Kalzium zu bestimmen. Falls dies nicht möglich ist, sollte das Albumin-korrigierte Serumkalzium bestimmt werden.

Anmerkung

- Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose sollten keine Routine-Röntgenaufnahmen in regelmäßigen Abständen durchgeführt werden.
- Bei Patienten mit klinischem Verdacht auf Rachitis/Osteomalazie oder andere Knochenerkrankungen, sollten konventionelle Röntgenaufnahmen durchgeführt werden, wenn die Ergebnisse die weitere klinische Behandlung beeinflussen können.
- Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose sollten keine Routineuntersuchungen mittels Dual-Energy-X-ray-Absorptiometrie (DEXA), peripherer quantitativer Computertomographie (pQCT) oder Knochenbiopsien durchgeführt werden.

Behandlung der CMBD

19	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen eine altersgerechte Behandlung der metabolischen Knochenerkrankung bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, einschließlich: • Korrektur des Mineralstoffwechsels • Optimierung der körperlichen Aktivität und/oder • Physiotherapie, orthopädischer Behandlung und • Wachstumshormonbehandlung, falls angezeigt.		↑↑ / EK

Ausführliche Beschreibung siehe Tabelle 4.

Anmerkung

Die therapeutischen Entscheidungen sollten auf der Grundlage von Trends und nicht auf der Grundlage eines einzelnen Laborwerts erfolgen, wobei alle verfügbaren CMBD-Bewertungen berücksichtigt werden sollten.

Tabelle 4: Empfehlungen für die Therapie der CMBD

Alle Patienten	• Wir empfehlen die Einleitung von Maßnahmen zur Vorbeugung/Verbesserung von Knochenschmerzen, Beindeformitäten und Muskelschwäche, einschließlich täglicher körperlicher Aktivität und, falls erforderlich, Physiotherapie und Ergotherapie. • Wir empfehlen die Verabreichung von Kalziumpräparaten, wenn die altersabhängige Kalziumaufnahme über die Nahrung nicht erreicht werden kann. • Wir empfehlen die Serum-25(OH)-Vitamin D-Konzentrationen im Zielbereich von 75–120 nmol/L (30–50 mmol/L) zu halten, indem bei Bedarf Vitamin-D-Präparate (Cholecalciferol oder Ergocalciferol) verabreicht werden. • Wir empfehlen die Korrektur einer Hypophosphatämie aufgrund des Fanconi-Syndroms durch orale Phosphatpräparate und eine Behandlung mit aktivem Vitamin D. Eine komplette Korrektur der Hypophosphatämie ist nicht bei allen Patienten möglich. • Wir empfehlen eine Anfangsdosis für die Phosphatsubstitution von 20–40 mg (0,7–1,4 mmol/kg/Tag), basierend auf elementarem Phosphor, die in 3 bis 5 Dosen gleichmäßig über den Tag verteilt gegeben werden sollte. Danach erfolgt eine individualisierte Behandlung mit dem Ziel, die Rachitis / Osteomalazie zu verbessern. Hierbei besteht ein breiterer Dosisbereich von 10–80 (0,35–2,8 mmol) mg Phosphat/kg/Tag. Die Phosphat-Dosierung soll an das Stadium der chronischen Nierenerkrankung angepasst werden. • Wir empfehlen eine Anfangsdosis von 10–20 ng/kg Körpergewicht pro Tag für Calcitriol bzw. 20–40 ng/kg Körpergewicht pro Tag für Alfacalcidol. Alternativ kann bei Patienten, die älter als 12 Monate sind, mit einer Dosis von 0,25 µg Calcitriol oder 0,5 µg Alfacalcidol pro Tag begonnen werden, die dann auf der Grundlage der klinischen und biochemischen Parameter der Rachitis / Osteomalazie angepasst wird. • Die Dosen von Phosphat und aktivem Vitamin D sollten so niedrig wie möglich gehalten werden, um die Rachitis / Osteomalazie erfolgreich zu behandeln. Die Phosphatwerte sollten im unteren Normalbereich und die PTH-Werte im CKD-Stadien-abhängigen Zielbereich gehalten werden. • Phosphatdosen von über 80 mg/kg (1,6 g) pro Tag, basierend auf elementarem Phosphor, und Calcitriol (Alfacalcidol) von über 0,75 µg (1,5 µg) sollten vermieden werden.

- Bei fortgeschrittener chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 4–5D/T) sollte die Behandlung gemäß den Empfehlungen zur Therapie der CKD-MBD wie bei anderen Nierenerkrankungen erfolgen.
- Natives und aktives Vitamin D sollten oral verabreicht werden und die Verabreichung über nasogastrale oder gastrale Sonden ist zu vermeiden, da durch Adsorption an das Sondenmaterial die intestinale Resorption beeinträchtigt werden kann.
- Wir empfehlen eine stadiengerechte Therapie von Fußdeformitäten einschließlich sensomotorischer Einlagen, solange die Deformität flexibel ist. Wenn operative Korrekturen erforderlich werden, sind minimalinvasive Eingriffe zu bevorzugen.
- Wir empfehlen die Einleitung einer stadiengerechten Therapie der Skoliose, einschließlich Physiotherapie, Korsett und ggf. Operation.
- Korrigierende Osteotomien, falls erforderlich, sollten erst nach Abschluss des Knochenwachstums erfolgen, um das Risiko von Komplikationen zu verringern.

8 Transplantation

Entsprechend den allgemeinen Empfehlungen^{40,41} sollte auch bei Patienten mit Cystinose eine Nierenersatztherapie geplant werden, sobald es zu einer schweren chronischen Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR von weniger als 15-20 ml/min/1.73m²) kommt.

Hämodialyse und Peritonealdialyse sollten gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt werden (Dialysestandard der DGfN/GPN, aktualisiert 2022; <https://www.dgfn.eu/dialyse-standard.html>); eine präemptive Nierentransplantation sollte jedoch bevorzugt werden. Für eine Lebendspende können heterozygote Verwandte als Spender in Betracht gezogen werden.

In seltenen Fällen kann bei Patienten mit Cystinose, je nach Ausmaß der Organbeteiligung, auch eine kombinierte Organtransplantation erforderlich werden, z. B. eine einzeitige oder sequentielle Nieren- und Lebertransplantation.

20	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen aufgrund einer Cystinose eine Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv und wenn nicht verfügbar, eine Hämodialyse- oder Peritonealdialyse gemäß den aktuellen Leitlinien durchzuführen.	↑↑ / EK
Anmerkung Zusätzlich zu den Untersuchungen, die bei allen Patienten vor geplanter Nierentransplantation durchgeführt werden (siehe KDIGO-Leitlinien), sollte bei Cystinose-Patienten das Ausmaß der extrarenalen Organbeteiligungen wie Hypothyreose, exokrine und endokrine (Diabetes mellitus) Pankreas-Insuffizienz, Leber- und kardiovaskuläre		

Manifestationen, Myopathie, Dysphagie und neurologische Komplikationen evaluiert werden.

Bei schwerer Polyurie und / oder schwerer Proteinurie kann durch eine unilaterale oder bilaterale Nephrektomie der Eigennieren der renale Flüssigkeitsverlust und die Proteinurie reduziert werden. Damit soll das Risiko einer Transplantatschädigung durch eine Hypoperfusion infolge einer Dehydration bei u.U. hohem Flüssigkeitsbedarf nach der Transplantation und Hypoalbuminämie verringert werden.

21	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und schwerer Polyurie und / oder schwerer Proteinurie eine Nephrektomie vor der Nierentransplantation in Betracht zu ziehen.	↑ / EK
Anmerkung Dieses gilt auch für Patienten mit Hyperkaliurie. Üblicherweise wird zunächst eine einseitige Nephrektomie durchgeführt. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird die zweite Niere entfernt, vorzugsweise während der Transplantationsoperation.		

9 Kardiovaskuläre Manifestationen

Als kardiovaskuläre Manifestationen sind Gefäßveränderungen aus einer Kombination von Gefäßverkalkungen und obstruktiven Atherosklerose mit Hypercholesterinämie, beschrieben. Weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie die chronische Niereninsuffizienz, eine arterielle Hypertonie, eine dilatative Kardiomyopathie sowie ein Aortenaneurysma erhöhen das Risiko für einen Myokardinfarkt sowie neurovaskuläre Ereignisse⁴². Nesterova und Gahl empfehlen bei Patienten mit schlechter Adhärenz alle 2-3 Jahre ein Thorax-CT (Computertomografie) zur Identifikation von Koronarverkalkungen und anderen Gefäßverkalkungen⁴³.

10 Ernährung

Patienten mit infantiler nephropathischer Cystinose leiden häufig an schwerer Wachstums- und Gedeihstörung. Die Verschlechterung der Nierenfunktion trägt zu schlechtem Wachstum und Ernährungsproblemen bei. Weitere Einflussfaktoren sind schlechter Appetit, hohe Flüssigkeitszufuhr, Erbrechen, Übelkeit und Polypharmazie^{44,45}.

22	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, dass die Leitlinien und Empfehlungen der National Kidney Foundation (NKF) und Kidney Disease Outcomes Quality	↑ / EK

Initiative (K/DOQI), die Clinical Practice Guideline for Nutrition und die Clinical Practice Recommendations der Pediatric Renal Nutrition Task Force, für Kinder mit nephropathischer Cystinose sowie die K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition für Erwachsene mit Cystinose für die diätetische Evaluation der Energie-, Makro- und Mikronährstoffzufuhr angewandt werden (Desloovere et al., 2021a; Ikizler et al., 2020; National Kidney Foundation, 2009), jeweils unter Berücksichtigung der Anmerkungen in Box 1.

Box 1: Spezifikation von Strukturen und therapeutischen Prinzipien

1. Evaluierung und Monitoring: Häufige ernährungstherapeutische Evaluierung und Monitoring inklusive 3-tägigem Ernährungsprotokoll, Anthropometrie, bioelektrischer Impedanzanalyse (wenn verfügbar), Labor.

2. Ziele: Verbesserung der Kalorienzufuhr, adäquate Zufuhr an Makro- und Mikronährstoffen Verlangsamung der Progression der Nierenerkrankung, Therapie der metabolischen Azidose, Prävention der Mangelernährung, Verbesserung von gastrointestinalen Beschwerden, Anpassung der Nahrungskonsistenz bei Dysphagie.

3. Interventionen: Förderung der oralen Nahrungszufuhr, Schulung von Patienten, Eltern und Betreuungspersonen zu Besonderheiten der Ernährung bei Cystinose, Anpassung der Protein- und Mineralstoffzufuhr abhängig vom Serumspiegel, Information zur Vitaminsupplementation.

Tabelle 5: Ernährungstherapie für Patienten mit Cystinose inkl. Untergruppen

Alle Patienten mit Cystinose

- Bei Patienten mit Cystinose kann der Energieverbrauch auf Grund des renalen Protein- und Glukoseverlusts mehr als 100% des geschätzten Energiebedarfs bei Gesunden betragen, daher sollte die Zufuhr an Fett und Kohlenhydraten angepasst werden.
- Bei Patienten mit Cystinose, die ihren Energiebedarf nicht decken können, sollte die Nahrung entsprechend angereichert werden. Meist ist ein energiereiches Produkt mit allen Makro- und Mikronährstoffen empfehlenswert. Bei fortgeschrittener CKD sollten spezielle (Trink-) Nahrungen für CKD-Patienten verwendet und an die renalen Verluste aufgrund des Fanconi-Syndroms angepasst werden.
- Die orale Flüssigkeitszufuhr wird entsprechend der renalen Verluste und des Erhaltungsbedarfs verordnet.
- Proteinsupplemente können bei Patienten mit Cystinose, die ihren Proteinbedarf durch Speisen und Getränke nicht decken, die enterale Eiweißzufuhr ausgleichen.
- Bei Patienten mit Cystinose und metabolischer Azidose unterstützt eine Reduktion des Verzehr von Fleisch und verarbeiteten Fleischprodukten die Kontrolle der Azidose (Noce et al., 2021; Palmer et al., 2021).
- Bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom sollte die Zufuhr von phosphat-, kalium- und salzreichen Lebensmitteln höher sein als die Empfehlungen für Gesunde. Der Elektrolytgehalt der Nahrung und die Supplementation sollen sich an den renalen Verlusten orientieren. Serum-Elektrolytspiegel im (unteren) Normalbereich sollen angestrebt und beibehalten werden.

- Mineralwässer und Lebensmittel, die Bikarbonat oder Citrat enthalten, unterstützen die Behandlung der metabolischen Azidose bei Patienten mit Cystinose.
- Patienten mit Cystinose sollen Vitamine und Spurenelemente supplementieren, wenn sie durch die Nahrung nicht 100% des Tagesbedarfs bzw. der empfohlenen Zufuhr decken oder wenn sich klinisch ein Mangel zeigt, möglicherweise bestätigt durch geringe Blutspiegel des jeweiligen Vitamins oder Spurenelements. Kupfer und Eisen sind durch die erhöhten renalen Verluste (Kupfer, (M. T. Besouw et al., 2013)) bzw. die Nephropathie (Shaikh et al., 2024) zu berücksichtigen; zu Selen, Zink und Fluorid können bei Cystinose noch keine spezifischen Empfehlungen gegeben werden. Patienten mit Cystinose und dialysepflichtiger chronischer Nierenerkrankung (CKD-Stadium 5D) sollen ein Supplement mit allen wasserlöslichen Vitaminen erhalten.
- Da Patienten mit Cystinose häufig jodiertes Speisesalz verwenden, kann die tägliche Jodzufuhr hoch sein; daher soll die renale Jodausscheidung evaluiert werden. Da für Cystinose noch keine spezifischen Zielwerte angegeben werden können, sind die Referenzwerte der World Health Organization (WHO) zu verwenden (WHO, 2013). Bei hoher Ausscheidung sollen jodiertes und unjodiertes Speisesalz kombiniert werden.

Säuglinge / Kinder / Jugendliche mit Cystinose

- Evaluierung des Ernährungsstatus und des Wachstums in regelmäßigen Abständen und entsprechend aktueller Leitlinien (Nelms et al., 2021).
- Die Ernährung von Kindern mit Cystinose soll laut Publikationen aus 60% Kohlenhydraten, 10% Proteinen und 30% Fetten bestehen (Elenberg et al., 1998; Rulle, 2013). Allerdings kann eine hohe Zufuhr an Lebensmitteln mit hohem glykämischen Index (verarbeitete Produkte, Süßigkeiten, gesüßte Getränke) zur frühen Entstehung eines Diabetes mellitus Typ 2 bei Jugendlichen und Erwachsenen speziell nach einer Nierentransplantation beitragen. Zur leichten Umsetzung werden als Ziel zur täglichen Zufuhr 50-55% Kohlenhydrate, 10% Proteine und 35-40% Fett angegeben. Das Nahrungsfett soll wenig gesättigte Fettsäuren enthalten und cholesterinarm sein. Die Cholesterinspiegel sollen regelmäßig evaluiert werden. Die Ernährungsweise für Kinder und Jugendliche mit infantiler nephropathischer Cystinose soll den Ersatz der hohen renalen Verluste an Flüssigkeit, Aminosäuren, Glucose, Phosphat, Kalzium, Magnesium, Natrium, Chlorid, Kalium, Carnitin und Bikarbonat durch die Nahrung und Supplemente berücksichtigen (Gahl et al., 2002b; Nesterova & Gahl, 2012). Die meisten Säuglinge und Kleinkinder mit infantiler nephropathischer Cystinose benötigen eine Ernährungssonde auf Grund von Reflux, Übelkeit und Erbrechen (Nebenwirkungen der Cysteamin-Therapie) und Appetitverlust auf Grund des hohen Flüssigkeitsbedarfs. Eine frühe Sondenentwöhnung ist empfehlenswert, wenn die orale Medikation verlässlich eingenommen und vertragen wird und eine adäquate Entwicklung von Größe und Gewicht gewährleistet ist.
- Eine häufige Evaluation und individuelle Anpassung der Ernährungsintervention soll entsprechend der Ernährungssituation und unter Berücksichtigung des Stadiums der chronischen Nierenerkrankung, der Laborwerte, des Alters, der Entwicklung, der Geschmacksvorlieben, kulturellen Traditionen und des psychosozialen Status vorgenommen werden. Ein besonderer Fokus gilt der Mangelernährung (s. Kapitel 11), akuten Erkrankungen oder unerwünschten Ereignissen.
- Die Zufuhr an Nahrungsprotein soll bei 100-140% der empfohlenen Zufuhr für das ideale Körpergewicht bei Kindern mit CKD im Stadium 3 und bei 100-120% der empfohlenen Zufuhr bei Kindern mit CKD in den Stadien 4 und 5 liegen. Bei dialysepflichtigen Kindern sollte die Proteinaufnahme bei 100% der empfohlenen Zufuhr liegen, zusätzlich sind dialytische oder

renale Protein- oder Aminosäureverluste durch die Nahrung auszugleichen. Allerdings kann eine höhere Proteinzufuhr bei Kindern und Jugendlichen mit Cystinose ein Aufholwachstum und eine Normalisierung des Body Mass Index (BMI) (bei Patienten mit BMI < 3. Perzentile) ermöglichen; in diesem Fall soll die Proteinaufnahme nicht über 180 % der empfohlenen Zufuhr liegen. Bei fortgeschrittener Nierenerkrankung sollen 140% der empfohlenen Proteinzufuhr nicht überschritten werden.

- Auf Grund des Fanconi-Syndroms und renaler Kalziumverluste soll die Kalziumaufnahme über die Nahrung bis zu 200% der empfohlenen Zufuhr betragen (McAlister et al., 2020). Hierbei ist der Einsatz von Mineralwässern mit einem Kalziumgehalt von >150-200 mg/l hilfreich.

Erwachsene mit Cystinose

- Die Erfassung der Nahrungszufuhr bei Erwachsenen mit Cystinose soll mit einem validierten Instrument, beispielsweise dem Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), dem Subjective Global Assessment (SGA) oder dem Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) durchgeführt werden.
- Metabolisch stabile Erwachsene mit CKD im Stadium 3-5 sollen eine eiweißreduzierte, mediterrane Ernährungsweise mit 0,6-0,8 g Protein / kg Körpergewicht umsetzen. Um einem Protein-Energie-Verlust vorzubeugen, ist eine höhere Zufuhr an Fett und Kohlenhydraten notwendig. Bei Patienten mit Cystinose und Mangelernährung soll die Proteinzufuhr 1 g / kg Körpergewicht betragen.
- Patienten mit Schluckstörung benötigen eine Anpassung der Nahrungskonsistenz zur Vermeidung von Aspirationen. Eine Zusammenarbeit von Logopädie und Ernährungstherapie empfohlen.
- Fortgeschrittene Stadien der CKD und Dialyse sind Risikofaktoren für Mangelernährung bei erwachsenen Patienten mit Cystinose und bedürfen einer frühen und zielgerichteten Ernährungstherapie.

11 Mangelernährung

Mangelernährung kommt bei Patienten mit Cystinose in allen Altersgruppen vor⁴⁴⁻⁴⁷.

23	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die frühzeitige Erkennung, Prävention und Behandlung von Mangelernährung bei Patienten mit Cystinose gemäß den internationalen Leitlinien für Kinder und Erwachsene.	↑↑ / EK

Tabelle 6: Therapie der Mangelernährung inkl. Patientenuntergruppen

Säuglinge / Kinder

- Die Guideline on the Prevention and Management of Wasting and Nutritional Oedema (acute Malnutrition) in Infants and Children under 5 Years (World Health Organization (WHO), 2024) gilt auch für Säuglinge und Kinder mit Cystinose.
- Die Beurteilung einer Mangelernährung bei Kindern mit Cystinose soll die Daten zu altersentsprechendem Gewicht, Größe und das Verhältnis von Gewicht zu Größe wie im

Composite Index of Anthropometric Failure (CIAF) beinhalten und darauf aufbauend einen schlechten Ernährungszustand (Wasting), Wachstumsstörung (Stunting) und Untergewicht (Underweight) definieren (Preedy, 2012).

- Frühes und regelmäßiges Einbeziehen der Ernährungstherapie / Diätologie und eine regelmäßige Evaluierung der adäquaten kalorischen Versorgung für Wachstum und Gedeihen für Kinder mit Cystinose mindestens 4 x pro Jahr.
- Förderung der oralen Ernährung von Säuglingen und Kindern mit Cystinose.
- Wenn die orale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, Einbeziehung der Logopädie und/oder Ergotherapie mit Fokus auf Fütterungsstörungen bei Säuglingen und Kindern mit Cystinose zur weiteren Abklärung; auch das Vorliegen einer vermeidenden/restriktiven Essstörung (Avoidant/Restrictive Food Intake Disorder, ARFID) ist zu erwägen (Białek-Dratwa et al., 2022).
- Frühe Evaluierung der Notwendigkeit einer Ernährungssonde (z.B. nasogastrale Sonde, PEG-Sonde, Button-Sonde) von Säuglingen und Kindern mit Cystinose für die orale Ernährung und/oder die medikamentöse Therapie. Die Entscheidung für eine Sondenanlage sollte nicht hinausgezögert werden.
- Die Energiezufuhr sollte lt. WHO-Empfehlungen zum Aufholwachstum bis zu 185 kcal/kg KG für Kinder betragen (World Health Organization (WHO), 2024).
- Die Proteinzufuhr für ein optimales Aufholwachstum wird von der WHO mit bis zu 4,82 g/kg KG angegeben (World Health Organization et al., 2007). Unter Berücksichtigung der Nierenfunktion werden maximal 180% des Proteinbedarfs für Patienten mit Cystinose empfohlen (s. Kapitel 10); kurzfristig ist bei stabilen Nierenfunktionsparametern auch eine höhere Zufuhr tolerabel.
- Patienten mit Cystinose und ihre Eltern bzw. Betreuer sollen darüber aufgeklärt und dazu ermutigt werden, auch nach der Sondenanlage an der Mahlzeitenzubereitung und am Familientisch teilzunehmen.
- Bei der Evaluierung zur Sondenanlage sollten auch der persistierende Kleinwuchs, definiert durch eine Körperhöhe(länge) unterhalb der 3. alters- und geschlechtsabhängigen Perzentile und eine Wachstumsgeschwindigkeit unterhalb der 25. Perzentile, oder Untergewicht, definiert als altersentsprechendes Gewicht <-2 Standardabweichungen vom Median der WHO Child Growth Standards für Kinder unter 5 Jahren, mitberücksichtigt werden.
- Bei Kindern und Jugendlichen mit Cystinose, die in früher Kindheit eine Ernährungssonde erhalten haben, sollte die Entfernung der Sonde erwogen werden, sobald die orale Nahrungsaufnahme und die Medikamenteneinnahme zufriedenstellend sind.
- Bei Kindern mit Cystinose und schwerem Erbrechen sollte die Überweisung zur Chirurgie zur Evaluation für eine Fundoplikatio erwogen werden.
- Kinder mit Cystinose und Übelkeit, anhaltendem Erbrechen oder anderen gastrointestinalen Symptomen sollten auch von einem pädiatrischen Gastroenterologen evaluiert werden.

Jugendliche

- Evaluierung auf Mangelernährung bei Jugendlichen mit Cystinose unter Verwendung des altersentsprechenden BMI.
- Regelmäßiges Überwachen des Ernährungsstatus, der Zufuhr an Energie, Makro- und Mikronährstoffen und Schulung zum Selbstmonitoring im Hinblick auf die ausreichende Energieaufnahme und die Entwicklung des Körpergewichts.
- Berücksichtigung von weiteren Einflussfaktoren auf den Appetit und das Essverhalten.

Erwachsene

- Die Clinical Guideline (CG32) zu Nutrition Support for Adults des National Institute for Care and Health Excellence (National Institute for Care and Health Excellence (NICE), 2017) kann auch bei Erwachsenen mit Cystinose angewandt werden.
- Evaluierung auf Mangelernährung von Erwachsenen mit Cystinose unter Verwendung des MUST, des SGA oder des PG-SGA.
- Die Anlage einer Ernährungssonde wie einer PEG- oder einer Button-Sonde soll in seltenen Fällen bei Patienten mit Cystinose und schwerer Dysphagie erwogen werden. Für weitere Informationen zum Management der Dysphagie s. Kapitel 18.
- Da Schluckstörungen, fortgeschrittene CKD-Stadien und Dialyse Risikofaktoren für die Mangelernährung bei erwachsenen Cystinose-Patienten sind, ist eine frühe und zielgerichtete diätetische Betreuung empfohlen.

12 Gastrointestinale Beteiligung

Patienten mit Cystinose, insbesondere Kinder, haben verschiedene gastrointestinale Symptome. Es werden unter anderem Reflux, Dysmotilität sowie Magen- und Duodenalulcera beschrieben. Die Ursache der Beschwerden ist aufgrund vielfältiger Einflussfaktoren komplex. Im folgenden Kapitel wird der Einsatz von Protonenpumpeninhibitoren und das Management der Diarrhoe diskutiert.

13 Protonenpumpeninhibitoren

24	Evidenzbasierte Empfehlung (Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patienten mit Cystinose und gastrointestinalen Symptomen wie häufigem Erbrechen und/oder Übelkeit, abdominalen Schmerzen und gastroösophagealem Reflux einzusetzen.	B ↑
Anmerkung • Absetzen der Therapie mit PPI nach Verbesserung der gastrointestinalen Symptome. • Nebenwirkungen der PPI-Einnahme wie Vitamin B12-Mangel aufgrund reduzierter gastraler Produktion des Intrinsic Factors sollten beachtet werden. • Bei Patienten mit einer delayed release-Cyteaminformulierung können PPI die verzögerte Wirkstofffreisetzung aufheben. • Bei Patienten mit Risiko für Schluckstörungen sollten patientenorientierte Fragebögen wie Pedi-EAT-10 oder EAT-10 Teil des Assessments sein (Joseph et al., 2024).		

14 Weitere gastrointestinale Symptome

Die Diarrhoe ist ein häufiges Symptom bei diesen Patienten in allen Altersgruppen^{44–47}. Teilweise erfüllen die Betroffenen mit Beschwerden von mehr als 3 Wochen die Diagnosekriterien für eine chronische Diarrhoe (S3-Leitlinie Reizdarmsyndrom AWMF-Registriernummer 021/016).

25	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen eine frühe Diagnose und Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Cystinose in altersentsprechender Vorgehensweise wie in Tabelle 7 beschrieben.	↑↑ / EK

Tabelle 7: Diagnostik und Therapie der Diarrhoe bei Patienten mit Cystinose

Spezifikation von Strukturen, diagnostischen und therapeutischen Prinzipien
Multidisziplinärer Ansatz: Ernährungstherapie / Diätologie, Gastroenterologie, Nephrologie, Pharmakologie, Psychologie und Weitere nach Bedarf.
Ziel: Das Ziel ist die Verbesserung der Dehydratation und Elektrolytstörungen, das Management der Stuhlfrequenz und -konsistenz, optimierte Kalorienzufuhr, Anpassung der Polypharmazie, Verbesserung weiterer gastrointestinaler Symptome wie Übelkeit / Erbrechen, abdominelle Schmerzen, Meteorismus.
Diagnostik: Symptombeschreibung bei jeder Kontrolle; bei häufiger Diarrhoe, die bei Kindern und Jugendlichen zur Wachstumsverzögerung bzw. bei Erwachsenen zum Gewichtsverlust führt, Zuweisung zur Gastroenterologie zur weiteren Abklärung entsprechend nationaler oder internationaler Leitlinien (Bischoff et al., 2023; Gordon et al., 2023; Lacy et al., 2021; Vasant et al., 2021; World Gastroenterology Organization, 2015).
Behandlung: a. Hydratation und Korrektur der Elektrolytstörungen b. Evaluierung und Optimierung der pharmakologischen Therapie (Cysteamin, Elektrolyte, Protonenpumpeninhibitoren, Immunsuppression etc.) Weitere Behandlung angelehnt an die Ergebnisse der Diagnostik.

15 Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)

Da sich die Prognose im Erwachsenenalter verbessert hat, erwägt eine zunehmende Anzahl von Patientinnen eine Schwangerschaft. Frauen mit Cystinose und CKD, verkompliziert durch ein Fanconi-Syndrom vor dem Nierenversagen, haben ein hohes Risiko für schwere perinatale Komplikationen, insbesondere im Kontext einer fortgeschrittenen CKD oder eines Nierenversagens. Zu diesen Komplikationen gehören Elektrolytstörungen, Präeklampsie,

Fortschreiten der CKD und negative Auswirkungen auf den Feten einschließlich intrauteriner Wachstumsverzögerung, Frühgeburtlichkeit, niedrigem Geburtsgewicht und neonatalem Tod⁴⁸.

26	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen eine allgemeine Risikobewertung für Frauen mit Cystinose und CKD, die eine Schwangerschaft planen.	↑↑ / EK
Anmerkung • Zusätzlich zu den Faktoren, die mit CKD, Fanconi-Syndrom und Nierentransplantation zusammenhängen, benötigen diese Patientinnen vor der Schwangerschaft eine sorgfältige Beurteilung der kardiorespiratorischen Funktion, der Schilddrüsenfunktion und des Blutzuckers sowie eine Beurteilung auf nicht-zirrhotische portale Hypertension. Sie benötigen eine umfassende, ganzheitliche Schwangerschaftsberatung in einer Spezialklinik. • Qualifizierte Mitarbeiter des Gesundheitswesens sollten die aktuellen Empfehlungen für CKD-Patientinnen entsprechend dem CKD-Stadium befolgen.		

Cysteamin ist zwar die spezifische Therapie der Cystinose und hat nachweislich positive Langzeiteffekte auf renale und extrarenale Komplikationen sowie auf die Sterblichkeitsrate, doch wird sein Einsatz während der Schwangerschaft aufgrund der in Tierstudien nachgewiesenen Teratogenität nicht empfohlen.

27	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen bei Frauen mit Cystinose keine systemische Cysteamin-Therapie während der Schwangerschaft.	A ↓↓
Anmerkung • Die systemische Cysteamin-Therapie sollte erst nach Bestätigung der Schwangerschaft und nicht vorher abgesetzt werden. • Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden. • Es liegen keine Daten über eine Verschlechterung der Krankheit durch das Absetzen von systemischem Cysteamin während der Schwangerschaft vor.		

Es gibt erhebliche Gesamtvorteile für Mutter und Kind durch das Stillen und eine Verzögerung der Wiedereinführung von Cysteamin während der Stillzeit könnte langfristige negative Auswirkungen auf die Gesundheit der Mutter haben. Es gibt keine Hinweise darauf, dass die Anwendung von Cysteamin während der Stillzeit schädlich ist. Untersuchungen des Kindes im Alter von 18 Monaten zeigten ein normales Wachstum und eine normale Entwicklung sowie eine normale intraleukozytäre Cystinkonzentration. Die Vor- und Nachteile der Anwendung von Cysteamin während der Stillzeit sollten ausführlich mit der Patientin erörtert werden

28	Konsensbasierte Empfehlung (Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen, mit der Cysteamin-Therapie so bald wie möglich nach der Geburt wieder zu beginnen.		↑↑ / EK
Wir schlagen vor, Cysteamin während der Stillzeit in normalen Dosen einzunehmen, wenn die Mutter stillen möchte.		↑ / EK

16 Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität

Während der Adoleszenz ist die Hodenfunktion bei jungen Männern mit infantiler nephropathischer Cystinose in der Regel ausreichend, um eine spontane und vollständige pubertäre Virilisierung zu ermöglichen, auch wenn die Cystinose manchmal zu einer Verzögerung der pubertären Reifungsprozesse führt. Eine Testosterontherapie zur Pubertätsinduktion ist bei Jugendlichen mit Cystinose nur in Ausnahmefällen erforderlich⁴⁹.

29	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen eine Testosteron-Ersatztherapie bei hypogonadalen, postpubertären oder erwachsenen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose.		A ↑↑
Wir empfehlen, die Möglichkeit der Kryokonservierung von Ejakulat oder chirurgisch gewonnenen Hodenspermien zu prüfen, bevor mit einer Testosteron-Substitution begonnen wird.		

Anmerkung

Ein hypergonadotroper Hypogonadismus sollte durch niedrige Serum-Testosteronwerte (in wiederholten Messungen während der Morgenstunden) bei gleichzeitig erhöhten LH (luteinisierendes Hormon)-Serumspiegeln und entsprechender Symptomatik nachgewiesen werden.

Therapieoptionen und-monitoring sind in den diesbezüglichen aktuellen Leitlinien der endokrinologischen und urologischen Fachgesellschaften dargelegt.

30	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen, jungen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose eine Fertilitätsuntersuchung anzubieten, sobald der Patient die Pubertät erreicht hat und sobald er bereit und in der Lage ist, eine Samenprobe zur Analyse bereitzustellen.		↑↑ / EK

Anmerkung

- Untersuchung von Ejakulatparametern gemäß den WHO-Standards.
- Messung der LH-, FSH (follikelstimulierendes Hormon)- und Testosteron- sowie ggf. Inhibin B-Spiegel im Serum.
- Kryokonservierung des Ejakulats vorschlagen, sofern hier Spermien gefunden werden; einen Versuch zur chirurgischen Mikroskopie-gestützten testikulären Spermienextraktion (mTESE) in Kombination mit der Kryolagerung von Hodengewebe-Spermien, falls keine Spermien im Ejakulat gefunden werden (Azoospermie).

17 Endokrinologie

Bei Patienten mit Cystinose kommt es zu einer Beteiligung der endokrinen Organe in Form von Hypothyreose, Diabetes mellitus und einem hypergonadotropen Hypogonadismus.

Schilddrüsenbeteiligung

Eine Hypothyreose ist die häufigste und früheste endokrine Funktionsstörung bei Patienten mit INC¹².

31	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen mindestens ein jährliches Screening von TSH und fT4 bei Patienten mit nephropathischer Cystinose. Im Falle eines auffälligen Befundes empfehlen wir eine gemeinsame Betreuung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen.		↑↑ / EK
Anmerkung Das TSH- und FT4-Screening sollte bei Diagnosestellung beginnen.		

Pankreasbeteiligung

32	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen, bei Patienten mit nephropathischer Cystinose mindestens einmal jährlich den Nüchtern-Blutzucker/HbA1c zu bestimmen, in Abhängigkeit vom Alter und zusätzlichen Risikofaktoren.		↑↑ / EK
Anmerkung • Es sollte eine Steatorrhoe und Symptome der Fettmalabsorption hinterfragt werden. • Im Falle eines auffälligen Befundes wird eine gemeinsame Nachuntersuchung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen empfohlen.		

- Für Kinder und Erwachsene mit Cystinose gelten dieselben Behandlungsalgorithmen und Leitlinien wie für die Allgemeinbevölkerung.
- Es gelten die gleichen Präventivmaßnahmen für Diabetes wie bei der Allgemeinbevölkerung.

18 Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie

Neuromuskuläre Beeinträchtigungen, einschließlich muskulärer Hypotonie und schlechter motorischer Koordination im frühen Kindesalter, und die spätere Entwicklung einer progressiven Myopathie im Jugend- und jungen Erwachsenenalter sind bei Patienten mit Cystinose häufig.

Die Morbidität, die Mortalität und das Ausmaß der Behinderung wird maßgeblich durch die muskuläre Beteiligung mitbestimmt. Patienten zeigen eine zunächst distal betonte Myopathie mit Atrophie und Schwäche des Thenars und Hypothenars sowie der intrinsischen Handmuskulatur^{50,51}.

Im weiteren Verlauf kann sich eine generalisierte Myopathie entwickeln⁵². Bei Beteiligung der Atemmuskulatur können restriktive Lungenfunktionsstörungen auftreten, wobei sich das Lungenparenchym weitestgehend normal darstellt⁵³.

Im Krankheitsverlauf kann es zu einer Beteiligung der oropharyngealen Muskulatur kommen, die zu Schluck- und Kaustörungen führen kann, sowie zu einer Beeinträchtigung der Artikulation und der Sprache. Es besteht ein Risiko für Aspirationen und Aspirationspneumonien^{51,54,55}.

Allgemeine Empfehlung

33	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen ab dem Zeitpunkt der Diagnose einer Myopathie, Experten für Muskelkrankheiten wie z.B. Spezialisten für neuromuskuläre Erkrankungen, Pulmologen, Logopäden und Sprachtherapeuten sowie Phoniater präventiv mit einzubeziehen, um frühzeitig die Bedürfnisse der Patienten zu erkennen, zu Selbstübungen anzuleiten und sie und ihre Familien über die Möglichkeit von Hilfsmitteln zu beraten.	↑↑ / EK
Anmerkung Siehe Tabelle 8.		

Tabelle 8: Diagnostik und Therapie: Pulmonologie, Dysphagie und Dysphonie

Pulmonologie

Die Diagnostik umfasst: Lungenuntersuchung nach dem 5. Lebensjahr mit Lungenfunktionstests (Spirometrie, Messung von FVC und FEV1) einmal alle zwei Jahre und jährlich bei pathologischen Befunden. Gegebenenfalls sollte eine Belastungs-Spirometrie erfolgen.

Weitere Maßnahmen: Bei Auffälligkeiten sollten die Patienten zur physiotherapeutischen Atemtherapie überwiesen werden. Außerdem sollte ein Lungenfacharzt über weitere Maßnahmen entscheiden.

Dysphagie

Wenn es in der Anamnese und in den Fragebögen Hinweise auf eine oropharyngeale Dysphagie gibt, sollten die Patienten zur weiteren klinischen Schluckdiagnostik an einen auf Dysphagie spezialisierten Logopäden überwiesen werden.

Zur apparativen Schluckdiagnostik sollte an eine phoniatische Praxis überwiesen werden.

Diagnostik

Anamnese der Dysphagie bei jeder Nachuntersuchung.

Frage nach Schwierigkeiten bei der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme sowie dem Schlucken von Speichel bei der Erstdiagnose und bei Routineuntersuchungen.

Ab dem ersten Lebensjahr: Gezieltes Nachfragen zu Fütterungsstörungen und Ernährungsproblemen.

Ab dem Vorschulalter (5-6 Jahre): Erhebungen von Schluckstörungen oder Auffälligkeiten bei der Nahrungsaufnahme.

Verwendung von validierten Fragebögen (z. B. Eating Assessment TOOL (EAT-10), Sydney Swallow Questionnaire (SSQ)) zur Bewertung subjektiv wahrgenommener Schluckstörungen von Patienten.

Weiterführende Diagnostik

Eine klinische Schluckuntersuchung mit Ruhebeobachtung, Beurteilung der schluckrelevanten, motorischen und sensorischen Funktionen sowie einen Schluckversuch.

Bei Schluckuntersuchungen sollten verschiedene Konsistenzen und Mengen sowie Placebos getestet werden.

Es sollten validierte Scores und Skalen zur Bewertung der Befunde verwendet werden.

Bei Beschwerden im Bereich der Speiseröhre sollte eine weitere instrumentelle Diagnostik durch einen Gastroenterologen erfolgen.

Zur instrumentellen Diagnostik sollten der Ultraschall im oropharyngealen Bereich, die videoendoskopische Evaluierung des Schluckaktes (Fiberoptische Endoskopische Evaluation des Schluckvorgangs (FEES)) und / oder eine Videofluoroskopie (VFS) verwendet werden.

Therapie

Eine individuell abgestimmte funktionelle Dysphagie-Therapie (restitutive, adaptive und kompensatorische Therapiestrategien).

Bei Patienten, die sich aufgrund ihrer Schluckstörung nicht ausreichend ernähren können oder die die orale Aufnahme einschränken müssen, um Aspirationen zu vermeiden, ist eine künstliche Ernährung erforderlich. Zur Sicherstellung der enteralen Ernährung sollte bei drohender Mangelernährung frühzeitig eine Ernährungssonde (nasogastrale Sonde oder PEG-Sonde) gelegt werden.

Dysphonie

Bei Symptomen und / oder einer durch validierte Fragebögen nachgewiesenen, eingeschränkten stimmlichen Lebensqualität durch Stimmbeschwerden sollte eine weitere Abklärung bezüglich funktioneller oder organischer Stimmstörung durchgeführt werden.

Zur klinischen Diagnostik sollten die Anamnese, die multimodale apparative, auditive, akustische und aerodynamische Beurteilung der Stimme sowie Fragebögen zur stimmlichen Lebensqualität herangezogen werden. Alle Diagnoseinstrumente sollten validiert und evidenzbasiert sein.

Physiotherapeutische Intervention

Bei 60% der Patienten tritt eine Myopathie auf⁵⁶, wodurch es zu fortschreitendem Muskelschwund und Schwäche kommt.

34	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, keine Physiotherapie zur Primärprävention ohne Vorliegen einer muskulären oder motorischen Entwicklungsverzögerung zu verordnen.	B ↓
	Wir schlagen vor, eine frühzeitige Physiotherapie zu verordnen, sobald eine Muskelschwäche oder eine statomotorische Entwicklungsverzögerung festgestellt werden.	B ↑

Anmerkung

- Patienten sollten einmal jährlich physiotherapeutisch untersucht und über ihren aktuellen Muskelstatus informiert werden.
- Patienten sollten zu regelmäßiger Bewegung bzw. Sportlicher Betätigung angehalten werden.

35	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und Fanconi-Syndrom eine Behandlung mit täglichem oralem L-Carnitin (Levo-Carnitin) in einer Dosierung von 25-100 mg/kg/Tag in Erwägung zu ziehen, wenn niedrige Werte an freiem Carnitin im Serum oder Urin dokumentiert sind, sowie bei Patienten mit Muskelschwäche.	B ↑
	Eine Supplementierung mit Coenzym Q10 wird nicht empfohlen.	A ↓↓↓
Anmerkung Bevorzugt sollte der Carnitin-Status bestehend aus freien Carnitin und Gesamtcarnitin im Serum ermittelt werden. Eine Aussage allein aus dem Carnitin im Urin ist nicht möglich. Wenn Carnitin im Urin gemessen wird, wird zur Beurteilung Carnitin im Serum benötigt.		

19 Neurologische Komplikationen

Bei Patienten mit nephropathischer Cystinose können eine Reihe neurologischer Komplikationen auftreten, wobei neurokognitive, neuromotorische und neuromuskuläre Störungen am häufigsten sind. Des Weiteren wurden Verkalkungen im Bereich der Basalganglien und im periventriculären Areal, cerebrale Atrophie mit unterschiedlich ausgeprägter Encephalopathie und sehr selten cerebralen Ereignissen, die zu einer Parese oder einer Pseudobulbärparese führen können, beschrieben^{2,56}.

Neurologische Evaluation von Patienten mit nephropathischer Cystinose

36	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen eine frühzeitige Untersuchung auf mögliche kognitive, schulische und psychosoziale Probleme und, falls vorhanden, eine rechtzeitige Intervention.	↑↑↑ / EK
	Wir empfehlen frühzeitige sensomotorische Tests, da es Interventionen gibt, die dem Kind bei identifizierten Problemen akademisch und sozial helfen können. Verhaltens-, kognitive und Koordinations- sowie Gleichgewichtsprobleme sollten vorzugsweise ab einem Alter von 3 Jahren von einem pädiatrischen Neurologen mit einer Ausbildung in Entwicklungsneurologie oder einer ähnlich qualifizierten Person beurteilt werden.	
	Wir empfehlen, als Präventivmaßnahme so früh wie möglich einen Termin bei einem geeigneten Spezialisten (z. B. einem Ergotherapeuten oder psychosozialen Spezialisten) zu vereinbaren.	

Sind feinmotorische, visuell-motorische oder visuell-räumliche Defizite vorhanden, sollte eine Intervention empfohlen werden, um diese Defizite zu verringern und den Eltern Aufklärung und Schulung zu bieten.

Anmerkung

- In Deutschland sind die meisten Kinder mit seltenen oder chronischen Erkrankungen an sozialpädiatrische Zentren angebunden, an denen eine interdisziplinäre Betreuung unter medizinischen, psychologischen, therapeutischen und sozialrechtlichen Aspekten erfolgen kann.
- Sensomotorische Tests sollten idealerweise vor der Einschulung durchgeführt werden.
- Eine sonderpädagogische Begutachtung sollte unterstützt werden, um entsprechende Hilfen zu erhalten.
- In Deutschland haben Kinder mit chronischen Erkrankungen das Recht, zusätzlich einen Nachteilsausgleich in der Schule zu beantragen.
- Menschen mit einer chronischen Erkrankung und einem Schwerbehindertenausweis haben in Deutschland Anspruch auf besondere Beratung durch die Arbeitsagenturen. Es besteht die Möglichkeit einer sozialrechtlichen Beratung.
- Für Erwachsene kann eine Beratung am Arbeitsplatz und, falls erforderlich, eine Anpassung des Arbeitsplatzes empfohlen werden.

Indikation zur zerebralen Bildgebung

37	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen bei Patienten mit Cystinose ohne klinische neurologische Symptome keine frühzeitige cMRT-Untersuchung.	↓↓↓ / EK
Anmerkung • <u>Indikation zu einer cMRT:</u> Bei unklaren Kopfschmerzen, Papillenödem, neu auftretenden Krampfanfällen, neurologischen Symptomen, die auf einen Schlaganfall hindeuten, oder bei neu auftretenden, fokal-neurologischen Defiziten ist eine weiterführende Diagnostik indiziert. • Bei Erwachsenen mit Cystinose kann ein CT des Gehirns durchgeführt werden, um Verkalkungen in den Basalganglien und periventrikulären Regionen zu erkennen.		

20 Augenbeteiligung

Im Rahmen der nephropathischen Cystinose können Cystinkristalle in nahezu allen okulären Strukturen akkumulieren. Klinisches Hauptaugenmerk liegt auf der kristallinen Keratopathie, der kristallinen Pigmentretinopathie und der Beteiligung des Nervus opticus.

Die Kristallablagerung beginnt im Säuglingsalter und nimmt unbehandelt mit zunehmendem Alter allmählich zu. Die kristalline Keratopathie führt im Verlauf zu einer Erkrankung der Augenoberfläche und beeinträchtigt durch Symptome wie Photophobie, Fremdkörpergefühl, Tränen und sekundären Blepharospasmus nachhaltig die Lebensqualität der Patienten.

Beteiligungen des hinteren Augenabschnittes umfassen im späteren Krankheitsverlauf eine periphere Pigmentretinopathie mit fokalen Atrophien des retinalen Pigmentepithels und einer Makulopathie^{57–59} sowie eine Optikusneuropathie. Ein erhöhter Hirndruck, der sich als Papillenödem manifestieren kann, wird als mitursächlich diskutiert⁶⁰.

Untersuchungsmethoden und Frequenz

Die Spaltlampen-Biomikroskopie ist für die Identifikation der Hornhautkristalle von großer Bedeutung. Wenn kein bildgebendes Verfahren zur Verfügung steht, kann die Progression der Keratopathie allein auf der Grundlage der Spaltlampenuntersuchung in der Krankenakte festgehalten werden.

38	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir schlagen bei allen Patienten mit Cystinose eine Spaltlampenuntersuchung als Minimalanforderung zur Beurteilung der kristallinen Keratopathie vor.		B ↑
Wir schlagen zusätzlich zur Spaltlampenuntersuchung, wenn verfügbar, eine Bildgebung der Hornhaut vor, da sie zusätzliche Vorteile bietet. Zu den Bildgebungsmodalitäten gehören: Spaltlampenfotografie, optische Kohärenztomographie des vorderen Augenabschnittes (anterior segment AS-OCT), Hornhautdensitometrie und in-vivo-Konfokalmikroskopie (IVCM).		
Wir schlagen kein bestimmtes bildgebendes Verfahren vor, da die Ärzte unterschiedliche Erfahrungen mit diesen Verfahren bei der Behandlung von Patienten mit Cystinose haben. Überdies sind die einzelnen Kliniken je nach Ressourcen unterschiedlich ausgestattet und unterscheiden sich in der klinischen Routine bei umsetzbaren Handlungsabläufen.		B ↓

Lokale und systemische Cysteamin-Therapie

39	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose mit einer Kombination aus systemischem Cysteamin und Cysteamin-Augentropfen zu behandeln.		A ↑↑
Anmerkung		

(1) Es wird nicht empfohlen, eine bestimmte Formulierung von Cysteamin-Augentropfen einer anderen vorzuziehen. Das Präparat sollte abhängig von Verfügbarkeit und Verträglichkeit für den Patienten ausgewählt werden.

(2) Die empfohlene Frequenz der Tropfenapplikation hängt von der jeweiligen pharmazeutischen Formulierung (sehr geringe Forschungsevidenz) ab und kann mit dem Schweregrad der Vorderabschnittsbeteiligung variieren (keine Forschungsevidenz).

(3) Eine Übersicht zu den Behandlungsmöglichkeiten und Therapievorschlügen können den folgenden Abschnitten entnommen werden

Beginn der lokalen Therapie: Es gibt keine allgemeingültige Antwort auf die Frage, wann topische Cysteamin-Augentropfen bei einem Patienten mit Cystinose begonnen werden sollten. Solange die Hornhautkristalllast oder die okulären Symptome nicht signifikant sind, kann der Beginn der topischen Therapie verschoben werden, bis sich die Familie an die vielen Anforderungen der systemischen Behandlungsroutine gewöhnt hat. Sobald der Patient systemisch stabil ist, kann die Familie ihre Aufmerksamkeit auf den Beginn einer topischen Behandlung richten.

Box 2: Ergänzende Anmerkungen/Erklärungen

(1) Sollten die von FDA und EMA zugelassenen Medikamente Cystaran® und Cystadrops® zu Unverträglichkeiten führen, können andere, z.B. konservierungsmittelfreie, apothekenhergestellte Formulierungen im Rahmen eines individuellen Heilversuchs verordnet werden.

(2) Es gibt keine randomisierten klinischen Studien zur idealen Dosierung und Tropffrequenz; allerdings liegen Erfahrungen aus der klinischen Praxis und Expertenmeinungen vor, die belegen, dass die empfohlene Tropffrequenz im Einzelfall an den Schweregrad der Augenbeteiligung angepasst werden kann (keine Forschungsevidenz; (Liang et al., 2021)).

40	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die Anwendung von systemischem Cysteamin bei Patienten mit infantiler nephropathischer und juveniler Cystinose, um das lebenslange Risiko von Komplikationen im hinteren Augenabschnitt zu verringern, die zum Verlust des Sehvermögens führen.	A ↑↑
41	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen Patienten mit Cystinose Cysteamin-Augentropfen mit oder ohne Benzalkoniumchlorid.	0

Tabelle 9: Ophthalmologisches Vorgehen

Priorisierung	Ophthalmologische und medizinische Anamnese	Augensymptome	Beurteilung des Sehvermögens	Untersuchung des vorderen Augenabschnitts	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts	Beurteilung des Gesichtsfeldes	Elektrodiagnostik
Wesentlich	Bei jedem Besuch	Detaillierte Dokumentation bei jedem Besuch, einschließlich der Nebenwirkungen von Medikamenten am Auge	Verwendung einer altersgerechten Sehschärfenbestimmung	Spaltlampenbiomikroskopie; insbesondere Ausschluss von kristallinen Ablagerungen in Bindehaut, Limbus, Hornhaut, Iris und Linse, einschließlich Fluorescein-Hornhautfärbung; Augeninnendruck	Mindestens einmal jährlich eine Funduskopie in diagnostischer Mydriasis, Ausschluss Papillenödems und Optikopathie; Ausschluss Pigmentretinopathie		
Wünschenswert	Aufzeichnung der Einhaltung der verordneten okulären Medikamente	Einstufung der Photophobie und anderer Augenoberflächensymptome anhand standardisierter Punktesysteme	LogMAR-Visus oder gleichwertig	Spaltlampenfoto zur Beurteilung des Hornhaut-Cystinkristall-Scores. Andere Messungen können OCT des vorderen Augenabschnitts, Densitometrie der Hornhaut oder IVCM* umfassen.	Weitwinkelfundusfotographie. OCT-Papille und Makula	Automatisierte Perimetrie bei Therapiebeginn bzw. sobald der Patient in der Lage ist, diese zuverlässig durchzuführen	

Priorisierung	Ophthalmologische und medizinische Anamnese	Augensymptome	Beurteilung des Sehvermögens	Untersuchung des vorderen Augenabschnitts	Untersuchung des hinteren Augenabschnitts	Beurteilung des Gesichtsfeldes	Elektrophysiologie
Je nach klinischem Befund oder Symptomen erforderlich			Objektive Refraktion; Kontrastempfindlichkeit; Farbensehen	Äußere Augenbefunde, z. B. Lidrand, Meibomdrüsendysfunktion, Lidödeme	Fluoreszeinangiographie oder OCT-Angiographie oder Indocyaningrün-Angiographie bei V.a. subretinalen oder choroidalen Neovaskularisationen oder retinalen Ischämien	Jährliche Wiederholung der automatischen Perimetrie bei Anzeichen von Retinopathie oder wenn eine Pathologie des Sehnervs vorliegt	Bei Verdacht oder anderen Anzeichen einer Retinopathie

21 Integrierte Versorgung

Die Seltenheit der nephropathischen Cystinose, ihre systemische Krankheitsmanifestation und der progrediente Verlauf stellen Fachleute, Patienten und ihre Familien häufig vor Herausforderungen bei der Versorgung^{7,16,61–63} an. Die Verantwortung für das Gesundheits- und Krankheitsmanagement ist eine zentrale Belastung für Betroffene mit nephropathischer Cystinose oder ihre Betreuungs- oder Bezugspersonen (z.B. Eltern).

Insbesondere bei einer Multiorganerkrankung wie der nephropathischen Cystinose müssen mehrere Fachrichtungen und Berufsgruppen in die medizinische Versorgung, Diagnostik, Behandlung und Überwachung (Monitoring) der Erkrankung einbezogen werden, um die Auswirkungen der Erkrankung zu verbessern^{24,63–65}. Da unterschiedliche Organsysteme in komplexer Weise betroffen sind, ist der Einbezug mehrerer medizinischer Fachrichtungen für die Versorgung und Begleitung der Erkrankung erforderlich. Dies ermöglicht eine umfassende Versorgung, eine Optimierung von Behandlungsstrategien sowie die Berücksichtigung der kollektiven Kompetenzen der beteiligten Fachkräfte, um die klinischen Ergebnisse zu verbessern und um zu vermeiden, dass selten beteiligte Organe (z.B. Lungen, Muskeln) oder notwendige weiterführende Unterstützung (z.B. psychosoziale Hilfen oder Teilhabe und Bildung) übersehen werden, während die häufig beteiligten Organe (Nieren, Augen usw.) versorgt werden.

Unter integrierter Versorgung wird ein Versorgungsmodell verstanden, das eine umfassende multidisziplinäre koordinierte Versorgung beinhaltet.

42	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen für Patienten mit nephropathischer Cystinose unabhängig vom Alter eine integrierte Versorgung unter Einbezug relevanter, von einem Spezialisten im Bereich nephropathische Cystinose organisierter Fachgebiete gegenüber nicht integrierten Versorgungsmodellen zu bevorzugen	↑↑ / EK
43	Evidenzbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die Implementierung einer psychosozialen Bedarfserhebung sowie einer bedarfsorientierten psychosozialen Unterstützung für Cystinose-Patienten unabhängig vom Alter; darüber hinaus sollte diese Unterstützung auch für die Betreuungspersonen und Geschwister von Kindern mit Cystinose gewährleistet sein, um die Versorgungssituation, Teilhabe und psychische Gesundheit der betroffenen Patienten und ihrer Familien zu verbessern.	A ↑↑
Anmerkung		

Spezifische Diagnose- und Behandlungsmöglichkeiten, die nicht nur medizinische, sondern auch psychosoziale, familienzentrierte Betreuung in interdisziplinären Zentren zur Diagnose und Behandlung der Cystinose beinhalten, können die Versorgungssituation und gesundheitsbezogene Lebensqualität für betroffene Patienten und Familien erheblich verbessern.

22 Transition

Viele pädiatrische Patienten erhalten die Diagnose einer Cystinose bereits in den ersten Lebensmonaten, was zu einer engen Bindung an das pädiatrische Behandlungsteam führt. Der Übergang in die Erwachsenenversorgung bietet einerseits die Möglichkeit, mehr Unabhängigkeit zu erlangen, löst andererseits Ängste bei den Patienten und ihren Familien in Bezug auf den Übergangsprozess aus. Eine sorgfältige Koordination der Transition ist unerlässlich, da sonst das Risiko besteht, dass die Patienten nicht adäquat in die Erwachsenenversorgung integriert werden, was ein erhöhtes Risiko für einen ungünstigen Langzeitverlauf mit sich bringt.

Für seltene Erkrankungen wie die Cystinose steht in der Erwachsenenmedizin häufig nur eine begrenzte Anzahl an spezialisierten Fachärzten zur Verfügung. Bei der Cystinose bestehen besondere Herausforderungen bei der Adhärenz bezüglich der medikamentösen Therapie^{61,66}, was sich in negativen Auswirkungen auf das Nierentransplantatüberleben^{12,67,68} zeigt.

44	Konsensbasierte Empfehlung (starker Konsens)	Grad der Empfehlung
	Wir empfehlen die Einrichtung von Transitionsprogrammen für Adoleszente mit Cystinose. Insbesondere Schulungen, gemeinsame Visiten mit Ärzten aus Pädiatrie und Innerer Medizin, erweiterte oder multidisziplinäre Ambulanztermine, Förderung der Gesundheitskompetenz, Terminvereinbarungsunterstützung, Evaluation von psychosozialen Stressoren und Auffälligkeiten sowie der Einsatz von technischen Hilfsmitteln (Webseiten, Apps, Kurznachrichten) werden empfohlen.	↑↑ / EK

23 Literatur

1. Gahl, W., Bashan, N., Tietze, F., Bernardini, I. & Schulman, J. Cystine transport is defective in isolated leukocyte lysosomes from patients with cystinosis. *Science* **217**, 1263–1265 (1982).
2. Gahl, W. A., Thoene, J. G. & Schneider, J. A. Cystinosis. *New Engl J Medicine* **347**, 111–121 (2002).
3. Elmonem, M. A. *et al.* Cystinosis: a review. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **11**, 47 (2016).
4. Gahl, W. A. *et al.* Cysteamine Therapy for Children with Nephropathic Cystinosis. *New Engl J Medicine* **316**, 971–977 (1987).
5. Nesterova, G. & Gahl, W. A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* **28**, 51–59 (2013).
6. Smith, M. L. *et al.* Diagnosis of Cystinosis with Use of Placenta. *N. Engl. J. Med.* **321**, 397–398 (1989).
7. Emma, F. *et al.* An international cohort study spanning five decades assessed outcomes of nephropathic cystinosis. *Kidney International* **100**, 1112–1123 (2021).
8. Kleta, R. *et al.* Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. *J Pediatrics* **145**, 555–560 (2004).
9. Nießl, C. *et al.* Relationship between age at initiation of cysteamine treatment, adherence with therapy, and glomerular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Mol. Genet. Metab.* **136**, 268–273 (2022).
10. Veys, K. *et al.* Outcome of infantile nephropathic cystinosis depends on early intervention, not genotype: A multicenter sibling cohort study. *J. Inherit. Metab. Dis.* **46**, 43–54 (2023).
11. Markello, T. C., Bernardini, I. M. & Gahl, W. A. Improved Renal Function in Children with Cystinosis Treated with Cysteamine. *New Engl J Medicine* **328**, 1157–1162 (1993).
12. Brodin-Sartorius, A. *et al.* Cysteamine therapy delays the progression of nephropathic cystinosis in late adolescents and adults. *Kidney International* **81**, 179–189 (2012).
13. Vaisbich, M. H. & Koch, V. H. Report of a Brazilian multicenter study on nephropathic cystinosis. *Nephron* **114**, c12-8 (2010).
14. Hohenfellner, K. *et al.* Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. *Molecular Genetics & Metabolism* **136**, 282–288 (2022).
15. Thoene, J. G., Oshima, R. G., Crawhall, J. C., Olson, D. L. & Schneider, J. A. Cystinosis. Intracellular cystine depletion by aminoethiols in vitro and in vivo. *J Clin Invest* **58**, 180–189 (1976).
16. Ariceta, G. *et al.* Cysteamine (Cystagon R) adherence in patients with cystinosis in Spain: successful in children and a challenge in adolescents and adults. *Nephrology Dialysis Transplantation* **30**, 475–480 (2015).
17. Besouw, M., Blom, H., Tangerman, A., Graaf-Hess, A. de & Levchenko, E. The origin of halitosis in cystinotic patients due to cysteamine treatment. *Mol. Genet. Metab.* **91**, 228–233 (2007).

18. Besouw, M. T. *et al.* Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. *Journal of Pediatrics* **159**, 1004–1011 (2011).
19. Dohil, R., Newbury, R. O., Sellers, Z. M., Deutsch, R. & Schneider, J. A. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. *J. Pediatr.* **143**, 224–230 (2003).
20. Schneider, J. A. Treatment of cystinosis: Simple in principle, difficult in practice. *J. Pediatr.* **145**, 436–438 (2004).
21. Kirkegaard, P., Poulsen, S. S., Loud, F. B., Halse, C. & Christiansen, J. Cysteamine-induced Duodenal Ulcer and Acid Secretion in the Rat. *Scand. J. Gastroenterol.* **15**, 621–624 (1980).
22. Stein, C. van *et al.* A comparison of immediate release and delayed release cysteamine in 17 patients with nephropathic cystinosis. *Orphanet Journal Of Rare Diseases* **16**, 387 (2021).
23. Foreman, J. W. Fanconi Syndrome. *Pediatric Clinics of North America* **66**, 159–167 (2019).
24. Langman, C. B. *et al.* Controversies and research agenda in nephropathic cystinosis: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney International* **89**, 1192–1203 (2016).
25. Mahoney, C. P. & Striker, G. E. Early development of the renal lesions in infantile cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* **15**, 50–56 (2000).
26. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Grund, A. & Schnabel, D. Rickets guidance: part II-management. *Pediatric Nephrology* **37**, 2289–2302 (2022).
27. Ewert, A. *et al.* Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **105**, e2738–e2752 (2020).
28. Saleem, M. A., Milford, D. V., Alton, H., Chapman, S. & Winterborn, M. H. Hypercalciuria and ultrasound abnormalities in children with cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* **9**, 45–47 (1995).
29. Bétend, B., David, L., Vincent, M., Hermier, M. & François, R. Successful indomethacin treatment of two paediatric patients with severe tubulopathies. A boy with an unusual hypercalciuria and a girl with cystinosis. *Helvetica Paediatr. acta* **34**, 339–44 (1979).
30. Haycock, G. B., Al-Dahhan, J., Mak, R. H. & Chantler, C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. *Arch. Dis. Child.* **57**, 934 (1982).
31. Hohenfellner, K. *et al.* Management of bone disease in cystinosis: Statement from an international conference. *J. Inherit. Metab. Dis.* **42**, 1019–1029 (2019).
32. Bertholet-Thomas, A. *et al.* Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. *Pediatric Nephrology* **33**, 1165–1172 (2018).
33. Haffner, D., Leifheit-Nestler, M., Alioli, C. & Bacchetta, J. Muscle and Bone Impairment in Infantile Nephropathic Cystinosis: New Concepts. *Cells* **11**, 05 (2022).
34. Florenzano, P. *et al.* Skeletal Consequences of Nephropathic Cystinosis. *Journal of Bone & Mineral Research* **33**, 1870–1880 (2018).
35. Bacchetta, J. *et al.* Skeletal implications and management of cystinosis: three case reports and literature review. *BoneKEy Reports* **5**, 828 (2016).

36. Pozza, S. B.-D. *et al.* Cortical impairment and reduced muscle mass in children and young adults with nephropathic cystinosis. *J. Bone Miner. Res.* **39**, 1094–1102 (2024).
37. Lahring, J. *et al.* Cystinosis-Associated Metabolic Bone Disease Across Ages and CKD Stages 1 to 5D/T. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* dgae502 (2024) doi:10.1210/clinem/dgae502.
38. Battafarano, G. *et al.* Intrinsic Bone Defects in Cystinotic Mice. *Am. J. Pathol.* **189**, 1053–1064 (2019).
39. Claramunt-Taberner, D. *et al.* Bone disease in nephropathic cystinosis is related to cystinosis-induced osteoclastic dysfunction. *Nephrology Dialysis Transplantation* **33**, 1525–1532 (2018).
40. Chadban, S. J. *et al.* KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Management of Candidates for Kidney Transplantation. *Transplantation* **104**, S11–S103 (2020).
41. Group, K. D. I. G. O. (KDIGO) C. W. *et al.* KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* **105**, S117–S314 (2024).
42. Ueda, M. *et al.* Coronary Artery and Other Vascular Calcifications in Patients with Cystinosis after Kidney Transplantation. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* **1**, 555–562 (2006).
43. G, N. & WA., G. Cystinosis. (1993).
44. Joseph, M. W., Stein, D. R. & Stein, A. C. Gastrointestinal challenges in nephropathic cystinosis: clinical perspectives. *Pediatr. Nephrol.* **39**, 2845–2860 (2024).
45. Elenberg, E., Norling, L. L., Kleinman, R. E. & Ingelfinger, J. R. Feeding problems in cystinosis. *Pediatr. Nephrol.* **12**, 365–370 (1998).
46. Nakhaie, S. *et al.* Gastrointestinal Manifestations of Adult Cystinosis in Iran: A Descriptive Study. *Medical Journal of the Islamic Republic of Iran* **36**, 15 (2022).
47. Nakhaii, S., Hooman, N. & Otukesh, H. Gastrointestinal manifestations of nephropathic cystinosis in children. *Iran. J. kidney Dis.* **3**, 218–21 (2009).
48. Langman, C. B. *et al.* Fertility Management in Cystinosis: A Clinical Perspective. *Kidney Int. Rep.* **9**, 214–224 (2024).
49. Winkler, L., Offner, G., Krull, F. & Brodehl, J. Growth and pubertal development in nephropathic cystinosis. *Eur. J. Pediatr.* **152**, 244–249 (1993).
50. Vill, K. *et al.* Neuromuscular conditions and the impact of cystine-depleting therapy in infantile nephropathic cystinosis: A cross-sectional analysis of 55 patients. *J. Inherit. Metab. Dis.* **45**, 183–191 (2022).
51. Sadjadi, R. *et al.* Clinical myopathy in patients with nephropathic cystinosis. *Muscle & Nerve* **61**, 74–80 (2020).
52. Charnas, L. R. *et al.* Distal vacuolar myopathy in nephropathic cystinosis. *Ann. Neurol.* **35**, 181–188 (1994).
53. Anikster, Y. *et al.* Pulmonary Dysfunction in Adults With Nephropathic Cystinosis. *Chest* **119**, 394–401 (2001).
54. Sonies, B. C. *et al.* Swallowing Dysfunction in Nephropathic Cystinosis. *N. Engl. J. Med.* **323**, 565–570 (1990).

55. Sullivan, S. *et al.* Longitudinal dysphagia assessment in adult patients with nephropathic cystinosis using the Modified Barium Swallow Impairment Profile. *Muscle & Nerve* **66**, 223–226 (2022).
56. Gahl, W. A., Balog, J. Z. & Kleta, R. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. *Ann. Intern. Med.* **147**, 242 (2007).
57. Kaiser-Kupfer, M. I., Caruso, R. C., Minkler, D. S. & Gahl, W. A. Long-term Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis. *Arch. Ophthalmol.* **104**, 706–711 (1986).
58. Dureau, P., Broyer, M. & Dufier, J.-L. Evolution of Ocular Manifestations in Nephropathic Cystinosis: A Long-Term Study of a Population Treated With Cysteamine. *J. Pediatr. Ophthalmol. Strabismus* **40**, 142–146 (2003).
59. Tsilou, E., Zhou, M., Gahl, W., Sieving, P. C. & Chan, C.-C. Ophthalmic Manifestations and Histopathology of Infantile Nephropathic Cystinosis: Report of a Case and Review of the Literature. *Surv. Ophthalmol.* **52**, 97–105 (2007).
60. Dogulu, C. F. *et al.* Idiopathic intracranial hypertension in cystinosis. *J. Pediatr.* **145**, 673–678 (2004).
61. Doyle, M. & Werner-Lin, A. Family Strategies for Living with Rare Disease: The Experience of Cystinosis. *J. Soc. Soc. Work Res.* **7**, 547–567 (2016).
62. Doyle, M. & Werner-Lin, A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatric Nephrology* **30**, 281–291 (2015).
63. Levtchenko, E. *et al.* Expert guidance on the multidisciplinary management of cystinosis in adolescent and adult patients. *Clinical Kidney Journal* **15**, 1675–1684 (2022).
64. Vaisbich, M. H. *et al.* Multidisciplinary approach for patients with nephropathic cystinosis: model for care in a rare and chronic renal disease. *Jornal Brasileiro de Nefrologia* **41**, 131–141 (2019).
65. Makar, S., Bakri, A., Soliman, N. & Aly, R. Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi J. Kidney Dis. Transplant.* **25**, 1224 (2014).
66. Nagra, A., McGinnity, P. M., Davis, N. & Salmon, A. P. Implementing transition: Ready Steady Go. *Archives Dis Child - Educ Pract Ed* **100**, 313 (2015).
67. Cecka, J. M., Gjertson, D. W. & Terasaki, P. I. Pediatric renal transplantation: a review of the UNOS data. United Network for Organ Sharing. *Pediatr. Transplant.* **1**, 55–64 (1997).
68. Dobbels, F. *et al.* Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: A systematic review. *Pediatr. Transplant.* **14**, 603–613 (2010).

Versionsnummer:	1.0.
Erstveröffentlichung:	2025/03/31
Nächste Überprüfung geplant:	2029/12/31

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

publiziert bei:  **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin



Leitlinienreport zur S3-Leitlinie Cystinose

Version 1 – Stand November 2024
AWMF-Register Nr. 166/006

der

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie (GPN)

und

Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)

Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie (DGD)

Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie (DGE)

Deutscher Verband Ergotherapie e.V.

Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern
(QUETHEB)

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
(DGVS)

Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH)
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie (DGKED)
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)
Deutscher Bundesverband für Logopädie (DBL)
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie (DGMP)
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGfN)
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening (DGNS)
Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP)
Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP)
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG)
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie (DGOU)
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK)
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie (GPP)
Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Herausgebende

Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. (GPN)

Kontakt

PD Dr. med. Katharina Hohenfellner

katharina.hohenfellner@cystinose-stiftung.de

Schlüsselwörter (Deutsch): Cystinose, Kinder, Jugendliche, Erwachsene, Diagnostik, Therapie, Prävention, Multiorganbeteiligung

Keywords (Englisch): Cystinosis, children, adolescents, adults, medication, multiorgan involvement

Erstellungsdatum 2024

Geplante Überprüfung 2029

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Inhaltsverzeichnis

Gender Disclaimer.....	5
1 Geltungsbereich und Zweck	5
1.1 Zielorientierung der Leitlinie	5
1.2 Zielpopulation	6
1.3 Versorgungsbereich	7
1.4 Anwenderzielgruppe	7
2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen	7
2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen	8
2.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Berücksichtigung der Zielpopulation	9
3 Genauigkeit der Leitlinienentwicklung – Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)	10
3.1 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung Endpunkte ..	10
3.2 Systematische Recherche	15
3.3 Auswahl der Evidenz	15
3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung Evidenzzusammenfassung	17
3.5 Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung	18
4 Genauigkeit der Leitlinienentwicklung – Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung.....	18
4.1 Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung	18
4.2 Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken	20
4.3 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenz- und/oder Empfehlungsgraden.....	20
5 Externe Begutachtung und Verabschiedung	22
5.1 Externe Begutachtung.....	22
5.2 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen	22
6 Redaktionelle Unabhängigkeit	23
6.1 Finanzierung der Leitlinie	23
6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten	23
7 Verbreitung und Implementierung.....	25
7.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung	25
7.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie	25
7.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie	25

7.4	Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren	26
8	Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	28
9	Verwendete Abkürzungen.....	28
10	Literaturverzeichnis	28
11	Anhang	28

Gender Disclaimer

Vorab weisen wir darauf hin, dass in allen Unterlagen diese Leitlinie betreffend zur besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet wird. Die verwendete männliche Form gilt für alle Geschlechter.

1 Geltungsbereich und Zweck

Diese Leitlinie stellt sowohl die erste deutsche als auch die erste evidenzbasierte Handlungsempfehlung für Cystinose dar. Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurde die Leitlinie in Zusammenarbeit mit nationalen und internationalen Kooperationspartnern sowie Selbsthilfeorganisationen erstellt und wird sowohl national als auch international implementiert.

Die Cystinose ist eine sehr seltene Multiorganerkrankung¹. Erst durch die Einführung der medikamentösen Therapie mit Cysteamin und der Möglichkeit einer Nierenersatztherapie im Kindesalter seit Anfang der 80er Jahre können die Patienten in das Erwachsenenalter überleben². Es werden drei Verlaufsformen unterschieden: Die infantile nephropathische, die juvenile und die okuläre Form, die nur die Augen betrifft. Bei den beiden häufigsten Phänotypen, der infantilen nephropathischen und der juvenilen Form, ist primär die Niere betroffen, weshalb die Patienten zunächst in kinder- und später in erwachsenen-nephrologischer Betreuung stehen³. Während im Kindesalter die Nierenbeteiligung überwiegt, treten mit zunehmendem Alter die extrarenalen Organmanifestationen in den Vordergrund⁴. Erschwerend kommt hinzu, dass diese Patienten derzeit die erste Erwachsenengeneration darstellen, weshalb sowohl der Krankheitsverlauf als auch die Cysteamin-Therapie hinsichtlich ihres Nutzens und der möglichen Nebenwirkungen weiterhin kritisch beobachtet werden müssen. Um die Erkrankung frühzeitig zu diagnostizieren, langfristig zu kontrollieren und optimal zu behandeln, ist eine interdisziplinäre und sektorenübergreifende Zusammenarbeit notwendig.

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung werden selbst in größeren nephrologischen Einrichtungen in Deutschland nur vereinzelt Patienten betreut, was die Etablierung eines einheitlichen therapeutischen Vorgehens erschwert.

1.1 Zielorientierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde entwickelt um die Diagnostik, Therapie und Prävention der Cystinose unter Berücksichtigung der Multiorganbeteiligung und der Transition für alle Altersgruppen im ambulanten und stationären Bereich zu verbessern und zu vereinheitlichen.

Sie enthält evidenzbasierte Empfehlungen und spezifische diagnostische und therapeutische Algorithmen, die z.B. die systemische Cysteamin-Therapie betreffen: Durch die Vermeidung einer Unterdosierung von Cysteamin kann die Nierenfunktion länger erhalten und der

Zeitpunkt der Nierenersatztherapie hinausgezögert werden. Zudem kann die methodische und inhaltliche Evaluierung des intraleukozytären Cystin-Spiegels zur Vermeidung von Cysteamin-Unterdosierungen beitragen. Auf diese Weise lassen sich lebensbedrohliche oder zu schweren Behinderungen führende extrarenale Komplikationen, wie im zentralen Nervensystem, an den Augen, im muskuloskelettalen System, in der Leber, Lunge und in endokrinen Organen, verhindern oder zumindest verzögern.

Aufgrund der Multiorganbeteiligung und den komplexen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Patienten, wurde die Leitlinie interdisziplinär unter Einbindung der Selbsthilfen erstellt. Die Leitlinie hat in ihren Empfehlungen die von Patienten beschriebenen Einschränkungen und Belastungen durch die Erkrankung oder die Therapiemaßnahmen berücksichtigt. Hiermit ist eine Optimierung der Therapie in Hinblick auf die Adhärenz der Patienten zu erwarten.

Die S3-Leitlinie bietet Empfehlungen für die Diagnostik, Therapie sowie den Übergang in die Erwachsenenmedizin. Dadurch wird den an der Patientenversorgung beteiligten Ärzten und Therapeuten eine klare Orientierung gegeben, welche Maßnahmen zu welchem Zeitpunkt indiziert sind. Die Leitlinie weist zudem auf die Bedeutung der Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten sowie den Betreuungsebenen hin. Es wird erwartet, dass die verbesserte Versorgung, die durch diese Leitlinie erreicht werden kann, die langfristigen Ergebnisse hinsichtlich der drohenden erheblichen Morbidität verbessert. Folgeschäden können vermieden oder zumindest hinausgezögert und damit in ihrer Dauer verkürzt werden. Dies trägt zu einer verbesserten Lebensqualität der Patienten bei und ermöglicht ihnen eine längere Teilnahme am Erwerbsleben.

Ein weiterer Fokus der Leitlinie liegt auf der Darstellung unzureichender Evidenz in spezifischen Bereichen nach Auswertung der vorhandenen Literatur, woraus Fragestellungen für zukünftige Forschungsthemen abgeleitet wurden.

Langfristig kann die Leitlinie zum Erhalt der Organfunktionen und zur Verbesserung der Lebensqualität beitragen. Im Rahmen der Erstellung der Leitlinie haben sich neue Kooperationen und eine verstärkte interdisziplinäre Zusammenarbeit der beteiligten Behandler sowohl auf nationaler wie auch auf internationaler Ebene ergeben. Durch die Forschungsfragen konnten bereits neue Studien initiiert werden.

1.2 Zielpopulation

Die Zielpopulation sind Patienten aller Altersgruppen mit der Diagnose Cystinose (OrphaCode 213, 411629, 411634, 411641), schwerpunktmäßig Patienten mit infantiler oder juveniler nephropathischer Cystinose, die den größten Anteil dieser Patientengruppe stellen, sowie deren Eltern und Angehörige. Sie können sich an der S3-Leitlinie und den Diagnose- und Therapie-Empfehlungen orientieren und erhalten Sicherheit und die Möglichkeit selbst aktiv zu werden in Bezug auf ihre sehr seltene Multiorganerkrankung. Spezielle Belange der Patienten wurden während der Leitlinienentwicklung berücksichtigt.

1.3 Versorgungsbereich

Der Versorgungsbereich betrifft die ambulante, stationäre und teilstationäre Versorgung, sowie die primärärztliche wie auch spezialärztliche Versorgung mit den Inhalten Prävention, Früherkennung, Diagnostik, die Therapie und die Rehabilitation, sowie

Fachbereiche

1. Diagnose
 - a. Genetik
 - b. Diagnosestellung
 - c. Systemische Cysteamin-Therapie
2. Krankheitsverlauf - Multiorganbeteiligung
 - a. Nierenbeteiligung und -transplantation
 - b. Ernährungstherapie
 - c. Ophthalmologische Beteiligung
 - d. Wachstum und skelettale Beteiligung
 - e. Muskuläre Beteiligung
 - f. Gastrointestinale Beteiligung
 - g. Neurologische Beteiligung
 - h. Endokrinologische Beteiligung
 - i. Fertilität und Schwangerschaft
 - j. Psychosoziale Beteiligung
 - k. Transition
 - l. Integrierte Versorgung

1.4 Anwenderzielgruppe

Die Adressaten der Leitlinie umfassen Fachärzte für Pädiatrie sowie Kollegen aus dem pädiatrischen und dem erwachsenenmedizinischen Bereich der Nephrologie, Ophthalmologie, Endokrinologie, Neurologie, Dysphagie, Pulmologie, Orthopädie, Andrologie, Humangenetik, Gastroenterologie und Stoffwechselmedizin. Zudem dient die Leitlinie als Informationsquelle für an der Versorgung beteiligte Personengruppen wie Ernährungsberater, Physiotherapeuten, Logopäden, Ergotherapeuten, Psychologen und andere Gesundheitsberufe, die mit der Betreuung von Patienten mit Cystinose befasst sind, insbesondere auch für Selbsthilfegruppen, Angehörige und die Patienten selbst.

2 Zusammensetzung der Leitliniengruppe: Beteiligung von Interessensgruppen

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung wurden die Empfehlungen und die Inhalte der Leitlinie auf Englisch mit internationalen Kooperationspartnern und Selbsthilfen entwickelt und sollen national und international implementiert bzw. zur Verfügung gestellt werden. Die hier

vorgelegte deutsche Version wurde von den deutschsprachigen Experten übersetzt und von den deutschen Fachgesellschaften verabschiedet.

2.1 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Beteiligte Berufsgruppen

Die folgenden Fachgesellschaften waren beteiligt:

Deutschland:

Deutsche Gesellschaft für Andrologie
Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie
Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie
Deutscher Verband Ergotherapie e.V.
Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen
Deutsche Gesellschaft für Humangenetik
Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie
Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin
Deutscher Bundesverband für Logopädie
Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie
Deutsche Gesellschaft für Nephrologie
Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening
Gesellschaft für Neuropädiatrie
Gesellschaft für Neuropsychologi
Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft
Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
Deutscher Verband für Physiotherapie
Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie

International:

International Pediatric Nephrology Association
Asian Pediatric Nephrology Association
Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association
European Society for Paediatric Nephrology
Japanese Society for Pediatric Nephrology
Latin American Association of Pediatric Nephrology

Patientenselbsthilfegruppen:

Cystinose-Selbsthilfe e.V.
Cystinosis Network Europe
Cystinosis Research Network

Folgende Fachgruppen wurden aus Repräsentativitätsgründen vor Beginn des Leitlinienprojektes ebenfalls angefragt, hatten ihre Teilnahme aber aus nicht näher genannten

Gründen abgesagt oder es ist keine Rückmeldung erfolgt. Die Expertise der entsprechenden Fachgruppen wurde durch die teilnehmenden Fachgesellschaften und Experten abgedeckt.

Angefragte Fachgesellschaft	Fachgebiet abgedeckt durch
Deutsche Gesellschaft für Neurologie	Gesellschaft für Neuropsychologie Gesellschaft für Neuropädiatrie
Vereinigung für Kinderorthopädie e.V.	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie
Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie
Deutsche Gesellschaft für Verhaltensmedizin und Verhaltensmodifikation	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie Gesellschaft für Neuropsychologie
Deutsche Gesellschaft für Physiotherapiewissenschaft	Deutscher Verband für Physiotherapie
Deutsche Gesellschaft für Ernährung	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern

Die Ausführliche Übersicht aller Teilnehmer der Leitlinie inkl. der von Ihnen vertretenen Fachgesellschaft bzw. der Expertise ist in Anhang 1 hinterlegt.

2.2 Repräsentativität der Leitliniengruppe: Berücksichtigung Ansichten und Präferenzen der Zielpopulation

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern erstellt. Sie waren alle stimmberechtigt und unter dem nachfolgend angegebenen Datum an der Erarbeitung der Empfehlungen bzw. der Erstellung der Leitlinie beteiligt.

Teilnehmer	Patientenorganisation	Zeitraum
Sönke Oetjen	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Markus Schmitt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Claudia Sproedt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Marjolein Bos	Cystinosis Network Europe	01.10.22 – 30.09.24
Christy Greeley	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.10.22 – 31.07.23
Kristina Sevel	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.11.23 – 30.09.24
Viktor Gomez	Asociacion Mexicana de Cistinosis (AC), Mexiko	09.01.23 – 19.03.24

3 Genauigkeit der Leitlinienentwicklung – Recherche, Auswahl und Bewertung wissenschaftlicher Belege (Evidenzbasierung)

3.1 Formulierung von klinisch relevanten Fragestellungen, Priorisierung von Endpunkten

Das erste Meeting der internationalen Leitlinien-Gruppe fand am 29.11.2021 virtuell statt. Einführend wurde die für die Leitlinien-Arbeit essentiell wichtige wissenschaftliche Methodenarbeit von Dr. Monika Nothacker, AWMF-Leitlinienberaterin, Berlin, und von Frau Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, Universität für Weiterbildung Krems, Klinische Epidemiologie, Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation, erläutert. Die hierfür wichtigsten Inhalte wurden dargestellt und diskutiert. Im Besonderen wurde der klinische Fokus der Leitlinie betont. Schwerpunkt von Frau Assoz.Prof. Mag. Isolde Sommer lag auf der Klärung, welche Inhalte in den Hintergrund aufgenommen werden, zudem in der Erarbeitung der PICO-Fragen (Population-Intervention-Control-Outcome) und NON PICO-Fragen.

Die Leitliniengruppe teilte sich in 18 verschiedene Arbeitsgruppen auf, die zwischen Oktober 2022 und März 2023 in online Meetings mit Unterstützung von Frau Assoz.Prof. Mag. Isolde Sommer Hintergrundsinhalte, 31 PICO-Fragen und 15 NON PICO-Fragen erarbeiteten.

Die Leitliniengruppe reihete die Endpunkte pro PICO-Frage nach ihrer Wichtigkeit auf einer Skala von 1 bis 9 (1 am unwichtigsten für die Entscheidungsfindung, 9 am wichtigsten für die Entscheidungsfindung). Die Reihung wurde mit Surveylet (Calibrium, Inc., <https://calibrium.com/>) durchgeführt, einer kollaborativen Forschungsplattform mit einem mehrstufigen Echtzeit-Delphi-Ansatz. Entsprechend den Ergebnissen des Rankings der Endpunkte wurden nur Endpunkte, die von den Entscheidungsträgern als kritisch (7-9) oder äußerst wichtig (4-6) eingestuft wurden (max. 7 bzw. 8, wenn unerwünschte Ereignisse nicht unter den 7 wichtigsten waren), für die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz berücksichtigt.

Die PICO-Fragen sind nachfolgend aufgeführt.

1. Diagnostik

KQ 1: What is the diagnostic accuracy of elevated cystine detection in pure granulocytes compared to elevated cystine detection in mixed leukocytes to diagnose cystinosis in infants, children, adolescents and adults?

2. Neugeborenen-Screening

KQ2: What is the effectiveness and safety of newborn screening for cystinosis compared to no screening or targeted screening of index cases on health outcomes?

KQ3: What is the diagnostic accuracy of glycosuria test compared to genetic testing in diagnosing infants up to 3 months with cystinosis?

3. Cysteamin-Therapie

KQ4: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care in patients with confirmed cystinosis?

KQ4a: Are there differences by age, starting age, dosage per age and body weight, dosage, dosage regimes, maximum dosage, frequency of administration, type of cystinosis, pre-/post transplantation (when to stop/resume)?

KQ5: What is the effectiveness and safety of delayed-release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy in patients with confirmed cystinosis?

KQ5a: Do these effects differ by age, frequency of administration, dietary recommendation for administering?

4. Nierenbeteiligung (FANCONI-Syndrom)

KQ6: What is the effectiveness and safety of electrolytes vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis?

KQ6a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode, age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ7: What is the effectiveness and safety of alkali vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis and alkali deficiency?

KQ7a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode (e.g. vitamin D by mouth or tube), age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ8: What is the effectiveness and safety of Vitamin D vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis?

KQ8a: Are there differences regarding dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode (e.g. vitamin D by mouth or tube), age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications?

KQ9: What is the effectiveness and safety of indomethacin therapy vs no indomethacin therapy on consequences of Fanconi syndrome in patients with cystinosis?

KQ9a: Differences by age, until which age, dosage, combined administration of PPI and indomethacin, type of indomethacin – enteric coated.

KQ10: What is the effectiveness and safety of thiazide therapy plus bicarbonate/citrate compared with bicarbonate/citrate for treating metabolic acidosis in patients with cystinosis?

KQ10a: Are there difference by population characteristic (severe acidosis), CKD stage?

KQ11: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (Angiotensin Converting Enzyme [ACE]-inhibitor/Angiotensin receptor blockers [ARB]) in patients with cystinosis compared to no intervention in terms of renal function?

KQ12: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) combined with indomethacin (other prostaglandin inhibitors) in patients with cystinosis compared to no intervention, RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) alone or indomethacin alone in terms of renal function?

KQ12a: Are there differences by age, CKD stage, age at initial treatment?

5. Nierentransplantation

KQ13: What is the effectiveness and safety of surgical/pharmacological nephrectomy vs. no nephrectomy in patients with cystinosis undergoing kidney transplantation?

KQ13a: Are there differences by age group, primary vs. second and subsequent transplant, timing of transplantation/nephrectomy, polyuria severity, preemptive transplantation?

6. Knochenbeteiligung

KQ14: What is the effectiveness and safety of phosphate and treatment with active vitamin D compared to phosphate alone in patients with cystinosis and Fanconi-syndrome on risk of hyperparathyroidism and persistent rickets/osteomalacia?

KQ14a: Are there differences according to age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management?

KQ15: What is the effectiveness and safety of calcium supplementation compared to no calcium in patients with Fanconi-syndrome on risk of hyperparathyroidism, and persistent rickets/osteomalacia?

KQ15a: Are there differences according to age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management?

KQ16: Does early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment affect growth impairment and risk of neurological symptoms in infants, children, and adolescents with cystinosis?

7. Endokrinologische Beteiligung

KQ17: What is the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy compared to no testosterone replacement therapy on health outcomes in adolescent and adult males with endocrine deficits (i.e. hypogonadism) and low testosterone levels?

KQ17a: Are there differences in patients with hypergonadotropic hypogonadism compared to patients without?

KQ18: Does cystinosis with CKD compared to CKD and no cystinosis affect maternal and child health in pregnant women?

KQ19: Does cysteamine therapy in pregnancy compared to no cysteamine therapy affect maternal and child health in women with cystinosis?

8. Gastrointestinale Beteiligung

KQ20: What is the effectiveness and safety of additional PPI (proton pump inhibitors) to cysteamine therapy compared to cysteamine therapy alone on health outcomes/ adverse events in patients with cystinosis?

KQ20a: Are there differences by age, presence gastric acid hypersecretion or acid reflux yes/no?

9. Muskelbeteiligung

KQ21: What is the effectiveness and safety of L- carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation compared to no supplementation on muscle function in patients with cystinosis?

KQ21a: Are there differences by age groups, dosage?

KQ22: What is the effectiveness and safety of preventive physiotherapy (i.e. strength training) compared to no physiotherapy on muscle function in patients with cystinosis?

KQ22a: Are there difference by age?

10. Neurologische Beteiligung

KQ23: What is the effectiveness and safety of early imaging or psychological or senso-motoric testing compared to no intervention on health outcome of patients with cystinosis?

KQ24: What is the effectiveness and safety of occupational therapy, educational interventions, behavioural interventions or psychotherapy) compared to no interventions on neurological outcomes in patients with cystinosis?

KQ24a: Are there difference by age, cognitive function?

11. Augenbeteiligung

KQ25: What is the effectiveness and safety of combined treatment of cysteamine with concomitant cysteamine eye drops compared to systemic cysteamine treatment alone on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

KQ25a: Are there differences by age, start of treatment, type of eye drops (Cystadrops, Cystern, made-up drops), dosage, frequency of administration?

KQ26: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

KQ26a: Are there differences by age, start of treatment, type of eye drops, dosage, frequency of administration?

KQ27: What is the adherence and safety of cysteamine eye drops with benzalkonium chloride compared to cysteamine eye drops without benzalkonium chloride on adverse events in patients with lifelong need for eye therapy?

KQ27a: Are there differences by age?

KQ28: What is the accuracy, reliability, repeatability of Optical Coherence Tomography (OCT) or corneal densitometry or slit lamp photography compared to in vivo confocal microscopy (IVCM) to monitor corneal cystine crystals in patients with cystinosis?

12. Interdisziplinäre Betreuung

KQ29: What is the effectiveness and safety of integrated care compared to standard care on health outcomes and adherence in patients with rare multi-organ disease?

KQ29a: Are there difference by age?

13. Transition

KQ30: What is the effectiveness and safety of interventions built on a transition of care model compared to other or no interventions on adherence and psychosocial outcomes in adolescence with rare multi-organ disease and their parents/legal guardians?

KQ30a: Are there differences by age at start of program, pre-/post-kidney transplantation?

14. Psychosoziales Wohlbefinden

KQ31: What is the efficacy and safety of interventions for psychosocial support compared to no psychosocial support to improve psychosocial well-being in patients with rare multi-organ diseases and caregivers?

KQ31a: Are there differences by age, start of intervention, type and mode of intervention?

3.2 Systematische Recherche

Zur Beantwortung der PICO-Fragen wurde ein Protokoll erstellt und vorab auf der Forschungsplattform Open Science Framework registriert (<https://osf.io/rb6py/>). Zu jeder PICO-Frage wurden vorab definierte Ein- und Ausschlusskriterien entwickelt.

Es wurde eine systematische Literatursuche nach relevanten Studien durchgeführt. Die systematische Literatursuche erfolgte in einem iterativen Prozess. Zunächst durchsuchte eine erfahrene Informationsspezialistin die elektronischen Datenbanken Ovid MEDLINE, Embase.com (Elsevier), die Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) über die Cochrane Library (Wiley), CINAHL (Ebsco), Dissertations & Theses Global (ProQuest) und BASE (<https://www.base-search.net>) mit einer Kombination aus Freitextbegriffen und Schlagwörtern nach relevanten Studien, die bis zum 25. April 2023 veröffentlicht wurden. Die Suche wurde auf Humanstudien und Publikationen in englischer und deutscher Sprache eingeschränkt (Anhang 2: Suchrunde 1: elektronische Datenbanken). Weiterhin wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov und WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) (<https://trialsearch.who.int/>) nach nicht-publizierten Studien durchsucht (Anhang 3: Suchrunde 1: Studienregister).

Am 3. Juli 2023 erfolgte eine weitere Suche nach Leitlinien und systematischen Reviews für Fragestellungen, die durch die erste Suche nicht abgedeckt waren. Es wurden die Datenbanken Ovid MEDLINE, the Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Library/Wiley), Epistemonikos.org, TRIP (tripdatabase.com/), AWMF-Leitlinien-Register (register.awmf.org/), Guidelines International Network (GIN) Library (guidelines.ebmportal.com) und NCBI-Bookshelf (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>) durchsucht (Anhang 4: Suchrunde 2: Leitlinien/Systematische Reviews Seltener Erkrankungen).

Am 10. Juli 2023 erfolgte eine Suche nach Studien zu spezifischen Fragestellungen zu Augentropfen und dem FANCONI Syndrom in Ovid MEDLINE(R), Cochrane Library (Cochrane Central Register of Controlled Trials, Cochrane Database of Systematic Reviews) und Epistemonikos.org (Anhang 5: Suchrunde 3: Augentropfen, FANCONI-Syndrom). Außerdem wurden die Experten der Leitliniengruppe gebeten, relevante Studien zur Verfügung zu stellen und die Referenzlisten dieser Studien wurden gesichtet.

3.3 Auswahl der Evidenz

Die Studienauswahl erfolgte unabhängig durch zwei Personen auf Abstract- und Volltextebene anhand der á priori festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien (Anhang 6: Ein- und Ausschlusskriterien). Alle an der Studienauswahl beteiligten Personen führten eine Pilotprüfung von 50 Referenzen aus der Suche auf Titel- und Abstractebene durch, um ein klares und gemeinsames Verständnis der Einschlusskriterien sicherzustellen. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation eines dritten Gutachters aus dem Team beigelegt. Bei Studien, zu denen keine ausreichenden

Informationen vorlagen, um den Einschluss oder Ausschluss zu bestimmen, wurde der Volltext heruntergeladen und dann die Entscheidung getroffen.

Für alle auf Titel- und Abstractebene eingeschlossenen Referenzen wurden die Volltexte gesucht und heruntergeladen. Nach einer Pilotphase der Volltexte anhand von fünf Referenzen haben zwei geschulte Personen unabhängig voneinander jeden Volltextartikel auf Einschluss oder Ausschluss überprüft. Konflikte wurden wiederum durch Diskussion oder Einbeziehung eines dritten Gutachters gelöst. Das Literaturscreening wurde mit der systematischen Review-Software DistillerSR⁵ durchgeführt, und alle Datensätze wurden mit Endnote® nachverfolgt. Der Auswahlprozess wurde anhand eines PRISMA Flow chart Diagramms abgebildet (Anhang 7: Abbildung 1: PRISMA flow chart des Studienauswahlprozesses). Für jeden ausgeschlossenen Volltext wurde der Grund für den Ausschluss dokumentiert (Anhang 8: Liste ausgeschlossener Studien und Ausschlussgründe).

Bei der Einbeziehung von Studiendesigns wurde ein gestaffelter Ansatz verfolgt. Bei der Auswahl der Studien wurden sowohl kontrollierte als auch unkontrollierte Studiendesigns berücksichtigt. Wenn jedoch mindestens eine Studie mit einem kontrollierten Studiendesign für eine KQ identifiziert werden konnte, wurden keine unkontrollierten Studiendesigns wie Fallserien und Fallstudien für diese KQ berücksichtigt (Anhang 9: Tabelle 1: Übersicht eingeschlossener, aber nicht berücksichtigter Studien). Um eine klare Vergleichbarkeit zu gewährleisten, wurden die Designs der eingeschlossenen Studien nach der Klassifizierung der US Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)⁶ kategorisiert.

Zur Bewertung des Verzerrungsrisikos in den eingeschlossenen Studien wurden das Cochrane Risk of Bias Tool für RCTs (RoB 2.0)⁷, das Risk Of Bias In Non-randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) Tool⁸ für nicht-randomisierte kontrollierte Studien zu Interventionen, das Effective Public Health Practice Project (EHHP)⁹ für Vorher-Nachher-Studien, und die Critical Appraisal Checklists for case series and case reports des Joanna Briggs Institutes für Fallserien und Fallberichte verwendet. Zur Bewertung der Qualität von Leitlinien wurde das Instrument Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation (AGREE) II¹⁰ und für systematische Reviews das Instrument Risk of Bias In Systematic Reviews (ROBIS)¹¹ verwendet.

Zwei Gutachter bewerteten unabhängig voneinander das Biasrisiko auf Studienebene. Konflikte wurden durch Diskussion zwischen den beiden beteiligten Gutachtern oder durch Konsultation eines dritten Gutachters aus dem Team gelöst. Studien wurden mit einem hohen Biasrisiko eingestuft, wenn sie in Bezug auf alle oder einzelne Endpunkte einen fatalen Fehler aufwiesen. Zur Gewährleistung der Transparenz wurden alle Entscheidungen dokumentiert (Anhang 10: Abbildung 2: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten/-serien; Anhang 11: Abbildung 3: Bewertung des Biasrisikos von Vorher-Nachher Studien; Anhang 12: Abbildung 4: Bewertung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs); Anhang 13: Abbildung 5: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien; Anhang 14: Tabelle 2: Bewertung des Biasrisikos von Leitlinien; Anhang 15: Tabelle 3: Bewertung des Biasrisikos von Systematischen Reviews; Anhang 16: Abbildung 6: Evidence map für alle Fragestellungen(key questions KQ))

Bei Studien, die unsere Einschlusskriterien erfüllten, wurden wichtige Informationen in Datenextraktionstabellen zusammengefasst. Dafür wurden vordefinierte Datenextraktionstabellen erstellt und in einem Pilotversuch mit zwei Studien getestet, um eine korrekte und konsistente Datenextraktion sicherzustellen. Aus jedem Artikel wurden relevante Informationen zu den Studienpopulationen (Land, Setting, Alter, Geschlecht), Studiendesign, Interventionen, Vergleichsgruppen und relevanten Ergebnissen (Definition der Ergebnisse, Rohzahlen und in der Publikation angegebener Effektschätzer) extrahiert (Anhang 17: Tabelle 4: Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer; Anhang 18: Tabelle 5: Resultate für KQ4, KQ5, KQ6, KQ9, KQ11, KQ15, KQ16, KQ17, KQ19, KQ20, KQ21, KQ 22, KQ25, KQ26, KQ27, KQ28, KQ31). Eine Person extrahierte die relevanten Daten aus jedem eingeschlossenen Artikel. Ein zweites Teammitglied überprüfte alle Datenextraktionen auf Vollständigkeit und Genauigkeit.

Da weniger als drei Studien ähnlich für einen Vergleich von Interesse waren, wurden die Daten narrativ zusammengefasst und die Synthese nach Vergleichen und Endpunkten strukturiert. Es wurde eine „Evidence Map“ entwickelt, um die Evidenz pro PICO-Frage darzustellen. Die geplanten Subgruppenanalysen wurde tabellarisch dargestellt (Anhang 19: Table 6: Subgruppenergebnisse für KQ4, KQ5, KQ16, KQ26, KQ28).

3.4 Kritische Bewertung der Evidenz und Erstellung einer Evidenzzusammenfassung

Das Vertrauen in die Evidenz (COE) wurde nach der GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) – Methode¹² bewertet, wozu das Online-Tool GRADEpro (<https://www.grade-pro.org/>) verwendet wurde. Die GRADE-Bewertung berücksichtigt fünf Domänen zur Einschätzung der Evidenz, darunter:

- Bias-Risiko
- Ungenauigkeit (wenn die 95 %-Konfidenzintervalle breit sind und/oder nahe am Nulleffekt um den Punktschätzer herum liegen oder die Evidenz aus nur wenigen Studien mit einer geringen Anzahl von Teilnehmern abgeleitet wurde)
- Inkonsistenz (d. h. Unterschiede in den Effektschätzungen zwischen Studien, die denselben Vergleich untersucht haben)
- Indirektheit (d. h. Unterschiede bei den Patientenmerkmalen, unterschiedliche [Co-]Interventionen, unterschiedliches Ausmaß, in dem die interessierende Intervention optimal durchgeführt wird, unterschiedliche Vergleichsgruppe und Unterschiede bei der Messung der Ergebnisse)
- Publikationsbias

Diese Domänen werden berücksichtigt, um das Vertrauen in die Evidenz für jeden Endpunkt zu bewerten. Für jede dieser Domänen wurde das Vertrauen in die Evidenz bei schwerwiegenden Bedenken um eine Stufe und bei sehr schwerwiegenden Bedenken um zwei Stufen (bei Ungenauigkeit bis zu drei Stufen) herabgestuft, was zu einer Gesamtbewertung von hoch, moderat, niedrig oder sehr niedrig für jeden bewerteten Endpunkt führte. Das Vertrauen in die Evidenz wurde für jeden Endpunkte unter Berücksichtigung des

jeweils besten verfügbaren Studiendesigns bewertet. In den Fußnoten werden die Ergebnisse anderer Studiendesigns aufgeführt.

Die Bewertung des Vertrauens in die Evidenz wurden von einer Gutachterin durchgeführt. Eine zweite Person überprüfte alle Entscheidungen auf Vollständigkeit und Nachvollziehbarkeit. Das Online-Tool GRADEpro (<https://www.grade-pro.org/>) wurde verwendet, um Evidenztabelle mit Zusammenfassungen der Ergebnisse und Erklärungen zur Bewertung des Vertrauens in die Evidenz für jede KQ zu erstellen. Die Evidenztabelle sind im Anhang 20 (Summary of Findings Tabellen) aufgeführt.

3.5 Verknüpfung von Evidenz und Empfehlung

Die Evidenztabelle wurden in Evidence-to-Decision (EtD)-Tabellen (Beispiel siehe Anlage 21) integriert und diese der Leitliniengruppe zur Unterstützung eines strukturierten und transparenten Entscheidungsfindungs- und Empfehlungsentwicklungsprozesses zur Verfügung gestellt. Auf dieser Basis wurden in Arbeitsgruppen die Empfehlungen ausgearbeitet, die im Konsensus Meeting vorgestellt, diskutiert und abgestimmt wurden (siehe Kapitel 4.1). Aufgrund der internationalen Beteiligung wurden die Empfehlungen auf englisch entwickelt.

In der ausgearbeiteten Leitlinie ist bei jeder evidenzbasierten Empfehlung die zugrunde liegenden Evidenz angegeben.

4 Genauigkeit der Leitlinienentwicklung – Formulierung und Graduierung von Empfehlungen und strukturierte Konsensfindung

4.1 Strukturierte Konsensfindung: Verfahren und Durchführung

Die Abstimmung über die Empfehlungen erfolgte in Form einer strukturierten Konsensuskonferenz im NIH-Typ über zwei Tage am 12. und 13. April 2024 unter neutraler Moderation durch Dr. Monika Nothacker von der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften). Die Konsensuskonferenz im NIH-Typ beinhaltet die Präsentation der abzustimmenden Empfehlungen im Plenum durch die Arbeitsgruppen, Gelegenheit für Rückfragen und Einbringung von begründeten Änderungsanträgen, Abstimmung der Empfehlungen und ggf. Änderungsanträge, und bei Bedarf: Diskussion, Erarbeitung von Alternativvorschlägen und endgültige Abstimmung.

Die zu verabschiedenden Empfehlungsvorschläge wurden vorab in themenbezogenen Arbeitsgruppen (n=18) erarbeitet. Die an der Leitlinie beteiligten Experten haben vor Ort bzw. online an der Konsensuskonferenz teilgenommen. Die Teilnehmerliste ist in Anlage 27 hinterlegt.

Die Teilnehmer wurden zu Beginn der Konferenz in die Technik der strukturierten Konsensusfindung eingewiesen. Anschließend erfolgte die Darstellung der systematischen Literaturrecherche durch einen Methodiker der Universität für Weiterbildung Krems.

Jedem Teilnehmer wurde eine Kopie der vorgeschlagenen Empfehlungen inkl. Hintergrundinformationen aus den EtD-Tabellen, zur Verfügung gestellt. Im Rahmen des Leitlinienmeetings wurden die zu konsentierenden Empfehlungen von den jeweiligen Arbeitsgruppen präsentiert und gemeinsam mit der Leitliniengruppe besprochen. Kommentare bzw. Änderungen wurden diskutiert und ggf. in die vorgeschlagene Empfehlung integriert. Die Abstimmung über die ggf. angepasste Empfehlung erfolgte anschließend empfehlungsweise mit Hilfe des Onlineabstimmungstools Lama Poll. Dazu wurde den Teilnehmenden live ein QR-Code für die entsprechenden Abstimmung eingeblendet. Die Teilnehmenden konnten über ihren Namen an der Abstimmung teilnehmen. Wurden sie aufgrund ihres Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen. Der Name wurde unabhängig von den Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen

Das Interessenskonfliktmanagement von jedem Teilnehmenden der Leitlinie wurde vorab für jede abzustimmende Empfehlung hinterlegt.

Die Abstimmung erfolgte nach der Regel „ein Experte = eine Stimme“. Gemäß dem Regelwerk der AWMF wurde die Konsensusstärke dabei wie folgt definiert:

Tabelle 3: Feststellung der Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	> 95% der Abstimmenden
Konsens	≥75-95% der Abstimmenden
Nicht angenommen	<75% der Abstimmenden

Auf Grund der internationalen Beteiligung – die notwendig war, um die Expertise zu dieser sehr seltenen Erkrankung adäquat abzubilden – wurde das Konsensus Meeting auf englisch durchgeführt und über die englische Formulierung der Empfehlungen abgestimmt.

Bis auf zwei Empfehlung wurden alle Empfehlungen während, der Konsensuskonferenz abschließend abgestimmt, die verbleibenden Empfehlungen wurden anschließend schriftlich über eine Onlineabstimmung im DELPHI-Verfahren abgestimmt.

Bei der Onlineumfrage wurden die Empfehlung, die Empfehlungsstärke, sowie die Evident, Begründung und Hintergrundinformationen aus den EtD Tabellen dargestellt. Die EtD Tabellen wurden zusätzlich verlinkt.

Die Umfragen waren folgendermaßen aufgebaut:

1. Stimmen Sie der vorgeschlagenen Empfehlung zu (ja / nein)
2. Falls Sie nicht zustimmen, nennen sie weshalb bzw. wie die Formulierung angepasst werden müsste, damit sie akzeptabel wäre

3. Stimmen Sie der vorgeschlagenen Empfehlungsstärke zu (ja / Nein)
4. Falls nein, wählen sie eine alternative Empfehlungsstärke
5. Haben Sie darüber hinaus weitere Anmerkungen, die nicht direkt die Empfehlung betreffen (z.B. zur Begründung, Evidenz, Subgruppen)

Wie auch bei den Abstimmungen vor Ort mussten die Teilnehmenden zunächst Ihren Namen auswählen. Der Name wurde unabhängig von den weiteren Antworten gespeichert, um die Anonymität der Abstimmung sicherzustellen. Waren sie aufgrund eines Interessenkonfliktes von der Abstimmung ausgeschlossen, konnten sie nicht abstimmen.

Es wurde festgelegt, dass 2/3 der Stimmberechtigten Abstimmen müssen damit die Abstimmung formal gültig ist. Dieser Wert wurde mit 70% erreicht. Weiterhin wurde festgelegt, dass eine Empfehlung mit 95% Zustimmung und ohne inhaltliche Anmerkungen als angenommen gilt.

Bei der ersten Empfehlung gab es 98% Zustimmung zur Formulierung der Empfehlung und 96% Zustimmung zur Empfehlungsstärke. Es gab nur redaktionelle Anmerkungen keine inhaltlichen. Die Empfehlung wurde damit in der ersten Runde angenommen.

Bei der zweiten Empfehlung wurde nur eine Zustimmung von 92% (für Empfehlung und Empfehlungsstärke) erreicht. Zusätzlich gab es eine mehrere, teilweise widersprüchlicher Inhaltlicher Anmerkungen. Die zweite Empfehlung wurde abgelehnt. Eine zweite Runde wurde nicht durchgeführt, da ein Konsens sehr unwahrscheinlich war.

Die Abstimmungsergebnisse sind in Anlage 28 hinterlegt.

4.2 Berücksichtigung von Nutzen, Nebenwirkungen und Risiken

Zur Entwicklung der Empfehlungsvorschläge in den Arbeitsgruppen wurde das GRADE „Evidence-to-Decision“-Rahmenwerk verwendet, das neben der Evidenz zusätzlich entscheidungsrelevante Domänen, wie beispielsweise „Balance of Effects“, „Akzeptanz“, „Patientenpräferenzen“, „Umsetzbarkeit“, oder „Gerechtigkeit im Gesundheitswesen“ enthält. Diese wurden mittels orientierender Suchen und Einbezug von Stakeholdern (z.B. Patienten) ebenfalls berücksichtigt. Auch wurde geprüft, ob für besondere Personengruppen eigene Empfehlungen erforderlich sind. Bei der Entwicklung der Empfehlungen wurden damit der Nutzen, die Nebenwirkungen und die Risiken jeder möglichen Intervention sorgfältig abgewogen. Dabei wurden neben den Erfahrungen der entsprechenden Behandelnden vor allem auch die der Patientenvertreter beachtet.

4.3 Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenz- und/oder Empfehlungsgraden

Die Empfehlungen wurden von den Arbeitsgruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting diskutiert und formuliert. Die Gesamtgruppe hatte vor dem Konsensus Meeting in einem Online-Meeting und einmal asynchron über eine Kommentierung die Möglichkeit,

Anmerkungen zu diesen Vorschlägen einzubringen, die von den Gruppen in Vorbereitung auf das Konsensus Meeting nochmal geprüft und ggf. integriert wurden. Der Evidenzgrad wurde nach den GRADE-Kriterien vergeben.

Tabelle 5: Schema zur Graduierung von Empfehlungen

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise	Symbol
A	starke Empfehlung	Wir empfehlen / empfehlen nicht	↑↑ / ↓↓
B	Empfehlung	Wir schlagen vor / schlagen nicht vor	↑ / ↓
0	Offen	Wir empfehlen entweder ... oder ...	0

Neben der methodisch aufgearbeiteten Evidenz wurden bei der Festlegung des Empfehlungsgrades die klinischen Erfahrungen und die Patientenpräferenzen berücksichtigt. Weiterhin sind Faktoren wie die Relevanz der Endpunkte, das Nutzen-Schaden-Verhältnis, ethische, rechtliche und ökonomische Faktoren, das Gesundheitssystem und die Umsetzbarkeit berücksichtigt. Der Empfehlungsgrad wurde von den Arbeitsgruppen vorgeschlagen und im Konsensus Meeting diskutiert und abgestimmt.

Auf Grund der internationalen Beteiligung – die notwendig war, um die Expertise zu dieser sehr seltenen Erkrankung adäquat abzubilden – wurden die Empfehlungen auf Englisch ausgearbeitet und abgestimmt. Die Empfehlungen wurden für die deutschsprachige Leitlinie anschließend übersetzt und von den deutschsprachigen Expertinnen und Experten konsentiert und von den deutschsprachigen Fachgesellschaften verabschiedet.

Eine Erhöhung des Anteils an evidenzbasierten Empfehlungen in der S3-Leitlinie für die seltene Multiorganerkrankung Cystinose ist nicht möglich, da die verfügbare Evidenzlage stark durch die Seltenheit der Erkrankung eingeschränkt ist. Aufgrund der geringen Prävalenz sind umfassende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) oder andere hochwertige Studientypen oft nicht durchführbar. Darüber hinaus sind nur wenige vergleichende Studien möglich, da die kleine Anzahl betroffener Patienten eine ausreichende Fallzahl für statistisch belastbare Vergleiche erschwert. Infolgedessen sind Fallberichte, Expertenmeinungen und retrospektive Datenanalysen häufig die einzigen verfügbaren Quellen. Die bestehenden Studien haben zudem häufig methodischen Einschränkungen oder sind auf spezifische Fragestellungen fokussiert, die nicht die Aspekte der formulierten PICO-Fragen abdecken und daher nicht eingeschlossen werden konnten. Zudem wurden im Rahmen der Evidenzrecherche nur Studien berücksichtigt, die ab 1980 publiziert wurden, um sicherzustellen, dass die Empfehlungen auf dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand basieren. Dies schränkt den Pool verfügbarer Studien zusätzlich ein. Dies führt zwangsläufig dazu, dass ein größerer Anteil der Empfehlungen konsensbasiert sein muss, da die Leitlinie trotzdem die Versorgungspraxis in ihrer gesamten Breite abbilden soll. Die Methodik der Leitlinienentwicklung wurde strikt eingehalten, und die Konsensfindung in den Arbeitsgruppen

erfolgte auf Basis der vorhandenen Evidenz, ergänzt durch die interdisziplinäre Expertise der beteiligten Fachleute. Dies stellt sicher, dass die Leitlinie wissenschaftlich fundiert und zugleich praxisrelevant ist, sodass eine S3 Leitlinie entwickelt werden konnte auch wenn der Anteil an formal evidenzbasierten Empfehlungen unter 50% geblieben ist.

In der Leitlinie sind die Empfehlungen in gesonderten Kästen unter Angaben des Empfehlungsgrades, der Konsensstärke und ggf. der zugrundeliegenden Evidenz sowie der jeweiligen Evidenzklasse dargestellt.

5 Externe Begutachtung und Verabschiedung

5.1 Externe Begutachtung

Die Leitlinie wurde Anfang September 2024 vor der finalen Verabschiedung einer externen Begutachtung unterzogen. Die englischen Empfehlungen wurden von Prof. Dr. William A. Gahl (National Genome Research Institute (NHGRI), National Institutes of Health, Medical Genetics Branch Bethesda, MD, USA) geprüft. Die ausgearbeitete deutsche Leitlinie wurde von Prof. Dr. Thomas Müller-Sacher (Leitung der Ambulanz für Nierentransplantierte an der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendheilkunde in Wien) auf Vollständigkeit, Genauigkeit und Anwendbarkeit geprüft. Die Ergebnisse der Begutachtung wurden in der Ausarbeitung berücksichtigt. Es gab keine Kommentare, die eine Anpassung der Empfehlungen selbst notwendig gemacht hätten.

5.2 Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/Organisationen

Die endgültige Version der deutschen Leitlinie wurde im Zeitraum von 10.09.2024 bis 06.11.2024 durch die deutschsprachigen Fachgesellschaften und Organisationen verabschiedet, wodurch eine breite Akzeptanz und Unterstützung innerhalb der Fachgemeinschaften garantiert ist.

Neben minimalen sprachlichen Anpassungen wurden die folgenden Inhaltlichen Änderungen vorgenommen. Keine der Änderungen war Konsenspflichtig.

Verweis auf AWMF-Leitlinie 078-015 Humangenetische Diagnostik und Genetische Beratung und 078-016 Molekulargenetische Diagnostik mit Hochdurchsatz-Verfahren der Keimbahn im Kapitel Diagnose aufgenommen.

Tabelle 3, Erläuterung zu niedermolekularen Proteinen aufgenommen: Niedermolekulare Proteine im Urin bei Patienten, die innerhalb der ersten 8 Lebenswochen therapiert werden

Hinweis zur Carnitin Bestimmung aufgenommen: Bevorzugt sollte der Carnitin-Status bestehend aus freiem Carnitin und Gesamtcarnitin im Serum ermittelt werden. Eine Aussage allein aus dem Carnitin im Urin ist nicht möglich. Wenn Carnitin im Urin gemessen wird, wird zur Beurteilung Carnitin im Serum benötigt.

Hinweis auf aktuelle Leitlinien der endokrinologischen und urologischen Fachgesellschaften bezüglich Therapieoptionen und-monitoring bei Testosteron-Ersatztherapie und männlich Fertilität.

Aufnahme der folgenden Anmerkungen bei Empfehlung 30:

- Untersuchung von Ejakulatparametern gemäß den WHO-Standards.
- Kryokonservierung des Ejakulats vorschlagen, sofern hier Spermien gefunden werden; einen Versuch zur chirurgischen Mikroskopie-gestützten testikulären Spermienextraktion (mTESE) in Kombination mit der Kryolagerung von Hodengewebe-Spermien, falls keine Spermien im Ejakulat gefunden werden (Azoospermie).

6 Redaktionelle Unabhängigkeit

6.1 Finanzierung der Leitlinie

Der Antrag SELECT- S3 Guideline for **Cystinosis** wurde durch den Innovationsausschuss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) mit dem Förderkennzeichen 01VSF22003 über einen Zeitraum von zwei Jahren (1.10.2022 – 30.9.2024) gefördert. Die Universität für Weiterbildung Krets war Kooperationspartner. Alle aktiv Teilnehmenden der Leitliniengruppe, Ärzte, Therapeuten und Vertreter der Selbsthilfen haben ehrenamtlich an der Leitlinie mitgearbeitet. Die Abrechnung der Leistungen des Kooperationspartners, der organisatorischen Unterstützung der GPN und der Reisekosten erfolgte entsprechend den Vorgaben. Die Finanzierung erfolgte unabhängig und ohne Einflussnahme auf den Inhalt der Leitlinie.

6.2 Darlegung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten ihre potenziellen Interessenkonflikte offen. Ein transparentes Verfahren zur Handhabung dieser Konflikte wurde implementiert, um die Unabhängigkeit und Integrität der Leitlinie zu wahren.

Die Angaben zu den Interessen wurden ab dem Q4-2022, sowie erneut ein Jahr später in Vorbereitung auf die Konsensuskonferenz über das AWMF-Portal und das englische AWMF-Formular von 2018 erhoben und vom Compliance Board auf einen thematischen Bezug zur Leitlinie bewertet. Mitglieder des Compliance Board waren: Theresia Muth, Anna Sollacher (bis 31.3.2023), Sonja Froschauer und Katharina Hohenfellner.

Als geringer Interessenkonflikt wurden gewertet, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte vorlagen:

- einzelne Vorträge für die Industrie, unabhängig, ob das Geld auf ein Drittmittel-Konto eingegangen ist oder nicht
- indirekter Benefit
- geringe Summen

als moderater Interessenkonflikt wurden gewertet, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte vorlagen:

- Tätigkeit in einem industriefinanzierten wissenschaftlichen Beirat / Gutachter / Advisory Board
- Managementverantwortung in industriefinanzierter Studie
- Aktienbesitz einzelner Firmen
- hohe persönliche Zuwendung über Vorträge oder Advisory Board zu cystinose-spezifischen Themen ab ca. 10.000€ über den betroffenen Zeitraum (aktuelles Jahr und drei Jahre zuvor)

Als hoher Interessenskonflikt wurde gewertet, wenn einer oder mehrere der folgenden Punkte vorlagen:

- Eigentumsinteressen
- Arbeitsverhältnis bei der Industrie
- hoher Aktienbesitz einzelner Firmen

Ein geringer Interessenskonflikt hatte die Limitierung von Leitungsfunktionen bzw. einen Co-Koordinator ohne Konflikte zur Folge. Ein moderater Interessenkonflikt hatte eine Stimmenthaltung zum betroffenen Thema und Ausschluss einer Leitungsfunktion zur Konsequenz. Ein hoher Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von der Beratung und Abstimmung.

Als protektive Faktoren, die einer Verzerrung durch Interessenkonflikte entgegenwirken, können die pluralistische Zusammensetzung der Leitliniengruppe, die strukturierte Konsensfindung unter neutraler Moderation, die Diskussion zu den Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten zu Beginn der Konsensuskonferenz und eine externe Begutachtung gewertet werden.

Eine ausführliche Aufstellung der Interessenskonflikte der Expertinnen und Experten ist in Anlage 29 enthalten.

7 Verbreitung und Implementierung

7.1 Konzept zur Verbreitung und Implementierung

Die erarbeiteten Dokumente (Langversion, Kurzversion und Patientenleitlinie) werden über die große Anzahl an teilnehmenden Fachgesellschaften verbreitet. Zur internationalen Implementierung der Leitlinie wird eine Publikation für eine englischsprachige Fachzeitschrift erstellt.

Zudem wird die Leitlinie über fachspezifische Verbünde, wie z.B. ERKNet (European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), IPNA (International Pediatric Nephrology Association), ESPN (European Society for Paediatric Nephrology), EDTA-ERA (European Renal Association – European Dialysis and Transplant Association) bekannt gemacht und durch deren Mitgliedern umgesetzt.

Die Leitlinie wird auf nationalen und internationalen Kongressen (ESPN (Europäischen Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie 09/2024; IPNA (Internationalen Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie) 02/2025) vorgestellt. Ebenfalls über die nationalen und internationalen Patientenverbünde.

Die patientenorientierte Fassung wird über die beteiligten deutschen und internationalen Selbsthilfegruppen verteilt.

Alle Dokumente zur Leitlinie sind auf der Homepage der Cystinose Stiftung (www.cystinose-stiftung.de) sowie auf den Seiten der AWMF unter der Registernummer 166/006 verfügbar (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>).

7.2 Unterstützende Materialien für die Anwendung der Leitlinie

Neben der Langversion werden die Empfehlungen für einen schnellen Überblick in einer Kurzversion dargestellt. Außerdem wird eine spezielle Patientenversion bereitgestellt, um die Teilhabe zu fördern.

7.3 Diskussion möglicher förderlicher und hinderlicher Faktoren für die Anwendung der Leitlinie

Förderliche Faktoren:

1. **Engagement von Spezialisten:** Da bei der Erstellung der Leitlinie bereits eine große Zahl an nationalen und internationalen Spezialisten und Expertengruppen beteiligt waren, die mit der seltenen Erkrankung vertraut sind, ist die Leitlinie den Experten einerseits bekannt, sie können diese selbst verbreiten.

2. **Fokus auf Patientenbedürfnisse:** Durch den hohen Grad der Patientenbeteiligung und die Berücksichtigung der Bedürfnisse der Patienten bei der Erstellung der Leitlinie wird die Akzeptanz und Anwendung gefördert.
3. **Unterstützung durch Fachgesellschaften:** Durch die Unterstützung zahlreicher nationaler oder internationaler Fachgesellschaften wird das Vertrauen in die Leitlinie gestärkt und ihre Verbreitung gefördert.
4. **Zugang zu spezialisierten Netzwerken:** Die Implementierung wird erleichtert, indem die bestehenden Netzwerke und Zentren für seltene Erkrankungen (wie z.B. ERKNet, European Reference Network für seltene Nierenerkrankungen), als Plattformen für Schulungen und Informationsaustausch genutzt werden.
5. **Kooperationen:** Durch die hohe Anzahl an internationalen Experten haben sich neue Kooperationen sowohl international als auch national ergeben. Auch konnten Kollegen, die bisher noch nicht mit allen Aspekten dieser Erkrankung vertraut waren, sensibilisiert werden.

Hinderliche Faktoren:

1. **Mangel an Bewusstsein:** Die Seltenheit der Erkrankung führt zu einem geringen Bewusstsein bezüglich des Kenntnisstands der Erkrankung und somit des Wissens unter den Ärzten, was die Implementierung erschwert.
2. **Heterogene Versorgung:** Patienten mit seltenen Erkrankungen werden oft in sehr unterschiedlichen Einrichtungen versorgt, was die standardisierte Umsetzung der Leitlinie erschwert.

7.4 Messkriterien für die Bewertung der Prozess - und / oder Ergebnisqualität der Leitlinie: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Bewertung der Prozessqualität

Frühe Diagnose und Therapieeinleitung:

Ziel: Verkürzung der Zeitspanne bis zur Diagnose sowie frühzeitiger Beginn einer adäquaten Therapie, um langfristige Folgeschäden zu minimieren.

Indikatoren:

- Durchschnittliche Zeitspanne von den ersten Symptomen bis zur definitiven Diagnose.
- Anteil der Patienten, bei denen die Therapie innerhalb eines bestimmten Zeitraums nach Diagnosestellung begonnen wurde.

Optimierung der multidisziplinären Versorgung:

Ziel: Koordination der Behandlung durch verschiedene Fachärzte und Therapeuten zur umfassenden Betreuung der Patienten.

Indikatoren:

- Anzahl der Facharztbesuche pro Patient pro Jahr (z.B. Nephrologen, Augenärzte, Neurologen) zur Sicherstellung einer umfassenden Betreuung.
- Anteil der Patienten, die eine koordinierte, multidisziplinäre Versorgung erhalten haben.

Therapieadhärenz und -wirksamkeit:

Sicherstellung einer kontinuierlichen und korrekten Anwendung der empfohlenen Therapie (z.B. Cysteamin), um die Krankheitsprogression zu verlangsamen.

Indikatoren:

- Anteil der Patienten, die die empfohlene Therapie (z.B. Cysteamin) kontinuierlich und korrekt anwenden.
- Anteil der Patienten, bei denen die Therapie zu einer messbaren Verlangsamung der Krankheitsprogression geführt hat (z.B. weniger Nierenschäden oder Augenkomplikationen).

Potenzielle Messkriterien Ergebnisqualität

Erhaltung der Nierenfunktion:

Ziel: Stabilisierung oder Verbesserung der Nierenfunktion zur Vermeidung oder Verzögerung einer Niereninsuffizienz.

Indikatoren:

- Anteil der Patienten mit stabiler oder verbesserter glomerulärer Filtrationsrate (GFR) über einen bestimmten Zeitraum (z.B. 12 Monate).
- Anteil der Patienten, die eine Dialyse oder Nierentransplantation vermeiden konnten.

Verbesserung der Lebensqualität:

Ziel: Reduktion von belastenden Symptomen wie Muskelschwäche, Augenerkrankungen (z.B. Hornhauttrübung) und Wachstumsstörungen.

Indikatoren:

- Erfassung der Veränderung der Lebensqualität der Patientenpopulation anhand standardisierter Fragebögen (z.B. SF-36 oder EQ-5D) vor und nach Einführung der Leitlinie.
- Anteil der Patienten mit reduzierten Beschwerden wie Augensymptomen, Muskelschwäche oder Wachstumsstörungen.

Mittelfristig könnte in einem Projekt die nationale und internationale Implementierung der Leitlinie und ihre Auswirkung auf den Krankheitsverlauf mit Hilfe der bestehenden Patientenregister evaluiert werden.

8 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die Leitlinie ist im Anschluss an das Publikationsjahr 2025 bis zur nächsten Aktualisierung in 5 Jahren gültig, d. h. bis 31. Dezember 2029. Sofern schon früher neue wissenschaftliche Erkenntnisse bekannt werden, die wichtige Änderungen in einzelnen Empfehlungen zur Folge haben würden, kann auch schon vorzeitig ein partielles Aktualisierungsverfahren eingeleitet bzw. ein Addendum erstellt werden. Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an das Leitliniensekretariat gesendet werden.

Cystinose Stiftung

Dr. Max-Straße 21, 82031 Grünwald

guidelines@cystinose-stiftung.de

9 Verwendete Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
CKD	Chronic Kidney Disease
COE	Classes Of Evidence (Vertrauen in die Evidenz)
EtD-Tabellen	Evidence-to-Decision-Tabellen
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
IVCM	in-vivo konfokale Mikroskopie
KQs	Key Questions
(AS-)OCT	(anterior segment) Kohärenztomographie
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
PPI	Protonenpumpeninhibitor
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
WHO	World Health Organization

10 Literaturverzeichnis

1. Gahl, W. A., Thoene, J. G. & Schneider, J. A. Cystinosis. *New Engl J Medicine* **347**, 111–121 (2002).
2. Nesterova, G. & Gahl, W. A. Cystinosis: the evolution of a treatable disease. *Pediatr Nephrol* **28**, 51–59 (2013).
3. G, N. & WA., G. Cystinosis. (1993).

4. Gahl, W. A., Balog, J. Z. & Kleta, R. Nephropathic Cystinosis in Adults: Natural History and Effects of Oral Cysteamine Therapy. *Ann. Intern. Med.* **147**, 242 (2007).
5. DistillerSR Inc. DistillerSR.
6. Hartling, L., Bond, K., Santaguida, P. L., Viswanathan, M. & Dryden, D. M. Testing a tool for the classification of study designs in systematic reviews of interventions and exposures showed moderate reliability and low accuracy. *J. Clin. Epidemiology* **64**, 861–871 (2011).
7. Sterne, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **366**, l4898 (2019).
8. Sterne, J. A. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ* **355**, i4919 (2016).
9. Effective Public Healthcare Panacea Project. Quality Assessment Tool for Quantitative Studies.
10. Brouwers, M. C. *et al.* AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *J. Clin. Epidemiology* **63**, 1308–1311 (2010).
11. Whiting, P. *et al.* ROBIS: A new tool to assess risk of bias in systematic reviews was developed. *J. Clin. Epidemiology* **69**, 225–234 (2016).
12. Balshem, H. *et al.* GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J. Clin. Epidemiology* **64**, 401–406 (2011).

11 Anhang

1. Teilnehmer an der Leitlinie inkl. vertretener Fachgesellschaft bzw. Expertise	31
2. Suchrunde 1: Elektronische Datenbanken	35
3. Suchrunde 1: Studienregister	37
4. Suchrunde 2: Leitlinien/Systematische Reviews Seltener Erkrankungen	38
5. Suchrunde 3: Augentropfen, FANCONI-Syndrom	56
6. Ein- und Ausschlusskriterien	60
7. Abbildung 1: PRISMA flow chart des Studienauswahlprozesses	82
8. Liste ausgeschlossener Studien und Ausschlussgründe	83
9. Tabelle 1: Übersicht eingeschlossener, aber nicht berücksichtigter Studien	93
10. Abbildung 2: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten/-serien	102
11. Abbildung 3: Bewertung des Biasrisikos von Vorher-Nachher Studien	103
12. Abbildung 4: Bewertung des Biasrisikos randomisierte kontrollierte Studien (RCTs)	104
13. Abbildung 5: Bewertung des Biasrisikos nicht-randomisierten kontrollierten Studien	105
14. Tabelle 2: Bewertung des Biasrisikos von Leitlinien	106
15. Tabelle 3: Bewertung des Biasrisikos von Systematischen Reviews	107
16. Abbildung 6: Evidence map für alle Fragestellungen (key questions KQ)	108
17. Tabelle 4: Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen	109
18. Tabelle 5: Resultate für KQ4, KQ5, KQ6, KQ9, KQ11, KQ15, KQ16, KQ17, KQ19, KQ20, KQ21, KQ 22, KQ25, KQ26, KQ27, KQ28, KQ31	136
19. Table 6: Subgruppenergebnisse für KQ4, KQ5, KQ16, KQ26, KQ28	167
20. Summary of Findings Tabellen	171
21. Beispiel einer Evidence-to-Decision (EtD)-Tabelle	217
22. Question	217
23. Assessment	217
24. Summary of judgements	225
25. Type of recommendation	226
26. Conclusions	226
27. Teilnehmerliste Konsensus Meeting	228
28. Abstimmungsergebnisse der Empfehlungen	232
29. Interessenskonflikte der Leitlinienbeteiligten	239

1: Teilnehmer an der Leitlinie inkl. vertretener Fachgesellschaft bzw. Expertise

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation bzw. Expertise	Zeitraum Teilnahme
Vertreter nationaler Fachgesellschaften		
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Jörg Beimler	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Carsten Bergmann	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Mira Choi	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Jann-Frederik Cremers	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Judith Erler	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Elias Flockerzi	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Simone Graf	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Oliver Gross	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Helge Hebestreit	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Nadine Herzig	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Katharina Hohenfellner	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. &	01.10.22 – 30.09.24
	Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin e.V.	
Dr. Laura Inhestern	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Dr. Nils Janzen	Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin &	01.10.22 – 30.09.24
	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening	
Christine Knerr	Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Stefan Kölker	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Christian Köppl	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Martin Merkel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Uta Nennstiel	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Claudia Priglinger	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Gitta Reuner	Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
PD Dr. Julia Rohayem	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Matias Simons	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Regina Trollmann	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.	01.10.22 – 30.09.24

Vertreter internationaler Fachgesellschaften		
MD Khalid Alhasan	Asian Pediatric Nephrology Association (AsPNA)	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Olivia Boyer	International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	01.10.22 – 30.09.24
Hiroshi Hataya	Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN)	01.10.22 – 30.09.24
Vera Koch	Latin American Association of Pediatric Nephrology (ALANEPE)	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Hugh McCarthy	Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association (ANZPNA)	01.10.22 – 30.09.24
Vertreter von Patientenorganisationen		
Sönke Oetjen	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Markus Schmitt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Claudia Sproedt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	01.10.22 – 30.09.24
Marjolein Bos	Cystinosis Network Europe	01.10.22 – 30.09.24
Christy Greeley	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.10.22 – 31.07.23
Kristina Sevel	Cystinosis Research Network (CRN), USA	01.11.23 – 30.09.24
Viktor Gomez	Asociacion Mexicana de Cistinosis (AC), Mexiko	09.01.23 – 19.03.24
Weitere Teilnehmer		
Prof. Dr. Gema Ariceta	Expert international Diagnostic, Cysteamine, Interdisciplinare, Transition, Medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Atif Awan	Expert international Diagnostic, Cysteamine, Kidney transplant, Medical treatment	16.11.22 – 30.09.24
MD Justine Bacchetta, PhD	Expert international Bone, Renal, Interdisciplinay, Transition	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Rachel Bishop	Expert international Eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Susmito Biswas	Expert international Eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Dorothee Brockmann	Expert Eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Friederike Bürger	Expert Diagnostcs/Chemistry	15.01.24 – 30.09.24
Prof. Dr. Ingele Casteels	Expert international Eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Ralph Coppi	Senior Pharmacist	01.04.24 – 30.09.24
Prof. Dr. Anibh Martin Das	Expert metabolic diseases	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Maya Doyle	Expert international social worker, psychosocial and transition-related issues	15.12.22 – 30.09.24
MD Ewa Elenberg	Expert international Cysteamine treatment, gastrointestinal complications, interdisciplinary care, medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Francesco Emma	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
MD Paul Goodyer, PhD	Expert international	01.10.22 – 30.09.24
MD Marcella Greco	Expert international bone, renal disease	01.10.22 – 30.09.24
MD Paul Grimm, PhD	Expert international renal disease, gastrointestinal complications, kidney transplantation, medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Dieter Haffner	Expert guidelines, bone, renal disease, endocrinology / andrology, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Bernd Hoppe	Expert newborn screening, bone, renal,	01.10.22 – 30.09.24

Susanne Hülle	Expert ergotherapy, muscle, interdisciplinare care	01.10.22 – 30.09.24
Ella Janzen	Expert Laboratory medicine	01.11.23 – 30.09.24
Dr. Leonie Keidel	Expert Eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Elena Levchenko, PhD	Expert international diagnostics, genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal, endocrinology / andrology, muscle, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
MD Hong Liang, PhD	Expert international eye involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Graham Lipkin	Expert international renal medicine	01.10.22 – 30.09.24
Judith Marscheider	Expert Dysphonie	01.02.24 – 30.09.24
PD Dr. Jun Oh	Expert newborn screening, renal disease, gastrointestinal complications, transition adult care, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Jürgen G. Okun	Expert laboratory medicine, diagnostic, genetics, newborn screening	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Lars Pape	Expert cysteamine treatment, muscle, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
MD Larisa Prikhodina, PhD	Expert international renal disease	15.12.22 – 30.09.24
PD Dr. Julia Quitmann	Expert quality of life	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Rajan Ravichandran	Expert international kidney transplantation	28.11.22 – 30.09.24
Katja Rottmann	Expert ergotherapy, neurology, transition adult care	01.10.22 – 30.09.24
Berit Schilling	Expert logopedics, diagnostics, endocrinology / andrology, muscle involvement	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Aude Servais	Expert international renal disease, muscle, neurology, interdisciplinary care, transition adult care, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Przemysław Sikora	Expert international cysteamine treatment, bone disease, renal disease, gastrointestinal complications, medical treatment	21.11.22 – 30.09.24
Prof. Neveen A. Soliman	Expert international genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Günther Steidle	Expert Cystinosis Clinic Rosenheim, Germany	01.10.22 – 30.09.24
Stefanie Steinmann	Expert nutrition, bone, gastrointestinal complications, interdisciplinary care	01.10.22 – 30.09.24
MD Jess Thoene	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Burkhard Tönshoff	Expert cysteamine treatment, renal disease, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Rezan Topaloglu	Expert international genetics, renal disease, kidney transplantation	01.10.22 – 30.09.24
MD Doris Trauner	Expert international muscle, neurology, medical treatment	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Alexey Tsygin	Expert international genetics, bone disease, renal disease	16.11.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Dieter Weitzel	Expert Diagnostics, Cysteamine treatment, renal disease, endocrinology / andrology, Cystinosis Clinic Rosenheim, Germany	01.10.22 – 30.09.24
Stefanie Witt	Expert quality of life, disease burden and psychological issue	01.10.22 – 30.09.24
Prof. Dr. Elke Wühl	Expert guidelines, diagnostics, cysteamine treatment, bone, renal, endocrinology / andrology, gastrointestinal complications, neurology, cardiology, transition adult care	01.10.22 – 30.09.24

Methodische Begleitung und Evidenzrecherche		
Dr. Monika Nothacker	Leitlinienexpertin, AWMF	01.10.22 – 30.09.24
Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Ass.-Prof. Dr. Barbara Nußbaumer-Streit	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Dr. Brigitte Piso	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.10.22 – 30.09.24
Dominik Ledinger	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	01.03.23 – 30.09.24
Administration		
Sonja Froschauer	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.10.22 – 30.09.24
Anna Sollacher	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.10.22 – 31.03.23
Theresia Muth	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	01.04.23 – 30.09.24

2: Suchrunde 1: Elektronische Datenbanken

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to April 24, 2023		
25.04.2023		
#	Searches	Results
1	Cystinosis/	1352
2	Cystinosis.ti,ab,kf.	1465
3	cystinotic.ti,ab,kf.	224
4	(Cystine disease or Cystine storage disease).ti,ab,kf.	20
5	Cystine diathesis.ti,ab,kf.	2
6	(defect adj3 (Cystinosin or Cystine Transport)).ti,ab,kf.	16
7	or/1-6	1706
8	limit 7 to "humans only (removes records about animals)"	1619
9	(english or german).lg.	31705094
10	8 and 9	1433

Embase.com (Elsevier)		
25.04.2023		
No.	Query	Results
#1	'cystinosis'/exp	2268
#2	cystinosis:ti,ab,kw	1961
#3	cystinotic:ti,ab,kw	305
#4	'cystine disease':ti,ab,kw OR 'cystine storage disease':ti,ab,kw	19
#5	'cystine diathesis':ti,ab,kw	0
#6	(defect NEAR/3 (cystinosin OR 'cystine transport')):ti,ab,kw	22
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	2561
#8	('animal'/exp OR 'animal model'/exp OR 'animal experiment'/de) NOT 'human'/exp	6140167
#9	#7 NOT #8	2401
#10	#9 NOT ('conference abstract'/it OR 'conference paper'/it OR 'conference review'/it OR 'preprint'/it)	1997
#11	#10 AND ([english]/lim OR [german]/lim)	1761

Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 4 of 12, April 2023		
25.04.2023		
ID	Search	Hits
#1	[mh ^Cystinosis]	26
#2	Cystinosis:ti,ab,kw	45
#3	cystinotic:ti,ab,kw	3
#4	("Cystine disease":ti,ab,kw OR "Cystine storage disease":ti,ab,kw)	0
#5	Cystine diathesis:ti,ab,kw	0
#6	(defect?:ti,ab,kw NEAR/3 (Cystinosin:ti,ab,kw OR "Cystine Transport":ti,ab,kw))	0
#7	{or #1-#6}	45
#8	Conference proceeding:pt or abstract:so	218535

#9	((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))	92049
#10	#7 not (#8 or #9) in Trials	38

CINAHL (Ebsco)			
25.04.2023			
#	Query	Limiters/Expanders	Results
S1	Cystinosis OR cystinotic OR "Cystine disease" OR "Cystine storage disease" OR "Cystine diathesis"	Search modes - Find all my search terms	211
S2	(defect# N3 (Cystinosin OR "Cystine Transport"))	Search modes - Find all my search terms	2
S3	S1 OR S2	Search modes - Find all my search terms	211
S4	(MH animals+ OR MH ("animal studies") OR TI ("animal model*")) NOT MH (human)	Search modes - Find all my search terms	211,572
S5	S3 NOT S4	Limiters - Language: English, German	198

ProQuest Dissertations & Theses Global	
25.04.2023	
Set#	Searched for
S1	(Cystinosis OR cystinotic) AND la.exact("German" OR "English")
	Results
	451

BASE (https://www.base-search.net)			
25.04.2023			
Field	Search terms	Document type	Results
Entire Document	(Cystinosis cystinotic)	Thesis	65

3: Suchrunde 1: Studienregister

ClinicaTrials.gov	
25.04.2023	
Search	Results
Other terms: Cystinosis OR cystinotic	35

WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
25.04.2023	
Search	Results
Cystinosis OR cystinotic	42

4: Suchrunde 2: Leitlinien/Systematische Reviews Seltener Erkrankungen

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 03, 2023		
03.07.2023		
#	Searches	Results
1	Rare Diseases/	13899
2	((rare or orphan) adj (disease? or disorder? or syndrome? or condition?)).ti,bt,kf.	8030
3	((rare or orphan) adj3 (multi-organ* or multiorgan* or systemic or multisystem* or multi-system* or genetic or hereditary or inherited or metabolic or endocrin*) adj3 (disease? or disorder? or syndrome? or condition?)).ti,bt,kf.	915
4	Cystic Fibrosis/	39862
5	(Cystic fibrosis or Mucoviscidosis or pancreatic fibrosis).ti,bt,ab,kf.	52731
6	Fabry disease/	4111
7	(Fabry disease or Fabry's disease or angiokeratoma corporis diffusum or alpha-galactosidase A deficiency or GLA deficiency or angiokeratoma diffuse).ti,bt,ab,kf.	4970
8	Hyperoxaluria, Primary/	984
9	(Hyperoxaluria or Oxalosis).ti,bt,ab,kf.	3321
10	neurofibromatoses/ or neurofibromatosis 1/	12089
11	(Neurofibromatosis or von Recklinghausen's disease or von Recklinghausen disease or von Recklinghausen's syndrome or von Recklinghausen syndrome).ti,bt,ab,kf.	17674
12	Gaucher Disease/	5001
13	(Gaucher disease or Gaucher's disease or cerebroside lipidosis syndrome or Gaucher splenomegaly or glucocerebrosidase deficiency or glucocerebrosidosis or glucosylceramidase deficiency or glucosyl cerebroside lipidosis or kersin lipidosis or kersin thesaurismosis or (lipid histiocytosis adj1 kersin type) or "sphingolipidosis 1").ti,bt,ab,kf.	5519
14	Glycogen Storage Disease Type II/	1943
15	(Pompe disease or Pompe's disease or (Glycogen storage disease adj1 "type II") or acid maltase deficiency or (Glycogenosis adj1 "type II") or acid alpha-glucosidase deficiency).ti,bt,ab,kf.	2540
16	Ubiquinone/df [Deficiency]	307
17	(Coenzyme Q10 deficiency or CoQ10 deficiency or (Leigh syndrome adj2 nephro*)).ti,bt,ab,kf.	316
18	exp Epidermolysis Bullosa/	5620
19	(Epidermolysis bullosa or Kindler's syndrome or Kindler syndrome or Acrokeratotic poikiloderma or (Congenital poikiloderma adj2 (blisters or keratoses or bullae or cutaneous atrophy)) or Hereditary acrokeratotic poikiloderma or (Hyperkeratosis adj1 hyperpigmentation)).ti,bt,ab,kf.	6341
20	Alkaptonuria/	1094
21	(Alkaptonuria or alcaptonuria or Black urine disease or black bone disease).ti,bt,ab,kf.	1173

22	or/1-21	121883
23	Hypogonadism/	9672
24	(hypogonadism or hypogonadal).ti,bt,ab,kf.	14357
25	((endocrine adj (deficit? or deficient*)) and (testosterone adj1 (low or deficient* or insufficient*))).ti,bt,ab,kf.	3
26	or/23-25	17298
27	Hormone Replacement Therapy/ and testosterone.mp.	2230
28	(Testosterone adj (replacement or treatment or therapy)).ti,bt,ab,kf.	5894
29	27 or 28	6994
30	26 and 29	2383
31	(care or healthcare or Management or ((treatment or therapy) adj2 (diagnosis or evaluation)) or support).ti,bt.	1257406
32	22 and 31	4327
33	exp Psychotherapy/	218403
34	Occupational Therapy/	14848
35	Patient Education as Topic/	88288
36	Health Education/	63660
37	exp Social Support/	79776
38	((occupational or education* or behavio* or cognitive or psycholog* or psychosocial or psychoanlay* or self-care or self-efficacy or knowledge or information or Self-management or Psychodynamic or coaching or coping or intellectual capacity or positive affect or resilience or biopsychosocial or social) adj2 (Intervention? or Therap* or Treatment? or Program* or care or support)).ti,bt,ab,kf.	379197
39	(psychotherap* or "Acceptance and Commitment" or relaxation training or relaxation treatment? or Relaxation technique? or coping skills training or Problem solving or autogenic feedback or Biofeedback or patient education or health education or finding meaning or Active techniques or Cognitive restructuring or Communication development or distress reduction or Goal setting or Problem-solving or social worker? or (uncertainty adj1 manag*) or patient advocacy or counsel?ing or psychoeducation).ti,bt,ab,kf.	288109
40	or/33-39	889586
41	22 and 40	3387
42	Delivery of Health Care, Integrated/	14279
43	((integrated or integration) adj2 (care or health or service? or system* or management)).ti,bt,ab,kf.	47310
44	(care adj1 (accountable or coordination or co-ordination or management or Collaborat* or comprehensive or coordinated or co-ordinated or guided or multidisciplinary or multi-disciplinary or seamless or transmutal or interdisciplinary or interprofessional or intersectoral or team? or path*)).ti,bt,ab,kf.	58866
45	(collaboration adj1 (multidisciplinary or multi-disciplinary or seamless or transmutal or interdisciplinary or interprofessional or intersectoral)).ti,bt,ab,kf.	7687
46	(Case management or multidisciplinary team care or new care model or service delivery model).ti,bt,ab,kf.	13797

47	or/42-46	129214
48	22 and 47	636
49	Continuity of Patient Care/	20665
50	Transition to Adult Care/	2106
51	Transitional Care/	1247
52	(Transition adj6 (adult? or pediater* or paediatric* or child* or adolescent* or youth or neuropediatric*)).ti, bt, ab, kf.	9864
53	((transfer* or referral or retention or transition*) adj3 (care or healthcare or service? or program*)) and (adult? or pediater* or paediatric* or child* or adolescent* or youth or neuropediatric*)).ti, bt, ab, kf.	11087
54	or/49-53	39106
55	22 and 54	355
56	30 or 32 or 41 or 48 or 55	10026
57	guideline/ or practice guideline/	37755
58	(guideline or practice guideline or consensus development conference or consensus development conference, NIH).pt.	47654
59	(guideline* or standards or consensus* or recommendat* or (practice parameter* or position statement* or policy statement* or CPG or CPGs or best practice*) or (care adj2 (path or paths or pathway or pathways or map or maps or plan or plans or standard)) or ((critical or clinical or practice) adj2 (path or paths or pathway or pathways or protocol*)) or (algorithm* and (therap* or treatment* or intervention*))).ti, bt.	225975
60	(guideline* or standards or consensus* or recommendat*).au.	10
61	or/57-60	243636
62	56 and 61	467
63	limit 62 to "humans only (removes records about animals)"	467
64	limit 63 to yr="2013 -Current"	317
65	(german or english).lg.	31994634
66	64 and 65	292
67	30 or 41 or 48 or 55	6502

68	((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasynthes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.)	408388
69	67 and 68	211
70	limit 69 to "humans only (removes records about animals)"	211
71	(german or english).lg.	31994634
72	70 and 71	209
73	66 or 72	491

Cochrane Library		
Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7 of 12, July 2023		
03.07.2023		
ID	Search	Hits
#1	[mh ^"Rare Diseases"]	60
#2	((rare or orphan) NEXT (disease? or disorder? or syndrome? or condition?)):ti,kw	388
#3	((rare or orphan) NEAR/3 (multi-organ* or multiorgan* or systemic or multisystem* or multi-system* or genetic or hereditary or inherited or metabolic or endocrin*) NEAR/3 (disease? or disorder? or syndrome? or condition?)):ti,kw	20
#4	[mh ^"Cystic Fibrosis"]	2520
#5	("Cystic fibrosis" or Mucoviscidosis or "pancreatic fibrosis"):ti,ab,kw	6286
#6	[mh ^"Fabry disease"]	118
#7	("Fabry disease" or "Fabry's disease" or "angiokeratoma corporis diffusum" or "alpha-galactosidase A deficiency" or "GLA deficiency" or "angiokeratoma diffuse"):ti,ab,kw	248
#8	[mh ^"Hyperoxaluria, Primary"]	20
#9	(Hyperoxaluria or Oxalosis):ti,ab,kw	152
#10	[mh ^neurofibromatoses] OR [mh ^"neurofibromatosis 1"]	96

#11	(Neurofibromatosis or "von Recklinghausen's disease" or "von Recklinghausen disease" or "von Recklinghausen's syndrome" or "von Recklinghausen syndrome"):ti,ab,kw	198
#12	[mh ^"Gaucher Disease"]	105
#13	("Gaucher disease" or "Gaucher's disease" or "cerebroside lipidosis syndrome" or "Gaucher splenomegaly" or "glucocerebrosidase deficiency" or glucocerebrosidosis or "glucosylceramidase deficiency" or "glucosyl cerebroside lipidosis" or "kerasin lipoidosis" or "kerasin thesaurismosis" or ("lipid histiocytosis" NEAR/1 "kerasin type") or "sphingolipidosis 1"):ti,ab,kw	215
#14	[mh ^"Glycogen Storage Disease Type II"]	44
#15	("Pompe disease" or "Pompe's disease" or ("Glycogen storage disease" NEAR/1 "type II") or "acid maltase deficiency" or (Glycogenosis NEAR/1 "type II") or "acid alpha-glucosidase deficiency"):ti,ab,kw	128
#16	[mh ^Ubiquinone/df]	6
#17	("Coenzyme Q10 deficiency" or "CoQ10 deficiency" or ("Leigh syndrome" NEAR/2 nephro*)):ti,ab,kw	21
#18	[mh "Epidermolysis Bullosa"]	77
#19	("Epidermolysis bullosa" or "Kindler's syndrome" or "Kindler syndrome" or "Acrokeratotic poikiloderma" or ("Congenital poikiloderma" NEAR/2 (blisters or keratoses or bullae or "cutaneous atrophy")) or "Hereditary acrokeratotic poikiloderma" or (Hyperkeratosis NEAR/1 hyperpigmentation)):ti,ab,kw	208
#20	[mh ^Alkaptonuria]	12
#21	(Alkaptonuria or alcaptonuria or "Black urine disease" or "black bone disease"):ti,ab,kw	17
#22	{or #1-#21}	7837
#23	(care or healthcare or Management or ((treatment or therapy) NEAR/2 (diagnosis or evaluation)) or support):ti	104142
#24	[mh Psychotherapy] or [mh ^"Occupational Therapy"] or [mh ^"Patient Education as Topic"] or [mh ^"Health Education"] or [mh "Social Support"]	50306
#25	((occupational:ti,ab,kw OR education*:ti,ab,kw OR behavio*:ti,ab,kw OR cognitive:ti,ab,kw OR psycholog*:ti,ab,kw OR psychosocial:ti,ab,kw OR psychoanlay*:ti,ab,kw OR self-care:ti,ab,kw OR self-efficacy:ti,ab,kw OR knowledge:ti,ab,kw OR information:ti,ab,kw OR Self-management:ti,ab,kw OR Psychodynamic:ti,ab,kw OR coaching:ti,ab,kw OR coping:ti,ab,kw OR "intellectual capacity":ti,ab,kw OR "positive affect":ti,ab,kw OR resilience:ti,ab,kw OR biopsychosocial:ti,ab,kw OR social:ti,ab,kw) NEAR/2 (Intervention?:ti,ab,kw OR Therap*:ti,ab,kw OR Treatment?:ti,ab,kw OR Program*:ti,ab,kw OR care:ti,ab,kw OR support:ti,ab,kw))	138785

#26	(psychotherap*:ti,ab,kw OR "Acceptance and Commitment":ti,ab,kw OR "relaxation training":ti,ab,kw OR ("relaxation" NEXT treatment?):ti,ab,kw OR ("Relaxation" NEXT technique?):ti,ab,kw OR "coping skills training":ti,ab,kw OR "Problem solving":ti,ab,kw OR "autogenic feedback":ti,ab,kw OR Biofeedback:ti,ab,kw OR "patient education":ti,ab,kw OR "health education":ti,ab,kw OR "finding meaning":ti,ab,kw OR "Active techniques":ti,ab,kw OR "Cognitive restructuring":ti,ab,kw OR "Communication development":ti,ab,kw OR "distress reduction":ti,ab,kw OR "Goal setting":ti,ab,kw OR Problem-solving:ti,ab,kw OR ("social" NEXT worker?):ti,ab,kw OR (uncertainty:ti,ab,kw NEAR/1 manag*:ti) OR "patient advocacy":ti,ab,kw OR counsel?:ing:ti,ab,kw OR psychoeducation:ti,ab,kw)	84584
#27	[mh ^"Delivery of Health Care, Integrated"]	517
#28	((integrated:ti,ab,kw OR integration:ti,ab,kw) NEAR/2 (care:ti,ab,kw OR health:ti,ab,kw OR service?:ti,ab,kw OR system*:ti,ab,kw OR management:ti,ab,kw))	4218
#29	(care:ti,ab,kw NEAR/1 (accountable:ti,ab,kw OR coordination:ti,ab,kw OR co-ordination:ti,ab,kw OR management:ti,ab,kw OR Collaborat*:ti,ab,kw OR comprehensive:ti,ab,kw OR coordinated:ti,ab,kw OR co-ordinated:ti,ab,kw OR guided:ti,ab,kw OR multidisciplinary:ti,ab,kw OR multi-disciplinary:ti,ab,kw OR seamless:ti,ab,kw OR transmural:ti,ab,kw OR interdisciplinary:ti,ab,kw OR interprofessional:ti,ab,kw OR intersectoral:ti,ab,kw OR team?:ti,ab,kw OR path*:ti,ab,kw))	9554
#30	(collaboration:ti,ab,kw NEAR/1 (multidisciplinary:ti,ab,kw OR multi-disciplinary:ti,ab,kw OR seamless:ti,ab,kw OR transmural:ti,ab,kw OR interdisciplinary:ti,ab,kw OR interprofessional:ti,ab,kw OR intersectoral:ti,ab,kw))	329
#31	("Case management":ti,ab,kw OR "multidisciplinary team care":ti,ab,kw OR "new care model":ti,ab,kw OR "service delivery model":ti,ab,kw)	2929
#32	[mh ^"Continuity of Patient Care"] or [mh ^"Transition to Adult Care"] or [mh ^"Transitional Care"]	913
#33	(Transition:ti,ab,kw NEAR/6 (adult?:ti,ab,kw OR pediater*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR adolesc*:ti,ab,kw OR youth:ti,ab,kw OR neurop?ediatric*:ti))	662
#34	((((transfer*:ti,ab,kw OR referral:ti,ab,kw OR retention:ti,ab,kw OR transition*:ti,ab,kw) NEAR/3 (care:ti,ab,kw OR healthcare:ti,ab,kw OR service?:ti,ab,kw OR program*:ti)) AND (adult?:ti,ab,kw OR pediater*:ti,ab,kw OR paediatric*:ti,ab,kw OR child*:ti,ab,kw OR adolesc*:ti,ab,kw OR youth:ti,ab,kw OR neurop?ediatric*:ti))	3388
#35	{or #23-#34}	271124
#36	#22 and #35	605
#37	[mh ^Hypogonadism]	605
#38	(hypogonadism or hypogonadal):ti,ab,kw	1372
#39	((endocrine NEAR/3 (deficit? or deficient*)) and (testosterone NEAR/3 (low or deficient* or insufficien*))) :ti,ab,kw	1
#40	{or #37-#39}	1372
#41	[mh ^"Hormone Replacement Therapy"] AND testosterone:ti,ab,kw	225
#42	(Testosterone NEAR/1 (replacement or treatment or therapy)):ti,ab,kw	1123
#43	#41 or #42	1223

#44	#40 and #43	519
#45	#36 or #44 in Cochrane Reviews	25

Epistemonikos.org		
3 July 2023		
Search 1	Search	Results
	title:((rare OR orphan) AND (multi-organ OR multiorgan OR systemic OR multisystem OR multi-system OR genetic OR hereditary OR metabolic OR endocrine) AND (disease* OR disorder* OR syndrome* OR condition*)) OR (title:("Cystic fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "pancreatic fibrosis" OR "Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "alpha-galactosidase A deficiency" OR "GLA deficiency" OR "angiokeratoma diffuse" OR "Hyperoxaluria" OR "Oxalosis" OR "Neurofibromatosis" OR "Von Recklinghausen's disease" OR "Von Recklinghausen disease" OR "von Recklinghausen's syndrome" OR "von Recklinghausen syndrome" OR "Gaucher disease" OR "Gaucher's disease" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "Gaucher splenomegaly" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "kerasin lipoidosis" OR "kerasin thesaurismosis" OR "lipid histiocytosis (kerasin type)" OR "sphingolipidosis 1" OR "Pompe disease" OR "Pompe's disease" OR "Glycogen storage disease type II" OR "acid maltase deficiency" OR "Glycogenosis type II" OR "acid alpha-glucosidase deficiency" OR "Coenzyme Q10 deficiency" OR "CoQ10 deficiency" OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome" OR "Leigh syndrome with nephropathy" OR "Epidermolysis bullosa" OR "Kindler's syndrome" OR "Kindler syndrome" OR "Acrokeratotic poikiloderma" OR "Congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" OR "Congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma" OR "Hyperkeratosis–hyperpigmentation syndrome" OR "Alkaptonuria" OR "alcaptonuria" OR "Black urine disease" OR "black bone disease") OR abstract:("Cystic fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "pancreatic fibrosis" OR "Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "alpha-galactosidase A deficiency" OR "GLA deficiency" OR "angiokeratoma diffuse" OR "Hyperoxaluria" OR "Oxalosis" OR "Neurofibromatosis" OR "Von Recklinghausen's disease" OR "Von Recklinghausen disease" OR "von Recklinghausen's syndrome" OR "von Recklinghausen syndrome" OR "Gaucher disease" OR "Gaucher's disease" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "Gaucher splenomegaly" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "kerasin lipoidosis" OR "kerasin thesaurismosis" OR "lipid histiocytosis (kerasin type)" OR "sphingolipidosis 1" OR "Pompe disease" OR "Pompe's disease" OR "Glycogen storage disease type II" OR "acid maltase deficiency" OR "Glycogenosis type II" OR "acid alpha-glucosidase deficiency" OR "Coenzyme Q10 deficiency" OR "CoQ10 deficiency" OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome" OR "Leigh syndrome with nephropathy" OR "Epidermolysis bullosa" OR "Kindler's syndrome" OR "Kindler syndrome" OR "Acrokeratotic poikiloderma" OR "Congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" OR "Congenital poikiloderma with bullae AND progressive	9958

	cutaneous atrophy" OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma" OR "Hyperkeratosis–hyperpigmentation syndrome" OR "Alkaptonuria" OR "alcaptonuria" OR "Black urine disease" OR "black bone disease"))	
	Filter: Broad Synthesis (includes guidelines)	42
	Filter: 2013-2023	28
Search 2	Search	Results
	(title:(management OR occupational OR education OR educational OR behavior OR behaviour OR behavioral OR behavioural OR cognitive OR psychological OR psychosocial OR psychoanalytic OR self-efficacy OR knowledge OR information OR Psychodynamic OR psychotherap* OR Acceptance OR Commitment OR relaxation OR relaxation OR coping OR coaching OR capacity OR "positive affect" OR resilience OR biopsychosocial OR "Problem solving" OR autogenic OR Biofeedback OR "patient education" OR "health education" OR Accountable OR Care OR Integrated OR Integration OR interprofessional OR multidisciplinary OR multi-disciplinary OR transmutal OR interdisciplinary OR Transfer* OR Transition* OR ((child* OR pediatr* OR paediatr* OR adolesc* OR teen*) AND adult*)) AND ("Cystic fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "pancreatic fibrosis" OR "Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "alpha-galactosidase A deficiency" OR "GLA deficiency" OR "angiokeratoma diffuse" OR "Hyperoxaluria" OR "Oxalosis" OR "Neurofibromatosis" OR "Von Recklinghausen's disease" OR "Von Recklinghausen disease" OR "von Recklinghausen's syndrome" OR "von Recklinghausen syndrome" OR "Gaucher disease" OR "Gaucher's disease" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "Gaucher splenomegaly" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "kerasin lipidosis" OR "kerasin thesaurismosis" OR "lipid histiocytosis (kerasin type)" OR "sphingolipidosis 1" OR "Pompe disease" OR "Pompe's disease" OR "Glycogen storage disease type II" OR "acid maltase deficiency" OR "Glycogenesis type II" OR "acid alpha-glucosidase deficiency" OR "Coenzyme Q10 deficiency" OR "CoQ10 deficiency" OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome" OR "Leigh syndrome with nephropathy" OR "Epidermolysis bullosa" OR "Kindler's syndrome" OR "Kindler syndrome" OR "Acrokeratotic poikiloderma" OR "Congenital poikiloderma with blisters and keratoses" OR "Congenital poikiloderma with bullae and progressive cutaneous atrophy" OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma" OR "Hyperkeratosis–hyperpigmentation syndrome" OR "Alkaptonuria" OR "alcaptonuria" OR "Black urine disease" OR "black bone disease" OR (title:((rare OR orphan) AND (multi-organ OR multiorgan OR systemic OR multisystem OR multi-system OR genetic OR hereditary OR metabolic OR endocrine) AND (disease* OR disorder* OR syndrome* OR condition*))))	698
	Filter: Systematic Review	132
Search 3	Search	Results

	(title:(management OR occupational OR education OR educational OR behavior OR behaviour OR behavioral OR behavioural OR cognitive OR psychological OR psychosocial OR psychoanalytic OR self-efficacy OR knowledge OR information OR Psychodynamic OR psychotherap* OR Acceptance OR Commitment OR relaxation OR relaxation OR coping OR coaching OR capacity OR "positive affect" OR resilience OR biopsychosocial OR "Problem solving" OR autogenic OR Biofeedback OR "patient education" OR "health education" OR Accountable OR Care OR Integrated OR Integration OR interprofessional OR multidisciplinary OR multi-disciplinary OR transmutal OR interdisciplinary OR Transfer* OR Transition*) OR abstract:(management OR occupational OR education OR educational OR behavior OR behaviour OR behavioral OR behavioural OR cognitive OR psychological OR psychosocial OR psychoanalytic OR self-efficacy OR knowledge OR information OR Psychodynamic OR psychotherap* OR Acceptance OR Commitment OR relaxation OR relaxation OR coping OR coaching OR capacity OR "positive affect" OR resilience OR biopsychosocial OR "Problem solving" OR autogenic OR Biofeedback OR "patient education" OR "health education" OR Accountable OR Care OR Integrated OR Integration OR interprofessional OR multidisciplinary OR multi-disciplinary OR transmutal OR interdisciplinary OR Transfer* OR Transition*)) AND title:(((rare OR orphan) AND (multi-organ OR multiorgan OR systemic OR multisystem OR multi-system OR genetic OR hereditary OR metabolic OR endocrine) AND (disease* OR disorder* OR syndrome* OR condition*)) OR "Cystic fibrosis" OR "Mucoviscidosis" OR "pancreatic fibrosis" OR "Fabry disease" OR "Fabry's disease" OR "angiokeratoma corporis diffusum" OR "alpha-galactosidase A deficiency" OR "GLA deficiency" OR "angiokeratoma diffuse" OR "Hyperoxaluria" OR "Oxalosis" OR "Neurofibromatosis" OR "Von Recklinghausen's disease" OR "Von Recklinghausen disease" OR "von Recklinghausen's syndrome" OR "von Recklinghausen syndrome" OR "Gaucher disease" OR "Gaucher's disease" OR "cerebroside lipidosis syndrome" OR "Gaucher splenomegaly" OR "glucocerebrosidase deficiency" OR "glucocerebrosidosis" OR "glucosylceramidase deficiency" OR "glucosyl cerebroside lipidosis" OR "keratin lipoidosis" OR "keratin thesaurismosis" OR "lipid histiocytosis (keratin type)" OR "sphingolipidosis 1" OR "Pompe disease" OR "Pompe's disease" OR "Glycogen storage disease type II" OR "acid maltase deficiency" OR "Glycogenesis type II" OR "acid alpha-glucosidase deficiency" OR "Coenzyme Q10 deficiency" OR "CoQ10 deficiency" OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome" OR "Leigh syndrome with nephropathy" OR "Epidermolysis bullosa" OR "Kindler's syndrome" OR "Kindler syndrome" OR "Acrokeratotic poikiloderma" OR "Congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" OR "Congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma" OR "Hyperkeratosis-hyperpigmentation syndrome" OR "Alcaptonuria" OR "alcaptonuria" OR "Black urine disease" OR "black bone disease")	1967
	Filter: Systematic Review	347
Search 4	Search	Results
	(title:(hypogonadism OR hypogonadal) OR abstract:(hypogonadism OR hypogonadal)) AND (title:("Testosterone replacement" OR "Testosterone therapy" OR "Testosterone treatment" OR TRT) OR abstract:("Testosterone	322

	replacement" OR "Testosterone therapy" OR "Testosterone treatment" OR TRT))	
	Filter: Broad Synthesis (includes guidelines)	2
	Filter: 2013-2023	2
	Filter: Systematic Review	96
	Total (including duplicates)	605

Trip (www.tripdatabase.com)			
3 July 2023			
Search 1			
ALL of these words	Title	rare disease*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			1
Search 2			
ALL of these words	Title	rare disorder*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0
Search 3			
ALL of these words	Title	rare condition*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0
Search 4			
ALL of these words	Title	orphan disease*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0

Search 5			
ALL of these words	Title	orphan disorder*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0
Search 6			
ALL of these words	Title	orphan condition*	Proximity: 6
ANY of these words	Title	multi-organ multiorgan systemic multisystem multi-system genetic hereditary metabolic endocrine	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0
Search 7			
ANY of these words	Title	"cystic fibrosis" "mucoviscidosis" "pancreatic fibrosis" "fabry disease" "fabry's disease" "angiokeratoma corporis diffusum" "alpha- galactosidase a deficiency" "gla deficiency" "angiokeratoma diffuse" "hyperoxaluria" "oxalosis" "neurofibromatosis" "von recklinghausen's disease" "von recklinghausen disease" "von recklinghausen's syndrome" "von recklinghausen syndrome" "gaucher disease" "gaucher's disease" "cerebroside lipidosis syndrome" "gaucher splenomegaly" "glucocerebrosidase deficiency" "glucocerebrosidosis" "glucosylceramidase deficiency" "glucosyl cerebroside lipidosis" "kerasin lipoidosis" "kerasin thesaurismosis" "lipid histiocytosis (kerasin type)" "sphingolipidosis 1" "pompe disease" "pompe's disease" "glycogen storage disease type ii" "acid maltase deficiency" "glycogenosis type ii" "acid alpha-glucosidase deficiency" "coenzyme q10 deficiency" "coq10 deficiency" "leigh syndrome with nephrotic syndrome" "leigh syndrome with nephropathy" "epidermolysis bullosa" "kindler's syndrome" "kindler syndrome" "acrokeratotic poikiloderma" "congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" "congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" "hereditary acrokeratotic poikiloderma" "hyperkeratosis— hyperpigmentation syndrome" "alkaptonuria" "alcaptonuria" "black urine disease" "black bone disease"	

Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			3
Search 8			
ALL of these words	Title	management	
ANY of these words	Document	"cystic fibrosis" "mucoviscidosis" "pancreatic fibrosis" "fabry disease" "fabry's disease" "angiokeratoma corporis diffusum" "alpha-galactosidase a deficiency" "gla deficiency" "angiokeratoma diffuse" "hyperoxaluria" "oxalosis" "neurofibromatosis" "von recklinghausen's disease" "von recklinghausen disease" "von recklinghausen's syndrome" "von recklinghausen syndrome" "gaucher disease" "gaucher's disease" "cerebroside lipidosis syndrome" "gaucher splenomegaly" "glucocerebrosidase deficiency" "glucocerebrosidosis" "glucosylceramidase deficiency" "glucosyl cerebroside lipidosis" "kerasin lipoidosis" "kerasin thesaurismosis" "lipid histiocytosis (kerasin type)" "sphingolipidosis 1" "pompe disease" "pompe's disease" "glycogen storage disease type ii" "acid maltase deficiency" "glycogenosis type ii" "acid alpha-glucosidase deficiency" "coenzyme q10 deficiency" "coq10 deficiency" "leigh syndrome with nephrotic syndrome" "leigh syndrome with nephropathy" "epidermolysis bullosa" "kindler's syndrome" "kindler syndrome" "acrokeratotic poikiloderma" "congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" "congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" "hereditary acrokeratotic poikiloderma" "hyperkeratosis—hyperpigmentation syndrome" "alkaptonuria" "alcaptonuria" "black urine disease" "black bone disease"	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			24
Search 9			
ALL of these words	Title	care	

ANY of these words	Document	"cystic fibrosis" "mucoviscidosis" "pancreatic fibrosis" "fabry disease" "fabry's disease" "angiokeratoma corporis diffusum" "alpha-galactosidase a deficiency" "gla deficiency" "angiokeratoma diffuse" "hyperoxaluria" "oxalosis" "neurofibromatosis" "von recklinghausen's disease" "von recklinghausen disease" "von recklinghausen's syndrome" "von recklinghausen syndrome" "gaucher disease" "gaucher's disease" "cerebroside lipidosis syndrome" "gaucher splenomegaly" "glucocerebrosidase deficiency" "glucocerebrosidosis" "glucosylceramidase deficiency" "glucosyl cerebroside lipidosis" "kerasin lipoidosis" "kerasin thesaurismosis" "lipid histiocytosis (kerasin type)" "sphingolipidosis 1" "pompe disease" "pompe's disease" "glycogen storage disease type ii" "acid maltase deficiency" "glycogenosis type ii" "acid alpha-glucosidase deficiency" "coenzyme q10 deficiency" "coq10 deficiency" "leigh syndrome with nephrotic syndrome" "leigh syndrome with nephropathy" "epidermolysis bullosa" "kindler's syndrome" "kindler syndrome" "acrokeratotic poikiloderma" "congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" "congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" "hereditary acrokeratotic poikiloderma" "hyperkeratosis—hyperpigmentation syndrome" "alkaptonuria" "alcaptonuria" "black urine disease" "black bone disease"	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			5
Search 10			
ALL of these words	Title	healthcare	

ANY of these words	Document	"cystic fibrosis" "mucoviscidosis" "pancreatic fibrosis" "fabry disease" "fabry's disease" "angiokeratoma corporis diffusum" "alpha-galactosidase a deficiency" "gla deficiency" "angiokeratoma diffuse" "hyperoxaluria" "oxalosis" "neurofibromatosis" "von recklinghausen's disease" "von recklinghausen disease" "von recklinghausen's syndrome" "von recklinghausen syndrome" "gaucher disease" "gaucher's disease" "cerebroside lipidosis syndrome" "gaucher splenomegaly" "glucocerebrosidase deficiency" "glucocerebrosidosis" "glucosylceramidase deficiency" "glucosyl cerebroside lipidosis" "kerasin lipoidosis" "kerasin thesaurismosis" "lipid histiocytosis (kerasin type)" "sphingolipidosis 1" "pompe disease" "pompe's disease" "glycogen storage disease type ii" "acid maltase deficiency" "glycogenosis type ii" "acid alpha-glucosidase deficiency" "coenzyme q10 deficiency" "coq10 deficiency" "leigh syndrome with nephrotic syndrome" "leigh syndrome with nephropathy" "epidermolysis bullosa" "kindler's syndrome" "kindler syndrome" "acrokeratotic poikiloderma" "congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" "congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" "hereditary acrokeratotic poikiloderma" "hyperkeratosis–hyperpigmentation syndrome" "alkaptonuria" "alcaptonuria" "black urine disease" "black bone disease"	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			0
Search 11	All Fields	(title:hypogonadism OR title:hypogonadal) AND ("testosterone replacement" OR "testosterone therapy" OR "testosterone treatment" OR trt)	
Filter:	Guidelines		
Filter:	2013-2023		
Result			3
Search 10			

ANY of these words	Title	"cystic fibrosis" "mucoviscidosis" "pancreatic fibrosis" "fabry disease" "fabry's disease" "angiokeratoma corporis diffusum" "alpha-galactosidase a deficiency" "gla deficiency" "angiokeratoma diffuse" "hyperoxaluria" "oxalosis" "neurofibromatosis" "von recklinghausen's disease" "von recklinghausen disease" "von recklinghausen's syndrome" "von recklinghausen syndrome" "gaucher disease" "gaucher's disease" "cerebroside lipidosis syndrome" "gaucher splenomegaly" "glucocerebrosidase deficiency" "glucocerebrosidosis" "glucosylceramidase deficiency" "glucosyl cerebroside lipidosis" "kerasin lipoidosis" "kerasin thesaurismosis" "lipid histiocytosis (kerasin type)" "sphingolipidosis 1" "pompe disease" "pompe's disease" "glycogen storage disease type ii" "acid maltase deficiency" "glycogenosis type ii" "acid alpha-glucosidase deficiency" "coenzyme q10 deficiency" "coq10 deficiency" "leigh syndrome with nephrotic syndrome" "leigh syndrome with nephropathy" "epidermolysis bullosa" "kindler's syndrome" "kindler syndrome" "acrokeratotic poikiloderma" "congenital poikiloderma with blisters AND keratoses" "congenital poikiloderma with bullae AND progressive cutaneous atrophy" "hereditary acrokeratotic poikiloderma" "hyperkeratosis–hyperpigmentation syndrome" "alkaptonuria" "alcaptonuria" "black urine disease" "black bone disease"	
Filter:	Systematic Reviews		
Result			65
Search 11	All Fields	(title:hypogonadism OR title:hypogonadal) AND ("testosterone replacement" OR "testosterone therapy" OR "testosterone treatment" OR trt)	
Filter:	Systematic Reviews		
Result			29
Total (including duplicates)			130

AWMF Leitlinienregister (register.awmf.org/)				
3 July 2023				
Search	Status	Dokumenttyp	Entwicklungsstufe	Results
Mukoviszidose	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	22
Morbus Fabry	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	2

Hyperoxalurie	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	0
Neurofibromatose	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	8
Morbus Gaucher	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	7
Morbus Pompe	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	1
conenzym q10	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	0
Epidermolysis bullosa	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	2
Alkaptonuria	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	0
seltene krankheiten	Aktuelle Leitlinien	Leitlinie (Langfassung)	S3	152
Total				194

Guidelines International Network (GIN) Library (guidelines.ebmportal.com)	
3 July 2023	
Search	Results
Cystic fibrosis	7
Fabry disease	0
Hyperoxaluria	0
Neurofibromatosis	3
Gaucher disease	1
Pompe disease	1
Coenzyme Q10 deficiency	9
Epidermolysis bullosa	2
Alkaptonuria	0
rare disease	1
orphan disease	0
Total	24

NCBI Bookshelf (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/)		
4 July 2023		
Search	Query	Items found
#6	Search (((("agency for healthcare research and quality"[Publisher])) OR ((("national institute for health and care excellence"[Publisher] OR "national institute for health and care excellence nice"[Publisher] OR "national institute for health and clinical excellence"[Publisher] OR "national institute for health and clinical excellence nice"[Publisher]))) OR ("canadian agency for drugs and technologies in health"[Publisher]))	152528
#7	Search ("Cystic fibrosis"[Title] OR "Mucoviscidosis"[Title] OR "pancreatic fibrosis"[Title] OR "Fabry disease"[Title] OR "Fabry's disease"[Title] OR "angiokeratoma corporis diffusum"[Title] OR "alpha-galactosidase A deficiency"[Title] OR "GLA deficiency"[Title] OR "angiokeratoma diffuse"[Title] OR "Hyperoxaluria"[Title] OR "Oxalosis"[Title] OR "Neurofibromatosis"[Title] OR "Von Recklinghausen's disease"[Title] OR "Von Recklinghausen disease"[Title] OR "von Recklinghausen's syndrome"[Title] OR "von Recklinghausen syndrome"[Title] OR "Gaucher	58

	disease"[Title] OR "Gaucher's disease"[Title] OR "cerebroside lipidosis syndrome"[Title] OR "Gaucher splenomegaly"[Title] OR "glucocerebrosidase deficiency"[Title] OR "glucocerebrosidosis"[Title] OR "glucosylceramidase deficiency"[Title] OR "glucosyl cerebroside lipidosis"[Title] OR "kerasin lipoidosis"[Title] OR "kerasin thesaurismosis"[Title] OR "lipid histiocytosis (kerasin type)"[Title] OR "sphingolipidosis 1"[Title] OR "Pompe disease"[Title] OR "Pompe's disease"[Title] OR "Glycogen storage disease type II"[Title] OR "acid maltase deficiency"[Title] OR "Glycogenosis type II"[Title] OR "acid alpha-glucosidase deficiency"[Title] OR "Coenzyme Q10 deficiency"[Title] OR "CoQ10 deficiency"[Title] OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome"[Title] OR "Leigh syndrome with nephropathy"[Title] OR "Epidermolysis bullosa"[Title] OR "Kindler's syndrome"[Title] OR "Kindler syndrome"[Title] OR "Acrokeratotic poikiloderma"[Title] OR "Congenital poikiloderma with blisters[Title] AND keratoses"[Title] OR "Congenital poikiloderma with bullae[Title] AND progressive cutaneous atrophy"[Title] OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma"[Title] OR "Hyperkeratosis"hyperpigmentation syndrome"[Title] OR "Alkaptonuria"[Title] OR "alcaptonuria"[Title] OR "Black urine disease"[Title] OR "black bone disease") [Title] OR abstract:("Cystic fibrosis"[Title] OR "Mucoviscidosis"[Title] OR "pancreatic fibrosis"[Title] OR "Fabry disease"[Title] OR "Fabry's disease"[Title] OR "angiokeratoma corporis diffusum"[Title] OR "alpha-galactosidase A deficiency"[Title] OR "GLA deficiency"[Title] OR "angiokeratoma diffuse"[Title] OR "Hyperoxaluria"[Title] OR "Oxalosis"[Title] OR "Neurofibromatosis"[Title] OR "Von Recklinghausen's disease"[Title] OR "Von Recklinghausen disease"[Title] OR "von Recklinghausen's syndrome"[Title] OR "von Recklinghausen syndrome"[Title] OR "Gaucher disease"[Title] OR "Gaucher's disease"[Title] OR "cerebroside lipidosis syndrome"[Title] OR "Gaucher splenomegaly"[Title] OR "glucocerebrosidase deficiency"[Title] OR "glucocerebrosidosis"[Title] OR "glucosylceramidase deficiency"[Title] OR "glucosyl cerebroside lipidosis"[Title] OR "kerasin lipoidosis"[Title] OR "kerasin thesaurismosis"[Title] OR "lipid histiocytosis (kerasin type)"[Title] OR "sphingolipidosis 1"[Title] OR "Pompe disease"[Title] OR "Pompe's disease"[Title] OR "Glycogen storage disease type II"[Title] OR "acid maltase deficiency"[Title] OR "Glycogenosis type II"[Title] OR "acid alpha-glucosidase deficiency"[Title] OR "Coenzyme Q10 deficiency"[Title] OR "CoQ10 deficiency"[Title] OR "Leigh syndrome with nephrotic syndrome"[Title] OR "Leigh syndrome with nephropathy"[Title] OR "Epidermolysis bullosa"[Title] OR "Kindler's syndrome"[Title] OR "Kindler syndrome"[Title] OR "Acrokeratotic poikiloderma"[Title] OR "Congenital poikiloderma with blisters[Title] AND keratoses"[Title] OR "Congenital poikiloderma with bullae[Title] AND progressive cutaneous atrophy"[Title] OR "Hereditary acrokeratotic poikiloderma"[Title] OR "Hyperkeratosis"hyperpigmentation syndrome"[Title] OR "Alkaptonuria"[Title] OR "alcaptonuria"[Title] OR "Black urine disease"[Title] OR "black bone disease"[Title])	
#8	Search (((rare[Title] OR orphan[Title])) AND (multi-organ[Title] OR multiorgan[Title] OR systemic [Title] OR multisystem [Title] OR multi-system [Title] OR genetic[Title] OR hereditary[Title] OR metabolic[Title] OR endocrine[Title])) AND (disease*[Title] OR disorder*[Title] OR syndrome*[Title] OR condition*[Title])	4

#9	Search ((hypogonadism[Title] OR hypogonadal[Title])) AND ("Testosterone replacement" OR "Testosterone therapy" OR "Testosterone treatment" OR TRT)	3
#10	Search (#7 OR #8 OR #9)	65
#11	Search (#6 AND #10)	9
#13	Search #11 Schema: oldbooks	9
#14	Search (#6 AND #10) Filters: Publication date from 2013/01/01 to 2023/12/31	8
	Number of unique documents	2

5: Suchrunde 3: Augentropfen, FANCONI-Syndrom

Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to July 06, 2023		
10 July 2023		
#	Searches	Results
1	exp Ophthalmic Solutions/	17540
2	exp Eye Diseases/	636796
3	(eye? or ocular or Ophthalm*).ti,ab,kf,jw.	752894
4	1 or 2 or 3	1010251
5	Benzalkonium Compounds/	2536
6	Benzal?onium.ti,ab,kf,nm.	4160
7	alkyldimethylbenzylammonium.ti,ab,kf,nm.	47
8	((BZK or BKC or BAK or BAC or ADBAC) and (preserv* or drop? or solution?)).ti,ab,kf,nm.	1197
9	or/5-8	4708
10	4 and 9	1200
11	limit 10 to "humans only (removes records about animals)"	852
12	(english or german).lg.	32019035
13	11 and 12	789
14	(((systematic* and review?) or Systematic overview* or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj review*) or ((Cochrane or systemic or scoping or mapping or Umbrella) adj literature review*) or "review of reviews" or "overview of reviews" or meta-review or (integrat* adj (review or overview)) or meta-synthes?s or metasynthes?s or "quantitative review" or "quantitative synthesis" or "research synthesis" or meta-ethnography or "Systematic literature search" or "Systematic literature research" or meta-analys?s or metaanalys?s or "meta-analytic review" or "meta-analytical review").ti,kf,bt. or meta-analysis.pt. or Network Meta-Analysis/ or ((search* or medline or pubmed or embase or Cochrane or scopus or "web of science" or "sources of information" or "data sources" or "following databases") and ("study selection" or "selection criteria" or "eligibility criteria" or "inclusion criteria" or "exclusion criteria")).tw. or "systematic review".pt.) not ((letter or editorial or comment or "case reports" or "historical article").pt. or report.ti. or protocol.ti. or protocols.ti. or withdrawn.ti. or "retraction of publication".pt. or exp "retraction of publication as topic"/ or "retracted publication".pt. or reply.ti. or "published erratum".pt.)	409099
15	13 and 14	11
16	Fanconi Syndrome/	1738
17	(fanconi* not fanconi an?emia).ti,ab,kf.	3192
18	16 or 17	3690
19	exp Calcium/	283450

20	Dietary Supplements/	74077
21	calcium*.ti,ab,kf.	426827
22	supplement*.ti.	81496
23	((nutrition* or diet*) and supplement*).ti,ab,kf.	124346
24	or/19-23	732344
25	18 and 24	203
26	limit 25 to "humans only (removes records about animals)"	182
27	(english or german).lg.	32019035
28	26 and 27	149
29	limit 28 to yr="1980 -Current"	119
30	15 or 29	130

Cochrane Library		
Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 7 of 12, July 2023		
Cochrane Central Register of Controlled Trials Issue 7 of 12, July 2023		
10 July 2023		
ID	Search	Hits
#1	[mh "Ophthalmic Solutions"] or [mh "Eye Diseases"]	26148
#2	(eye?:ti,ab,kw OR ocular:ti,ab,kw OR Ophthalm*:ti,ab,kw)	55171
#3	#1 or #2	62816
#4	[mh ^"Benzalkonium Compounds"]	145
#5	Benzal?onium:ti,ab,kw or alkyl dimethylbenzylammonium:ti,ab,kw	396
#6	((BZK:ti,ab,kw OR BKC:ti,ab,kw OR BAK:ti,ab,kw OR BAC:ti,ab,kw OR ADBAC:ti,ab,kw) AND (preserv*:ti,ab,kw OR drop?:ti,ab,kw OR solution?:ti,ab,kw))	150
#7	#4 or #5 or #6	452
#8	#3 and #7 in Cochrane Reviews	2
#9	[mh ^"Fanconi Syndrome"]	7
#10	(fanconi*:ti,ab,kw NOT ("fanconi" NEXT an?emia):ti,ab,kw)	57
#11	#9 or #10	57
#12	[mh Calcium] or [mh ^"Dietary Supplements"]	17592
#13	calcium*:ti,ab,kw	33811
#14	supplement*:ti	33520
#15	((nutrition*:ti,ab,kw OR diet*:ti,ab,kw) AND supplement*:ti,ab,kw)	39747
#16	{or #12-#15}	83456
#17	#11 and #16 with Publication Year from 1980 to 2023, in Trials	4
#18	#8 or #17	6

Epistemonikos.org		
3 July 2023		
Search	Search	Results

	(title:(eye OR eyes OR ocular OR Ophthalm*) OR abstract:(eye OR eyes OR ocular OR Ophthalm*)) AND (title:(Benzalkonium OR Benzalconium OR alkyldimethylbenzylammonium OR ((BZK OR BKC OR BAK OR BAC OR ADBAC) AND (preserv* OR drop* OR solution*))) OR abstract:(Benzalkonium OR Benzalconium OR alkyldimethylbenzylammonium OR ((BZK OR BKC OR BAK OR BAC OR ADBAC) AND (preserv* OR drop* OR solution*))))	100
	Filter: Systematic Review	15

Additional searches

Guidelines - CKD & Kidney transplant				
29 June 2023				
Institution	search	Guideline Title	Year	URL
NICE	Chronic kidney disease	Chronic kidney disease: assessment and management	2021	https://www.nice.org.uk/guidance/ng203
NICE	kidney transplant	N/A		
NICE	Renal replacement	Renal replacement therapy and conservative management	2018	https://www.nice.org.uk/guidance/ng107

AHR Q	Chronic kidney disease	N/A		
AHR Q	kidney transplant	N/A		
AHR Q	Renal replacement	N/A		
CADTH	Chronic kidney disease	N/A		
CADTH	kidney transplant	N/A		
CADTH	Renal replacement	N/A		
Institution	Search	Results	Results list	
GIN	Chronic kidney disease	9	https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-network?fv%5B64%5D%5B0%5D=1569&g=collection_field_3&search=Chronic%20kidney%20disease&s=asc	
GIN	kidney transplant	3	https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-network?search=kidney%20transplant&type=search	
GIN	Renal replacement	7	https://guidelines.ebmportal.com/guidelines-international-network?search=Renal%20replacement&type=search	

6. Ein- und Ausschlusskriterien

Diagnostics

Table S1: Inclusion/exclusion criteria for KQ1

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Infants, children, adolescents and adults with suspected cystinosis	- Patients with confirmed cystinosis - Patients with other rare diseases
Index test	Cystine detection in pure granulocytes to diagnose cystinosis	- Any other cystine detection method - Any other test to diagnose cystinosis
Reference test	Cystine detection in mixed leukocytes to diagnose cystinosis	- Any other cystine detection method - Any other test to diagnose cystinosis
Outcomes	- Sensitivity - Specificity - Positive predictive value - Negative predictive value - Diagnostics odds ratio - Area under the curve - Receiver operating characteristics	Any outcomes other than diagnostic test accuracy (e.g., reliability)
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Diagnostic test accuracy studies - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Newborn screening

Table S2: Inclusion/exclusion criteria for KQ2

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Newborns	Infants older than 3 months
Intervention	Screening for cystinosis	Clinical assessment of suspected cystinosis
Comparison	No screening or targeted screening (high risk siblings)	Clinical assessment of suspected cystinosis
Outcomes	- Age at start of treatment - Glomerular and tubular function (surrogate) - Clinical progression - Quality of life - Survival - Growth - Start of intensified nutrition - Adverse events	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S3: Inclusion/exclusion criteria for KQ3

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Infants up to 3 months	Infants older than 3 months
Index test	Glycosuria test to diagnose cystinosis	Any other test to diagnose cystinosis
Reference test	Genetic testing to diagnose cystinosis	Any other test to diagnose cystinosis
Outcomes	- Sensitivity - Specificity - Positive predictive value - Negative predictive value - Diagnostics odds ratio - Area under the curve - Receiver operating characteristics	Any outcomes other than diagnostic test accuracy (e.g., reliability)
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Diagnostic accuracy studies - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Cysteamine treatment

Table S4: Inclusion/exclusion criteria for KQ4/KQ4a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with diagnosed cystinosis (all age groups) Subgroups: Age, starting age of treatment, dosage per age and body weight, dosage, dosage regimes, maximum dosage, frequency of administration, type of cystinosis, pre-/post transplantation (when to stop/resume)	Patients with other rare diseases
Intervention	Systemic cysteamine therapy	Local cysteamine therapy

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Comparison	No systemic cysteamine therapy/ usual care (electrolyte replacement/multiorgan care)	
Outcomes	- Survival - Renal involvement (FANCONI-syndrome, kidney function, renal survival) - Quality of life (general discomfort, pain) - Extra-renal involvement: Muscle involvement (including general muscle involvement, pulmonary involvement, late swallowing difficulty); Neurological involvement (including neurocognitive involvement, pseudo tumor cerebri, strokes, seizures); Endocrinological involvement (including hypothyroidism, diabetes, hypogonadism, infertility); Bone involvement (including bone health (orthopedic involvement, rickets, fractures; including growth retardation (final height, age at requirement for growth hormones); Gastrointestinal involvement (including, delayed gastric emptying, motility problems, ulcers, liver involvement, pancreas involvement) - Cystine level (surrogate outcome) - Growth - Adverse events (including halitosis, skin lesions, skin striae, vomiting, diarrhea) - Cardiovascular involvement	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S5: Inclusion/exclusion criteria for KQ5/KQ5a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with diagnosed cystinosis (all age groups)	Patients with other rare diseases
	Subgroups:	
	age, frequency of administration, dietary recommendation for administering	
Intervention	Slow-release/delayed release cysteamine therapy	- Local cysteamine therapy - Any other cysteamine therapy
Comparison	Immediate-release cysteamine	Any other cysteamine therapy
Outcomes	- Treatment adherence - Quality of life (general discomfort, pain, family quality of life, night sleep) - Cystine level (surrogate outcome) - Survival - Adverse events (including halitosis, skin lesions, skin striae, vomiting, diarrhea)	Any other outcomes

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	- Renal involvement (FANCONI-syndrome, kidney function, renal survival) - Extra-renal involvement: Neurological involvement (including neurocognitive involvement, pseudo tumor cerebri, strokes, seizures); Gastrointestinal involvement (including, delayed gastric emptying, motility problems, ulcers, liver involvement, pancreas involvement); Muscle involvement (including general muscle involvement, pulmonary involvement, late swallowing difficulty); Endocrinological involvement (including hypothyroidism, diabetes, hypogonadism, infertility); Bone involvement (including bone health (orthopedic involvement, rickets, fractures; including growth retardation (final height, age at requirement for growth hormones) - Cardiovascular involvement - Eye involvement (including retinopathy)	
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Kidney disease

Table S6: Inclusion/exclusion criteria for KQ6/KQ6a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and electrolyte deficiency	- Patients with cystinosis and without electrolyte deficiency - Patients with other rare diseases
	Subgroups: dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode, age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications	
Intervention	- Electrolytes (potassium, phosphate, calcium) - Other co-interventions such as cysteamine therapy	Other electrolytes
Comparison	- No electrolyte administration - Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	- Rickets (clinical and biochemical markers) - Serum levels of electrolytes (surrogate) - Dehydration episodes - Growth - Quality of life - Neurologic development and milestones	Any other outcomes

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Disease progression • Adverse events (e.g. nephrocalcinosis, urolithiasis) • Alkaline phosphate levels	
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S7: Inclusion/exclusion criteria for KQ7/KQ7a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and alkali deficiency	• Patients with cystinosis and without alkali deficiency • Patients with other rare diseases
	Subgroups: • dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode, age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications	
Intervention	• Alkali (bicarbonate or citrate) • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Comparison	• No alkali administration • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	• Rickets (clinical and biochemical markers) • Bicarbonate • Serum levels of electrolytes (surrogate) • Growth • Quality of life • Neurologic development and milestones • Disease progression • Adverse events (e.g. nephrocalcinosis, urolithiasis) • Alkaline phosphate levels	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S8: Inclusion/exclusion criteria for KQ8/KQ8a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and vitamin D deficiency	- Patients with cystinosis and without vitamin D deficiency - Patients with other rare diseases
	Subgroups: dosage (starting and maintenance/tailored dose), administration mode, age, CKD stage, optimal frequency of administration, combined administration of medications	
Intervention	- Vitamin D supplementation (any dose) - Other co-interventions such as cysteamine therapy	Multivitamin supplements, combined supplements
Comparison	- No Vitamin D supplementation - Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	- Rickets (clinical and biochemical markers) - Phosphate - Growth - Quality of life - Neurologic development and milestones - Disease progression - Adverse events (e.g. nephrocalcinosis, urolithiasis) - Alkaline phosphatase levels	Studies not reporting on included outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S9: Inclusion/exclusion criteria for KQ9/K9a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and polyuria and hypokalemia	- Patients with cystinosis and without polyuria and hypokalemia - Patients with other rare diseases
	Subgroups: age, until which age, dosage, type of indomethacine – enteric/coated	
Intervention	- Indomethacine therapy - Indomethacine therapy combined with protein pump inhibitors (PPI) - Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Comparison	- No indomethacine therapy - Other co-interventions such as cysteamine therapy	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Outcomes	- Dehydration episodes/polyuria - Quality of life - Serum levels of electrolytes - Growth - Rickets (clinical and biochemical markers) - Bicarbonate - Disease progression (deterioration of kidney function) - Adverse events (e.g. stomach ulcers) - Phosphate serum level - Hypokalemia - Neurologic development and milestones - Alkaline phosphate levels	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S10: Inclusion/exclusion criteria for KQ10/KQ10a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and metabolic acidosis	- Patients with cystinosis and without and metabolic acidosis - Patients with other rare diseases
	Subgroups: population characteristic (severe acidosis), CKD stage	
Intervention	- Thiazide plus bicarbonate/citrate - Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Comparison	- Bicarbonate/citrate alone - Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	- Adverse events - Quality of life - Severity of acidosis	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S11: Inclusion/exclusion criteria for KQ11/KQ11a and KQ12/KQ12a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	• Patients with other rare diseases
	Subgroups:	
	• age, CKD stage, age at initial treatment	
Intervention	• RAAS blockade (ACE inhibitor/ARB) [KQ11/KQ11a] • RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) combined with indomethacine (other prostaglandin inhibitors) [KQ12/12a] • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Comparison	• No intervention [KQ11/KQ11a] [KQ12/12a] • RAAS blockade (ACE inhibitor/ARB) [KQ12/12a] • Indomethacine (other prostaglandin inhibitors) [KQ12/12a] • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	• Adverse events (including hyperkalemia, acute renal failure, hypotension, hypokalemia, ulcer, GI bleeding, hypertension) • Estimated glomerular filtration rate (eGFR) • Albuminuria • Quality of life	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

RAAS= Renin-Angiotensin-Aldosterone-System; ACE=Angiotensin Converting Enzyme; ARB=Angiotensin receptor blockers

Kidney transplantation

Table S12: Inclusion/exclusion criteria for KQ13/KQ13a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis undergoing kidney transplantation	• Patients with cystinosis not undergoing kidney transplantation • Patients with other rare diseases
	Subgroups:	
	• age, primary vs. second and subsequent transplant, timing of transplantation/nephrectomy, polyuria severity, preemptive transplantation?	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Intervention	• Surgical/pharmacological nephrectomy • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Comparison	• No nephrectomy • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	• Persistence of FANCONI-syndrome • Transplant function • Adverse events (e.g. dehydration, acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia) • Quality of life • Incidence of bone diseases • Survival • Dialysis incidence • Time until dialysis initiation • Burden of disease	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Bone disease

Table S13: Inclusion/exclusion criteria for KQ14/KQ14a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis and Fanconi-Syndrome	• Patients with cystinosis and without FANCONI Syndrome • Patients with other rare diseases
	Subgroups: • age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management	
Intervention	• Phosphate and treatment with (active) vitamin D • Other co-interventions such as cysteamine therapy	• Multivitamin supplements beyond combination of phosphate and vitamin D
Comparison	• Phosphate supplementation alone • Other co-interventions such as cysteamine therapy	• Multivitamin supplements
Outcomes	• Persistence of FANCONI-syndrome • Transplant function • Bone deformity • Quality of life • Rate and severity of rickets/osteomalacia • Rate of fractures • Growth • Plasma calcium • Alkaline phosphatase levels • Radiologic evidence of active rickets • Peak or trough serum phosphate • Risk of hyperparathyroidism • Adverse events	• Any other outcomes

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Hypercalciuria	
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S14: Inclusion/exclusion criteria for KQ15/KQ15a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with Fanconi-Syndrome	• Patients with or without cystinosis and without FANCONI Syndrome • Patients with other rare diseases
	Subgroups: • age, CKD stage, tailored vs. non-tailored management	
Intervention	• Calcium supplementation • Other co-interventions such as cysteamine therapy	• Multivitamin supplements
Comparison	• No calcium supplementation • Other co-interventions such as cysteamine therapy	
Outcomes	• Rate of fractures • Rate and severity of rickets/osteomalacia • Plasma calcium • Radiologic evidence of active rickets • Bone deformity • Growth impairment • Quality of life • Risk of hyperparathyroidism • Linear height • Hypercalciuria • Adverse events • Peak or trough serum phosphate • Hypercalciuria	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S15: Inclusion/exclusion criteria for KQ16

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Infants, children, adolescents with cystinosis	- Adults with cystinosis - Patients with other rare diseases
Intervention	Early cysteamine treatment (as defined by the studies)	
Comparison	Late cysteamine treatment (as defined by the studies)	
Outcomes	- Renal function (CKD stage) - Quality of life - Growth - Adverse events - Intellectual function - Risk of visual spatial problems - Motor coordination - Extra-renal complications	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Endocrinological disorders

Table S16: Inclusion/exclusion criteria for KQ17/KQ17a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Adolescent and adult males with hypogonadism and low testosterone levels	- Adolescent and adult females with endocrine deficits - Children with cystinosis or endocrine deficits - Adolescent and adult males with endocrine deficits but normal testosterone levels
	Subgroups: hypergonadotropic hypogonadism	
Intervention	- Testosterone replacement therapy - Other co-interventions	Other hormonal therapy
Comparison	- No testosterone replacement therapy - Other co-interventions	Other hormonal therapy
Outcomes	- Mood (depression) - Well-being - Muscle strength	Any other outcomes

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Quality of life • Libido • Erectile function • Sexual competence • Adverse events • Sleep disorders • Fertility • Osteoporose	
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S17: Inclusion/exclusion criteria for KQ18

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Pregnant women with CKD	• Other patients with CKD
Exposure	• With cystinosis	• Any other disease
Comparison	• Without cystinosis	• Any other disease
Outcomes	• Progression of cystinosis and CKD • Pregnancy success rate • Pregnancy and birth complications (miscarriage, gestational diabetes, preeclampsia, cesarean section,...) • Prematurity • SGA (small for gestational age) • Child development • Stillbirth • Child ICU admission • Neonatal death	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S18: Inclusion/exclusion criteria for KQ19

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Pregnant women with cystinosis and CKD	• Other patients with CKD or cystinosis
Intervention	• Cysteamine therapy	• Any other intervention
Comparison	• No Cysteamine therapy	• Any other intervention
Outcomes	• Progression of cystinosis and CKD • Pregnancy success rate • Pregnancy and birth complications (miscarriage, gestational diabetes, preeclampsia, cesarean section,...) • Prematurity • SGA (small for gestational age) • Child development • Stillbirth • Child ICU admission • Neonatal death • Fetotoxicity (e.g. malformations)	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Gastrointestinal disorders

Table S19: Inclusion/exclusion criteria for KQ20/KQ20a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	• Patients with other rare diseases
	Subgroups:	
	• age, presence gastric acid hypersecretion or acid reflux yes/no	
Intervention	• Cysteamine therapy plus additional PPI (proton pump inhibitors) • Other co-interventions	
Comparison	• Cysteamine therapy • Other co-interventions	
Outcomes	• Quality of life • Heart burn • Rate of gastric ulcers • Nausea • GI perforation • Vomiting • Appetite • Weight gain/BMI • Adverse events • Halitosis • Cystine level in leukocytes	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Muscle weakness

Table S20: Inclusion/exclusion criteria for KQ21/KQ21a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis Subgroups: age, dosage	Patients with other rare diseases
Intervention	- L- carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation - Other co-interventions	Multivitamin supplements
Comparison	- No supplementation - Other co-interventions	Multivitamin supplements
Outcomes	- Muscle strength - Participation in professional and social life - Quality of life - Muscle function - Physical functioning - Respiratory function - Adverse events	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S21: Inclusion/exclusion criteria for KQ22/KQ22a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	Patients with other rare diseases

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	Subgroups:	
	• age	
Intervention	• Preventive physiotherapy (i.e. strength training) • Other co-interventions	• Curative physiotherapy
Comparison	• No physiotherapy • Other co-interventions	
Outcomes	• Muscle strength • Participation in professional and social life • Quality of life • Muscle function • Physical functioning • Respiratory function • Adverse events	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Neurological disorders

Table S22: Inclusion/exclusion criteria for KQ23

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	• Patients with other rare diseases
Intervention	• Early imaging (MRI or CT) or psychological or sensomotoric testing • Other co-interventions	
Comparison	• No intervention • Other co-interventions	
Outcomes	• Vomiting • Headache • Seizures • Reduced intracranial pressure • Optic nerve changes • Participation in social and professional life • Quality of life	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series	• Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	- Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S23: Inclusion/exclusion criteria for KQ24/KQ24a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	Patients with other rare diseases
	Subgroups: age, cognitive function	
Intervention	- Occupational therapy - Educational interventions - Behavioral interventions - Psychotherapy - Other co-interventions	
Comparison	- No intervention - Other co-interventions	
Outcomes	- Participation in social and professional life - Quality of life - School performance (e.g. special needs education, high school graduation) - Treatment adherence - Neurological outcomes - Disease progression - Adverse events	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Eye disease

Table S24: Inclusion/exclusion criteria for KQ25/KQ25a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	Patients with other rare diseases
	Subgroups: age, start of treatment, type of eye drops (Cystadrops, Cystern, made-up drops), dosage, frequency of administration	
Intervention	- Systemic cysteamine with concomitant cysteamine eye drops - Other co-interventions	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Comparison	• Systemic cysteamine • Other co-interventions	
Outcomes	• Vision loss • Photophobia • Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation • Quality of life • Ocular surface disease • Itchy eyes • Adherence • Dry eye • Adverse events	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S25: Inclusion/exclusion criteria for KQ26/KQ26a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	• Patients with other rare diseases
	Subgroups:	
	• age, start of treatment, type of eye drops, dosage, frequency of administration	
Intervention	• Systemic cysteamine treatment • Other co-interventions	
Comparison	• No systemic cysteamine treatment • Other co-interventions	
Outcomes	• Vision loss • Retinal pigment epithelium (RPE) changes • Visual field loss • Maculopathy • Quality of life • Intracranial changes • Optic nerve changes • Neovascularization of the cornea • Adverse events • Photophobia • Electroretinogram (ERG) changes • Adherence • Crystal load in retina • Need for corneal transplantation	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs	• Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S26: Inclusion/exclusion criteria for KQ27/KQ27a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with lifelong need for eye therapy (starting from childhood)	• Patients with short term need for eye therapy (e.g. after surgery)
	Subgroups: • age	
Intervention	• Any eye drops with benzalkonium chloride • Other co-interventions	
Comparison	• Eye drops without benzalkonium chloride • Other co-interventions	
Outcomes	• Adherence • Quality of life • Adverse events • Obstacles/access to care	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Table S27: Inclusion/exclusion criteria for KQ28

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with cystinosis	• Patients with other rare diseases
Index test	• Optical Coherence Tomography (OCT) • Corneal densitometry • Slit lamp photography	
Reference test	• In vivo confocal microscopy (IVCM)	
Outcomes	• Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment • Crystal load • Reliability • Distribution of crystals • Repeatability	• Any other outcomes

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Cornea thinning • Photophobia • Depth of crystal deposition in corneas • Opacification • Accuracy • Ulcer • Vision loss	
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Descriptive studies without a control group • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Interdisciplinary care

Table S28: Inclusion/exclusion criteria for KQ29/KQ29a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with the following rare multi-organ disease: • Cystinosis • Cystinosis • Mucoviscidosis • Fabry Disease • Hyperoxalurie • Neurofibromatose (NF1) • M. Gaucher • M. Pompe • Coenzym Q 10 deficiency • Epidermolysis bullosa • Alkaptonurie	• Patients with other rare diseases
	Subgroup: • Age	
Intervention	• Integrated care (1 coordinator, at least two different professions)	
Comparison	• Standard care	
Outcomes	• Disease outcome (kidney and transplant function, extrarenal complications (ophthalmology, growth, pulmonary function, fertility, endocrinology, neurology, muscle involvement (e.g. swallowing), somatic and laboratory parameters (malnutrition)) • Quality of life (physical and psychological QoL) • Quality of care • Treatment adherence • Social and professional participation (friends, school graduation, active in work live) • Survival • Adverse events	• Any other outcomes
Geography	No limitations	

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	- RCTs - Nonrandomized controlled trials - Cohort studies - Case-control studies - Cross-sectional studies - Before-after studies - Case series - Case reports - Systematic reviews and meta-analyses	Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Transition of care

Table S29: Inclusion/exclusion criteria for KQ30/KQ30a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with the following rare multi-organ disease and their legal guardians: - Cystinosis - Mucoviscidosis - Fabry Disease - Hyperoxalurie - Neurofibromatose (NF1) M. Gaucher M. Pompe - Coenzym Q 10 deficiency - Epidermolysis bullosa - Alkaptonurie	Patients with other rare diseases
	Subgroup: Age at start of program, pre-/post—kidney transplantation	
Intervention	Interventions built on transition of care models	
Comparison	Other or no interventions	
Outcomes	- Disease management/literacy (multiorgan disease) - Graft loss - Treatment adherence (systemic and local) - Survival - Quality of life - Psychosocial outcomes (parents and adolescents) - Loss to follow-up (long term outcome) - Rate of regular monitoring - eGFR - Education and employment outcomes - Frequency of visits - Hospital admissions - Cystine level - Adverse events - Malnutrition	Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	Any setting	
Publication language	English, German	All other languages
Study design	RCTs	Nonsystematic reviews

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
	• Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses • Evidence-based guidelines	
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

Psychosocial support

Table S30: Inclusion/exclusion criteria for KQ31/KQ31a

Category	Criteria	
	Inclusion	Exclusion
Population	Patients with the following rare multi-organ disease: • Cystinosis • Collagenoses • Mitochondriopathies • Mixed connective tissue • Mucoviscidosis • Fabry disease • Hyperoxaluria • M. Gaucher • Epidermolysis bullosa	• Patients with other rare diseases
	Subgroup:	
	• Age, start of intervention, type, and mode of intervention	
Intervention	• Psychosocial support (patient advocacy groups, psychoeducation, counseling, social pediatric care)	
Comparison	• Other or no interventions	
Outcomes	• Resilience factors/protective factors of patients and caregivers • Adherence • Quality of life • Educational/vocational outcomes in adulthood, educational outcomes in childhood/adolescence • Psychosocial well-being • Incidence or severity of psychosocial disorders	• Any other outcomes
Geography	No limitations	
Settings	• Any setting	
Publication language	• English, German	• All other languages
Study design	• RCTs • Nonrandomized controlled trials • Cohort studies • Case-control studies • Cross-sectional studies • Before-after studies • Case series • Case reports • Systematic reviews and meta-analyses • Evidence-based guidelines	• Nonsystematic reviews
Publication type	Any peer-reviewed publication reporting primary data	Abstracts, preprints, publications not reporting primary data (e.g. protocols)

7. Abbildung 1: PRISMA flow chart des Studienauswahlprozesses

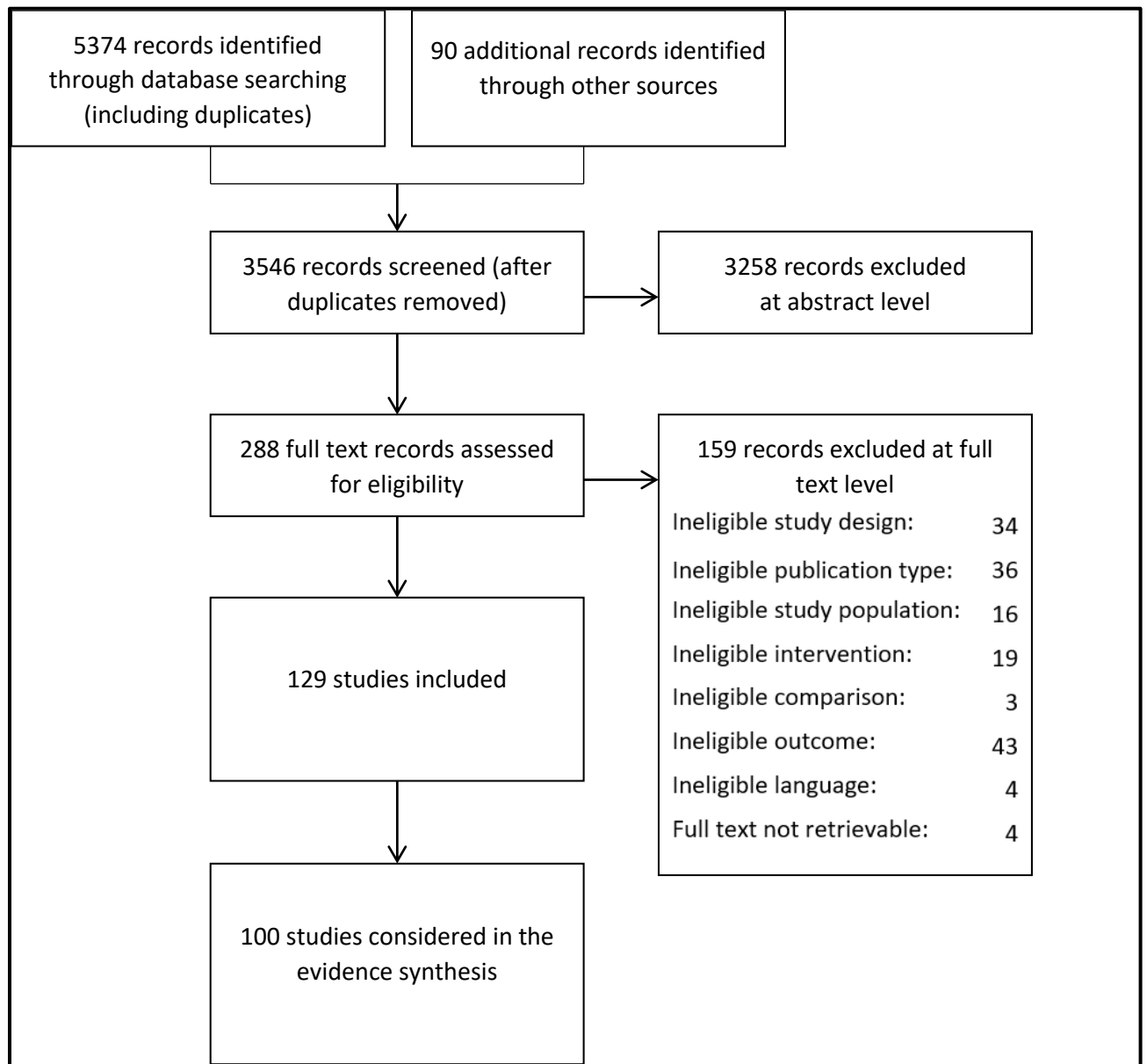


Abbildung 2: PRISMA flow chart des Studienauswahlprozesses

8. Liste ausgeschlossener Studien und Ausschlussgründe

X1 Ineligible study design (n=34)

1. Al-Sharefi A, Quinton R. Current National and International Guidelines for the Management of Male Hypogonadism: Helping Clinicians to Navigate Variation in Diagnostic Criteria and Treatment Recommendations. *Endocrinol Metab* (Seoul). 2020;35(3):526-40.
2. Al-Yateem N. Guidelines for the transition from child to adult cystic fibrosis care. *Nurs Child Young People*. 2013;25(5):29-34.
3. Alsuhaibani AH, Wagoner MD, Khan AO. Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis [3]. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(11):1530-1.
4. Anonymous. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2018;02:02.
5. Antonini TM, Girard M, Habes D, Gorla O, Debray D. Optimization of the transition process of youth with liver disease in adulthood: A position paper from FILFOIE, the French network for paediatric and adult rare liver diseases. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2020;44(2):135-41.
6. Beinart N, Hackett RA, Graham CD, Weinman J, Ostermann M. Mood and illness experiences of adults with cystinosis. *Ren Fail*. 2015;37(5):835-9.
7. Belzer LT, Wright SM, Goodwin EJ, Singh MN, Carter BS. Psychosocial Considerations for the Child with Rare Disease: A Review with Recommendations and Calls to Action. *Children* (Basel). 2022;9(7):21.
8. Chabli A, Aupetit J, Raehm M, Ricquier D, Chadeaux-Vekemans B. Measurement of cystine in granulocytes using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2007;40(9-10):692-8.
9. Chabrol B, Jacquin P, Francois L, Broue P, Dobbelaere D, Douillard C, et al. Transition from pediatric to adult care in adolescents with hereditary metabolic diseases: Specific guidelines from the French network for rare inherited metabolic diseases (G2M). *Arch Pediatr*. 2018;15:15.
10. Choukair D, Hauck F, Bettendorf M, Krude H, Klein C, Baumer T, et al. An Integrated clinical pathway for diagnosis, treatment and care of rare diseases: model, operating procedures, and results of the project TRANSLATE-NAMSE funded by the German Federal Joint Committee. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):474.
11. Corona G, Rastrelli G, Morgentaler A, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Meta-analysis of Results of Testosterone Therapy on Sexual Function Based on International Index of Erectile Function Scores. *European Urology*. 2017;72(6):1000-11.
12. Doyle M. Peer Support and Mentorship in a US Rare Disease Community: Findings from the Cystinosis in Emerging Adulthood Study. *Patient*. 2015;8(1):65-73.
13. Doyle M, Werner-Lin A. That eagle covering me: transitioning and connected autonomy for emerging adults with cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 2015;30(2):281-91.
14. Fode M, Salonia A, Minhas S, Burnett AL, Shindel AW. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy - A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4):539-44.
15. Gahl WA, Kuehl EM, Iwata F, Lindblad A, Kaiser-Kupfer MI. Corneal crystals in nephropathic cystinosis: natural history and treatment with cysteamine eyedrops. *Mol Genet Metab*. 2000;71(1-2):100-20.

16. Graziano S, Spano B, Majo F, Righelli D, Vincenzina L, Quittner A, et al. Rates of depression and anxiety in Italian patients with cystic fibrosis and parent caregivers: Implementation of the Mental Health Guidelines. *Respir Med*. 2020;172:106147.
17. Guo C, Gu W, Liu M, Peng BO, Yao X, Yang B, et al. Efficacy and safety of testosterone replacement therapy in men with hypogonadism: A meta-analysis study of placebo-controlled trials. *Experimental Ther*. 2016;11(3):853-63.
18. Has C, El Hachem M, Buckova H, Fischer P, Friedova M, Greco C, et al. Practical management of epidermolysis bullosa: consensus clinical position statement from the European Reference Network for Rare Skin Diseases. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2021;35(12):2349-60.
19. Hohenfellner K, Deerberg-Wittram J. Coordinated, Cost-effective Care for Rare Disease: The Cystinosis Outpatient Consultation Program at RoMed. *NEJM Catalyst Innovations in Care Delivery*. 2020;1(4):1-.
20. Inhestern L, Brandt M, Otto R, Zybarth D, Harter M, Bergelt C. [Healthcare for people with rare diseases: recommendations for successful intersectoral collaboration]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*. 2023;13:13.
21. Jayasena CN, Anderson RA, Llahana S, Barth JH, MacKenzie F, Wilkes S, et al. Society for Endocrinology guidelines for testosterone replacement therapy in male hypogonadism. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2022;96(2):200-19.
22. Kolthof HJ, Tjeenk-Kalff AC. A nine-year-old girl with cystinosis and severe memory problems: A drug or disease effect? *Journal of Pediatric Neurology*. 2007;5(4):335-41.
23. Kowalczyk M, Toro MD, Rejdak R, Sikora P. Diagnostics and treatment of ocular complications in infantile nephropathic cystinosis. *Ophthalmology Journal (2450-7873)*. 2021:206-14.
24. Kwong JCC, Krakowsky Y, Grober E. Testosterone Deficiency: A Review and Comparison of Current Guidelines. *J Sex Med*. 2019;16(6):812-20.
25. Laney DA, Bennett RL, Clarke V, Fox A, Hopkin RJ, Johnson J, et al. Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*. 2013;22(5):555-64.
26. Morgentaler A, Traish A, Hackett G, Jones TH, Ramasamy R. Diagnosis and Treatment of Testosterone Deficiency: Updated Recommendations From the Lisbon 2018 International Consultation for Sexual Medicine. *Sex Med Rev*. 2019;7(4):636-49.
27. Pinxten AM, Hua MT, Simpson J, Hohenfellner K, Levtchenko E, Casteels I. Clinical Practice: A Proposed Standardized Ophthalmological Assessment for Patients with Cystinosis. *Ophthalmol Ther*. 2017;6(1):93-104.
28. Raub W. Cysteamine effective against corneal complications of cystinosis. *Journal of the American Medical Association*. 1990;264(13):1650.
29. Schierbeek H, Bijsterveld K, Chapman TE, van Luijk WH, Reijngoud DJ, Berger R. Stable isotope dilution analysis of cystine in granulocyte suspensions as cysteine: a powerful method for the diagnosis, the follow-up, and treatment of patients with cystinosis. *Clin Chim Acta*. 1990;191(1-2):39-47.
30. Spencer-Tansley R, Meade N, Ali F, Simpson A, Hunter A. Mental health care for rare disease in the UK - recommendations from a quantitative survey and multi-stakeholder workshop. *BMC Health Serv Res*. 2022;22(1):648.
31. Spilkin A, Ballantyne A. Behavior in children with a chronic illness: A descriptive study of child characteristics, family adjustment, and school issues in children with cystinosis. *Families, Systems and Health*. 2007;25(1):68-84.

32. Twitchell DK, Pastuszak AW, Khera M. Controversies in Testosterone Therapy. *Sex Med Rev.* 2021;9(1):149-59.
33. Ward AJ, Murphy D, Marron R, McGrath V, Bolz-Johnson M, Cullen W, et al. Designing rare disease care pathways in the Republic of Ireland: a co-operative model. *Orphanet J Rare Dis.* 2022;17(1):162.
34. Zoch M, Sedlmayr B, Knapp A, Bathelt F, Helfer S, Schmitt J, et al. [Interdisciplinary care path and potential IT support for people with rare diseases in Germany]. *Z.* 2021;165:68-76.

X2 Ineligible publication type (n=36)

1. Alcantara Montero A. Management of male hypogonadism and testosterone therapy: European Association of Urology position statement on the role of the urologist. *Actas Urol Esp (Engl Ed).* 2018;42(3):212-3.
2. Alexander E. Nephropathic cystinosis: a case report. *Am Fam Physician.* 1991;43(5):1533-6.
3. Alsuhaibani AH, Kahn AO, Wagoner MD. Erratum: Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis (*British Journal of Ophthalmology* (2005) 89 (1530-1531)). *Br J Ophthalmol.* 2006;90(1):125.
4. Andrews PA, Sacks SH, van't Hoff W. Successful pregnancy in cystinosis. *Jama.* 1994;272(17):1327-8.
5. Badawy SM, Vasileva A, Bhat RV, Gong S, Liem RI. A case of severe bi-cytopenias and hypocellular bone marrow with uncontrolled nephropathic cystinosis. *Pediatr Blood Cancer.* 2021;68(6):e28952.
6. Baumner S, Weber LT. Conversion from immediate- to extended-release cysteamine may decrease disease control and increase additional side effects. *Pediatr Nephrol.* 2017;32(7):1281-2.
7. Betend B, David L, Pugeaut R, Francois R. Infantile cystinosis: A 3-year indomethacin (IDM) treatment. *Pediatr Res.* 1981;15(8):1190.
8. Castro R, Berjonneau E, Courbier S. Learning from the Pandemic to Improve Care for Vulnerable Communities: The Perspectives and Recommendations from the Rare Disease Community. *Int J Integr Care.* 2021;21(1):12.
9. Eucr F. CrYSTObs A cohort of patients with cystinosis : compliance to cysteamine and neurological complications An auxiliary study to Raptor RP103 03 and RP103 04 - CrYSTObs. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-020098-18-FR>. 2010.
10. Eucr F. A Randomized, Crossover, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Study to Determine the Safety and Efficacy of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103), Compared to Cystagon® in Patients with Nephropathic Cystinosis. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-017882-42-FR>. 2010.
11. Eucr F. Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis, open-label Phase III pivotal study. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2009-012564-13-FR>. 2013.
12. Eucr N. A Long-Term, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103) in Patients with Nephropathic Cystinosis. <https://trialssearchwho.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010-018365-34-NL>. 2010.
13. EUCTR2007-006024-35-FR. Adaptive dose regimen of Cystadrops for corneal Crystal deposits and ocular manifestations in nephropathic cystinosis : an open label, dose-response pilot study - CYSTADROPS OCT-1 pilot study. 2007.

14. EUCTR2009-012564-13-FR. Cysteamine Hydrochloride for nephropathic Cystinosis, open-label Phase III pivotal study; 2013.
15. EUCTR2010-018365-34-FR. A Long-Term, Open-Label, Safety and Efficacy Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103) in Patients with Nephropathic Cystinosis - RP103-04. 2010.
16. EUCTR2013-003228-35-ES. Study of the preliminary efficacy and safety of topical cysteamine formulated in viscous solution in cystinosis patients. 2013.
17. EUCTR2018-002984-24-FR. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Assess the Safety of Cystadrops® in Pediatric Cystinosis Patients from 6 Months to Less Than 2 Years Old. 2019.
18. EUCTR2018-002984-24-GB. Open-label, Single-arm, Multicenter Study to Assess the Safety of, Cystadrops® in Pediatric Cystinosis Patients, from 6 Months to Less Than 2 Years Old [SCOB2 Study]. 2019.
19. Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. *Ann Intern Med*. 1988;109(7):557-69.
20. Horizon Pharma USA I. Pilot Study of Safety, Tolerability, Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of RP103 Compared to Cystagon® in Patients With Cystinosis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00872729>; 2009.
21. Horizon Pharma USA I. Open-Label, Safety and Superior Effectiveness Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-Release Capsules (RP103) in Cystinosis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01733316>; 2013.
22. Iwata F, Wozencraft LA, Caruso RC, Li A, Gahl WA, McCain LM, et al. Nephropathic cystinosis: natural history of ocular findings and results of clinical trial of cysteamine eye drop intervention. *IOVS*. 1995; 36:ARVO Abstract 4869.
23. JPRN-jRCT2021200029. A0003 Eye Drops 0.55% Japan Phase III Study. 2020.
24. Kaps D, Völcker HE, Tetz MR. Topical Cysteamine Treatment of Corneal Cystine Crystal Deposits in Juvenile Cystinosis. *American academy of ophthalmology*. 1990:137.
25. Kasimer RN, Langman CB. Adult complications of nephropathic cystinosis: a systematic review. *Pediatr Nephrol*. 2021;36(2):223-36.
26. Langman C. Erratum to A randomized controlled crossover trial with delayed-release cysteamine bitartrate in nephropathic cystinosis: Effectiveness on white blood cell cystine levels and comparison of safety (*Clin J Am Soc Nephrol*, (2012), 7, (1112-1120)). *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(3):468.
27. Lemire J, Kaplan BS. Prolonged use of indomethacin in cystinosis. *Pediatr Res*. 1981;15(4 II):No. 1517.
28. Lyon HCD. A Cohort of Patients With Cystinosis: Compliance to Cysteamine and Neurological Complications. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02012114>; 2011.
29. Namratha Vaghdevi C, Jahnavi B, Sindhu D, P AL, R R, Shah M, et al. Cystinosis: A 6.5-Year-Follow-up Study. *Indian J Pediatr*. 2022;89(8):824.
30. Nct. Randomized Study of New Formulation Ophthalmic Cysteamine Hydrochloride for Corneal Cystine Accumulation in Patients With Cystinosis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00010426>. 2001.
31. Nct. Phase 3 Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release (RP103) Compared to Cystagon® in Patients With Cystinosis. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000961>. 2009.
32. Nct. Long-Term Safety Follow-up Study of Cysteamine Bitartrate Delayed-release Capsules (RP103). <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01197378>. 2010.

33. SA/NV C. Observational Study to Assess the Quality of Life in Nephropathic Cystinosis Patients. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04246060>; 2020.
34. Steinherz R. Cystinosis and vitamin D. *Arch Dis Child*. 1988;63(12):1519.
35. University S. The Effect of Exercise on Muscle Dysfunction in Cystinosis. <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04071548>; 2019.
36. Williams R. Esomeprazole for cysteamine- induced gastrointestinal symptoms in children with cystinosis. *Nature Clinical Practice Nephrology*. 2006;2(2):63.

X3_Ineligible study population (n=16)

1. Becker J, Ravens E, Pape L, Becker J, Ravens E, Ernst G. Somatic outcomes of young people with chronic diseases participating in transition programs: A systematic review. *J Transit Med*. 2020;2(1).
2. Buelt A. Testosterone Therapy for Age-Related Low Testosterone: Guidelines from the ACP. *Am Fam Physician*. 2021;103(1):60-1.
3. Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. *Arch Dis Child*. 2011;96(6):548-53.
4. Dimitropoulos K, Verze P, Van den Broeck T, Salonia A, Yuan CY, Hatzimouratidis K, et al. What are the benefits and harms of testosterone therapy for male sexual dysfunction?-a systematic review. *Int J Impot Res*. 2019;31(6):380-91.
5. Ebel F, Greuter L, Guzman R, Soleman J. Transitional Care in Pediatric Brain Tumor Patients: A Systematic Literature Review. *Children (Basel)*. 2022;9(4):02.
6. Garcia-Rodriguez F, Raygoza-Cortez K, Moreno-Hernandez L, Garcia-Perez R, Garza Lopez LE, Arana-Guajardo AC, et al. Outcomes of transitional care programs on adolescent chronic inflammatory systemic diseases: systematic review and meta-analyses. *Pediatr*. 2022;20(1):15.
7. Guo Y, Zhou YH, Wu XP, Tang CY, Wang M, Mo ZH, et al. Changes in Bone Mineral Density Following Conventional Oral Phosphonate Treatment of Hypophosphatemic Osteomalacia: A Non-Randomized Controlled Study. *Int J Gen Med*. 2021;14:7925-31.
8. Jackson AC, Liang RP, Frydenberg E, Higgins RO, Murphy BM. Parent education programmes for special health care needs children: a systematic review. *J Clin Nurs*. 2016;25(11-12):1528-47.
9. Madsen MC, Heijer MD, Pees C, Biermasz NR, Bakker LEH. Testosterone in men with hypogonadism and transgender males: a systematic review comparing three different preparations. *Endocrine Connections*. 2022;11(8):01.
10. Rice DB, Carboni-Jimenez A, Canedo-Ayala M, Turner KA, Chiovitti M, Levis AW, et al. Perceived Benefits and Facilitators and Barriers to Providing Psychosocial Interventions for Informal Caregivers of People with Rare Diseases: A Scoping Review. *Patient*. 2020;13(5):471-519.
11. Servais A, Moriniere V, Grunfeld JP, Noel LH, Goujon JM, Chadeaux-Vekemans B, et al. Late-onset nephropathic cystinosis: clinical presentation, outcome, and genotyping. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):27-35.
12. Taniguchi H, Shimada S, Kinoshita H. Testosterone Therapy for Late-Onset Hypogonadism Improves Erectile Function: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Urologia Internationalis*. 2022;106(6):539-52.
13. Udeoji DU, Phan A, Katsiyannis P, Willix R, Schwarz ER. Topical Testosterone Gel for the Treatment of Male Hypogonadism. *Clinical Medicine Insights: Therapeutics*. 2012(4):217-30.

14. Vartolomei MD, Kimura S, Vartolomei L, Shariat SF. Systematic Review of the Impact of Testosterone Replacement Therapy on Depression in Patients with Late-onset Testosterone Deficiency. *Eur Urol Focus*. 2020;6(1):170-7.
15. Waldboth V, Patch C, Mahrer-Imhof R, Metcalfe A. Living a normal life in an extraordinary way: A systematic review investigating experiences of families of young people's transition into adulthood when affected by a genetic and chronic childhood condition. *Int J Nurs Stud*. 2016;62:44-59.
16. Yeung CH, Santesso N, Zeraatkar D, Wang A, Pai M, Sholzberg M, et al. Integrated multidisciplinary care for the management of chronic conditions in adults: an overview of reviews and an example of using indirect evidence to inform clinical practice recommendations in the field of rare diseases. *Haemophilia*. 2016;22 Suppl 3:41-50.

X4_Ineligible or no intervention (n=19)

1. Almond PS, Morel P, Troppmann C, Matas A, Najarian JS, Chavers B. Progression of infantile cystinosis after renal transplantation. *Transplant Proc*. 1991;23(1 Pt 2):1386.
2. Aly R, Makar S, El Bakri A, Soliman NA. Neurocognitive functions and behavioral profiles in children with nephropathic cystinosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2014;25(6):1224-31.
3. Broyer M, Tete MJ, Guest G, Bertheleme JP, Labrousse F, Poisson M. Clinical polymorphism of cystinosis encephalopathy. Results of treatment with cysteamine. *J Inherit Metab Dis*. 1996;19(1):65-75.
4. Cabrera-Serrano M, Junckerstorff RC, Alisheri A, Pestronk A, Laing NG, Weihi CC, et al. Cystinosis distal myopathy, novel clinical, pathological and genetic features. *Neuromuscul Disord*. 2017;27(9):873-8.
5. Coyne I, Sheehan AM, Heery E, While AE. Improving transition to adult healthcare for young people with cystic fibrosis: A systematic review. *J Child Health Care*. 2017;21(3):312-30.
6. Csorba A, Maka E, Maneschg OA, Szabo A, Szentmary N, Csidey M, et al. Examination of corneal deposits in nephropathic cystinosis using in vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography: an age-dependent cross sectional study. *BMC ophthalmol*. 2020;20(1):73.
7. Dufier JL, Dhermy P, Gubler MC, Gagnadoux MF, Broyer M. Ocular changes in long-term evolution of infantile cystinosis. *Ophthalmic Paediatr Genet*. 1987;8(2):131-7.
8. Fink JK, Brouwers P, Barton N, Malekzadeh MH, Sato S, Hill S, et al. Neurologic complications in long-standing nephropathic cystinosis. *Arch Neurol*. 1989;46(5):543-8.
9. Gahl WA, Ingelfinger J, Mohan P, Bernardini I, Hyman PE, Tangerman A. Intravenous cysteamine therapy for nephropathic cystinosis. *Pediatr Res*. 1995;38(4):579-84.
10. Gretz N, Manz F, Augustin R, Barrat TM, Bender-Gotze C, Brandis M, et al. Survival time in cystinosis. A collaborative study. *Proc Eur Dial Transplant Assoc*. 1983;19:582-9.
11. Gultekingil Keser A, Topaloglu R, Bilginer Y, Besbas N. Long-term endocrinologic complications of cystinosis. *Minerva Pediatr*. 2014;66(2):123-30.
12. Kaiser-Kupfer MI, Caruso RC, Minkler DS, Gahl WA. Long-term ocular manifestations in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol*. 1986;104(5):706-11.
13. Katzir Z, Shvil Y, Landau H, Kidrony G, Popovtzer MM. Nephrogenic diabetes insipidus, cystinosis, and vitamin D. *Arch Dis Child*. 1988;63(5):548-50.
14. Manz F, Gretz N. Progression of chronic renal failure in a historical group of patients with nephropathic cystinosis. European Collaborative Study on Cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 1994;8(4):466-71.

15. Nichols SL, Press GA, Schneider JA, Trauner DA. Cortical atrophy and cognitive performance in infantile nephropathic cystinosis. *Pediatr Neurol.* 1990;6(6):379-81.
16. Saeedi R, Jiang SY, Holmes DT, Kendler DL. Fibroblast growth factor 23 is elevated in tenofovir-related hypophosphatemia. *Calcified Tissue International.* 2014;94(6):665-8.
17. Selvan C, Thukral A, Chakraborty PP, Bhattacharya R, Roy A, Goswami S, et al. Refractory rickets due to Fanconi's Syndrome secondary to Wilson's disease. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism.* 2012;16(Suppl 2):S399-401.
18. Sliman GA, Winters WD, Shaw DW, Avner ED. Hypercalciuria and nephrocalcinosis in the oculocerebrorenal syndrome. *J Urol.* 1995;153(4):1244-6.
19. Wuhl E, Haffner D, Gretz N, Offner G, van't Hoff WG, Broyer M, et al. Treatment with recombinant human growth hormone in short children with nephropathic cystinosis: no evidence for increased deterioration rate of renal function. The European Study Group on Growth Hormone Treatment in Short Children with Nephropathic Cystinosis. *Pediatr Res.* 1998;43(4 Pt 1):484-8.

X5_Ineligible or no comparison (n=3)

1. Grupcheva CN, Ormonde SE, McGhee C. In vivo confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(12):1742-5.
2. Keidel L. Entwicklung von Biomarkern zur Charakterisierung okulärer Manifestationen der Cystinose mittels optischer Kohärenztomographie: Ludwig-Maximilians-Universität München; 2022.
3. Spilkin AM, Ballantyne AO, Trauner DA. Visual and verbal learning in a genetic metabolic disorder. *Neuropsychologia.* 2009;47(8-9):1883-92.

X6_Ineligible outcome(s) (n=43)

1. Alsuhaibani AH, Khan AO, Wagoner MD. Confocal microscopy of the cornea in nephropathic cystinosis. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(11):1530-1.
2. Ballantyne AO, Spilkin AM, Trauner DA. Executive function in nephropathic cystinosis. *Cogn Behav Neurol.* 2013;26(1):14-22.
3. Bate KL, Clouston D, Packham D, Ratnaike S, Ebeling PR. Lambda light chain induced nephropathy: a rare cause of the Fanconi syndrome and severe osteomalacia. *Am J Kidney Dis.* 1998;32(6):E3.
4. Bava S. Reduced microstructural white matter integrity in a genetic metabolic disorder: A diffusion tensor MRI study: eScholarship, University of California; 2007.
5. Bava S, Theilmann RJ, Sach M, May SJ, Frank LR, Hesselink JR, et al. Developmental changes in cerebral white matter microstructure in a disorder of lysosomal storage. *Cortex.* 2010;46(2):206-16.
6. Becerir T, Girisgen I, Yilmaz N, Gungor O, Un ES, Sagtas E, et al. A case with kidney transplant and cystinosis: Answers. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):2145-7.
7. Becerir T, Girisgen I, Yilmaz N, Gungor O, Un ES, Sagtas E, et al. A case with kidney transplant and cystinosis: Questions. *Pediatr Nephrol.* 2021;36(7):2143-4.
8. Berryhill A, Bhamre S, Chaudhuri A, Concepcion W, Grimm PC. Cysteamine in renal transplantation: A report of two patients with nephropathic cystinosis and the successful re-initiation of cysteamine therapy during the immediate post-transplant period. *Pediatr Transplant.* 2016;20(1):141-5.
9. Besouw M, Cornelissen E, Cassiman D, Kluijtmans L, van den Heuvel L, Levtschenko E. Carnitine Profile and Effect of Suppletion in Children with Renal Fanconi Syndrome due to Cystinosis. *JIMD rep.* 2014;16:25-30.

10. Besouw MT, Kremer JA, Janssen MC, Levtchenko EN. Fertility status in male cystinosis patients treated with cysteamine. *Fertil Steril*. 2010;93(6):1880-3.
11. Besouw MT, Levtchenko EN, Willemsen MA, Noordam K. Growth hormone producing prolactinoma in juvenile cystinosis: a simple coincidence? *Pediatr Nephrol*. 2008;23(2):307-10.
12. Besouw MT, Schneider J, Janssen MC, Greco M, Emma F, Cornelissen EA, et al. Copper deficiency in patients with cystinosis with cysteamine toxicity. *J Pediatr*. 2013;163(3):754-60.
13. Colah S, Trauner DA. Tactile recognition in infantile nephropathic cystinosis. *Dev Med Child Neurol*. 1997;39(6):409-13.
14. Corona G, Giagulli VA, Maseroli E, Vignozzi L, Aversa A, Zitzmann M, et al. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Testosterone supplementation and body composition: results from a meta-analysis study. *Eur*. 2016;174(3):R99-116.
15. Corona G, Rastrelli G, Di Pasquale G, Sforza A, Mannucci E, Maggi M. Testosterone and Cardiovascular Risk: Meta-Analysis of Interventional Studies. *J Sex Med*. 2018;15(6):820-38.
16. Dureau P, Broyer M, Dufier JL. Evolution of ocular manifestations in nephropathic cystinosis: a long-term study of a population treated with cysteamine. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2003;40(3):142-6.
17. Fallara G, Pozzi E, Belladelli F, Corsini C, Boeri L, Capogrosso P, et al. Cardiovascular Morbidity and Mortality in Men - Findings From a Meta-analysis on the Time-related Measure of Risk of Exogenous Testosterone. *J Sex Med*. 2022;19(8):1243-54.
18. Francisco AA, Berruti AS, Kaskel FJ, Foxe JJ, Molholm S. Assessing the integrity of auditory processing and sensory memory in adults with cystinosis (CTNS gene mutations). *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):177.
19. Francisco AA, Foxe JJ, Horsthuis DJ, Molholm S. Impaired auditory sensory memory in Cystinosis despite typical sensory processing: A high-density electrical mapping study of the mismatch negativity (MMN). *Neuroimage (Amst)*. 2020;25:102170.
20. Gahl WA, Bernardini I, Dalakas M, Rizzo WB, Harper GS, Hoeg JM, et al. Oral carnitine therapy in children with cystinosis and renal Fanconi syndrome. *J Clin Invest*. 1988;81(2):549-60.
21. Garcia-Villoria J, Hernandez-Perez JM, Arias A, Ribes A. Improvement of the cystine measurement in granulocytes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Clin Biochem*. 2013;46(3):271-4.
22. Gertsman I, Johnson WS, Nishikawa C, Gangoiti JA, Holmes B, Barshop BA. Diagnosis and Monitoring of Cystinosis Using Immunomagnetically Purified Granulocytes. *Clin Chem*. 2016;62(5):766-72.
23. Ghane Sharbaf F, Bitzan M, Szymanski KM, Bell LE, Gupta I, Tchervenkova J, et al. Native nephrectomy prior to pediatric kidney transplantation: biological and clinical aspects. *Pediatr Nephrol*. 2012;27(7):1179-88.
24. Goldschneider KR, Good J, Harrop E, Lioffi C, Lynch-Jordan A, Martinez AE, et al. Pain care for patients with epidermolysis bullosa: best care practice guidelines. *BMC Med*. 2014;12:178.
25. Hohenfellner K, Bergmann C, Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemoller B, et al. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis. *Mol Genet Metab Rep*. 2019;21:100514.
26. Horsthuis DJ, Molholm S, Foxe JJ, Francisco AA. Event-related potential (ERP) evidence of early visual processing differences in cystinosis. *bioRxiv*. 2023;02:02.

27. Kastrup O, Koeppen S, Schwechheimer K, Keidel M, Diener HC. Myopathy in two siblings with nephropathic cystinosis. *Eur J Neurol*. 1998;5(6):609-12.
28. King A, Hanley H, Popenhagen M, Perez F, Thompson K, Purvis D, et al. Supporting sexuality for people living with epidermolysis bullosa: clinical practice guidelines. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):9.
29. Linden S, Klank S, Harms E, Gruneberg M, Park JH, Marquardt T. Cystinosis: Therapy adherence and metabolic monitoring in patients treated with immediate-release cysteamine. *Mol Genet Metab Rep*. 2020;24:100620.
30. Medic G, van der Weijden M, Karabis A, Hemels M. A systematic literature review of cysteamine bitartrate in the treatment of nephropathic cystinosis. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(11):2065-76.
31. Mirdehghan M, Ahmadzadeh A, Bana-Behbahani M, Motlagh I, Chomali B. Infantile cystinosis. *Indian Pediatr*. 2003;40(1):21-4.
32. Muller M, Baumeier A, Ringelstein EB, Husstedt IW. Long-term tracking of neurological complications of encephalopathy and myopathy in a patient with nephropathic cystinosis: a case report and review of the literature. *J Med Case Reports*. 2008;2:235.
33. Proesmans W, Baten E, Hoogmartens J, Bruyneel P. Nephropathic cystinosis: effect of long-term cysteamine therapy. *Clin Nephrol*. 1987;27(6):309-12.
34. Rakheja D, Wooten DC, Gomez AM. Infantile cystinosis. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(1):126-7.
35. Robert JJ, Tete MJ, Guest G, Gagnadoux MF, Niaudet P, Broyer M. Diabetes mellitus in patients with infantile cystinosis after renal transplantation. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(6):524-9.
36. Scarvie KM, Ballantyne AO, Trauner DA. Visuomotor performance in children with infantile nephropathic cystinosis. *Percept Mot Skills*. 1996;82(1):67-75.
37. Theodoropoulos DS, Shawker TH, Heinrichs C, Gahl WA. Medullary nephrocalcinosis in nephropathic cystinosis. *Pediatr Nephrol*. 1995;9(4):412-8.
38. Trauner DA, Chase C, Scheller J, Katz B, Schneider JA. Neurologic and cognitive deficits in children with cystinosis. *J Pediatr*. 1988;112(6):912-4.
39. Trauner DA, Spilkin AM, Williams J, Babchuck L. Specific cognitive deficits in young children with cystinosis: evidence for an early effect of the cystinosis gene on neural function. *J Pediatr*. 2007;151(2):192-6.
40. Trauner DA, Williams J, Ballantyne AO, Spilkin AM, Crowhurst J, Hesselink J. Neurological impairment in nephropathic cystinosis: motor coordination deficits. *Pediatr Nephrol*. 2010;25(10):2061-6.
41. Van Stralen KJ, Emma F, Jager KJ, Verrina E, Schaefer F, Laube GF, et al. Improvement in the renal prognosis in nephropathic cystinosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2485-91.
42. Walton H, Hudson E, Simpson A, Ramsay AIG, Kai J, Morris S, et al. Defining Coordinated Care for People with Rare Conditions: A Scoping Review. *Int J Integr Care*. 2020;20(2):14.
43. Zeng B, Qiu S, Xiong X, Su X, Zhang Z, Wei Q, et al. The effect of different administrations of testosterone therapy on adverse prostate events: A Bayesian network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1009900.

X7_Full text not retrievable (n=4)

1. Barth J, Jaeger W. Benign cystinosis. Two siblings with cystine-crystals in cornea and conjunctiva. *Berichte der Deutschen Ophthalmologischen Gesellschaft*. 1981;Vol. 78:1061-5.

2. Calçada MBP. Quando a oftalmologia diagnostica uma patologia sistémica : a propósito de um caso clínico 2016.
3. MacLeod H. Rare World: Investigating Social Support in Rare Disease and Common Chronic Illness Communities 2018.
4. Sadek SA, El-Tantawy A, Nasr M. Infantile nephropathic cystinosis: Case series and review of literature. Kuwait Medical Journal. 2013;45(1):55-9.

X8_Ineligible language (n=4)

1. Ariceta G, Camacho JA, Fernandez-Obispo M, Fernandez-Polo A, Gamez J, Garcia-Villoria J, et al. A coordinated transition model for patients with cystinosis: from pediatrics to adult care. Nefrologia. 2016;36(6):616-30.
2. Broyles HV, Dockery PW, Warner DB. Corneal cystinosis following eight years of systemic and topical treatment. J Fr Ophtalmol. 2023;17:17.
3. Guevara-Morales JM, Echeverri-Peña OY. Implementation of a method to quantify white blood cell cystine as a diagnostic support for cystinosis. Nefrologia. 2020;40(1):99-103.
4. Wang X, Zhang BL, Chen XY, Guo Z. Cystinosis induced by CTNS gene mutation: a rare disease study. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2021;23(12):1276-81.

9. Tabelle 1: Übersicht eingeschlossener, aber nicht berücksichtigter Studien

Includes – not considered for KQ4

Ref ID	Title	Study Design
8	Klusmann M, Van't Hoff W, Monsell F, Offiah AC. Progressive destructive bone changes in patients with cystinosis. <i>Skeletal Radiol.</i> 2013;28:28.	case series
17	Topaloglu R, Gulhan B, Inozu M, Canpolat N, Yilmaz A, Noyan A, et al. The Clinical and Mutational Spectrum of Turkish Patients with Cystinosis. <i>Clin J Am Soc Nephrol.</i> 2017;12(10):1634-41.	non-comparative retrospective cohort study
40	O'Connell N, Oh J, Arbeiter K, Buscher A, Haffner D, Kaufeld J, et al. Patients With Infantile Nephropathic Cystinosis in Germany and Austria: A Retrospective Cohort Study. <i>Front Med (Lausanne).</i> 2022;9:864554.	non-comparative retrospective cohort study
60	Sikora P, Grenda R, Kowalczyk M, Kiec-Wilk B, Bienias B, Rubik J, et al. Nephropathic cystinosis in Poland: a 40-year retrospective study. <i>Pol Arch Intern Med.</i> 2022;132(11):25.	non-comparative retrospective cohort study
96	Kluck R, Muller S, Jagodzinski C, Hohenfellner K, Buscher A, Kemper MJ, et al. Body growth, upper arm fat area, and clinical parameters in children with nephropathic cystinosis compared with other pediatric chronic kidney disease entities. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2022;45(2):192-202.	non-comparative prospective cohort study
97	Vill K, Muller-Felber W, Landfarth T, Koppl C, Herzig N, Knerr C, et al. Neuromuscular conditions and the impact of cystine-depleting therapy in infantile nephropathic cystinosis: A cross-sectional analysis of 55 patients. <i>J Inherit Metab Dis.</i> 2022;45(2):183-91.	non-comparative cross-sectional study
98	Elkhateeb N, Selim R, Soliman NA, Atia FM, Abouelwoun, II, Elmonem MA, et al. Clinical and neurophysiological characterization of early neuromuscular involvement in children and adolescents with nephropathic cystinosis. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2022;37(7):1555-66.	case series
100	Atmis B, A KB, Cevizli D, Kor D, Fidan HB, Bisgin A, et al. More than tubular dysfunction: cystinosis and kidney outcomes. <i>Journal of Nephrology.</i> 2022;35(3):831-40.	non-comparative retrospective cohort study
139	Polat E, Torun EG, Akkaya B. The Importance of the Early Diagnosis of Infantile Nephropathic Cystinosis: A case report. <i>Klin Padiatr.</i> 2021;233(2):79-82.	case report

150	Topaloglu R, Gultekingil A, Gulhan B, Ozaltin F, Demir H, Ciftci T, et al. Cystinosis beyond kidneys: gastrointestinal system and muscle involvement. BMC Gastroenterol. 2020;20(1):242.	case series
156	Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Buscher A, Kemper MJ, Oh J, et al. Bone and Mineral Metabolism in Children with Nephropathic Cystinosis Compared with other CKD Entities. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(8):01.	Non-comparative cross-sectional study
166	Curie A, Touil N, Gaillard S, Galanaud D, Leboucq N, Deschenes G, et al. Neuropsychological and neuroanatomical phenotype in 17 patients with cystinosis. Orphanet J Rare Dis. 2020;15(1):59.	case series
174	Servais A, Saitovitch A, Hummel A, Boisgontier J, Scemla A, Sberro-Soussan R, et al. Central nervous system complications in adult cystinosis patients. J Inherit Metab Dis. 2020;43(2):348-56.	case series
175	Sousa-Neves F, Ribeiro AC, Saraiva E, Ribeiro L, Sequeira J, Varandas R. Ocular manifestations of intermediate cystinosis: To treat or not to treat? Eur J Ophthalmol. 2020;30(6):NP7-NP10.	case report
223	Bertholet-Thomas A, Claramunt-Taberner D, Gaillard S, Deschenes G, Sornay-Rendu E, Szulc P, et al. Teenagers and young adults with nephropathic cystinosis display significant bone disease and cortical impairment. Pediatr Nephrol. 2018;33(7):1165-72.	case series
234	Bertholet-Thomas A, Berthiller J, Tasic V, Kassai B, Otukesh H, Greco M, et al. Worldwide view of nephropathic cystinosis: results from a survey from 30 countries. BMC Nephrol. 2017;18(1):210.	Non-comparative cross-sectional study
329	Eroglu FK, Besbas N, Ozaltin F, Topaloglu R, Ozen S. Lupus in a patient with cystinosis: is it drug induced? Lupus. 2015;24(13):1452-4.	case report
403	Ahn MB, Kim SE, Cho WK, Jung MH, Suh BK. Endocrine complications during and after adolescence in a patient with cystinosis. Ann. 2016;21(3):174-8.	case report
419	El-Naggari MA, Elnour I, Al-Kindy H, Al-Shahrabally A, Abdelmogheth AA. Successful management of a neglected case of nephropathic cystinosis. Sultan Qaboos Univ Med J. 2014;14(2):e245-8.	case report
477	Besouw MT, Bowker R, Dutertre JP, Emma F, Gahl WA, Greco M, et al. Cysteamine toxicity in patients with cystinosis. J Pediatr. 2011;159(6):1004-11.	case series
541	Nakhaii S, Hooman N, Otukesh H. Gastrointestinal manifestations of nephropathic cystinosis in children. Iran J Kidney Dis. 2009;3(4):218-21.	non-comparative retrospective cohort study

548	Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2009;20(3):436-42.	non-comparative prospective cohort study
554	Krischock L, Horsfield C, D'Cruz D, Rigden SP. Drug-induced lupus and antiphospholipid syndrome associated with cysteamine therapy. Nephrol Dial Transplant. 2009;24(6):1997-9.	case report
555	Ulmer FF, Landolt MA, Vinh RH, Huisman TA, Neuhaus TJ, Latal B, et al. Intellectual and motor performance, quality of life and psychosocial adjustment in children with cystinosis. Pediatr Nephrol. 2009;24(7):1371-8.	case series
586	Bendel-Stenzel MR, Steinke J, Dohil R, Kim Y. Intravenous delivery of cysteamine for the treatment of cystinosis: association with hepatotoxicity. Pediatr Nephrol. 2008;23(2):311-5.	case report
600	Ueda M, O'Brien K, Rosing DR, Ling A, Kleta R, McAreavey D, et al. Coronary artery and other vascular calcifications in patients with cystinosis after kidney transplantation. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(3):555-62.	non-comparative cohort study
679	Geelen JM, Monnens LA, Levtchenko EN. Follow-up and treatment of adults with cystinosis in the Netherlands. Nephrol Dial Transplant. 2002;17(10):1766-70.	case series
724	Vester U, Schubert M, Offner G, Brodehl J. Distal myopathy in nephropathic cystinosis. Pediatr Nephrol. 2000;14(1):36-8.	case series
761	Wenner WJ, Murphy JL. The effects of cysteamine on the upper gastrointestinal tract of children with cystinosis. Pediatr Nephrol. 1997;11(5):600-3.	case series
836	Gahl WA, Charnas L, Markello TC, Bernardini I, Ishak KG, Dalakas MC. Parenchymal organ cystine depletion with long-term cysteamine therapy. Biochem Med Metab Biol. 1992;48(3):275-85.	non-comparative cross-sectional study
860	Sonies BC, Ekman EF, Andersson HC, Adamson MD, Kaler SG, Markello TC, et al. Swallowing dysfunction in nephropathic cystinosis. N Engl J Med. 1990;323(9):565-70.	non-comparative cross-sectional study
914	Gahl WA, Thoene JG, Schneider JA, O'Regan S, Kaiser-Kupfer MI, Kuwabara T. NIH conference. Cystinosis: progress in a prototypic disease. Ann Intern Med. 1988;109(7):557-69.	narrative review
1014	Avner ED, Ellis D, Jaffe R. Veno-occlusive disease of the liver associated with cysteamine treatment of nephropathic cystinosis. J Pediatr. 1983;102(5):793-6.	case report
1063	Yudkoff M, Foreman JW, Segal S. Effects of cysteamine therapy in nephropathic cystinosis. N Engl J Med. 1981;304(3):141-5.	case series

1067	Corden BJ, Schulman JD, Schneider JA, Thoene JG. Adverse reactions to oral cysteamine use in nephropathic cystinosis. <i>Dev Pharmacol Ther.</i> 1981;3(1):25-30.	case series
1834	Treikauskas U, Zerell K, Harms E, Aghayan-Ugurluoglu R, Brangenberg R, Herzig N, et al. Nephropathic cystinosis: Late complications of a multisystemic disorder - Results from the multidisciplinary cystinosis clinic Traunstein. <i>Nieren- und Hochdruckkrankheiten.</i> 2016;45(11):432-8.	non-comparative retrospective cohort study

Includes – not considered for KQ 5

Ref ID	Title	Study Design
396	Dohil R, Cabrera BL. Treatment of cystinosis with delayed-release cysteamine: 6-year follow-up. <i>Pediatr Nephrol.</i> 2013;28(3):507-10.	case series
433	Besouw M, Tangerman A, Cornelissen E, Rioux P, Levchenko E. Halitosis in cystinosis patients after administration of immediate-release cysteamine bitartrate compared to delayed-release cysteamine bitartrate. <i>Mol Genet Metab.</i> 2012;107(1-2):234-6.	case series
525	Dohil R, Gangoiti JA, Cabrera BL, Fidler M, Schneider JA, Barshop BA. Long-term treatment of cystinosis in children with twice-daily cysteamine. <i>J Pediatr.</i> 2010;156(5):823-7.	case series
530	Dohil R, Fidler M, Gangoiti JA, Kaskel F, Schneider JA, Barshop BA. Twice-daily cysteamine bitartrate therapy for children with cystinosis. <i>J Pediatr.</i> 2010;156(1):71-5.e1-3.	case series

Includes – not considered for KQ 9

Ref ID	Title	Study Design
1033	Haycock GB, Al-Dahhan J, Mak RH, Chantler C. Effect of indomethacin on clinical progress and renal function in cystinosis. <i>Arch Dis Child.</i> 1982;57(12):934-9.	case series

Includes – not considered for KQ 15

Ref ID	Title	Study Design
68	Hohenfellner K, Niesl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. <i>Mol Genet Metab.</i> 2022;136(4):282-8.	case series

5961	Bahillo-Curienes MP, Garrote-Molpeceres R, Minambres-Rodriguez M, Del Real-Llorente MR, Tobar-Mideros C, Rellan-Rodriguez S. Glycosuria and hyperglycemia in the neonatal period as the first clinical sign of Fanconi-Bickel syndrome. <i>Pediatr Diabetes</i> . 2018;19(1):180-3.	case report
6045	Sahu KK, Law AD, Jain N, Khadwal A, Suri V, Malhotra P, et al. Fanconi Syndrome: A Rare Initial Presentation of Acute Lymphoblastic Leukemia. <i>Indian Journal of Hematology & Blood Transfusion</i> . 2016;32(Suppl 1):5-7.	case report
6048	Shafqat H, Alquadan KF, Olszewski AJ. Severe hypocalcemia after denosumab in a patient with acquired Fanconi syndrome. <i>Osteoporos Int</i> . 2014;25(3):1187-90.	case report
6054	Taylor HC, Elbadawy EH. Renal tubular acidosis type 2 with Fanconi's syndrome, osteomalacia, osteoporosis, and secondary hyperaldosteronism in an adult consequent to vitamin D and calcium deficiency: effect of vitamin D and calcium citrate therapy. <i>Endocr Pract</i> . 2006;12(5):559-67.	case report

Includes – not considered for KQ 16

Ref ID	Title	Study Design
68	Hohenfellner K, Niesl C, Haffner D, Oh J, Okorn C, Palm K, et al. Beneficial effects of starting oral cysteamine treatment in the first 2 months of life on glomerular and tubular kidney function in infantile nephropathic cystinosis. <i>Mol Genet Metab</i> . 2022;136(4):282-8.	case series
643	Kleta R, Bernardini I, Ueda M, Varade WS, Phornphutkul C, Krasnewich D, et al. Long-term follow-up of well-treated nephropathic cystinosis patients. <i>J Pediatr</i> . 2004;145(4):555-60.	case series

Includes – not considered for KQ 17

Ref ID	Title	Study Design
4560	Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, Hayes FJ, Hodis HN, Matsumoto AM, et al. Testosterone Therapy in Men With Hypogonadism: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. <i>J Clin Endocrinol Metab</i> . 2018;103(5):1715-44.	guideline
4588	Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males: Endorsing organization: European Society of Endocrinology. <i>Andrology</i> . 2020;8(5):970-87.	guideline

4598	Diem SJ, Greer NL, MacDonald R, McKenzie LG, Dahm P, Ercan-Fang N, et al. Efficacy and Safety of Testosterone Treatment in Men: An Evidence Report for a Clinical Practice Guideline by the American College of Physicians. <i>Ann Intern Med.</i> 2020;172(2):105-18.	guideline
4631	Hackett G, Kirby M, Edwards D, Jones TH, Wylie K, Ossei-Gerning N, et al. British Society for Sexual Medicine Guidelines on Adult Testosterone Deficiency, With Statements for UK Practice. <i>J Sex Med.</i> 2017;14(12):1504-23.	guideline
4632	Hackett G, Kirby M, Rees RW, Jones TH, Muneer A, Livingston M, et al. The British Society for Sexual Medicine Guidelines on Male Adult Testosterone Deficiency, with Statements for Practice. <i>The World Journal of Mens Health.</i> 2023;41(3):508-37.	guideline
4717	Mulhall JP, Trost LW, Brannigan RE, Kurtz EG, Redmon JB, Chiles KA, et al. Evaluation and Management of Testosterone Deficiency: AUA Guideline. <i>J Urol.</i> 2018;200(2):423-32.	guideline
4969	Elliott J, Kelly SE, Millar AC, Peterson J, Chen L, Johnston A, et al. Testosterone therapy in hypogonadal men: a systematic review and network meta-analysis. <i>BMJ Open.</i> 2017;7(11):e015284.	systematic review
4999	Houghton DE, Alsawas M, Barrioneuvo P, Tello M, Farah W, Beuschel B, et al. Testosterone therapy and venous thromboembolism: A systematic review and meta-analysis. <i>Thromb Res.</i> 2018;172:94-103.	systematic review
5000	Hudson J, Cruickshank M, Quinton R, Aucott L, Aceves-Martins M, Gillies K, et al. Adverse cardiovascular events and mortality in men during testosterone treatment: an individual patient and aggregate data meta-analysis. <i>Lancet Healthy Longev.</i> 2022;3(6):e381-e93.	systematic review
5025	Kohn TP, Mata DA, Ramasamy R, Lipshultz LI. Effects of Testosterone Replacement Therapy on Lower Urinary Tract Symptoms: A Systematic Review and Meta-analysis. <i>European Urology.</i> 2016;69(6):1083-90.	systematic review
5033	Lee JH, Shah PH, Uma D, Salvi DJ, Rabbani R, Hamid P. Testosterone Replacement Therapy in Hypogonadal Men and Myocardial Infarction Risk: Systematic Review & Meta-Analysis. <i>Cureus.</i> 2021;13(8):e17475.	systematic review
5040	Loo SY, Chen BY, Yu OHY, Azoulay L, Renoux C. Testosterone replacement therapy and the risk of stroke in men: A systematic review. <i>Maturitas.</i> 2017;106:31-7.	systematic review
5053	Nian Y, Ding M, Hu S, He H, Cheng S, Yi L, et al. Testosterone replacement therapy improves health-related quality of life for patients with late-onset hypogonadism: a meta-analysis of randomized controlled trials. <i>Andrologia.</i> 2017;49(4).	systematic review

5109	Walther A, Breidenstein J, Miller R. Association of Testosterone Treatment With Alleviation of Depressive Symptoms in Men: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry. 2019;76(1):31-40.	systematic review
5485	Miller JA, Nguyen TT, Loeb C, Khera M, Yafi FA. Oral testosterone therapy: past, present, and future. Sex Med Rev. 2023.	systematic review

Includes – not considered for KQ 20

Ref ID	Title	Study Design
661	Dohil R, Newbury RO, Sellers ZM, Deutsch R, Schneider JA. The evaluation and treatment of gastrointestinal disease in children with cystinosis receiving cysteamine. J Pediatr. 2003;143(2):224-30.	before-after study (same participants as in #625)

Includes – not considered for KQ 25

Ref ID	Title	Study Design
5	Anonymous. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. 2019;07:07.	Systematic review
55	Kowalczyk M, Toro MD, Rejdak R, Zaluska W, Gagliano C, Sikora P. Ophthalmic Evaluation of Diagnosed Cases of Eye Cystinosis: A Tertiary Care Center's Experience. Diagnostics (Basel). 2020;10(11):07.	case series
70	Bayram-Suverza M, Virgen-Batista MI, Vazquez-Lara Y. Importance of adherence to topical cysteamine in infantile ocular cystinosis: An illustrative case. Indian J Ophthalmol. 2022;70(7):2636-8.	case report
137	Kaur S, Sarma P, Kaur H, Prajapat M, Shekhar N, Bhattacharyya J, et al. Efficacy and Safety of Topical Cysteamine in Corneal Cystinosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. Am J Ophthalmol. 2021;223:275-85.	Systematic review (low quality)
175	Sousa-Neves F, Ribeiro AC, Saraiva E, Ribeiro L, Sequeira J, Varandas R. Ocular manifestations of intermediate cystinosis: To treat or not to treat? Eur J Ophthalmol. 2020;30(6):NP7-NP10.	case report
182	Helmi HA, El Mansoury J, Al Hazzaa S, Al Zoba A, Dirar QS. Asymmetrical Ocular Manifestations of Nephropathic Cystinosis; A case report. Am J Case Rep. 2019;20:1308-13.	case report

201	Ozdemir HB, Ozmen MC, Aktas Z, Hasanreisoglu M. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. <i>Indian J Ophthalmol.</i> 2019;67(1):153-5.	case report
216	Florenzano P, Ferreira C, Nesterova G, Roberts MS, Tella SH, de Castro LF, et al. Skeletal Consequences of Nephropathic Cystinosis. <i>J Bone Miner Res.</i> 2018;33(10):1870-80.	case report
269	Peeters F, Cassiman C, Van Keer K, Levchenko E, Veys K, Casteels I. Ophthalmic Outcome in a Belgian Cohort of Cystinosis Patients Treated with a Compounded Preparation of Cysteamine Eye Drops: Retrospective Analysis. <i>Ophthalmol Ther.</i> 2019;8(4):623-33.	case series
274	Biswas S, Sornalingam K. The Ocular Status of Cystinosis Patients Receiving a Hospital Pharmacy-Made Preparation of Cysteamine Eye Drops: A case series. <i>Ophthalmol Ther.</i> 2019;8(1):125-36.	case series
543	Tavares R, Coelho D, Macario MC, Torres A, Quadrado MJ, Murta J. Evaluation of treatment with cysteamine eyedrops for cystinosis with confocal microscopy. <i>Cornea.</i> 2009;28(8):938-40.	case report
548	Soliman NA, El-Baroudy R, Rizk A, Bazaraa H, Younan A. Nephropathic cystinosis in children: An overlooked disease. <i>Saudi J Kidney Dis Transpl.</i> 2009;20(3):436-42.	non-comparative prospective cohort study
835	Graf M, Grote A, Wagner F. [Cysteamine eyedrops for treatment of corneal cysteine deposits in infantile cystinosis]. <i>Klin Monatsbl Augenheilkd.</i> 1992;201(1):48-50.	case report

Includes – not considered for KQ 27

Ref ID	Title	Study Design
269	Peeters F, Cassiman C, Van Keer K, Levchenko E, Veys K, Casteels I. Ophthalmic Outcome in a Belgian Cohort of Cystinosis Patients Treated with a Compounded Preparation of Cysteamine Eye Drops: Retrospective Analysis. <i>Ophthalmol Ther.</i> 2019;8(4):623-33.	case series

Includes – not considered for KQ 28

Ref ID	Title	Study Design
55	Kowalczyk M, Toro MD, Rejdak R, Zaluska W, Gagliano C, Sikora P. Ophthalmic Evaluation of Diagnosed Cases of Eye Cystinosis: A Tertiary Care Center's Experience. <i>Diagnostics (Basel).</i> 2020;10(11):07.	case series

Includes – not considered for KQ 31

Ref ID	Title	Study Design
4698	Martin K, Geuens S, Asche JK, Bodan R, Browne F, Downe A, et al. Psychosocial recommendations for the care of children and adults with epidermolysis bullosa and their family: evidence based guidelines. Orphanet J Rare Dis. 2019;14(1):133.	guideline
5080	Savage E, Beirne PV, Ni Chroinin M, Duff A, Fitzgerald T, Farrell D. Self-management education for cystic fibrosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014(9):CD007641.	systematic review

10. Abbildung 3: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten/-serien

	Were there clear criteria for inclusion in the case series?	Was the condition measured in a standard, reliable way for all participants included in the case series?	Were valid methods used for identification of the condition for all participants included in the case series?	Did the case series have consecutive inclusion of participants?	Did the case series have complete inclusion of participants?	Was there clear reporting of the demographics of the participants in the study?	Was there clear reporting of clinical information of the participants?	Were the outcomes or follow up results of cases clearly reported?	Was there clear reporting of the presenting site(s)/clinic(s) demographic information?	Was statistical analysis appropriate?	Overall
Blakey 2019	●	?	?	?	?	●	+	+	●	?	●
Gahl 1993	?	+	+	?	?	?	+	+	?	?	?
Hohenfellner 2022	?	+	+	?	?	+	+	?	?	?	?
Labbe 2009	●	?	+	?	?	●	+	?	?	+	●
Levtchenko 2003	●	+	?	?	?	●	●	+	?	?	●
Liang 2015	?	+	+	?	?	+	+	+	+	+	?
Servais 2022	+	+	+	?	?	+	+	+	+	?	?
Tsilou 2006	?	+	?	?	?	?	+	+	?	?	?

Abbildung 4: Bewertung des Biasrisikos von Fallberichten/-serien

11. Abbildung 5: Bewertung des Biasrisikos von Vorher-Nachher Studien

	Selection bias	Study design	Confounders	Blinding	Data collection methods	Withdrawals and drop-outs	Overall assessment
Ahlenstiel-Grunow 2017	?	●	●	?	?	?	●
Al-Hemidan 2017	?	●	●	?	?	●	●
Clarke 1995	?	●	●	?	?	?	?
Dohil 2005	?	●	●	?	+	●	●
Hamed 2022	?	●	●	?	?	?	●
Iyob-Tessema 2021	?	●	+	?	+	?	?
Labbe 2014	?	●	?	?	+	+	?
Langman 2014	?	●	●	?	+	?	●
Quinaux 2021	?	●	?	?	+	?	?
Sadjadi 2020	?	●	?	?	+	●	●
Sonies 2005	?	●	●	?	?	?	●
Vaisbich 2022	?	●	●	?	+	?	●
Van't Hoff 1995	?	●	●	?	+	●	●
Van Stein 2021	?	●	●	?	?	+	●
Viltz 2013	?	●	●	?	+	●	●

Abbildung 6: Bewertung des Biasrisikos von Vorher-Nachher Studien

12. Abbildung 7: Bewertung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Bradbury, 1991	⊗	⊗	⊕	⊖	⊖	⊗
Iwata, 1998	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Kaiser-Kupfer, 1987	⊖	⊖	⊖	⊕	⊗	⊗
Kaiser-Kupfer, 1990	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Langman, 2012	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖
Liang, 2017	⊖	⊕	⊗	⊕	⊖	⊗
Tsilou, 2002	⊖	⊖	⊕	⊕	⊖	⊖

Study

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
⊗ High
⊖ Some concerns
⊕ Low

Abbildung 8: Bewertung des Biasrisikos von randomisierten kontrollierten Studien (RCTs)

13. Abbildung 9: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien

	Risk of bias domains							Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	
Ahmad, 2020	!	-	+	+	-	-	+	!
Brodin-Sartorius, 2012	X	-	+	+	-	+	+	X
Emma, 2021	-	-	-	+	X	+	+	X
Gahl, 1987	!	+	+	+	-	+	+	!
Gahl, 2007	!	-	+	+	-	+	+	!
Gaillard, 2021	!	+	-	-	X	+	+	!
Greco, 2010	X	-	+	+	+	+	+	X
Kimonis, 1995	!	-	+	+	+	-	+	!
MacDonald, 1990	!	+	+	+	+	+	+	!
Markello, 1993	!	+	+	+	-	+	+	!
Nesterova, 2015	!	-	-	+	X	+	+	!
Niesl, 2022	X	-	+	+	X	+	+	X
O'Connell, 2022	X	-	+	+	-	+	+	X
Spicer, 2015	!	-	+	+	-	+	+	!
Vaisbich, 2010	!	-	+	+	-	+	+	!
Veys, 2023	X	-	+	+	-	+	+	X

Domains:
 D1: Bias due to confounding.
 D2: Bias due to selection of participants.
 D3: Bias in classification of interventions.
 D4: Bias due to deviations from intended interventions.
 D5: Bias due to missing data.
 D6: Bias in measurement of outcomes.
 D7: Bias in selection of the reported result.

Judgement
 ! Critical
 X Serious
 - Moderate
 + Low

Abbildung 10: Bewertung des Biasrisikos von nicht-randomisierten kontrollierten Studien

14. Tabelle 2: Bewertung des Biasrisikos von Leitlinien

Study	Domain 1: Scope and Purpose	Domain 2: Stakeholder Involvement	Domain 3: Rigour of Development	Domain 4: Clarity of presentation	Domain 5: Applicability	Domain 6: Editorial Independence	OVERALL GUIDELINE ASSESSMENT	I would recommend this guideline for use.
Martin et al. 2019 {Martin, 2019 #4698}	7	7	1	7	2	4	3	yes

AGREE scale 1-7; 1=strongly disagree; 7=strongly agree

15. Tabelle 3: Bewertung des Biasrisikos von Systematischen Reviews

Study	DOMAIN 1: Study eligibility criteria	DOMAIN 2: Identification and selection of studies	DOMAIN 3: Data collection and study appraisal	DOMAIN 4: Synthesis and findings	Overall rating
Dawson et al. 2023 {Dawson, 2023 #4959}	low	low	low	low	low
Ponce et al. 2018 {Ponce, 2018 #5061}	low	low	low	low	low

16. Abbildung 11: Evidence map für alle Fragestellungen (key questions KQ)

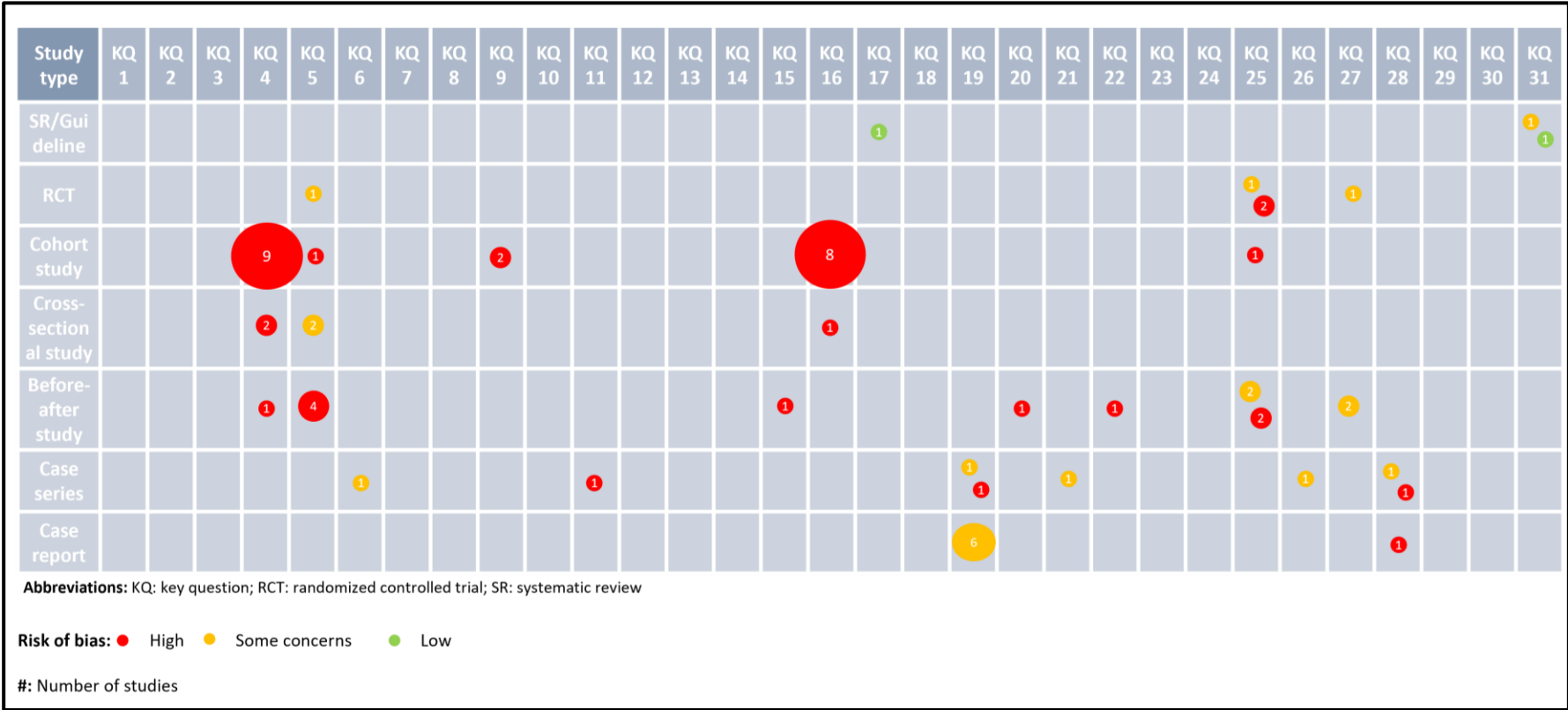


Abbildung 12: Evidence map für alle Fragestellungen (key questions KQ)

17. Tabelle 4: Charakteristika der Studien und Studienteilnehmer:innen

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Ahlenstiel-Grunow et al. 2017 {Ahlenstiel-Grunow, 2017 #263} Industry	Before-after study, Germany, Median follow-up: 14 months (range: 3-18)	KQ 5 high	N=12 G1: delayed release cysteamine (PROCYSBI®) taken every 12 hours G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®) taken every 6 hours G1: 12 G2: 12	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Switch from IR to ER of cystinosis patients treated at Division of Pediatric Nephrology of Hannover Medical School <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median (range) 12 (1-18) <i>Age at diagnosis:</i> Median (range) 10.5 months (2-56) <i>Female:</i> 59% (n=6) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Median (range) 67 (26-90) <i>Kidney status:</i> Overall: 3/12 (25%) G1: NR G2: NR <i>Cysteamine dose:</i> G1 median (range): 900 mg/m²/day (100-1200) G2 median (range): 1200 mg/m²/day (200-1900)	Cystine level Adverse events Renal involvement
Ahmad et al. 2020 {Ahmad, 2020 #1618} Internal funding	Retrospective cohort study, Irak, NA	KQ 16 high	N=30 G1: start of cysteamine treatment 0-24 months G2: start of cysteamine treatment >24 months G1: 13 G2: 17	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Cystinotic children less than 10 years, and diagnosed to have cystinosis according to clinical symptoms of disease and eye examination; demonstrating corneal cystine crystals. <i>Key exclusion criteria:</i> Patients that have other inborn error of metabolism. Patients that have any endocrinopathy (thyroid disorder, congenital adrenal hyperplasia). Patients that have other renal disorders (nephrotic syndrome, CKD, Fanconi	<i>Age in years:</i> Mean ± SD, years Overall: 5.4 ± 2.86 <i>Age at diagnosis:</i> Mean ± SD, months Overall: 25.60 ± 20.88 <i>Female:</i> 43% (n=13) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> Mean ± SD, kg/m² Overall: 14.68 ± 2.36	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Mean ± SD Overall: 44.09 ± 37.64 <i>Chronic Kidney disease stage:</i> Mean ± SD Overall: Serum Creatinine (µmol/L) 179.76 ± 177.53 Chitotriosidase(nmol/hour/ml) 308.30 ± 134.789 <i>Cysteamine dose:</i> Mean, SD Overall: 56.67 ± 7.581 mg/kg/day	Renal function

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
					syndrome/not related to cystinosis).			
Al-Hemidan et al. 2017 {Al-Hemidan, 2017 #256} NR	Before-after study, Saudi Arabia, 2-8 years	KQ 25 high	N=32 G1: topical cysteamine 0.55% eye drops (every two hours while awake to both eyes) G1: 32 Baseline G2: 32	Cystinosis phenotype: Nephropatic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with diagnosed cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i>	<i>Age in years:</i> 8 (8 months - 19 years) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 56% (19/32) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Vision loss Photophobia Adherence
Blakey et al. 2019 {Blakey, 2019 #266} NR	Case series, UK, NR	KQ 19 high	N=2 women (8 pregnancies) G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropatic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregnancy <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> 26 and 33 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 2 <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> 74 and 40 <i>Kidney status:</i> End-stage renal disease; both women with renal transplantation <i>Cysteamine dose:</i> Suspended after pregnancy test	Progression of cystinosis and CKD Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA
Bradbury et al. 1991 {Bradbury, 1991 #853} NR	RCT, UK, 6 month	KQ 25 high	N=6 entered, 5 remained in the trial G1: 0,2% cysteamine hydrochloride drops, 6 drops/daily G2: placebo (sodium chloride 0.9%), 6 drops/daily	Cystinosis phenotype: NR	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with diagnosed cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> 8-16 years <i>Age at diagnosis:</i> 1-2 years <i>Female:</i> 2/5 (40%) <i>Ethnicity:</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> Kidney transplant: 80% (4/5) <i>Cysteamine dose:</i> NR	Vision loss Photophobia Adherence

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			G1: 5 G2: 5			Body mass index (kg/m ²): NR		
Brodin-Sartorius et al. 2012 {Brodin-Sartorius, 2012 #456} Non-governmental	Retrospective cohort study, France, Mean follow-up ± SD: 24.6 ± 7.0 G1: 21.9 ± 4.5 G2: 25.5 ± 7.3 G3: 27.2 ± 8.0	KQ 4 high	N=86 G1: Cysteamine started <5 years G2: Cysteamine started 5 years and more G3: untreated before end-stage renal disease G1: 40 G2: 8 G3: 38	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Adult patients, at least 15 years old, with nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean ± SD overall: 26.7 ± 7.0 G1: 23.4 ± 4.4 G2: 28.0 ± 6.0 G3: 29.8 ± 8.0 <i>Age at diagnosis:</i> Mean ± SD overall: 2.2 ± 2.1 G1: 1.8 ± 1.8 G2: 2.5 ± 2.0 G3: 2.6 ± 2.5 <i>Female:</i> Overall: 48.8% (n=42) G1: 20/40 (50%) G2: 3/8 (37.5%) G3: 19/38 (59%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> ESRD Overall: 78/86 (91%) at a mean age of 11.1 years (median 9.9; range 5.7–22.8). Kidney transplantation: Overall: 65/86 (76%) CKD stage of those with naive kidneys (N=8): 1: n=5 3: n=1 4: n=2 <i>Cysteamine dose:</i> NR	Survival Renal involvement Extra-renal involvement
Chan et al. 2022 {Chan, 2022 #36} NR	Case report, Canada, NR	KQ 19 Some concerns	N=1 G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregnant women with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> 24 <i>Age at diagnosis:</i> Early in infancy due to older sibling with cystinosis <i>Female:</i> 1 <i>Ethnicity:</i>	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> 89 <i>Kidney status:</i> G2A3 <i>Cysteamine dose:</i> Discontinued at confirmation of pregnancy, reinitiated immediately after delivery	Progression of cystinosis and CKD Child development Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
						NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR		
Clarke et al. 1995 {Clarke, 1995 #5973} NR	Before-after study, USA, 46 months	KQ 15 high	N=11 G1: Supplementation with calcium (1-1.5g/day) , phosphate (250mg x4/day) and various types and dosages of vitamin D replacement G1: 11	Cystinosis phenotype: NA Osteomalacia associated with adult Fanconi's syndrome	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with osteomalacia associated with adult acquired Fanconi's syndrome <i>Key exclusion criteria:</i> (1) Evidence of inherited metabolic disorders, (2) Other known causes of osteomalacia including end-stage renal failure (one included patient had an initial creatinine clearance of 18 ml/min/ 1.73 m ² and increased intact PTH level) or 25-hydroxyvitamin D deficiency syndromes (2 patients had low 1,25-dihydroxyvitamin D with normal 25-hydroxyvitamin D levels), and (3) Therapeutic use of medications, such as calcium, phosphate, vitamin D, anticonvulsants, aluminium-containing phosphate binders, bisphosphonates, or fluoride, which might affect vitamin D metabolism of bone mineralization in the year preceding diagnosis.	<i>Age in years:</i> Mean (SEM; range): 54.2 (12.1; 33 to 69) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 4/11 (36%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NA	Rate & severity of rickets/osteomalacia Plasma Calcium
Dohil et al. 2005 {Dohil, 2005 #625} Mixed	Before-after study, USA, 16 weeks	KQ 20 high	N=12 G1: omeprazole: children <10 years of age received 10 mg twice daily (maximum of 20 mg twice daily) and	Cystinosis phenotype: NR	<i>Key inclusion criteria:</i> Children with cystinosis ≤ 18 years, on regular cysteamine bi-tartrate therapy, with GI symptoms <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean (range): 5.8 (2.4-9.8) <i>Age at diagnosis:</i> Mean (range): 1.8 (0-5.5) <i>Female:</i> 8/12 (67%)	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Mean: 96.0 <i>Kidney status:</i> NR (none with renal transplantation) <i>Cysteamine dose:</i>	Heart burn Rate of gastric ulcers Nausea GI perforation Weight gain/Body Mass Index Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			children >=10 years received 20 mg twice daily (40 mg twice daily); mean (start) 1.3 mg/kg/day and (finish) 2.6 mg/kg/day G1:12			<i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	Mean (mg/kg/day): 51.8	
Emma et al. 2021 {Emma, 2021 #118} Mixed	non-comparative retrospective cohort study UK, France, Germany, Austria, Italy, Spain, Belgium, Netherlands, Turkey, Minimum follow-up: 3 years	KQ 4, KQ9, KQ16 high	N=453 <i>KQ4:</i> G1: oral cysteamine treatment G1:453 <i>KQ9:</i> G1: "received": at least 5 years or 50% of observation period indomethacin G2: no indomethacin <i>G1:</i> 186 <i>G2:</i> 247 <i>KQ16:</i> G1: variable age at start of treatment <i>G1:</i> 453	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median (range) Overall: 15.3 (9.3-21.2) <i>Age at diagnosis:</i> Only patients that started treatment before reaching end-stage kidney disease CKD5: 405/453 (89.4%); median (range): 1.6 (1.0-2.8) <i>Female:</i> Overall: 217/453 (47.9%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> Dialysis: 206/453 (45.5%) Transplant: 147/329 (44.7%) <i>Cysteamine dose:</i> NR	<i>KQ4:</i> Renal involvement <i>KQ9:</i> Disease progression <i>KQ16:</i> Renal function
Gahl et al. 2007 {Gahl, 2007 #589}	Non-concurrent	KQ 4 high	N=100	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with nephropathic cystinosis	<i>Age in years:</i> Mean age in years $\pm$ SD 26.2 $\pm$ 6.5	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR	Survival

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Governmental	retrospective cohort study, USA, 40 years, grouped in 10-year increments		G1: 10 years of continued oral cysteamine treatment G2: 10 years without adequate cysteamine treatment G1: NR G2: NR		<i>Key exclusion criteria:</i> Intermediate or ocular cystinosis	<i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 42/100 (42%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Kidney status:</i> Received a transplant: 92/100 (92%) <i>Cysteamine dose:</i> NR	
Gahl et al. 1993 {Gahl, 1993 #827} NR	Case series, USA, On average 5 years	KQ 21 Some concerns	N=23 G1: with carnitine supplementation (92 mg L-carnitine/kg/day given every 6 hours for an average of 62 months) G2: without carnitine supplementation G1: 6 G2: 17	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> 0-12 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR (no patient with kidney transplantation) <i>Cysteamine dose:</i> 1.3 -1.95g of free base/m ² /day divided every 6 hours	Muscle function Adverse events
Gahl et al. 1987 {Gahl, 1987 #933} Mixed	Non-concurrent prospective cohort study, USA, Up to 73 months	KQ 4 high	N=148 G1: oral cysteamine treatment G2: historical control (placebo or ascorbic acid) G1:	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Age on final evaluation; mean ± SE Overall: NR G1: 6.79 ± 0.27 G2: 4.40 ± 0.28 <i>Age at diagnosis:</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> mean ± SE, mg/kg/d: overall: NR	Survival Cystine level Growth

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			93 G2: 55 (28 placebo, 27 ascorbic acid)			Female: NR Ethnicity: NR Body mass index (kg/m ²): NR	G1: 51.3 ± 7.2 G2: NA	
Gaillard et al. 2021 {Gaillard, 2021 #136} Governmental	Prospective cohort study, France, 12 months	KQ 5 high	N=17 G1: delayed release cysteamine treatment (PROCYSBI®) every 12 hours (25 mg and 75 mg capsule; dose adapted to cystine levels) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®) taken every 6 hours (50 mg and 150 mg capsules; dose adapted to cystine levels) G1: 4 G2: 17	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Children >4 years with confirmed nephropathic cystinosis, with oral cysteamine medication <i>Key exclusion criteria:</i> Pregnant women or women not accepting effective birth control if sexually active	<i>Age in years:</i> Median (range) 13.9 (5.4-33) <i>Age at diagnosis:</i> Median (range) 17 months (3-76.9) <i>Female:</i> 59% (n=10) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Median (range) 61.5 (7.9-132.2) <i>Kidney status:</i> Kidney status: Transplanted: 10/17 (58.8%) Under dialysis: 2/17 (11.8%) <i>Cysteamine dose:</i> G1: median (range): 1.06 g/m ² /day (0.56-1.42) G2: median (range): 1.29 g/m ² /day (0.97-1.64)	Adherence
Greco et al. 2010 {Greco, 2010 #510} NR	Non-comparative retrospective cohort study Italy,	KQ4, KQ9 high	N=23 KQ4: G1: oral cysteamine treatment G1:	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> NR <i>Age at diagnosis:</i> Overall: Months, median (range): 21 (3 - 60)	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> eGFR>90 : 8/23 (34.8%) <i>Kidney status:</i> Abnormal renal function at diagnosis: Overall: 15/23 (65%)	KQ4: Renal involvement Growth KQ9: Growth Disease progression

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
	Median follow-up in years (range): 17.6 (6.3-27.8)		23 KQ9: G1: indomethacin treatment G2: no indomethacin treatment G1: 10 G2: 13			Female: Overall: 11/23 (48%) Ethnicity: NR Body mass index (kg/m ²): NR	Cysteamine dose: Dose (g/m ²), mean ± SD Overall: 1.35 ± 0.49 Dose (mg/Kg), mean ± SD Overall: 53.5 ± 17.8	
Haase et al. 2006 {Haase, 2006 #602} NR	Case report, Germany, 4 years	KQ 19 Some concerns	N=1 (5 in case series, but only 1 with cystinosis) G1: oral cysteamine treatment	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	Key inclusion criteria: Pregnant women with cystinosis on dialysis Key exclusion criteria: NA	Age in years: 21 Age at diagnosis: NR Female: 1 Ethnicity: NR Body mass index (kg/m ²): NR (weight 56kg at admission)	eGFR (ml/min per 1.73 m ²) NR Kidney status: Patient on dialysis Cysteamine dose: Cystagon 3x300mg/day during pregnancy	Child development Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA
Hamed et al. 2022 {Hamed, 2022 #1452} Internal funding	Cross-sectional study, Egypt, NA	KQ 4 high	N=15 G1: oral ysteamine treatment (CYSTAGON®) (compliant), not defined G2: oral cysteamine treatment (non-compliant) G1: 5	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	Key inclusion criteria: Patients with confirmed diagnosis of cystinosis Key exclusion criteria: Patients with cardiac impairment secondary to chest affection	Age in years: Mean ± SD, years Overall: 8.53 ± -2.85 Age at diagnosis: Mean ± SD, years Overall: 3.68 ± 2.79 Female: 6/15 (40%) Ethnicity: NR	eGFR (ml/min per 1.73 m ²) NR Kidney status: Renal replacement therapy: 7/15 (47%): Renal transplantation: 3/15 (20%) Hemodialysis: 4/15 (26%) CKD stage: 1a: 4/15 (26%) 3: 3/15 (20%) 4: 2/15 (13%) 5: 6/15 (40%)	Renal involvement Growth

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			G2: 10			Body mass index (kg/m ²): NR	Cysteamine dose: NR	
Hohenfellner et al. 2022 {Hohenfellner, 2022 #68} Non-governmental	Case series, Germany, NA	KQ 6 Some concerns	N=6 G1: electrolytes supplementation P1: no suppl P2: no suppl P3: no suppl P4: no suppl P5: suppl of potassium, bicarbonate and phosphate P6: suppl of potassium, bicarbonate, citrate, phosphate, and calcium G1:6	Cystinosis phenotype: NR	Key inclusion criteria: Children diagnosed and treated within 2 months after birth, follow-up data available Key exclusion criteria: NR	Age in years: 2 years 7 months to 18 years 7 months at last visit Age at diagnosis: 2 months to 1 year 6 months Female: NR Ethnicity: NR Body mass index (kg/m ²): NR	eGFR (ml/min per 1.73 m ²) Range: 79-136 Kidney status: NR Cysteamine dose: Mean ± SD, range: 48 ± 16 to 71 ± 10	Serum levels of electrolytes Growth
Iwata et al. 1998 {Iwata, 1998 #749} NR	RCT (before-after study for KQ25) USA, 8-20 months	KQ 25, KQ27 Some concerns	N=14 (2 drop outs) G1: cystamine eye drops + oral cysteamine treatment, taken every hour while awake G2: cysteamine eye drops with 0.01% benzalkonium + oral cysteamine treatment, taken every hour while awake G1: 14 G2:	Cystinosis phenotype: NR	Key inclusion criteria: Patients with diagnosed cystinosis taking oral cysteamine who had never received topical cysteamine Key exclusion criteria: NR	Age in years: Mean, years (range): 15 (3-29) Age at diagnosis: NR Female: 57 % (8/14) Ethnicity: 100% (14/14) Caucasian Body mass index (kg/m ²): NR	eGFR (ml/min per 1.73 m ²) NR Kidney status: NR Cysteamine dose: NR	KQ 25: Vision loss Photophobia Adherence Adverse events KQ27: Adherence Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			14					
Iyob-Tessema et al. 2021 {Iyob-Tessema, 2021 #50} NR	Cross-sectional study, USA, NA	KQ 5 Some concerns	N=76 G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®) G1: 50 G2: 25	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> All patients ≥6 years of age with a diagnosis of cystinosis were eligible <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean (IQR) Overall: 26.0 (15.0 to 32.0) <i>Age at diagnosis:</i> Median (IQR) Overall: 17 (12 to 24) <i>Female:</i> Overall: 38/76 (50%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Median (IQR) 55 (37–74) <i>Kidney status:</i> History of dialysis: Overall: 30/76 (39%) History of kidney transplantation: Overall: 50/76 (66%) CKD stage Overall: 1: 4/76 (7%) 2: 27/76 (36%) 3A: 12/76 (21%) 3B: 13/76 (22%) 4: 8/76 (14%) History of kidney transplantation Overall: 50/76 (66%) <i>Cysteamine dose:</i> NR	Extra-renal involvement
Kaiser-Kupfer et al. 1990 {Kaiser-Kupfer, 1990 #867} NR	RCT, USA, 4-24 months	KQ 25 high	N=29 entered the trial, 25 remained G1: 0.1% or 0.5% cysteamine eye drops, one drop every hour awake G2: Placebo, one drop every hour awake G1: 25 G2: 25	Cystinosis phenotype: NR	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> 2 months - 31 years <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 12/25 (48%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Adherence Adverse events
Kaiser-Kupfer et al. 1987 {Kaiser-	RCT, USA,	KQ 25 Some concerns	N=2 G1: 0.11% cysteamine eye	Cystinosis phenotype: infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i>	<i>Age in years:</i> 13-14 months <i>Age at diagnosis:</i>	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i>	Adherence Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Kupfer, 1987 #917} NR	4-5 months		drops, one drop every hour awake G2: placebo (saline), one drop every hour awake G1: 2 G2: 2		NR	NR <i>Female:</i> ½ (50%) <i>Ethnicity:</i> 2/2 (100%) Caucasian <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	NR <i>Cysteamine dose:</i> Oral cysteamine: 60-70mg per kilogram of body weight per day	
Kimonis et al. 1995 {Kimonis, 1995 #794} NR	Retrospective cohort study, USA, NR	KQ 16 high	N=101 G1: start of cysteamine therapy < 2 years of age G2: start of cysteamine therapy between 2 to 5 years of age, or poorly compliant G3: start of cysteamine therapy > 5 years of age G1: 28 G2: 26 G3: 47	Cystinosis phenotype: nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean age (range): G1: 8.7 (0.6 to 16.7) G2: 11.9. (4.5 to 19.0) G3: 21.8 (9.0 to 36.2) <i>Age at diagnosis:</i> Mean age (range): G1: 0.9 (NR) G2: 1.8 (NR) G3: 4.1 (NR) <i>Female:</i> NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Chronic Kidney disease stage:</i> Renal transplant: G1: 1/28 (3.6%) G2: 7/26 (26.9%) G3: 43/47 (91.5%) Mean age at transplant, years: G1: 10.9 G2: 11.6 G3: 12.6 <i>Cysteamine dose:</i> Pretransplant: 1.3 to 1.95 g/m² per day Posttransplant: 50mg /kg per day	Growth
Kuczborska et al. 2019 {Kuczborska, 2019 #195} NR	Case report, Poland, NR	KQ 19 Some concerns	N=1 G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregant women with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> 27 <i>Age at diagnosis:</i> <12 months <i>Female:</i> 1	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> ESRD at 10 years, 2 years haemodialysis, 2 kidney transplantations (at the age of 12 and 19 years)	Progression of cystinosis and CKD Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
						<i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Cysteamine dose:</i> Irregular cysteamine treatment after 2nd renal transplantation (due to limited availability), then regular half-dose treatment due to intolerability of higher doses; stopped at confirmation of pregnancy	
Labbe et al. 2009 {Labbe, 2009 #549} Non-governmental	Case series, France, NA (cross-sectional)	KQ 28 high	N=8 (16 eyes) G1: AS-OCT G2: slit lamp G3: IVCN G1: 8 AS-OCT G2: 8 G3: 8	Cystinosis phenotype: Nephropathic Cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with infantile nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> Range: 8-21 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 6/8 (75%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Cornea thinning
Labbe et al. 2014 {Labbe, 2014 #367} Industry	Before-after study, France, 4 years	KQ27 Some concerns	N=8 (16 eyes) G1: cysteamine hydrochloride 0.55% eye drops (including benzalkonium chloride solution) G1: 8	Cystinosis phenotype: Infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients diagnosed with nephropathic cystinosis, receiving, prior to enrolment, a fixed dose regimen of 0.1% cysteamine hydrochloride eye drop formulation <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean $\pm$ SD 12.1 $\pm$ 4.6 <i>Age at diagnosis:</i> Mean $\pm$ SD 17.5 $\pm$ 10.8 months <i>Female:</i> 6/8 (75%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Adherence Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Langman et al. 2012 {Langman, 2012 #443} Mixed	Cross-over RCT, US, European Union, 2 weeks run-in period 6 weeks (3 weeks each arm)	KQ 5 Some concerns	N=43 G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®), 25 mg and 75 mg, orally, taken every 12 hours G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), 50 mg and 150 mg, orally, taken every 6 hours G1: 43 G2: 43	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Children and adults with cystinosis able to swallow Cystagon capsules, taking a stable dose of Cystagon, with their own kidneys, with an eGFR >30 ml/min per 1.73 m ² body surface area, continuing all current treatments <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean ± SD 11.7 ± 4.2 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 19/43 (44%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> mean ± SD 17.8 ± 2.8	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Mean ± SD 86 ± 34 <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> Daily cysteamine dose, mean ± SD Per protocol (N=38); mg/d: G1: 1513 ± 477 G2: 1801 ± 511	Cystine level Adverse events Serious adverse events
Langman et al. 2014 {Langman, 2014 #360} Mixed	Before-after study, US, 24 months	KQ 5 high	N=40 G1: delayed release cysteamine treatment (PROCYSBI®), taken every 12 hours G2: immediate release cysteamine treatment (trade name: NR), taken every 6 hours G1: 40 G2: 40	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with nephropathic cystinosis, with native kidneys and eGFR >30 mL/min/1.73 m ² (>0.5 mL/s/1.73 m ²) <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean ± SD 11.5 ± 3.6 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 17/40 (43%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> mean ± SD 18.2 ± 3.1	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Mean ± SD 63 ± 25 <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> Baseline: G1 (average % of previous IR dose ± SD): 83.7 ± 7.9 G2, mean ± SD: 1807 mg/day ± 720 G1: mean ± SD dose reduction from 43.5 ± 10.8 mg/kg/day at baseline to 40.1 ± 13.1 mg/kg/day at follow-up mg/kg/day (p=0.05)	Quality of life Cystine level Adverse events Serious adverse events Renal involvement Extra-renal involvement
Levtchenko et al. 2003	Case series,	KQ 11	N=5	Cystinosis phenotype:	<i>Key inclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Range: 4-9 years	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR	Adverse events Albuminuria

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
{Levtchenko, 2003 #656} NR	Netherlands, 3 months	high	G1: enalapril therapy 0.15 mg/kg once daily NA	Cystinosis with Fanconi syndrome	<i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age at diagnosis:</i> NR (age starting cysteamine therapy: median 14 months (range 7-22 months)) <i>Female:</i> NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> 50-100 mg/kg (divided in 4-5 daily doses)	
Liang et al. 2017 {Liang, 2017 #240} Industry	Before-after study (RCT but only one arms used), France, 90 days	KQ 25 high	N=32 entered, 31 remained in the trial. Only 15 (0.55% cysteamine) extracted G1 (baseline): viscous cysteamine 3.8 mg/ml (equivalent to 0.55% cysteamine) solution (Cystadrops), one drop in each eye 4x/day G1: 15	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Two years of age or older, had a diagnosis of nephropathic cystinosis, and had corneal cystine crystal scores demonstrated by slit-lamp examination (no previous treatment) <i>Key exclusion criteria:</i> Less than 2 years of age or had an uncontrolled hepatic disorder, cardiovascular disease, neurologic disease, or cancer; hypersensitivity to cysteamine or any drop excipients; laboratory test results out of the normal range according to the reference laboratory values, unless they were considered clinically insignificant; or were pregnant, breast-feeding, or of child-bearing potential and not using an effective contraception method.	<i>Age in years:</i> Mean $\pm$ SD 19.2 $\pm$ 15.5 (n=15) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 8/15 (53.3%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Vision loss Photophobia Neovascularization of the cornea, need for cornea transplantation Itchy eyes Adherence Adverse events
Liang et al. 2015 {Liang, 2015 #333}	Case series, France,	KQ 28	N=20 (40 eyes) G1: AS-OCT	Cystinosis phenotype: Infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with cystinosis: typical clinical history	<i>Age in years:</i> Mean $\pm$ SD 17.10 $\pm$ 9.55; range: 7-37)	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR	Cornea thinning Photophobia

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Non-governmental	NA (cross-sectional)	Some concerns	G2: slit lamp G3: IVCN G4: self-assessed photophobia (Grade 0 no Photophobia to Grade 5 cannot bear sunlight even with sunglasses) NA		associated with an intraleukocyte cystine concentration above 3 nmol half-cystine/milligram protein. <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 10/20 (50%) <i>Ethnicity:</i> Caucasian 100% (20/20) <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Kidney status:</i> 5/20 (25%) had renal transplantation <i>Cysteamine dose:</i> NR	
MacDonald et al. 1990 {MacDonald, 1990 #865} NR	nRCT, Canada, 7 months	KQ 25 high	N=4 (8 eyes) G1: 0.3% cysteamine eye drops, 4 drops/daily G2: placebo (saline), 4 drops/daily G1: 4 G2: 4	Cystinosis phenotype: infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Individuals affected by infantile nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> 2-21 years <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> ¾ (75%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Vision loss
Markello et al. 1993 {Markello, 1993 #818} NR	Retrospective cohort study, USA, Mean follow-up 4.5 to 7.1 years	KQ 4 high	N=76 G1: adequate cysteamine treatment, beginning cysteamine treatment before 2 years of age, median leukocyte cystine levels ≤ 2nmol of 1/2 cystine per mg protein G2: partial treatment	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Children with diagnosed nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> Children with only one assessment	<i>Age in years:</i> Overall: NR Mean ± SD G1: 8.3 ± 3.8 G2: 10.5 ± 2.7 G3: 8.3 ± 1.9 <i>Age at diagnosis:</i> Overall: NR Mean ± SD G1: 1.0 ± 0.5 G2: 2.4 ± 1.5 G3: 2.2 ± 2.1	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> before 1987: cysteamine hydrochloride: mean 50 to 60 mg of cysteamine free base/ kg of body weight from 1987: cysteamine phosphocysteamine: 1.3 or 1.95g/m ² body surface area/day	Renal involvement Cystine level

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			cysteamine, beginning cysteamine treatment after 2 years of age, median leukocyte cystine levels > 2nmol of 1/2 cystine per mg protein G3: no cysteamine G1: 17 G2: 32 G3: 27			Female: NR Ethnicity: NR Body mass index (kg/m ²): NR		
Nesterova et al. 2015 {Nesterova, 2015 #341} NR	Retrospective cohort study, USA, NR	KQ 4 high	N=147 G1: cysteamine treatment, "Some cysteamine" G2: no cysteamine treatment G1: 53 G2: 94	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> Not transplanted or reaching renal failure; patients with a gap ≥3 years without recorded leucocyte cystine levels	<i>Age in years:</i> Overall (years (range)): 28 (11-48) G1: NR G2: NR <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Renal involvement Cystine level
Nießl et al. 2022 {Niesl, 2022 #69}	Retrospective cohort study,	KQ 16 high	N=52	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with nephropathic cystinosis	<i>Age in years:</i> Age at last visit, mean ± SD years:	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Mean eGFRcr ± SD last visit: Overall: 87.9 ± 35.0; N=52	Renal function

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Mixed	Germany, Austria, Switzerland, 23 years of follow-up (longitudinal data from 1997-2020)		G1: oral cysteamine treatment start at ≥ 2 months of age G2: oral cysteamine treatment start at < 2 months of age G1: 46 G2: 6		<i>Key exclusion criteria:</i> Data after dialysis or transplantation of kidney; measurements before or within 4 weeks of treatment start; data with missing cystine levels or eGFR	overall: 11.9 ± 6.37 treatment start at ≥ 2 months of age: 12.4 ± 6.22 treatment start at < 2 months of age: 8.2 ± 6.87 <i>Age at diagnosis:</i> Mean $\pm$ SD years: overall: 1.45 ± 1.05 treatment start at ≥ 2 months of age: 1.63 ± 0.97 treatment start at < 2 months of age: 0.04 ± 0.03 <i>Female:</i> Overall: 23/52 (44.2%) Treatment start at ≥ 2 months of age: 20/46 (43.5%) treatment start at < 2 months of age: 3/6 (50%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Chronic Kidney disease stage:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	
O'Connell et al. 2022 {O'Connell, 2022 #40} Industry	Retrospective cohort study, Germany, Austria, NR Data of patients from 1986-2020 (34 years), Median survey duration was 2 years (IQR: 1–5, range: 1–17)	KQ 16 high	N=74 (68 analysed) G1: cystinosis diagnosed < 18 months of age G2: cystinosis diagnosed > 18 months of age G1: 34 G2: 34	Cystinosis phenotype: Infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Infantile nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median (IQR; range): 11 (6–15; 0–42) <i>Age at diagnosis:</i> Median (IQR; range), months: 15 (10–29; 0–110) <i>Female:</i> 35/74 (47.3%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	eGFR (ml/min per 1.73 m ²) NR <i>Chronic Kidney disease stage:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> N=67; median (IQR; range) g/m ² /d: overall/G1: 1.26 (1.03–1.48; 0.22–1.99)	Renal function

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
Ozdemir et al. 2019 {Ozdemir, 2019 #201} No funding	Case report, Turkey, 1 year	KQ 28 high	N=1 (2 eyes) G1: AS-OCT G2: IVCM G1: 1 G2: 1	Cystinosis phenotype: Corneal Cystonosis	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> 36 <i>Age at diagnosis:</i> 36 <i>Female:</i> 1/1 (100%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> Cysteamine drops (Cystadrops 0.55%) 4x1 drops/day for a year; no systemic cysteamine	Cornea thinning Photophobia
Quinaux et al. 2021 {Quinaux, 2021 #109} Mixed	Cross-sectional study, France, NA	KQ 5 Some concerns	N=17 G1: delayed release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: short acting cysteamine treatment (CYSTAGON®) G1: 10 G2: 7	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients older than 2 years of age, confirmed diagnosis of nephropathic cystinosis, and ongoing oral cysteamine therapy at inclusion <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median (range) G1: 12 (4-61) G2: 15 (2-30) <i>Age at diagnosis:</i> G1: 0.9 to 6.5 years G2: 0.1 to 4.0 years <i>Female:</i> G1: 3/10 (33%) G2: 6/7 (86%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Median (range) G1: 65 (33-84) G2: 46 (16-149) p=n.s. <i>Kidney status:</i> Conservative kidney management: 12/17 (71%) G1: 7/10 (70%) G2: 5/7 (71%) Kidney transplant: 5/17 (29%) G1: 3/10 (30%) G2: 2/7 (29%) <i>Cysteamine dose:</i> G1: 1012 (368 to 1902) (mg/m ²) G2: 1632 (1236 to 3607) (mg/m ²) p<0.05	Cystine level Extra-renal involvement
Ramappa et al. 2010 {Ramappa, 2010 #522} NR	Case report, UK, NR	KQ 19 Some concerns	N=1 G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregnant women with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> NR <i>Age at diagnosis:</i> 3 <i>Female:</i> 1	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> On haemodialysis post unsuccessful renal transplant <i>Cysteamine dose:</i>	Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
						<i>Ethnicity:</i> Caucasian <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	Stopped at confirmation of pregnancy	
Reiss et al. 1988 {Reiss, 1988 #906} Governmental	Case report, USA, NR	KQ 19 Some concerns	N=1 G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropatic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregnant women with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> 20 <i>Age at diagnosis:</i> 6 <i>Female:</i> 1 <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> 25.2	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> Kidney transplantation at the age of 9y <i>Cysteamine dose:</i> None	Child development Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA
Robertson et al. 2022 {Robertson, 2022 #37} NR	Case report, South Africa, NR	KQ 19 Some concerns	N=1 G1: oral cysteamine treatment until 18 weeks NA	Cystinosis phenotype: Nephropatic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Pregnancy <i>Key exclusion criteria:</i> NA	<i>Age in years:</i> 17 <i>Age at diagnosis:</i> 2 <i>Female:</i> 1 <i>Ethnicity:</i> African <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> 62 <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> Discontinued at 18 weeks of pregnancy (when patient presented to pediatric nephrology)	Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA
Sadjadi et al. 2020 {Sadjadi, 2020 #149} Non-governmental	Before after study, USA, 13 months	KQ 22 high	N=20 G1: 5 weeks expiratory muscle strength training G1: 20	Cystinosis phenotype: NR	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median, range 29, 20-64) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 13/20 (65%)	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> 18/20 (90%) with renal transplantation <i>Cysteamine dose:</i>	Muscle strength Quality of life Physical functioning Respiratory function

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
						<i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	NR (16/20, 60%, with oral cysteamine)	
Servais et al. 2022 {Servais, 2022 #71} Governmental	Case series, France, UK, Netherlands, Belgium, Spain, Italy, NR	KQ 19 Some concerns	N=12 women (19 pregnancies) G1: no cysteamine treatment NA	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Infantile nephropathic cystinosis, confirmed pregnancies <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Median (range): 28.5 (21-36) <i>Age at diagnosis:</i> Median (range): 1.4 (0.5-4.0) <i>Female:</i> 12 <i>Ethnicity:</i> <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR (median height 150.5 cm, median weight 53.4kg)	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Median (range) 50 (23-111) <i>Kidney status:</i> CDK 4: 1/19 (5.3%); CDK 5: 18/19 (94.7%); 1/19 on haemodialysis, all others transplanted <i>Cysteamine dose:</i> Stopped before pregnancy: 7/19 (36.8%), on confirmation of pregnancy: 11/19 (57.9%), at 5 weeks: 1/19 (5.3%)	Progression of cystinosis and CKD Child development Stillbirth Pregnancy and birth complications Child ICU admission SGA
Sonies et al. 2005 {Sonies, 2005 #631} NR	Cross-sectional study, USA, NR	KQ 4 high	N=101 G1: variable years of cysteamine therapy G1: 101	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with diagnosed nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> Patients with ocular or non-nephropathic cystinosis, or with a cerebrovascular infarction causing swallowing difficulty	<i>Age in years:</i> Mean (range) 28.2 (6-45) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 40/101 (39.6%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> Renal transplant: 80.2% (n=81) <i>Cysteamine dose:</i> NR Mean $\pm$ SD Years without cysteamine: 16.2 $\pm$ 11.4 Years with cysteamine: 6.7 $\pm$ 6.7	Extra-renal involvement
Spicer et al. 2015 {Spicer, 2015 #345} Internal funding	Retrospective non-concurrent cohort study, Australia, New Zealand,	KQ 4 high	N=36 G1: cysteamine treatment "late group 1995-2008"	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with cystinosis receiving first kidney transplants <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> NR <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i>	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> eGFR at first renal replacement therapy (median (IQR)): overall: 6.4 (5-7.9) G1: 8.1 (6.5-11.9) G2: 5.1 (4.9-6.8) p=0.006	Survival Renal involvement

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
	Mean follow-up: 12.8 ± 6.8 (range 0.9-24.2) years		G2: no cysteamine treatment "early group 1980-1994" G1: 17 G2: 19			Overall N (%): 16/36 (44.4%) G1: 5/17 (29.4%) G2: 11/19 (57.9%) <i>Ethnicity:</i> White: Overall: 34/36 (94.4%) G1: 17/17 (100%) G2: 17/19 (89.5%) <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>Kidney status:</i> 1 kidney transplant: Overall: 28/36 (77.8%) G1: 14/17 (82.4%) G2: 14/19 (73.7%) 2 kidney transplants: overall: 8/36 (22.2%) G1: 3/17 (17.6%) G2: 5/19 (26.3%) <i>Cysteamine dose:</i> NR	
Tsilou et al. 2003 {Tsilou, 2003 #671} Mixed	Before-after study (RCT but before-after assessments of both arms used) USA, 1 year	KQ25, KQ27 Some concerns	N= 15 G1: standard cysteamine formulation 0.55%, cysteamine hydrochloride solution with benzalkonium chloride 0.01% 1 drop in each eye, every waking hour G2: 0.55% cysteamine hydrochloride solution with monosodium phosphate 1.85%, disodium EDTA 0.10%, and benzalkonium chloride 0.01% 1 drop in each eye, every waking hour G1: 15	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Efficacy study: patients with cystinosis 2–12 years of age who had never received topical cysteamine and whose corneal cystine crystal score was >1.00 <i>Key exclusion criteria:</i> history of non-compliance with eye drops or the follow up schedule	<i>Age in years:</i> years, median (range): 6 (2–11) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 7/15 (53%) <i>Ethnicity:</i> Caucasian: 15/15 (100%) <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Itchy eyes Adherence Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			G2: 15					
Tsilou et al. 2006 {Tsilou, 2006 #608} NR	Case series, USA, 28 years follow up	KQ 26 Some concerns	N=208 G1: oral cysteamine treatment, considered adequate if it lowered leucocyte cystine levels below 2.5 nmol half-cystine/mg protein; NA	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean 17.3 (SD 8.2), range 6 month - 42 years <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 99/208 (48%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Vision loss Retinal pigment epithelium changes Visual field loss Maculopathy Neovascularization of the cornea
Vaisbich et al. 2010 {Vaisbich, 2010 #529} NR	Non-concurrent cohort study, Brazil, 9 years	KQ 4, KQ16 high	N=102 <i>KQ4:</i> G1: oral cysteamine treatment <i>G1:</i> 102 <i>KQ16:</i> G2: starting cysteamine treatment under 2 years of age G3: historical group without mercaptamine treatment until 1998; began receiving cysteamine treatment after 2 years of age	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Diagnosis with nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean $\pm$ SD, years: G1: 11.5 $\pm$ 6.2 G2: NR G3: NR <i>Age at diagnosis:</i> Mean $\pm$ SD, months: G1: 55 $\pm$ 49 G2: NR G3: NR <i>Female:</i> G1: 42/102 (41.2%) G2: NR G3: NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> CKD stage: 1: 23/102 (22.5%) 2-4: 19/102 (18.7%) 5: 60/102 (58.8%) Dialysis: 26/102 (25.5%) Kidney transplantation: 34/102 (33.3%) <i>Cysteamine dose:</i> 60-90 mg/kg Cysteamine intake: 2000: 10/55 (18.2%) 2008: 81/102 (79.5%)	<i>KQ4:</i> Extra-renal involvement Cystine level <i>KQ16:</i> Renal function Growth

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			G2: 20 G3: 18					
Vaisbich et al. 2022 {Vaisbich, 2022 #43} Industry	Before-after study, Brazil, USA, 0.5 to 21 months	KQ 5 high	N=15 G1: delayed-release cysteamine treatment (trade name: NR) administered twice daily, orally or via gastrostomy tube (G-tube) in patients with an established G-tube (n = 3), after a 2-h fast. The starting dose was one-quarter of the targeted maintenance dose based on age, weight, and body surface area (BSA). The dose was gradually escalated, in 10% increments every 2 weeks, based on monitoring of mixed leukocyte WBC cystine levels measured 30 min after the morning dose and collected bi-monthly (every 2 weeks), until the patient's WBC cystine level was <1	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Confirmed, untreated, diagnosis of nephropathic cystinosis, no clinically significant change in liver function tests or renal function within 6 months prior to screening. Required hemoglobin level was >10 g/dl at screening <i>Key exclusion criteria:</i> History of active inflammatory bowel disease or prior resection of the small intestine, heart disease, or active bleeding disorder within 90 days prior to screening, malignant disease within 2 years prior to screening, kidney transplant, or using dialysis at time of trial.	<i>Age in years:</i> Mean ± SD 2.2 ± 1.0 years (range of 1.0 to 4.5 years). <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 7/15 (47%) <i>Ethnicity:</i> Non-White: 4/15 (27%) <i>Body mass index (kg/m²):</i> Mean ± SD Z score -1.0 ± 1.1	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> eGFR: Mean ± SD Baseline: 55.93 ± 22.43 (n=15) Study exit: 63.79 ± 21.44 (n=14) Mean change of 8.14 ± 15.48 <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> 200 to 600 mg daily	Cystine level Adverse events Serious adverse events Renal involvement

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			nmol ½ cystine/mg protein, G1: 15					
Van't Hoff et al. 1995 {van't Hoff, 1995 #784} Mixed	Before-after study, United Kingdom, Ireland, 4 months	KQ 4 high	N=59 G1: cysteamine or phosphocysteamine treatment G1: 59	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Patients with cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> NR <i>Age at diagnosis:</i> Median (range) Overall: 1.6 years (0.4-23) <i>Female:</i> 30/59 (50.8%) <i>Ethnicity:</i> Caucasian: 45/59 (76%) Asian: 12/59 (20%) Middle Eastern: 1/59 (2%) Asian/Caucasian: 1/59 (2%) <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> Renal replacement therapy: 15/69 (25.4%) Mean (range) age when renal replacement therapy was required, years: 8.6 (5.3-21.4) <i>Cysteamine dose:</i> mean dose cysteamine: 33 mg /kg per day (n=14) phosphocysteamine: 84 mg/kg per day (equivalent to 37 mg cysteamine base/kg per day) (n=24)	Cystine level Growth
Van Stein et al. 2021 {van Stein, 2021 #110} Mixed	Before-after study, Germany, 1 day (several assessment points)	KQ 5 high	N=17 G1: delayed release cysteamine (PROCYSBI®), every 12 hours G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), taken every 6 hours G1:) 17 G2:	Cystinosis phenotype: Nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> NR <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Mean ± SD 22.8 ± 10.5 <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> 4/17 (24%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Kidney status:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> according to age and body weight mean ± SD G1: single dose 741.2 ± 203.5; daily dose: 1482.4 mg/day G2: single dose: 550.7 mg ± 159.6; daily dose: 2202.8 mg/day	Cystine level Adverse events

Author, Year, Sponsor	Design, Country, Duration	KQ, Risk of bias	N total (randomized), Interventions, N group	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, Age at diagnosis, Female, Ethnicity, Body mass index	eGFR, Kidney status, Cysteamine dose	Reported outcomes
			17					
Veys et al. 2023 {Veys, 2023 #29} Mixed	Retrospective cohort study, Belgium, France, Germany, The Netherlands, Ireland, Poland, Spain, Turkey, UK, Up to 20 years follow-up	KQ 16 high	N=52 G1: cysteamine treatment initiation < age 10 months (presymptomatic siblings) G2: cysteamine treatment initiation ≥ age 10 months (symptomatic siblings) G1: 16 G2: 36	Cystinosis phenotype: Infantile nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Cystinosis diagnosis (index) and presymptomatic or symptomatic siblings (sibling) <i>Key exclusion criteria:</i> Twins with cystinosis; the youngest sibling if there was a triplet of cystinosis patients within the same family	<i>Age in years:</i> Index: 23 ± 11 years Sibling: 19 ± 11 years <i>Age at diagnosis:</i> Index: 22 (18; 29) months Sibling: 6 (0.2; 14) months <i>Female:</i> Index: 12/26 (46.2%) Sibling: 18/26 (69.2%) <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> Index: 46 (25; 81) Sibling: 73 (59; 93) <i>Chronic Kidney disease stage:</i> ESKD: Index: 16/26 (61.5%) Sibling: 10/26 (38.5%) <i>Cysteamine dose:</i> NR	Renal function
Viltz et al. 2013 {Viltz, 2013 #389} Governmental	Cross-sectional study, USA, NR	KQ 16 high	N=46 G1: early cysteamine treatment (prior to or by the age of 2 years) G2: later cysteamine treatment (after the age of 2 years) G1: 32 G2: 14	Cystinosis phenotype: nephropathic cystinosis	<i>Key inclusion criteria:</i> Children and adolescents with diagnosis with nephropathic cystinosis <i>Key exclusion criteria:</i> Patients with other medical issues (ie, untreated thyroid dysfunction, uncorrected vision problems, and patients in renal failure), individuals on dialysis, acutely ill, or had any other condition that might adversely affect cognitive function	<i>Age in years:</i> mean ± SD: 7.3 ± 4.5 years (NR for G1/G2) <i>Age at diagnosis:</i> NR <i>Female:</i> NR <i>Ethnicity:</i> NR <i>Body mass index (kg/m²):</i> NR	<i>eGFR (ml/min per 1.73 m²)</i> NR <i>Chronic Kidney disease stage:</i> NR <i>Cysteamine dose:</i> NR	Intellectual function Risk of visual spatial problems

abbreviations: AS-OCT, anterior segment optical coherence tomography; CKD, chronic kidney disease; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; eGFR, estimated glomerular filtration rate; eGFRcr, estimated glomerular filtration rate from serum creatinine; ESRD, end-stage renal disease; GI, gastrointestinal; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; IR, immediate-release; IVCm, in vivo confocal microscopy; KQ, key question; NA, not applicable; NR, not reported; N, number; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation; SE, standard error; SEM, standard error of mean ; SGA, small gestational age;

Guidelines/Systematic-Reviews

Author, year, sponsor	Design, country	KQ, risk of bias	Number of included participants, number of included studies, intervention, control	Population	Inclusion and exclusion criteria	Age, female, ethnicity	Reported outcomes
Dawson et al. 2023 {Dawson, 2023 #4959} Non-governmental	Systematic Review, UK,	KQ 31 Low	N=1642 Included studies: 10 Intervention: psychological intervention (self-management intervention comprising digital platform and behaviour change sessions; life coaching intervention; problem-solving intervention Control: treatment as usual (which usually consists of an annual review or routine reviews (or combination of both) with a specialist cystic fibrosis multidisciplinary team)	1642 people with cystic fibrosis (or caregiver/parent-child dyads)	<i>Key inclusion criteria:</i> participants of any age, gender, and ethnicity who had a diagnosis of cystic fibrosis and who were prescribed inhaled therapies participating in psychological interventions (patient education, medication reminders, rewards, psychological therapies) as well as the multidisciplinary team providing specialist care to the person with cystic fibrosis (e.g. training clinicians to communicate more effectively with people with cystic fibrosis), families of people with cystic fibrosis if they were the target participants of an intervention aimed at improving adherence to inhaled therapies in people with cystic fibrosis (e.g. increasing supervision with medication, family therapy); <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> Overall: NR range: children 6-18 years to adults (no age range reported) <i>Female:</i> 54.3% <i>Ethnicity:</i> NR	Adherence Quality of life Incidence or severity of psychosocial disorders
Martin et al. 2019 {Martin, 2019 #4698} Non-governmental	Guideline, UK,	KQ 31 Some concerns	N=NA Included studies: 36 Intervention: NR Control: NR	Children and adults of all ages, diagnosed with any of the four major types of epidermolysis bullosa: epidermolysis bullosa Simplex, Junctional epidermolysis bullosa, Dystrophic epidermolysis bullosa and Kindler Syndrome; family members of someone with epidermolysis bullosa; professionals caring for epidermolysis bullosa patients and their families	<i>Key inclusion criteria:</i> Studies about psychosocial care of patients or caregivers/family of epidermolysis bullosa <i>Key exclusion criteria:</i> NR	<i>Age in years:</i> NA <i>Female:</i> NA <i>Ethnicity:</i> NA	Quality of life Psychosocial well-being

Ponce et al. 2018 {Ponce, 2018 #5061} Non- governmental	Systematic Review, NR,	KQ 17 Low	N=1779 Included studies: 11 reports of 4 RCTs Intervention: transdermal testosterone (testosterone solution or gel or patch 1-2%; 5-60mg daily) Control: placebo	Hypogonadal Men	<i>Key inclusion criteria:</i> RCTs investigating efficacy and adverse events of testosterone replacement therapy vs placebo in adult men with hypogonadism and morning total testosterone levels $\leq$ 300 ng/dL <i>Key exclusion criteria:</i> Trials in which patients received < 3 months of testosterone replacement therapy or placebo and randomized trials of testosterone formulations, such as selective androgen receptor modulators or an androgen other than testosterone; trials that included transgender individuals, patients with specific comorbidities (such as diabetes mellitus, human immunodeficiency virus-associated weight loss, or chronic obstructive lung disease), or men with drug-induced testosterone deficiency, such as that associated with the use of opioids or gonadotropin-releasing hormone agonists or antagonists; trials that used only surrogate measures or endpoints that were not deemed patient or clinically important (e.g., lean body mass, inflammation markers)	<i>Age in years:</i> Range: 48.4-72.3 <i>Female:</i> 0 <i>Ethnicity:</i> NR	Mood (depression) Libido Erectile dysfunction Adverse events

Abbreviations: KQ, key question; NA, not applicable; N, number; RCT, randomized controlled trial

18. Tabelle 5: Resultate für KQ4, KQ5, KQ6, KQ9, KQ11, KQ15, KQ16, KQ17, KQ19, KQ20, KQ21, KQ 22, KQ25, KQ26, KQ27, KQ28, KQ31

KQ4

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
Brodin-Sartorius et al. 2012 {Brodin-Sartorius, 2012 #456}	Retrospective cohort study, mean follow-up $\pm$ SD: 24.6 $\pm$ 7.0, G1: cysteamine treatment <5 years G2: cysteamine treatment 5 years and more G3: untreated before end-stage renal disease, N=86	Overall: 62/86 (72.1%) G1: 38/40 (95.0%) G2: 20/35 (57.1%) G3: 4/11 (36.4%) G1 vs. G3 p<0.001 Kaplan Meyer estimates: G1: NR G2: NR G3: NR Survival curves show that life expectancy is significantly improved in the patients treated before the age of 5 years when compared with the absence of treatment (P = 0.03). Starting cysteamine therapy after 5 years of age still significantly improves the life expectancy in comparison with the untreated patients (P<0.05).	Incidence of ESRD Overall: 78/86 (90.7%) G1: 32/40 (80%) G2: 8/8 (100%) G3: 38/38 (100%) p=0.006 Age at ESRD (Mean $\pm$ SD years) G1: 13.4 $\pm$ 4.8 G2: 9.6 $\pm$ 2.6 G3: 9.5 $\pm$ 2.0 p<0.001	NR	Incidence of hyothyroidism G1: 21/40 (52.5%) G2: 11/15 (73.3%) G3: 30/31 (96.8%) p<0.001 Age at hypothyroidism (mean $\pm$ SD, years) G1: 13.5 $\pm$ 4.7 G2: 17.9 $\pm$ 7.3 G3: 11.7 $\pm$ 5.9 p=0.010 Incidence of diabetes G1: 11/40 (27.5%) G2: 11/17 (64.7%) G3: 26/29 (89.7%) p<0.001 Age at diabetes (mean $\pm$ SD, years) G1: 17.6 $\pm$ 6.1 G2: 21.6 $\pm$ 10.1 G3: 14.4 $\pm$ 5.3 p=n.s. Incidence of neuromuscular disorders G1: 6/40 (15%) G2: 15/28 (53.6%) G3: 11/18 (61.1%) p<0.001	NR	NR	NR	

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
					Age at neuromuscular disorders (mean ± SD, years) G1: 17.8 ± 5.2 G2: 26.6 ± 5.4 G3: 21.9 ± 5.5 p=0.012				
Emma et al. 2021 {Emma, 2021 #118}	Non-comparative retrospective cohort study [§] , minimum follow-up: 3 years, G1: cysteamine treatment N=453	NR	Median gain in renal survival (years): 9.1	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Gahl et al. 2007 {Gahl, 2007 #589}	Non-concurrent retrospective cohort study ^{§§} , 40 years, grouped in 10-year increments, G1: oral cysteamine treatment G2: no cysteamine treatment, N=100	Overall: 67/67 (100%) G1: NR G2: NR	NR	NR	Patients with disease 0-10 years: Diabetes G1: n=73 G2: n=24 Myopathy G1: n=73 G2: n=24 Pulmonary dysfunction G1: n=53 G2: n=21 Death G1: n=73 G2: n=21 11-20 years: Diabetes G1: n=22 G2: n=28 Myopathy G1: n=22 G2: n=28 Pulmonary dysfunction G1: n=20 G2: n=10 Death	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
					G1: n=22 G2: n=28 21-30 years: Diabetes G1: n=5 G2: n=38 Myopathy G1: n=5 G2: n=38 Pulmonary dysfunction G1: n=4 G2: n=28 Death G1: n=5 G2: n=38 31-40 years: Diabetes G1: n=0 G2: n=10 Myopathy G1: n=0 G2: n=10 Pulmonary dysfunction G1: n=0 G2: n=10 Death G1: n=0 G2: n=10				
Gahl et al. 1987 {Gahl, 1987 #933}	Non-concurrent prospective cohort study [§] , up to 73 months, G1: cysteamine treatment G2: historical control, N=148	Overall: 143/148 (96.6%) G1: 92/93 (98.9%) G2: 51/55 (92.7%) p=NR Kaplan Meyer estimates: G1: NR G2: NR	NR	NR	NR	Mean ± SE Overall: NR G1: baseline (before): 9.3 ± 1.0; follow-up (after): 1.7 ± 0.2 G2: NR	Height increase, between 2-3 years of age: G1: +0.24 SD of the normal mean G2: -0.59 SD of the normal mean Height increase in percent of normal during the first year of treatment, mean ± SEM: G1: 73.5 ± 3.4 G2: 59.2 ± 3.7	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
Greco et al. 2010 {Greco, 2010 #510}	Non-comparative retrospective cohort study §§ Median follow-up: 17.6 years (range: 6.3-27.8), G1: cysteamine treatment, N=23	NR	Factors associated with Stage 3 chronic renal failure (HR, 95%CI): Age at last follow-up (years): 1.26 (1.10 to 1.45) Cysteamine: age started (years): 1.32 (1.09 to 1.61) Cysteamine: dose (g/m ² /day): 0.19 (0.04 to 0.89)	NR	NR	NR	HtSDS < -2SD (OR, 95%CI): Age at last follow-up (years): 1.23 (1.01 to 1.50) Cysteamine: age started (years): 1.18 (0.84 to 1.64) Cysteamine: dose (g/m ² /day): 0.71 (0.07 to 6.89)	NR	NR
Hamed et al. 2022 {Hamed, 2022 #1452}	Cross-sectional study, NA, G1: Cysteamine treatment (compliant) G2: Cysteamine treatment (non-compliant), N=15	NR	CKD stage 5: G1: 1/5 (20%) G2: 5/10 (50%) p=0.170 Renal replacement therapy: G1: 3/5 (60%) G2: 5/10 (50%) p= 0.221	NR	NR	NR	Overall, mean ± SD: Weight: -2.48 ± 0.75 Height: -4.44 ± 2.31 No significant relation between cysteamine compliance and weight or height affection: p=0.37 and 0.129 (no data)	NR	NR
Markello et al. 1993 {Markello, 1993 #818}	Retrospective cohort study, Mean follow-up 4.5 to 7.1 years, G1: adequate cysteamine treatment G2: partial cysteamine treatment G3: no cysteamine treatment, N=76	NR	Renal failure at study exit G1: 0/17 (0%) G2: 21/32 (65.6%) G3: 16/27 (59.3%) Predicted age of renal failure, years (95%CI): G1: 74 (41 to 243) G2: 20 (16 to 25) G3: 10 (8 to 12)	NR	NR	Mean ± SD: G1: 1.1 ± 0.7 G2: 1.7 ± 2.1 G3: 8.8 ± 5.5 p=0.001	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
Nesterova et al. 2015 {Nesterova, 2015 #341}	Retrospective cohort study ^{§§§§} , NR, G1: cysteamine treatment G2: no cysteamine treatment, N=147	NR	mean age at ESRD (years ± SEM): G1: 15.4 ± 0.7 G2: 10.3 ± 0.3 Regression analysis: Age at ESRD and cysteamine compliance: $y=0.30x + 8.82$ ($R^2 = 0.61$); slope of 0.30 years per unit of compliance and a correlation coefficient of 0.61	NR	NR	Overall, mean (SEM): 2.35 ± 0.26 G1: NR G2: NR	NR	NR	NR
Sonies et al. 2005 {Sonies, 2005 #631}	Cross-sectional study, NR, G1: cysteamine treatment, N=101	NR	NR	NR	Swallowing difficulty: Swallowing Severity Score plotted against years without oral cysteamine therapy: positive slope 0.04 units/years ($p < 0.0001$) Swallowing Severity Score plotted against years on oral cysteamine therapy: negative slope -0.04 units/years ($p = 0.0012$). No difference when age is used as covariable. Oral Muscle Composite Score plotted against years without oral cysteamine therapy: positive slope 0.04 units/years ($p = 0.0002$). Oral Muscle Composite Score plotted against years on oral cysteamine therapy: negative slope 0.04 units/years ($p < 0.0001$). No difference when age is used as covariable.	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
Spicer et al. 2015 {Spicer, 2015 #345}	Retrospective non-concurrent cohort study, Mean follow-up: 12.8 years (SD ± 6.8; range: 0.9-24.2), G1: cysteamine treatment G2: no cysteamine treatment, N=36	10-year survival after transplantation: Number of patients with events and at-risk (n/N, %) overall: 31/36 (86.1%) G1: 15/17 (88.2%) G2: 16/19 (84.2%) Kaplan Meyer estimates: G1: NR G2: NR p=0.9	10-year survival of first transplant (censored for death): G1: NR G2: NR Kaplan Meyer estimates: G1: n/N=NR (86%) G2: n/N=NR (62%) p=0.09	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Vaisbich et al. 2010 {Vaisbich, 2010 #529}	Non-concurrent cohort study, NR, G1: cysteamine treatment, G2: Patients starting cysteamine treatment under 2 years of age G3: Historical group without mercaptamine treatment until 1998; began receiving cysteamine treatment after 2 years of age N=102	NR	NR	NR	Overall: Hypothyroidism: 63/102 (61.7%) Diabetes: (n=8/102 (7.8%) Muscular involvement: 7/102 (6.8%) Hepatic involvement: 5/102 (4.9%) Swallowing problem: 2/102 (1.9%) Compromised central nervous system: 5/102 (4.9%)	Before cysteamine treatment, mean ± SD: 2.95 ± 1.84 (n=51); After 3 months: 1.67 ± 0.99 (n=32)	NR	NR	NR
Van't Hoff et al. 1995 {van't Hoff, 1995 #784}	Before-after study, 4 months,	NR	NR	NR	NR	Pretreatment (mean): 6.98 Post-treatment (mean): 4.79 p>0.20, 95% CI - 0.02 to 4.39	HtSDS: Pre-treatment: -3.26 Post-treatment: -3.25 p>0.20, 95%CI -0.40 to +0.41	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Survival	Renal involvement *	Quality of life **	Extra-renal involvement ***	Cystine level (nmol/1/2 Cystine/mg protein)	Growth	Adverse events ****	Cardiovascular involvement
	G1: cysteamine or phosphocysteamine treatment, N=59								

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CI, confidence interval; ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; HtSDS, Height standard deviation score; R², regression coefficient; SD, standard deviation; SE, standard error; SEM, standard error of mean; NR, not reported; N, number; n.s., not statistically significant; OR, odds ratio;

* including FANCONI-syndrome, kidney function, renal survival

** including general discomfort and pain

*** including muscle involvement (general muscle involvement, pulmonary involvement, late swallowing difficulty); neurological involvement (including neurocognitive involvement, pseudo tumor cerebri, strokes, seizures)

**** including halitosis, skin lesions, skin striae, vomiting, diarrhoea

§ labelled as “cohort study” by authors

§§ labelled as “case series” by authors

§§§ labelled as “retrospective study” by authors

§§§§ labelled as “retrospective chart analysis” by authors

KQ5

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Treatment adherence	Quality of life *	Cystine level (WBC: nmol 1/2 cystine/mg protein)	Survival	Adverse events **	Renal involvement (eGFR: ml/min per 1.73 m ²) ***	Extra-renal involvement ****
Ahlenstiel-Grunow et al. 2017 {Ahlenstiel-Grunow, 2017 #263}	Before-after study §, Median follow-up: 14 months (range 3-18), G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), N=12	NR	NR	WBC, median (range): G1 (after/14 m): 1 (0–2.5) G2: (before/baseline): 1 (0.2–5.7) p=0.64	NR	G1: 5/11 (45.5%) G2: 7/12 (58.3%) p=NR	eGFR, median (range): G1 (after/13-15 m; n=5): 67 (21-91) G2: (before/baseline/4 months before switch): 67 (26-90) p=1.0	NR
Gaillard et al. 2021 {Gaillard, 2021 #136}	Prospective cohort study, 12 months,	Adherence score, median (range): G1: 1.8 (0.1-2) G2: 0.5 (0.3 -1)	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Treatment adherence	Quality of life *	Cystine level (WBC: nmol 1/2 cystine/mg protein)	Survival	Adverse events **	Renal involvement (eGFR: ml/min per 1.73 m ²) ***	Extra-renal involvement ****
	G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), N=17	good adherence, median % of days (range): G1: 88 (1-99) G2: 2 (0-22) partial or good adherence, median % of days (range): G1: 91 (5-99) G2: 43 (27-78) daily exposition to treatment, hours/day (range): G1: 22.8 (6.1-23.9) G2: 14.9 (9.2-20.5)						
Iyob-Tessema et al. 2021 {Iyob-Tessema, 2021 #50}	Cross-sectional study, NA, G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), N=76	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Grip strength, mean grip strength z-score (95% CI): G1: NR G2: NR -0.38 (-0.88 to 0.11), p=0.13 adjusted for explanatory variables with a p<0.05
Langman et al. 2012 {Langman, 2012 #443}	Cross-over RCT, 2 weeks run-in period 6 weeks (3 weeks each arm), G1: delayed-release cysteamine treatment (RP103) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®),	NR	NR	Peak WBC cystine levels measured every morning over 3 consecutive days, least-squares mean (± SEM): G1: 0.70 ± 0.19 G2: 0.97 ± 0.19 mean difference: -0.27 ± 0.36 (95.8% CI -0.63 to 0.09), p<0.001	NR	Number of adverse events (can be more than one per person) G1: 75 G2: 26 Gastrointestinal disorders G1: 24 G2: 8 Metabolism and nutrition disorders G1: 2 G2: 1	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Treatment adherence	Quality of life *	Cystine level (WBC: nmol 1/2 cystine/mg protein)	Survival	Adverse events **	Renal involvement (eGFR: ml/min per 1.73 m ²) ***	Extra-renal involvement ****
	N=43			0.3 noninferiority margin defined a priori		Nervous system disorders G1: 3 G2: 0 Cardiac disorders G1: 1 G2: 0 General disorders and administration site conditions G1: 1 G2: 0 Infections and infestations G1: 1 G2: 0 Renal and urinary disorders G1: 1 G2: 0 Skin and subcutaneous tissue disorders G1: 1 G2: 0 Vascular disorders G1: 1 G2: 0		
Langman et al. 2014 {Langman, 2014 #360}	Before-after study §§, 24 months, G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate- release cysteamine treatment (trade name: NR), N=40	NR	PedsQL percentage change from switch of IR to DR upon entering the study, intercept (p-value): total: 5.99 (p=0.048) physical: 6.62 (p=0.160) emotional: 6.62 (p=0.136) social: 11.23 (p=0.049) school: 14.27 (p=0.004)	WBC, mean (± SD) G1 (after/24 m): 0.55 ± 0.34 G2: (before/baseline): 0.43 ± 0.15 p=0.38	NR	AE incidence per person per month G1: 0.059 G2: 0.30 p=NR overall: 40/40 (100%) GI disorders: 35/40 (87.5%) emesis: 28/40 (70.0%) headache: 14/40 (35.0%)	eGFR, mean (± SD): G1 (after/24 m): 57 (± 25) G2: (before/baseline): 63 (± 25) p=0.32	Height Z-score, mean (± SD): G1 (after/24 m): -1.21 (± -0.96) G2: (before/baseline): -1.15 (± -0.93) p=0.46

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Treatment adherence	Quality of life *	Cystine level (WBC: nmol 1/2 cystine/mg protein)	Survival	Adverse events **	Renal involvement (eGFR: ml/min per 1.73 m ²) ***	Extra-renal involvement ****
			PedsQL percentage change from baseline to follow-up (ER treatment only), slope (p-value): total: 0.302 (p=0.054) physical: 0.019 (p=0.890) emotional: 0.492 (p=0.201) social: 0.126 (p=0.598) school: 0.184 (p=0.072)			upper respiratory tract symptoms: 9/40 (22.5%) diarrhea: 8/40 (20.0%)		
Quinaux et al. 2021 {Quinaux, 2021 #109}	Cross-sectional study, NA, G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), N=17	NR	NR	Patients in the target for leukocyte hemicystin levels G1: 9/10 (90%) G2: 3/7 (43%) p<0.05	NR	NR	NR	Any bone symptoms: G1: 5/10 (50%) G2: 3/7 (43%) p= n.s.
Vaisbich et al. 2022 {Vaisbich, 2022 #43}	Before-after study §§§, 0.5 to 21 months, G1: delayed-release cysteamine treatment (trade name: NR), N=15	NR	NR	Baseline; mean ± SD: 3.2 ± 3.0 Study exit: 0.8 ± 0.8 Percentage who reached WBC: baseline: 3/15 (20%) Study exit: 10/13 (77%)	NR	Incidence of adverse events: 15/15 (100%) Vomiting: 12/15 (80%) Upper respiratory tract infection: 8/15 (53.3%) Gastroenteritis: 7/15 (46.7%) Diarrhea: 5/15 (33.3%)	eGFR, mean (± SD) Baseline: 55.93 ± 22.43 (n = 15) Study exit: 63.79 ± 21.44 (n = 14) mean change of 8.14 ± 15.48	Z score standing height, mean (± SD): Baseline: - 3.2 (± 1.6) Study exit: 0.1 (± 2.0) Z score weight, mean (± SD): Baseline: -4.0 (± 2.1) Study exit: -1.10 (± 1.8) Z score body surface area, mean (± SD): Baseline: -1.8 (± 1.1) Study exit: -1.3 (± 1.1)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Treatment adherence	Quality of life *	Cystine level (WBC: nmol 1/2 cystine/mg protein)	Survival	Adverse events **	Renal involvement (eGFR: ml/min per 1.73 m ²) ***	Extra-renal involvement ****
						Dehydration: 4/15 (26.7%) Pyrexia: 4/15 (26.7%) Cough: 4/15 (26.7%) Rhinitis: 3/15 (20.0%) Breath odor: 3/15 (20.0%) Nausea: 3/15 (20.0%) Electrolyte imbalance: 2/15 (13.3%) Rhinorrhea: 2/15 (13.3%) Gastrostomy: 2/15 (13.3%) Headache: 2/15 (13.3%) Dermatitis diaper: 2/15 (13.3%)		Z score body mass index, mean (± SD): Baseline: -1.0 (± 1.1) Study exit: -1.2 (± 1.3)
Van Stein et al. 2021 {van Stein, 2021 #110}	Before-after study [§] , 1 day (several assessment points), G1: delayed-release cysteamine treatment (PROCYSBI®) G2: immediate-release cysteamine treatment (CYSTAGON®), N=17	NR	NR	Mean minimum concentration of cystine (in nmol cystine/mg protein; mean ± SD), after ingestion of a single dose G1: 0.41 ± 0.41 (reached after 180min) G2: 0.38 ± 0.3 (reached after 90min) p=0.59	NR	GI side effects (including nausea, vomiting, abdominal pain) G1: 6/17 (35.3%) G2: 15/17 (88.2%)	NR	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; DR, delayed-release cysteamine; eGFR, estimated glomerular filtration rate; GI, gastrointestinal; IR, immediate-release cysteamine; NA, not applicable; NR, not reported; N, number; PEDsQL, Pediatric Quality of Life Inventory; RCT, randomized controlled trial; SD, standard deviation; WBC, white blood cell;

* (general discomfort, pain, family quality of life, night sleep)

** (including halitosis, skin lesions, skin striae, vomiting, diarrhea)

*** (FANCONI-syndrome, kidney function, renal survival)

**** Neurological involvement (including neurocognitive involvement, pseudo tumor cerebri, strokes, seizures); Gastrointestinal involvement (including, delayed gastric emptying, motility problems, ulcers, liver involvement, pancreas involvement)

§ labelled as “retrospective study” by authors

§§ labelled as “prospective, controlled, open label, single-arm study” by authors

§§§ labelled as “long-term, prospective open-label evaluation” by authors

KQ6

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Rickets *	Serum levels of electrolytes	Dehydration episodes	Growth	Quality of life	Neurologic development and milestones	Adverse events **
Hohenfellner et al. 2022 {Hohenfellner, 2022 #68}	Case series, NA, G1: electrolytes, N=6	NR	Serum values Potassium (mmol/l): 3.5 to 4.4; 6/6 (100%) within normal range Bicarbonate (mmol/l): 21 to 24.2; 6/6 (100%) within normal range Phosphate (mmol/l): 0.74 to 1.64; 6/6 (100%) within normal range Calcium (mmol/l): 2.26 to 2.46; 6/6 (100%) within normal range	NR	Height (Percentile), range: 27 to 90; 5/6 (83.3%) within normal range (no data for P5) Weight (Percentile), range: 14 to 88; 5/6 (83.3%) within normal range (no data for P5) Weight (kg), range: 15.1 to 62.7	NR	NR	NR

Abbreviations: NA, not applicable, NR, not reported; N, number;

* (clinical and biochemical markers)

** (e.g., nephrocalcinosis, urolithiasis)

KQ9

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Dehydration episodes/polyuria	Quality of life	Serum levels of electrolytes	Growth	Rickets *	Bicarbonate	Disease progression **	Adverse events ***
Emma et al. 2021 {Emma, 2021 #118}	Retrospective cohort study, 37 years, G1: indomethacin**** G2: no indomethacin N=433	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Risk of CKD stage 5: HR 0.95 (95% CI 0.68 to 1.34), p=0.78; n=368 (only children with cysteamine treatment before the age of 8 years)	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Dehydration episodes/polyuria	Quality of life	Serum levels of electrolytes	Growth	Rickets *	Bicarbonate	Disease progression **	Adverse events ***
Greco et al. 2010 {Greco, 2010 #510}	Retrospective cohort study, Median follow-up: 17.6 years (range: 6.3–27.8 years), G1: indomethacin**** G2: no indomethacin, N=23	NR	NR	NR	Association of indomethacin with poor growth: HR 0.30 (95%CI 0.05 to 1.94), p=0.20	NR	NR	Association of indomethacin with stage III chronic renal failure: HR 1.10 (95% CI 0.35 to 3.36), p=0.87	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; HR hazard ratio; NR, not reported; N, number;

* (clinical and biochemical markers)

** (deterioration of kidney function)

*** (e.g. stomach ulcers)

**** 186 of 433 (43%) received indomethacin

***** 10 of 23 patients (43%) with indomethacin therapy

KQ11

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Adverse events *	Estimated glomerular filtration rate (eGFR)	Albuminuria	Quality of life
Levtchenko et al. 2003 {Levtchenko, 2003 #656}	Case series, 3 months, G1: enalapril therapy, N=5	Hypotension (fatigue and dizziness): 2/5 (40%)	NR	Mean reduction: 43% (range 4-72%); albuminuria diminished in all patients	NR

Abbreviations: NR, not reported; N, number;

* (including hyperkalemia, acute renal failure, hypotension, hypokalemia, ulcer, GI bleeding, hypertension)

KQ15

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Rate of fractures	Rate & severity of rickets/osteomalacia	Plasma Calcium	Radiologic evidence of active rickets	Bone deformity	Adverse events	Growth impairment	Quality of life
Clarke et al. 1995 {Clarke, 1995 #5973}	Before-after study [§] , 46 months, G1: calcium supplementation, N=11	NR	Pre-treatment (before): Osteomalacia: 9/11 (81.8%)	Pre-treatment (before): mean Calcium (mmol/l), (SEM): 2.33 (0.04) Post-treatment (after): mean Calcium (mmol/l), (SEM): 2.20 (0.03)	NR	NR	NR	NR	NR

Abbreviations: NR, not reported; N, number; SEM, standard error of the mean;

[§] labeled as “Retrospective Maya Clinic case-note review” by authors

KQ16

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Renal function (CKD stage)	Quality of life	Growth	Adverse events	Intellectual function	Risk of visual spatial problems	Motor coordination
Ahmad et al. 2020 {Ahmad, 2020 #1618}	Retrospective cohort study [§] , NA, G1: start of cysteamine treatment 0-24 months G2: start of cysteamine treatment >24 months, N=30	eGFR (ml/min/1.73 m2) Mean rank: G1: 23.54 G2: 9.35 p=0.0001 Chitotriosidase (ngmol/hr/ml) Mean rank: G1: 7.54 G2: 21.59 p=0.0001	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Brodin-Sartorius et al. 2012 {Brodin-Sartorius, 2012 #456}	Retrospective cohort study, Mean follow-up (SD):	ESRD: G1: 32/40 (80%) G2: 8/8 (100%) G3: 38/28 (100%) p=0.006	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Renal function (CKD stage)	Quality of life	Growth	Adverse events	Intellectual function	Risk of visual spatial problems	Motor coordination
	Overall: 24.6 ($\pm$ 7.0): G1: 21.9 ($\pm$ 4.5), G2: 25.5 ($\pm$ 7.3), G3: 27.2 ($\pm$ 8.0) G1: Cysteamine treatment start <5 years G2: Cysteamine treatment start 5 years and more G3: untreated before end-stage renal disease N=86							
Emma et al. 2021 {Emma, 2021 #118}	Retrospective cohort study, Minimum follow-up: 3 years G1: cysteamine treatment N=453	Age at start of treatment and risk of CKD Stage 5: HR 1.24 (95% CI 1.09 to 1.42)	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Kimonis et al. 1995 {Kimonis, 1995 #794}	Retrospective cohort study, NR, G1: start of cysteamine treatment < 2 years of age G2: start of cysteamine treatment between 2 to 5 years of age, or poorly compliant	NR	NR	Age-adjusted height z scores, mean $\pm$ SEM: G1: -2.17 $\pm$ 0.39 G2: -3.04 $\pm$ 0.33 G3: -4.07 $\pm$ 0.39 G1 vs. G2 (p=0.09) G1 vs G3 (p=0.001) G2 vs G3 (p=0.033) Mean bone age deficit, years: G1: 1.37 G2: 2.42 G3: 3.76 Coefficient -0.06 (p=0.03), each year dealy in	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Renal function (CKD stage)	Quality of life	Growth	Adverse events	Intellectual function	Risk of visual spatial problems	Motor coordination
	G3: start of cysteamine treatment > 5 years of age, N=101			treatment with cysteamine resulted in decline in the z-score of 0.06. Coefficient 0.149 (p=0.0003) increase in birth age deficit with increasing age at start of cysteamine therapy				
Nießl et al. 2022 {Niesl, 2022 #69}	Retrospective cohort study, 23 years of follow-up (longitudinal data from 1997-2020) G1: treatment start at ≥2 months of age G2: treatment start at <2 months of age N=52	Kidney replacement: Overall: 11/52 (21.2%) G1: 11/46 (23.9%) G2: 0/6 (0%) eGFR (ml/min/1.73 m ²) at last visit, mean (SD): Overall: 87.9 (35.0); N=52 G1 (good adherence): 88.8 (35.0); N=34 G1 (less good adherence): 67.6 (20.2); N=12 G2: 123 (32.0); N=6	NR	NR	NR	NR	NR	NR
O'Connell et al. 2022 {O'Connell, 2022 #40}	Retrospective cohort study, Data of patients from 1986-2020 (34 years): NR Median survey duration was 2 years (IQR: 1–5, range: 1-17) G1: oral cysteamine treatment, N=74	Renal survival, median (n=34): Diagnosed <18 months of age: 21 years (95%CI: 16 to NR) Diagnosed >18 months of age: 13 years (95%CI: 10 to NR) p=0.033	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Renal function (CKD stage)	Quality of life	Growth	Adverse events	Intellectual function	Risk of visual spatial problems	Motor coordination
Vaisbich et al. 2010 {Vaisbich, 2010 #529}	Non-concurrent cohort study, 9 years G1: oral cysteamine treatment G2: starting cysteamine treatment under 2 years of age G3: historical group without mercaptamine treatment until 1998; began receiving cysteamine treatment after 2 years of age, N=48	CKD stage: 1: G1: 15/20 (75.0%) G2: 3/18 (16.5%) 2-4: G1: 5/20 (20.0%) G2: 6/18 (33.5%) 5: G1: 1/20 (5.0%) G2: 9/18 (50.0%) Dialysis: G1: 0/20 (0%) G2: 5/18 (27.8%) Kidney transplantation: G1: 1/20 (5.0%) G2: 4/1 (22.2%)	NR	Growth (z-score), mean $\pm$ SD: Weight Baseline: G2: -4.35 ± 2.09 G3: NR Weight Final: G2: -2.78 ± 2.46 G3: NR Stature Baseline: G2: -3.93 ± 1.82 G3: -4.62 ± 1.57 Stature Final: G2: -3.64 ± 1.92 G3: -4.16 ± 1.37	NR	NR	NR	NR
Veys et al. 2023 {Veys, 2023 #29}	Retrospective cohort study, Up to 20 years follow-up, G1: cysteamine treatment initiation < age 10 months (presymptomatic siblings) G2: cysteamine treatment initiation $\geq$ age 10 months (symptomatic siblings),	subjects reaching ESRD at age 12 years: G1: 0% * G2: 50% ** p=0.002	NR	NR	NR	NR	NR	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Renal function (CKD stage)	Quality of life	Growth	Adverse events	Intellectual function	Risk of visual spatial problems	Motor coordination
	N=52							
Viltz et al. 2013 {Viltz, 2013 #389}	Cross-sectional study, NR G1: early cysteamine treatment (prior to or by the age of 2 years) G2: later cysteamine treatment (after the age of 2 years), N=46	NR	NR	NR	NR	Wechsler Intelligence Scale, mean $\pm$ SD: verbal IQ: G1: 98.2 $\pm$ 11.1 G2: 88.6 $\pm$ 15.2 p=0.22 performance IQ: G1: 92.7 $\pm$ 15.3 G2: 81.6 $\pm$ 13.2 p=0.23 full scale IQ: G1: 94.0 $\pm$ 12.5 G2: 83.0 $\pm$ 15.1 p=0.13	Test from the Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery: spatial relations: G1: 104.5 $\pm$ 12.0 G2: 92.7 $\pm$ 22.6 p= 0.038	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; IQ, intelligence quotient; IQR, interquartile range; NA, not applicable; N, number; SD, standard deviation; SEM, standard error of the mean;

* subjects in G1 are mainly symptomatic and presymptomatic children with cystinosis

** subjects in G2 are mainly index children with cystinosis

§ labeled as “case control study” by authors

KQ17

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Mood (depression)	Well-being	Muscle strength	Quality of life	Libido	Erectile function	Sexual competence	Adverse events
Ponce et al. 2018 {Ponce, 2018 #5061}	Systematic Review, NA, Arms: transdermal testosterone vs placebo,	SMD 0.08 (95%CI -0.03 to 0.20, N=1179, 2 trials; moderate COE (imprecision))	NR	NR	NR	Sexual desire: SMD 0.17 (95%CI 0.01 to 0.34; N=1383, 3 trials; high COE)	SMD 0.16 (95% CI 0.06 to 0.27; N=1344, 4 trials; high COE)	NR	Overall: NR Lower urinary tract symptoms: MD 0.38 (95% CI -0.67 to 1.43; N=866, 2 trials; moderate COE (imprecision)) erythrocytosis: RR 8.14 (95% CI 1.87 to 35.40; N=1579, 3 trials; high COE)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Mood (depression)	Well-being	Muscle strength	Quality of life	Libido	Erectile function	Sexual competence	Adverse events
	N=1779 (4 studies)								

Abbreviations: CI, confidence interval; COE, certainty of evidence; MD, mean difference; NA, not applicable; NR not reported; N, number; RR, relative risk; SMD, standardized mean difference;

KQ19

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Progression of cystinosis and CKD	Fetotoxicity	Child development	Stillbirth	Pregnancy and birth complications *	Child ICU admission	SGA
Blakey et al. 2019 {Blakey, 2019 #266}	Case series, NR, NA, N=2	P1: Stable graft function during pregnancy and no deterioration in renal function or cystinosis progression postnatally (serum creatinine <100 µmol/L) P2: Worsening renal function during pregnancy (up to serum creatinine 260 µmol/L) but comparable renal function to prepregnancy levels at 6 months postpartum	NR	NR	0/2 (0%)	2 cesarean sections at 37 weeks, one emergency CS in week 29+5 due to fetal distress, maternal respiratory compromise & pre-eclampsia, 4 first trimester miscarriages and 1 ectopic pregnancy in one women.	10 days/ 8 weeks ICU: 2/3 (66.7%)	NR (3203g, 3374g, 1207g)
Chan et al. 2022 {Chan, 2022 #36}	Case report, NR, NA, N=1	eGFR increased during pregnancy (115 to 120mL/min/1.73m ²), but stabilized postnatally (<80mL/min/1.73m ²)	NA	Normal growth and development at 18 months	0/1 (0%)	Recurrent UTIs, preterm labour (33w+1) due to spontaneous preterm rupture of membranes	First 23 days	1886g
Haase et al. 2006 {Haase, 2006 #602}	Case report, 4 years, NA, N=1	NR	NR	Infant without cystinosis and developing well at last follow-up (5 years 3 months)	0% (0/1)	Preterm labour (31+5 weeks), cervix insufficiency	3 days (respiratory dysfunction, 2 days CPAP+theophylline)	NR (2215g)
Kuczborska et al. 2019 {Kuczborska, 2019 #195}	Case report, NR, NA, N=1	Renal parameters remained normal in pregnancy	NR	NR	0% (0/1)	Recurrent UTIs, 32weeks cesarean section due to pre-eclampsia	0% (0/1)	NR (41 cm, 1400g)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Progression of cystinosis and CKD	Fetotoxicity	Child development	Stillbirth	Pregnancy and birth complications *	Child ICU admission	SGA
Ramappa et al. 2010 {Ramappa, 2010 #522}	Case report, NR, N=1 NA	NR	NR	NA	100% (1/1) - 25w	Acute cardiac failure	NA	NA
Reiss et al. 1988 {Reiss, 1988 #906}	Case report, NR, NA, N=1	NR	NA	Infant without cystinosis and developing well at last follow-up (to 11 1/2 months)	0% (0/1)	Mild pre-eclampsia, possible Streptococcus B amnionitis, cephalopelvic disproportion - cesarean section at 36 weeks	0% (0/1)	NR (48 cm, 2790g)
Robertson et al. 2022 {Robertson, 2022 #37}	Case report, NR, NA, N=1	NR	NR	NR	0% (0/1)	Severe back pain, planned sectio (38 weeks)	0 days (mother 24h at ICU)	No (50 cm/ 2415g; constitutional small infant)
Servais et al. 2022 {Servais, 2022 #71}	Case series, NR, NA, N=12 (19 pregnancies)	Median eGFR was 43.0 ml/min (11.6–114.0) postnatally, corresponding to a 5.3 ml/min median eGFR decrease. 1 out of 12 patients reached end-stage renal disease and started hemodialysis 6 months after delivery; in 3 patients significant increase of serum creatinine by 20.3%, 32.3%, and 92.2% and decrease of eGFR of 8, 20, and 53 l/min/1.73m ² postnatally	NR	Children (n=13) were healthy at a median age at last follow up to 3.9 years (0.5–35)	0% (0/12)	Pre-eclampsia: 7/15 (46.7%) Gestational diabetes: 2/15 (13.3%) 19 pregnancies, 3 pontaneous early miscarriages (before 12 weeks), 1 ectopic pregnancy, 1 early pre-eclampsia (at 21 weeks), and 1 preterm birth with neonatal death at 24 weeks; A cesarean section was performed in all patients (13/13, (100%)) due to prematurity and/or preeclampsia	5/13 (38.5%) Duration, mean: 8 weeks, range: 1.4-14	NR (median birth weight 2175 (620-3374))

Abbreviations: CKD, chronic kidney disease; CPAP; continuous positive airway pressure; eGFR, estimated glomerular filtration rate; ICU, intensive care unit; NA, not applicable; NR, not reported; N, number; SGA, small gestational age; UTI, urinary tract infection;

* including: gestational diabetes, preeclampsia, cesarean section and others

KQ20

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Quality of life	Heart burn	Rate of gastric ulcers	Nausea	GI perforation	Vomiting	Appetite	Weight gain/ BMI	Adverse events
Dohil et al. 2005 {Dohil, 2005 #625}	Before-after study, 16 weeks, G1: omeprazole, N=12	NR	Mean symptom score, baseline: 1.0 16 weeks: 0 p=0.016	0% (1: duodenal erosions, but resolved after 16 weeks of esomeprazole)	Mean symptom score (nausea/vomiting) baseline: 1.2 16 weeks: 0.1 p=0.0039	0%	Mean symptom score (nausea/vomiting) baseline: 1.2 16 weeks: 0.1 p=0.0039	NR (mean symptom score (anorexia); baseline: 1.2; 16 weeks: 0.3 p=0.0039	Range, kg: -0.8 to 2	Mild headaches and recurrence of oral canker sores with esomeprazole: 1/12 (8.3%)

Abbreviations: NR, not reported; N, number;

KQ21

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Muscle strength	Participation in professional life and social life	Quality of life	Muscle function	Physical functioning	Respiratory function	Adverse events
Gahl et al. 1993 {Gahl, 1993 #827}	Case series, On average 5 years, G1: with carnitine supplementation G2: without carnitine supplementation, N=23	NR	NR	NR	Total muscle carnitine (nmol/mg protein), mean $\pm$ SD: G1: 27.1 $\pm$ 5.4 (within normal range) G2: 10.9 $\pm$ 3.6 (outside normal range)	NR	NR	0% (nausea, vomiting, diarrhea, or a fish-like odor to breath and skin)

Abbreviations: NR, not reported; N, number; SD, standard deviation;

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Muscle strength	Participation in professional life and social life	Quality of life	Muscle function	Physical functioning	Respiratory function	Adverse events
Sadjadi et al. 2020 {Sadjadi, 2020 #149}	Before-after study, 13 months, G1: expiratory muscle strength training, N=22	Grip myometry (kilogram force), mean: Baseline: 22.2 (95%CI 17.6 to 26.7) 5 weeks: 19.7 (95%CI 15.4 to 24.0) p= 0.131 (no significant changes after respiratory training)	NR	MDADI self-administered questionnaire designed to evaluate impact of dysphagia on QoL: <i>Emotional (mean):</i> Baseline: 23.3 (95%CI 20.7 to 25.8) 5 weeks: 23.3 (95%CI 21.2 to 25.4) p=0.966 <i>Functional (mean):</i> Baseline: 18.5 (95%CI 16.3 to 20.8), 5 weeks: 19.1 (95%CI 18.1 to 20.1), p=0.625 <i>Composite (mean):</i> Baseline: 71.3 (95%CI 62.8 to 79.8) 5 weeks: 72.8 (95%CI 66.1 to 79.6) p=0.769 <i>Physical (mean):</i> Baseline: 29.7 (95%CI 24.1 to 35.3) 5 weeks: 31.2 (95%CI 26.9 to 35.4) p=0.668	NR	9-Hole Peg Test (9-HPT) (mean): Baseline: 22.7sec (19.7;25.8) 5 weeks: 22.4sec (19.2;25.7) p=0.726 Timed Up and Go Test (TUG) (mean): Baseline: 7.9sec (95%CI 7.0 to 8.8) 5 weeks: 8.1sec (95%CI 6.9 to 9.3) p=0.870 Timed 25-Foot Walk (25-FW) (mean): Baseline: 5.7sec (95%CI 5.2 to 6.3) 5 weeks: 5.7sec (95%CI 5.2 to 6.3) p=0.288 10-item Eating Assessment Tool (EAT-10) (mean): Baseline: 6.7 (95%CI 2.5 to 10.9) 5 weeks: 6.3 (95%CI 2.6 to 10.0) p=0.149	Mean MEP (maximum expiratory pressure): Baseline: 63.4cmH ₂ O (95% CI 45.4 to 81.4) 5 weeks: 80.9cmH ₂ O (95% CI 60.4 to 101.5) p<0.001 Mean PCF (peak cough flow): Baseline: 233.2L/min (95% CI 184.9 to 281.5) 5 weeks: 259.0L/min (95% CI 207.5 to 310.5) p=0.022	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; EAT-10, Eating Assessment Tool; 9-HPT, 9-Hole Peg Test; MDADI, MD Anderson Dysphagia Inventory; MEP, maximum expiratory pressure; NR, not reported; N, number; PCF, peak cough flow; QoL, quality of life; SD, standard deviation; TUG, Timed Up and Go Test; 25-FW, Timed 25 Foot Walk;

KQ25

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Vision loss	Photophobia	Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation	Quality of Life	Ocular surface disease	Itchy eyes	Adherence	Adverse events
Al-Hemidan et al. 2017 {Al-Hemidan, 2017 #256}	Before-after study, 2-8 years, G1: topical cysteamine 0.55% eye drops, N=32	Visual acuity (mean, range): Before treatment: 0.8 (0.5 to 1.0) After treatment: 0.8 (0.3 to 1.0)	Baseline: photophobia grade 0 = 14, grade 1 = 9, grade 2 = 9; After treatment: from those with grade 0, 10 remained stable, 4 progressed to grade 1. 7/18 (38.9%) with photophobia had improved symptoms, 6/18 (33.3%) were stable and 5/18 (27.8%) developed more severe symptoms	NR	NR	NR	NR	Good compliance among all patients	NR
Bradbury et al. 1991 {Bradbury, 1991 #853}	RCT, 6 month, G1: 0.2% cysteamine drops G2: placebo (saline), N=5	There were no substantial increases in visual acuity for any patient in the study, although 3/5 (60%) of patients showed a slight improvement in visual acuity in the treated compared with the untreated eye	Subjective improvement in symptoms (photophobia, blepharospasm, visual acuity) and decreased corneal crystal density scores: 5/5 (100%)	NR	NR	NR	NR	Good-very good: 3/5 (60%), Poor 2/5 (40%) *	NR
Iwata et al. 1998 {Iwata, 1998 #749}	Before-after study [§] , 8-20 months, G1: cysteamine drops with benzalkonium + oral cysteamine treatment,	Decreased vision: 0/14 (0%)	Baseline: Photophobia of various degrees was reported by 11 of the 14 patients General: "most patients did not recognize a difference in photophobia between the two	NR	NR	NR	NR	Adherence to eye drops 8 or more times a day: 8/14 (57%) 5-7 times a day: 2/14 (14%) 1-4 times a day: 1/14 (7%) discontinued: 1/14 (7%) NA: 2/14 (14%)	Burning sensation in the eye: 1/14 (7.1%) Ameotric amblyopia: 1/14 (7.1%) Vitreous hemorrhages: 1/14 (7.1%)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Vision loss	Photophobia	Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation	Quality of Life	Ocular surface disease	Itchy eyes	Adherence	Adverse events
	N=14		eyes". Only reported for 6 patients who had reduction in crystal density: 5/6 (: 83.3%) subjective improvement of photophobia and/or discomfort, 1 patient did not complain about photophobia at baseline						
Kaiser-Kupfer et al. 1987 {Kaiser-Kupfer, 1987 #917}	RCT ^{§§} , 4-5 months, G1: 0.11% cysteamine eye drops G2: placebo (saline), N=2	NR	NR	NR	NR	NR	NR	G1: 1/1 (100%) G2: 1/1 (100%)	G1: 0/1 (0%) G2: 0/1 (0%)
Kaiser-Kupfer et al. 1990 {Kaiser-Kupfer, 1990 #867}	RCT ^{§§} , 4-24 months, G1: 0.1% or 0.5% cysteamine eye drops G2: Placebo, N=29 (25 remained in the trial)	NR	NR	NR	NR	NR	NR	Better compliance in those reaching the endpoint (response to treatment)	G1: 0/25 (0%) G2: 0/25 (0%)
Liang et al. 2017 {Liang, 2017 #240}	Before-after study [§] , 90 days,	Visual acuity (logMAR scale), mean ± SD: Absolute change at day 90: 0.10 ± 0.15	Investigator rated: mean change before-after ± SD: -0.63 ± 0.77	0/15 (0%)	NR	NR	Eye irritation: G1: 6/15 (40%)	Compliance of <90%: 14/15 (93%)	Patients with one or more SAE (gastroenteritis, fatigue): 2/15 (3.3%)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Vision loss	Photophobia	Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation	Quality of Life	Ocular surface disease	Itchy eyes	Adherence	Adverse events
	G1(baseline): viscous cysteamine 3.8 mg/ml (equivalent to 0.55% cysteamine) solution (Cystadrops), N=32 (31 remained in the trial)								Patients with one or more AE: 10/15 (66.7%) Patients with eye specific AEs: 5/15 (66.7%)
MacDonald et al. 1990 {MacDonald, 1990 #865}	nRCT, 7 months, G1: 0.3% cysteamine eye drops G2: placebo (saline), N=4	after 7 months, there was no difference in the visual acuity of the treated and untreated eyes.	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Tsilou et al. 2003 {Tsilou, 2003 #671}	Before-after study [§] , 1 year, G1: standard cysteamine formulation 0.55%, cysteamine hydrochloride solution with benzalkonium chloride 0.01% G2 (after): 0.55% cysteamine	NR	NR	NR	NR	NR	G1: 1/15 (7%) G2: 1/15 (7%)	Overall: good to excellent: 15/15 (100%)	Total eyes with at least one AEs: G1: 4/15 (27%) G2: 4/15 (27%)

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Vision loss	Photophobia	Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation	Quality of Life	Ocular surface disease	Itchy eyes	Adherence	Adverse events
	hydrochloride solution with monosodium phosphate 1.85%, disodium EDTA 0.10%, and benzalkonium chloride 0.01%, N=15								

Abbreviations: AE, adverse event; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; NR, not reported; N, number; nRCT, non-randomized controlled trial; RCT, randomized controlled trial; SAE, serious adverse event; SD, standard deviation;

* self-categorized based on case description

§ labeled as “Randomized controlled trial (in person comparison)” by authors

§§ labeled as “Non-RCT” by authors

KQ26

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Vision loss	Retinal pigment epithelium changes	Visual field loss	Maculopathy	Quality of life	Intracranial changes	Optic nerve changes	Neovascularization of the cornea	Adverse events
Tsilou et al. 2006 {Tsilou, 2006 #608}	Case series, 28 years follow up, G1: oral cysteamine treatment, N=208	188/199 (94.5%) had visual acuity, 11/199 (5.5%) had counting fingers to no light perception vision in at least one eye	Hypopigmentation of the retinal pigment epithelium in the periphery with pigmentary stippling was present in 90/153 (58.8%) patients who underwent fundus examination. Other pigmentation changes: 7/153 patients (4.6%) had a picture resembling retinitis pigmentosa with bone spicules and pigment clumps; 1/153 (0.7%) had significant retinal pigment epithelial atrophy in the perimacular area	Of the 112 patients who underwent Humphrey static perimetry, approximately half had mild to severe abnormalities. The frequency of visual field abnormalities increased with age in cystinosis patients	14/153 (9%) had macular pigmentary changes, 1/153 (0.5%) had retinal pigment epithelial atrophy in the perimacular area	NR	NR	NR	Submacular neovascular membrane: 1/208 (0.5%)	NR

KQ27

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Adherence	Quality of life	Adverse events	Obstacles/access to care
Iwata et al. 1998 {Iwata, 1998 #749}	RCT, 8-20 months, G1: cysteamine drops + oral cysteamine treatment G2: cysteamine eye drops with benzalkonium + oral cysteamine treatment, N=14	Adherence to eye drops Overall: 8 or more times a day: 8/14 (57.1%) 5-7 times a day: 2/14 (14.2%) 1-4 times a day: 1/14 (7.1%) discontinued: 1/14 (7.1%) NR: 2/14 (14.2%) G1: NR G2: NR	NR	Burning sensation in the eyes Overall: 2/28 (7.1%) G1: 1/14 (7.1%) G2: 1/14 (7.1%) Ametropic amblyopia Overall: 1/14 (7.1%) G1: NR G2: NR Vitreous hemorrhages Overall: 1/14 (7.1%) G1: NR G2: NR	NR
Labbe et al. 2014 {Labbe, 2014 #367}	Before-after study [§] , 4 years, G1: cysteamine hydrochloride 0.55% eye drops (including benzalkonium chloride solution), N=8 (16 eyes)	Mean compliance score until M18 above 95%. (daily reporting in diaries was difficult to maintain afterwards)	NR	SAE or AE related to eye drops: G1: 0/8 (0%) Patients with at least one AE (but related to underlying disease or unknown relationship): 7/8 (87.5%)	NR
Tsilou et al. 2003 {Tsilou, 2003 #671}	Before-after study ^{§§} , 6 months, G1: standard cysteamine formulation eye drops	Overall: Good to excellent: 18/19 (95%)	NR	Total eyes with at least one AE: G1: 4/20 (20%) G2: 6/15 (30%)	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Adherence	Quality of life	Adverse events	Obstacles/access to care
	G2: new formulation eye drops				

Abbreviations: AE, adverse event; NR, not reported; N, number; SAE, serious adverse event;

§ labeled as “open label, dose-response pilot study” by authors

§§ labeled as “RCT (in person comparison)” by authors

KQ28

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment	Crystal load	Reliability	Distribution of crystals	Repeatability	Cornea thinning	Photophobia
Labbe et al. 2009 {Labbe, 2009 #549}	Case series, NA (cross-sectional), G1: AS-OCT G2: slit lamp G3: IVCM, N=8 (16 eyes)	NR	NR	NR	NR	NR	CCT (μm), mean: G1: 543.47 ± 29.62 G2: NR G3: 531.87 ± 34.77 P = 0.07	NR
Liang et al. 2015 {Liang, 2015 #333}	Case series, NA (cross-sectional), G1: AS-OCT G2: slit lamp G3: IVCM G4: self-assessed photophobia, N=20 (40 eyes)	NR	NR	NR	NR	NR	Depth of crystal deposition in cornea: OCT-CysP, average: $49.56 \pm 27.31\%$ for a mean CCT of $558.63 \pm 48.83\mu\text{m}$. The OCT-CysP was correlated with the two evaluations of photophobia ($R^2=0.33$, $P=0.0001$ for the clinician-assessed evaluation and $R^2=0.49$, $P<0.0001$ for the self-assessed evaluation)	G1: OCT-CysP was correlated with the two evaluations of photophobia G2: clinician-assessed photophobia: 1.70 ± 1.41 G3: A correlation was observed between clinician- and self-assessed photophobia scores, and the density of crystal deposition evaluated with the IVCM-CysS

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment	Crystal load	Reliability	Distribution of crystals	Repeatability	Cornea thinning	Photophobia
								G4: self-assessed photophobia, mean $\pm$ SD: 2.10 ± 1.28 Mean assessments were correlated: $R^2 = 0.61$, $p < 0.0001$
Ozdemir et al. 2019 {Ozdemir, 2019 #201}	Case report, 1 year, G1: AS-OCT G2: IVCN, N=1 (2 eyes)	NR	NR	NR	NR	NR	G1: cystine crystals as hyperreflective dots in the anterior and mid-stroma with the depth of 415 μ m (CCT: 559 μ m) in the right eye and 238 μ m (CCT: 556 μ m) in the left eye. G2 (IVCM): Depth of crystal accumulation (DC) was 338 μ m (CCT: 551 μ m) in the right eye and 371 μ m (CCT: 554 μ m) in the left eye. Bilateral CDS was 2 in the subbasal nerve layer, 3 in the anterior stroma, 3 in the middle stroma, and 1 in the posterior stroma (total 9 points)	relieved during the treatment

Abbreviations: AS-OCT, anterior segment optical coherence tomography; CCT, central corneal thickness; IVCN, in vivo confocal microscopy; IVCN-CysS, crystal density score detected by IVCN; NR, not reported; N, number; OCT-CysP, percentage of the corneal thickness detected by OCT; R^2 regression coefficient; SD, standard deviation;

KQ31

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Resilience factors/protective factors of patients and caregivers	Adherence	Quality of life	Educational/vocational outcomes in adulthood, educational outcomes in childhood/adolescence	Psychosocial well-being	Incidence or severity of psychosocial disorders
Martin et al. 2019 {Martin, 2019 #4698}	Guideline, NA, NA, NA	NR	NR	We strongly recommend easy access to psychosocial support to improve Quality of life (QoL); Grade strength: B; Quality of evidence (average): 2++ 5 studies A multidisciplinary approach in treating EB improves QoL for	NR	We strongly recommend psychosocial support to improve well-being; Grade strength: C; Quality of evidence (average): 2+ 5 studies To promote self-efficacy and support around body image to aid psychological well-being • Having access to knowledge and resources about EB can help people have a greater role in managing their EB. This self-management can help improve well-	NR

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Resilience factors/protective factors of patients and caregivers	Adherence	Quality of life	Educational/vocational outcomes in adulthood, educational outcomes in childhood/adolescence	Psychosocial well-being	Incidence or severity of psychosocial disorders
				individuals with EB • Psychological support and close monitoring of EB improves QoL. • They facilitate participation in social activities. • Patients with all types of EB including EBS report a great impairment in QoL due to restrictions in physical and social activities. We strongly recommend access to psychosocial family support to improve the family QoL; Grade strength: B; Quality of evidence (average): 2+ 3 studies Early psychosocial support to improve QoL of the family unit for all subtypes EB and children with high infantile mortality: • As caregivers QoL may also be impacted. • Psychological support and close monitoring helps. • Support is essential for family of palliative patients with EB		being. • Improved self-efficacy and locus of control, as well as support around body-image could help to develop a more positive sense of well-being. For support during transition periods in life (school transitions, transition into adulthood) • Communication and education about EB to improve people's understanding. • Support from families, EB healthcare professionals and DEBRA. We strongly recommend psychosocial support to improve the family well-being Grade strength: C; Quality of evidence (average): 2-6 studies Support for the family to reduce emotional burden of caring for someone with EB and improve well-being for the family unit: • Home nursing can provide much needed relief and support for primary caregivers and could reduce the need for hospital admission. • Actively assist in seeking counselling before the family unit is irreparably destroyed. • Provide information about the nature, course and outcome of EB. • Provide training in the management of patient symptoms. • Access to Social media and face to face EB support groups might be beneficial for families. Promoting family well-being can help the family enhance their strong and positive influence for those living with EB • The way the family reacts to EB can be psychologically assimilated by the person	

Author, Year	Study design, Study duration, Intervention arms, Sample size	Resilience factors/protective factors of patients and caregivers	Adherence	Quality of life	Educational/vocational outcomes in adulthood, educational outcomes in childhood/adolescence	Psychosocial well-being	Incidence or severity of psychosocial disorders
						with EB, particularly children. • Acceptance of the EB by the family is important and can make it more bearable for the patient.	
Dawson et al. 2023 {Dawson, 2023 #4959}	Systematic Review, NA, G1: psychological intervention (self-management intervention comprising digital platform and behaviour change sessions; life coaching intervention; problem-solving intervention) G2: treatment as usual (which usually consists of an annual review or routine reviews (or combination of both) with a specialist CF multidisciplinary team), N=1642 (10 studies)	NR	% of prescribed inhaled therapies taken (mean, SD), follow-up 12 months, 1 study (n=588): G1: NR G2: NR MD (adjusted) 9.50 (95%CI 8.60 to 10.40), moderate COE (downgraded once due to indirectness. The evidence includes only adults with CF aged 16 years and older and was not designed to answer the specific question posed in this review.)	Treatment burden (Scale from: 0 to 100 -higher score indicates better QoL), (mean, SD), follow-up 12 months, 1 study (n=539): G1: NR G2: NR MD (adjusted) 3.90 (95%CI 1.20 to 6.60), low COE (downgraded once due to indirectness. The evidence includes only adults with CF aged 16 years and older and was not designed to answer the specific question posed in this review. Downgraded once due to unclear risk of detection bias, as outcome assessors were not blinded.)	NR	NR	Anxiety (scale from: 0 to 21, higher score indicates greater anxiety), (mean, SD), follow-up 12 months, 1 study (n=535): G1: NR G2: NR MD (adjusted) 0.30 (95%CI -0.40 to 1.00), low COE (Downgraded once due to indirectness. The evidence includes only adults with CF aged 16 years and older and was not designed to answer the specific question posed in this review. Downgraded once due to unclear risk of detection bias, as outcome assessors were not blinded.) Depression (scale from: 0 to 24, higher score indicates greater depression), (mean, SD), follow-up 12 months, 1 study (n=534): G1: NR G2: NR MD -0.10 (95%CI -0.80 to 0.60), low COE (downgraded once due to indirectness. The evidence includes only adults with CF aged 16 years and older and was not designed to answer the specific question posed in this review. Downgraded once due to unclear risk of detection bias, as outcome assessors were not blinded.) No evidence of treatment-related adverse events.

Abbreviations: CF, cystic fibrosis; CI, confidence interval; COE, certainty of evidence; EB, epidermolysis bullosa; SMD, standardized mean difference; MD, mean difference; NA, not applicable; NR not reported; N, number; QoL, quality of life;

19. Table 6: Subgruppenergebnisse für KQ4, KQ5, KQ16, KQ26, KQ28

Subgroup KQ4

Author, Year	Age	Age at start of treatment	Dosage per age and body weight/ dosage/ dosage regimes/ maximum dosage/ frequency of administration	Type of cystinosis	Pre-/post transplantation
Nesterova et al. 2015 {Nesterova, 2015 #341}	NR	NR	no correlation between age at ESRD and mean cysteamine dosage in mg/kg/day: $y = -0.0194x + 16.647$ ($R^2 = 0.0016$)	NR	NR
Greco et al. 2010 {Greco, 2010 #510}	NR	Factors associated with Stage 3 chronic renal failure Cysteamine: age started (years): HR 1.32 (95%CI 1.09 to 1.61) HtSDS < -2SD: Cysteamine: age started (years): OR 1.18 (95%CI 0.84 to 1.64)	Factors associated with Stage 3 chronic renal failure: Cysteamine: dose (mg/kg/day): HR 0.97 (95%CI 0.93 to 1.00) Cysteamine: dose (g/m ² /day): HR 0.19 (95%CI 0.04 to 0.89) HtSDS < -2SD Cysteamine (dose mg/Kg/day): OR 0.98 (95%CI 0.92 to 1.04) Cysteamine (dose: g/m ² /day): OR 0.71 (95% CI 0.07 to 6.89)	NR	NR
Vaisbich et al. 2010 {Vaisbich, 2010 #529}	NR	G2: start of cysteamine treatment under 2 years of age (n=20) G3: start of cysteamine treatment above 2 years of age (n=18) Hypothyroidism: G2: 2/20 (10%) G3: 11/18 (61.1%) Diabetes: G2: 1/20 (5%) G3: 0/18 (0%) Muscular involvement: G2: 0/20 (0%) G3: 0/18 (0%) Hepatic involvement: G2: 0/20 (0%) G3: 1/18 (5.5%) Swallowing problem: G2: 0/20 (0%) G3: 0/18 (0%)	NR	NR	NR

		Compromised central nervous system: G2: 0/20 (0%) G3: 5.5% (n=1/18) CKD stage: 1: G2: 15/20 (75%) G3: 3/18 (16.5%) 2-4: G2: 5/20 (20%) G3: 6/18 (33.5%) 5: G2: 1/20 (5%) G3: 9/18 (50%) Dialysis: G2: 0 G3: 5/18 (27.8%) Kidney transplantation: G2: 1/20 (5%) G3: 4/18 (22.2%) Growth (z-score), mean $\pm$ SD: Weight Baseline: G2: -4.35 ± 2.09 G3: NR Weight Final: G2: -2.78 ± 2.46 G3: NR Stature Baseline: G2: -3.93 ± 1.82 G3: -4.62 ± 1.57 Stature Final: G2: -3.64 ± 1.92 G3: -4.16 ± 1.37 Recombinant growth hormone: G2: 0/20 (0%) G3: 15/18 (83.3%)			
Gahl et al. 2007 {Gahl, 2007 #589}	Duration of cysteamine treatment: G1: <8 years G2: ≥ 8 years Mean $\pm$ SD Height, cm G1: 143.6 ± 11.2 G2: 154.7 ± 10.8	NR	NR	NR	NR

	Weight, kg G1: 45.3 ± 10.7 G2: 53.2 ± 10.4 Age at transplantation, y G1: 11.0 ± 3.2) G2: 14.8 ± 4.6) Complications* per patient, n G1: 4.0 ± 2.0 G2: 2.2 ± 2.2 Hypothyroidism G1: 53/61 (87%) G2: 22/39 (56%) Deaths G1: 30/61 (49%) G2: 3/39 (8%)				
Van't Hoff et al. 1995 {van't Hoff, 1995 #784}	NR	Patients who started cysteamine at less than 2 years of age (n=20): HtSDS, mean: Pre-treatment: -2.59 Post-treatment: -2.84 (P>0.20, 95%CI -0.89 to 0.30)	NR	NR	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease; HR, hazard ratio; HtSDS, height standard deviation score; NR, Not reported; N, number; OR, odds ratio; R², regression coefficient; SD, standard deviation;

* composite of hypothyroidism, pulmonary dysfunction, swallowing abnormalities, myopathy, retinopathy, vascular calcification, diabetes mellitus, and cerebral calcification

Subgroup KQ5

Author, Year	Age	Frequency of administration	Dietary recommendation for administering Cysteamine
Iyob-Tessema et al. 2021 {Iyob-Tessema, 2021 #50}	Difference in grip strength z-score, mean (95%CI): -0.006 (-0.01 to -0.001), p=0.02 (older age at treatment initiation associated with lower grip strength)	NR	NR

Abbreviations: CI, confidence interval; NR, Not reported;

Subgroup KQ16

Author, Year	Age at start of treatment
Veys et al. 2023 {Veys, 2023 #29}	Presymptomatic siblings: age: 0.95 months (IQR: 0.2; 1.4) ESRD: 0/9 (0%) age at ESRD: NA extra-renal complications: 1 (0; 2) Index counterparts: age: 22 months (IQR: 16; 28); p=0.004 ESRD: 2/7 (28.6%); p=0.47 age at ESRD: 13 ± 3 years; p=NA

	extra-renal complications: 2 (0.5; 2.5); p=0.25 Symptomatic siblings: age: 12 months (IQR: 8; 31 months) ESRD: 10/17 (58.8%) age at ESRD: 13 ± 3 years extra-renal complications: 2 (1; 4) Index counterparts: age: 41 months (IQR: 21; 75 months); p=0.0001 ESRD: 14/17 (82.4%); p=0.26 age at ESRD: 10 ± 3 years; p=0.002 extra-renal complications: 2 (1; 3); p=0.63

Abbreviations: ESKD, end-stage kidney disease; IQR, interquartile range; NA, not applicable;

Subgroup KQ26

Author, Year	Age
Tsilou et al. 2006 {Tsilou, 2006 #608}	Visual acuity Visual acuity decreased with age patients < 10 years: Mean ± standard error of the mean logMAR visual acuity was 0.17± 0.043 (Snellen equivalent, 20/32+1); 10-19 years: 0.07± 0.024 (Snellen equivalent, 20/25+1); 20-29 years: 0.16 ± 0.032 (Snellen equivalent of 20/32+2); 30 y and older: 0.38 ± 0.054 (Snellen equivalent of 20/50+1) Visual fields The frequency of visual field abnormalities increased with age in cystinosis patients Age retinal changes The mean standard error of the mean age of patients without retinal crystals was 15.6 ± 0.6 years, whereas the mean age of patients with retinal crystals was 27.6 ± 1.4 years (P<0.001). ERG findings ERG was performed in 31 patients aged 15 to 40 years. The mean age of the 15 patients with a normal ERG was 23.5 years, whereas the mean age of the 16 patients with abnormal ERG results was 27.0 years.

Abbreviations: ERG, electroretinography;

Subgroup KQ28

Author, Year	Age
Labbe et al. 2009 {Labbe, 2009 #549}	Photophobia Photophobia scores were moderately associated with the patient's age (clinician-assessed score: R²=0.18 and P = 0.006; self-assessed score: R²= 0.30 and P = 0.0003). Photophobia intraleukocyte cystine concentration There was no correlation between ICC and photophobia scores (clinician assessed score: R²=0.02, P = 0.42; self-assessed score: Fig. 1D, R²=0.03, P=0.25). Photophobia and renal transplantation A medical history of renal transplantation was also correlated with the self-assessed photophobia score (R²=0.32, P=0.04).

20. Summary of Findings Tabellen

Authors: Cochrane Austria

KQ1: What is the diagnostic accuracy of elevated cystine detection in pure granulocytes compared to elevated cystine detection in mixed leukocytes to diagnose cystinosis in infants, children, adolescents, and adults?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Sensitivity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Specificity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Positive predictive value № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Negative predictive value № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Diagnostic odds ratio № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Area under curve № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Receiver operating characteristics № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ2: What is the effectiveness and safety of newborn screening for cystinosis compared to no screening or targeted screening of index cases on health outcomes?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Age at start of treatment № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Glomerular and tubular function (surrogate) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Clinical progression № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Survival № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Start of intensified nutrition № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviation: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ3: What is the diagnostic accuracy of glycosuria test compared to genetic testing in diagnosing infants up to 3 months with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Sensitivity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Specificity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Positive predictive value № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Negative predictive value № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Diagnostic odds ratio № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Area under curve № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Receiver operating characteristics № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ4: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care in patients with confirmed cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Survival № of participants: 184 (3 observational studies) {Brodin-Sartorius, 2012 #456; Gahl, 1987 #933; Spicer, 2015 #345}	Patients treated with cysteamine had better survival during follow-up: 38/40 (95.0%) vs. without cysteamine: 4/11 (36.4%), $p < 0.001$ for difference in one study (Brodin-Sartorius et al. 2012). Two other studies showed similar survival between treated and untreated patients: 15/17 (88.2%) vs. without cysteamine 16/19 (84.2%), $p = 0.9$ (survival analysis, 10 years after kidney transplantation) (Spicer et al. 2015) and 92/93 (98.9%) vs. 51/55 (92.7%) (up to 73 months) (Gahl et al. 1987).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care on survival in patients with confirmed cystinosis.
Renal involvement № of participants: 337 (4 observational studies) {Spicer, 2015 #345; Nesterova, 2015 #341; Brodin-Sartorius, 2012 #456; Markello, 1993 #818}	Patients with cysteamine had better 10-year survival of first graft than those without cysteamine: Kaplan Meyer estimates: NR (86%) vs. NR (62%), $p = 0.09$ (Spicer et al. 2015). They reached ESRD at older age than those without cysteamine (mean $\pm$ SEM/SD): 15.4 $\pm$ 0.7 vs. 10.3 $\pm$ 0.3, $y = 0.30x + 8.82$ ($R^2 = 0.61$) and 13.4 $\pm$ 4.8 vs. 9.5 $\pm$ 2.0, $p < 0.001$ (Nesterova et al. 2015; Brodin-Sartorius et al. 2012). The predicted age of renal failure was higher in those receiving treatment than those without, years: 74 (95%CI 41 to 243) vs. 10 (95%CI 8 to 12) (Markello et al. 1993). ^c				⊕○○○ Very low ^{a,d}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care on renal involvement in patients with confirmed cystinosis.
Quality of life (general discomfort, pain) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Extra-renal involvement № of participants: 78 (1 observational study) {Brodin-Sartorius, 2012 #456}	Patients with cysteamine were on average (mean $\pm$ SD, years) older at diagnosis of hypothyroidism (13.5 $\pm$ 4.7 vs. 11.7 $\pm$ 5.9, $p = 0.010$) and diabetes (17.6 $\pm$ 6.1 vs. 14.4 $\pm$ 5.3, $p = n.s.$) but younger at diagnosis of neuromuscular disorders than those without cysteamine (17.8 $\pm$ 5.2 vs. 21.9 $\pm$ 5.5, $p = 0.012$) (Brodin-Sartorius et al. 2012). ^e				⊕○○○ Very low ^{f,g}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care on extra-renal involvement in patients with confirmed cystinosis.
Cystine level (surrogate outcome) № of participants: 44 (1 observational study) {Markello, 1993 #818}	Patients with cysteamine had lower levels of cystine than those without cysteamine (mean $\pm$ SD nmol/1/2 cystine/mg of protein): 1.1 $\pm$ 0.7 vs. 8.8 $\pm$ 5.5, $p = 0.001$ (Markello et al. 1993). ^h				⊕○○○ Very low ^{i,j}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care on cystine level (surrogate outcome) in patients with confirmed cystinosis.
Growth № of participants: 148 (1 observational study) {Gahl, 1987 #933}	Cysteamine treated patients increased in height by +0.24 SD of the normal mean the normal mean, whereas controls decreased on average by -0.59 SD of the normal mean. During the first year of treatment, the mean height increase ($\pm$ SEM) was 73.5 $\pm$ 3.4 percent of the normal, as compared with 59.2 $\pm$ 3.7 in untreated patients (Gahl et al. 1987). ^k				⊕○○○ Very low ^l	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care on growth in patients with confirmed cystinosis.
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

KQ4: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine therapy compared to no therapy/usual care in patients with confirmed cystinosis?

Outcome Ne of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviation: CI: Confidence Interval; ESRD: End Stage Renal Disease, Ne: Number, NR: Not reported, n.s.: not significant, SD: Standard Deviation, SEM: Standard Error of the Mean, vs: versus

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- We used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. All studies have bias due to possible confounding, bias due to the participant selection, and bias due to missing data. We downgraded 3 steps because of additional risk of bias.
- Few events; downgraded 1 step for imprecision.
- A cross-sectional study by Hamed et al. 2022 {Hamed, 2022 #1452} showed no difference in CKD stage 5 (1/5 (20%) vs. 5/10 (50%), $p=0.170$) and need of renal replacement therapy (3/5 (60%) vs. 5/10 (50%), $p=0.221$) between the cysteamine compliant and cysteamine non-compliant patients.
- Large variation; downgraded 2 steps for imprecision.
- A cross-sectional study showed a positive association between swallowing severity score (slope 0.04 units/years, $p<0.0001$) or oral muscle composite score (slope 0.04 units/years, $p=0.0002$) and years without oral cysteamine therapy, but the difference disappeared when age was used as covariate (Sonies et al. 2005) {Sonies, 2005 #631}.
- We use the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The study has bias due to possible confounding and bias due to missing data. We downgraded 2 steps. No further downgrading was considered necessary.
- Small sample size; downgraded 2 steps for imprecision.
- Results of three before-after studies showed higher levels of cystine before receiving cysteamine (mean $\pm$ SD nmol/1/2 cystine/mg of protein): 2.95 ± 1.84 vs. 1.67 ± 0.99 ; $6.98 \pm \text{NR}$ vs. $4.79 \pm \text{NR}$; 9.3 ± 1.0 vs. 1.7 ± 0.2 ; (Vaisbich et al. 2010 {Vaisbich, 2010 #529}; Van't Hoff et al. 1995 {van't Hoff, 1995 #784}; Gahl et al. 1987 {Gahl, 1987 #933})
- We use the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Intervention (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The study has bias due to possible confounding and bias due to missing data. We downgraded 3 levels because of additional risk of bias.
- Small sample size; downgraded 1 step for imprecision.
- Results of a before-after study show no difference in Median Height Standard Deviation Score (HtSDS) pre-treatment: -3.26 and post-treatment: -3.25 ($p>0.20$, 95%CI -0.40 to +0.41) (Van't Hoff et al. 1995 {van't Hoff, 1995 #784}). A cross-sectional study found no significant relation between cysteamine compliance and weight or height affection: $p=0.37$ and 0.129 (no data) (Hamed et al. 2022 {Hamed, 2022 #1452}).

References

KQ5: What is the effectiveness and safety of delayed -release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy in patients with confirmed cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Treatment adherence № of participants: 21 (1 observational study) {Gaillard, 2021 #136}	Patients with delayed -release cysteamine had a better daily treatment adherence score (median, range: 1.8 (0.1-2) vs. 0.5 (0.3 -1)), more percentage days at good adherence level (median % of days, range: 88 (1-99) vs. 2 (0-22)) and partial or good adherence level (median % of days, range: 91 (5-99) vs. 43 (27-78)) and more hours of daily exposition to treatment (median, range: 22.8 (6.1-23.9) vs. 14.9 (9.2-20.5)) than those with immediate-release cysteamine (Gaillard et al. 2021).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of delayed -release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy on treatment adherence in patients with confirmed cystinosis.
Quality of life (general discomfort, pain, family quality of life, night sleep) № of participants: 40 (1 observational study) {Langman, 2014 #360}	Patients showed a change (intercept) in PedsQL as they switched from immediate-release cysteamine to delayed-release cysteamine in social function (11.23, p=0.049), school function (14.27, p=0.004), and total function (5.99, p=0.048) but not physical function (6.62, p=0.160) and emotional function (6.62, p=0.136). There were no changes (slope) in PedsQL from baseline to after 2 years of delayed-release cysteamine (total: 0.302, p=0.054; physical: 0.019, p=0.890; emotional: 0.492, p=0.201; social: 0.126, p=0.598; school: 0.184, p=0.072) (Langman et al. 2014).				⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of delayed -release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy on quality of life in patients with confirmed cystinosis.
Cystine level (surrogate outcome) № of participants: 43 (1 RCT) {Langman, 2012 #443}	Cystine level in nmol 1/2 cystine/mg protein (least-squares mean ± SEM) With delayed-release cysteamine: 0.70 ± 0.19 With immediate-release cysteamine: 0.97 ± 0.19 Mean difference: -0.27 ± 0.36 (95.8% CI -0.63 to 0.09), p<0.001 0.3 noninferiority margin defined a priori (Langman et al. 2012) ^d				⊕⊕○○ Low ^e	The evidence suggests that delayed-release cysteamine therapy results in little to no difference compared to immediate-release cysteamine therapy in cystine level (surrogate outcome) in patients with confirmed cystinosis.
Survival № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: 43 (1 RCT) {Langman, 2012 #443}	Total adverse events: With delayed-release cysteamine: 75/43 With immediate-release cysteamine: 26/43 (Langman et al. 2012) ^f				⊕⊕○○ Low ^e	The evidence suggests delayed-release cysteamine therapy results in a slight increase in adverse events compared to immediate-release cysteamine therapy in patients with confirmed cystinosis.
Renal involvement № of participants: 67 (3 observational studies) {Langman, 2014 #360; Ahlenstiel-Grunow, 2017 #263; Vaisbich, 2022 #43}	The eGFR (ml/min per 1.73 m ²) was similar before switching to delayed-release cysteamine and after in two studies (mean ± SD: 63 ± 25 vs. 57 ± 25, p=0.32 (Langman et al. 2014); median (range): 67 (26-90) vs. 67 (21-91), p=1 (Ahlenstiel-Grunow et al. 2017). In untreated patients, the eGFR (mean ± SD) increased from 55.93 ± 22.43 to 63.79 ± 21.44, p=NR after treatment with delayed-release cysteamine (Vaisbich et al. 2022).				⊕○○○ Very low ^{c,g}	The evidence is very uncertain about the effect of delayed -release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy on renal involvement in patients with confirmed cystinosis.

Extra-renal involvement Nº of participants: 55 (2 observational studies) {Vaisbich, 2022 #43; Langman, 2014 #360}	Height z-score was similar before and after switching to delayed-release cysteamine (Mean $\pm$ SD): -1.15 ± -0.93 vs. -1.21 ± -0.96, $p=0.46$ (Langman et al. 2014). In untreated patients, height z-score (-3.2 ± 1.6 vs. 0.1 ± 2.0, $p=NR$) and weight z-score (-4.0 ± 2.1 vs. -1.10 ± 1.8, $p=NR$) improved after treatment with delayed-release cysteamine. Body surface area z-score (-1.8 ± 1.1 vs. -1.3 ± 1.1, $p=NR$) and body mass index z-score (-1.0 ± 1.1 vs. -1.2 ± 1.3, $p=NR$) remained similar (Vaisbich et al. 2022).^h	⊕○○○ Very low^{c,g}	The evidence is very uncertain about the effect of delayed-release cysteamine therapy compared to immediate-release cysteamine therapy on extra-renal involvement in patients with confirmed cystinosis.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviation: CI: confidence interval; eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, MD: Mean Difference, Nº: Number, PedsQL: Pediatric Quality of Life, QoL: Quality of Life, RCT: Randomized Controlled Trial, NR: Not reported, SD: Standard Deviation, SEM: Standard Error of the Mean, SR: Systematic Review, vs: versus

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We use the Risk Of Bias In Non-randomized Studies - Of Intervention (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The study has bias due to possible confounding, bias in classification of interventions, bias due to deviations from intended interventions, and bias due to missing data. We downgraded 3 steps because of additional risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

c. We used the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool to assess risk of bias in the before–after studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for high risk of bias.

d. The results of 2 before–after studies showed no change in cystine levels (nmol ½ cystine/mg protein) before and after switching to delayed-release cysteamine (median, range): 1 (0.2–5.7) vs. 1 (0–2.5), $p=0.64$ (Ahlenstiel-Grunow et al. 2017) [4] or higher cystine levels (mean $\pm$ SD: 3.2 ± 3.0 vs. 0.8 ± 0.8) before treatment with delayed-release cysteamine in untreated populations (Vaisbich et al. 2022) [5].

e. Very small sample size; downgraded 2 steps for imprecision.

f. Patients showed similar proportions of adverse events before switching to delayed-release cysteamine and after in one study (5/11 (45.5%) vs. 7/12 (58.3%), $p=NR$) (Ahlenstiel-Grunow et al. 2017) {Ahlenstiel-Grunow, 2017 #263}. One study showed higher proportions of GI side effects after ingestion of immediate-release cysteamine (15/17; 88.2%) compared to delayed-release cysteamine (6/17; 35.3%) (Van Stein et al. 2021) {van Stein, 2021 #110}. Another study found adverse events in all participants after treatment with delayed-release cysteamine, severe events were gastroenteritis (5/15 (33.3%)), dehydration (4/15 (26.7%)), vomiting (4/15 (26.7%)), electrolyte imbalance (2/15 (13.3%)), and gastrostomy (2/15 (13.3%)) (Vaisbich et al. 2022) {Vaisbich, 2022 #43}.

g. Large variation and very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

h. One cross-sectional study found no difference in mean grip strength between patients treated with delayed-release cysteamine and immediate-release cysteamine (mean z-score -0.38 , 95%CI -0.88 to 0.11 , $p=0.13$) (Iyob-Tessema et al. 2021) {Iyob-Tessema, 2021 #50}. Another cross-sectional study reported similar proportions of any bone symptoms in both treatment groups (5/10 (50%) vs. 3/7 (43%), $p=n.s.$) (Quinaux et al. 2021) {Quinaux, 2021 #109}.

References

KQ6: What is the effectiveness and safety of electrolytes vs no intervention on consequences of FANCONI-Syndrome in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Rickets (clinical and biochemical markers) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Serum levels of electrolytes (surrogate) № of participants: 6 (1 observational study) {Hohenfellner, 2022 #68}	2 out of 6 patients received oral electrolyte supplementation. Serum electrolyte levels of all patients were within the normal range: potassium (mmol/l): 3.5 to 4.4 bei Po; bicarbonate (mmol/l): 21 to 24.2; phosphate (mmol/l): 0.74 to 1.64; calcium (mmol/l): 2.26 to 2.46 (Hohenfellner et al. 2022).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of electrolytes compared to no intervention on serum levels of electrolytes (consequences of FANCONI-Syndrome) in patients with confirmed cystinosis.
Dehydration episodes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: 5 (1 observational study) {Hohenfellner, 2022 #68}	1 out of 5 patients received oral electrolyte supplementation. Anthropometric scores of all patients were within the normal range: height (percentile) range 27 to 90; weight (percentile) range 14 to 88; weight (kg) range 15.1 to 62.7 (Hohenfellner et al. 2022).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of electrolytes compared to no intervention on growth (consequences of FANCONI-Syndrome) in patients with confirmed cystinosis.
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Neurologic development and milestones № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.
- b. Very small sample; downgraded 3 steps for imprecision.

References

QK7: What is the effectiveness and safety of alkali deficiency vs no intervention on consequences of FANCONI-Syndrome in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Rickets (clinical and biochemical markers) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Bicarbonate № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Serum levels of electrolytes (surrogate) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Neurologic development and milestones № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events (e.g. nephrocalcinosis, urolithiasis) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, e.g.: for example, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ8: What is the effectiveness and safety of Vitamin D vs no intervention on consequences of FANCONI-syndrome in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Rickets (clinical and biochemical markers) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Phosphate № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Neurologic development and milestones № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Disease progression № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events (e.g. nephrocalcinosis, urolithiasis) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ9: What is the effectiveness and safety of indomethacine therapy vs no indomethacine therapy on consequences of Fanconi syndrome in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Dehydration episodes/polyuria № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Serum levels of electrolytes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: 23 (1 observational study) {Greco, 2010 #510}	Indomethacin use was not associated with the likelihood of having a HtSDS (height standard deviation scores) below -2 SD (HR=0.30, 95% CI 0.05 to 1.94, p=0.20) (Greco et al. 2010).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of indomethacine therapy compared to no indomethacine therapy on growth in patients with cystinosis and polyuria and hypokalemia.
Rickets (clinical and biochemical markers) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Bicarbonate № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Disease progression (deterioration of kidney function) № of participants: 383 (2 observational studies) {Greco, 2010 #510; Emma, 2021 #118}	Indomethacin use was not associated with risk of stage III chronic renal failure (HR=1.10, 95% CI 0.35 to 3.36, p=0.87) (Greco et al. 2010) or risk of CKD stage 5 in children with cysteamine treatment before the age of 8 years (HR=0.95, 95% CI 0.68 to 1.34, p=0.78) (Emma et al. 2021).				⊕○○○ Very low ^{c,d}	The evidence is very uncertain about the effect of indomethacine therapy compared to no indomethacine therapy on disease progression (deterioration of kidney function) in patients with cystinosis and polyuria and hypokalemia.
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CKD: Chronic Kidney Disease, CI: Confidence Interval, e.g.: for example, HR: Hazard Ratio, №: Number, SD: Standard Deviation

KQ9: What is the effectiveness and safety of indomethacine therapy vs no indomethacine therapy on consequences of Fanconi syndrome in patients with cystinosis?

Outcome N _e of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The study has bias due to possible confounding, and bias due to the participant selection. We downgraded 2 steps for risk of bias. No further downgrading was considered necessary.

b. Very small sample size and wide CI; downgraded 3 steps for imprecision.

c. We used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The studies have bias due to possible confounding, bias due to the participant selection, bias in classification of interventions, and bias due to missing data. We downgraded 2 steps for risk of bias. No further downgrading was considered necessary.

d. CI includes appreciable benefit or harm; downgraded 1 step for imprecision.

References

Authors: Cochrane Austria

KQ10: What is the effectiveness and safety of thiazide therapy plus bicarbonate/citrate compared with bicarbonate/citrate for treating metabolic acidosis in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Severity of acidosis № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 5% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Authors: Cochrane Austria

KQ11: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (Angiotensin Converting Enzyme [ACE]-inhibitor/Angiotensin receptor blockers [ARB]) in patients with cystinosis compared to no intervention in terms of renal function?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Adverse events № of participants: 5 (1 observational study) {Levtchenko, 2003 #656}	2 out of 5 patients (40%) treated with the ACE inhibitor experienced hypotension (fatigue and dizziness) (Levtchenko et al. 2003).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of RAAS blockade (ACE inhibitor/ARB) compared to no intervention on adverse events in patients with cystinosis.
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Albuminuria № of participants: 5 (1 observational study) {Levtchenko, 2003 #656}	The mean reduction of albuminuria was 43% (range 4-72%). Albuminuria diminished in all 5 patients (Levtchenko et al 2003).				⊕○○○ Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of RAAS blockade (ACE inhibitor/ARB) compared to no intervention on albuminuria in patients with cystinosis.
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: ACE: Angiotensin Converting Enzyme, ARB: Angiotensin Receptor Blockers CI: Confidence Interval, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, №: Number, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for risk of bias.

b. Very few events and very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

c. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

References

KQ12: What is the effectiveness and safety of RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) combined with indomethacine (other prostaglandin inhibitors) in patients with cystinosis compared to no intervention, RAAS blockade (ACE-inhibitor therapy/ARB) alone or indomethacine alone in terms of renal function?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Estimated glomerular filtration rate (eGFR) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Albuminuria № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: ACE: Angiotensin Converting Enzyme, ARB: Angiotensin Receptor Blockers CI: Confidence Interval, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, №: Number, RAAS: Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ13: What is the effectiveness and safety of surgical/pharmacological nephrectomy vs. no nephrectomy in patients with cystinosis undergoing kidney transplantation?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Persistence of FANCONI-syndrome № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Transplant function № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Incidence of bone diseases № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Survival № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Dialysis incidence № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number, vs: versus

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Authors: Cochrane Austria

KQ14: What is the effectiveness and safety of phosphate and treatment with active vitamin D compared to phosphate alone in patients with cystinosis and Fanconi-syndrome on risk of hyperparathyroidism and persistent rickets/osteomalacia?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Bone deformity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Rate and severity of rickets/osteomalacia № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Rate of fractures № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Plasma calcium № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Alkaline phosphatase levels № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, № = Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Authors: Cochrane Austria

KQ15: What is the effectiveness and safety of calcium supplementation compared to no calcium in patients with Fanconi-Syndrome on risk of hyperparathyroidism, and persistent rickets/osteomalacia?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Rate of fractures № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Rate and severity of rickets/osteomalacia № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Plasma calcium № of participants: 11 (1 observational study) {Clarke, 1995 #5973}	Mean Calcium serum level before and after treatment with calcium, phosphate and various types and dosages of vitamin D replacement (nmol/l, SEM): 2.33 (0.04) vs. 2.20 (0.03) (Clarke et al. 1995).				⊕○○○ Very low _{a,b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of calcium supplementation compared to no calcium on plasma calcium in patients with Fanconi-Syndrome.
Radiologic evidence of active rickets № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Bone deformity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Growth impairment № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number, SEM: Standard Error of the Mean, vs: versus

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- a. Before-after studies are inherently at higher risk of bias than designs with comparators and using concurrent controls. We downgraded 2 steps.
- b. The intervention included phosphate and Vitamin in addition to Calcium; downgraded 2 steps for indirectness.
- c. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

References

KQ16: Does early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment affect growth impairment and risk of neurological symptoms in infants, children, and adolescents with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens
			Difference		
Renal function (CKD stage) № of participants: 219 (6 observational studies) {Vaisbich, 2010 #529; O'Connell, 2022 #40; Emma, 2021 #118; Brodin-Sartorius, 2012 #456; Veys, 2023 #29; Niesl, 2022 #69}	Patients diagnosed >18 months of age had a better median renal survival than patients <18 months of age: 21 years (95% CI 16 to NR) vs. 13 years (95% CI 10 to NR), $p=0.033$ (O'Connell et al. 2022). Age at start of treatment was associated with risk of CKD Stage 5 (HR=1.24, 95% CI 1.09 to 1.42) (Emma et al. 2021), and the proportion of patients with CKD stage 5 was lower among patients who had started treatment earlier: 1/20 (5.0%) vs. 9/18 (50.0%) (Vaisbich et al. 2010). Other studies showed lower proportions of ESRD in patients who had started treatment earlier: 32/40 (80%) vs. 8/8 (100%) (Brodin-Sartorius et al. 2012) and 0/16 (0%) vs. 18/36 (50%), $p=0.002$ (Veys et al. 2023). The proportion of patients requiring kidney transplantation was lower among those who started treatment earlier: 1/20 (5.0%) vs. 4/18 (22.2%) (Vaisbich et al. 2010) and 0/6 (0%) vs. 11/46 (23.9%) (Niesl et al. 2022). eGFR (ml/min/1.73 m ²) was higher in patients who had started treatment earlier: mean rank 23.54 vs. 9.35, $p=0.0001$ (Ahmad et al. 2020) and mean (SD) 123 (32.0) vs. 88.8 (35.0) (Niesl et al. 2022).			 Low ^a	The evidence suggests early cysteamine treatment results in an increase in renal function compared to late cysteamine treatment in infants, children, adolescents with cystinosis.
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Growth № of participants: 139 (2 observational studies) {Kimonis, 1995 #794; Vaisbich, 2010 #529}	Patients who started treatment early had better mean height z scores $\pm$ SEM/SD than those receiving treatment at a later age: -2.17 ± 0.39 vs. -4.07 ± 0.39 , $p=0.001$ (age-adjusted) (Kimonis et al. 1995) and -3.64 ± 1.92 vs. -4.16 ± 1.37 (Vaisbich et al. 2010).			 Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment on growth in infants, children, adolescents with cystinosis.
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Intellectual function assessed with: Wechsler Intelligence Scale № of participants: 46 (1 observational study) {Viltz, 2013 #389}	Patients who were treated early showed no difference in intellectual function (full scale IQ) to patients treated later (mean $\pm$ SD): 94.0 ± 12.5 vs. 83.0 ± 15.1 , $p=0.13$ (Viltz et al. 2013).			 Very low ^{d,e}	The evidence is very uncertain about the effect of early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment on intellectual function in infants, children, adolescents with cystinosis.

Risk of visual spatial problems assessed with: Woodcock-Johnson Psychoeducational Battery Nº of participants: 46 (1 observational study) {Viltz, 2013 #389}	Patients who were treated early scored higher on a test of visual spatial skills than patients treated later (mean $\pm$ SD): 104.5 $\pm$ 12.0 vs. 92.7 $\pm$ 22.6, p= 0.038 (Viltz et al. 2013).	⊕○○○ Very low^{d,e} The evidence is very uncertain about the effect of early cysteamine treatment compared to late cysteamine treatment on risk of visual spatial problems in infants, children, adolescents with cystinosis.
Motor coordination Nº of participants: (0 studies)	No evidence	-

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, CKD: Chronic Kidney Disease, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ESRD: End Stage Renal Disease, HR: Hazard Ratio, IQ: intelligence Quotient, Nº = Number, NR: Not reported, SD: Standard Deviation, SEM: Standard Error of the Mean, vs: versus

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. All studies have bias due to possible confounding, bias due to the participant selection, and bias due to missing data. We downgraded 2 steps. No further downgrading was considered necessary.

b. We used the Risk Of Bias In Non-randomized Studies – Of Interventions (ROBINS-I) to rate the risk of bias of the non-randomized studies. The studies have bias due to possible confounding, bias due to the participant selection, and bias due to missing data. We downgraded 3 steps because of additional risk of bias.

c. Large variation; downgraded 1 step for imprecision.

d. We used the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool to assess risk of bias in the before–after studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for high risk of bias.

e. Very small sample size; downgraded 2 steps for imprecision.

References

KQ17: What is the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy compared to no testosterone replacement therapy on health outcomes in adolescent and adult males with endocrine deficits (i.e. hypogonadism) and low testosterone levels?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Mood (depression) № of participants: 1179 (2 RCTs included in this SR) {Ponce, 2018 #5061}	-	-	-	SMD 0.08 SD higher (0.03 lower to 0.2 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}	Testosterone replacement therapy probably results in a slight improvement of mood compared to no testosterone replacement therapy in adolescents and adult males with endocrine deficits and low testosterone levels.
Well-being № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Muscle strength № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Libido № of participants: 1383 (3 RCTs included in this SR) {Ponce, 2018 #5061}	-	-	-	SMD 0.17 SD higher (0.01 higher to 0.34 higher)	⊕⊕⊕⊕ High ^b	Testosterone replacement therapy results in a slight increase of libido compared to no testosterone replacement therapy in adolescents and adult males with endocrine deficits and low testosterone levels.
Erectile function № of participants: 1344 (4 RCTs included in this SR) {Ponce, 2018 #5061}	-	-	-	SMD 0.16 SD higher (0.06 higher to 0.27 higher)	⊕⊕⊕⊕ High ^b	Testosterone replacement therapy results in a slight increase of erectile function compared to no testosterone replacement therapy in adolescents and adult males with endocrine deficits and low testosterone levels.
Sexual competence № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

KQ17: What is the effectiveness and safety of testosterone replacement therapy compared to no testosterone replacement therapy on health outcomes in adolescent and adult males with endocrine deficits (i.e. hypogonadism) and low testosterone levels?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Adverse events assessed with: lower urinary tract symptoms score № of participants: 866 (2 RCTs included in this SR) {Ponce, 2018 #5061}	-			MD 0.38 higher (0.67 lower to 1.43 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{a,b}	Testosterone replacement therapy probably results in an increase of adverse events compared to no testosterone replacement therapy in adolescents and adult males with endocrine deficits and low testosterone levels.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval; i.e.: that is, MD: Mean Difference; №: Number, RCTs: Randomized Controlled Trials, SD: Standard Deviation, SMD: Standardized Mean Difference, SR: Systematic Review

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. GRADE assessment of the systematic review by Ponce et al. 2018. {Ponce, 2018 #5061}

b. GRADE assessment of the systematic review by Ponce et al. 2018 but downgraded for indirectness. {Ponce, 2018 #5061}

References

KQ18: Does cystinosis with CKD compared to CKD and no cystinosis affect maternal and child health in pregnant women?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Progression of cystinosis and CKD № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Pregnancy and birth complications (miscarriage, gestational diabetes, preeclampsia, cesarean section, ...) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Fetotoxicity (e.g., malformations) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Pregnancy success rate № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Child development № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Prematurity № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Neonatal death № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

***The risk in the intervention group** (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval; CKD: Chronic Kidney Disease, e.g.: for example, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ19: Does cysteamine therapy in pregnancy compared to no cysteamine therapy affect maternal and child health in women with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Progression of cystinosis and CKD № of participants: 16 (4 observational studies) {Blakey, 2019 #266; Chan, 2022 #36; Kuczborska, 2019 #195; Servais, 2020 #174}	One patient showed stable graft function during pregnancy and no evidence of deterioration in renal function or cystinosis progression postnatally (serum creatinine <100 µmol/l). Another patient showed worsening renal function during pregnancy (up to serum creatinine 260 µmol/l) but comparable renal function to pregnancy levels at 6 months postpartum (Blakey et al. 2019). One patient showed increased eGFR during pregnancy (115 to 120 ml/min/1.73 m ²) but stabilized postnatally (<80 ml/min/1.73 m ²) (Chan et al. 2022). One patient had normal renal parameters during pregnancy (Kuczborska et al. 2019). Median eGFR of 12 patients was 43.0 ml/min (11.6–114.0) postnatally, corresponding to a 5.3 ml/min median eGFR decrease. 1 of them reached end-stage renal disease and started haemodialysis 6 months after delivery; 3 patients had a significant increase of serum creatinine by 20.3%, 32.3%, and 92.2% and decrease of eGFR of 8, 20, and 53 ml/min/1.73 m ² postnatally (Servais et al. 2022).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on progression of cystinosis and chronic kidney disease in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.
Fetotoxicity (e.g., malformations) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Child development № of participants: 16 (4 observational studies) {Chan, 2022 #36; Servais, 2022 #71; Haase, 2006 #602; Reiss, 1988 #906}	All children (n=16) were healthy and developing well at last follow up (18 months, Chan et al. 2022; median age up to 3.9 years (0.5–35), Servais et al. 2022; 5 years and 3 months, Haase et al. 1995; 11 1/2 months, Reiss et al. 1988).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on child development in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.
Stillbirth № of participants: 20 (8 observational studies) {Chan, 2022 #36; Haase, 2006 #602; Reiss, 1988 #906; Robertson, 2022 #37; Servais, 2022 #71; Blakey, 2019 #266; Ramappa, 2010 #522; Kuczborska, 2019 #195}	19 women had no stillbirth (Chan et al. 2022, Haase et al. 2006, Kuczborska et al. 2019, Reiss et al. 1988, Robertson et al. 2022; Servais et al. 2022, Blakey et al. 2019). 1 women experienced stillbirth at 25 weeks (Ramappa et al. 2010).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on stillbirth in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.

Pregnancy and birth complications (gestational diabetes, preeclampsia, caesarean section, ...) Nº of participants: 20 (8 observational studies) {Chan, 2022 #36; Haase, 2006 #602; Reiss, 1988 #906; Robertson, 2022 #37; Servais, 2022 #71; Blakey, 2019 #266; Ramappa, 2010 #522; Kuczborska, 2019 #195}	Out of 25 pregnancies, there were 7 early miscarriages, 2 ectopic pregnancies, and 1 preterm birth with neonatal death at 24 weeks (Blakey et al. 2019, Servais et al. 2022). A caesarean section was performed in 20 pregnancies, 15 due to prematurity and/or preeclampsia (Servais et al. 2022, Kuczborska et al. 2019), fetal distress, maternal respiratory compromise & pre-eclampsia (Blakey et al. 2019), 5 caesarean sections were planned or ≥36 weeks (Blakey et al. 2019, Reiss et al. 1988, Robertson et al. 2022). 2 pregnancies resulted in preterm vaginal labour due to spontaneous preterm rupture of membranes (Chan et al. 2022) or cervix insufficiency (Haase et al. 1995). Recurrent urinary tract infections occurred in 2 pregnancies (Chan et al. 2022, Kuczborska et al. 2019), acute cardiac failure leading to stillbirth in 1 pregnancy (Ramappa et al. 2010), mild pre-eclampsia, possible Streptococcus B amnionitis, cephalopelvic disproportion in 1 pregnancy (Reiss et al. 1988), severe back pain, in 1 pregnancy (Robertson et al. 2022), pre-eclampsia in 16 pregnancies (Servais et al. 2022, Kuczborska et al. 2019, Blakey et al. 2019, Reiss et al. 1988), and gestational diabetes in 2 pregnancies (Servais et al. 2022).	⊕○○○ Very low^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on pregnancy and birth complications in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.
Child ICU admission Nº of participants: 21 (7 observational studies) {Chan, 2022 #36; Haase, 2006 #602; Reiss, 1988 #906; Robertson, 2022 #37; Servais, 2022 #71; Blakey, 2019 #266; #522; Kuczborska, 2019 #195}	9 out of 21 children were admitted to ICU (Chan et al. 2022, Haase et al. 2006, Kuczborska et al. 2019, Reiss et al. 1988, Robertson et al. 2022; Servais et al. 2022, Blakey et al. 2019).	⊕○○○ Very low^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on child intensive care unit admission in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.
SGA (small for gestational age) Nº of participants: 21 (7 observational studies) {Chan, 2022 #36; Haase, 2006 #602; Reiss, 1988 #906; Robertson, 2022 #37; Servais, 2022 #71; Blakey, 2019 #266; #522; Kuczborska, 2019 #195}	Birth weight was appropriate for age in 8 children (Blakey et al. 2019, Chan et al. 2022, Haase et al. 2006, Kuczborska et al. 2019, Reiss et al. 1988, Robertson et al. 2022). They study by Servais et al. 2022 reported a median (range) birth weight of 2175g (620g-3374g) for 13 children.	⊕○○○ Very low^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of cysteamine therapy compared to no cysteamine therapy on small for gestational age occurrence in pregnant women with cystinosis and chronic kidney disease.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval; CKD: Chronic Kidney Disease, e.g.: for example, eGFR: estimated Glomerular Filtration Rate, ICU: Intensive Care Unit, n: number, Nº: Number, SGA: Small for Gestational Age

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

KQ20: What is the effectiveness and safety of additional PPI (proton pump inhibitors) to cysteamine therapy compared to cysteamine therapy alone on health outcomes/ adverse events in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens
			Difference		
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Heart burn № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	The mean symptom score for heart burn decreased from 1.0 at baseline to 0 after 16 weeks of PPI therapy (p=0.016) (Dohil et al. 2005).			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on heart burn in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.
Rate of gastric ulcers № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	None of the patients (0/12) had gastric ulcers (Dohil et al. 2005).			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on rate of gastric ulcer in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.
Nausea № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	The mean symptom score for nausea/vomiting decreased from 1.2 at baseline to 0.1 after 16 weeks of PPI therapy (p=0.0039) (Dohil et al. 2005).			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on nausea in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.
GI perforation № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	None of the patients (0/12) had GI perforations (Dohil et al. 2005).			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on gastrointestinal perforation in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.
Vomiting № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	The mean symptom score for nausea/vomiting decreased from 1.2 at baseline to 0.1 after 16 weeks of PPI therapy (p=0.0039) (Dohil et al. 2005).			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on vomiting in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.
Appetite № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Weight gain/BMI № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	The weight gain or loss ranged from -0.8 to 2 kg after 16 weeks of PPI therapy (Dohil et al. 2005),			⊕○○○ Very low _{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on weight gain/BMI in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.

Adverse events № of participants: 12 (1 observational study) {Dohil, 2005 #625}	1 out of 12 children (8.3%) experienced mild headaches and recurrence of oral canker sores (aphthous ulcers) during therapy (Dohil et al. 2005).	⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of proton pump inhibitors compared to no proton pump inhibitors on adverse events in patients with cystinosis who receive cysteamine therapy.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, GI: Gastrointestinal, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool to assess risk of bias in the before–after studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for high risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

References

KQ21: What is the effectiveness and safety of L-Carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation compared to no supplementation on muscle function in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Muscle strength № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Participation in professional and social life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
New Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Muscle function № of participants: 6 (1 observational study) {Gahl, 1993 #827}	Children receiving L-Carnitine had higher total muscle carnitine levels (nmol/mg protein) than untreated children, mean $\pm$ SD: 27.1 $\pm$ 5.4 (within normal range) vs. 10.9 $\pm$ 3.6 (outside normal range) (Gahl et al. 1993).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of L-Carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation compared to no supplementation on muscle function in patients with cystinosis.
Physical functioning № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Respiratory function № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: 6 (1 observational study) {Gahl, 1993 #827}	None of the 6 children treated long-term with oral L-carnitine experienced any adverse events including nausea, vomiting, diarrhoea, or a fish-like odor to their breath and skin (Gahl et al. 1993).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of L-Carnitine and/or Co-Enzyme Q10 supplementation compared to no supplementation on adverse events in patients with cystinosis.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

KQ22: What is the effectiveness and safety of preventive physiotherapy (i.e. strength training) compared to no physiotherapy on muscle function in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Muscle strength № of participants: 20 (1 observational study) {Sadjadi, 2020 #149}	The mean grip myometry did not change after 5 weeks of training: 22.2 KgF (95% CI 17.6 to 26.7) to 19.7 KgF (95% CI 15.4 to 24.0), p=0.131 (Sadjadi et al. 2020).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of preventive psychotherapy (strength training) compared to no physiotherapy on muscle strength in patients with cystinosis.
Participation in professional and social life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: 20 (1 observational study) {Sadjadi, 2020 #149}	QoL did not change after 5 weeks of training regarding emotional QoL (mean): 23.3 (95% CI 20.7 to 25.8) to 23.3 (95% CI 21.2 to 25.4), p=0.966, functional QoL (mean): 18.5 (95% CI 16.3 to 20.8) to 19.1 (95% CI 18.1 to 20.1), p=0.625, composite QoL (mean): 71.3 (95% CI 62.8 to 79.8), to 72.8 (95% CI 66.1 to 79.6), p=0.769, and physical QoL (mean): 29.7 (95% CI 24.1 to 35.3) to 31.2 (95% CI 26.9 to 35.4), p=0.668 (Sadjadi et al. 2020)				⊕○○○ Very low ^{a,b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of preventive psychotherapy (strength training) compared to no physiotherapy on quality of life in patients with cystinosis.
Muscle function № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Physical functioning № of participants: 20 (1 observational study) {Sadjadi, 2020 #149}	Physical functioning did not change after 5 weeks of training when assessed by 9-Hole Peg Test (mean): 22.7 sec (95% CI 19.7 to 25.8) to 22.4 sec (95% CI 19.2 to 25.7), p=0.726, Timed Up and Go Test (mean): 7.9 sec (95% CI 7.0 to 8.8) to 8.1 sec (95% CI 6.9 to 9.3), p=0.870, Timed 25-Foot Walk (mean): 5.7 sec (95% CI 5.2 to 6.3) to 5.7 sec (95% CI 5.2 to 6.3), p=0.288, or 10-item Eating Assessment Tool (mean): 6.7 (95% CI 2.5 to 10.9) to 6.3 (95% CI 2.6 to 10.0), p=0.149 (Sadjadi et al. 2020)				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of preventive psychotherapy (strength training) compared to no physiotherapy on physical functioning in patients with cystinosis.
Respiratory function № of participants: 20 (1 observational study) {Sadjadi, 2020 #149}	The mean MEP (maximum expiratory pressure) significantly improved after 5 weeks of training: 63.4 cmH ₂ O (95% CI 45.4 to 81.4) to 80.9 cm H ₂ O (95% CI 60.4 to 101.5), p<0.001. The mean PCF (peak cough flow) also significantly improved after 5 weeks of training: 233.2 l/min (95% CI 184.9 to 281.5) to 259.0 l/min (95% CI 207.5 to 310.5), p=0.022 (Sadjadi et al. 2020).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of preventive psychotherapy (strength training) compared to no physiotherapy on respiratory function in patients with cystinosis.
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, KgF: Kilogram Force, MEP: Maximum Expiratory Pressure, № = Number, PCF: Peak Cough Flow, QoL: Quality of Life, sec: seconds

KQ22: What is the effectiveness and safety of preventive physiotherapy (i.e. strength training) compared to no physiotherapy on muscle function in patients with cystinosis?

Outcome No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the Effective Public Health Practice Project (EPHPP) tool to assess risk of bias in the before–after studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for high risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 2 steps for imprecision.

c. M.D. Anderson Dysphagia Inventory (MDADI) tool developed to evaluate the impact of dysphagia on the quality of life (QOL) of patients with head and neck cancer; downgraded 1 step for indirectness.

References

KQ23: What is the effectiveness and safety of early imaging or psychological or sensomotoric testing compared to no intervention on health outcomes in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Optic nerve changes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Participation in social and professional life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Seizures № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Academic and cognitive functioning № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Reduced intracranial pressure № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Headache № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ24: What is the effectiveness and safety of occupational therapy, educational interventions, behavioral interventions or psychotherapy) compared to no interventions on neurological outcomes in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Participation in social and professional life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
School performance (e.g. special needs education, high school graduation) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Treatment adherence № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Neurological outcomes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Disease progression № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, e.g.: for example, **№:** Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ25: What is the effectiveness and safety of combined treatment of cysteamine with concomitant cysteamine eye drops compared to systemic cysteamine treatment alone on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Vision loss № of participants: 5 (1 RCT) {Bradbury, 1991 #853}	There were no substantial increases in visual acuity for any patient in the study although 3/5 (60%) patients showed a slight improvement in visual acuity in the treated compared with the untreated eye (Bradbury et al. 1991). ^a				⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on vision loss in patients with cystinosis.
Photophobia № of participants: 5 (1 RCT) {Bradbury, 1991 #853}	Subjective improvement in symptoms of photophobia in all patients (5/5) (Bradbury et al. 1991). ^d				⊕○○○ Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on photophobia in patients with cystinosis.
Neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation № of participants: 15 (1 RCT) {Liang, 2017 #240}	0/15 (0%) patients experienced corneal neovascularization after treatment with local cysteamine eye drops (Liang et al. 2017).				⊕○○○ Very low ^{c,e}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on neovascularization of the cornea, need for corneal transplantation in patients with cystinosis.
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Ocular surface disease № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Ichthy eyes № of participants: 30 (2 RCTs) {Liang, 2017 #240; Tsilou, 2003 #671}	6/15 (40%) (Liang et al. 2017) and 1/15 (6.7%) (Tsilou et al. 2003) patients reported itchy eyes after treatment with local cysteamine eye drops.				⊕○○○ Very low ^{c,f,g}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on itchy eyes in patients with cystinosis.
Adherence № of participants: 32 (3 RCTs) {Kaiser-Kupfer, 1987 #917; Kaiser-Kupfer, 1990 #867; Bradbury, 1991 #853}	Compliance ranged from 3/5 (60%) "good-very good" (Bradbury et al. 1991), 2/2 (100%) "excellent" (Kaiser-Kupfer et al. 1987) to better adherence in those responding to treatment (diminution in crystal density in treated eye): 40% (10/25) responded to treatment (Kaiser-Kupfer et al. 1990). ^h				⊕○○○ Very low ^{c,i}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on adherence in patients with cystinosis.
Adverse events № of participants: 27 (2 RCTs) {Kaiser-Kupfer, 1987 #917; Kaiser-Kupfer, 1990 #867}	None of the patients (0/27) with or without local cysteamine eye drops reported adverse events (Kaiser-Kupfer et al 1987; Kaiser-Kupfer et al. 1990). ⁱ				⊕○○○ Very low ^{c,i}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic and local cysteamine hydrochloride eye drops compared to systemic cysteamine on adverse events in patients with cystinosis.

KQ25: What is the effectiveness and safety of combined treatment of cysteamine with concomitant cysteamine eye drops compared to systemic cysteamine treatment alone on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number, RCT: Randomized Controlled Trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

- Two before-after studies showed no change in vision or visual acuity (logMAR scale) after treatment with local cysteamine eye drops: 0/14 (0%) showed decreased vision (Iwata et al. 1998) {Iwata, 1998 #749} and mean, range: 0.8 (0.5 to 1.0) vs. 0.8 (0.3 to 1.0) (Al-Hemidan et al. 2017) {Al-Hemidan, 2017 #256}. A non-RCT found no difference in the visual acuity of the treated and untreated eyes (MacDonald et al. 1990) {MacDonald, 1990 #865}. One study reported an absolute change of visual acuity (mean $\pm$ SD): 0.10 $\pm$ 0.15 after 90 days (Liang et al. 2017) {Liang, 2017 #240}.
- The study has high concerns for risk of bias in the randomization process, deviations of intended interventions, measurement of outcome data, and selection of reported results. We downgraded 1 step for risk of bias.
- Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.
- Three studies reported improvement in photophobia after treatment: improvement in photophobia (mean, SD): -0.63 (0.77), clinician assessed (Liang et al. 2017) {Liang, 2017 #240}; at baseline 11/14 patients reported photophobia. After treatment, 5/6 patients who had reduction in crystal density reported subjective improvement of photophobia and/or discomfort. 1 did not have symptoms of photophobia at baseline (Iwata et al. 1998) {Iwata, 1998 #749}. Another study found that, compared to baseline (18/32, 56.3%, Grade 1=9, Grade 2=9), 4 more patients had photophobia after treatment with cysteamine eye drops (22/32, 68.8%, Grade 1=13, Grade 2=9). Among those with photophobia, 7/18 (38.9%) had improved symptoms, 6/18 (33.3%) were stable and 27.8% (5/18) developed more severe symptoms (Al-Hemidan et al. 2017) {Al-Hemidan, 2017 #256}.
- The study is an RCT but we only used data from one arm. It has some concerns for risk of bias in the randomization process, missing outcome data, and selection of reported results. We downgraded 2 steps.
- The studies are RCTs but we only used data from one arm. They have some concerns for risk of bias in the randomization process, deviation from intended interventions, missing outcome data, and/or selection of reported results. We downgraded 2 steps.
- Large difference in proportion patients with itchy eyes between the two studies.
- Four studies reported good or excellent adherence data during treatment with local cysteamine eye drops: 93% (14/15) had compliance of <90% Study (Liang et al. 2017) {Liang, 2017 #240}; good compliance among all patients (Al-Hemidan et al. 2017) {Al-Hemidan, 2017 #256}; good to excellent: 95% (18/19); good to excellent: (100%) 15/15 (Tsilou et al. 2003) {Tsilou, 2003 #671}; adherence to eye drops 8 or more times a day: 8/14 and 5-7 times a day: 2/14 (Iwata et al. 1998) {Iwata, 1998 #749}. One study reported good compliance in 3/6 patients (MacDonald et al. 1990) {MacDonald, 1990 #865}.
- The studies have high or some concerns for risk of bias in the randomization process, deviations of intended interventions, measurement of outcome data, and selection of reported results. We downgraded 1 step for risk of bias.
- Other studies reported 5/15 (33.3%) patients with eye specific adverse events (Liang et al. 2017) {Liang, 2017 #240}; 4/15 (27%) total eyes with at least one adverse event (Tsilou et al. 2003) {Tsilou, 2003 #671}; 1/14 (7.1%) patient with burning sensation in the eye, 1/14 (7.1%) patient with ametropic amblyopia, and 1/14 (7.1%) patient with vitreous hemorrhages (Iwata et al. 1998) {Iwata, 1998 #749}.

References

KQ26: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Vision loss № of participants: 199 (1 observational study) {Tsilou, 2006 #608}	188/199 (94.5%) patients receiving oral cysteamine therapy had measurable visual acuity, 11/199 (5.5%) patients had counting fingers to no light perception vision in at least one eye. Measurable logMAR visual acuity ranged from 0.2 (Snellen equivalent, 20/12.5) to 1.5 (Snellen equivalent, 20/640) (Tsilou et al. 2006).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on vision loss in patients with cystinosis.
Retinal pigment epithelium (RPE) changes № of participants: 153 (1 observational study) {Tsilou, 2006 #608}	90/153 (58.8%) patients receiving oral cysteamine therapy had hypopigmentation of the retinal pigment epithelium in the periphery with pigmentary stippling. 7/153 (4.6%) had a picture resembling retinitis pigmentosa with bone spicules and pigment clumps. 1/153 (0.7%) had severe chorioretinal atrophy (Tsilou et al. 2006).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on retinal pigment epithelium changes in patients with cystinosis.
Visual field loss № of participants: 112 (1 observational study) {Tsilou, 2006 #608}	Approximately half of 112 patients receiving oral cysteamine therapy had mild to severe abnormalities of the visual field. The frequency of visual field abnormalities increased with age (Tsilou et al. 2006).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on visual field loss in patients with cystinosis.
Maculopathy № of participants: 112 (1 observational study) {Tsilou, 2006 #608}	14/153 (9.2%) patients receiving oral cysteamine therapy had macular pigmentary changes, 1/153 (0.7%) had retinal pigment epithelial atrophy in the perimacular area (Tsilou et al. 2006).				⊕○○○ Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on quality of life in patients with cystinosis.
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Intracranial changes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Optic nerve changes № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

KQ26: What is the effectiveness and safety of systemic cysteamine treatment compared to no treatment on vision loss and photophobia in patients with cystinosis?

Outcome No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.

b. Small sample size; downgraded 1 step for imprecision.

References

KQ27: What is the adherence and safety of cysteamine eye drops with benzalkonium chloride compared to cysteamine eye drops without benzalkonium chloride on adverse events in patients with lifelong need for eye therapy?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Adherence № of participants: 14 (1 RCT) {Iwata, 1998 #749}	Adherence to eye drops was 8 or more times a day in 8/14 (57.1%) and 5-7 times a day in 2/14 (14.3%), independent of eye drops with or without benzalkonium chloride (Iwata et al. 1998). ^a				⊕○○○ Very low ^b	The evidence is very uncertain about the effect of eye drops with benzalkonium chloride compared to no calciumcysteamine eye drops on adherence in patients with lifelong need for eye therapy (starting from childhood).
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: 14 (1 RCT) {Iwata, 1998 #749}	There was no difference in burning sensation in the eyes between patients with benzalkonium chloride and without: 1/14 (7.1%) and 1/14 (7.1%) (Iwata et al. 1998). ^c				⊕○○○ Very low ^b	The evidence is very uncertain about the effect of eye drops with benzalkonium chloride compared to no calciumcysteamine eye drops on adverse events in patients with lifelong need for eye therapy (starting from childhood).
Obstacles/access to care № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number, RCT: Randomized Controlled Trial

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Two before-after studies reported good to excellent adherence to eye drops containing benzalkonium chloride: compliance score >95% (Labbe et al. 2014) {Labbe, 2014 #367} and 95% good to excellent (Tsilou et al. 2003) {Tsilou, 2003 #671}.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

c. Two before-after studies reported either no adverse or serious adverse events related to eye drops containing benzalkonium chloride 0/8 (0%) (Labbe et al. 2014) {Labbe, 2014 #367} or 10/35 (28.6%) adverse events (Tsilou et al. 2003) {Tsilou, 2003 #671}.

References

KQ28: What is the accuracy, reliability, repeatability of Optical Coherence Tomography (OCT) or corneal densitometry or slit lamp photography compared to in vivo confocal microscopy (IVCM) to monitor corneal cystine crystals in patients with cystinosis?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens
			Difference		
Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Crystal load № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Reliability № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Distribution of crystals № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Repeatability № of participants: (0 studies)	No evidence			-	
Cornea thinning № of participants: 9 (2 observational studies) {Labbe, 2009 #549;Ozdemir, 2019 #201}	There was no difference in CCT between AS-OCT and IVCM, mean $\pm$ SD: 543.47 $\pm$ 29.62 μ m vs. 531.87 $\pm$ 34.77 μ m. p=0.07 (Labbe et al. 2009) and 559 μ m (right eye), 556 μ m (left eye) vs. 551 μ m (right eye) and 554 μ m (left eye) (Ozdemir et al. 2019).			 Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCM on cornea thinning in patients with cystinosis.
Photophobia № of participants: 20 (1 observational study) {Liang, 2015 #333}	The OCT-CysP (percentage of crystal infiltration) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.33$, p=0.0001 and $R^2=0.49$, p<0.0001). The IVCM-CysS (density of crystal deposition) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.21$, p=0.003 and $R^2=0.33$, p=0.0001). The IVCM-CysS was also correlated with OCT-CysP ($R^2=0.27$ and p=0.0006) (Liang et al. 2015).			 Very low ^{b,c}	The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCM on photophobia in patients with cystinosis.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: AS-OCT: Anterior Segment Optical Coherence Tomography, CCT: Central Cornea Thickness, CI: Confidence Interval, №: Number, OCT: Optical Coherence Tomography, R^2 : Regression coefficient, SD: Standard Deviation

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for risk of bias.

b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision.

c. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.

References

KQ29: What is the effectiveness and safety of integrated care compared to standard care on health outcomes and adherence in patients with rare multi-organ disease?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Disease outcome (kidney and transplant function, extrarenal complications (ophthalmology, growth, pulmonary function, fertility, endocrinology, neurology, muscle involvement (e.g. swallowing), somatic and laboratory parameters (malnutrition)) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life (physical and psychological QoL) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of care № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Treatment adherence № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Social and professional participation (friends, school graduation, active in work live) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Survival № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, e.g.: for example, №: Number

KQ29: What is the effectiveness and safety of integrated care compared to standard care on health outcomes and adherence in patients with rare multi-organ disease?

Outcome No of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ30: What is the effectiveness and safety of interventions built on a transition of care model compared to other or no interventions on adherence and psychosocial outcomes in adolescence with rare multi-organ disease and their parents/legal guardians?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Disease management/literacy (multiorgan disease) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Graft loss № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Treatment adherence (systemic and local) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Survival № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Quality of life № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Psychosocial outcomes (parents and adolescents) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Loss to follow-up (long term outcome) № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adverse events № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviations: CI: Confidence Interval, №: Number

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

KQ31: What is the efficacy and safety of interventions for psychosocial support compared to no psychosocial support to improve psychosocial well-being in patients with rare multi-organ diseases and caregivers?

Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens
				Difference		
Resilience factors/protective factors of patients and caregivers № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Adherence assessed with: % of prescribed inhaled therapies taken follow-up: 12 months № of participants: 588 (1 RCT included in this SR) {Dawson, 2023 #4959}	-	-		MD 9.5 higher (8.6 higher to 10.4 higher)	⊕⊕⊕⊕ High ^a	Psychosocial support increases adherence compared to no psychosocial support in patients with rare multi-organ diseases.
Quality of life assessed with: Treatment burden (Scale from: 0 to 100 -higher score indicates better QoL) follow-up: 12 months № of participants: 539 (1 RCT included in this SR) {Dawson, 2023 #4959}	-	-		MD 3.9 higher (1.2 higher to 6.6 higher)	⊕⊕⊕○ Moderate ^{aA,b}	Psychosocial support probably increases quality of life compared to no psychosocial support in patients with rare multi-organ diseases.
Educational/vocational outcomes in adulthood, educational outcomes in childhood/adolescence № of participants: (0 studies)	No evidence				-	
Psychosocial well-being № of participants: (0 studies)	No evidence				-	

Incidence or severity of psychosocial disorders assessed with: Anxiety (scale from: 0 to 21 - higher score indicates greater anxiety) and follow-up: 12 months № of participants: 535 (1 RCT included in this SR) {Dawson, 2023 #4959}	-	-	MD 0.3 higher (0.4 lower to 1 higher)	 Moderate ^{a,b}	Psychosocial support probably results in little to no difference in incidence or severity of psychosocial disease compared to no psychosocial support in patients with rare multi-organ diseases slightly.

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

Abbreviation: CI: Confidence Interval; MD: Mean Difference, №: Number, QoL: Quality of Life, RCT: Randomized Controlled Trial, SR: Systematic Review

GRADE Working Group grades of evidence

High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

Explanations

a. Assessment taken from Dawson et al. 2023 but upgraded due to no indirectness {Dawson, 2023 #4959}.

b. The study had unclear risk of bias due to detection bias; downgraded 1 step for risk of bias.

References

21. Beispiel einer Evidence-to-Decision (EtD)-Tabelle

Question

Should OCT or Corneal densitometry or Slit lamp photography vs. IVCN be used for patients with cystinosis?	
POPULATION:	patients with cystinosis
INTERVENTION:	OCT or Corneal densitometry or Slit lamp photography
COMPARISON:	IVCM
MAIN OUTCOMES:	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment; Crystal load; Reliability; Distribution of crystals; Repeatability; Cornea thinning; Photophobia;
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

Assessment

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																																						
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Authors: Cochrane Austria KQ28: What is the accuracy, reliability, repeatability of Optical Coherence Tomography (OCT) or corneal densitometry or slit lamp photography compared to in vivo confocal microscopy (IVCM) to monitor corneal cystine crystals in patients with cystinosis? <table><tr><th rowspan="2">Outcome № of participants (studies)</th><th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th><th colspan="3">Anticipated absolute effects (95% CI)</th><th rowspan="2">Certainty</th><th rowspan="2">What happens</th></tr><tr><th></th><th></th><th>Difference</th></tr><tr><td>Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Crystal load № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Reliability № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Distribution of crystals № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr></table>	Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)			Certainty	What happens			Difference	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)	No evidence				-		Crystal load № of participants: (0 studies)	No evidence				-		Reliability № of participants: (0 studies)	No evidence				-		Distribution of crystals № of participants: (0 studies)	No evidence				-		
	Outcome № of participants (studies)			Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)				Certainty	What happens																														
					Difference																																			
	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)	No evidence				-																																		
	Crystal load № of participants: (0 studies)	No evidence				-																																		
	Reliability № of participants: (0 studies)	No evidence				-																																		
Distribution of crystals № of participants: (0 studies)	No evidence				-																																			

Repeatability No of participants: (0 studies)	No evidence	-	
Cornea thinning No of participants: 9 (2 observational studies) [1; 2]	There was no difference in CCT between AS-OCT and IVCM, mean $\pm$ SD: 543.47 $\pm$ 29.62 μ m vs. 531.87 $\pm$ 34.77 μ m. $p=0.07$ (Labbe et al. 2009) and 559 μ m (right eye), 556 μ m (left eye) vs. 551 μ m (right eye) and 554 μ m (left eye) (Ozdemir et al. 2019).	 Very low ^{a,b}	The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCM on cornea thinning in patients with cystinosis.
Photophobia No of participants: 20 (1 observational study) [3]	The OCT-CysP (percentage of crystal infiltration) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.33$, $p=0.0001$ and $R^2=0.49$, $p<0.0001$). The IVCM-CysS (density of crystal deposition) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.21$, $p=0.003$ and $R^2=0.33$, $p=0.0001$). The IVCM-CysS was also correlated with OCT-CysP ($R^2=0.27$ and $p=0.0006$) (Liang et al. 2015).	 Very low ^{a,c}	The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCM on photophobia in patients with cystinosis.
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). Abbreviations: AS-OCT: Anterior Segment Optical Coherence Tomography, CCT: Central Cornea Thickness, CI: Confidence Interval, No: Number, OCT: Optical Coherence Tomography, R^2: Regression coefficient, SD: Standard Deviation			
GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.			
Explanations a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for risk of bias. b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision. c. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias.			

	References 1. Labbe A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. Ophthalmology. 2009;116(5):870-6. 2. Ozdemir HB, Ozmen MC, Aktas Z, Hasanreisoglu M. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. Indian J Ophthalmol. 2019;67(1):153-5. 3. Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Brignole-Baudouin F, Labbe A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2015;56(5):3218-25.																							
Undesirable Effects																								
How substantial are the undesirable anticipated effects?																								
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS																						
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	Authors: Cochrane Austria KQ28: What is the accuracy, reliability, repeatability of Optical Coherence Tomography (OCT) or corneal densitometry or slit lamp photography compared to in vivo confocal microscopy (IVCM) to monitor corneal cystine crystals in patients with cystinosis? <table><tr><th>Outcome № of participants (studies)</th><th>Relative effect (95% CI)</th><th colspan="2">Anticipated absolute effects (95% CI)</th><th rowspan="2">Certainty</th><th rowspan="2">What happens</th></tr><tr><th></th><th></th><th></th><th>Difference</th></tr><tr><td>Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr><tr><td>Crystal load № of participants: (0 studies)</td><td>No evidence</td><td></td><td></td><td>-</td><td></td></tr></table>	Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens				Difference	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)	No evidence			-		Crystal load № of participants: (0 studies)	No evidence			-		
Outcome № of participants (studies)	Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects (95% CI)		Certainty	What happens																			
			Difference																					
Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment № of participants: (0 studies)	No evidence			-																				
Crystal load № of participants: (0 studies)	No evidence			-																				

Reliability № of participants: (0 studies)	No evidence	-
Distribution of crystals № of participants: (0 studies)	No evidence	-
Repeatability № of participants: (0 studies)	No evidence	-
Cornea thinning № of participants: 9 (2 observational studies) [1; 2]	There was no difference in CCT between AS-OCT and IVCN, mean $\pm$ SD: 543.47 $\pm$ 29.62 μ m vs. 531.87 $\pm$ 34.77 μ m. $p=0.07$ (Labbe et al. 2009) and 559 μ m (right eye), 556 μ m (left eye) vs. 551 μ m (right eye) and 554 μ m (left eye) (Ozdemir et al. 2019).	 Very low ^{a,b} The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCN on cornea thinning in patients with cystinosis.
Photophobia № of participants: 20 (1 observational study) [3]	The OCT-CysP (percentage of crystal infiltration) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.33$, $p=0.0001$ and $R^2=0.49$, $p<0.0001$). The IVCN-CysS (density of crystal deposition) was correlated with clinician- and self-assessed photophobia scores ($R^2=0.21$, $p=0.003$ and $R^2=0.33$, $p=0.0001$). The IVCN-CysS was also correlated with OCT-CysP ($R^2=0.27$ and $p=0.0006$) (Liang et al. 2015).	 Very low ^{b,c} The evidence is very uncertain about the effect of OCT or corneal densitometry or slit lamp photography compared to IVCN on photophobia in patients with cystinosis.
*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI). Abbreviations: AS-OCT: Anterior Segment Optical Coherence Tomography, CCT: Central Cornea Thickness, CI: Confidence Interval, №: Number, OCT: Optical Coherence Tomography, R^2: Regression coefficient, SD: Standard Deviation		

	GRADE Working Group grades of evidence High certainty: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect. Moderate certainty: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different. Low certainty: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect. Very low certainty: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect. Explanations a. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We further downgraded 1 step for risk of bias. b. Very small sample size; downgraded 3 steps for imprecision. c. We used the JBI tool to assess risk of bias in the case series studies. GRADE starts with low certainty of evidence. We did not further downgrade for risk of bias. References 1. Labbe A, Niaudet P, Loirat C, Charbit M, Guest G, Baudouin C. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography analysis of the cornea in nephropathic cystinosis. <i>Ophthalmology</i>. 2009;116(5):870-6. 2. Ozdemir HB, Ozmen MC, Aktas Z, Hasanreisoglu M. In vivo confocal microscopy and anterior segment optical coherence tomography follow-up of cysteamine treatment in corneal cystinosis. <i>Indian J Ophthalmol</i>. 2019;67(1):153-5. 3. Liang H, Baudouin C, Tahiri Joutei Hassani R, Brignole-Baudouin F, Labbe A. Photophobia and corneal crystal density in nephropathic cystinosis: an in vivo confocal microscopy and anterior-segment optical coherence tomography study. <i>Invest Ophthalmol Vis Sci</i>. 2015;56(5):3218-25.	
Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies		

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE			ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	KQ28	Mean	Range	
	Dynamics of crystal deposition or resolution under treatment	6,64	1-9	
	Crystal load	6,36	1-9	
	Reliability	6,17	1-9	
	Distribution of crystals	6,09	1-9	
	Repeatability	6	1-9	
	Cornea thinning	5,8	1-9	
	Photophobia	5,7	1-9	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		
Feasibility		
Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know		
Equity		
What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	JUDGEMENT	JUDGEMENT
☐ Reduced ☐ Probably reduced ☐ Probably no impact ☐ Probably increased ☐ Increased ☐ Varies ☐ Don't know		

Resources required

How large are the resource requirements (costs)?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ○ Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know		

Summary of judgements

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

	JUDGEMENT						
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	Moderate costs	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know

Type of recommendation

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for either the intervention or the comparison ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

Conclusions

Recommendation

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

REFERENCES SUMMARY

22. Teilnehmerliste Konsensus Meeting

Mandatstragende	Fachgesellschaft / Organisation bzw. Expertise	Anwesend Tag 1	Anwesend Tag 2
Vertreter nationaler Fachgesellschaften			
Prof. Dr. Susanne Bechtold-Dalla Pozza	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie	vor Ort	vor Ort
Dr. Jörg Beimler	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	Online	Online
Prof. Dr. Carsten Bergmann	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	Online	
PD Dr. Mira Choi	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	vor Ort	vor Ort
Dr. Jann-Frederik Cremers	Deutsche Gesellschaft für Andrologie e.V.	vor Ort	vor Ort
Judith Erler	Deutsche Gesellschaft der qualifizierten Ernährungstherapeuten und Ernährungsberatern e.V.	vor Ort	vor Ort
Dr. Elias Flockerzi	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	Online	Online
Dr. Simone Graf	Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie e.V.	Online	vor Ort
Prof. Dr. Oliver Gross	Deutsche Gesellschaft für Nephrologie e.V.	Online	
Prof. Dr. Helge Hebestreit	Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie	Online	
Dr. Nadine Herzig	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Unfallchirurgie	Online	Online
PD Dr. Katharina Hohenfellner	Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie e.V. &	vor Ort	vor Ort
Dr. Laura Inhestern	Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie e.V.	Online	Online
Dr. Dr. Nils Janzen	Deutschen Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin &		
Christine Knerr	Deutscher Bundesverband für Logopädie e.V.	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Stefan Kölker	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.	Online	
Christian Köppl	Deutscher Verband für Physiotherapie e.V.	Online	Online
Prof. Dr. Martin Merkel	Deutsche Gesellschaft für Endokrinologie		
Dr. Uta Nennstiel	Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening		
PD Dr. Claudia Priglinger	Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft e.V.	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Gitta Reuner	Gesellschaft für Neuropsychologie e.V.	Online	Online
PD Dr. Julia Rohayem	Deutsche Gesellschaft für Kinderendokrinologie und -diabetologie		
Prof. Dr. Matias Simons	Deutsche Gesellschaft für Humangenetik e.V.	Online	
Prof. Dr. Regina Trollmann	Gesellschaft für Neuropädiatrie e.V.		
Prof. Dr. Stephan vom Dahl	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V.		
Anteil anwesender nationaler Fachgesellschaften		80%	60%
Vertreter internationaler Fachgesellschaften			
MD Khalid Alhasan	Asian Pediatric Nephrology Association (AsPNA)		
Prof. Olivia Boyer	International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	Online	Online

Hiroshi Hataya	Japanese Society for Pediatric Nephrology (JSPN)	Online	
Vera Koch	Latin American Association of Pediatric Nephrology (ALANEPE)		
Dr. Hugh McCarthy	Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association (ANZPNA)		
	Anteil anwesender innationaler Fachgesellschaften	40%	20%
Vertreter von Patientenorganisationen			
Sönke Oetjen	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	Online	Online
Dr. Markus Schmitt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	Online	Online
Claudia Sproedt	Cystinose Selbsthilfe e.V., Deutschland	vor Ort	vor Ort
Marjolein Bos	Cystinosis Network Europe	vor Ort	vor Ort
Christy Greeley	Cystinosis Research Network (CRN), USA		
Kristina Sevel	Cystinosis Research Network (CRN), USA	Online	Online
Viktor Gomez	Asociacion Mexicana de Cistinosis (AC), Mexiko		
	Anteil anwesender Patientenorganisationen	75%	75%
Weitere Teilnehmer			
Prof. Dr. Gema Ariceta	Expert international Diagnostic, Cysteamine, Interdisciplinare, Transition, Medical treatment	vor Ort	vor Ort
Prof. Atif Awan	Expert international Diagnostic, Cysteamine, Kidney transplant, Medical treatment	online	Online
MD Justine Bacchetta, PhD	Expert international Bone, Renal, Interdisciplinay, Transition	vor Ort	vor Ort
Dr. Rachel Bishop	Expert international Eye involvement	vor Ort	vor Ort
Prof. Susmito Biswas	Expert international Eye involvement	online	Online
Dr. Dorothee Brockmann	Expert Eye involvement		
Dr. Friederike Bürger	Expert Diagnostics/Chemistry	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Ingele Casteels	Expert international Eye involvement	online	
Ralph Coppi	Senior Pharmacist	online	Online
Prof. Dr. Anibh Martin Das	Expert metabolic diseases		
Prof. Dr. Maya Doyle	Expert international social worker, psychosocial and transition-related issues		
MD Ewa Elenberg	Expert international Cysteamine treatment, gastrointestinal complications, interdisciplinary care, medical treatment	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Francesco Emma	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment	vor Ort	vor Ort
MD Paul Goodyer, PhD	Expert international pediatric nephrology, genetics	vor Ort	vor Ort
MD Marcella Greco	Expert international bone, renal disease	vor Ort	vor Ort
MD Paul Grimm, PhD	Expert international renal disease, gastrointestinal complications, kidney transplantation, medical treatment		
Prof. Dr. Dieter Haffner	Expert guidelines, bone, renal disease, endocrinology / andrology, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Bernd Hoppe	Expert newborn screening, bone, renal,		

Susanne Hülle	Expert ergotherapy, muscle, interdisciplinare care		
Ella Janzen	Expert Laboratory medicine		
Dr. Leonie Keidel	Expert Eye involvement	online	Online
Prof. Dr. Elena Levchenko, PhD	Expert international diagnostics, genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal, endocrinology / andrology, muscle, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
MD Hong Liang, PhD	Expert international eye involvement		
Dr. Graham Lipkin	Expert international renal medicine		
Judith Marscheider	Expert Dysphonie	online	vor Ort
PD Dr. Jun Oh	Expert newborn screening, renal disease, gastrointestinal complications, transition adult care, kidney transplantation	online	Online
Prof. Dr. Jürgen G. Okun	Expert laboratory medicine, diagnostic, genetics, newborn screening		
Prof. Dr. Lars Pape	Expert cysteamine treatment, muscle, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
MD Larisa Prikhodina, PhD	Expert international renal disease		
PD Dr. Julia Quitmann	Expert quality of life	vor ort	vor Ort
Dr. Rajan Ravichandran	Expert international kidney transplantation		
Katja Rottmann	Expert ergotherapy, neurology, transition adult care	online	
Berit Schilling	Expert logopedics, diagnostics, endocrinology / andrology, muscle involvement	vor Ort	vor Ort
Dr. Aude Servais	Expert international renal disease, muscle, neurology, interdisciplinary care, transition adult care, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Przemysław Sikora	Expert international cysteamine treatment, bone disease, renal disease, gastrointestinal complications, medical treatment		
Prof. Neveen A. Soliman	Expert international genetics, newborn screening, cysteamine treatment, renal disease, medical treatment	vor Ort	vor Ort
Dr. Günther Steidle	Expert Cystinosis		
Stefanie Steinmann	Expert nutrition, bone, gastrointestinal complications, interdisciplinary care		
MD Jess Thoene	Expert international diagnostics, genetics, cysteamine treatment	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Burkhard Tönshoff	Expert cysteamine treatment, renal disease, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Rezan Topaloglu	Expert international genetics, renal disease, kidney transplantation	vor Ort	vor Ort
MD Doris Trauner	Expert international muscle, neurology, medical treatment	online	Online
Dr. Alexey Tsygin	Expert international genetics, bone disease, renal disease		
Prof. Dr. Dieter Weitzel	Expert Diagnostics, Cysteamine treatment, renal disease, endocrinology / andrology, Cystinosis	online	
Stefanie Witt	Expert quality of life, disease burden and psychological issues	vor Ort	vor Ort
Prof. Dr. Elke Wühl	Expert guidelines, diagnostics, cysteamine treatment, bone, renal, endocrinology / andrology, gastrointestinal complications, neurology, cardiology, transition adult care	vor Ort	vor Ort
Methodische Begleitung und Evidenzrecherche			
Dr. Monika Nothacker	Leitlinienexpertin, AWMF	vor Ort	vor Ort

Assoz. Prof. Mag. Isolde Sommer, PhD	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems		
Ass.-Prof. Dr. Barbara Nußbaumer-Streit	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems		
Dr. Brigitte Piso	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems		
Dominik Ledinger	Expert evidence research, Universität für Weiterbildung Krems	vor Ort	vor Ort
Administration			
Sonja Froschauer	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	vor Ort	vor Ort
Anna Sollacher	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement		
Theresia Muth	Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie (GPN), Administration, Projektmanagement	vor Ort	vor Ort

23. Abstimmungsergebnisse der Empfehlungen

Konsensus Meeting

#	Abgestimmte englische Empfehlung	Stimm- berechtigte	Abstimmende	Anteil Zustimmung der Abstimmenden	Ergebnis
Diagnostik					
1	We recommend that infantile nephropathic cystinosis, intermediate juvenile/late onset) cystinosis and ocular (non-nephropathic) cystinosis should be suspected in individuals with the following clinical and laboratory findings: [...]	75	45	100,0%	starker Konsens
2	We recommend the following diagnostic work up to confirm the diagnosis of cystinosis: [...]	72	48	95,8%	starker Konsens
3	We recommend using either pure granulocytes or mixed leucocytes for determination of cystine levels. We suggest using preferably pure granulocytes.	73	47	100,0%	starker Konsens
Newborn Screening					
4	We recommend establishing newborn screening for cystinosis.	72	49	95,9%	starker Konsens
5	We recommend against using glucosuria as a screening test for cystinosis in infants up to 3 months.	72	40	95,0%	Konsens
Cysteamine Therapie					
6	We recommend institution of cysteamine therapy in patients with cystinosis as soon as diagnosis is made.	74	46	100,0%	starker Konsens
7	We do not recommend favoring one formulation of cysteamine bitartrate over the other.	74	48	81,3%	Konsens
7	We recommend choosing the cysteamine formulation based on patient's needs	74	46	97,8%	starker Konsens
7	Delayed release (DR) and immediate release (IR) cysteamine are equally effective for lowering WBC cystine levels in clinical trials.	74	48	95,8%	starker Konsens
7	DR may improve adherence to cysteamine treatment and quality of life.	74	48	70,8%	nicht angenommen
8	We suggest not to routinely adjust the cysteamine dose in patients with nephropathic cystinosis on chronic dialysis treatment.	74	42	100,0%	starker Konsens
Renales Fanconi-Syndrom und chronische Nierenerkrankung					
9	We recommend regular work-up of kidney function, Fanconi syndrome and nutritional status in all patients with nephropathic cystinosis by a pediatric nephrologist/ nephrologist with	75	43	100,0%	starker Konsens

	experience in the treatment of patients with nephropathic cystinosis.				
10	We recommend to adjust electrolyte (sodium, chloride, phosphate, calcium, potassium, magnesium) supplementation to achieve serum levels in the (lower) normal range in all patients with cystinosis. We recommend monitoring of electrolyte levels regularly, at least every 2 to 3 months, depending on age, clinical situation and adherence.	75	44	100,0%	starker Konsens
11	We recommend alkali supplementation in patients with nephropathic cystinosis as needed.				
11	We recommend monitoring serum bicarbonate levels regularly in all patients with nephropathic cystinosis and metabolic acidosis secondary to renal Fanconi syndrome or CKD, at least every 3 months.	75	46	100,0%	starker Konsens
12	We suggest administration of indomethacin in children with nephropathic cystinosis who have severe uncontrolled Fanconi syndrome	75	44	97,7%	starker Konsens
	There is not enough evidence to answer this question.	75	44	93,2%	Konsens
13	We do not recommend use of indomethacin in combination with other anti-inflammatory non-steroidal drugs or RAAS inhibitors because of similar hemodynamic effects and expected side effects on kidney perfusion.	75	43	100,0%	starker Konsens
14	We do not recommend routine use of ACEi or ARB in patients with nephropathic cystinosis.	75	40	88,9%	Konsens
Metabolische Knochenerkrankung bei nephropathischer Cystinose (CMBD)					
15	We recommend keeping serum 25 (OH)D concentrations within the target range of 75-120 nmol/L (30-50 ng/ml) by providing vitamin D supplementation (ergocalciferol or cholecalciferol), if necessary.	75	41	97,6%	starker Konsens
16	We recommend providing combined treatment with phosphate salts and active vitamin D in cystinosis patients with Fanconi syndrome.				
16	We recommend using the lowest dose of active vitamin D allowing improvement of rickets/osteomalacia.	75	40	97,5%	starker Konsens
17	We recommend oral calcium supplementation in patients with nephropathic cystinosis if age dependent calcium nutritional intakes cannot be achieved.				
17	We suggest calcium supplementation in patients with nephropathic cystinosis, renal Fanconi syndrome and hypocalcemia despite adequate 25(OH) and 1,25 (OH) ₂ vitamin D treatment.	75	42	100,0%	starker Konsens

	We recommend following age-appropriate assessment and monitoring of patients with cystinosis for cystinosis metabolic bone disease (CMBD). In all patients Anamnestic and clinical evaluation: Anamnestic data: History of musculoskeletal pain, bone fractures and deformities, orthopedic interventions, and muscle weakness. Clinical evaluation of the musculoskeletal system: Prescence of bone deformities such as genu valga, genu vara, flat feet, and scoliosis, bone fractures, muscle weakness and signs of atrophy at every visit. Laboratory investigation: - Biomarkers for CMBD (Ca, P, ALP (BAP in adults), PTH, 25(OH) vitamin D, bicarbonate) every 1 to 6 months with frequency of assessment based on age, CKD stage, and the presence and severity of CMBD. - Ionized Ca levels. If this is not available, use albumin corrected calcium instead of total calcium in case of hypoalbuminemia to detect hypocalcemia.					
18	We recommend following age-appropriate treatment of cystinosis metabolic bone disease including correction of mineral metabolism, optimization of physical activity and/or physiotherapy, orthopedic treatment and growth hormone treatment if indicated.	75	41	100,0%	starker Konsens	
19		74	39	100,0%	starker Konsens	
Transplantation						
20	We recommend kidney transplantation in patients with kidney failure due to cystinosis, if possible pre-emptive and if not available hemodialysis- or peritoneal dialysis as available, indicated and according to current guidelines.	75	41	100,0%	starker Konsens	
21	We suggest considering nephrectomy prior to kidney transplantation in cystinosis patients with severe polyuria and/or severe proteinuria.	75	42	97,6%	starker Konsens	
Ernährung						
22	We suggest following the general recommendations on energy, macro- and micronutrient intake of the NKF-K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with Chronic Kidney Disease, the Clinical Practice Recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Task force in children with nephropathic cystinosis and the K/DOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in adult patients with cystinosis, respectively (National Kidney Foundation, 2009; Ikizler et al., 2020; Desloovere et al., 2021), and special considerations stated in Table 1.	75	40	100,0%	starker Konsens	
Mangelernährung						

23	We recommend early detection, prevention and treatment of malnutrition in patients with cystinosis according to international guidelines in children and adults.	75	41	95,1%	starker Konsens
Gastrointestinale Beteiligung					
24	We suggest using proton pump inhibitors (PPI) in patients with cystinosis having gastrointestinal symptoms such as frequent vomiting and/or nausea, abdominal pain, gastroesophageal reflux.	75	40	95,0%	Konsens
25	We recommend early diagnosis and treatment of diarrhea in patients with cystinosis according to age following the considerations in Table 1.	75	40	97,5%	starker Konsens
Schwangerschaft, Stillen und Cysteamin-Therapie (systemisch und lokal)					
26	We recommend an overall risk assessment for women with cystinosis and CKD who plan to get pregnant	75	43	100,0%	starker Konsens
27	We recommend against use of systemic cysteamine during pregnancy in women with cystinosis.	74	45	95,6%	starker Konsens
28	We recommend restarting cysteamine postpartum as soon as possible.	74	46	91,3%	Konsens
28	We suggest taking cysteamine during breastfeeding at normal doses if the mother wants to breastfeed.	74	46	84,8%	Konsens
Testosteronersatztherapie und männliche Fertilität					
29	We recommend testosterone replacement therapy in hypogonadal postpubertal or adult male patients with nephropathic cystinosis.	75	49	98,0%	starker Konsens
30	We recommend addressing the possibility of cryopreserving semen or surgically retrieved testicular sperm before starting testosterone substitution. We recommend offering fertility screening to young males with nephropathic cystinosis, as soon as the patient has reached puberty and as soon as he is willing and able to provide a semen sample for analysis.	75	48	95,8%	starker Konsens
Schilddrüsenbeteiligung					
31	We recommend at least annual screening for TSH and fT4 in patients with nephropathic cystinosis, and in case of an abnormal finding, collaborative management with an endocrinologist.	75	46	97,8%	starker Konsens
Pankreasbeteiligung					
32	We recommend to screen patients with nephropathic cystinosis for fasting blood glucose/hemoglobin A1c (HbA1c) at least yearly depending on age and additional risk factors.	75	46	95,7%	starker Konsens
Neuromuskuläre Beteiligung und Therapie					

33	We recommend involving specialists in muscular disease such as neuromuscular specialist, pulmonologist, logopaedics and speech therapist preventively from the time of diagnosis of myopathy for identifying early needs and guiding self-exercises, provide counselling in patients with cystinosis and their families, and advise on the need for assisting devices. We do not suggest physiotherapy for primary prevention without any muscular or motor developmental delay.	75	41	100,0%	starker Konsens
34	We suggest early physiotherapy for secondary prevention in the presence of muscular weakness or motor developmental delay.	75	40	100,0%	starker Konsens
35	We suggest considering treatment in patients with cystinosis and Fanconi syndrome if low serum or urine free carnitine levels are documented with daily oral L-carnitine at 25-100 mg/kg/day and in patients with muscle weakness. We do not recommend Coenzyme Q10 supplementation.	75	43	95,3%	starker Konsens
Neuro					
36	We recommend early evaluation for possible cognitive, educational and psychosocial problems and if present, timely intervention. Behavioural, cognitive and coordination issues and balance problems should be assessed starting from age 3 preferred by paediatric neurologists with neurodevelopmental training or similarly qualified individuals. We recommend an appointment with an appropriate specialist (such as occupational therapist or psychosocial specialist) as a preventive measure as early as appropriate and if fine motor, visual motor or visual spatial deficits are identified, then intervention should be recommended to reduce those deficits and to provide education and training for parents.	75	46	95,7%	starker Konsens
37	We do not recommend in the absence of clinical neurological symptoms an early MRI in patients with cystinosis. We do recommend early sensomotoric testing, since there are interventions available that can help the child academically and socially if problems are identified.	75	44	97,7%	starker Konsens
Augenbeteiligung					

38	We suggest slit lamp examination as a minimum assessment of corneal crystals in all patients with cystinosis (see KQ25 for discussion of the complete eye evaluation). In addition to the slit lamp examination, use of corneal imaging brings added advantages and is encouraged where available. Imaging modalities include: slit lamp photography, anterior segment optical coherence tomography (AS-OCT), corneal densitometry, and in-vivo confocal microscopy (IVCM). We do not recommend use of any imaging modality in particular, since physicians have varying experience with these modalities in managing patients with cystinosis, and individual clinics are equipped differently based on resources and practice patterns.	75	43	97,7%	starker Konsens
39	We recommend patients with cystinosis be treated with a combination of systemic cysteamine and cysteamine eye drops.	74	41	100,0%	starker Konsens
40	We recommend using systemic cysteamine in patients with infantile nephropathic and juvenile cystinosis to reduce the lifetime risk of posterior segment complications resulting in vision loss.	74	41	100,0%	starker Konsens
41	Patients with cystinosis may be prescribed cysteamine eye drops with or without benzalkonium chloride.	75	42	97,6%	starker Konsens
Integrierte Versorgung					
43	We recommend establishing a psychosocial needs assessment and needs-based psychosocial support for cystinosis patients, independent of age, and (in children with cystinosis) for their caregivers and siblings to enhance the care situation, participation and mental health of affected patients and families.	75	44	95,5%	starker Konsens
Transition					
44	We recommend building transition programs for adolescents with rare multi-organ diseases as Cystinosis. In particular, workshops, joint visits, extended or multidisciplinary appointments, promotion of health literacy, appointment arrangement services; screening for psychological stress and abnormalities as well as the use of technical elements (websites, apps, texting) have shown beneficial effect.	75	44	95,5%	starker Konsens

Onlineabstimmung

#	Abgestimmte englische Empfehlung	Stimm-berechtigte	Abstimmende	Anteil Zustimmung der Abstimmenden	Anteil Zustimmung Empfehlungsstärke	Ergebnis
Integrierte Versorgung						
42	For patients with cystinosis, regardless of age, we recommend that the integrated care model with the following specialties (see box) organized by a specialist in cystinosis should be preferred to non-integrated care models	75	53	98,1%	96,2%	Angenommen, starker Konsens
	We recommend involving the following specialists in the care of patients with nephropathic cystinosis and carrying out regular examinations at the following frequency.	75	53	92,5%	92,5%	Nicht angenommen

24. Interessenskonflikte der Leitlinienbeteiligten

Stand zum Kick-Off Meeting April 2023

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Sollacher, Anna; Bredow, Laura; Muth, Theresia; Froschauer, Sonja; Hohenfellner, Katharina

Leitlinie: S3-Leitlinie Cystinose

Registernummer: 166-006

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Alhasan, Khalid	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Ariceta, Gema	Nein	Alexion (Astra Zeneca Rare Diseases), Recordati Rare Diseases, Advicenne,, Chiesi, Alnylam, Dicerna	Alexion (Astra Zeneca Rare Diseases), Recordati Rare Diseases, Chiesi, Kyowa Kirin, Alnylam	none	none	none	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Awan, Atif	N.A	N.A	N.A	N.A	Department has received research grant	Nein	Mitglied: ESPN, IPNA, IPTA, CERTAIN, ERKNET, TRANSPLANT CHILD ERN ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS AND CHILD	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							HEALTH, ROYAL COLLEGE OF PAEDIATRICS IRELAND, UNIVERSITY COLLEGE DUBLIN, ROYAL COLLEGE OF SURGEONS, IRELAND, Wissenschaftliche Tätigkeit: RENAL TRANSPLANT RARE KIDNEY DISEASES, Wissenschaftliche Tätigkeit: RESEARCH INTO RARE KIDNEY DISEASES, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: AS ABOVE, Persönliche Beziehung: N.A	
Bacchetta, Justine	Nein	Nein	Nein	Nein	Cystinosis Research Foundation, AIRG (French patients'association on rare renal diseases), ANR RADICO (National Research Agency)	Nein	Nein	Thema: bone impairment in Cystinosis, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Behandlung von bone impairment in Cystinosis
Prof. Dr. Bechtold-Dalla Pozza, Susanne	keine	Biomarin, Hexal, Novo Nordisk, Merk-Serono	Alexion, Merk-Serono	keine	keine	keine	Mitglied: ESPE, DGKED, DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kochen und Wachstum bei chronischen Erkrankungen , Wissenschaftliche Tätigkeit: Kindergesundheit, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Thema: Wachstumshormone, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Wachstumshormone
Beimler, Joerg	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Prof. Dr. med. Bergmann, Carsten	Novartis	Alexion, PTC, Rhythm, Sanofi, Astra Zeneca	Bayer, Alexion, PTC, Novartis, Kyowa Kirin, Otsuka, Sanofi, Astra Zeneca	Nein	Limbach Gruppe	Medizinische Genetik Mainz	Mitglied: verschiedene Fachverbände, Wissenschaftliche Tätigkeit: >200 Publikation in peer review Zeitschriften, Wissenschaftliche Tätigkeit: Humangenetik	Thema: Genetische Laboratorik, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Screening
Bishop, Rachel	Medscape	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: American Academy of Ophthalmology, Mitglied: Washington Academy of Ophthalmology	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Biswas, Susmito	Nein	Nein	Recordati Rare Disease	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Royal College of Ophthalmologists - Chair of the Paediatric Subcommittee., Wissenschaftliche Tätigkeit: Faculty of Biological, Medical and Health Sciences of University of Manchester - paediatric corneal disease, genetic diseases of the eyes, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ocular features of Cystinosis, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Ophthalmic lead of Cystinosis MDT Royal Manchester Children's Hospital and Manchester Royal Eye Hospital, Persönliche Beziehung: None	Thema: Cystinosis and ocular features , geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Bos, Marjolein	No	No	No	No	No	No	Mitglied: Cystinosis Network Europe, Wissenschaftliche	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungs- vorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: no, Wissenschaftliche Tätigkeit: No, Beteiligung an Fort- /Ausbildung: No, Persönliche Beziehung: No	alleinige Führungsposition
Boyer, Olivia	Biocodex	Purespring, Alnylam, Trave/CSL/Vif or	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Bredow, Laura	Amgen GmbH, UCB Pharma GmbH	Mylan Germany GmbH, Mylan Germany GmbH	Amgen GmbH GILEAD Sciences GmbH Lilly Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH, GILEAD Sciences GmbH, GILEAD Sciences GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co KG Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG Lilly Deutschland GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH UCB Pharma GmbH, AbbVie	Nein	AstraZeneca GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co KG GILEAD Sciences GmbH Mylan Germany GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, GlaxoSmithKline GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Galapagos	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Sollacher A., Froschauer S., Bredow L., Zinke S. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – 3,5 Jahre ASV in der Rheumatologie. Z Rheumatol. 2022; 81:463–471; Froschauer, S., Muth, T., Bredow, L. et al. Versorgungsatlas Rheumatologie. Z Rheumatol 80, 819–826 (2021); Fiehn C, Baraliakos X, Edelmann E, Froschauer S, Feist E, Karberg K, Ruehlmann JM, Schuch F, Welcker M, Zinke S. Aktueller Stand, Ziele und Qualitätsstandards der ambulanten Versorgung in der Rheumatologie: Positionspapier des Berufsverbandes der deutschen Rheumatologen (BDRh). Z Rheumatol. 2020 Oct;79(8):770-779.	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Deutschland GmbH Co KG EUROIMMUN AG a PerkenElmer Company Janssen-Cilag GmbH Lilly Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GILEAD Science GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co KG, Roche Pharma AG, AbbVie Deutschland GmbH Co KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AstraZeneca GmbH		Biopharma Germany GmbH, Mylan Germany GmbH Co. KG			
Brockmann, Dorothee	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Casteels,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ingele								
Choi, Mira	Pfizer Pharma GmbH	Bristol-Myers Squibb	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Dr. med. Cremers, Jann-Frederik	Nein	Nein	DR. KADE / BESINS Pharma GmbH , INTERPLAN Congress, Meeting Event Management AG, Organisationsbüro - Christine Gerner Kupferfeldweg 25 85290 Geisenfeld / Germany, Organisationsbüro - Christine Gerner Kupferfeldweg 25 85290 Geisenfeld / Germany, Kranus Health, Westenriederstr. 10 · 80331 München	Nein	Kranus Health GmbH	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied des Arbeitskreises Andrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätsprotektion (auch bei Cystinose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätsprotektion,	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Das, Anibh	Nein	Fa Chiesi	Fa Chiesi	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Thema: cystin and treatment, moderater COI, Konsequenz:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Martin								Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Cysteamine Behandlung
Doyle, Maya	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Professional Advisor, Cystinosis Research Network	Kein COI, keine Konsequenz
Elenberg, Ewa	Nein	Horizon	Nein	Nein	NAPRTCS	Nein	Mitglied: American Society of Pediatric Nephrology ASN IPNA	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Emma, Francesco	Avrobio, Chiesi, Kyowa Kirin	Otsuka	Chiesi, Recordati Rare Disease, Kyowa Kirin, Alnylam	Chiesi, Kyowa Kirin	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Erler, Judith	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied im Verband der Diätologen Österreich Mitglied bei QUETHEB e.V., Mandatsträgerin für diese Leitlinie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Nephrologie	Kein COI, keine Konsequenz
Flockerzi, Elias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Froschauer, Sonja	Amgen GmbH, UCB Pharma GmbH	Mylan Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Mylan Germany GmbH	Amgen GmbH GILEAD Sciences GmbH Lilly Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH, GILEAD Sciences GmbH, GILEAD Sciences GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG Lilly Deutschland GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH UCB Pharma GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG EUROIMMUN AG a PerkenElmer company Janssen-Cilag GmbH Lilly	Nein	AstraZeneca GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG GILEAD Sciences GmbH Mylan Germany GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, GlaxoSmithKline GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Mylan Germany GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses	Nein	Mitglied: Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. Geschäftsführerin (kein Arbeitsverhältnis), Mitglied: Cystinose Stiftung Geschäftsführender Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Dengler, R.; Straub, N.; Bredow, L.; Becker, J.; Hornsusch, M.; Riedel, O.; Haug, U.; Waldeyer, K.; Hermes-Moll, K.; Osburg, S.; Martin, J.; Walawgo, T.; Heidt, V.; Froschauer, S. Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV): eine multiperspektivische Studie zu Status quo, Herausforderungen und Perspektiven erschienen in: ZEFQ, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2022-09-09 Bredow, L.; Froschauer, S.; Sollacher, A.; Zinke, S. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – 3,5 Jahre ASV in der Rheumatologie	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GILEAD Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Roche Pharma AG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Amgen GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG Amgen GmbH Biogen GmbH Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG Janssen-Cilag GmbH Novartis Pharma AG,				erschieden in: Zeitschrift für Rheumatologie, 81, S. 463 – 471, 2022 Mücke M., Conrad R., Froschauer S., Bredow L., Ambulante primärärztliche und integrierte Versorgung von Seltenen Erkrankungen erschienen in: ELSEVIER ESSENTIALS Seltene Erkrankungen Elsevier Verlag, 2021 Dengler R., Bredow L., Straub N., Froschauer S., Versorgungsforschungsstudie GOAL-ASV: Ergebnisse für onkologische Indikationen erschienen in: InFo Hämatologie + Onkologie, Springer Science and Business Media, April 2021. Dengler R., Froschauer S., Jenschke C., Rau H., Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Erscheinungsdatum März 2022, Kohlhammer Verlag., Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose Bergmann, C.; Burggraf, S.; Cziberec, L.; Gahl, William A.; Harms, E.; Hohenfellner, K.; Fleigec, T.; Froschauer, S.; Janzend; N.; Nennstiel, U.;	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortragsg- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			GILEAD Sciences Novartis Pharma GmbH Alexion Pharma Germany GmbH Amgen GmbH Astellas Pharma GmbH Fachklinik Bad Bentheim Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA Janssen-Cilag GmbH AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Alexion Pharma Germany GmbH Amgen GmbH, Hexal AG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, AstraZeneca GmbH				Olgemöller, B.; Röschinger, W.; Villi, K. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis erschienen in: Molecular Genetics and Metabolism Reports 21, 2019, Wissenschaftliche Tätigkeit: Rheumatologische Erkrankungen Froschauer S., Muth T., Bredow L., Feist E., Heinemann-Dammann S., Zinke S., Fiehn C., Versorgungsatlas Rheumatologie erschienen in: Zeitschrift für Rheumatologie, Springer Science and Business Media, September 2021 Fiehn C; Baraliakos X; Edelmann E; Froschauer S; Feist E; Karberg K; Ruehlmann JM; Schuch F; Welcker M; Zinke S., Current state, goals and quality standards of outpatient care in rheumatology: position paper of the Professional Association of German Rheumatologists (BDRh) erschienen in: Zeitschrift für Rheumatologie, Springer Science and Business Media, September 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit:	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							nicht relevant, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nicht relevant, Persönliche Beziehung: nicht relevant	
Gomez, Victor	no	no	no	no	no	no	Mitglied: no, Wissenschaftliche Tätigkeit: no, Wissenschaftliche Tätigkeit: no, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: no, Persönliche Beziehung: no	Kein COI, keine Konsequenz
Goodyer, Paul	Nein	Horizon Pharma	Nein	Nein	Eloxx Pharmaceuticals als	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinosis Patient Foundations, Cystinosis research Foundation, Cystinosis Research Network, Cystinosis Ireland, European Society for Pediatric Nephrology	Thema: Cystinosis treatment (Procysebi), moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Cysteamine Behandlung
Graf, Simone	Biogen GmbH	Nein	Biogen GmbH, Schön Klinik, Bad Aibling	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Executive Board Member, German Interdisciplinary Society for Dysphagia	Kein COI, keine Konsequenz
Greco, Marcella	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Greeley, Christy	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Cystinosis Research Network	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Grimm, Paul	Avrobio, Eloxx Pharma,	Horizon pharmaceuticals,	Horizon pharmaceutica	Nein	Nein	Nein	Mitglied: -American Society of Transplantation.	Thema: Augenbeteiligung, moderater COI, Konsequenz:

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
	Genentech	atara therapeutics, Recordati	Is, Medscape				-International Pediatric Transplantation Association -American Society of Pediatric Nephrology -American Society of Nephrology, Mitglied: Cystinosis Research Foundation, member of Scientific advisory board, Mitglied: Improve Renal Outcomes Collective, Member of Board of Directors, Wissenschaftliche Tätigkeit: care of pediatric kidney transplant patients	Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Augenbeteiligung
Prof. Dr. med. Gross, Oliver	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer AG	Alport Selbsthilfe e.V., Alport UK, FEDERG, AIRG-France (Selbsthilfegruppe), Alport Syndrome Foundation	AstraZeneca, Behring	entfällt.	Otsuka, Sanofi, Reata	entfällt.	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Europäische Gesellschaft für Nephrologie, Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Schwerpunkt Alport Syndrom seit 1995 mit über 100 Publikationen., Wissenschaftliche Tätigkeit: Nephrologie, Sprechstunde seltene und erbliche Nierenerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International Workshop on Alport's Syndrome (Organisationskomitee seit 2014), Persönliche	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: entfällt.	
Prof. Dr. Haffner, Dieter	International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	Sandoz, Kyowa Kirin, Amgen	Biologix, Chiesi, Kyowa Kirin, Sandoz	UNIMED	Kyowa Kirin, Chiesi	none	Mitglied: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Member of the Board of Directors. assistant President, President, Mitglied: International Pediatric Nephrology Association (IPNA) Council member, executive council member, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetic/mechanistic investigation of rare kidney diseases (e.g., hereditary cystic kidney disease, cystinosis, XLH, and CAKUT) and mineral and bone disorders in children with CKD (CKD-MDB). Conducting clinical trials, patient registries and national, international and European guidelines (NEOCYST, IPNA, ESPN)., Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ESPN, IPNA, GPN Advanced trainings, Persönliche Beziehung: None	Thema: bone disease in Cystinosis, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema treatment of bone involvement
Hataya, Hiroshi	Nein	Alexion	ZENYAKU KOGYO, Alexion, Pfizer, Terumo, JMS,	Nein	Nein	Nein	Mitglied: The Japanese Society for Pediatric Nephrology, Mitglied: Japanese Society of Nephrology, Mitglied: The	Thema: eher allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Astellas				Japanese Society for Dialysis Therapy, Mitglied: Japanese Society of Pediatric Dialysis, Mitglied: Japanese Society for Peritoneal Dialysis, Wissenschaftliche Tätigkeit: dialysis	Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Prof. Dr. Hebestreit, Helge	Nein	Nein	Springer-Verlag, Takeda, Chiesi	BfArM, Springer Verlag	Vertex Pharmaceuticals, Innovationsfond des G-BA, Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Bundesministerium für Bildung und Forschung	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Sprecher der Kommission Seltene Erkrankungen (seit 2019), Mitglied: Sprecher der Arbeitsgemeinschaft der Zentren für Seltene Erkrankungen, Mitglied: Koordinator des Deutschen Referenznetzwerks CRANIO-Net, Wissenschaftliche Tätigkeit: Körperliche Aktivität und Sport bei Gesunden und chronisch Kranken, Leistungsdiagnostik, Mukoviszidose, Versorgungsforschung bei Seltenen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Mukoviszidose, Kinderpneumologie, Seltene Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Würzburger Mukoviszidosefortbildung, Nationale Konferenz Seltene Erkrankungen, Treffen des CRANIO-Net, Persönliche	Thema: eher allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: entfällt	
Herzig, Nadine	Nein	Nein	Ge(h)n mit HSP Vorträge zum Thema OP-Möglichkeiten bei HSP	Nein	Cystinose-Stiftung - IMPACT	Nein	Mitglied: DAAO, DGOOC, DGMM, Wissenschaftliche Tätigkeit: HSP, Cystinose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinder- und Neuroorthopädie, operativ orientiert, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Kein COI, keine Konsequenz
PD Dr. Hohenfellner, Katharina	MAP	Chiesi, Chiesi	Chiesi, Recordati, Chiesi, Recordati, Recordati	Hohenfellner K, Bergmann C., Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemöller B, Gahl WA, Czibere L, Froschauer S, Röschinger W, Vill K, Harms E, Nennstiel U, Fleige T, Burrgraf S, Czibere L, Häring J, Glück B, Keitel LM, Landt O, Harms E, Hohenfellner K, Durner J, Röschinger W, Becker M,	Pilot-project Newborn Screening Cystinosis / SMA, IMPACT Improvement of motoric abilities in patients with Cystinosis, QUALIFY Health-related quality of life of children and adolescents with Cystinosis, Quality of life of Cystinosis patients, SAVE Telemedical concept for the optimization of diagnosis and therapy using the example of Cystinosis	none	Mitglied: DGKJ GPN BVKJ , Mitglied: ERN for rare kidney diseases ERKnet, Mitglied: RaDiCO - international register for Cystinosis Patients Member of directors, Mitglied: Cystinosis Foundation Germany - Member of foundation council , Wissenschaftliche Tätigkeit: Infantile nephropathic Cystinosis, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology with an emphasis on pediatric urology and infantile nephropathic cystinosis., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International ophthalmological Cystinosis Meeting International bone meeting , Persönliche Beziehung: no	Thema: different topics regarding cystinosis like newborn-screening, treatment, bone and muscle involvement, fertility, but no specific focus area., moderater COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition, Co-Coordinator nur mit Zustimmung durch die anderen Experten, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Hohenfellner K, Rauch F, Aricea Gema, Awan A, Baccetta J, Bergmann C, Bechtold S, Cassidy N, Deschenes G, Elenberg E, Gahl WA, Greil O, Harms E, Herzi N, Hoppe B ... et al, Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Bücher A, Kemper MJ, Oh J, Billing H, Thumfart J, Stangl G, Baur AC, Föller M, Feger M, Weber LT, Acham-Roschitz B, Arbeiter K, Tönshoff B, Zivicnjak M, Haffner D, Katharina Hohenfellner Jens Deerberg-Wittram ,				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Veys KRP, Elmonem MA, Dhaenens F, Van Dyck M, Jannssen MMCH, Cornelissen EAM, Hohenfellner K, Reda A, Quatresooz P, van den Heuvel B, Boone MALM, Levtchenko E, Veys KRP, Elmonem MA, Van Dyck M, Janssen MC, Cornelissen EAM, Hohenfellner K, Prencipe G, van den Heuvel LP, Levtchenko E. , Keidel L, ELhardt C, Hohenfellner K, Priglinger S, Schworm B, Wertheimer C, Priglinger C, Luft N, Schueler K,				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Zieschank A, Göbel J, Vasseur J, Schaaf J, Hohenfellner K, Wildenhain S, Storf H, Rohayem J, Haffner D, Cremers JF, Huss S, Wistuba J, Weitzel D, Kliesch S, Hohenfellner , Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, Bettini C, Bockenhauer D, Veys K, Pape L, Hulton S, Collin S, Ozaltin F, Servais A, Deschenes G, Novo R, Bertholet-Thomas A, Oh J, Cornelissen E, Janssen M, Haffner D, Rava L,				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Antignac C, Devuyst O, Niaudet P, Levchenko E.				
Hoppe, Bernd	Dicerna Pharma USA	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie , Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Wissenschaftliche Tätigkeit: International and European Pediatric Nephrology Association, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: American Society of Nephrology	Kein COI, keine Konsequenz
Hülle, Susanne	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Inhestern, Laura	Swiss Cancer League	Nein	UKE Akademie für Bildung und Karriere, NGaT, BMFSFJ	Nein	Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, Hamburger Krebsgesellschaft	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie/ keine Funktion ⁰¹ , Mitglied: Center for Health Care Research/keine Funktion, Mitglied: Deutscher Hochschulbund/keine Funktion, Mitglied: Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsforschung bei Seltenen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie,	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Patient:innen- und Familienorientierung in der Versorgung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychische Erkrankungen	
Dr. Dr. Janzen, Nils	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bund deutscher Laborärzte BDL, A.U.LA - Arbeitsgemeinschaft unabhängiger Labore DGNS e.V. SSIEM ISNS DGKL e.V. AACC , Wissenschaftliche Tätigkeit: metabolische Stoffwechselerkrankungen, Labormedizin Neugeborenen-Screening	Thema: Genetische Laboratorik/Screening, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Screening
Joyce, Triona	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Keidel, Leonie	Recordati rare disease	Roche Diagnostics GmbH	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Knerr, Christine	Nein	Nein	Bobath Lehrlogopädin Traunstein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Koch, Vera	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: International Pediatric Nephrology	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Association	
Prof. Dr. Kölker, Stefan	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Köppl, Christian	Chiesi Deutschland	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Physio-Deutschland / Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) Beauftragter für die S3 Leitlinie Cystinose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose Stiftung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose Sprechstunde Romed Klinikum Rosenheim	Thema: eher allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Ledinger, Dominic	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Levtchenko, Elena	Nein, Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Medical Advisor Cystinosis Group The Netherlands Belgium , Mitglied: Chair of ERKNet working group on Metabolic and Stone forming disorders	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Liang, Hong	Recordati	Chiesi SAS	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Lipkin, Graham	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: UK Kidney Association Past President	Thema: eher allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
McCarthy, Hugh	Nein	Nein	Nein	Nein	Royal Australasian College of Physicians	Nein	Mitglied: Royal Australasian College of Physicians , Mitglied: Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association , Mitglied: International Paediatric Nephrology Association, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lecturer within the Clinical School of the Children's Hospital at Westmead, Sydney Medical School, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Merkel, Martin	Nein	Amgen,Sobi, Daiichi, Novartis, Sanofi	Amgen Lilly MSD Berlin-Chemie Novartis Astra Biomarin Akcea Daiichi-Sankyo Gilead Novo Pfizer Sobi Ärztckammern	Thieme, Springer, deGruyter	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der ASIM, Mitglied: Sprecher der Sektion DAS der DGE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fettstoffwechsel, seltene Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Endokrinologie	Thema: eher allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Muth, Theresia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Froschauer, S., Muth, T., Bredow, L. et al. Versorgungsatlas Rheumatologie. Z Rheumatol 80, 819–826 (2021). https://doi.org/10.1007/s00393-021-01072-6	Kein COI, keine Konsequenz
Dr. med. Nennstiel, Uta	GKV-Spitzenverband	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Vorstand bis Mai 2022 Screening-Kommission der DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neugeborenen-Screening, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitung des bayerischen Screeningzentrums	Kein COI, keine Konsequenz
Nothacker, Monika	keine bezahlten Tätigkeiten	1. Versorgungsforschungsprojekt "ZWEIT" (Relevanz von Zweitmeinungen) keine Vergütung 2. Versorgungsforschungsprojekt INDiQ (Messung von Indikationsqualität aus Routinedaten -	Berlin School of Public Health	Nein	Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Netzwerk Universitätsmedizi , BMG, Netzwerk UNiversitätsmedizin 2.0 , G-BA Innovationsfonds	nein	Mitglied: - Deutsches Netzwerk Evidenzbasierte Medizin (Mitglied) - Deutsche Krebsgesellschaft (Mitglied bis 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (Mitglied), Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien und Leitlinienmethodik. Priorisierung von Leitlinienempfehlungen (Gemeinsam Klug Entscheiden),Qualitätsindikat	Thema: Methodik, Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		Vergütung wie angegeben 3. Steuergruppe Nationaler Krebsplan keine Vergütung, IQTIG					oren, themenbezogene Reviews , Wissenschaftliche Tätigkeit: keine klinische Tätigkeit , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Leitlinienseminare für Leitlinienentwickler/-berater im Rahmen des Curriculums für Leitlinienberater der AWMF 1-3/Jahr, Persönliche Beziehung: nein	
Prof. Nußbaumer-Streit, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Health Insurance: Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK) Sozialversicherung der Selbstständigen (SVS) Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter, Eisenbahnen und Bergbau (BVAEB)	Nein	Mitglied: Cochrane Collaboration, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematic Review Methods, Guideline Development Methods	Kein COI, keine Konsequenz
Oetjen, Sönke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Prof. Dr. Oh, Jun	Nein	Chiesi , Recordati	Chiesi, Recordati	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN ESPN ASN IPTA IPNA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Proteinurie	Thema: Therapy, Transplantation, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Transplantationsmedizin Versorgungsforschung, Wissenschaftliche Tätigkeit: Päd.Nephrologie Päd. Hepatologie Päd. Transplantationsmedizin Allg. Pädiatrie	.
Prof. Dr. phil. nat. Okun, Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening	Thema: Neugeborenen Screening, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Prof. Dr. med. Pape, Lars	Chiesi	Astellas	Alexion	Novartis	Neovii	Chiesi	Mitglied: Gesellschaft für päd. Nephrologie	Thema: Cysteamin Treatment, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Cysteamin Treatment
Piso, Brigitte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Austrian Public Health	Kein COI, keine Konsequenz
Priglinger, Claudia	keine	keine	Novartis	keine	Ophthotec - Iveric Bio, Gensight Biologics, G-BA	keine	Mitglied: DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose, zwei Veröffentlichungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leber´sche Hereditäre Optikusneuropathie,	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Wissenschaftliche Tätigkeit: Kinderophthalmologie, Ophthalmogenetik, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Prikhodina, Larisa	No	Novartis	Russian Medical Academy Continuing Professional Education / Recordati, Alnylam	No	No	No	Mitglied: The ISN Council member, deputy chair ISN NIS Russia Regional Board, member of ISN Sister Renal Centers Committee; member of the IPNA, ESPN, Russian Association of Pediatric Nephrologists, Russian Society of Dialysis, Wissenschaftliche Tätigkeit: Inherited kidney diseases (nephropathic cystinosis, Dent disease, primary hyperoxaluria etc.), glomerulopathies in children, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome (monogenic, treatment, outcome), cyclosporine-mediated nephrotoxicity (risk factors, prevention), IgA nephropathy, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Russian Medical Academy Continuing Professional Education; Pediatric Nephrology , Persönliche Beziehung: No	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Quitmann, Julia	Nein	Nein	ViiV, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ravichandran, Rajan	Nein	Novartis, Johnson and Johnson	Nein	Nein	Nein	nil	Persönliche Beziehung: Nil	Thema: Transplantation, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen
apl. Prof. Dr. sc. hum. Reuner, Gitta	Unfallkassen	Das frühgeborene Kind e.V.	Nein	Hogrefe Verlag, Springer / Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Hogrefe Verlag, Pearson Deutschland GmbH, Pearson Deutschland GmbH	Nein	Nein	Mitglied: DGSPJ e.V. Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Mitglied, Mitglied: GNP e.V. Gesellschaft für Neuropsychologie, Kassenprüferin, Mitglied: BDP Bund Deutscher Psychologinnen und Psychologen, Mitglied, Mitglied: DeGPT e.V. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie, Mitglied, Mitglied: Wiss. Beirat Bundesverband das frühgeborene Kind e.V., Mitglied, Mitglied: Famoses e.V. (Förderverein Schulungsprogramm Epilepsie), Mitglied, Mitglied: Neuro Kinderhilfe e.V., Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fachbuch Neuropsychologie bei Kindern und Jugendlichen (zus. mit K. Lidzba, R. Everts), Fachbuch zu	Thema: Neuropsychologische Entwicklung bei Kindern, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							neuropsychologischen Aspekten der Entwicklung von Kindern/Jugendlichen mit hirnorganischen Störungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kapitel in Fachbuch Fallbuch WPPSI-IV, Kasuistiken zu Intelligenzdiagnostik im Vorschulalter bei Risikokindern (Epilepsie, Frühgeburt), Wissenschaftliche Tätigkeit: Fachbuch Selbstregulation spielerisch fördern (zus. mit Kim Gärtner, Verena Vetter, Michaela Schäferling, Silke Hertel), Manual für ein Elterntraining zur Unterstützung der selbstregulatorischen Entwicklung junger Kinder, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit (schweren) (chronischen) somatischen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Klinische Neuropsychologie bei Kindern mit ZNS-Schädigungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychotraumatheapie bei Kindern und Jugendlichen mit schweren somatischen Erkrankungen, Fluchterfahrungen, Unfällen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Curriculum	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Kinderneuropsychologie in Zusammenarbeit mit der Südwest Akademie für Neuropsychologie, Heidelberg, Konzeption und Realisation	
Rohayem, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: ESPE DGKED, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH, MPHD) Hypergonadotroper Hypogonadismus (Klinefelter, XX testicular DSD) Hodenfunktion bei DSD Hodenfunktion bei AGS Hodenfunktion bei Cystinose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Jugendandrologie und Pädiatrische Endokrinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Empower-DSD-Projekt, Schulungen für Jugendliche mit einem Klinefelter-Syndrom	Kein COI, keine Konsequenz
Rottmann, Katja	--	--	--	--	--	--	Mitglied: Deutscher Verband Ergotherapie, Mitglied im Verband und in der Landesgruppe Bayern (Beisitz Amt Öffentlichkeitsarbeit), Wissenschaftliche Tätigkeit: - -, Wissenschaftliche Tätigkeit: --, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: --, Persönliche Beziehung: --	Thema: Ergotherapie, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Schilling, Berit	Stiftung Pfennigparade München	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Schmitt, Markus	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Cystinose Selbsthilfe e.V.	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Servais, Aude	Nein	Chiesi, Chiesi	Recordati, Chiesi, Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Sikora, Przemyslaw	Nein	Nein	Recordati	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Simons, Matias	Nein	Nein	Lecturer at: - Medical Faculty - Biological Faculty - Coordinator of "Lehre Vorklinik", Institute of Human Genetics, University of Heidelberg	Nein	(1) ERZ Horizon 2020 Consolidator Grant (2) DFG	Nein	Mitglied: Am. Society of Nephrology (ASN), Persönliche Beziehung: Co-owner of Lipotype GmbH Dresden, Germany	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Soliman, Neveen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Sollacher, Anna	none	none	none	none	none	none	Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Nephrology, Society for pediatric Nephrology (GPN) Germany, Wissenschaftliche Tätigkeit: Bredow, Froschauer, Sollacher (2021) Status Quo der ASV in der Rheumatologie, in Rheuma Management, Mai / Juni 2021, ASV Rheuma-Beilage Ausgabe 2, S. 6-15, Wissenschaftliche Tätigkeit: Sollacher, Froschauer, Bredow et al. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – 3,5 Jahre ASV in der Rheumatologie. Z Rheumatol 81, 463-471 (2022). https://doi.org/10.1007/s00393-022-01197-2, Wissenschaftliche Tätigkeit: Muth T, Sollacher A, Froschauer S, Bredow L, Abschätzung der ambulanten Versorgungskapazitäten der Internistischen Rheumatologie, in der Zeitschrift arthritis + rheuma; – DOI 10.1055/a-2008-7183, Wissenschaftliche Tätigkeit: No, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: No, Persönliche	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Beziehung: No	
Sommer, Isolde	Nein	Nein	Ecker Hamburg	Nein	Österreichische Gesundheitskasse, American College of Physicians	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Österreichische Gesellschaft für Public Health, Verband der ErnährungswissenschaftlerInnen Österreich, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodenforschung Evidenzsynthesen, COVID-19 Treatments, Vorsorgeuntersuchungen/Screening, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre	Kein COI, keine Konsequenz
Sproedt, Claudia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Steidle, Günther	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Steinmann, Stefanie	Nein	Nein	MetaX GmbH, Vitafo gmbH	Vitafo gmbH	Nein	Nein	Mitglied: VDD	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Thoene, Jess	ACIC	Cystinosis Research network	Tulane University	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Topaloglu, Rezan	Nein	Recordati	Alnylam	Nein	TUBITAK	Nein	Mitglied: President of European Society for Pediatric Nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Inherited Kidney diseases, Cystinosis, Glomerular Diseases, DRTA, renal transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Full time professor teaching staff at Hacettepe University School of Medicine, Persönliche Beziehung: none	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Trauner, Doris	AvroBio, Horizon Therapeutics	None that I receive any funding from	Frictionless Solutions, Inc	Nein	National Institutes of Health, Noorda Foundation, Cystinosis Research Foundation	none	Mitglied: Child Neurology Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric neurology/neurodevelopmental disabilities, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric neurology/neurodevelopmental disabilities, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Prof. Dr. Trollmann, Regina	keine	Eisai, PTC, Novartis	Eisai, PTC, Desitin, Novartis, Biogen	nicht zutreffend	Novartis, Nein	nicht zutreffend	Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften GNP, DGfE, DGKJ, DGKN, EPNS, SfN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epileptologie, neuromuskuläre Erkrankungen, Entwicklungsneurologie, experimentelle	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Neuroprotektion, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuropädiatrie, Epileptologie, neuromuskuläre Erkrankungen, Entwicklungsneurologie, Entwicklungsstörungen, , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: EEG Kurs der Universitäten Erlangen/München/Jena Fortbildungsakademie DGKN , Persönliche Beziehung: nein	
Tsygin, Alexey	none	none	Recordati	none	none	none	Mitglied: ESPN, ISN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: no, Persönliche Beziehung: no	Thema: Cysteamine Therapie, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Tönshoff, Burkhard	Bristol-Myers Squibb, Novartis, CSL Behring Biotherapies for Life™, Sanofi	Chiesi	Nein	Nein	Astellas, Novartis	Nein	Mitglied: GPN, ESPN, IPNA, IPTA, AST, ASN, TTS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IPTA council member, Editor-in-Chief, journal "Pediatric Transplantation", Persönliche Beziehung: no	Thema: Medical Therapy/Treatment, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Medical treatment

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Weitzel, Dieter	Klinik Rosenheim	none	none	none	none	none	Mitglied: DEGUM, DDG, GNP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Relationship of sonographic organ changes by the underlying disease under the influence of therapy., Wissenschaftliche Tätigkeit: Relationship of sonographic organ changes by the underlying disease under the influence of therapy., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	Kein COI, keine Konsequenz
White, Ellen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Witt, Stefanie	Referent im Rahmen eines Fachsymposiums	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Dipl.-Biol. Witzel, Simone	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr.med. Wühl, Elke	Fa. Paul Hartmann AG	Fa. Alnylam, Alexion	Kuratorium für Hemodialyse Neu-Isenburg	no paid author-/coauthorships	Bayer, AMGEN, Amryt, Alexion, Alexion, Otsuka	none	Mitglied: Deutsche Hochdruckliga, Executive Board Member (Hypertension), Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Member (Pediatric Nephrology), Mitglied: HyperChildNET COST Action 19155, Vice-Chair	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen - interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Pediatric Hypertension, Mitglied: International Pediatric Hypertension Association, Member (pediatric hypertension), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (Nephrology), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Hypertension, Wissenschaftliche Tätigkeit: Progression of chronic kidney disease in children , Wissenschaftliche Tätigkeit: Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease, Wissenschaftliche Tätigkeit: Blood pressure control in children and adolescents after kidney transplantation (planned DFG project), Wissenschaftliche Tätigkeit: Sk2-Leitlinie Arterielle Hypertonie (DGPK) Coauthor, Koordinator: R. Dalla Pozza , Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Nephrology Consultant, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jahrestagung der Deutschen Hochdruckliga 2023, Kongresspräsidentin, Persönliche Beziehung: none	
Prof. Dr. med. vom Dahl,	Nein	Genzyme-Sanofi, Takeda	Genzyme Sanofi, Takeda	Nein	Takeda Shire, Takeda Shire	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für Stoffwechselstörungen in der	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags- /oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen -/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*innen -interessen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Stephan			Shire				Inneren Medizin Vorstand, Tagungspräsident, Schriftführer, Mitglied: Arbeitsgemeinschaft für pädiatrische Stoffwechselstörungen APS, Mitglied, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Verdauungs- und Stoffwechselstörungen, Mitglied, Leiter AG Seltene Krankheiten in der Gastroenterologie, Mitglied: Gesellschaft für Gastroenterologie NRW, Beirat, Mitglied: Rheinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin, Beirat, Tagungspräsident, Schriftführer, Wissenschaftliche Tätigkeit: lysosomale Speicherkrankheiten, angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Endoskopie, angeborene Stoffwechselkrankheiten bei Erwachsenen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Rhwinisch-Westfälische Gesellschaft für Innere Medizin Jahreskongress , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Gesellschaft für Gastroenterologie, NRW, Jahreskongress, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Deutsche Gesellschaft für	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie ¹ , Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten DGVS	

Stand zum Konsensus Meeting April 2024

Tabelle zur Erklärung von Interessen und Umgang mit Interessenkonflikten

Im Folgenden sind die Interessenerklärungen als tabellarische Zusammenfassung dargestellt sowie die Ergebnisse der Interessenkonfliktbewertung und Maßnahmen, die nach Diskussion der Sachverhalte von der der LL-Gruppe beschlossen und im Rahmen der Konsensuskonferenz umgesetzt wurden.

Leitlinienkoordination: Sollacher, Anna; Muth, Theresia; Hohenfellner, Katharina; Bredow, Laura; Froschauer, Sonja

Leitlinie: S3-Leitlinie Cystinose

Registernummer: 166-006

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Alhasan, Khalid	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Saudi Society of Nephrology and Transplantation , Klinische Tätigkeit: I am Belong only to my College of Medicine, King Saud University	Kein COI, keine Konsequenz
MD Ariceta,	Nein	Alexion (Astra Zeneca Rare	Alexion (Astra Zeneca Rare	none	none	none	Mitglied: not applicable, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Gema		Diseases), Advicenne, Chiesi, Alnylam, Dicerna	Diseases), Recordati Rare Diseases, Chiesi, Kyowa Kirin, Alnylam				not applicable, Klinische Tätigkeit: not applicable, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: not applicable, Persönliche Beziehung: not applicable	Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Awan, Atif	HCP auditor for ERNs (European Reference Networks)	NA	NA	NA	NA I have no further grants than what was mentioned in my last declaration	NA	Mitglied: No update from the last declaration, Wissenschaftliche Tätigkeit: No update from the last declaration, Klinische Tätigkeit: No update from the last declaration, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: No update from the last declaration, Persönliche Beziehung: No update from the last declaration	Kein COI, keine Konsequenz
Bacchetta, Justine	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Cystinosis Research Foundation, Wissenschaftliche Tätigkeit: Agence Nationale de la Recherche	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr. Bechtold-Dalla Pozza, Susanne	Sozialgericht	Biomarin, Hexal, Novo Nordisk, Merk-Serono	Alexion, Merk-Serono, Novo Nordisk, Sandoz	Thieme	keine	keine	Mitglied: ESPE, DGKED, DGKJ, ICCBH, Wissenschaftliche Tätigkeit: Kochen und Wachstum bei chronischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Kindergesundheit, Wachstum, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Thema: Wachstumshormone, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Wachstumshormone für Knochen- und Muskelentwicklung
Beimler, Joerg	Nein	Nein	Nierenzentrum	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Heidelberg, Nierenzentrum Heidelberg, Nierenzentrum Heidelberg, Nierenzentrum Heidelberg, Nierenzentrum Heidelberg					
Prof. Dr. med. Bergmann, Carsten	Novartis, DFG, Alexion, Alnylam, Amicus, Astellas, Bayer, B.Braun, Janssen-Cilag, PTC, Novartis, Kyowa Kirin, Otsuka, Rhythm, Sanofi, Sobi, Traveco, Astra Zeneca	Alexion, PTC, Rhythm, Sanofi, Astra Zeneca, Alexion, PTC, Rhythm, Sanofi, Astra Zeneca	Bayer, Alexion, PTC, Novartis, Kyowa Kirin, Otsuka, Sanofi, Astra Zeneca, Students and medical colleagues and research activities	Nein	Limbach Gruppe, DFG, BMBF, Limbach EU	Medizinische Genetik Mainz, Medizinische Genetik Mainz	Mitglied: verschiedene Fachverbände, Mitglied: GfH, GPN, ESHG, DGfN, Wissenschaftliche Tätigkeit: >200 Publikation in peer review Zeitschriften, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetic disorders, Klinische Tätigkeit: Humangenetik, Klinische Tätigkeit: Genetics and variable disease expression, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: University Freiburg, SFB and other research and educational activities, Persönliche Beziehung: Medizinische Genetik Mainz	Thema: Genetische Laboratorik, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Screening/genetische Diagnostik
Bishop, Rachel	none	none	none	none	none	none	Mitglied: American Academy of Ophthalmology, Mitglied: Washington Academy of Ophthalmology, Wissenschaftliche Tätigkeit: none, Klinische Tätigkeit: none, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Biswas, Susmito	Nein	Nein	Recordati Rare Disease, Recordati Rare Disease	Nein	Recordati Rare disease	Nein	Mitglied: Royal College of Ophthalmologists - Chair of the Paediatric Subcommittee., Wissenschaftliche Tätigkeit: Faculty of Biological, Medical and Health Sciences of University of Manchester - paediatric corneal disease, genetic diseases of the eyes, Wissenschaftliche Tätigkeit: Paediatric ophthalmology, Klinische Tätigkeit: Ocular features of Cystinosis, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: None, Persönliche Beziehung: None	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Bos, Marjolein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Dutch Flemish Cystinosis Group	Kein COI, keine Konsequenz
Boyer, Olivia	Biocodex	Purespring, Alnylam, Travere/CSL/Vifor, Takeda	Alexion, Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Bredow, Laura	Amgen GmbH	Mylan Germany GmbH	AbbVie Deutschland GmbH Co KG Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG Lilly Deutschland GmbH Sanofi-Aventis	Nein	AstraZeneca GmbH, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, GlaxoSmithKline	Galapagos Biopharma Germany GmbH AbbVie Deutschland GmbH KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Celltrion GlaxoSmithKline GmbH Co. KG Lilly Deutschland	Wissenschaftliche Tätigkeit: Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Dengler, R.; Straub, N.; Bredow, L.; Becker, J.; Hornschuch, M.; Riedel, O.; Haug, U.; Waldeyer, K.; Hermes-Moll, K.; Osburg, S.; Martin, J.; Walawgo, T.; Heidt, V.; Froschauer, S. Ambulante	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Deutschland GmbH UCB Pharma GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co KG EUROIMMUN AG a PerkenElmer Company Janssen-Cilag GmbH Lilly Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GILEAD Science GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co KG, Roche Pharma AG, AbbVie Deutschland GmbH Co KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AstraZeneca GmbH, Rheumatologische Fortbildungsak		GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Mylan Germany GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, AstraZeneca GmbH	GmbH Mylan Germany GmbH Pfizer Pharma GmbH UCB Deutschland GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AMGEN GmbH Mylan Germany GmbH Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbHAbbVie DeutschlandGmbH Co. KG , AbbVie DeutschlandGmbH Co. KG , AbbVie DeutschlandGmbH Co. KG Lilly Deutschland GmbH Pharming GmbH UCB Deutschland GmbH , Novartis Pharma GmbH, St. Elisabeth Gruppe GmbH	Spezialfachärztliche Versorgung (ASV): eine multiperspektivische Studie zu Status quo, Herausforderungen und Perspektiven erschienen in: ZEFQ, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2022-09-09 Sollacher A., Froschauer S., Bredow L., Zinke S. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – 3,5 Jahre ASV in der Rheumatologie. Z Rheumatol. 2022; 81:463–471; Froschauer, S., Muth, T., Bredow, L. et al. Mücke M., Conrad R., Froschauer S., Bredow L., Ambulante primärärztliche und integrierte Versorgung von Seltenen Erkrankungen erschienen in: ELSEVIERESSENTIALS Seltene Erkrankungen Elsevier Verlag, 2021 Dengler R., Bredow L., Straub N., Froschauer S., Versorgungsforschungsstudie GOAL-ASV: Ergebnisse für onkologische Indikationen erschienen in: InFo Hämatologie + Onkologie, Springer Science and Business Media, April 2021., Wissenschaftliche Tätigkeit: Versorgungsatlas	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			ademie				Rheumatologie. Z Rheumatol 80, 819–826 (2021); Fiehn C, Baraliakos X, Edelmann E, Froschauer S, Feist E, Karberg K, Ruehlmann JM, Schuch F, Welcker M, Zinke S. Aktueller Stand, Ziele und Qualitätsstandards der ambulanten Versorgung in der Rheumatologie: Positionspapier des Berufsverbandes der deutschen Rheumatologen (BDRh). Z Rheumatol. 2020 Oct;79(8):770-779. Muth T, Sollacher A, Froschauer S, Bredow L, Abschätzung der Versorgungskapazitäten der internistischen Rheumatologie, erschienen in: Arthritis und Rheuma2023; 43(01): 14-22	
Brockmann, Dorothee	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Dr. rer. nat Bürger, Friederike	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Mitglied der ESGLD, Klinische Tätigkeit: Leitung der lysosomalen Diagnostik im Stoffwechsellabor Heidelberg; Analytik zur Bestimmung von Cystin in Granulozyten im Labor etabliert und validiert.	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Casteels, Ingele	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Choi, Mira	Pfizer Pharma GmbH	Hansa Biopharm	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Memberships: German Transplant Association (DTG), Deutsche Gesellschaft für Nephrologie (DGFN), Klinische Tätigkeit: Oral presentations at post ASN meetings.	Kein COI, keine Konsequenz
Coppi, Ralph	-	-	-	-	-	-	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für onkologische Pharmazie Förderverein Pharmazeutische Beratung, Wissenschaftliche Tätigkeit: -, Klinische Tätigkeit: -, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: -, Persönliche Beziehung: -	Kein COI, keine Konsequenz
Dr. med. Cremers, Jann-Frederik	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)	Nein	DR. KADE / BESINS Pharma GmbH, INTERPLAN Congress, Meeting Event Management AG, Organisationsbüro - Christine Gerner Kupferfeldweg 25 85290 Geisenfeld / Germany,	Nein	Kranus Health GmbH	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Urologie, Mitglied des Arbeitskreises Andrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fertilitätsprotektion (auch bei Cystinose, Klinische Tätigkeit: Fertilitätsprotektion,	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Organisationsbüro - Christine Gerner Kupferfeldweg 25 85290 Geisenfeld / Germany, Kranus Health, Westenriederstr. 10 · 80331 München					
Das, Anibh Martin	Nein	Fa Chiesi	Fa Chiesi	Nein	Chiesi	Nein	Nein	Thema: Cysteamine Treatment, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Cysteamine Treatment
Doyle, Maya	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Elenberg, Ewa	Nein	Horizon	Nein	Nein	NAPRTCS	Nein	Mitglied: American Society of Pediatric Nephrology ASN IPNA	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Emma, Francesco	Avrobio, Chiesi, Kyowa Kirin	Otsuka	Chiesi, Recordati Rare Disease, Kyowa Kirin,	Chiesi, Kyowa Kirin	Nein	Nein	Nein	Thema: gene therapy, treatment in general, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Alnylam					Abstimmungen zum Thema gene therapy, kein Ausschluss zu Therapien im Allgemeinen
Erler, Judith	Nein	Nein	metaX	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Member of Verband der Diabetologen Österreich Member of QUETHEB e.V., elected representative for this guideline Member of the Austrian Society of Nephrology Member of the Austrian Society for Clinical Nutrition, Klinische Tätigkeit: Nephrologie	Kein COI, keine Konsequenz
PD Dr. med. Flockerzi, Elias	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Froschauer, Sonja	Amgen GmbH	Mylan Germany GmbH	AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG Lilly Deutschland GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH UCB Pharma GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG EUROIMMUN	Robert Dengler, Harald Rau, Christoff Jenschke	AstraZeneca GmbH, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, GlaxoSmithKline GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany	Nein	Mitglied: Berufsverband Deutscher Rheumatologen e.V. Geschäftsführerin (kein Arbeitsverhältnis), Mitglied: Cystinose Stiftung Geschäftsführender Vorstand, Wissenschaftliche Tätigkeit: Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Dengler, R.; Straub, N.; Bredow, L.; Becker, J.; Hornschuch, M.; Riedel, O.; Haug, U.; Waldeyer, K.; Hermes-Moll, K.; Osburg, S.; Martin, J.; Walawgo, T.; Heidt, V.; Froschauer, S.	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			AG a PerkenElmer company Janssen-Cilag GmbH Lilly Deutschland GmbH Novartis Pharma GmbH Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, GILEAD Sciences GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Roche Pharma AG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, Galapagos Biopharma Germany GmbH, Amgen GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH Co. KG Amgen GmbH Biogen GmbH Galapagos Biopharma Germany GmbH		GmbH, Mylan Germany GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH HEXAL AG, Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses, AstraZeneca GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Celltrion GlaxoSmithKline GmbH Co. KG Lilly Deutschland GmbH Mylan Germany GmbH Pfizer Pharma GmbH UCB Deutschland GmbH, Galapagos Biopharma Germany GmbH, AMGEN GmbH Mylan Germany GmbH Novartis Pharma GmbH , Pfizer Pharma GmbH AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, AbbVie Deutschland		Ambulante Spezialfachärztliche Versorgung (ASV): eine multiperspektivische Studie zu Status quo, Herausforderungen und Perspektiven erschienen in: ZEFQ, Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen, 2022-09-09 Bredow, L.; Froschauer, S.; Sollacher, A.; Zinke, S. Ambulante spezialfachärztliche Versorgung – 3,5 Jahre ASV in der Rheumatologie erschienen in: Zeitschrift für Rheumatologie, 81, S. 463 – 471, 2022 Mücke M., Conrad R., Froschauer S., Bredow L., Ambulante primärärztliche und integrierte Versorgung von Seltenen Erkrankungen erschienen in: ELSEVIER ESSENTIALS Seltene Erkrankungen Elsevier Verlag, 2021 Dengler R., Bredow L., Straub N., Froschauer S., Versorgungsforschungsstudie GOAL-ASV: Ergebnisse für onkologische Indikationen erschienen in: InFo Hämatologie + Onkologie,	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			HEXAL AG Janssen-Cilag GmbH Novartis Pharma AG, GILEAD Sciences Novartis Pharma GmbH Alexion Pharma Germany GmbH Amgen GmbH Astellas Pharma GmbH Fachklinik Bad Bentheim Bristol-Myers Squibb GmbH Co. KGaA Janssen-Cilag GmbH AbbVie Deutschland GmbH Co. KG Alexion Pharma Germany GmbH Amgen GmbH, Hexal AG, AbbVie Deutschland GmbH Co. KG, AstraZeneca GmbH, Novartis Pharma GmbH ,		GmbH Co. KG Lilly Deutschland GmbH Pharming GmbH UCB Deutschland GmbH, Novartis Pharma GmbH , St. Elisabeth Gruppe GmbH		Springer Science and Business Media, April 2021. Dengler R., Froschauer S., Jenschke C., Rau H., Ambulante spezialfachärztliche Versorgung Erscheinungsdatum März 2022, Kohlhammer Verlag. Froschauer S., Straub C, Die ambulante spezialfachärztliche Versorgung, erschienen in: Krankenkassen- und Pflegekassenmanagement, 2020, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose Bergmann, C.; Burggraf, S.; Cziberec, L.; Gahl, William A.; Harms, E.; Hohenfellner, K.; Fleigec, T.; Froschauer, S.; Janzend; N.; Nennstiel, U.; Olgemöller, B.; Röschinger, W.; Villi, K. Molecular based newborn screening in Germany: Follow-up for cystinosis erschienen in: Molecular Genetics and Metabolism Reports 21, 2019, Wissenschaftliche Tätigkeit: Rheumatologische Erkrankungen Froschauer S., Muth T., Bredow L., Feist E., Heinemann-Dammann S.,	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
			Rheumatologische Fortbildungsakademie GmbH, Fachklinik Bad Bentheim, AstraZeneca GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH, Ev. Krankenhaus Wesel, AstraZeneca GmbH				Zinke S., Fiehn C., Versorgungsatlas Rheumatologie erschienen in: Zeitschrift für Rheumatologie, Springer Science and Business Media, September 2021 Fiehn C; Baraliakos X; Edelmann E; Froschauer S; Feist E; Karberg K; Ruehlmann JM; Schuch F; Welcker M; Zinke S., Current state, goals and quality standards of outpatient care in rheumatology: position paper of the Professional Association of German Rheumatologists (BDRh) erschienen in: Zeitschrift für Rheumatologie, Springer Science and Business Media, September 2020 Sonja Froschauer , Theresia Muth , Silke Zinke , Xenofon Baraliakos , Johannes Strunk, RheMIT – Zentrale medizinische Dokumentationssoftware für die Rheumatologie, erschienen in: Arthritis und Rheuma 2023; 43(04): 284-286 Muth T, Sollacher A, Froschauer S, Bredow L, Abschätzung der Versorgungskapazitäten der internistischen	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Rheumatologie, erschienen in: Arthritis und Rheuma 2023; 43(01): 14-22, Klinische Tätigkeit: nicht relevant, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: nicht relevant, Persönliche Beziehung: nicht relevant	
Gomez, Victor	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Goodyer, Paul	Nein	Recordati	Nein	Nein	Eloxx Pharmaceuticals als, Cystinosis Research Foundation	Nein	Mitglied: Cystinosis Research Network, American Society of Pediatric Nephrology, International Pediatric Nephrology Association, Canadian Association of Pediatric Nephrology, International Society of Nephrology, American Society of Nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinosis Research Network, American Society of Pediatric Nephrology, International Pediatric Nephrology Association, Canadian Association of Pediatric Nephrology, International Society of Nephrology, American Society of Nephrology, Klinische Tätigkeit: Cystinosis Research Network, American Society of Pediatric Nephrology, International Pediatric Nephrology Association,	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Canadian Association of Pediatric Nephrology, International Society of Nephrology, American Society of Nephrology	
Prof. Dr. Graf, Simone	Biogen GmbH, Bavaria State Opera, Biogen GmbH, Biogen GmbH	Nein	Biogen GmbH, Schön Klinik, Bad Aibling	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Executive Board Member, German Interdisciplinary Society for Dysphagia, Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Phoniatrie und Audiologie executive board , Mitglied: Deutsche interdisziplinäre Gesellschaft für Dysphagie executive board	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Greco, Marcella	chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Grimm, Paul	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Prof. Dr. med. Gross, Oliver	AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bayer AG	Alport Selbsthilfe e.V., Alport UK, FEDERG, AIRG-France (Selbsthilfegruppe), Alport Syndrome Foundation	AstraZeneca, Behring	entfällt.	Otsuka, Sanofi, Reata, DFG	entfällt.	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin, Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Europäische Gesellschaft für Nephrologie, Amerikanische Gesellschaft für Nephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Schwerpunkt Alport Syndrom seit 1995 mit über 100 Publikationen., Klinische Tätigkeit: Nephrologie, Sprechstunde seltene und erbliche Nierenerkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International Workshop on Alport's Syndrome (Organisationskomitee seit 2014), Persönliche Beziehung: entfällt.	
Prof. Dr. Haffner, Dieter	International Pediatric Nephrology Association (IPNA)	Sandoz, Kyowa Kirin, Amgen	Biologix, Chiesi, Kyowa Kirin, Sandoz	UNIMED	Kyowa Kirin, Chiesi	none	Mitglied: European Society for Paediatric Nephrology (ESPN), Member of the Board of Directors. assistant President, President, Mitglied: International Pediatric Nephrology Association (IPNA) Council member, executive council member, Wissenschaftliche Tätigkeit: Genetic/mechanistic investigation of rare kidney diseases (e.g., hereditary cystic kidney disease, cystinosis, XLH, and CAKUT) and mineral and bone disorders in children with CKD (CKD-MDB). Conducting clinical trials, patient registries and national, international and European guidelines (NEOCYST, IPNA, ESPN).,	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Klinische Tätigkeit: Pediatric Nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: ESPN, IPNA, GPN Advanced trainings, Persönliche Beziehung: None	
Hataya, Hiroshi	Nein	Alexion	ZENYAKU KOGYO, Alexion, Pfizer, Terumo, JMS, Astellas, Astellas, Terumo, Novartis	Nein	Nein	Nein	Mitglied: The Japanese Society for Pediatric Nephrology, Mitglied: Japanese Society of Nephrology, Mitglied: The Japanese Society for Dialysis Therapy, Mitglied: Japanese Society of Pediatric Dialysis, Mitglied: Japanese Society for Peritoneal Dialysis, Wissenschaftliche Tätigkeit: dialysis	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Prof. Dr. Hebestreit, Helge	Nein	Nein	Springer-Verlag, Takeda, Chiesi, Chiesi	BfArM, Springer Verlag	Vertex Pharmaceuticals, Innovationsfond des G-BA, Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Bayerisches Staatsministerium für Wissenschaft und Kunst, Bundesministerium für Bildung und Forschung, Netzwerk Universitätsmedizin / Bundesministerium für Bildung und	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, Sprecher der Kommission Seltene Erkrankungen (seit 2019), Mitglied: Sprecher der Arbeitsgemeinschaft der Zentren für Seltene Erkrankungen, Mitglied: Koordinator des Deutschen Referenznetzwerks CRANIO-Net, Wissenschaftliche Tätigkeit: Körperliche Aktivität und Sport bei Gesunden und chronisch Kranken, Leistungsdiagnostik, Mukoviszidose, Versorgungsforschung bei	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Forschung, Europäische Union		Seltenen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Mukoviszidose, Kinderpneumologie, Seltene Erkrankungen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Würzburger Mukoviszidosefortbildung, Nationale Konferenz Seltene Erkrankungen, Treffen des CRANIO-Net, Persönliche Beziehung: entfällt	
Herzig, Nadine	Reata-Pharma	Nein	Ge(h)n mit HSP Vorträge zum Thema OP-Möglichkeiten bei HSP	Nein	Cystinose-Stiftung - IMPACT	Nein	Mitglied: DAAO, DGOOC, DGMM, Wissenschaftliche Tätigkeit: HSP, Cystinose, Klinische Tätigkeit: Kinder- und Neuroorthopädie, operativ orientiert, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: keine, Persönliche Beziehung: keine	Kein COI, keine Konsequenz
PD Dr. Hohenfellner, Katharina	MAP	Chiesi, Chiesi	Recordati, Chiesi, Recordati, Recordati	Hohenfellner K, Bergmann C., Fleige T, Janzen N, Burggraf S, Olgemöller B, Gahl WA, Czibere L, Froschauer S, Röschinger W, Vill K, Harms E, Nennstiel U, Fleige T, Burrgraf S,	Pilot-project Newborn Screening Cystinosis / SMA, IMPACT Improvement of motoric abilities in patients with Cystinosis, QUALIFY Health-related quality of life of children and adolescents with Cystinosis, Quality of life of Cystinosis patients, SAVE Telemedical concept	none	Mitglied: DGKJ GPN BVKJ , Mitglied: ERN for rare kidney diseases ERKnet, Mitglied: RaDiCO - international register for Cystinosis Patients Member of directors, Mitglied: Cystinosis Foundation Germany - Member of foundation council , Wissenschaftliche Tätigkeit: Infantile nephropathic Cystinosis, Klinische Tätigkeit: Pediatric	Thema: different general topics regarding cystinosis like newborn-screening, treatment, bone and muscle involvement, fertility, but no specific focus area., moderater COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition, Co-Coordinator nur mit Zustimmung durch die anderen Experten, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Czibere L, Häring J, Glück B, Keitel LM, Landt O, Harms E, Hohenfellner K, Durner J, Röschinger W, Becker M, Hohenfellner K, Rauch F, Aricea Gema, Awan A, Baccetta J, Bergmann C, Bechtold S, Cassidy N, Deschenes G, Elenberg E, Gahl WA, Greil O, Harms E, Herzi N, Hoppe B ... et al, Ewert A, Leifheit-Nestler M, Hohenfellner K, Bücher A, Kemper MJ, Oh J, Billing H, Thumfart J, Stangl G, Baur AC, Föller M, Feger M, Weber LT, Acham-Roschitz B,	for the optimization of diagnosis and therapy using the example of Cystinosis		nephrology with an emphasis on pediatric urology and infantile nephropathic cystinosis., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: International ophthalmological Cystinosis Meeting International bone meeting , Persönliche Beziehung: no	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Arbeiter K, Tönshoff B, Zivicnjak M, Haffner D, Katharina Hohenfellner Jens Deerberg-Wittram , Veys KRP, Elmonem MA, Dhaenens F, Van Dyck M, Jannssen MMCH, Cornelissen EAM, Hohenfellner K, Reda A, Quatresooz P, van den Heuvel B, Boone MALM, Levtchenko E, Veys KRP, Elmonem MA, Van Dyck M, Janssen MC, Cornelissen EAM, Hohenfellner K, Prencipe G, van den Heuvel LP, Levtchenko E. , Keidel L, ELhardt C,				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Hohenfellner K, Priglinger S, Schworm B, Wertheimer C, Priglinger C, Luft N, Schueler K, Zieschank A, Göbel J, Vasseur J, Schaaf J, Hohenfellner K, Wildenhain S, Storf H, Rohayem J, Haffner D, Cremers JF, Huss S, Wistuba J, Weitzel D, Kliesch S, Hohenfellner , Emma F, Hoff WV, Hohenfellner K, Topaloglu R, Greco M, Ariceta G, Bettini C, Bockenhauer D, Veys K, Pape L, Hulton S, Collin S, Ozaltin F, Servais A, Deschenes G, Novo R,				

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
				Bertholet-Thomas A, Oh J, Cornelissen E, Janssen M, Haffner D, Rava L, Antignac C, Devuyst O, Niaudet P, Levchenko E.				
Hoppe, Bernd	Dicerna Pharma USA	Nein	NovoNordisk	Nein	NovoNordisk, Dicerna	Nein	Mitglied: Gesellschaft für pädiatrische Nephrologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde, Klinische Tätigkeit: International and European Pediatric Nephrology Association, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: American Society of Nephrology	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Hülle, Susanne	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Inhestern, Laura	Swiss Cancer League	Nein	UKE Akademie für Bildung und Karriere, NGaT, BMFSFJ	Nein	Eva Luise und Horst Köhler Stiftung, Hamburger Krebsgesellschaft, Innovationsfonds, DFG, Damp-Stiftung, BMBF, Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Medizinische Psychologie/ keine Funktion01, Mitglied: Center for Health Care Research/keine Funktion, Mitglied: Deutscher Hochschulbund/keine Funktion, Mitglied: Deutsche Psychotherapeuten Vereinigung, Wissenschaftliche Tätigkeit:	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Versorgungsforschung bei Seltenen Erkrankungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Psychoonkologie, Wissenschaftliche Tätigkeit: Patient:innen- und Familienorientierung in der Versorgung, Klinische Tätigkeit: Psychische Erkrankungen	
Dr. Dr. Janzen, Nils	Gutachter für die Zulassung zu Fachprüfungen Labormedizin	Nein	Medizinische Hochschule Hannover	Nein	Fa. Orchard ArchimedLife Science Wien	Inhaber Screeninglabor Hannover	Mitglied: Bund deutscher Laborärzte BDL, A.U.LA - Arbeitsgemeinschaft unabhängiger Labore DGNS e.V. SSIEM ISNS DGKL e.V. AACC , Wissenschaftliche Tätigkeit: metabolische Stoffwechselerkrankungen, Labormedizin Neugeborenen-Screening, Klinische Tätigkeit: metabolische Stoffwechselerkrankungen, Labormedizin Neugeborenen-Screening, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: studentische Lehre in Labormedizin an der MH Hannover, Vorlesungen, Kurse, Seminare	Thema: Labordiagnostik, hoher COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss bei Diskussionen und Abstimmungen zum Thema Labordiagnostik
Janzen, Ella	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroendocrine prostate cancer	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							publication doi: 10.1186/s13046-022-02255-y	
Keidel, Leonie	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Neuroophthalmology, Retina, Glaucoma, Klinische Tätigkeit: Glaucoma, Neuroophthalmology	Kein COI, keine Konsequenz
Knerr, Christine	Nein	Nein	Bobath Lehrlogopädin Traunstein ***	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Bobathvereinigung	Kein COI, keine Konsequenz
Koch, Vera	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: International Pediatric Nephrology Association	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr. Kölker, Stefan	Nein	Nein	Nein	Nein	Immedica Pharma	Nein	Mitglied: (1) European Reference Network for Hereditary Metabolic Disorders (MetabERN): 1. Vize-Koordinator, 2. Subnetzwerkleiter für Aminosäuren/Organische Säuren-assoziierte Stoffwechselkrankheiten (AOA), 3. Koordinator des MetabERN-assoziierten Patientenregisters U-IMD (2) Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism (SSIEM): Mitglied (3) Society for Inherited Metabolic Diseases (SIMD): Mitglied (4) Arbeitsgemeinschaft für Pädiatrische	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Stoffwechselstörungen (APS): Mitglied (5) Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ): Mitglied (6) Gesellschaft für Neuropädiatrie (GNP): 1. Mitglied, 2. Offizieller Vertreter im angemeldeten LL-Projekt für Methylmalon-/Propionazidämie (AWMF Register-Nr. 027-067, Entwicklungsstufe 3) (7) ZSE/ERN-Netzwerk für angeborene Stoffwechselerkrankungen „MetabCARE“: Geteilte Koordination (mit Universitätskinderklinik Freiburg) (8) Selbsthilfegruppe Glutarazidure e.V.: Mitglied , Wissenschaftliche Tätigkeit: 1. Neugeborenencreeningprogramm 2. Langzeitoutcome Studien zu seltenen Erkrankungen, präzise Phänotypisierung, inkl. metabolischer Nephropathien 3. Pathophysiologie und Therapie metabolischer Intoxikationserkrankungen und neurometabolischer Erkrankungen 4.	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Leitlinienentwicklung und -evaluation, Klinische Tätigkeit: 1. Stoffwechselmedizin, inkl. Neugeborenencreening und Stoffwechseldiagnostik 2. Neuropädiatrie	
Köppl, Christian	Chiesi Deutschland	Nein	Nein	Nein	Cystinose-Stiftung Deutschland	Nein	Mitglied: Physio-Deutschland / Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) Beauftragter für die S3 Leitlinie Cystinose, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose Stiftung, Klinische Tätigkeit: Cystinose Sprechstunde Romed Klinikum Rosenheim	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Ledinger, Dominic	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Production of the systematic review of the management and treatment of cystinosis	Kein COI, keine Konsequenz
Levtchenko, Elena	*, Chiesi Recordati	Chiesi Recordati	*, Chiesi Recordati	No	No	No	Mitglied: Medical Advisor Cystinosis Group The Netherlands Belgium, Mitglied: Chair of ERKNet working group on Metabolic and Stone forming disorders, Mitglied: ESPN ERA ISN, Wissenschaftliche Tätigkeit: research in cystinosis, Klinische Tätigkeit: research in cystinosis, Beteiligung an Fort-	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: No, Persönliche Beziehung: No	
Liang, Hong	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Lipkin, Graham	Recordati	Chiesi, Recordati	Lecture at CNE Leuven and other academic lectures unrelated to cystinosis,	Nil	Grants from Kidney patients association, Birmingham to fund academic research on pre-eclampsia in CKD	Nil	Mitglied: UK Kidney Association Past President, Mitglied: UK Kidney Association (Past President), ERA, British Transplant Society, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pro-drug development in cystinosis, Pregnancy and CKD, Renal Transplant artery stenosis, Rare Renal disorders , Klinische Tätigkeit: As above , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: University of Birmingham , Persönliche Beziehung: Nil	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Phonetik und Sprachverarbeitung M.A. Marscheider, Judith	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Als Phonetikerin untersuche ich Stimmklang für wissenschaftliche Forschungsprojekte (München und Innsbruck). Ab März 2024 werde ich mit dem PhD Studium "Medical Psychology" beginnen. Für die Dissertation plane ich weitere Forschungsprojekte mit Patient:innen mit Cystinose und Stimmstörungen., Klinische Tätigkeit: Ich untersuche Stimmstörungen von Patienten im klinischen	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Alltag der Logopädie und Phoniatrie Ambulanz am Klinikum rechts der Isar	
McCarthy, Hugh	Nein	Nein	Nein	Nein	Royal Australasian College of Physicians	Nein	Mitglied: Royal Australasian College of Physicians, Mitglied: Australian and New Zealand Paediatric Nephrology Association, Mitglied: International Paediatric Nephrology Association, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Lecturer within the Clinical School of the Children's Hospital at Westmead, Sydney Medical School, Faculty of Medicine and Health, University of Sydney	Kein COI, keine Konsequenz
Hon.-Prof. Dr. med. Merkel, Martin	Nein	Amgen, Novartis, Akcea, Sobi, Daiichi-Sankyo, Pfizer, Recordati, Ultragenyx, Boehringer, Biomarin	Amgen, Lilly, MSD, Berlin-Chemie, Novartis, Akcea, Sobi, Daiichi-Sankyo, Novo, Pfizer, Amarin, Recordati, Ultragenyx, Boehringer Ingelheim, Biomarin	Thieme, Springer, deGruyter	Nein	Nein	Mitglied: Vorsitzender der ASIM, Mitglied: Sprecher der Sektion DAS der DGE, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fettstoffwechsel, seltene Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Endokrinologie	Kein COI, keine Konsequenz
Muth, Theresia	Nein	Nein	Nein	Sollacher A, Froschauer S, Bredow L	Nein	Nein	Wissenschaftliche Tätigkeit: Froschauer, S., Muth, T., Bredow, L. et al. Versorgungsatlas Rheumatologie. Z Rheumatol	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							80, 819-826 (2021). https://doi.org/10.1007/s00393-021-01072-6 , Wissenschaftliche Tätigkeit: Sonja Froschauer, Theresia Muth, Silke Zinke, Xenofon Baraliakos, Johannes Strunk, RheMIT – Zentrale medizinische Dokumentationssoftware für die Rheumatologie, erschienen in: Arthritis und Rheuma 2023; 43(04): 284-286	
Dr. med. Nennstiel, Uta	GKV-Spitzenverband	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen-Screening Vorstand bis Mai 2022 Screening-Kommission der DGKJ, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neugeborenen-Screening, Klinische Tätigkeit: Leitung des bayerischen Screeningzentrums	Thema: Newborn Screening, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Newborn Screening
Dr. Nothacker, Monika	no positions with payment	-Advisory Board Member of Health Care Research Project INDiQ (measuring indication quality) Honoraria as described - Member of Steering Group	Berlin School of Public Health	Nein	German Cancer Aid, Network University Medicine COVID-19, BMG, Network University Medicine for Pandemic Preparedness 2.0, G-BA Innovationfund	no	Mitglied: - German Network Evidence Based Medicine (member) - German Cancer Society (member until 12/2020) - Guidelines International Network/GRADE Working Group (member), Wissenschaftliche Tätigkeit: Guidelines and Guideline Methodology, Methodology of guidelines based	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
		National Cancer Plan no payment , IQTIG					performance measures/quality indicators, Klinische Tätigkeit: no clinical activity or clinical research, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Guideline seminars within Curriculum for guideline developers in Germany , Persönliche Beziehung: no	
Prof. Nußbaumer-Streit, Barbara	Nein	Nein	Nein	Nein	Health Insurance: Österreichische Gesundheitskasse (ÖGK) Sozialversicherung der Selbstständigen (SVS) Versicherungsanstalt öffentlich Bediensteter, Eisenbahnen und Bergbau (BVAEB)	Nein	Mitglied: Cochrane Collaboration, Mitglied: Evidence-based Research (EBR) network, Wissenschaftliche Tätigkeit: Systematic Review Methods, Guideline Development Methods	Kein COI, keine Konsequenz
Oetjen, Sönke	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr. Oh, Jun	Recordati Chiesi	Cystinose	Chiesi, Recordati	Nein	Nein	Nein	Mitglied: GPN ESPN ASN IPTA IPNA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Proteinurie Transplantationsmedizin Versorgungsforschung, Klinische Tätigkeit:	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Päd.Nephrologie Päd. Hepatologie Päd. Transplantationsmedizin Allg. Pädiatrie	
Prof. Dr. phil. nat. Okun, Jürgen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Stoffwechselmedizin, Wissenschaftliche Tätigkeit: Deutsche Gesellschaft für Neugeborenen Screening	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Prof. Dr. med. Pape, Lars	Chiesi	Astellas	Alexion	Novartis	Neovii	Chiesi	Mitglied: Gesellschaft für päd. Nephrologie	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Piso, Brigitte	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Austrian Public Health	Kein COI, keine Konsequenz
Prof. Dr. med. Priglinger, Claudia	keine	keine	Novartis	keine	Ophthotec - Iveric Bio, Gensight Biologics, G-BA	keine	Mitglied: DOG, Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cystinose, zwei Veröffentlichungen, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leber´sche Hereditäre Optikusneuropathie, Klinische Tätigkeit: Kinderophthalmologie, Ophthalmogenetik, Beteiligung an Fort-	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							/Ausbildung: nein, Persönliche Beziehung: nein	
Prikhodina, Larisa	No	No	No	No	No	No	Mitglied: IPNA, ISN, ESPN, RDA, Wissenschaftliche Tätigkeit: Glomerulopathies (steroid-resistant nephrotic syndrome, IgA-nephropathy), inherited kidney disorders (primary hyperoxaluria, cystinosis, Dent disease), Klinische Tätigkeit: Glomerulopathies (steroid-resistant nephrotic syndrome, IgA-nephropathy, C3-glomerulopathy), inherited kidney disorders (primary hyperoxaluria, cystinosis, Dent disease), Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Russian Medical Academy of Continuous Postgraduate Education, Moscow, Russia / nephrotic syndrome, Schimke dysplasia, IgA-nephropathy, C3-glomerulopathy), kidney disorders with Fanconi syndrome, Persönliche Beziehung: No	Kein COI, keine Konsequenz
Quitmann, Julia	Nein	Chiesi	ViiV, Pfizer	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Ravichandran, Rajan	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
apl. Prof. Dr. sc. hum. Reuner, Gitta	Unfallkassen	Das frühgeborene Kind e.V.	Nein	Hogrefe Verlag, Springer / Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, Hogrefe Verlag, Pearson Deutschland GmbH, Pearson Deutschland GmbH	Nein	Nein	Mitglied: DGSPJ e.V. Deutsche Gesellschaft für Sozialpädiatrie und Jugendmedizin, Mitglied, Mitglied: GNP e.V. Gesellschaft für Neuropsychologie, Kassenprüferin, Mitglied: BDP Bund Deutscher Psychologinnen und Psychologen, Mitglied, Mitglied: DeGPT e.V. Deutschsprachige Gesellschaft für Psychotraumatologie, Mitglied, Mitglied: Wiss. Beirat Bundesverband das frühgeborene Kind e.V., Mitglied, Mitglied: Famoses e.V. (Förderverein Schulungsprogramm Epilepsie), Mitglied, Mitglied: Neuro Kinderhilfe e.V., Mitglied, Wissenschaftliche Tätigkeit: Fachbuch Neuropsychologie bei Kindern und Jugendlichen (zus. mit K. Lidzba, R. Everts), Fachbuch zu neuropsychologischen Aspekten der Entwicklung von Kindern/Jugendlichen mit hirnorganischen Störungen, Wissenschaftliche	Thema: Neuropsychologische Entwicklung in Kindern, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Tätigkeit: Kapitel in Fachbuch Fallbuch WPPSI-IV, Kasuistiken zu Intelligenzdiagnostik im Vorschulalter bei Risikokindern (Epilepsie, Frühgeburt), Wissenschaftliche Tätigkeit: Fachbuch Selbstregulation spielerisch fördern (zus. mit Kim Gärtner, Verena Vetter, Michaela Schäferling, Silke Hertel), Manual für ein Elterntaining zur Unterstützung der selbstregulatorischen Entwicklung junger Kinder, Klinische Tätigkeit: Psychotherapie bei Kindern und Jugendlichen mit (schweren) (chronischen) somatischen Erkrankungen, Klinische Tätigkeit: Klinische Neuropsychologie bei Kindern mit ZNS-Schädigungen, Klinische Tätigkeit: Psychotraumatheapie bei Kindern und Jugendlichen mit schweren somatischen Erkrankungen, Fluchterfahrungen, Unfällen, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Curriculum Kinderneuropsychologie in Zusammenarbeit mit der Südwest Akademie für Neuropsychologie, Heidelberg, Konzeption und	

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Realisation	
Rohayem, Julia	Nein	Nein	Nein	Nein	***, Diurnal Ltd	Nein	Mitglied: ESPE DGKED, Wissenschaftliche Tätigkeit: Hypogonadotroper Hypogonadismus (CHH, MPHD) Hypergonadotroper Hypogonadismus (Klinefelter, XX testicular DSD) Hodenfunktion bei DSD Hodenfunktion bei AGS Hodenfunktion bei Cystinose, Klinische Tätigkeit: Jugendandrologie und Pädiatrische Endokrinologie, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Empower-DSD-Projekt, Schulungen für Jugendliche mit einem Klinefelter-Syndrom	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Rottmann, Katja	--	--	--	--	--	--	Mitglied: Deutscher Verband Ergotherapie, Mitglied im Verband und in der Landesgruppe Bayern (Beisitz Amt Öffentlichkeitsarbeit), Wissenschaftliche Tätigkeit: --, Klinische Tätigkeit: --, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: --, Persönliche Beziehung: --	Kein COI, keine Konsequenz
Schilling, Berit	Stiftung Pfennigparade München	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Schmitt,	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Cystinose	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Markus							Selbsthilfe e.V.	
Servais, Aude	Nein	Chiesi, Chiesi	Recordati, Chiesi, Chiesi, Recordati, Chiesi	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Sevel, Kristina	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied: Cystinosis Research Network, VP Family Support	Kein COI, keine Konsequenz
Sikora, Przemyslaw	Nein	Nein	Recordati	Nein	Nein	Nein	Nein	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Simons, Matias	Nein	Nein	Lecturer at: - Medical Faculty - Biological Faculty - Coordinator of "Lehre Vorklinik", Institute of Human Genetics, University of Heidelberg	Nein	(1) ERZ Horizon 2020 Consolidator Grant (2) DFG, Cystinosis Research Foundation	Nein	Mitglied: Am. Society of Nephrology (ASN), Mitglied: American Society of Nephrology, German Society of Human Genetics, Wissenschaftliche Tätigkeit: Interest in pathogenetic mechanisms of cystinosis, development of disease models, Persönliche Beziehung: Co-owner of Lipotype GmbH Dresden, Germany	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Soliman, Neveen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Sommer, Isolde	Nein	Nein	Ecker Hamburg	Nein	Österreichische Gesundheitskasse, American College of Physicians	Nein	Mitglied: Deutsches Netzwerk für Evidenzbasierte Medizin, Österreichische Gesellschaft für Public Health, Verband der ErnährungswissenschaftlerInnen Österreich, Wissenschaftliche Tätigkeit: Methodenforschung Evidenzsynthesen, COVID-19 Treatments, Vorsorgeuntersuchungen/Screening, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Universitäre Lehre	Kein COI, keine Konsequenz
Sproedt, Claudia	nein	nein	nein	nein	nein	nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Steidle, Günther	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Steinmann, Stefanie	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							
Thoene, Jess	ACIC	Cystinosis Research network	Tulane University	Nein	Nein	Nein	Nein	Kein COI, keine Konsequenz
Topaloglu, Rezan	Nein	Nein	Nein	Nein	TUBITAK	Nein	Mitglied: President of European Society for Pediatric Nephrology, Wissenschaftliche Tätigkeit: Inherited Kidney diseases, Cystinosis, Glomerular Diseases, DRTA, renal	Thema: allgemein, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							transplantation, Klinische Tätigkeit: Pediatric Nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Full time professor teaching staff at Hacettepe University School of Medicine, Persönliche Beziehung: none	
Trauner, Doris	AvroBio, Horizon Therapeutics	None that I receive any funding from	Frictionless Solutions, Inc ***, UCLA	Nein	Noorda Foundation, National institutes of health	none	Mitglied: Child Neurology Society, Mitglied: Child Neurology Society, American Academy of Neurology, American Academy of Pediatrics, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric neurology/neurodevelopmental disabilities, Wissenschaftliche Tätigkeit: Neurological and cognitive problems in nephropathic cystinosis: Language and cognitive development after perinatal focal brain damage; autism and epilepsy , Klinische Tätigkeit: Pediatric neurology, neurodevelopmental disabilities, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	Thema: Neurologie im Allgemeinen moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, kein Ausschluss von Abstimmungen, da kein Fokusthema mit Konflikt
Prof. Dr. Trollmann, Regina	keine	Eisai, PTC, Novartis	Eisai, PTC, Desitin, Novartis, Biogen	nicht zutreffend	Novartis, Nein	nicht zutreffend	Mitglied: Mitgliedschaft in Fachgesellschaften GNP, DGfE, DGKJ, DGKN, EPNS, SfN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Epileptologie, neuromuskuläre Erkrankungen,	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							Entwicklungsneurologie, experimentelle Neuroprotektion, Klinische Tätigkeit: Neuropädiatrie, Epileptologie, neuromuskuläre Erkrankungen, Entwicklungsneurologie, Entwicklungsstörungen, , Beteiligung an Fort-/Ausbildung: EEG Kurs der Universitäten Erlangen/München/Jena Fortbildungsakademie DGKN , Persönliche Beziehung: nein	
Tsygin, Alexey	none	none	Recordati	none	none	none	Mitglied: ESPN, ISN, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology, Klinische Tätigkeit: Pediatric nephrology, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: no, Persönliche Beziehung: no	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition
Tönshoff, Burkhard	Bristol-Myers Squibb, Novartis, CSL Behring Biotherapies for Life™, Sanofi	Chiesi	Nein	Nein	Astellas, Novartis	Nein	Mitglied: GPN, ESPN, IPNA, IPTA, AST, ASN, TTS, Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Klinische Tätigkeit: Pediatric nephrology and kidney transplantation, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: IPTA council member, Editor-in-Chief, journal "Pediatric Transplantation", Persönliche Beziehung: no	Thema: Cysteamine Therapie, moderater COI, Konsequenz: Keine Führungsposition, Ausschluss von Abstimmungen zum Thema Cysteamine Therapie

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
Weitzel, Dieter	Klinik Rosenheim	none	none	none	none	none	Mitglied: DEGUM, DDG, GNP, Wissenschaftliche Tätigkeit: Relationship of sonographic organ changes by the underlying disease under the influence of therapy., Klinische Tätigkeit: Relationship of sonographic organ changes by the underlying disease under the influence of therapy., Beteiligung an Fort-/Ausbildung: none, Persönliche Beziehung: none	Kein COI, keine Konsequenz
Witt, Stefanie	no	no	no	no	Cystinose Stiftung	no	Mitglied: not applicable, Wissenschaftliche Tätigkeit: not applicable, Klinische Tätigkeit: not applicable, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: not applicable, Persönliche Beziehung: not applicable	Kein COI, keine Konsequenz
Dipl-Biol. Witzel, Simone	keine	keine	AWMF-IMWi	keine	Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH), Bundesministerium für Gesundheit (BMG), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) Innovationsfonds, Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF),	keine	Mitglied: Mitgliedschaft im Rahmen der Tätigkeit als Wissenschaftliche Mitarbeiterin bei der AWMF: Leitlinienprogramm Onkologie von Deutscher Krebsgesellschaft, Deutscher Krebshilfe und AWMF, Programm für Nationale VersorgungsLeitlinien von Bundesärztekammer, Kassenärztlicher Bundesvereinigung und AWMF, Ständige Kommission	Kein COI, keine Konsequenz

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
					Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)		Leitlinien der AWMF, Wissenschaftliche Tätigkeit: Leitlinien, Klinische Tätigkeit: keine, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Seminare zu Leitlinienerstellung, Persönliche Beziehung: keine	
Prof. Dr.med. Wühl, Elke	Fa. Paul Hartmann AG	Fa. Alnylam, Alexion	Kuratorium für Heimdialyse Neu-Isenburg, Kuratorium für Heimdialyse Neu-Isenburg, Desitin	no paid author-/coauthorships	Bayer, AMGEN, Amryt, Alexion, Alexion, Otsuka	none	Mitglied: Deutsche Hochdruckliga, Executive Board Member (Hypertension), Mitglied: Gesellschaft für Pädiatrische Nephrologie, Member (Pediatric Nephrology), Mitglied: HyperChildNET COST Action 19155, Vice-Chair Pediatric Hypertension, Mitglied: International Pediatric Hypertension Association, Member (pediatric hypertension), Mitglied: Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, Member (Nephrology), Wissenschaftliche Tätigkeit: Pediatric Hypertension, Wissenschaftliche Tätigkeit: Progression of chronic kidney disease in children, Wissenschaftliche Tätigkeit: Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease, Wissenschaftliche Tätigkeit: Blood pressure control in children and adolescents after kidney	Thema: allgemein, geringer COI, Konsequenz: Keine alleinige Führungsposition

	Tätigkeit als Berater*in und/oder Gutachter*in	Mitarbeit in einem Wissenschaftlichen Beirat (advisory board)	Bezahlte Vortrags-/oder Schulungstätigkeit	Bezahlte Autor*innen-/oder Coautor*innenschaft	Forschungsvorhaben/Durchführung klinischer Studien	Eigentümer*inneninteressen (Patent, Urheber*innenrecht, Aktienbesitz)	Indirekte Interessen	Von COI betroffene Themen der Leitlinie, Einstufung bzgl. der Relevanz, Konsequenz
							transplantation (planned DFG project), Wissenschaftliche Tätigkeit: Sk2-Leitlinie Arterielle Hypertonie (DGPK) Coauthor, Coordinator: R. Dalla Pozza , Klinische Tätigkeit: Pediatric Nephrology Consultant, Beteiligung an Fort-/Ausbildung: Jahrestagung der Deutschen Hochdruckliga 2023, Kongresspräsidentin, Persönliche Beziehung: none	
Prof. Dr. med. vom Dahl, Stephan	Kein Auskunft über Interessenskonflikte erhalten → Ausschluss von allen Beratungen und Abstimmungen							

Versionsnummer:	1.0.
Erstveröffentlichung:	2025/03/31
Nächste Überprüfung geplant:	2029/12/31

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Patient:innenversion auf Grundlage der klinischen S3-Leitlinie Cystinose

(S3-Leitlinie Cystinose, AWMF-Register Nr. 166/006

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>)

Diese Patient:innenversion der wissenschaftlichen Leitlinien wurde verfasst von

Claudia Sproedt, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Sönke Oetjen, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Markus Schmitt, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Marjolein Bos, Cystinosis Network Europe (CNE)

Kristina Sevel, Cystinosis Research Network (CRN)

Version 1 - Erstellungsdatum 2024

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Inhalt

1	Einführung	4
2	Was ist Cystinose?	5
3	Klinische Symptome und Diagnostik	6
3.1.	Nephropathische Cystinose im Kindesalter	6
3.2.	Juvenile oder spät einsetzende Cystinose	7
3.3.	Okuläre Cystinose	7
3.4.	Diagnose	7
4	Neugeborenen-Screening und genetische Beratung	8
5	Behandlung	9
6	Cysteamin-Therapie	10
6.1.	Dosierung	12
6.2.	Empfehlungen für Patient:innen: Cysteamin Einnahme und Verträglichkeit	14
6.3.	Empfehlungen für Patient:innen: Cysteamin-Nebenwirkungen	16
7	Chronische Nierenerkrankung (CKD)	17
7.1.	Fanconi-Syndrom	17
7.2.	Behandlung	17
7.3.	Polyurie	18
7.4.	Nierenersatztherapie	20
8	Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt	23
8.1.	Behandlung von Magenproblemen	24
8.2.	Ernährung	25
8.3.	Sondenernährung	28
8.4.	Durchfall	31
9	Hormone (Endokrinologie)	32
9.1.	Schilddrüse	32
9.2.	Bauchspeicheldrüse	32
9.3.	Sexualhormone	33
9.4.	Schwangerschaft und Geburt	34
10	Neurologie	36
10.1.	Von KiTa über Schule zu Ausbildung, Studium und Beruf	36

10.2.	Weitere neurologische Symptome.....	39
11	Augen	40
12	Knochen und Muskeln.....	44
12.1.	Orthopädische Beteiligung	46
12.2.	Welche Sportart ist die richtige?.....	48
13	Transition	49
14	Integrierte Versorgung	52
15	Anhang	55
	Management von Interessenkonflikten.....	55
	Medikation	55
	Freiverkäufliche Medikamente, Kräuter und Nahrungsergänzungsmittel.....	69
	Patient:innenorganisationen.....	72

1 Einführung

Dies ist die Patient:innenversion der S3-Leitlinie für die Krankheit "Nephropathische Cystinose", eine seltene genetische Stoffwechselerkrankung, die durch eine Anhäufung von Cystin in den Zellen gekennzeichnet ist. Dies führt zu Gewebe- und Organschäden, insbesondere in den Nieren und Augen. Die Autor:innen der S3-Leitlinie sind Mitglieder der entsprechenden medizinischen und therapeutischen Fachgesellschaften, die in die Betreuung der Erkrankung eingebunden sind und Patient:innenvertreter.

Alle Empfehlungen der Leitlinie berücksichtigen die Stärke der derzeit verfügbaren Evidenz (wissenschaftlicher Nachweis der Wirksamkeit oder Effektivität; bekannte Risiken und die Akzeptanz dieser Risiken durch die Patient:innen) und die Übereinstimmung (Konsens) zwischen Ärzt:innen, Psycholog:innen und klinischen Experten aus den Bereichen Physiotherapie, Logopädie, Ernährungswissenschaft und Pharmakologie sowie Patient:innenvertretern. Alle Stellungnahmen wurden gesammelt und in einer Konsenskonferenz geprüft, wobei die Empfehlungen, auf die man sich gemeinsam geeinigt hat, angenommen wurden.

Die Patient:innenversion der Leitlinie basiert auf den Empfehlungen der S3-Leitlinie und erläutert sie in laienverständlicher Form. Darüber hinaus werden auch praktische Empfehlungen aus der Sicht der Patient:innen gegeben. Hierfür wurden auch Broschüren und Informationsmaterial von Patient:innenorganisationen herangezogen und in einem mehrstufigen Beratungsprozess Empfehlungen von Patient:innen eingeholt. Alle Empfehlungen und Anmerkungen der Expertengruppe der Patient:innen sind deutlich als solche gekennzeichnet und als Anregungen zu verstehen.

Diese Patient:innenversion soll den von Cystinose Betroffenen und ihren Angehörigen helfen, die Krankheit besser zu verstehen und sich mit diagnostischen Maßnahmen vertraut zu machen. Das Wissen um Behandlungsmöglichkeiten und deren Auswirkungen soll Patient:innen stärken und ihnen Sicherheit im Umgang mit ihrer Erkrankung geben und sie in Gesprächen mit Ärzt:innen und Therapeut:innen unterstützen.

Ein weiteres Ziel ist es, den Betroffenen zu zeigen, wie sie besser mit ihrer Erkrankung leben können und praktische Probleme im Umgang mit den Symptomen der Cystinose oder bei der Einnahme von Medikamenten bewältigen können. Hierin fließen die langjährigen und umfangreichen Erfahrungen der Patient:innen ein.

Wir raten dringend davon ab, ohne vorherige Rücksprache mit den behandelnden Ärzt:innen Änderungen an den verschriebenen Medikamenten oder Behandlungen vorzunehmen, auch wenn diese Patient:innenversion in Anbindung an die wissenschaftliche Leitlinie entwickelt wurde. Dieser Text kann als Grundlage für eine konstruktive Zusammenarbeit zwischen Patient:innen und ihren Behandler:innen dienen.

Die Kapitel dieser Patient:innenleitlinie folgen einer klaren Struktur. In einigen Abschnitten finden Sie in einem Kasten Text, der direkt aus der klinischen Leitlinie übernommen wurde,

zusammen mit spezifischen Erläuterungen. Die meisten Kapitel enthalten einen Abschnitt mit konkreten Hinweisen für Patient:innen und ihre Angehörigen. Weitere Informationen finden Sie im Anhang. Bei speziellen Fragen wenden Sie sich bitte an die europäischen oder nationalen Patient:innenorganisationen, die am Ende des Dokuments dargestellt sind oder besuchen Sie deren Homepages.

Bitte beachten Sie, dass diese Patient:innenversion als ein dynamisches "work in progress" zu betrachten ist. Wir freuen uns über alle Hinweise und Anregungen, die in künftige Aktualisierungen einfließen könnten.

2 Was ist Cystinose?

Cystinose ist eine seltene Stoffwechselerkrankung. Sie wird durch Mutationen (Veränderungen im Erbgut) im CTNS-Gen (das für Cystinose kodiert) verursacht und autosomal-rezessiv vererbt. Letzteres bedeutet, dass in den meisten Fällen beide Elternteile mindestens eine nicht funktionierende Kopie dieses Gens tragen und weitervererben. Daher erbt das Kind zwei nichtfunktionierende Kopien des Gens und entwickelt Cystinose.

Bei der Cystinose kommt es zu einer Anhäufung der Aminosäure Cystin in den Lysosomen fast aller Körperzellen. Lysosomen sind der „Magen der Zelle“ und haben wichtige Aufgaben für die Verdauung innerhalb der Körperzellen. Die Zellmembran der Lysosomen ist nicht für Cystin durchlässig, was zur Anhäufung von Cystin in den Körperzellen und zur Zellschädigung führt. Die Inzidenz der Cystinose (d. h. die Häufigkeit des Auftretens) liegt bei etwa 1 : 100 000 bis 200 000 Lebendgeburten. In Europa werden jedes Jahr 10 bis 15 neue Fälle von Cystinose diagnostiziert.

Man unterscheidet drei verschiedene Verlaufsformen der Cystinose:

- Infantile oder klassische nephropathische („nierenschädigende“) Cystinose: Dies ist die häufigste Form der Cystinose (95 % der Fälle) und manifestiert sich meist im Säuglings- und Kleinkindalter.
- Juvenile nephropathische Cystinose oder spät einsetzende Cystinose: Diese Form der Cystinose weist die meisten Merkmale der infantilen Cystinose auf, aber die ersten Symptome treten erst in einem späteren Alter auf (5 % der Fälle; Jugendalter oder später).
- Okuläre Cystinose: Sie tritt nur bei Erwachsenen auf und führt durch die Bildung von Cystinkristallen zu Schäden am Auge. Weitere Symptome wie eine Nierenschädigung sind bei diesen Patient:innen nicht zu erwarten.

Die Nieren sind das erste schwer betroffene Organ, bei der nephropathischen Cystinose. Zu Beginn sind die Kinder sehr durstig, trinken viel (Polydipsie) und haben übermäßigen Harndrang (Polyurie). Unbehandelt führt die nephropathische Cystinose innerhalb des ersten Lebensjahrzehnts zu Nierenversagen (Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation). Weitere mögliche Symptome dieser Form der Cystinose sind

Photophobie (Lichtempfindlichkeit), weiche Knochen mit der Folge von Beindeformitäten und Knochenschmerzen (Rachitis) und Muskelschwäche sowie ein vermindertes Wachstum.

Bei Jugendlichen und Erwachsenen können Schilddrüsen- und Fruchtbarkeitsprobleme auftreten. Einige Patient:innen entwickeln im Erwachsenenalter eine Bauchspeicheldrüsen (Pankreas)-insuffizienz, Diabetes oder ein Erschöpfungs-syndrom. Unbehandelt sterben Menschen, die an infantiler oder juveniler Cystinose leiden, im Kindes- oder Jugendalter.

Die Cysteamin-Therapie hat die Lebensqualität der Patient:innen erheblich verbessert und die Lebenserwartung von Patient:innen mit Cystinose deutlich erhöht. Cysteamin reduziert die Anhäufung von Cystin in den Zellen. Eine frühzeitige und konsequente Cysteamin-Therapie kann das Auftreten vieler Symptome verzögern und/oder verringern. Die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie durch Dialyse oder Nierentransplantation kann bis zum Alter von Anfang 20 oder sogar noch länger hinausgezögert werden, je nachdem, wann mit der Cysteamin-Therapie begonnen wird und wie gut der/die Patient:in das Medikament verträgt und eingestellt ist.

3 Klinische Symptome und Diagnostik

Die Cystinose ist eine seltene Erkrankung, deren erste Symptome unspezifisch sind und daher oft fehlgedeutet werden. Es müssen nicht alle Symptome auftreten. Die hier aufgeführten Symptome sind die häufigsten.

3.1. Nephropathische Cystinose im Kindesalter

Bei den meisten Patient:innen mit infantiler nephropathischer Cystinose treten die ersten Symptome im Alter von 6 bis 24 Monaten auf. Diese können sein:

- Gedeihstörung, d. h. geringes Wachstum nach zunächst normaler Größe und Gewicht bei der Geburt
- Übermäßiger Durst und wenig Appetit auf Nahrung, wobei manche Kinder ein starkes Verlangen nach Salz haben (z. B. Salz von Salzstangen lecken)
- Hohe Urinausscheidung und Verstopfung durch Austrocknung (Dehydrierung) des Körpers
- Fieber ohne erkennbare Ursache aufgrund von Dehydrierung
- Übelkeit und Erbrechen ohne erkennbaren Grund.
- Verlangsamtes Erreichen der Meilensteine der Entwicklung wie Krabbeln- oder Laufenlernen, was unter anderem auf die Rachitis zurückzuführen ist.
- Unerklärliche Müdigkeit und Lustlosigkeit
- Schnelles Überhitzen, da die Kinder nicht oder nur wenig schwitzen

Die meisten Kinder mit nephropathischer Cystinose werden im Alter zwischen 6 Monaten und 2 Jahren diagnostiziert. Zu diesem Zeitpunkt sind bereits irreversible Nierenschäden aufgetreten (d. h. diese Schädigung kann nicht geheilt oder rückgängig gemacht werden). Ein Therapiebeginn unmittelbar nach der Diagnose hilft jedoch eine weitere Schädigung zu verzögern.

3.2. Juvenile oder spät einsetzende Cystinose

Diese Form ist noch seltener als die infantile Cystinose und betrifft die Nieren und andere Organe. Die Patient:innen zeigen in der Regel keine Symptome, bis zum 10 Lebensjahr..

3.3. Okuläre Cystinose

Bei der okulären Cystinose, die nur bei Erwachsenen auftritt, ist nur die Hornhaut betroffen. Aufgrund der Seltenheit dieser Form der Cystinose wird eine Urin- und Nierenuntersuchung empfohlen, um eine Nierenbeteiligung (also eine nephropathische oder juvenile Cystinose) auszuschließen.

3.4. Diagnose

Die Diagnose der Cystinose erfolgt in der Regel in mehreren Schritten und sollte durch Hinzuziehung eines Kindernephrologen/-in erfolgen (<https://gpn.de/service/kindernephrologie>). Je nach Symptomen werden zunächst Blut und Urin untersucht. In den meisten Fällen zeigen die Laborwerte Anzeichen eines renalen Fanconi-Syndroms. Letzteres ist eine generalisierte Fehlfunktion der Nieren-Tubuli (röhrenförmige Strukturelemente des Nierengewebes, die einen Teil der kleinsten Funktionseinheit der Niere, des Nephrons, bildet). Dies führt zu starken Verlusten im Urin von Substanzen, die normalerweise nach Filtration im Nierenfilter (Glomerulum) zum Großteil in den Tubuli zurückgeholt (rückresorbiert) werden müssen. Dazu gehören Wasser, im Wasser gelöste Mineralsalze (Elektrolyte) wie Natrium, Kalium, Calcium und Phosphat, sowie Bikarbonat, Albumin und Zucker (Glukose). Der zweite Schritt besteht darin, die Ursache des Fanconi-Syndroms zu ermitteln. Die nephropathische Cystinose ist die Hauptursache des Fanconi-Syndroms bei Kindern und Jugendlichen.

Wenn das Fanconi-Syndrom diagnostiziert wird, wird die Messung des Cystingehalts in den weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und/oder ein Gentest auf Mutationen im *CTNS*-Gen dringend empfohlen. Beide Methoden können die Diagnose einer Cystinose bestätigen. Wenn die Ergebnisse des Cystintests und des DNA-Tests nicht übereinstimmen, sollte der/die Patient:in in einem auf die Behandlung von Patient:innen mit nephropathischer Cystinose erfahrenem Zentrum vorgestellt werden.

Bei der juvenilen Cystinose kann es vorkommen, dass das Fanconi-Syndrom erkannt und richtig behandelt wird, die Cystinose aber nicht.

Wenn kein Bluttest zur Verfügung steht, kann eine Augenuntersuchung zum Auffinden von Cystinkristallen auf der Hornhaut eine Alternative sein. Allerdings ist eine Augenuntersuchung bei Kindern unter 24 Monaten nicht zuverlässig. Bei sehr jungen Kindern sind Kristalle auf der Hornhaut mit einer Spaltlampenuntersuchung nicht leicht zu finden oder eventuell noch nicht vorhanden.

4 Neugeborenen-Screening und genetische Beratung

Cystinose ist zwar nicht heilbar, aber eine möglichst frühzeitige Diagnose und die sofortige Behandlung mit Cysteamin können dazu beitragen, die Nierenfunktion länger aufrechtzuerhalten und Nierenversagen und andere mit Cystinose zusammenhängende Probleme bei Kindern erheblich zu verzögern.

Wird bei einem Kind Cystinose diagnostiziert, sollten auch die älteren Geschwister getestet werden, und bei jüngeren (neuen) Geschwistern sollte die Diagnose unmittelbar nach der Geburt gestellt werden. Die Forschung hat gezeigt, dass ein Kind mit Cystinose, das bei der Geburt diagnostiziert wird und von den ersten Lebenswochen an mit Cysteamin behandelt wird, kein oder nur leichte Form des Fanconi-Syndroms entwickelt, mit größerer Wahrscheinlichkeit bis ins Jugend- und junge Erwachsenenalter eine gute Nierenfunktion beibehält und ein geringeres Risiko für Schäden an anderen Organen hat.

Die Gruppe der Patient:innenexperten empfiehlt nachdrücklich, dass alle Geschwister eines Kindes mit Cystinose innerhalb der ersten Lebensstage bzw. so bald wie möglich getestet werden. In vielen Ländern wird einige Tage nach der Geburt mit dem Einverständnis der Eltern ein Fersenbluttest durchgeführt. Dabei wird eine Blutprobe aus der Ferse des Babys entnommen und auf einem Kärtchen gesammelt, das dann auf eine Reihe von Krankheiten untersucht wird. Die Cystinose ist bisher in keinem Land Teil dieses Neugeborenen-Screenings, wird aber in den kommenden Jahren hoffentlich aufgenommen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen die Etablierung eines Neugeborenen-Screenings auf Cystinose.

Anmerkung: Da zur Diagnosestellung kein Metabolit (Stoffwechselprodukt) aus Vollblut zur Verfügung steht, kann ein genetisches Screening auf Mutationen im CTNS- Gen empfohlen werden.

Wir empfehlen die Einleitung einer Cysteamin-Therapie bei Patienten mit nephropathischer Cystinose unmittelbar nach Diagnosestellung.

Es ist auch möglich, das ungeborene Kind während der Schwangerschaft auf Cystinose zu testen. Dieser Test kann in Betracht gezogen werden, wenn ein älteres Geschwisterkind an Cystinose erkrankt ist oder wenn in der unmittelbaren Familie bereits Cystinose aufgetreten

ist. Da dieser Test (die sogenannte Fruchtwasseruntersuchung) mit gewissen Risiken für den Fötus verbunden ist, sollten werdende Eltern zunächst mit ihrem Arzt / ihrer Ärztin sprechen. Vor dem Test sollte eine genetische Beratung angeboten werden, und in Ländern, in denen dies möglich ist, sollte die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs besprochen werden.

Eine genetische Beratung über einen Facharzt/-ärztin für Humangenetik wird für ein Paar mit Kinderwunsch empfohlen, wenn bei einem anderen Familienmitglied bereits eine Cystinose diagnostiziert wurde. Im Rahmen dieser Beratung wird beiden Partnern ein Gentest angeboten, um festzustellen, ob sie Träger der Erkrankung sind. Mit dieser Information können sie dann entscheiden, ob sie eine Schwangerschaft planen wollen. Wenn nur einer der beiden Partner Träger der Erkrankung ist, wird ihr Kind höchstwahrscheinlich keine Cystinose haben.

5 Behandlung

Vorbemerkung

Die Expertengruppe der Patient:innen empfiehlt, dass die Patient:innen von einem multidisziplinären/interdisziplinären Team in einem spezialisierten Zentrum für Cystinose in Zusammenarbeit mit ihrer Hausarztpraxis oder Klinik vor Ort betreut werden. Dies erhöht die Chance auf eine erfolgreiche Behandlung und eine bessere Lebensqualität für die Betroffenen (siehe Kapitel: "Integrierte Versorgung").

- Cysteamin in beiden Formen ist der einzige Wirkstoff, der zur Behandlung der Cystinose und zur Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit eingesetzt werden kann. Jeder/jede Patient:in sollte Zugang zu diesem Medikament haben (siehe Kapitel: "Cysteamin").
- Der Einsatz neuer Therapien (z. B. Gentherapie oder neuartige Medikamente) sollte langfristig in allen Ländern angestrebt werden, wenn sie sich in klinischen Studien als erfolgreich erweisen.
- Unmittelbar nach der Diagnose der Cystinose (oder so bald wie möglich) sollte allen Familien eine sozialpsychologische Beratung oder Unterstützung angeboten werden. Diese Möglichkeit sollte allen Patient:innen während ihres gesamten Lebens zur Verfügung stehen, unabhängig vom Stadium ihrer Erkrankung.
- Darüber hinaus sollten alle Familien Informationen über Patient:innenorganisationen für Cystinose erhalten und ihnen empfohlen werden, Kontakt aufzunehmen (siehe Anhang).

Die Informationen zur medizinischen Behandlung der Cystinose werden in dieser Patient:innenversion ergänzt durch Tipps und Anregungen aus der Praxis von betroffenen Patient:innen und Familien. Diese finden Sie am Ende eines jeden Kapitels. Eine Tabelle mit Informationen zur Medikation finden Sie im Anhang am Ende dieser Leitlinie.

Die Cystinose ist eine chronische Erkrankung und die Symptome können im Laufe des Lebens variieren. Bestimmte Symptome können in einem bestimmten Alter auftreten oder sich zu bestimmten Zeitpunkten im Leben eines Menschen verstärken. Wird die Cysteamin-Therapie

in sehr jungen Jahren begonnen und konsequent ein Leben lang fortgesetzt, können einige Symptome mild sein oder möglicherweise gar nicht auftreten. Alle möglichen Symptome werden aber hier beschrieben.

Die nachstehende Übersicht ist nicht vollständig (siehe Kapitel: "Integrierte Versorgung"), zeigt aber, wie viele Fachdisziplinen an der Behandlung der Cystinose beteiligt sein können. Alle diese Disziplinen werden in dieser Übersicht erwähnt. Die Patient:innen sollten die Möglichkeit haben, sich bei Fragen an Spezialisten in all diesen klinischen Bereichen zu wenden. Der/die behandelnde Arzt/Ärztin des/r Patient:innen (in der Regel der Nierenspezialist:in), kann dazu beraten.

Säuglings- und Kleinkindalter	Pubertät/Adoleszenz/Erwachsenwerden (zusätzlich)
• Genetik • Nephrologie (Nieren) • Ophthalmologie (Augen) • Gastroenterologie (Magen, Darm) • Ernährungsberatung / Diätassistenz • Neurologie (Nerven, Muskeln) • Endokrinologie (Hormone, z. B. Wachstumshormon) • Orthopädie (Füße, Beine, Wirbelsäule) • Physiotherapie • Beschäftigungstherapie • Logopädie und Sprachtherapie • Seelsorge und Psychologie (Patient:in, Eltern und Geschwister)	• Endokrinologie (Geschlechtsreife, Fruchtbarkeit) • Gynäkologie • Pulmonologie (Lunge und Atmung) • Kardiologie (Herz) • Professionelle Begleitung der Transition

6 Cysteamin-Therapie

Cysteamin ist das einzige Medikament, das die Schädigung von Organen bei Menschen mit Cystinose verlangsamt oder verhindert.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen die Einleitung einer Cysteamin-Therapie bei Patienten mit Cystinose unmittelbar nach Diagnosestellung.

Je früher die Patient:innen mit der Cysteamin-Behandlung beginnen, desto besser kann die Nierenfunktion erhalten werden. Cysteamin wird zur Behandlung der beiden häufigsten Varianten der Cystinose, der infantilen nephropathischen Cystinose und der selteneren juvenilen Cystinose, eingesetzt.

Cysteamin ist in drei verschiedenen Darreichungsformen erhältlich – nicht alle davon sind in allen Ländern verfügbar.

- Präparat mit sofortiger Freisetzung (immediate release – IR)
(Handelsname im Jahr 2024: Cystagon®):
Erhältlich in Kapselform, die sich im Magen öffnet. Diese Art von Cysteamin muss viermal täglich in Abständen von genau 6 Stunden (auch nachts) eingenommen werden.
- Präparat mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (Delayed release – DR)
(Handelsname im Jahr 2024: Procysbi®):
Erhältlich in Kapselform und in einigen Ländern auch Beutelchen. Die Beschichtung des Medikaments bewirkt eine verzögerte und damit längerdauernde Freisetzung des Wirkstoffs im Darm. Diese Art von Cysteamin muss alle 12 Stunden eingenommen werden.
- Mercaptamin-Pulver wird von der örtlichen Apotheke auf Anraten des Nephrologen/in abgewogen und in kleine Flaschen oder Spritzen abgefüllt. Es muss viermal täglich in einem Abstand von genau 6 Stunden (auch nachts) eingenommen werden. Wichtiger Hinweis: Es ist wichtig, das Pulver erst kurz vor der Einnahme mit Flüssigkeit zu mischen. Cysteamin ist nicht stabil und kann schon nach wenigen Stunden seine Wirkung verlieren.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen nicht, eine der zur Verfügung stehenden Präparate von Cysteamin-Bitartrat gegenüber der anderen zu bevorzugen. Sowohl Cysteamin mit verzögerter Freisetzung (DR) als auch Cysteamin mit sofortiger Freisetzung (IR) haben sich in klinischen Studien als gleichermaßen wirksam bei der Senkung des Cystin-Spiegels (der intraleukozytären Cystinkonzentration) im Blut erwiesen.

Wir empfehlen, das Cysteamin-Präparat entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten auszuwählen.

Anmerkung: DR könnte die Adhärenz gegenüber der Cysteamin-Behandlung und die Lebensqualität verbessern.

Die Wahl zwischen DR- und IR-Formulierungen von Cysteamin ist eine Entscheidung, die Eltern und Patient:innen in Absprache mit ihrem Arzt/ ihrer Ärztin treffen sollten und die von der Verfügbarkeit in bestimmten Ländern abhängt.

Da Cysteamin DR alle 12 Stunden verabreicht wird, ist die Möglichkeit, die Nacht durchzuschlafen, ohne für die Einnahme des Medikaments aufwachen zu müssen, für einige

Patient:innen und ihre Eltern ein wichtiger Vorteil. Für Kinder kann es auch von Vorteil sein, dass sie in der Schule kein Cysteamin einnehmen müssen. Ein Nachteil kann darin bestehen, dass bei einer versäumten Cysteamin-DR-Dosis ein langer Zeitraum zwischen den einzelnen Dosen entstehen kann, was sich nachteilig auf die Gesundheit des/der Patient:innen auswirken könnte, wenn es regelmäßig passiert. Da Cysteamin IR genau alle 6 Stunden eingenommen werden muss, wäre der Zeitraum nach einer vergessenen Dosis nicht so lang.

Alle Cysteamin-Präparate können bei einigen Patient:innen Nebenwirkungen im Magenbereich wie Übelkeit und Erbrechen hervorrufen. Einige Patient:innen probieren die beiden Cysteamin-Präparate aus, bevor sie eine Entscheidung treffen.

6.1. Dosierung

Derzeit (Juli 2024) gelten die folgenden Dosierungsempfehlungen für Cysteamin.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Anmerkung

- Die Cysteamin-Therapie sollte bei allen Patienten (infantile nephropathische und juvenile Cystinose) unabhängig von Alter und Transplantationsstatus durchgeführt werden.
- Die optimale Dosierung ist patientenabhängig und sollte, wann immer möglich, anhand der für die Absenkung des Cystinspiegels in den Leukozyten notwendigen Dosis ermittelt werden.
- Die vom Hersteller empfohlene Cysteamin-Dosierung beträgt 60 bis 90 mg/kg pro Tag bzw. 1,3 bis 1,95 g/m² Körperoberfläche pro Tag.
- Die Cysteamin-Therapie sollte mit 10 mg/kg/Tag begonnen und über einen Zeitraum von 6 Wochen auf die nach mg/kg/Tag berechnete Dosierung erhöht werden. Diese Dosissteigerung kann bei Verträglichkeit beschleunigt werden.

Gewichtsabhängige Dosierungsempfehlungen:

- bis 10 kg: 80-85 mg/kg/Tag
- 10 bis 17 kg: 80 mg/kg/Tag
- 17 bis 25 kg: 70 mg/kg/Tag
- 25 bis 40 kg: 60 mg/kg/Tag
- 40 bis 45 kg: 50 mg/kg/Tag

Diese Tabelle enthält Richtlinien für die Dosen, die verwendet werden können. In Zentren, in denen die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration nicht verfügbar ist, bietet diese Tabelle Richtlinien für die empfohlenen Dosierungen.

Diese Dosierungen können je nach klinischer Verträglichkeit der Patienten erhöht werden.

Die Dosis sollte jedoch nie mehr als 90 mg/kg/Tag oder 1.95 gr/m² betragen.

Cysteamin sollte mit einer niedrigen Dosis von 10 mg/kg/Tag begonnen werden, um Magenschmerzen und schwere gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden. Die Dosis sollte schrittweise über 6 Wochen erhöht werden, um die optimale Dosierung zu erreichen. Das Kind sollte während der Erhöhung der Dosis sorgfältig überwacht werden.

Messen des Cystinspiegels

Die Cysteamin-Dosis richtet sich nach dem Cystingehalt der weißen Blutkörperchen. Wenn das Kind wächst, sollte die Cysteamin-Dosis entsprechend dem Gewicht / der Körperoberfläche des Kindes erhöht werden. Die Cysteamin-Dosis sollte langsam erhöht werden, um das Risiko von Magenverstimmungen zu reduzieren.

Um optimale Ergebnisse bei der Untersuchung auf Cystin zu erzielen, ist der Zeitpunkt der Blutentnahme für diesen Test wichtig.

- Wenn der/die Patient:in Cysteamin IR einnimmt, sollte 6 Stunden nach der letzten Dosis Blut entnommen werden.
- Wenn Cysteamin DR eingenommen wird, sollte 12 Stunden nach der letzten Einnahme Blut abgenommen werden.

Der Test des Cystinspiegels sollte alle 3-6 Monate wiederholt werden, sobald die optimale Dosierung erreicht ist. Entspricht das Ergebnis des Tests nicht den erwarteten Werten, sollten Sie sich mit der Klinik (d. h. dem Labor) in Verbindung setzen. Falls erforderlich, sollte der Test wiederholt werden, bevor weitere therapeutische Entscheidungen getroffen werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen entweder reine Granulozyten oder gemischte Leukozyten für die Bestimmung der intraleukozytären Cystinkonzentration zu verwenden (Eingangs wurde gesagt, dass man sich hier an die Leitlinie hält).

Anmerkung: Der/die Patient:in sollte konsequent nach der gleichen Methode überwacht werden.

Cysteamin-Nebenwirkungen

Cysteamin hat eine Reihe von Nebenwirkungen, die sich bei jedem Patient:innen unterschiedlich auswirken können. Manchmal ist nicht klar, ob die Symptome mit der Cystinose selbst, mit dem Cysteamin oder sogar mit anderen Medikamenten oder Ereignissen zusammenhängen.

Wenn eines der folgenden Symptome auftritt, sollten Sie sofort einen Arzt/ eine Ärztin aufsuchen:

- Starke Kopfschmerzen
- Schwere gastrointestinale Symptome (z. B. Erbrechen oder Durchfall)
- Blutergussähnliche Läsionen (können wie blaue Flecken oder Blutblasen an Ellbogen oder Knien und/oder Dehnungsstreifen an jedem Körperteil aussehen).

Dies kann auf seltene, aber schwerwiegende Nebenwirkungen hinweisen.

6.2. Empfehlungen für Patient:innen: Cysteamin Einnahme und Verträglichkeit

Im Folgenden finden Sie einige Ideen und Tipps der Patient:innen-Expertengruppe zum Umgang mit der Einnahme von Cysteamin und möglichen Nebenwirkungen. Diese Tipps können bei einigen Patient:innen funktionieren, bei anderen nicht. Daher kann es hilfreich sein, neue Ideen in Absprache mit dem medizinischen Team auszuprobieren.

Generell können Nebenwirkungen sich mit der Zeit verbessern, wenn das Kind wächst und sich an das Medikament gewöhnt.

Wenn eine Cysteamin-Therapie (in welcher Form auch immer) zum ersten Mal verschrieben wird, ist es sehr wichtig, mit einer niedrigen Dosis zu beginnen und diese dann sehr langsam zu erhöhen. Dies gilt auch dann, wenn die Dosis mit zunehmendem Gewicht und Wachstum des Kindes erhöht wird.

Ein effektives Zeitmanagement ist entscheidend für die ordnungsgemäße Einnahme von Cysteamin. Patient:innen und ihre Eltern sollten sorgfältig abwägen, welche Zeiten am besten in ihren Tagesablauf passen (alle 6 Stunden für Cysteamin IR und alle 12 Stunden für Cysteamin DR), und sich bemühen, diese Zeiten so konsequent wie möglich einzuhalten.

Vorschläge zur Berücksichtigung

- Für die meisten Patient:innen ist Cysteamin in Kapseln erhältlich. Die meisten erwachsenen Patient:innen können die Kapseln durch den Mund einnehmen. Wenn Cysteamin-Kapseln geöffnet werden müssen, damit der Inhalt in Flüssigkeit zum Trinken umgewandelt oder in Spritzen verabreicht werden kann, sollte das medizinische Team oder der Apotheker um Hilfe gebeten werden, um sicherzustellen, dass die korrekten Verfahren eingehalten werden.
- Kleine Mengen von Cysteamin sind schwer zu messen, z. B. wenn ein Kleinkind mit der Behandlung beginnt und 20 mg in einer Dosis einnehmen muss, der Inhalt der Kapsel aber eine Dosis von 50 mg enthält. Hier können Apotheker helfen. Sie geben die abgemessene Menge an Pulver oder Pellets in Spritzen oder Glasfläschchen, eine für jede Einnahmezeit. Diese können mit etwas Wasser, Saft, Brühe oder Milch aufgefüllt

werden, um jede Dosis als Getränk oder Flüssigkeit für die Verabreichung über eine Ernährungssonde bereitzustellen. (Siehe Tabelle "Medikation" im Anhang)

- Zu Beginn der Einnahme von Cysteamin sollte die Dosis langsam erhöht werden, bis die volle verordnete Dosis erreicht ist. Dadurch wird das Risiko von Magenverstimmungen verringert. Wenn eine Magenverstimmung auftritt, sollte die Dosis reduziert werden, bis sie sich beruhigt hat.
- Wenn Sie die verordnete Dosis nur schwer vertragen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt / ihrer Ärztin über andere Möglichkeiten. Es ist wichtig, jeden Tag die richtige Dosis einzunehmen (siehe Tabelle oben).
- Cysteamin kann im Falle einer Magen-Darm-Infektion für 1 oder 2 Tage abgesetzt werden. In diesem Fall ist es wichtiger, alle anderen Medikamente (Salze, Elektrolyte oder Immunsuppressiva) einzunehmen. Bei schwerwiegenden gesundheitlichen Problemen sollte ein Arzt / eine Ärztin konsultiert werden.

Verabreichung von Cysteamin IR (Cystagon®)

- Cystagon® und Cysteamin-Lösung können je nach Einnahmezeitpunkt zu oder nach den Mahlzeiten, mit Milch oder Joghurt oder als Zwischenmahlzeit verabreicht werden.
- Cystagon®-Kapseln können geöffnet und der Inhalt in ein Getränk oder über Speisen gestreut werden. Dies sollte innerhalb von 30 Minuten verzehrt werden. Erfahrungsgemäß sind Lebensmittel wie Milch und Kartoffeln sowie andere stärkehaltige Produkte gut geeignet, um mit dem Pulver vermengt zu werden.
- Sondennahrung ist möglich. Cystagon® kann mit fast jeder Flüssigkeit gemischt werden. Allerdings sollten säurehaltige Getränke wie z. B. Orangensaft vermieden werden sollen, da sich das Pulver in ihnen schlecht löst und ausfallen kann. Bemerkung: Bei Sondennahrung sollte Cysteamin niemals kontinuierlich über einen längeren Zeitraum gegeben werden (z. B. über Nacht mit einem Cycler).

Verabreichung von Cysteamin DR (Procysbi®)

- Procysbi® wird am besten mindestens 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach einer Mahlzeit eingenommen. Wenn Fasten nicht möglich ist, sollten die Patient:innen in der Stunde vor und nach der Einnahme von Procysbi® eine kleine Menge (~ 100 g) an Nahrung (vorzugsweise Kohlenhydrate) zu sich nehmen.
- Procysbi® sollte nicht mit fett- oder eiweißreichen Lebensmitteln wie Milch (Milchprodukte) oder mit gefrorenen Lebensmitteln wie Eiscreme eingenommen werden. Es sollte nicht gleichzeitig mit Natriumbicarbonat, sondern mit einem mindestens 30-minütigen Abstand eingenommen werden.
- Wenn Patient:innen nicht in der Lage sind, Procysbi® Kapseln zu schlucken, kann der Inhalt der Kapseln in 100-150 ml Orangen- oder Apfelsaft (säurehaltig) gegeben werden und mit einer Dosierspritze oder in einem abgedeckten Becher 5 Minuten lang vorsichtig gemischt werden. Diese Mischung sollte sofort verbraucht werden, sie darf nicht länger als 30 Minuten im Kühlschrank stehen. Alternativ können die Kapseln geöffnet und der Inhalt auf 100 g Apfelmus gestreut werden, das dann vorsichtig umgerührt wird. Auch

dies sollte sofort verzehrt oder für nicht länger als 2 Stunden im Kühlschrank aufbewahrt werden.

- Procysbi® könnte theoretisch über eine Ernährungssonde verabreicht werden, aber da die Pellets nicht gut durch alle gängigen Magensonden passen (z. B. Perkutane Endoskopische Gastrostomie (PEG)), sollte das medizinische Team um Rat gefragt werden.

Weitere Informationen finden Sie auf den Homepages der jeweiligen Unternehmen.

6.3. Empfehlungen für Patient:innen: Cysteamin-Nebenwirkungen

Cysteamin hat viele Nebenwirkungen. Viele Patient:innen leiden nach der Einnahme von Cysteamin unter Magenschmerzen und starker Übelkeit, insbesondere in Kombination mit anderen Medikamenten. Dies kann in den ersten Jahren der Behandlung besonders schlimm sein, danach es wird in der Regel besser.

Darüber hinaus kann sich ein starker Schwefelgeruch entwickeln, der bei den Patient:innen zu unangenehmem Körpergeruch und Mundgeruch (Halitosis) führen kann. Es gibt viele Vorschläge zur Verringerung des Geruchs, aber es liegen keine evidenzbasierten Daten vor, die den besten Ansatz bestätigen. Es lohnt sich, verschiedene Möglichkeiten der Geruchsbekämpfung auszuprobieren, um zu sehen, was am besten funktioniert.

Eine Übersicht über die Arten von Medikamenten, die zusammen mit Cysteamin eingenommen werden können, finden Sie im Abschnitt "Medikation" im Anhang.

Maskierung des Geschmacks und der damit verbundenen Übelkeit

- Um den Geschmack zu überdecken, können die Cystagon®-Kapseln mit gekühltem Wasser, verschiedenen Säften, Brühe oder Tee eingenommen werden. Procysbi® sollte mit Orangen- oder Apfelsaft eingenommen werden.
- Die Einnahme von Cysteamin mit Kamillentee anstelle von Wasser oder Saft kann helfen, Magenschmerzen zu lindern. Dies könnte ein natürlicher Magenschutz sein, insbesondere für kleine Kinder, und kann auch mit einer PEG-Sonde verwendet werden.
- Übelkeit kann auch auf eine Wechselwirkung mit Natriumbicarbonat oder Sholscher Lösung zurückzuführen sein. In den meisten Fällen ist es möglich, den Zeitpunkt der Einnahme dieser Medikamente anzupassen.
- Cysteamin sollte nicht unmittelbar nach dem Erbrechen wieder eingenommen werden, da dies in der Regel weitere Übelkeit auslöst.

Umgang mit dem starken Geruch

- Wenn möglich, sollte Cysteamin nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden. Für Cystagon® kann es hilfreich sein, Joghurt, Käse oder andere Milchprodukte zu essen. Procysbi® sollte nicht mit diesen Produkten eingenommen werden (siehe oben).

- Einige freiverkäufliche Produkte können helfen, den starken Geruch von Cysteamin zu überdecken. Dazu gehören hochdosiertes Chlorophyll in Tabletten- oder Flüssigform, Vitamin B2 und Weizengras. Diese Ansätze sollten immer mit dem/der behandelnden Arzt/Ärztin besprochen werden, bevor sie ausprobiert werden.
- Duschen, Deodorants, Körpersprays, Parfüms oder Atemerfrischer oder häufiges Zähneputzen und Mundspülen können helfen, den Geruch zu überdecken.

7 Chronische Nierenerkrankung (CKD)

7.1. Fanconi-Syndrom

Die infantile Form der Cystinose tritt in der Regel im Alter von 6 bis 24 Monaten mit einem renalen Fanconi-Syndrom auf. Dies bedeutet nicht unbedingt, dass bereits eine korrekte Diagnose gestellt wird. Unklare Symptome wie Wachstumsstörungen (Gedeihstörung) in Kombination mit übermäßigem Wasserlassen und -trinken oder ungewöhnlicher und ausgeprägter Müdigkeit werden oft falsch gedeutet.

Die nephropathische Cystinose ist die häufigste Ursache des Fanconi-Syndroms bei Kindern. Die in 3.1 beschriebenen Symptome sind typisch, treten aber nicht unbedingt bei allen Kindern auf. Sie werden jedoch von den Eltern schnell bemerkt und sind immer ein Warnzeichen, auch nach Beginn der Behandlung. Blutuntersuchungen zeigen den dramatischen Verlust von Elektrolyten, einschließlich der metabolischen Azidose (Übersäuerung des Blutes) in Verbindung mit dem Verlust von Natrium, Kalium, Kalzium und Phosphat und Eiweiß.

7.2. Behandlung

Das renale Fanconi-Syndrom wird mit einem angemessenen Elektrolyt- und Flüssigkeitsersatz sowie mit Ernährung behandelt. Dieser Ansatz ist entscheidend für das Wohlbefinden und das Wachstum des Kindes.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen für alle Patient:innen mit Cystinose eine bedarfsgerechte Supplementation der Elektrolyte (Natrium, Chlorid, Kalium, Phosphat, Kalzium, Magnesium).

Wir empfehlen, Serum-Elektrolytwerte im (unteren) Normbereich anzustreben.

Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Elektrolyte, mindestens alle 2 bis 3 Monate, abhängig vom Alter, der klinischen Situation und der Adhärenz.

Wir empfehlen für Cystinose-Patienten eine bedarfsangepasste Substitution mit Alkali.

Wir empfehlen regelmäßige Kontrollen der Serum-Bikarbonatkonzentration im venösen Blut bei allen Patienten mit nephropathischer Cystinose, mindestens alle 3 Monate.

Eine regelmäßige Kontrolle der Blutwerte (Elektrolyte und Bikarbonat) ist unbedingt erforderlich. Kinder bis zum Alter von 6 Jahren sollten alle 2 bis 3 Monate, ältere Kinder, Jugendliche und junge Erwachsene alle 3 bis 4 Monate einen Kontrolltermin wahrnehmen.

Patient:innen mit Cystinose brauchen eine gesunde, ausgewogene Ernährung, um ihr Fanconi-Syndrom zu behandeln. Die Ernährung sollte einen angemessenen Kaloriengehalt haben und ausreichende Mengen an Flüssigkeit und Salzen enthalten. Alle Patient:innen sollten von einem/r in der Behandlung von Kindern erfahrenen Ernährungsberater:in betreut werden (siehe Kapitel 8.2 "Ernährung").

Für viele Kinder können Erbrechen und Appetitlosigkeit ein großes Problem darstellen. Eine Gastrostomiesonde kann erforderlich sein, um sicherzustellen, dass genügend Kalorien aufgenommen werden. Die Kalorienzufuhr sollte 100 % des Bedarfs betragen. Es gibt keine Hinweise darauf, dass eine höhere Kalorienzufuhr zu einer besseren Entwicklung oder einem besseren Wachstum führt. Über die Gastrostomiesonde können auch zusätzliche Flüssigkeiten und Medikamente verabreicht werden (siehe Kapitel 8.3 "Sondenernährung").

Die angemessene und rechtzeitige Einnahme von Medikamenten ist der Schlüssel zur wirksamen Behandlung der Cystinose. Die Patient:innen müssen einen Medikamentenplan einhalten, der die Einnahme mehrerer Medikamente beinhalten kann, die sich gegenseitig beeinflussen können. Daher kann die Verwaltung dieser Medikamente schwierig sein. Jeder/jede Patient:in und seine/ihre Familie müssen ihren eigenen Weg finden und sollten in Erwägung ziehen, ihr medizinisches Team und/oder einen Diätassistenten um Rat zu fragen.

Weitere Informationen zum Umgang mit Medikamenten finden Sie im Kapitel 6.2 "Cysteamin". Im Anhang finden Sie eine Übersicht, welche Medikamente kombiniert werden können.

7.3. Polyurie

Kinder mit Cystinose haben typischerweise Polyurie (übermäßiges Wasserlassen). Dies ist ein Merkmal des Fanconi-Syndroms. Die Überwachung einer ausreichenden Flüssigkeitszufuhr bzw. der produzierten Urinmenge bei Patienten mit Cystinose ist wünschenswert.

Die Reduzierung der Flüssigkeitszufuhr bei Kindern mit Polyurie ist gefährlich. Dieser Ansatz würde die Urinmenge nicht verringern, sondern könnte das Risiko einer Dehydrierung erhöhen. Medikamente zur Verringerung des Flüssigkeitsverlustes (z. B. Indometacin) können hilfreich sein, haben evtl. aber auch Nebenwirkungen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir schlagen vor, Indometacin bei Kindern mit nephropathischer Cystinose, die ein schweres, unkontrolliertes Fanconi-Syndrom haben, einzusetzen.

Anmerkung

- Die Behandlung mit Indometacin sollte auf jüngere Kinder mit nephropathischer Cystinose und schwerem, unkontrolliertem Fanconi-Syndrom beschränkt werden.
- Die Anfangsdosis von Indometacin kann in diesem Fall 1-3 mg/kg/Tag betragen, aufgeteilt in 2-3 Dosen.
- Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen (Gastritis, Magengeschwüre) zu vermeiden, kann eine Komedikation mit Protonenpumpeninhibitoren (PPI) erwogen werden.
- Indometacin sollte bei älteren Kindern und Erwachsenen mit nephropathischer Cystinose und eingeschränkter Nierenfunktion nicht angewendet werden und die Behandlung sollte beendet werden, sobald eine Kontrolle des renalen Fanconi-Syndroms auf andere Weise erreicht werden kann.
- Indometacin sollte (vorübergehend) abgesetzt werden, wenn die Patient:innen eine akute Verschlechterung der Nierenfunktion zeigen oder nicht in der Lage sind, akute Flüssigkeitsverluste auszugleichen bzw. bei akuten Erkrankungen, die mit einem erhöhten Risiko für eine Dehydratation einhergehen.
- Während der Behandlung mit Indometacin werden regelmäßige laborchemische Kontrollen zum Ausschluss einer Nephrotoxizität empfohlen, einschließlich der Bestimmung des Urinvolumens, der Nierenfunktion (eGFR), der Elektrolyte, des Bikarbonat- und des Hämoglobinwertes (mindestens alle 3 Monate, je nach Alter des Patienten und Medikamentenadhärenz).

Inkontinenz ist ein großes Problem für Kinder mit Cystinose und ihre Familien. Einige Kinder können die Kontrolle über ihre Harnfunktionen wieder verlieren, selbst wenn sie zuvor ohne Probleme auf die Toilette gehen konnten. Die meisten von ihnen können ihre Blase tagsüber kontrollieren, bevor sie in die Vorschule kommen.

Nächtliche Inkontinenz ist ein großes Problem für Patient:innen mit Cystinose und ihre Eltern. Bei Kindern mit Cystinose kann dies bis zur Pubertät andauern. Hier sind einige Vorschläge von Patient:innenexperten, wie man die nächtliche Inkontinenz leichter ertragen kann:

- Wichtig ist, dass kein Kind "freiwillig" oder "absichtlich" inkontinent ist. Alle Kinder fühlen sich mit ihrer Inkontinenz unwohl, und viele schämen sich, dass sie nicht merken, wann sie nachts auf die Toilette müssen, selbst im Schulalter.
- Hier ist Geduld gefragt. Irgendwann wird jedes Kind nachts "trocken" sein. Dabei ist es hilfreich zu wissen, dass auch viele körperlich gesunde Kinder erst im Schulalter dazu in der Lage sind. Bei vielen Kindern ist dies erst im Alter von 5 oder 6 Jahren der Fall, möglicherweise sogar erst später.
- Bei älteren Kindern kann ein Elternteil das Kind in der Nacht zur Toilette bringen. Ein guter Rhythmus für den Toilettengang ist einmal vor dem Zubettgehen der Eltern, dann zur Zeit der nächtlichen Medikation.
- Wenn möglich, sollten die Eltern abwechselnd nachts aufstehen, damit einer von ihnen jede zweite Nacht ausreichend Schlaf bekommt.

- Im Laufe der Zeit lernen Kinder in der Regel, zu einer bestimmten Zeit aufzuwachen und dann zu erkennen, dass sie auf die Toilette gehen müssen.
- Die meisten Kinder müssen nachts trinken. Kleine Kinder haben oft eine Flasche in ihrem Bett, nach der sie einfach greifen können. Für ältere Kinder kann es eine gute Idee sein, die Flasche oder das Glas neben das Bett zu stellen. Das Kind wird eventuell aufwachen und aufstehen, weil es durstig ist, und dann merken, dass es auf die Toilette muss.
- -Alarmgeräte könnten evtl. hilfreich sein. Diese Alarmer werden nachts getragen und geben ein Geräusch von sich, sobald die kleinste Menge Urin ausgeschieden wird. Das kann dem Kind helfen zu lernen, in der Nacht aufzuwachen und zu erkennen, dass es auf die Toilette gehen sollte.
- Übernachtungen bei Freunden oder Übernachtungspartys im Kindergarten oder in der Schule können eine Herausforderung sein. Manche Kinder schlafen nicht so fest wie sonst, wenn sie von zu Hause weg sind, und wachen eher auf. Andere Kinder müssen individuell entscheiden, wem sie genug vertrauen, um eine Übernachtung zu planen.
- Eltern sollten wissen, dass Schimpfen, Bedauern, Vorwürfe oder auch nur "traurig sein, dass es immer noch nicht klappt" ein großer Stressfaktor für ihr Kind ist, der wiederum das Bettnässen begünstigt. Geduld und Gelassenheit sind der beste Weg, um diese vorübergehende, wenn auch oft lange Phase zu überstehen.

7.4. Nierenersatztherapie

Eine Nierenersatztherapie (Dialyse und Nierentransplantation) ist lebenswichtig, wenn die Nierenfunktion stark eingeschränkt ist. Heutzutage werden die meisten Patienten:innen früh diagnostiziert und Zugang zu einer regelmäßigen Versorgung mit Cysteamin und benötigen daher keine Nierenersatztherapie, bis sie 16 Jahre alt oder älter sind, wenn sie ihre Medikamente wie empfohlen einnehmen.

Zu den Symptomen einer nachlassenden Nierenfunktion gehören verschlechterte Blutwerte, allgemeines Unwohlsein, Müdigkeit und manchmal auch Übelkeit und Kopfschmerzen. Das Fortschreiten bis zum Nierenversagen (CKD-Stadium 5 oder weniger als 15 % einer normalen Nierenfunktion) erfolgt in der Regel langsam. Die Entscheidung, wann mit der Dialyse begonnen wird oder wann eine Transplantation (Lebendspende) geplant wird, hängt vom aktuellen Zustand der Patient:innen ab. Die Patient:innen werden auf eine Warteliste für eine postmortale Nierenspende (Spende einer Niere von einem verstorbenen Spender) gesetzt oder, wenn möglich, einer Lebendspenden-Nierentransplantation unterzogen. Im letzteren Fall wird die Niere in der Regel von einem gesunden Elternteil/Verwandten oder einem Ehepartner (bei Erwachsenen) gespendet, wobei auch eine präemptive (ohne vorherige Dialyse) Transplantation möglich ist, wenn sie im Voraus geplant ist. In einigen Ländern ist eine präemptive Transplantation auch für Kinder möglich, die die Niere eines/r verstorbenen Spenders/Spenderin erhalten. Allerdings kann die Wartezeit in vielen Fällen zu lang sein, um dieses Ziel zu erreichen.

Es wird empfohlen, dass Patient:innen vor Erreichen des CKD-Stadiums 4 (<25 % der Nierenfunktion) in ein Nierentransplantationszentrum überwiesen werden, um sich über diese Möglichkeiten beraten zu lassen und eine unnötige Dialyse zu vermeiden, falls die Möglichkeit einer präemptiven Nierenlebendtransplantation besteht (<https://gpn.de/service/transplantationszentren>). Auf diese Weise können alle Optionen gründlich mit dem Transplantationsteam besprochen werden, um Unsicherheiten und/oder Ängste abzubauen. Es wird auch empfohlen, parallel zu klinischen Konsultationen den Rat von Mitgliedern des psychosozialen Teams einzuholen.

Dialyse

Wenn eine präventive Nierentransplantation nicht möglich ist, ist die Dialyse die einzige Option wobei Kinder und Jugendliche in einem auf die Behandlung von Kindern eingerichteten Zentrum behandelt werden sollten (<https://gpn.de/service/dialysezentren>). Die Dialysebehandlung erfolgt grundsätzlich wie bei anderen dialysepflichtigen Patient:innen. Allerdings müssen alle mit der Cystinose zusammenhängenden Probleme außerhalb der Niere (z. B. in den Muskeln oder Augen) weiterhin behandelt werden. Daher sollte die Behandlung mit Cysteamin fortgesetzt werden. Eine routinemäßige Änderung der Cysteamin-Dosierung wird nicht empfohlen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir schlagen vor, die Cysteamin-Dosis bei Patient:innen mit nephropathischer Cystinose unter chronischer Dialysebehandlung nicht routinemäßig anzupassen.

Zwei Arten der Dialyse sind möglich: die Hämodialyse und die Peritonealdialyse. Beide Verfahren haben Vor- und Nachteile, sind gleichermaßen erfolgreich und erfordern eine entsprechende Vorbereitung. In einigen Ländern kann nur die eine oder die andere Art der Dialyse zur Verfügung stehen. Die Entscheidung für ein Nierenersatzverfahren treffen Patient:in / Familie nach Beratung durch das Dialyseteam auf der Grundlage folgender Kriterien:

- gesundheitliche oder persönliche Gründe für oder gegen das Verfahren
- Wünsche des/r Patient:in und der Familie
- Lebensbedingungen

Auch Kinder und Jugendliche sollten bei der Entscheidung für eine Dialysebehandlung ein großes Mitspracherecht haben. Während der Dialyse lernen junge Menschen viel über ihren Körper und ihre Krankheit, und viele erleben zum ersten Mal einen eigenständigen Umgang mit dem Behandlungsteam und der Medizintechnik.

Hämodialyse

Die Hämodialyse wird in der Regel dreimal pro Woche über 4 Stunden in einem Dialysezentrum durchgeführt. In einigen Fällen ist auch eine "Heim-Hämodialyse" möglich,

allerdings sollten mindestens zwei Angehörige des/der Patient:in gut geschult und sicher sein, dieses Verfahren zu unterstützen.

Vor Beginn der Dialyse wird ein Shunt gelegt. Das bedeutet, dass eine Arterie und eine Vene in einer kleinen Operation am Arm zu einer Fistel verbunden werden. Es dauert einige Wochen, bis der Shunt benutzt werden kann. Alternativ kann ein permanenter Dialysekatheter in eine Jugularvene (etwas unterhalb des Schlüsselbeins) gelegt werden, falls die Anlage eines Shunts nicht möglich ist. Über diesen Zugang wird das Blut dann durch einen Schlauch, der während des Eingriffs angeschlossen wird, zur Reinigung in das Dialysegerät geleitet. Das gereinigte Blut fließt durch den geschlossenen Kreislauf zurück in den Körper.

Patient:innen, die eine Reise von mehr als 2 oder 3 Tagen planen, sollten sich im Voraus nach verfügbaren Dialysezentren erkundigen.

Peritonealdialyse

Die Peritonealdialyse wird zu Hause durchgeführt. Auch hier müssen ein oder zwei Angehörige gut geschult sein. Jugendliche und Erwachsene lernen auch, wie sie selbst dialysieren können.

Der Katheter (ein dünner Kunststoffschlauch) für diese Dialyse wird während einer Operation in die Bauchhöhle eingeführt. Diese Form der Dialyse muss von Anfang an geschult werden, was in der Regel in der Klinik geschieht.

Mehrmals am Tag oder in der Nacht wird Dialyseflüssigkeit aus einem Beutel über den Katheter in die Bauchhöhle geleitet, wo sie mehrere Stunden verbleibt. Diese Flüssigkeit dient der Reinigung des Blutes über das Bauchfell (Peritoneum). Nach einiger Zeit wird die Flüssigkeit wieder in einen Beutel abgelassen und neue Flüssigkeit eingeleitet. Während des Ablassens und Auffüllens muss der/die Patient:in liegen, sitzen oder stehen, kann sich aber frei bewegen.

Nach den Erfahrungen von Patient:innenexperten ist es möglich, mit dieser Form der Dialyse zu reisen, allerdings bedarf es einer umfangreichen Vorbereitung.

Sport während der Peritonealdialyse ist möglich, aber Kontaktsportarten, Tennis, Badminton oder ähnliche Aktivitäten sollten vermieden werden, da das Bauchfell durch die großen Flüssigkeitsmengen bei plötzlichen "Stop and Go"-Bewegungen beschädigt werden kann.

Transplantation

Die Transplantationsergebnisse bei Patient:innen mit Cystinose sind im Allgemeinen sehr gut. Es sind keine Wechselwirkungen zwischen immunsuppressiven Medikamenten und Cysteamin bekannt. Sobald der/die Patient:in nach der Transplantation wieder essen und trinken kann, sollte die Einnahme von Cysteamin wieder aufgenommen werden. Auch wenn die transplantierte Niere kein Cystin mehr speichert und nicht von der Cystinose betroffen ist, müssen alle anderen Organe im Körper weiterhin durch die regelmäßige Einnahme von Cyteamin geschützt werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen, bei Patienten mit chronischem Nierenversagen aufgrund einer Cystinose eine Nierentransplantation, wenn möglich präemptiv, und wenn nicht verfügbar, eine Hämodialyse- oder Peritonealdialyse gemäß den aktuellen Leitlinien durchzuführen.

Anmerkung: Zusätzlich zu den Untersuchungen, die bei allen Patienten vor geplanter Nierentransplantation durchgeführt werden (siehe KDIGO-Leitlinien), sollte bei Cystinose-Patienten das Ausmaß der extrarenalen Organbeteiligungen wie Hypothyreose, exokrine und endokrine (Diabetes mellitus) Pankreas-Insuffizienz, Leber- und kardiovaskuläre Manifestationen, Myopathie, Dysphagie und neurologische Komplikationen evaluiert werden.

Die Betreuung nach der Transplantation ist identisch mit der von anderen Nierenempfängern, mit Ausnahme der Notwendigkeit, auf systemische Auswirkungen der Cystinose zu achten. Die lebenslange Einnahme von Immunsuppressiva ist notwendig, um eine Abstoßung des Transplantats zu verhindern. Zu den Nebenwirkungen der immunsuppressiven Behandlung nach einer Nierentransplantation können eine erhöhte Anfälligkeit für virale und mykotische (Pilz-)Infektionen, bösartige Erkrankungen, Diabetes und Müdigkeit oder migräneartige Kopfschmerzen gehören.

Nach der Transplantation stellen die Eigennieren meist ihre Funktion vollständig ein, so dass das Fanconi-Syndrom verschwindet, ohne dass eine Nierenentfernung erforderlich ist.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir schlagen vor, bei Patienten mit Cystinose und schwerer Polyurie und/oder schwerer Proteinurie eine Nephrektomie vor der Nierentransplantation in Betracht zu ziehen.

Anmerkung: Üblicherweise wird zunächst eine einseitige Nephrektomie durchgeführt. Sollte dies nicht ausreichend sein, wird die zweite Niere entfernt, vorzugsweise im Rahmen der Nierentransplantation.

8 Probleme mit dem Magen-Darm-Trakt

Patient:innen mit nephropathischer Cystinose haben häufig Probleme im oberen und unteren Gastrointestinaltrakt. Dafür kann es viele Gründe geben, die nicht immer klar definiert sind. Dies kann zu einer Mangelernährung mit schwerwiegenden Folgen führen, insbesondere bei jüngeren Kindern.

Die Behandlung mit Cysteamin kann zu Übelkeit, Erbrechen, Durchfall oder Bauchschmerzen führen. Cysteamin führt zu einer erhöhten Magensäureproduktion, die, wenn sie nicht

behandelt wird (siehe unten), Magengeschwüre verursachen kann. Die vielen verschiedenen Medikamente, die zur Behandlung des Fanconi-Syndroms eingesetzt werden, können ebenfalls Magenschmerzen und Erbrechen verursachen, insbesondere bei jüngeren Kindern.

Die großen Flüssigkeitsmengen, die nicht transplantierte Patient:innen trinken müssen, tragen zu einem Sättigungs- oder Völlegefühl bei, so dass andere Nahrungsmittel als überflüssig oder zu viel empfunden werden. Das Trinken von zu viel Flüssigkeit auf einmal kann auch zu Reflux und damit zu Erbrechen führen.

Probleme beim Schlucken fester Nahrung treten ebenfalls häufiger bei Kindern auf und können bei einigen Erwachsenen aus verschiedenen Gründen wieder auftreten.

Die psychologischen Auswirkungen der Cystinose werden durch die mit der Krankheit verbundenen Magen-Darm-Probleme noch verstärkt. Die psychologischen Faktoren spielen neben den anderen Herausforderungen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen.

Bei diesen komplexen und lebenslangen Problemen empfehlen Patient:innenexperten nachdrücklich, dass Behandlungs- und Krankheitsmanagementstrategien von einem interdisziplinären Team aus der Fachbereiche Nephrologie, Gastroenterologie, Endokrinologie, Psychologie, Ernährungsberatung und Logopädie umgesetzt und unterstützt werden sollten.

8.1. Behandlung von Magenproblemen

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir schlagen vor, Protonenpumpeninhibitoren (PPI) bei Patient:innen mit Cystinose und gastrointestinalen Symptomen wie häufigem Erbrechen und/oder Übelkeit, abdominalen Schmerzen und gastroösophagealem Reflux einzusetzen.

Anmerkung

- Absetzen der Therapie mit PPI nach Verbesserung der gastrointestinalen Symptome.
- Nebenwirkungen der PPI-Einnahme wie Vitamin B12-Mangel aufgrund reduzierter gastraler Produktion des Intrinsic Factors sollten beachtet werden.
- Bei Patienten mit einer delayed release-Cysteaminformulierung können PPI die verzögerte Wirkstofffreisetzung aufheben.

Patient:innenexperten empfehlen, zunächst andere Möglichkeiten auszuprobieren, um Magenschmerzen und ihre Folgen zu lindern, insbesondere bei Kindern:

- Flüssigkeiten sollten langsam und nicht zu kalt getrunken werden, und die Aufnahme von kohlenensäurehaltigen Getränken sollte eingeschränkt werden.

- Speisen, die leicht zu schlucken sind, wie Suppen, Brühe oder Joghurt, und langsames Essen kann hilfreich sein.
- Medikamente sollten nicht auf nüchternen Magen eingenommen werden. Patient:innen, die Cysteamin DR einnehmen, benötigen möglicherweise eine spezielle Beratung.
- Die Verwendung von Kamillentee, einer Wärmflasche und gelegentlich auch von Hausmitteln kann Linderung verschaffen.
- Einfache Medikamente gegen Übelkeit, die in Absprache mit einem Arzt / einer Ärztin eingesetzt werden, können wirksam sein.
- Es ist wichtig anzuerkennen, dass niemand absichtlich krank wird.

Weitere Informationen sind in den Kapiteln "Ernährung", "Sondenernährung" und "Medikamente" zu finden.

8.2. Ernährung

Die Nahrungsaufnahme und die Zusammensetzung der Ernährung sind für alle Patient:innen mit Cystinose ein wichtiges Thema. Mangelernährung ist gefährlich und führt bei Kindern zu Gedeihstörungen (z. B. Wachstumsverzögerung und allgemeine körperliche Schwäche). Auch bei Jugendlichen und Erwachsenen, die mit einer sich verschlechternden Nierenfunktion konfrontiert sind, kann Mangelernährung ein wichtiges Thema werden.

Die klinischen Leitlinien können hier nur wichtige Ziele beschreiben. Die Patient:innen und ihre Familien müssen ausprobieren und letztlich selbst entscheiden, was für sie wirksam ist. Es ist sehr wichtig, dass auch die kleinsten Patient:innen dabei ein Mitspracherecht haben. Außerdem sollte man in regelmäßigem Kontakt mit dem medizinischen Team bleiben, um eine mögliche Ernährungs Krise zu erkennen – aber auch, um Erfolge bei der Nahrungsaufnahme/Diät zu feiern.

Es gibt allgemeine Ernährungsrichtlinien Menschen mit CKD. Auch für Kinder sind Empfehlungen für die klinische Praxis veröffentlicht worden. Die wichtigste Empfehlung ist die Verwendung altersgerechter Screening-Instrumente und Behandlungsansätze für die Prävention, Früherkennung und Behandlung von Mangelernährung bei Patient:innen mit Cystinose.

Das mag sehr kompliziert klingen, aber für die Eltern bedeutet es einfach, dass sie erkennen, wie wichtig es ist, ihr Kind regelmäßig in die Ambulanz zu bringen und sich rechtzeitig von einem/einer zugelassenen medizinischen Ernährungsberater:in beraten zu lassen.

In den klinischen Leitlinien werden die folgenden Beobachtungen oder Untersuchungen empfohlen:

- Kinder bis zum Alter von 3 Jahren sollten alle 3 Monate und ältere Kinder alle 6 Monate auf ihren Ernährungszustand hin untersucht werden.

- Das Führen eines dreitägigen Ernährungstagebuchs alle 2-3 Monate zeigt, was wirklich konsumiert wird (Essen und Trinken)
- Laboruntersuchungen sollten ebenso Bestandteil jeder körperlichen Untersuchung sein wie die Messung von Gewicht und Größe.

Ziel einer solchen Beratung ist es, die Kalorienzufuhr durch richtige Ernährung zu verbessern, einer Mangelernährung vorzubeugen und möglicherweise sogar den Verlust von Salzen und Elektrolyten aufgrund einer Nierenerkrankung auszugleichen. Auf diese Weise kann die Gesundheit länger erhalten bleiben und der Allgemeinzustand der Patient:innen sogar verbessert werden.

Weitere Ziele sind die Verbesserung der Symptome im Magen-Darm-Trakt und die spätere Anpassung der Ernährung für Patient:innen mit Schluckbeschwerden.

Patient:innenexperten haben viele praktische Empfehlungen zu diesem Thema zusammengestellt. Sie alle sind erprobt – die meisten funktionieren, aber nicht für jeden. Letztlich müssen die Patient:innen und ihre Familien entscheiden, was möglich und/oder machbar ist.

Grundlegende Informationen für Eltern

- Der freie Zugang zu Wasser ist unerlässlich.
- Kinder mit Cystinose dürfen alles und so viel wie möglich essen!
- Nahrung oder Essen sollte nicht zu einem Streitthema werden. "Wenn du nicht isst, dann..." Diskussionen führen zu nichts. Der Zugang zu Flüssigkeit sollte nie davon abhängig gemacht werden, dass man eine bestimmte Menge isst.
- Seelisches Unbehagen verstärkt auch die Magenschmerzen und kann zu Erbrechen führen.
- Eine ausgewogene Ernährung und mehrere Mahlzeiten am Tag sind wichtig. Manchen Kindern hilft es, wenn sie kleine Snacks bekommen, die schnell geschluckt werden können (Joghurt, Quark, Fruchtpüree usw.).
- Kinder sollten von klein auf in den Einkauf und die Zubereitung von Mahlzeiten einbezogen werden. Viele sind neugierig und interessiert, wie die meisten Kinder. Sie helfen gerne beim Kochen, aber in der Regel sind es die anderen am Tisch, die es essen.
- Gelegentlich kann es von Vorteil sein, eine Mahlzeit in ein ansprechendes "Ereignis" zu verwandeln, z. B. einen Strohhalm zum Trinken zu verwenden, mit einer Gabel statt mit einem Löffel zu essen oder spezielle Teller zu verwenden.
- Die meisten Kinder mit Cystinose lernen mit der Zeit, normal zu essen; viele verlernen das Essen zwar nicht völlig, aber die aufgenommene Menge ist oft nicht ausreichend.

Und was wird jetzt zum Trinken und Essen empfohlen?

- Kinder können in der Regel essen und trinken, was sie wollen, wobei bei stark eingeschränkter Nierenfunktion einiges zu beachten um z.B. lebensbedrohliche Hyperkaliämien zu verhindern (siehe unten).

- Manche Kinder lieben Milch.
- Eine kleine Wasserflasche kann ins Bett eines Kindes ab etwa 2 Jahren gestellt werden, um den Durst während der Nacht zu stillen.
- Kinder mit Cystinose haben seltsame Essensvorlieben (wenn sie essen)! Die meisten von ihnen essen gerne salzige, saure und scharfe Lebensmittel oder knabbern zumindest daran. Beispiele dafür sind Salzstangen (mit viel Salz), Essiggurken, Senf oder würziger Kräuterkäse (statt Marmelade) und Nudeln mit Paprikasauce (statt Quarkauflauf). Viele Kinder mit Cystinose essen auch gerne Wurst oder Fleisch. Eltern sollten wissen, dass auch diese Lebensmittel einen (kleinen) Teil des Elektrolytverlustes ihres Kindes ausgleichen können und dass dagegen nichts einzuwenden ist.
- Es gibt viele Möglichkeiten, Lieblingsspeisen mit Kalorien und Vitaminen anzureichern (Sahne, püriertes Gemüse, Frikadellen mit Ei und pürierten Paprika oder Kräutern). Selbst ein Kind, das 3 Monate lang nur Nudeln mit Tomatensoße isst, kann jeden Tag Tomaten, Brühe, Sahne, Käse und Nudeln essen.
- Es ist wichtig, daran zu denken, dass das Kind unter ärztlicher Aufsicht steht. Solange es ausreichend Flüssigkeit zu sich nimmt, besteht keine Gefahr, und es wird nicht verhungern.
- Ernährung und Medikamente sind wichtige Themen in Familien mit Kindern, die von Cystinose betroffen sind. Sie sollten aber nicht die Planung des gesamten Tages bestimmen.
- Stellt sich heraus, dass eine ausreichende orale Ernährung nicht möglich ist, wird die Verwendung einer Magensonde zur Ernährung empfohlen, bis die orale Aufnahme ausreichend ist.

Wichtig zu wissen für Erwachsene

- Wenn Kinder zu Jugendlichen und Erwachsenen heranwachsen oder nach einer Transplantation, können sich die Essgewohnheiten ändern und sich sowohl in Bezug auf die Menge als auch auf die Zusammensetzung der Ernährung dem "Normalen" annähern.
- Erwachsene mit Cystinose, deren Nierenfunktion sich verschlechtert, haben ein hohes Risiko für Mangelernährung. Je nach Gesundheitszustand sollten sie frühzeitig eine gezielte Ernährungsberatung in Anspruch nehmen.
- Bei Erwachsenen kann es vermehrt zu Schluckbeschwerden kommen, da die beginnende Bindegewebs- und Muskelschwäche auch den Hals und Rachenraum betrifft. Ein spezielles Training mit einem Ergotherapeut:in oder Logopäd:in kann hier hilfreich sein.
- Wenn die Nahrungsaufnahme zu schwierig wird, kann bei Erwachsenen das Legen einer Ernährungssonde in Betracht gezogen werden, um die Ernährung zu unterstützen.

8.3. Sondenernährung

Kinder

Die Verwendung einer Ernährungssonde für ein Kind mit Cystinose ist eine Frage, mit der viele Eltern konfrontiert werden. Bevor eine Entscheidung getroffen wird, sollten die Eltern und das Behandlungsteam sorgfältig abwägen, was den Bedürfnissen des einzelnen Kindes am besten entspricht.

Schlechte Nahrungsaufnahme, Gedeihstörung, häufiges Erbrechen, Elektrolytstörungen, große Urinausscheidung und ein unstillbarer Durst sind die Kennzeichen der Cystinose in den ersten Jahren. Nach der Diagnose werden viele übel-schmeckende Medikamente in den Tagesablauf aufgenommen. In vielen Familien wird nicht nur das Essen, sondern auch die mehrmalige tägliche Einnahme der Medikamente zur richtigen Zeit zu einer immer wiederkehrenden Herausforderung. Das Einsetzen einer Ernährungs-sonde kann für Eltern und Kind eine große Entlastung darstellen.

Die klinischen Leitlinien geben keine eindeutige Empfehlung für oder gegen das Legen einer Ernährungs-sonde zur Nahrungs- und Medikamentenzufuhr. Das medizinische Team sollte das Für und Wider mit dem Patient:innen und seiner Familie besprechen.

Vorteile:

- Wenn ein Kind die orale Einnahme von Medikamenten konsequent verweigert oder nicht in der Lage ist, diese einzunehmen, wird eine Ernährungs-sonde notwendig. Die Sonde muss jedoch nicht zur Nahrungsaufnahme verwendet werden, wenn das Kind bereits isst und trinkt.
- Wenn die Nahrungsaufnahme des Kindes nicht genügend Kalorien liefert, kann sie durch Nahrungsergänzungsmittel erhöht werden.
- Die Eltern haben mehr Möglichkeiten, Nahrung und vor allem Flüssigkeit zu geben, wenn das Kind krank ist.
- Ältere Kinder lernen (unter Aufsicht) sich selbst zu sondieren, aber das Ziel sollte immer sein, dass das Kind die Mahlzeiten gemeinsam mit der Familie oder mit Gleichaltrigen im Kindergarten oder in der Schule einnimmt
- Im Falle einer Magen-Darm-Infektion kann eine stationäre Behandlung zur intravenösen Rehydrierung manchmal vermieden werden, indem die Flüssigkeitszufuhr über die Magensonde erfolgt.

Nachteile:

- Je nach Art der Sonde kann das Einsetzen einer Ernährungs-sonde eine Operation unter Vollnarkose erfordern.
- Die Eintrittsstelle des Schlauches muss gepflegt werden und kann sich entzünden.
- In einigen Fällen kann es schwierig sein, das Kind nach der Gewöhnung von der Sonde zu entwöhnen.

Erwachsene

Einige erwachsene Patient:innen mit Cystinose haben aufgrund von Muskelschwäche große Schwierigkeiten beim Schlucken. Sie können nur sehr langsam kauen und essen und verschlucken sich oft. In Fällen schwerer Unterernährung kann eine Sondenernährung auch für Erwachsene sinnvoll sein.

Einer solchen Entscheidung sollte immer eine ausführliche Beratung mit dem Behandlungsteam vorausgehen, an der auch ein:e Gastroenterolog:in und ein:e Logopäd:in beteiligt sind.

Welche Ernährungssonden gibt es?

Das Prinzip der einzelnen Typen wird hier nicht im Detail beschrieben. Nützliche Patient:inneninformationen werden jedoch in der gastroenterologischen Abteilung erhältlich sein.

- Die nasogastrische Sonde ist ein sehr dünner Schlauch, der durch die Nase und die Speiseröhre in den Magen eingeführt wird. So können Medikamente und Sondennahrung verabreicht werden. Sie ist nicht für den Langzeitgebrauch gedacht, wenn es andere Alternativen gibt.
- Eine PEG-Sonde ist ein elastischer Schlauch, der durch die Bauchdecke mit dem Magen verbunden ist. Der Zugang zur Sonde (Stoma) befindet sich im Oberbauch und ist durch eine Platte fixiert. Diese Art von Schlauch kann nur durch eine Operation gewechselt werden. Am Ende der Sonde hängt ein kurzes Schlauchstück, das ebenfalls mit einem Stopfen versehen ist, damit Medikamente und Nahrung in den Magen gelangen können. Die Sonde ist in verschiedenen Größen erhältlich und kann auch für die Zufuhr pürierter Nahrung verwendet werden.
- Eine Magensonde ist ähnlich wie eine PEG, wird aber in der Regel mit einem Ballon statt einer Platte befestigt, was den Wechsel erleichtert. Sie kann von den Eltern selbst gewechselt werden.
- Ein Button ist eine Ernährungssonde, die flach auf der Haut des Patient:innen liegt und den Platz der PEG-Sonde einnimmt. Dies kann sich besser anfühlen als eine normale PEG-Sonde, da sie unter den meisten Kleidungsstücken nicht zu sehen ist. Eine PEG-Sonde kann in der Regel nach 6 Wochen gegen einen Button ausgetauscht werden, wenn die Sondenzugang gut verheilt ist.
Mit einem Button haben die Patient:innen mehr Freiheit, er bleibt nicht stecken und kann von den Eltern selbstständig gewechselt werden. Außerdem erfordert sie viel weniger Pflege und führt weit seltener zu entzündeten Stellen.
- Eine Jejunostomie-Sonde (oder J-Sonde) ist ein weicher Kunststoffschlauch, der durch die Bauchhaut in den mittleren Teil des Dünndarms eingeführt wird. Sie wird in seltenen Fällen eingesetzt, wenn der Magen eines/einer Patient:in keine Nahrung oder Medikamente verträgt.

Die richtige Wahl von Schlauchlänge und -durchmesser sowie die korrekte Platzierung sind sehr wichtig.

Jeder kann lernen, wie man eine Sonde richtig benutzt und wie man kleine Probleme selbst behebt. In der Klinik gibt es Schulungen für Eltern mit Kindern und Erwachsene. Auch im Internet gibt es mehrere Videos, die den richtigen Umgang mit der Sonde zeigen.

Die Empfehlungen der Patient:innenexperten beruhen auf praktischen Erfahrungen und bieten Lösungen, die helfen können. Die Aussagen sind teilweise widersprüchlich, was auch hier zeigt: Letztlich muss jeder seine eigenen Erfahrungen machen und für sich selbst herausfinden, was funktioniert.

- Normale Essgewohnheiten sollten so weit wie möglich beibehalten oder gefördert werden.
- Die Patient:innen sollten nicht aus Bequemlichkeit auf Sondennahrung umsteigen, sondern nur, wenn dies medizinisch notwendig ist.
- Spätestens im Alter von 8-10 Jahren sollte ein Kind gelernt haben, richtig zu essen, ein professionelles Training (z.B. zum Schlucken) kann dazu beitragen, dieses Ziel zu erreichen.
- Es ist möglich, nur die Medikamente tagsüber über eine Ernährungssonde zu geben und die Sondennahrung am Abend oder in der Nacht zu verabreichen, wenn das Kind tagsüber nicht genug gegessen hat.
- Die Sondennahrung kann nachts auch über eine Pumpe verabreicht werden, wenn eine entsprechende Überwachung in Absprache mit den behandelnden Ärzten/-innen gewährleistet ist. Besondere Aufmerksamkeit muss der Aspiration von Nahrung in die Lunge gewidmet werden.
- Manchen Eltern erscheint Sondennahrung besser als pürierte normale Nahrung, weil sie bereits zubereitet und ausgewogen ist, d. h. sie enthält alles, was der Körper braucht. Das ist im Alltag einfacher und schneller.
- Andere Eltern haben eine andere Erfahrung gemacht. Sie sind der Meinung, dass die Nahrung nicht nur aus Sondennahrung bestehen sollte, sondern auch Bestandteile der normalen Nahrung enthalten sollte, damit der Stuhl nicht zu flüssig wird.
- Nahrungsergänzungsmittel und Sondennahrung werden nicht immer vertragen und können leicht zu Durchfall führen.
- Bitte beachten Sie, dass Medikamente auch zu Durchfall führen können.
- Es gibt verschiedene Arten von Sondennahrung für Kinder. Man sollte in Absprache mit der Diätassistentin ausprobieren, welche für das Kind am besten geeignet ist. Es ist wichtig, dass die Nahrung nicht in der Ernährungssonde stecken bleibt.
- Der Schlauch sollte nach jedem Gebrauch "gespült" werden, um ein Verstopfen zu verhindern.
- Für die Einnahme von Medikamenten über die Ernährungssonde gibt es Richtlinien, die beachtet werden müssen (siehe im Anhang: "Medikamente"). Auch hier gilt, dass nicht alle Medikamente gemischt werden können.

Wichtiger Hinweis: Einige Medikamente können nicht ohne weiteres über eine Ernährungssonde verabreicht werden (z. B. Procysbi).

- Wichtiger Hinweis: Da Vitamin D in flüssiger Form am Kunststoff der Sonde kleben bleibt, ist es nicht empfehlenswert, sollte Vitamin D oral gegeben werden.
- Die Pflege Eintrittsstelle des Schlauches sollte nicht "übertrieben" werden.

8.4. Durchfall

Mäßiger bis schwerer Durchfall ist ein häufiges Phänomen bei Menschen mit Cystinose. Viele Faktoren spielen dabei eine Rolle, und es ist nicht leicht, im Alltag damit umzugehen. Genauso schwierig ist es aber auch, ein Mittel dagegen zu finden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen eine frühe Diagnose und Therapie der Diarrhoe bei Patient:innen mit Cystinose in altersentsprechender Vorgehensweise wie in der Leitlinie ausführlich beschrieben.

- Vorrangiges Ziel ist es, eine Dehydrierung durch Flüssigkeitsverlust zu verhindern, den Elektrolythaushalt stabil zu halten und andere Symptome (z. B. Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen, Blähungen) zu vermeiden.
- Bei jedem Besuch in der Ambulanz sollte das Problem besprochen, nach Ursachen gesucht und auf Gedeihstörungen geachtet werden, insbesondere bei Kleinkindern. Auch Gewichtsverlust bei Erwachsenen ist ein Signal, einen Gastroenterologen aufzusuchen.
- Für die Behandlung muss zunächst der Flüssigkeits- und Elektrolythaushalt stabilisiert werden. Die Suche nach der Ursache des Durchfalls ist schwierig und zeitaufwändig. Medikamente oder Sondennahrung sind die Hauptursache und müssen entsprechend angepasst werden. Auch psychische Probleme können eine Rolle spielen.

Die Gruppe der Patient:innenexperten ist davon überzeugt, dass jede:r einzelne Patient:in für sich selbst die Ursache für den Durchfall herausfinden und nach Strategien suchen muss, um damit umzugehen. Es gibt viele Medikamente, die Durchfall verursachen können, vor allem wenn sie in der für die Cystinose erforderlichen Menge und Zusammensetzung eingenommen werden müssen. Fast alle Patient:innen hatten oder haben Erfahrung mit sehr dünnem Stuhl und Durchfall. Allerdings können Symptome wie Übelkeit/Erbrechen, Bauchschmerzen und Blähungen auch durch Medikamente verursacht werden und sind nicht immer mit Durchfall verbunden. Bei schwerem Durchfall, der sich nach 1 oder 2 Tagen nicht bessert, ist es wichtig, das medizinische Team zu kontaktieren.

Es gibt einige praktische Ratschläge, die einen Versuch wert sein könnten

- Karottensuppe (Moro-Suppe) kann bei der Regulierung von Stuhlgang und Durchfall hilfreich sein. Sie kann immer zu anderen Speisen hinzugefügt oder allein gegessen werden. Rezepte sind im Internet zu finden.

- Reisbrei (z. B. Babyreis) oder therapeutische Nahrungsmittel können in Betracht gezogen werden.
- Die Kombination von Medikamenten kann eventuell neu bewertet werden.
- Kinder und Erwachsene, die nicht auf Sondennahrung angewiesen sind, können versuchen, ihre Ernährung ein wenig umzustellen.
- Wenn der Durchfall nur an Wochentagen vor der Schule oder der Arbeit auftritt, kann das einen Grund haben, der nur durch ein Gespräch oder psychologische Unterstützung gelöst werden kann.

9 Hormone (Endokrinologie)

Eine Stoffwechselerkrankung wie die nephropathische Cystinose wirkt sich immer auch auf den Hormonhaushalt aus. Die Auswirkungen auf die Schilddrüse, die Bauchspeicheldrüse und die Keimdrüsen (Hoden und Eierstöcke) werden hier behandelt. Auf Wachstumshormon wird im Kapitel "Knochen und Muskeln" eingegangen.

9.1. Schilddrüse

Bei Patient:innen mit Cystinose können Schilddrüsenfunktionsstörungen auftreten. Die Behandlung mit Cysteamin kann eine Hypothyreose (Schilddrüsenunterfunktion) verzögern oder sogar verhindern.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen mindestens ein jährliches Screening von TSH und fT4 bei Patient:innen mit nephropathischer Cystinose.

Im Falle eines auffälligen Befundes empfehlen wir eine gemeinsame Betreuung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen.

Nach Beginn der Behandlung ist zunächst eine engmaschige Überwachung über 4 bis 12 Wochen wichtig, um die Therapie ggf. anpassen zu können. Unter stabilen hormonellen Bedingungen sollte die Überwachung alle 6 bis 12 Monate erfolgen.

Patient:innen mit Cystinose werden ähnlich wie andere Personen mit Schilddrüsenerkrankungen untersucht und behandelt.

9.2. Bauchspeicheldrüse

Bei Patient:innen mit nephropathischer Cystinose kann auch die Bauchspeicheldrüse betroffen sein. Eine Cysteamin-Therapie verhindert nicht bei allen Patient:innen die Entwicklung eines

Diabetes. In seltenen Fällen kann ein Diabetes mellitus auftreten, auch vor einer Nierentransplantation.

Regelmäßige Tests sind unerlässlich, um Diabetes mellitus in einem frühen Stadium zu erkennen. Patient:innen, die sich einer Transplantation unterzogen haben, sind aufgrund der Behandlung mit Kortison und anderen Immunsuppressiva (Medikamente, die eine Abstoßung verhindern) ebenfalls gefährdet, Diabetes zu entwickeln.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen, bei Patienten mit nephropathischer Cystinose mindestens einmal jährlich den Nüchtern-Blutzucker/HbA1c zu bestimmen, in Abhängigkeit vom Alter und zusätzlichen Risikofaktoren.

Anmerkungen

- Im Falle eines auffälligen Befundes wird eine gemeinsame Nachuntersuchung mit einem (pädiatrischen) Endokrinologen empfohlen.
- Für Kinder und Erwachsene mit Cystinose gelten dieselben Behandlungsalgorithmen und Leitlinien wie für die Allgemeinbevölkerung.
- Es gelten die gleichen Präventivmaßnahmen für Diabetes wie bei der Allgemeinbevölkerung.

9.3. Sexualhormone

Die sexuelle Entwicklung von Jungen und Mädchen mit Cystinose ist im Vergleich zu gesunden Kindern gleichen Alters verzögert, auch wenn sie gut mit Cysteamin behandelt werden.

Mädchen mit nephropathischer Cystinose kommen häufig mit einer Verzögerung von etwa 1 bis 2 Jahren in die Pubertät, die sie dann wie andere Kinder durchlaufen. Bei Jungen hingegen verzögert sich nicht nur die Pubertät, sondern die Cystinose führt auch zur Unfruchtbarkeit der Männer auf natürlichem Wege. Darüber hinaus leiden viele männliche Jugendliche und junge Erwachsene an Testosteronmangel.

Fruchtbarkeit bei jungen Männern

Für junge männliche Erwachsene, die die Pubertät fast abgeschlossen haben, besteht die Möglichkeit, ihre Spermien auf ihre Fruchtbarkeit testen zu lassen. Dies sollte nicht zu spät geschehen, da die Qualität der Spermien nachlässt. Bei einem eventuellen späteren Kinderwunsch besteht die Möglichkeit, befruchtungsfähige Spermien (vor allem Vorläuferzellen) in flüssigem Stickstoff einfrieren zu lassen, um möglicherweise zu einem späteren Zeitpunkt durch In-vitro-Fertilisation ein Kind zu zeugen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen, jungen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose eine Fertilitätsuntersuchung anzubieten, sobald der Patient die Pubertät erreicht hat und sobald er bereit und in der Lage ist, eine Samenprobe zur Analyse bereitzustellen.

Wir empfehlen, die Möglichkeit der Kryokonservierung von Sperma oder chirurgisch gewonnenen Hodenspermien zu prüfen, bevor mit einer Testosteron-Substitution begonnen wird.

Testosteron

Es gibt noch keine genauen Studien über die Auswirkungen des Testosteronmangels bei Patienten mit Cystinose. Die Auswirkungen sind aus Studien mit anderen Patienten mit Hypogonadismus (Unterfunktion oder verminderte Funktion der Hoden) bekannt. Es ist wahrscheinlich, dass Männer mit Cystinose die gleichen Probleme haben. Dies bedeutet, dass eine Testosteronersatztherapie die Anämie verbessern und die Knochenmineraldichte erhöhen kann. Eine Testosteronsubstitution kann auch die Stimmung verbessern und depressive Symptome verringern. Darüber hinaus erhöht sich evtl. auch die sexuelle Aktivität, das sexuelle Verlangen und die Erektionsfähigkeit.

Die zu erwartende Zeit bis zur Besserung der Symptome nach einer Testosteronersatztherapie hängt von der Dauer des vorbestehenden Hypogonadismus und dem Organsystem ab. Die Vor- und Nachteile einer Testosteronersatztherapie sollten unabhängig von der Cystinose mit einem/einer Endokrinolog:in erwogen und besprochen werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen eine Testosteron-Ersatztherapie bei hypogonadalen, postpubertären oder erwachsenen männlichen Patienten mit nephropathischer Cystinose.

Anmerkung: Ein hypergonadotroper Hypogonadismus sollte durch niedrige Serum-Testosteronwerte (in wiederholten Messungen während der Morgenstunden) bei gleichzeitig erhöhten LH (luteinisierendes Hormon)-Serumspiegeln und entsprechender Symptomatik nachgewiesen werden.

9.4. Schwangerschaft und Geburt

Es gibt inzwischen eine Reihe von Frauen, die mit nephropathischer Cystinose leben und ein gesundes Kind zur Welt gebracht haben. Das Problem bei dieser Schwangerschaft ist nicht so sehr die Cystinose, sondern die (möglicherweise fortgeschrittene) Nierenerkrankung oder eine frühere Transplantation. Informationen und Leitlinien sind bei Fachgesellschaften und Patient:innenorganisationen für nierenkranke Menschen erhältlich (siehe Anhang).

Eine Schwangerschaft ist ein Risiko und immer eine individuelle Entscheidung für die Frau mit Cystinose, die ein Kind haben möchte. Mit dem potenziellen Vater sollte sie sich von Fachleuten der Nephrologie, Gynäkologie, Pädiatrie und Genetik beraten lassen. Wir wollen hier nicht ins Detail gehen, aber es ist wichtig zu erwähnen, dass eine Frau, die eine Schwangerschaft plant, mit ihrem/ihrer Nephrolog:in über alle ihre Medikamente sprechen sollte, um zu überprüfen, was möglicherweise vor und während der Schwangerschaft angepasst werden muss.

Die Patient:innenexperten empfehlen, dass eine junge Frau nach der Pubertät eine gynäkologische Beratung in Anspruch nehmen sollte, unabhängig davon, ob sie einen Kinderwunsch hat. Dabei sollte auch das Thema Verhütung besprochen werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen eine allgemeine Risikobewertung für Frauen mit Cystinose und CKD, die eine Schwangerschaft planen.

Anmerkung

- Zusätzlich zu den Faktoren, die mit CKD, Fanconi-Syndrom und Nierentransplantation zusammenhängen, benötigen diese Patientinnen vor der Schwangerschaft eine sorgfältige Beurteilung der kardiorespiratorischen Funktion, der Schilddrüsenfunktion und des Blutzuckers sowie eine Beurteilung auf nicht-zirrhotische portale Hypertension. Sie benötigen eine umfassende, ganzheitliche Schwangerschaftsberatung in einer Spezialklinik.
- Qualifizierte Mitarbeiter des Gesundheitswesens sollten die aktuellen Empfehlungen für CKD-Patientinnen entsprechend dem CKD-Stadium befolgen.

Cysteamin während Schwangerschaft und Stillzeit

Obwohl es nur begrenzte klinische Erfahrungen mit der Schwangerschaft bei Frauen mit Cystinose gibt, sind die vorliegenden Empfehlungen für die Verwendung von Cysteamin eindeutig. Frauen sollten die Einnahme von oralem Cysteamin beenden, sobald sie wissen, dass sie schwanger sind, und zwar für die gesamte Dauer der Schwangerschaft. Cysteamin-Augentropfen können jedoch weiterhin verwendet werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Die Cysteamintherapie muss im Fall einer Schwangerschaft bei Patientinnen mit nephropathischer Cystinose unverzüglich abgesetzt werden.

Anmerkung

- Die systemische Cysteamin-Therapie sollte erst nach Bestätigung der Schwangerschaft und nicht vorher abgesetzt werden.
- Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden.

Es gibt keine Daten über eine Verschlimmerung der Cystinose infolge des Absetzens von systemischem Cysteamin während der Schwangerschaft.

Cysteamin ist die spezifische Behandlung der Cystinose und hat nachweislich positive langfristige Auswirkungen auf die Nierenerkrankung und andere Komplikationen und die Sterblichkeit, aber es wird empfohlen, es während der Schwangerschaft wegen möglicher Schädigung des Fötus abzusetzen. Cysteamin-Augentropfen sollten nicht abgesetzt werden, da ihre Wirkung auf den gesamten Körper vernachlässigbar sind. Es gibt keine Hinweise auf eine Schädigung des Fötus durch die Verwendung von Cysteamin-Augentropfen während der Schwangerschaft.

Nach der Geburt des Kindes sollte die Mutter die orale Cysteamin-Therapie wieder aufnehmen. Diese sollte mit einer niedrigeren Dosis beginnen und dann langsam gesteigert werden. Die Nebenwirkungen einer zu schnellen Erhöhung der Dosis treten bei Erwachsenen noch häufiger auf als bei Kindern.

Eine Frau mit Cystinose, die plant, ihr Kind zu stillen, sollte darauf hingewiesen werden, dass die geringe Menge an Cysteamin, die in die Muttermilch übergehen kann, dem Kind wahrscheinlich nicht schadet.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen, mit der Cysteamin-Therapie so bald wie möglich nach der Geburt wieder zu beginnen.

Wir schlagen vor, Cysteamin während der Stillzeit in normalen Dosen einzunehmen, wenn die Mutter stillen möchte.

10 Neurologie

10.1. Von KiTa über Schule zu Ausbildung, Studium und Beruf

Kinder mit Cystinose können visuell-motorische und visuell-räumliche Defizite haben. Das bedeutet, dass das räumliche Sehen oder die Auge-Hand-Koordination beeinträchtigt ist. Dies kann zu Schwierigkeiten in der KiTa (z. B. beim Zeichnen: ein Strichmännchen hat seine Arme und Beine nicht am Körper, sondern daneben), in der Schule (z. B. in Geometrie) oder beim Sport (z. B. beim Fangen eines Balls oder beim Laufen auf einer geraden Linie) führen. In der Schule brauchen diese Kinder manchmal mehr Zeit für Tests oder mehr Zeit, um im Unterricht zu antworten.

All dies kann ihr Selbstwertgefühl beeinträchtigen. Einigen Jugendlichen fällt es auch schwer, eigene Entscheidungen zu treffen (exekutive Funktionen). Ein frühzeitiges Eingreifen könnte das Ausmaß der Lernschwierigkeiten verringern und die psychosozialen Schwierigkeiten

langfristig verbessern. Daher sollten geeignete Tests idealerweise vor der Einschulung und danach regelmäßig durchgeführt werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen eine frühzeitige Untersuchung auf mögliche kognitive, schulische und psychosoziale Probleme und, falls vorhanden, eine rechtzeitige Intervention.

Verhaltens-, kognitive und Koordinations- sowie Gleichgewichtsprobleme sollten vorzugsweise ab einem Alter von 3 Jahren von einem/einer pädiatrischen Neurolog:in mit einer Ausbildung in Entwicklungsneurologie oder einer ähnlich qualifizierten Person beurteilt werden.

Wir empfehlen, als Präventivmaßnahme so früh wie möglich einen Termin bei einem/einer geeigneten Spezialist:in (z. B. einem/einer Ergotherapeut:in oder psychosozialen Spezialist:in) zu vereinbaren. Sind feinmotorische, visuell-motorische oder visuell-räumliche Defizite vorhanden, sollte eine Intervention empfohlen werden, um diese Defizite zu verringern und den Eltern Aufklärung und Schulung zu bieten.

Kindertagesstätte und Schule

Eine gute Zusammenarbeit mit Kindertagesstätte und Schule ist wichtig. In Einzelfällen hat sich gezeigt, dass bessere schulische Leistungen durch eine Veränderung der Lernbedingungen und der Testvorgaben erreicht werden können.

Die Patient:innenexperten haben eine umfassende Liste von Empfehlungen für den Beginn eines neuen Lebensabschnitts zusammengestellt. Es wird empfohlen, entsprechendes Informationsmaterial für Erzieher:innen und Lehrer:innen bei den nationalen Patient:innenorganisationen zu bestellen oder von deren Website herunterzuladen.

Hier sind einige wichtige Themen, die mit der neuen Kindertagesstätte oder der Schule vor dem Start besprochen werden sollten. Das Kind oder der/die Jugendliche sollte auf altersgerechte Weise in diese Diskussion einbezogen werden.

- Kinder mit Cystinose werden aufgrund ihrer geringen Körperhöhe oft unterschätzt, was sie leisten können.
- Sie können die Kindertagesstätte (KiTa) und die Schule entsprechend ihrem Alter besuchen.
- Freier Zugang zu Flüssigkeit und die Möglichkeit, immer auf die Toilette zu gehen (auch während des Unterrichts), sind unerlässlich.
- Das Toilettentraining ist ein Thema, über das man im Kindergarten sprechen sollte.
- Essensgewohnheiten/Ernährungsplan und Medikamente sollten besprochen werden.
- Mögliche Einschränkungen des Kindes sollten erwähnt, aber nicht überbetont werden, z. B. räumliches Sehen (z. B. beim Malen) und körperliche Schwäche (kann das Kind alle Türen im Gebäude öffnen?).

- Bei älteren Kindern könnte auch der Geruch von Cysteamin ein Problem darstellen.
- Menschen mit Cystinose sind sehr lichtempfindlich. Manche Kinder brauchen an Wintertagen im Klassenzimmer vielleicht eine Sonnenbrille, weil das elektrische Licht zu hell ist.
- Wer spricht mit Mitschüler:innen?
- Wer informiert die anderen Lehrkräfte?
- Welche Art von Antimobbingstrategie gibt es in der Schule?
- Ist eine Informationsveranstaltung über Cystinose für Lehrer:innen, Eltern und Schüler:innen gewünscht?
- Nach den ersten Wochen sollte ein Treffen mit dem/der Klassenlehrer:in vereinbart werden, um eventuelle Probleme zu besprechen. Ist ein Gespräch über einen Nachteilsausgleich notwendig (z. B. mehr Zeit für Klassenarbeiten, weniger Hausaufgaben)?
- In einigen Ländern gibt es eine besondere Unterstützung für Schüler:innen mit Behinderungen oder medizinischen Bedürfnissen.
- In manchen Phasen könnte man vielleicht auch Heimunterricht oder Unterricht über offizielle Internetplattformen in Betracht ziehen. Dies ist jedoch nur in absoluten Ausnahmefällen zu empfehlen.
- Wichtiger Hinweis: Wer kann bei einem Notfall in der Kindertagesstätte oder der Schule kontaktiert werden? Was ist ein Notfall?
- Bei großen Schwierigkeiten sollte sozialpädagogische oder sozialpsychologische Unterstützung in Anspruch genommen werden.

Lehre/Ausbildung am Arbeitsplatz

Für Jugendliche mit Cystinose, die eine Ausbildung oder ein Studium beginnen wollen, haben junge Erwachsene einige Ratschläge gegeben.

- Menschen mit Cystinose können in der Regel jeden Beruf ergreifen, den sie möchten. Jeder sollte selbst entscheiden, womit er sich wohlfühlt, je nach Begabung, Stärke und Belastbarkeit.
- Es gibt kaum eine Berufsgruppe, in der Menschen mit Cystinose nicht bereits arbeiten oder gearbeitet haben.

Bewerbung um eine Lehrstelle oder einen Arbeitsplatz:

- Alle potenziellen Gesprächsthemen sollten vor einem wichtigen Gespräch mit einer vertrauenswürdigen Person besprochen werden.
- Ein Beratungsgespräch mit beim Arbeitsamt oder der Berufsberatung kann hilfreich sein.
- Die Angabe einer chronischen Krankheit während eines Vorstellungsgesprächs ist nicht obligatorisch, sollte aber in Betracht gezogen werden, wenn das Gespräch erfolgreich verläuft oder ein Arbeitsvertrag unterzeichnet werden muss.

- Praktika, Freiwilligenarbeit, besondere Zusatzausbildungen und ähnliche Erfahrungen sollten im Lebenslauf aufgeführt werden, alle relevanten Bestätigungen oder Empfehlungsschreiben sollten dazugefügt werden.
- Die Vorteile der Einstellung einer Person mit medizinischen Bedürfnissen sollten hervorgehoben werden, wie z. B. die Möglichkeit, dass in Deutschland das Arbeitsamt unter bestimmten Bedingungen einen Teil des Gehalts übernimmt.
- Es sollte geklärt werden, wie der Arbeitgeber mit Abwesenheiten aufgrund von Arztterminen umgeht. Ist die Firma diesbezüglich flexibel? Müssen diese Stunden zu einem anderen Zeitpunkt nachgeholt werden, und wenn ja, wann? In Deutschland hat eine schwerbehinderte Person Anspruch auf Sonderurlaubstage für Arztbesuche.

Bewerbung an der Universität

Das ist im Prinzip nicht anders als für Menschen ohne chronische Erkrankung.

- Die Bewerbungsunterlagen sollten sorgfältig gelesen und korrekt ausgefüllt werden.
- Alle Nachweise sollten beigelegt werden (auch z. B. ein ärztliches Attest oder ein Behindertenausweis).
- Es ist ratsam, sich bei allen Fragen an die Studierendenberatung der Universität zu wenden.

Sobald Sie als Student angenommen sind:

- Es kann hilfreich sein, sich an den Behindertenhilfsdienst der Universität zu wenden. Vielleicht werden im Krankheitsfall flexible Prüfungstermine angeboten oder die z.B. Prüfungszeit bei Klausuren verlängert, wenn es schwer fällt, schnell oder über längere Zeiträume zu schreiben.
- Manchmal gibt es auch die Möglichkeit, Prüfungen am Computer zu absolvieren, wenn eine starke Sehschwäche oder Probleme beim Schreiben mit der Hand vorliegen.

10.2. Weitere neurologische Symptome

Es ist bekannt, dass einige Menschen mit Cystinose Schädigungen des Hirngewebes (zerebrale Atrophie) und Verkalkungen im Gehirn aufweisen können. Diese Veränderungen zeigen sich jedoch nicht unbedingt in klinischen Befunden und Symptomen.

Zu den Symptomen können unerklärliche Kopfschmerzen, Schwindel, Schwellungen des Sehnervs und erhöhter Hirndruck gehören. Eine Magnetresonanztomographie (MRT) kann durchgeführt werden, um diese Symptome einzuordnen, wird aber bei fehlenden klinischen Symptomen nicht als Präventivmaßnahme empfohlen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen bei Patienten mit Cystinose ohne klinische neurologische Symptome keine frühzeitige cMRT-Untersuchung.

Wir empfehlen frühzeitige sensomotorische Tests, da es Interventionen gibt, die dem Kind bei identifizierten Problemen akademisch und sozial helfen können.

Idiopathische intrakranielle Hypertonie (Pseudotumor cerebri)

Bei einigen Patient:innen kann eine idiopathische intrakranielle Hypertonie (früher Pseudotumor cerebri genannt) auftreten. Dabei kommt es zu einer relativ starken Ansammlung von Flüssigkeit im Liquorsystem (flüssigkeitsgefüllte Räume im Gehirn und damit verbundenen erhöhtem Hirndruck, die den Sehnerv und andere Bereiche beeinträchtigen können. Anhaltende starke Kopfschmerzen können Anzeichen dafür sein und erfordern gegebenenfalls weitere Untersuchungen wie eine kranialen Magnetresonanztomographie (cMRT), augenärztliche Untersuchung (Schwellung des Sehnervs?) und eine Lumbalpunktion zur Messung des Liquordrucks. Manchmal wird die idiopathische intrakranielle Hypertonie von Augenarzt oder -ärztin zuerst diagnostiziert, weil sie bei einer Routineuntersuchung einen geschwollenen Sehnerv sehen. Die Diagnosestellung und Behandlung sollte über einen Kinderneurologen/-in erfolgen.

11 Augen

Die Cystinose führt zur Bildung von Kristallen auf der Oberfläche des Auges (Hornhaut/Cornea). Die Kristalle können mit einer Spaltlampenuntersuchung durch eine:n Augenarzt/-ärztin nachgewiesen werden. Die ersten Kristalle bilden sich jedoch nicht unmittelbar nach der Geburt, sondern sind oft erst im ersten Lebensjahr oder später nachweisbar. Kristalle auf der Oberfläche des Auges führen zu einer hohen Lichtempfindlichkeit (Photophobie).

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen, Patienten mit Cystinose mit einer Kombination aus systemischem Cysteamin und Cysteamin-Augentropfen zu behandeln.

Anmerkung

- Es wird nicht empfohlen, eine bestimmte Formulierung von Cysteamin-Augentropfen einer anderen vorzuziehen. Das Präparat sollte abhängig von Verfügbarkeit und Verträglichkeit für den/die Patient:in ausgewählt werden.

- Die empfohlene Frequenz der Tropfenapplikation hängt von der jeweiligen pharmazeutischen Formulierung (sehr geringe Forschungsevidenz) ab und kann mit dem Schweregrad der Vorderabschnittsbeteiligung variieren (keine Forschungsevidenz).

Da die Hornhaut keine Blutgefäße hat, kann Cysteamin, das über den Mund eingenommen wird und im Blutkreislauf zirkuliert, die Hornhaut nicht erreichen. Um die Kristalle auf der Augenoberfläche zu reduzieren, muss daher topisches Cysteamin in Form von Augentropfen oder Augengel verwendet werden.

Es gibt keine allgemeingültige Antwort auf die Frage, wann man mit Cysteamin-Augentropfen beginnen sollte. Der Beginn der topischen Therapie kann verschoben werden, bis sich die Familie an die vielen Anforderungen der systemischen Behandlungsroutine gewöhnt hat. Der optimale Zeitpunkt für den Beginn einer Cysteamin-Therapie für die Augen ist von Patient:in zu Patient:in unterschiedlich und sollte immer in Absprache mit dem/der behandelnden Augenarzt/-ärztin festgelegt werden.

Später kann es zu weiteren Schäden am Auge kommen, die nicht mit Augentropfen behandelt werden können. Eine Schädigung der Netzhaut und der hinteren Schichten des Auges kann nur durch die kontinuierliche Einnahme von oralem systemischem Cysteamin (in Kapsel- oder Flüssigform) in einem frühen Stadium verhindert werden.

Bei Erwachsenen, bei denen die okuläre Form der Cystinose diagnostiziert wird, die nur die Augen betrifft, sollte die Behandlung mit Cysteamin-Augentropfen sofort beginnen.

Es gibt verschiedene Varianten der Augentropfen, aber es wurden keine Unterschiede in der Wirksamkeit festgestellt. Das bedeutet, dass im Allgemeinen alle Cysteamin-Augentropfen bei korrekter Anwendung gleich wirksam sind.

Diese Formate von Augentropfen sind erhältlich:

- Flüssige Form (Handelsname im Jahr 2024: Cystaran®): Diese Augentropfen müssen möglichst stündlich angewendet werden (außer während des Schlafens).
- Gelartige Form (Handelsname im Jahr 2024: Cystadrops®): Diese Tropfen haften besser auf der Hornhaut und müssen daher nur 4-6 mal pro Tag eingenommen werden.

Beide Produkte enthalten Benzalkoniumchlorid als Konservierungsmittel, das in einigen Fällen zu Nebenwirkungen führen kann.

- In einigen Ländern werden in Apotheken Cysteamin-Augentropfen (aus Mercaptaminchlorid) hergestellt. Diese Tropfen müssen möglichst stündlich (außer vor dem Schlafengehen) oder mindestens 10 mal pro Tag angewendet werden. Apotheken, die auf die Herstellung dieser Tropfen spezialisiert sind, können über Empfehlungen von Kliniken oder Patient:innenorganisationen gefunden werden.

Cystaran® und Cystadrops® sind nicht in allen Ländern erhältlich, so dass die Patient:innen möglicherweise nicht die Möglichkeit haben, sich für ein Produkt entscheiden. In einigen Ländern sind nur in Apotheken hergestellte Augentropfen erhältlich.

Die Verträglichkeit von Augentropfen ist bei jedem/jeder Patient:in anders. Manche Patient:innen bevorzugen die flüssigere Form der Augentropfen, andere die zähflüssigere Form. Tritt bei der Verabreichung von Augentropfen ein brennendes Gefühl auf, sollte die Ursache immer mit dem/der Augenarzt/-ärztin abgeklärt werden. In vielen Fällen verursachen die Cystinkristalle auf der Hornhaut in Verbindung mit den Augentropfen starken Juckreiz und Brennen. Dies bessert sich, wenn die Kristalle reduziert werden. Um das Brennen zu verringern, wird in den Leitlinien empfohlen, einige Minuten vor der Verabreichung der Cysteamin-Augentropfen 1 oder 2 Augentropfen gegen trockene Augen zu verwenden. Nur wenige Menschen entwickeln tatsächlich eine Allergie gegen Cysteamin oder die Zusatzstoffe in den Augentropfen.

Die flüssige Form der Augentropfen wird am besten zu jeder wachen Stunde angewendet, auch wenn dies für manche Patient:innen im Alltag fast unmöglich sein kann. Einige Ärzt:innen empfehlen, die Augentropfen mehrmals hintereinander in Abständen von etwa 15 bis 20 Minuten morgens oder abends anzuwenden. Die Anwendung dieser Augentropfen kann dann für ein paar Stunden ausbleiben. Eine zu häufige Anwendung von Augentropfen wird nicht als schädlich angesehen.

Es kann eine Herausforderung sein, kleinen Kindern Cysteamin-Augentropfen zu verabreichen. Es ist wichtig, langsam zu beginnen und die Aufgabe so konfliktarm wie möglich anzugehen. Das erste Ziel sollte eine Dosis pro Tag sein, ohne dass es zu Stress oder Schwierigkeiten kommt. Sobald dieses Ziel erreicht ist, ist es sinnvoll, die Anzahl der Dosen langsam bis zur individuellen Zieldosis zu erhöhen.

Eine empfohlene Methode zur stressfreien Verabreichung von Augentropfen zu Beginn der Behandlung besteht darin, das Kind so entspannt wie möglich auf den Rücken zu legen, es zu bitten, die Augen zu schließen, und dann die Augentropfen auf das geschlossene Auge in der Nähe der Nase zu tropfen. Das Auge wird dann vorsichtig geöffnet, indem das untere Augenlid heruntergezogen wird, der Tropfen läuft dann ins Auge.

Für Jugendliche und Erwachsene ist es gut zu wissen, dass harte Kontaktlinsen bei der Anwendung von Cysteamin-Augentropfen getragen werden können. Eine genaue Anpassung durch einen Optiker und eventuell das Ausprobieren verschiedener Produkte ist erforderlich. Weiche Kontaktlinsen müssen vor der Anwendung von Cysteamin-Augentropfen herausgenommen werden, da diese Linsen mit Benzalkoniumchlorid reagieren. Weiche Kontaktlinsen können 15 Minuten nach der Anwendung der Tropfen wieder eingesetzt werden (weitere Informationen finden Sie in den Packungsbeilagen der einzelnen Produkte).

Neben der Bildung von Kristallen können bei Patient:innen mit Cystinose in seltenen Fällen auch andere augenbezogene Komplikationen auftreten.

Neben der Untersuchung der Augen mit einer Spaltlampe empfehlen die Leitlinien je nach Verfügbarkeit auch den Einsatz bildgebender Verfahren. Sobald die Verabreichung von Augentropfen erfolgreich dauerhaft etabliert ist und keine ungewöhnlichen Symptome auftreten, sollten die Augen mindestens einmal pro Jahr von einem Facharzt/-ärztin untersucht werden.

Einige praktische Ratschläge von Patient:innenexperten

- Es ist wichtig, an sonnigen Tagen eine Sonnenbrille, einen Sonnenhut oder eine Kappe zu tragen, um die Augen zu schützen. Für Kinder ist eine breite Krempe an Hut oder Kappe ausreichend.
- Manche Kinder vertragen kein elektrisches Licht am Morgen. Ein Dimmer, der an das Licht im Raum angeschlossen ist, kann helfen. Manche Kinder brauchen an Wintertagen im Klassenzimmer sogar eine Sonnenbrille, weil das elektrische Licht zu hell erscheint.
- Wenden Sie die Augentropfen immer zu bestimmten Zeiten an, damit sie nicht vergessen werden.
- Um die Augentropfen in den Tagesablauf zu integrieren, können Sie die Einnahme mit bestimmten Tätigkeiten kombinieren, z. B. mit dem Zähneputzen (einmal davor und einmal danach).
- Um das brennende Gefühl zu vermeiden, sollten Sie vor oder 10 Minuten nach der Anwendung von Cysteamin-Augentropfen normale Augentropfen (künstliche Tränenflüssigkeit (Kochsalzlösung)) für trockene Augen verwenden.
- Augentropfen aus der Apotheke vor Ort sollten wie von dort vorgegeben kühl oder bei Raumtemperatur aufbewahrt und tagsüber verwendet werden; für längere Reisen oder auf Reisen empfehlen sich industriell hergestellte Augentropfen, die Konservierungsstoffe enthalten.
- Für Erwachsene wird eine spezielle Sonnenbrille mit einem möglichst dunklen Randfilter empfohlen. Vorsicht! Die Farbe sollte nicht dunkler sein, als es für das Führen eines Fahrzeugs erlaubt ist.

Diese Tipps können bei der Verabreichung von Augentropfen helfen

- Kinder können nach der Behandlung blinzeln und sich die Augen reiben. Es kann besser sein, sie das tun zu lassen, bis sie sich an die Tropfen gewöhnt haben, und dann langsam zu versuchen, sie davon abzulenken (z.B. indem man sofort anfängt, mit ihnen zu spielen, damit sie ihre Hände für etwas anderes benutzen müssen).
- Wenn das Kind ein Spielzeug oder sogar ein Smartphone in die Hand nimmt, ist es weniger wahrscheinlich, dass es mit den Händen reibt und die Augentropfen sofort wegwischt. Die Verwendung eines Mobiltelefons kann den Vorteil haben, dass das Kind kurz auf etwas schauen kann (z. B. Fotos oder ein Video) und so die Augen für die Behandlung offenhält.
- Wenn die Kinder älter werden, kann man ihnen erklären, dass es besser ist, nicht sofort zu blinzeln oder die Augen zu reiben, nachdem die Augentropfen verwendet wurden.

Einige Eltern zeigen ihren Kindern Videos von der Verabreichung von Augentropfen, die ihnen helfen können, den Vorgang zu verstehen.

- Das Kind sollte so früh wie möglich lernen, sich die Augentropfen selbst zu verabreichen. Das Alter, in dem ein Kind dazu bereit ist, ist jedoch unterschiedlich. Auch wenn es in den ersten Tagen noch nicht so richtig klappt, sollten die Kinder es allein versuchen, da sie dadurch unabhängiger werden und der ganze Vorgang als weniger invasiv empfunden wird.

12 Knochen und Muskeln

Cystinose - metabolische Knochenkrankheit (CMBD)

Die Cystinose kann Probleme mit Knochen und Muskeln verursachen. Ein häufiges Symptom vor der Diagnose bei Kindern ab 6 Monaten ist Rachitis aufgrund des Verlusts von Phosphat und Bikarbonat aus den Nieren (Fanconi-Syndrom). Die Kinder können Knochenschmerzen haben und lernen erst langsam zu krabbeln oder zu laufen. Das Wachstum verläuft möglicherweise nicht so, wie es für ihr Alter erwartet wird, und es können häufiger Knochenbrüche, Schmerzen in den Beinen, Knöcheln, Knien oder Füßen sowie Plattfüße, Knickfüße, X-Beine, O-Beine oder Skoliose auftreten.

Bei Jugendlichen oder Erwachsenen können Probleme mit den Muskeln im Hals das Schlucken, manchmal auch das Sprechen und in schweren Fällen sogar das Atmen beeinträchtigen. Muskelschwund und Knochenprobleme machen sich in der Regel zuerst an den Händen bemerkbar. So fällt es manchen Betroffenen beispielsweise schwer, Wasserflaschen und Einmachgläser zu öffnen. Konsequentes Training mit Unterstützung durch Physio- und/oder Ergotherapie können hier helfen.

Knochenprobleme können durch die Behandlung mit verschiedenen Nahrungsergänzungsmitteln verhindert oder verlangsamt werden. Die richtige Kombination von Elektrolyten, insbesondere Phosphat und Kalzium, ist dabei wichtig. Eine ausgewogene Versorgung mit Vitamin D und eventuell Carnitin unterstützt zudem die Knochen- und Muskelentwicklung und beugt Rachitis vor.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen eine altersgerechte Behandlung der metabolischen Knochenerkrankung bei Patienten mit nephropathischer Cystinose, einschließlich

- Korrektur des Mineralstoffwechsels
- Optimierung der körperlichen Aktivität und/oder
- Physiotherapie, orthopädischer Behandlung und
- Wachstumshormonbehandlung, falls angezeigt.

Anmerkung:

- *Die therapeutischen Entscheidungen sollten auf der Grundlage von Trends und nicht auf der Grundlage eines einzelnen Laborwerts erfolgen, wobei alle verfügbaren CMBD-Bewertungen berücksichtigt werden sollten.*
- *Wir empfehlen die Einleitung von Maßnahmen zur Vorbeugung/Verbesserung von Knochenschmerzen, Beindeformitäten und Muskelschwäche, einschließlich täglicher körperlicher Aktivität und, falls erforderlich, Physiotherapie und Ergotherapie.*

Wachstumshormon

- Eine Therapie mit rekombinantem Wachstumshormon (rhGH) kann für Kinder mit nephropathischer Cystinose geeignet sein, bei denen eine anhaltende Wachstumsstörung (Körpergröße unter dem dritten Perzentil für Alter und Geschlecht, Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile) vorliegt. Dies sollte in Betracht gezogen werden, wenn andere behandelbare Ursachen des Wachstumsversagens, wie Mangelernährung, Azidose und Hypothyreose, behandelt wurden und das Kind noch Wachstumspotenzial hat.
- Eine rhGH-Therapie kann auch ein Jahr nach der Nierentransplantation bei Kindern mit anhaltendem Wachstumsversagen (Körpergröße unter dem dritten Perzentil für Alter und Geschlecht, Wachstumsgeschwindigkeit unter der 25. Perzentile) in Betracht gezogen werden. Dies ist besonders dann von Bedeutung, wenn ein spontanes Aufholwachstum nicht stattfindet und eine steroidfreie Immunsuppression nicht möglich ist.

Orthopädische Beteiligung

- Stadiengerechte Therapie für Kinder mit Plattfüßen, einschließlich sensomotorischer Einlagen und, falls erforderlich, einer Operation, solange die Deformität flexibel ist
- Geführte Wachstumstechniken mindestens 2-3 Jahre vor der Skelettreife (Epiphysenschluss)
- Eine stadiengerechte Therapie der Skoliose, einschließlich Krankengymnastik, Korsett und ggf. Operation

Zur Überwachung der Knochen- und Muskelgesundheit sollten je nach Art des Gesundheitsdienstes in dem betreffenden Land die folgenden Fachrichtungen in Anspruch genommen werden: ein erfahrener Orthopäd:in, eine Stoffwechselambulanz bzw. ein Ernährungsspezialist:in oder Diätassistent:in, der/die in regelmäßigen Abständen eine Beurteilung und Beratung vornehmen. Die Blutwerte von Elektrolyten, Vitamin D und Phosphat, eventuell auch Carnitin, sollten regelmäßig kontrolliert werden, damit die Behandlung gegebenenfalls angepasst werden kann. Auch die Ernährung hat einen großen Einfluss auf die Elektrolyte. Eine Anpassung der Ernährung oder eine Änderung des Einnahmeschemas kann eventuell zu einer Verringerung der Dosierung der Medikamente beitragen.

Für die Patient:innen ist die körperliche Aktivität ein wichtiger Faktor, auf den sie selber Einfluss nehmen können, um Knochen- und Muskelprobleme zu verringern. Physiotherapie und später Ergotherapie werden empfohlen, um Übungen zu erlernen, die Muskelschwund und die damit verbundenen Probleme verhindern.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir schlagen vor, keine Physiotherapie zur Primärprävention ohne Vorliegen einer muskulären oder motorischen Entwicklungsverzögerung zu verordnen.

Wir schlagen vor, eine frühzeitige Physiotherapie zu verordnen, sobald eine Muskelschwäche oder eine statomotorische Entwicklungsverzögerung festgestellt werden.

Anmerkung

- Patienten sollten einmal jährlich physiotherapeutisch untersucht und über ihren aktuellen Muskelstatus informiert werden.
- Patienten sollten zu regelmäßiger Bewegung bzw. sportlicher Betätigung angehalten werden.

12.1. Orthopädische Beteiligung

Kinder sollten aktiv zu allen normalen körperlichen Aktivitäten ermutigt werden. Sie sollten sich frei und viel bewegen um ihre Muskeln zu trainieren. Es gibt keine Einschränkungen für Kinder mit Cystinose, es sei denn, ihr:e Arzt/Ärztin sagt ihnen etwas anderes. Fußdeformitäten und Knickfüße sind sehr häufig und treten bei den meisten Kindern auf, auch wenn sie sich regelmäßig körperlich betätigen.

Hände

Vor allem bei jungen Erwachsenen, seltener bereits bei Kindern zeigen sich Muskelschwund und Verformungen der Knochen an den Händen. Einige der Betroffenen haben z.B. Schwierigkeiten, mit der Hand zu schreiben und/oder können Wasserflaschen nicht öffnen. Die Muskeln verkümmern und die Hände versteifen langsam, wenn sie nicht regelmäßig benutzt werden. Konsequentes Training kann hier Abhilfe schaffen. Übungen können mit Unterstützung von Physio- oder Ergotherapeut:innen erlernt werden - die Therapeut:innen sollten idealerweise eine Zusatzqualifikation in "Handrehabilitation" oder "Handtherapie" haben.

Füße

Eine frühzeitige Beratung durch eine:n Orthopäd:in ist wichtig, auch wenn kleine Kinder noch keine Einlagen oder Orthesen benötigen. Für Kinder mit sehr instabilen oder platten Füßen können sensomotorische Einlagen hervorragende Unterstützung und Stabilität bieten. Wenn eine Physiotherapie empfohlen wird, kann es von Vorteil sein, die Übungen gemeinsam zu Hause zu machen, um Fortschritte zu erzielen und Kraft aufzubauen. Einlagen und Orthesen

können auch für Erwachsene von großem Nutzen sein. Regelmäßige Untersuchungen und ein maßgeschneiderter Ansatz können dazu beitragen, dass sowohl für Kinder als auch für Erwachsene die richtigen Lösungen gefunden werden.

Beine

Einlagen können bei Kindern und Erwachsenen Schmerzen in den Knien und Beinen lindern. Bei schweren Knieschmerzen im Kindesalter kann ein Orthopäde eine „geführte Wachstumstechnik“ empfehlen. Bei dieser gängigen Methode wird in einem kleinen Eingriff eine Platte (8er-Platte) über die Wachstumsfuge an der Innenseite des Knies/der Knie gelegt. Während das Kind wächst, hilft die Platte, das Knie zu begradigen, und bei den meisten Patient:innen kann die Platte später wieder entfernt werden. Diese Methode kann sehr wirksam sein, um ein Kniegelenk zu korrigieren, aber der Erfolg setzt voraus, dass sie angewendet wird, bevor das Wachstum abgeschlossen ist und sich die Wachstumsplatten geschlossen haben.

Skoliose

Einige Jugendliche mit Cystinose (ca. 30-50 %) entwickeln eine leichte Krümmung des Rückens, die möglicherweise auf eine schlechte Muskelentwicklung und ein schwaches Bindegewebe zurückzuführen ist. Die Skoliose ist ein schmerzhafter Zustand, der eine gezielte Physiotherapie erfordert. Auch zu Hause müssen Übungen durchgeführt werden, um eine Verschlimmerung zu verhindern. Eine weitere Behandlung ist oft nicht notwendig.

Um eine weitere Verkrümmung zu verhindern, müssen manche Kinder und Jugendliche ein Korsett tragen. Die Wirkung ist ähnlich wie bei einer Zahnsperre. Durch Druck und Spannung wird die Verkrümmung weitgehend begradigt. In den meisten Fällen kann mit diesem Therapieansatz eine Operation zur Begradigung der Wirbelsäule vermieden werden.

Das berichten betroffene Patient:innen

- Ein Korsett ist sehr unangenehm, vor allem am Anfang. Die Bewegungsfreiheit ist mehr oder weniger eingeschränkt, aber Patient:innen gewöhnen sich mit der Zeit daran.
- T-Shirts, Tops oder Westen können unter einem Korsett getragen werden, um Druckstellen und ein Einschnüren zu verhindern. Beim Anziehen sollte darauf geachtet werden, dass sich unter dem Korsett keine Stofffalten bilden. Hosen mit einem breiten Bund werden für zusätzlichen Komfort empfohlen.
- Wie lange das Korsett am Tag getragen werden muss, ist von Patient:in zu Patient:in unterschiedlich. Bei manchen reichen 12 Stunden pro Tag aus, andere tragen es auch nachts. Beim Sport oder bei der Physiotherapie wird das Korsett abgenommen.
- Die Physiotherapie ist eine wichtige Ergänzung zur Behandlung der Skoliose.
- Es ist leicht zu erkennen, wenn jemand ein Korsett trägt. Für Jugendliche ist es nicht immer leicht, sich dumme Kommentare von anderen darüber gefallen zu lassen.

- Da eine Operation an der Wirbelsäule oft die einzige Alternative zum Tragen eines Korsetts ist, bemühen sich die jungen Menschen in der Regel, das Korsett konsequent zu tragen.

12.2. Welche Sportart ist die richtige?

Viele Kinder und Jugendliche treiben gerne Sport. Die einfachste Art, regelmäßige Bewegung zu fördern, ist, ihnen von klein zu erlauben, Tretroller und Fahrrad zu fahren, auf Bäume und Klettergerüste zu klettern, zu rennen und zu springen, gemeinsam mit den Kindern wandern oder auch schwimmen zu gehen. Es gibt keinen Grund, bei Kindern mit Cystinose besonders vorsichtig zu sein – sie können alle Arten von Sport treiben, solange sie sich dabei wohl fühlen. Es ist ratsam, Kinder mit Cystinose zunächst an Sportarten heranzuführen, bei denen kein Leistungsdruck besteht.

Regelmäßige Bewegung ist auch für erwachsene Patient:innen mit Cystinose sehr wichtig, obwohl es für sie schwierig sein kann, eine Sportart zu finden, die ihnen Spaß macht. Manche Menschen genießen Gruppenaktivitäten, weil es sie motiviert, mit anderen mitzuhalten, während andere schlechte Erfahrungen in Sportvereinen gemacht haben, weil sie sich aufgrund ihres geringen Fitnessniveaus nicht willkommen fühlen.

Aus diesem Grund ist es für Patient:innen mit Cystinose wichtiger, überhaupt körperlich aktiv zu sein, als nach der besten Sportart zur Verbesserung der Muskelfunktion zu suchen. Nur wer Spaß an einer Aktivität hat, wird sie regelmäßig und über einen langen Zeitraum ausüben.

Tipps von den Patient:innenexperten

- Eltern-Kind-Turngruppen sind ein guter Anfang.
- Sportvereine/Gruppen, die von anderen Kindern aus dem Kindergarten/der Schule besucht werden, motivieren zur Teilnahme und unterstützen regelmäßige Aktivitäten.
- Ballett, Tanzen, Klettern/Bouldern, Fechten, Kampfsport (Ausnahme dialysekatheter oder Nierentransplantation), Fußball, Reiten, Tennis, Badminton, Wandern, Schwimmen, Radfahren und Skifahren sind alles Sportarten, die von Patient:innen mit Cystinose ausgeübt und empfohlen werden. Die Liste kann jederzeit nach den Vorlieben anderer Patient:innen erweitert werden.
- Kinder und Jugendliche, die schnell ermüden, könnten auch eine gemischte Sportgruppe für behinderte und nicht behinderte Kinder ausprobieren.
- Regelmäßiges Fitnesstraining an Geräten (3 mal pro Woche) kann zu einer besseren Muskelkraft führen.
- Rehabilitationssportkurse sind eine gute Alternative für Erwachsene mit Cystinose, die sich nicht wirklich fit oder sportlich fühlen.
- Hier ist eine persönliche Stellungnahme einer Patientin: "Beim Schwimmen und bei Mannschaftssportarten ist es wichtig, sich Vereine zu suchen, in denen es keinen Leistungsdruck gibt. Ich habe mich als Rettungsschwimmerin qualifiziert und gebe jetzt

Schwimmunterricht für Kinder. Floorball habe ich in einem Verein gespielt, der nicht an Turnieren teilnimmt, und die Spieler waren zwischen 14 und 70 Jahre alt."

- Neben Sport können auch andere Aktivitäten und Hobbys dazu beitragen, die Kraft und Geschicklichkeit der Hände zu fördern, z. B. das Spielen eines Musikinstruments, handwerkliche Tätigkeiten (z. B. Stricken, Malen, Modellieren mit Ton, Backen) und sogar das Spielen von Videospielen.

Schulsport

Die Erfahrungen mit dem Schulsport sind sehr unterschiedlich. In jedem Fall ist es gut, mit den Lehrer:innen im Gespräch zu bleiben und auf die Probleme mit der Cystinose hinzuweisen (regelmäßige Trink- und Toilettenpausen erforderlich, Energiemangel und extreme Müdigkeit des Kindes, Kontaktsportarten). Wenn die Anforderungen des Schulsports zu hoch sind, ist eine Notenbefreiung eine Möglichkeit, körperliche Aktivität im Schulsport ohne Notendruck zu gewährleisten.

13 Transition

In den vergangenen Jahren haben wir gelernt, dass der Übergang von der medizinischen Versorgung für Kinder zur Erwachsenenversorgung für die Zukunft junger Erwachsener mit Cystinose äußerst wichtig ist. In einigen Ländern haben Krankenhäuser langfristige Übergangsprogramme (ab dem Alter von 12 Jahren) eingerichtet, um diese Patient:innen auf dem Weg zu unabhängigen und verantwortungsbewussten Personen zu begleiten. Sie lernen dabei ihre gesundheitlichen Probleme mit Ärzt:innen zu besprechen und ihre gesundheitlichen Bedürfnisse (Bestellung von Rezepten, Wahrnehmung von Krankenhausterminen) in ihr tägliches Leben zu integrieren.

Parallel zu diesem Programm müssen auch die Eltern bei der Anpassung an die neue Situation unterstützt werden. Die Verantwortung für die Patient:innenversorgung muss schrittweise auf den jungen Erwachsenen übertragen werden.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen die Einrichtung von Transitionsprogrammen für Adoleszente mit Cystinose. Insbesondere Schulungen, gemeinsame Visiten mit Ärzt:innen aus Pädiatrie und Innerer Medizin, erweiterte oder multidisziplinäre Ambulanztermine, Förderung der Gesundheitskompetenz, Terminvereinbarungsunterstützung, Evaluation von psychosozialen Stressoren und Auffälligkeiten sowie der Einsatz von technischen Hilfsmitteln (Webseiten, Apps, Kurznachrichten) werden empfohlen.

Besonderes Augenmerk muss auf das psychosoziale Wohlergehen der jungen Erwachsenen gelegt werden. Der Wunsch, sich ein eigenes Leben aufzubauen und mit einer chronischen Krankheit umzugehen, ist eine Herausforderung, die überwältigend sein kann. Bei einigen

Personen kann es zu einer mangelnden Therapietreue und depressiven Verstimmungen kommen.

Die Leitlinie sagt folgendes:

Wir empfehlen die Implementierung einer psychosozialen Bedarfserhebung sowie einer bedarfsorientierten psychosozialen Unterstützung für Cystinose-Patienten unabhängig vom Alter; darüber hinaus sollte diese Unterstützung auch für die Betreuungspersonen und Geschwister von Kindern mit Cystinose gewährleistet sein, um die Versorgungssituation, Teilhabe und psychische Gesundheit der betroffenen Patienten und ihrer Familien zu verbessern.

Die Gruppe der Patient:innenexperten hat noch weitere fundierte Ratschläge für Familien und Jugendliche.

Am besten wäre es natürlich, wenn es für Jugendliche keinen harten Übergang von der Kinderklinik in die Erwachsenenklinik geben müsste. Dies würde ein multidisziplinäres Team erfordern, dem auch Ärzt:innen für Erwachsene angehören. Leider ist dies in den meisten Kliniken nicht möglich. Im schlimmsten Fall müssen die Patient:innen in einer neuen Klinik die Ärzt:innen über ihre Krankheit aufklären und sogar ihr eigenes Wissen weitergeben.

Es ist gut, Kinder und Jugendliche frühzeitig in die Klinikgespräche einzubeziehen, indem man sie selbstständig Fragen stellen und die Fragen der Ärzt:innen beantworten lässt. Das klappt vielleicht nicht immer sofort, aber Eltern sollten nur dann vorsichtig eingreifen, wenn sie merken, dass das Gespräch in die falsche Richtung geht. Gute Ärzt:innen bemerken dies in der Regel und lenken das Gespräch in eine andere Richtung.

Zur Vorbereitung auf die eigentliche Transition kann es hilfreich sein, wenn Eltern und Jugendliche gemeinsam alle wichtigen Unterlagen zum bisherigen Krankheitsverlauf zusammenzustellen. Wir empfehlen, auch eine Mappe mit allen Namen und Telefonnummern von Ärzt:innen, Apotheken und nicht-klinischen Therapeut:innen anzulegen, damit man sie leicht finden kann.

Die folgenden Ratschläge stammen von Eltern und jungen erwachsenen Patient:innen. Sie entsprechen vielleicht nicht den Erfahrungen aller, aber sie sind ein guter Anfang, um über Transition nachzudenken:

- Auch kleine Kinder sollten immer zum Arztbesuch mitgenommen werden. Sie werden nicht immer alles verstehen, aber sie werden lernen, selbst Fragen zu stellen, indem sie ihren Eltern nacheifern.
- Die Eltern können den Kindern nach der Konsultation schwierige Themen noch einmal kindgerecht erklären, wenn die Ärzt:innen dies nicht selbst tun.

- Ab einem Alter von etwa 12 Jahren können die Jugendlichen das Gespräch mit dem/der Arzt/Ärztin selbst führen. Die Eltern sollten dabei anwesend sein, aber sie sollten zunächst zuhören und später ihre eigenen Fragen stellen.
- Ab diesem Alter können die Eltern auch gemeinsam mit ihrem Kind zukünftige Arztbesuche planen, d.h. überlegen, was mitgenommen werden muss, welche Medikamente verschreibungspflichtig sind und welche Fragen seit dem letzten Besuch aufgetreten sind.
- Wenn es medizinische "Hausaufgaben" gibt (z. B. aufschreiben, wie viel Flüssigkeit man täglich zu sich nimmt), können junge Teenager diese auch selbst erledigen.
- Wichtiger Hinweis: Jugendliche und sogar Kinder können während der Konsultation Wünsche äußern oder Fragen zu ihrer Medikation stellen. Manche möchten vielleicht von flüssigen Medikamenten auf Tabletten umsteigen oder bestimmte Einnahmezeiten ändern – ein gewisser Spielraum sollte immer gegeben sein. Das soll aber nicht heißen, dass immer alles möglich ist!
- Zu Hause können die Medikamente gemeinsam vorbereitet werden, und mit der Zeit werden die jungen Menschen in der Lage sein, dies selbst zu tun. Eine gute Motivation ist, dass nur diejenigen, die wissen, welche Medikamente sie zu welchem Zeitpunkt einnehmen müssen, ohne ihre Eltern verreisen können.
- Die Jugendlichen können die Nachfüllpackungen der Medikamente auch selbst bestellen, wenn sie das möchten.
- Wichtiger Hinweis: Ein Kind oder ein:e Jugendliche;r, der/die sich noch nicht in der Lage fühlt, diese Aufgaben zu erfüllen, sollte nicht etwas tun müssen, nur weil seine Eltern keine Zeit mehr haben. In diesem Fall müssen andere Wege gefunden werden, dies effektiv zu bewältigen.
- Viele Jugendliche verreisen zum ersten Mal allein, wenn sie noch zur Schule gehen, z. B. in ein Jugendlager oder zu Verwandten. Das sind gute Gelegenheiten für sie, sich selbst (und ihren Eltern) zu beweisen, dass sie an einem sicheren Ort allein zurechtkommen können. Die Medikamente können bereits für die tägliche Einnahme vorbereitet mitgenommen werden, und wenn eine Dosis ausgelassen wird, entsteht kein ernsthafter Schaden. Die Erfahrung zeigt, dass junge Menschen außer Haus meist zuverlässiger an ihre Medikamente denken als zu Hause.
- Kinder und Jugendliche, die wissen, dass ihre Eltern ihnen auch dann vertrauen, wenn etwas schief läuft, werden schneller selbstständig und haben mehr Selbstvertrauen.
- Vor dem eigentlichen Übergang in die Erwachsenenklinik sollte das bisherige medizinische Team um Empfehlungen für eine neue Klinik gebeten werden. Eine einfache Möglichkeit des Informationsaustauschs zwischen den Behandlungsteams ist immer wünschenswert.
- Bei den ersten Besuchen in der neuen Klinik sollten die Eltern die Patient:innen begleiten. Nach und nach werden die jungen Erwachsenen in der Lage sein, für sich selbst zu sorgen. Dies schließt jedoch nicht aus, dass die Eltern in besonderen Situationen (Beginn der Dialyse, Transplantation usw.) einbezogen werden können oder müssen.
- Wenn die Zusammenarbeit mit den neuen Ärzt:innen schwierig ist oder nicht möglich erscheint, kann es hilfreich sein, ein Gespräch zu führen, das von einem Mitglied des Sozialdienstes moderiert wird.

- Junge Erwachsene oder ihre Eltern sollten psychologische oder psychosoziale Hilfe in Anspruch nehmen, wenn diese Übergangsphase für sie zu schwierig wird.

14 Integrierte Versorgung

Die nephropathische Cystinose ist eine sehr seltene und komplexe Multiorganerkrankung. Das bedeutet, dass mit dem Fortschreiten der Krankheit immer mehr verschiedene Organe betroffen sind. Das stellt die behandelnden Ärzt:innen vor eine Vielzahl von diagnostischen und therapeutischen Herausforderungen. Nach der Diagnose im Kindesalter werden die meisten Patient:innen zunächst von einem/r pädiatrischen Nephrolog:in behandelt, da die Nieren das erste Organ sind, das betroffen ist. Auch bei erwachsenen Patient:innen wird in der Regel ein:e Nephrolog:in federführend für die gesamte Behandlung zuständig sein.

Der/die jeweilige klinische Expert:in für andere betroffene Organe muss in den Behandlungspfad einbezogen werden. Aufgrund der Seltenheit und Komplexität der Krankheit sind die Organe, die neben den Nieren betroffen sind, den behandelnden Nephrolog:innen nicht immer bekannt und werden bei der Diagnose und Behandlung möglicherweise nicht angemessen berücksichtigt. Da die Behandlung mit Cysteamin erst seit den 1980er Jahren zur Verfügung steht, gehören die erwachsenen Patient:innen der 2020er Jahre zur ersten Erwachsenengeneration. Das bedeutet, dass es noch an empirischem (forschungsbasiertem) Wissen mangelt, insbesondere für die Behandlung erwachsener Patient:innen.

Patient:innenexperten wissen, dass die integrierte Versorgung in einem auf Cystinose spezialisierten Zentrum den Patient:innen die Organisation ihrer Besuche erleichtert. Darüber hinaus ist der Austausch von Fachwissen über diese Krankheit, deren langfristiger Verlauf noch unklar bleibt, und die unmittelbare Beratung innerhalb des multidisziplinären Teams wichtig. Der Transfer von Fachwissen ist für eine langfristige Gesundheitsversorgung dringend erforderlich.

Neben der multidisziplinären klinischen Betreuung müssen auch andere Faktoren berücksichtigt werden:

- Altersspezifische Aspekte
- Bei Kindern zum Beispiel müssen die Eltern oder Betreuer als verantwortliche Personen einbezogen werden.
- Die Organisation der Gesundheitsversorgung unterscheidet sich bei Kindern und Erwachsenen.
- Das Jugendalter gilt als schwierige Phase für Patient:innen mit Cystinose, z. B. im Hinblick auf die Akzeptanz und Einhaltung der Therapie.
- Patient:innen mit juveniler Cystinose müssen je nach ihren klinischen Symptomen von Expert:innen untersucht werden.
- Psychologische Faktoren spielen eine besonders wichtige Rolle während und nach dem Übergang junger Menschen von der pädiatrischen zur Erwachsenenbetreuung.

- Da eine übermäßige Anzahl von Nachsorgeterminen zu einer Belastung werden kann, sollten nach Möglichkeit mehrere Termine bei verschiedenen Fachärzt:innen am selben Tag vereinbart werden.
- Ein:e Case-Manager:in für Patient:innen kann ein hohes Maß an Hilfe und Unterstützung bieten, insbesondere beim Übergang von der pädiatrischen zur Erwachsenenversorgung.

In den Leitlinien sind die Fachärzt:innen und speziellen Untersuchungen, die für Patient:innen mit Cystinose im Verlauf ihrer Erkrankung wichtig sind, wie folgt aufgeführt. Je nach den Klinikroutinen in den verschiedenen Ländern kann die Anzahl der Besuche unterschiedlich sein. Die Zahlen in Klammern sind daher Vorschläge der Expertengruppe der Patient:innen.

Bei der Diagnose (Die infantile nephropathische Cystinose wird normalerweise im Alter von 6-24 Monaten diagnostiziert)

- Pädiatrische Nephrologie mit begleitender Ernährungsberatung
- Ophthalmologie (ab 24 Monaten)
- Logopädie bei Essstörungen
- Psychosoziale Unterstützung für die Familie nach Bedarf

Kleinkind (von 24 Monaten - 6 Jahren)

- Pädiatrische Nephrologie (alle 2-3 Monate) mit begleitender Ernährungsberatung
- Endokrinologie (bei Auffälligkeiten von Wachstums- und/oder Schilddrüsenparametern nach Bedarf, sonst einmal jährlich)
- Ernährungsberatung (mindestens einmal pro Jahr)
- Neurologie (Untersuchung im Vorschulalter, dann einmal jährlich nach Bedarf)
- Sprachtherapie (mindestens einmal jährlich)
- Physiotherapie (mindestens einmal jährlich)
- Orthopädie (mindestens einmal jährlich)
- Ergotherapie (mindestens einmal jährlich)
- Ophthalmologie (einmal jährlich)
- Psychosoziale Unterstützung für die Familie nach Bedarf

Kinder und Teenager (6-14 Jahre)

- Pädiatrische Nephrologie (alle 2-3 Monate, je nach Nierenfunktion) mit begleitender Ernährungsberatung

- Endokrinologie (bei Auffälligkeiten von Wachstums- und/oder Schilddrüsenparametern nach Bedarf, sonst einmal jährlich)
- Neurologie (mindestens einmal jährlich)
- Sprachtherapie (mindestens einmal jährlich) bei Stimmstörung nach Bedarf
- Physiotherapie (mindestens einmal pro Jahr)
- Orthopädie (mindestens einmal jährlich)
- Ergotherapie (mindestens einmal jährlich)
- Ophthalmologie (einmal jährlich)
- Pulmologie (einmal jährlich)
- Sonographie: Oberbauch (einmal jährlich)
- Psychosoziale Unterstützung für Familie und Patient:in nach Bedarf

Jugendliche (ab 14 Jahren) und erwachsene Patient:innen

- Pädiatrie/Nephrologie (alle 2-3 Monate je nach Nierenfunktion) mit begleitender Ernährungsberatung
- Endokrinologie (bei Auffälligkeiten von Wachstums- und/oder Schilddrüsenparametern, endokriner/exokriner Bauchspeicheldrüsenfunktion, Unterfunktion der Keimdrüsen nach Bedarf, sonst einmal jährlich)
- Abklärung der Fertilität bei Jungen und ggf. Spermienlagerung, Monitoring nach Bedarf
- Neurologie (mindestens einmal jährlich)
- Sprachtherapie bei Stimmstörungen nach Bedarf (mindestens einmal jährlich)
- Physiotherapie (mindestens einmal jährlich)
- Orthopädie (mindestens einmal jährlich)
- Ergotherapie (mindestens einmal jährlich)
- Ophthalmologie (einmal jährlich)
- Pulmologie (einmal jährlich)
- Kardiologie und Gefäßmedizin (einmal jährlich)
- Sonographie: Oberbauch (einmal jährlich)
- Gynäkologie: Aufklärung über Schwangerschaft und Verhütung
- Psychosoziale Unterstützung für die Familie und die Patient:innen nach Bedarf
- Koordinierung des Übergangs zwischen der Kinderklinik und der Klinik für Erwachsene

Es kann hilfreich sein, eine örtliche Apotheke oder eine:n Apotheker:in in der Klinik in den Behandlungsprozess einzubeziehen.

15 Anhang

Management von Interessenkonflikten

Alle Autoren dieser Patient:innenversion waren auch an der Entwicklung der medizinischen S3-Leitlinie für Cystinose beteiligt. Alle Mitglieder der Leitliniengruppe legten ihre potenziellen Interessenkonflikte in Übereinstimmung mit der AWMF-Methodik offen. Diese Konflikte wurden von einem Gremium bewertet und als kein, gering, moderat oder hoch eingestuft. Es wurde ein transparentes Verfahren zum Umgang mit diesen Konflikten eingeführt, um die Unabhängigkeit und Integrität der Leitlinie zu gewährleisten. Ein geringer Interessenkonflikt führte zur Einschränkung von Führungsaufgaben oder zur Ernennung eines Co-Koordinators ohne Konflikte. Ein mäßiger Interessenkonflikt führte zur Enthaltung bei der Abstimmung über das betroffene Thema und ebenfalls zum Ausschluss von alleinigen Führungsaufgaben. Ein starker Interessenkonflikt führte zum Ausschluss von den Diskussionen und Abstimmungen zu betroffenen Themen. Weitere Details zu den Interessenkonflikten sowie die Interessenkonflikte selbst finden sich in dem zugehörigen Leitlinienbericht (siehe: S3-Leitlinie Cystinose, AWMF-Register Nr. 166/006, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>)

Medikation

Wie wird diese Tabelle verwendet?

Nehmen Sie die Faltschachtel oder den Beipackzettel Ihres Arzneimittels und suchen Sie nach dem angegebenen Wirkstoff. Nun können Sie den Wirkstoff in der untenstehenden Tabelle suchen, um mehr über ihn zu erfahren. Die Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit und ersetzt nicht die obligatorische Beratung durch eine:n Arzt/Ärztin oder Apotheker - sie soll lediglich praktische Informationen liefern.

Medikation	Zweck	Zu beachten	Lagerung
Amlodipin	Erweitert die Blutgefäße und verbessert die Blutzirkulation. Behandelt hohen Blutdruck	Vermeiden Sie die Kombination mit Ananas, Bitterorange, Pomelo	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Atorvastatin	Senkt den Cholesterinspiegel	Vermeiden Sie die Kombination mit Ananas, Bitterorange und Pomelo Wenn Sie Muskelschmerzen oder blutigen Urin haben,	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)

		informieren Sie bitte sofort Ihren Arzt Kann morgens eingenommen werden.	
Belatacept	Verhindert die Abstoßung von Organtransplantaten	Es gibt einige Wechselwirkungen zwischen Belatacept und anderen Medikamenten. Um Probleme zu vermeiden, sollten Sie Ihre Medikamente von einem Arzt oder Apotheker überprüfen lassen.	Ungeöffnete Fläschchen: zwischen 2° und 8°C (36°F und 44°F) (Kühlschrank) - nicht einfrieren!
Bisoprolol	Behandelt hohen Blutdruck und senkt den Puls	Vermeiden Sie die Kombination von Bisoprolol und Sultanol/Salbutamol/Albuterol (Asthma-Therapie) Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, ob die Kombination notwendig ist.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Kalziumsalze • Gluconat • Karbonat • Laktat • Oxid	Behandelt Kalziummangel	Zwischen der Einnahme von Kalzium und Phosphat sollte ein zeitlicher Abstand eingelegt werden: • Flüssiges Kalzium und flüssiges Phosphat: 30 Minuten • Flüssiges Kalzium und festes Phosphat (Kapseln oder Tabletten): zuerst Kalzium, 30 Minuten später Phosphat • Flüssiges Phosphat und festes Kalzium (Kapseln oder	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F). Haltbarkeit von Kalziumsalzen nach dem Auflösen in Wasser: 24 h

		Tabletten): zuerst Phosphat, 30 Minuten später Kalzium Festes Kalzium und festes Phosphat: 2 Stunden dazwischen. Kalziumsalze können bei Bedarf mit Magnesium-, Natrium- und Kaliumsalzen gemischt werden (nicht mit Phosphat). Kalziumoxid wird nur sehr schlecht absorbiert - fragen Sie Ihren Arzt nach einem Wechsel zu einer anderen Verbindung (-aktat oder -lukonat).	
Candesartan	Erweitert die Blutgefäße und verbessert die Durchblutung. Behandelt hohen Blutdruck	Nicht kombinieren mit Ibuprofen, Naproxen oder Diclofenac ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
(Levo-) Carnitin	Behandelt Carnitinmangel	Verabreichen Sie die Lösung in gleichen Dosen über den Tag verteilt, um Magen-Darm-Probleme zu vermeiden. Eine Verdünnung in Wasser oder Saft ist möglich.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Chlorophyll	Zur Reduzierung von Körpergeruch	Pigment aus grünen Blättern. Keine eindeutigen Daten verfügbar, kann aber bei Cysteamin-Geruch helfen. Fragen Sie vor der Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker (Lebererkrankung).	

Clonidine	Behandelt hohen Blutdruck	Die orale Einnahme sollte nicht unterbrochen werden, um Blutdruckschwankungen zu vermeiden. Patient:innen, die Kontaktlinsen tragen, sollten Hyaluronsäure zur Befeuchtung ihrer Augen verwenden.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Kortikosteroide • Prednison • Prednisolon	Verhindert die Abstoßung von Organtransplantaten	Kortikosteroide haben eine aktivierende Wirkung, daher sollten Sie sie möglichst morgens einnehmen. Bitte beenden Sie die Einnahme nie abrupt oder ohne Genehmigung, um eine Abstoßung des Transplantats zu vermeiden. Kortikosteroide erhöhen den Abbau von Vitamin D, fragen Sie Ihren Arzt nach einer Statusbestimmung.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Cyclosporin	Verhindert die Abstoßung von Organtransplantaten	Vermeiden Sie die Kombination mit Ananas, Bitterorange, Pomelo oder Alkohol. Es gibt verschiedene Darreichungsformen (Kapseln vs. Tabletten vs. orale Suspension; sofortige Freisetzung vs. verlängerte Freisetzung) - diese Formate sind nicht austauschbar. Um Einnahmefehler zu vermeiden, überprüfen Sie bitte den Einnahmeplan oder fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Cyclosporin sollte auf nüchternen Magen mit	

		Wasser eingenommen werden. Ändern Sie nicht die Art der Einnahme, um Schwankungen des Blutspiegels zu vermeiden. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Nebenwirkungen. Zu den Nebenwirkungen können Durchfall, Harnwegsinfektionen, Zittern, hoher Blutdruck, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Fieber gehören. Es gibt einige Wechselwirkungen zwischen Cyclosporin und anderen Medikamenten - um Probleme zu vermeiden, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Vermeiden Sie Sonnenlicht und tragen Sie einen UV-Schutz.	
Cysteamin-Bitartrat (oral) • Cystagon® • Procysbi®	verbraucht Cystin im Körper	Vermeiden Sie die Kombination mit Ananas, Bitterorange und Pomelo. Cystagon®-Kapseln: Essen Sie vor der Einnahme etwas mit einem großen Glas Wasser, Milch oder Saft. Einnahme alle 6 Stunden. „Shots“ oder nachgefüllte Kapseln sind möglich - spezialisierte Apotheker können in Zusammenarbeit mit Ärzten helfen. Procysbi®-Kapseln: Wenn möglich, 1 Stunde vor oder 1 Stunde nach der Einnahme von Procysbi® nicht essen. Mit	Cystagon®-Kapseln: Dunkel und trocken (Kleiderschrank oder Schränke). Trockenes Pulver: Dunkel und trocken (Kleiderschrank oder Schränke). Cystagon®-Wasser-Gemische sollten rasch verabreicht werden. Cystagon®-Wasser-Gemische können bis zu 6 Stunden eingefroren werden, nach dem Auftauen jedoch schütteln. Frische Herstellung

		Apfelsaft oder Orangensaft (keine Milch) einnehmen. „Shots“ sind möglich - Pharmazeuten können in Zusammenarbeit mit Ärzten helfen	ist vorzuziehen (Erfahrungswerte, keine Stabilitätsdaten vorhanden). Procysbi®-Kapseln: Kalt, Lagerung im Kühlschrank. Procysbi® Schüsse: Kalt, Lagerung im Kühlschrank
Cysteaminbitartrat (Augentropfen)	Entfernt Cystin aus der Hornhaut	Säuglinge oder Kleinkinder: Wenn die Augentropfen wegen des Tropfens nicht akzeptiert werden - geben Sie die Tropfen bei geschlossenem Auge in den Winkel zwischen Auge und Nase. Wenn das Kind die Augen öffnet, gelangen die Tropfen in das Auge. 10 Minuten nach dem Eintropfen die geschlossenen Augen mit einem feuchten Wattebausch abwischen, um Geruch zu vermeiden. Wenn die Augen brennen, kann 3-4 Minuten vor und 10 Minuten nach dem Auftragen der Cysteamin-Augentropfen Hyaluronsäure verwendet werden. Augentropfen <u>ohne</u> Konservierungsstoffe sind möglich - der Apotheker kann in Zusammenarbeit mit dem Arzt helfen.	Augentropfen <u>mit</u> Konservierungsmitteln: Dunkel und trocken (Kleiderschrank oder Schränke). Augentropfen <u>ohne</u> Konservierungsstoffe: Bis zum Gebrauch einfrieren. Fragen Sie Ihre Apotheke, wie Sie eine geöffnete Flasche aufbewahren oder transportieren können.
Cholecalciferol und andere Vitamin-D-Verbindungen	Behandelt Vitamin-D-Mangel	Nach einer Mahlzeit einnehmen. Eine tägliche Einnahme ist besser als eine wöchentliche Einnahme.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und

		Geben Sie kein flüssiges Vitamin D über eine Magensonde, da es am Kunststoff haften bleibt.	25°C (68°F und 77°F)
Erythropoietin Epoetin • alpha • beta	- Unterstützt die Blutbildung (rote Blutkörperchen)	Achten Sie auf den Eisenstatus (d.h. Ferritin, Transferrin). Lesen Sie die Packungsbeilage oder fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker um Rat bei der Einnahme.	Ungeöffnete Fläschchen: Zwischen 2° und 8°C (36°F und 44°F) (Kühlschrank) - nicht einfrieren!
Famotidin	Reduziert die Magensäureproduktion	Weniger wirksam als Omeprazol oder Pantoprazol. Fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach einer Kurzzeitbehandlung mit Protonenpumpenhemmern.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Hydrochlorothiazid (HCT)	Behandelt Bluthochdruck, hilft bei der Säureausscheidung	Kontrollieren Sie die Elektrolyte 2-4 Wochen nach Beginn der HCT-Therapie. Kombinieren Sie nicht mit Ibuprofen, Naproxen oder Diclofenac, ohne Ihren Arzt oder Apotheker zu fragen. HCT kann einige medizinische Tests (z. B. Hormontests, Kortikosteroidtests) beeinflussen. Bitte informieren Sie Ihren Facharzt darüber, dass Sie HCT einnehmen. Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle Nebenwirkungen, die nach Beginn oder Erhöhung der HCT-Dosis auftreten. Zu den Nebenwirkungen können Mundtrockenheit, Durst, Schwäche, Lethargie,	

		Schläfrigkeit, Unruhe, Verwirrung, Muskelschmerzen oder Krämpfe gehören (Liste nicht vollständig). Überprüfen Sie Ihren Vitamin B ₁ -Status während der Langzeitbehandlung. Vermeiden Sie Sonnenlicht und tragen Sie UV-Schutz.	
Eisensalze • Sulfat • Fumarat • Glycinat	Behandelt Eisenmangel	Die Kombination mit Vitamin C (Obst, Gemüse) erhöht die Aufnahme. Abendliche Einnahme kann Magen-Darm-Probleme (Verstopfung) vermeiden.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Abführmittel • Macrogol • Bisacodyl	Behandelt Verstopfung	Abführmittel sind problematisch, weil sie den Elektrolythaushalt beeinträchtigen. Bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach Alternativen wie z.B. • Magnesiumzitrat • Laktulose • Flohsamenschalen. (jeder sollte einzeln geprüft werden) Wenn Abführmittel erforderlich sind, muss der Elektrolytstatus regelmäßig überprüft werden.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Lercanidipin	Erweitert die Blutgefäße und verbessert die Blutzirkulation. Behandelt hohen Blutdruck	Siehe Amlodipin	

Levothyroxin	Ersetzt Schilddrüsenhormone	Die erste Pille des Tages! Bitte nur mit Wasser einnehmen, früh morgens. Warten Sie 20 Minuten vor Cysteamin oder anderen Medikamenten. Warten Sie weitere 30 Minuten vor dem Essen. Bitte teilen Sie die Tabletten nicht, da die entstehenden Tablettenhälften den Wirkstoff nicht zu gleichen Teilen enthalten - bitte fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker nach einer geeigneten Dosierung.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Magnesium-Salze • Ziträt • Glycinat • Oxid	Behandelt Magnesiummangel	Magnesiumziträt: Um Durchfall zu vermeiden, in Wasser oder Saft verdünnen und schrittweise über den Tag verteilt einnehmen. Magnesiumoxid wird nur sehr schlecht aufgenommen - bitte fragen Sie Ihren Arzt nach einem Wechsel zu einer anderen Verbindung (-citrat oder -glycinat). Magnesiumsalze können mit Kalzium-, Natrium- und Kaliumsalzen gemischt und bei Bedarf über den Tag verteilt getrunken werden (kein Phosphat).	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C Haltbarkeitsdauer der Kalziumsalze nach dem Auflösen in Wasser: 24 h
Metoprolol	Behandelt hohen Blutdruck, beruhigt den Puls	Siehe Bisoprolol	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)

Moxonidin	Behandelt hohen Blutdruck	Siehe Clonidin	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Mycophenolat (MPA)	Verhindert die Abstoßung von Organtransplantaten	Es gibt verschiedene Formen (Kapseln vs. Tabletten vs. orale Suspension; sofortige Freisetzung vs. verlängerte Freisetzung) - diese Formen sind nicht austauschbar. Manchmal haben Sie verschiedene Formen zur gleichen Zeit - bitte überprüfen Sie den Medikationsplan oder fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, um Verabreichungsfehler zu vermeiden. MPA (CellCept®) unterliegt dem enterohepatischen Kreislauf - einem Recyclingsystem im Darm, das einen Teil des MPA aus dem Darm aufnimmt. Wenn Sie länger als 24 Stunden Durchfall haben, informieren Sie bitte Ihren Arzt. Bitte warten Sie zwischen der Einnahme von Calcium-/Magnesiumsalzen und MPA: • Magnesium/Calcium - feste Formulierung: 2 h warten • Magnesium/Calcium - flüssige	

		Formulierung: 1 h warten • Mineralien: 30 Minuten warten. Begrenzen Sie die Sonneneinstrahlung und tragen Sie einen UV-Schutz. Bitte melden Sie alle Nebenwirkungen Ihrem Arzt. Nebenwirkungen können sein: Durchfall, Harnwegsinfektionen, Zittern, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Fieber (Liste nicht vollständig). Es gibt einige Wechselwirkungen zwischen MPA und anderen Medikamenten. Um Probleme zu vermeiden, lassen Sie Ihre Medikation von einem Arzt oder Apotheker überprüfen.	
Omeprazol	Reduziert die Magensäureproduktion	Kann Übelkeit und Erbrechen bei Dosissteigerungen der Cysteaminbehandlung verringern. Überprüfen Sie Ihren Vitamin B ₁₂ -Status während einer Langzeitbehandlung. Nehmen Sie es morgens oder sehr spät abends auf leeren Magen ein.	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Pantoprazol	Reduziert die Magensäureproduktion	Siehe Omeprazol	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)

Phosphatsalze • Natrium • Kalium	Behandelt Phosphatmangel	Mit der Einnahme von Phosphat und Kalzium sollten Sie warten: • Flüssiges Kalzium und flüssiges Phosphat: 30 Minuten dazwischen • Flüssiges Kalzium und festes Phosphat (Kapseln oder Tabletten): Zuerst Kalzium, 30 Minuten später Phosphat • Flüssiges Phosphat und festes Kalzium (Kapseln oder Tabletten): Zuerst Phosphat, 30 Minuten später Kalzium • Festes Kalzium und festes Phosphat: jeweils 2 Stunden dazwischen. Phosphatsalze können bei Bedarf mit Natrium- und Kaliumsalzen gemischt werden (nicht mit Calcium und Magnesium).	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Kaliumsalze • Chlorid • Ziträt	Behandelt Kaliummangel	Kaliumchlorid: Um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, in Wasser oder Saft verdünnen. Kaliumsalze können bei Bedarf mit Kalzium-, Natrium- und Magnesiumsalzen gemischt werden. Die Einnahme von Kalium sollte über den Tag verteilt	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer), zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F). Haltbarkeit von Kaliumsalzen nach dem Auflösen in Wasser: 24 h

		werden. Kaliumzitrat: Bitte warten Sie 30 Minuten zwischen der Einnahme von Kaliumcitrat und Procysbi®. Sie können Kaliumsalze in einer Flasche mit Wasser oder Saft verdünnen, um den Geschmack zu überdecken.	
Pravastatin	Senkt den Cholesterinspiegel	Siehe Atorvastatin	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Rosuvastatin	Senkt den Cholesterinspiegel	Siehe Atorvastatin	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Simvastatin	Senkt den Cholesterinspiegel	Siehe Atorvastatin. Abends einnehmen (Einnahme am Morgen nicht möglich).	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)
Natriumsalze • Hydrogenkarbonat • Chlorid • Zitrat	Behandelt Natriummangel	Natriumhydrogencarbonat flüssig ("Backpulver")/ Natriumchlorid: Um Übelkeit und Erbrechen zu vermeiden, in Wasser oder Saft verdünnen. Natriumsalze können bei Bedarf mit Calcium-, Kalium- und Magnesiumsalzen gemischt werden. Zwischen der Verwendung von Natriumhydrogencarbonat	Haltbarkeit von Natriumsalzen nach Auflösen in Wasser: 24 h

		und Procysbi® sollten 30 Minuten liegen.	
Somatropin (Wachstumshormon)	Behandelt Wachstumsdefizite	Aufgrund von Lieferengpässen kann es notwendig sein, Präparate auszutauschen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker darüber - diese Produkte sind vergleichbar, werden aber von manchen Patient:innen unterschiedlich gut vertragen.	Ungeöffnete Fläschchen: Zwischen 2° und 8°C (36°F und 44°F) (Kühlschrank) - nicht einfrieren!
Tacrolimus	Verhindert die Abstoßung von Organtransplantate n	Vermeiden Sie die Kombination mit Ananas, Bitterorange, Pomelo oder Alkohol. Es gibt verschiedene Darreichungsformen (Kapseln vs. Tabletten vs. orale Suspension; sofortige Freisetzung vs. verlängerte Freisetzung) - diese Formen sind nicht austauschbar. Manchmal werden Sie verschiedene Formen zur gleichen Zeit einnehmen - bitte überprüfen Sie den Medikationsplan oder fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker, um Verabreichungsfehler zu vermeiden. Tacrolimus sollte auf nüchternen Magen mit Wasser eingenommen werden. Ändern Sie das Einnahmeverfahren nicht, um Schwankungen des Blutspiegels zu vermeiden. Bei afroamerikanischen Patient:innen müssen im	Dunkel und trocken (nicht im Badezimmer) zwischen 20°C und 25°C (68°F und 77°F)

		Vergleich zu kaukasischen Patient:innen möglicherweise höhere Tacrolimus-Dosen eingestellt werden, um vergleichbare Tacrolimus konzentrationen zu erreichen - fragen Sie Ihren Arzt um Rat. Bitte melden Sie alle Nebenwirkungen Ihrem Arzt. Zu den Nebenwirkungen können Durchfall, Harnwegsinfektionen, Zittern, Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit und Fieber gehören (Liste nicht vollständig). Es gibt einige Wechselwirkungen zwischen Tacrolimus und anderen Arzneimitteln. Um Probleme zu vermeiden, bitten Sie Ihren Arzt oder Apotheker (), Ihre Medikation zu überprüfen.	

Freiverkäufliche Medikamente, Kräuter und Nahrungsergänzungsmittel

Da die Behandlung von Patient:innen mit nephropathischer Cystinose komplex sein kann und verschiedene Behandlungen erforderlich macht, sind Wechselwirkungen mit pflanzlichen Mitteln und Nahrungsergänzungsmitteln sowie rezeptfreien Medikamenten möglich.

Bitte informieren Sie Ihren Arzt über alle nicht verschreibungspflichtigen Produkte, die Sie oder Ihr Kind einnehmen. Fragen Sie Ihren Apotheker nach möglichen Wechselwirkungen, bevor Sie pflanzliche und Nahrungsergänzungsmittel oder rezeptfreie Medikamente einnehmen.

Medikation	Verwenden Sie	Sicherheit	Alternative(n)

Nicht-steroidale entzündungshemmende Medikamente (NSAIDs) • Ibuprofen • Diclofenac • Naproxen	Schmerzen, Fieber	NSAIDs verringern den Blutfluss in den Nieren. Sie werden im Allgemeinen nicht für Patient:innen mit Nierenerkrankungen empfohlen. Bitte fragen Sie vor der Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker. Eine kurzfristige Einnahme ist denkbar, wobei ausreichend Flüssigkeit zu sich genommen werden sollte.	Paracetamol Metamizol (falls in Ihrem Land verfügbar)
Hustensirup	Grippe, Erkältung, Husten	Vermeiden Sie die Einnahme	Sprechen Sie mit Ihrem Apotheker über alternative Arzneimittel • Abschwellendes Nasenspray (Xylometazolin) • Topische Grippe-Cremes (ätherische Öle) • Kochsalzlösungs-Nasenspray • Paracetamol
Hustenmedizin • Dextromethorphan • Pentoxyverin	Husten (trocken)	Dextromethorphan: Seien Sie vorsichtig bei der Anwendung und achten Sie auf mögliche Wechselwirkungen mit anderen verordneten Arzneimitteln	• Warme Milch mit Honig (30 Minuten zwischen den Phosphatpräparaten) • Topische Grippe-Cremes (ätherische Öle)

		(fragen Sie vor der Anwendung Ihren Apotheker) Kinder <2 Jahre: Konsultieren Sie vor der Anwendung Ihren Arzt. Pentoxifyverin: Keine Daten für Patient:innen mit schlechter Nierenfunktion verfügbar fragen Sie Ihren Arzt.	
Kräuter (Infusionen, Kapseln, Tabletten) • Sonnenhut (Echinacea-Arten) • Johanniskraut • Lakritz (Glycyrrhiza glabra)	Immunsyste m Depression, Angst Husten/Grip pe	Echinacea purpurea - Vermeiden, wenn eine Niere transplantiert wurde Johanniskraut - Vermeiden, wenn eine Niere transplantiert wurde Lakritz vermeiden, kann den Kaliumspiegel beeinflussen	• Zinkcitrat 10 mg pro Tag (auch nach Nierentransplantation möglich) • Wenn Sie Symptome einer Depression haben, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt • Thymian, Salbei und Pfefferminz können verwendet werden
Antazida • Kalziumsalze • Magnesium-Salze • Aluminiumsalze	Magenreflux, Sodbrennen	Kalzium, Magnesium und Aluminium können Wechselwirkungen mit bestimmten Arzneimitteln haben - vermeiden Sie diese oder fragen Sie vor der Einnahme Ihren Arzt oder Apotheker.	• Natriumalginat (Gaviscon®)
Antiallergie-Medikamente	Allergie	Diese Medikamente sollten nur in Absprache mit	• Azelastin-Nasenspray/Augentropfen

		einem Nephrologen verwendet werden.	• Kortikosteroid-Nasenspray/Augentropfen
Topische Cremes (äußerlich angewendet)	Verschiedene	Topische Cremes sind im Allgemeinen sicher.	

Patient:innenorganisationen

Für einige der in dieser Leitlinie behandelten Themen gibt es bereits klinische Leitlinien und weitere Informationen. Die klinische S3-Leitlinie für Cystinose enthält eine umfassende Bibliographie zur öffentlichen Nutzung.

Einen Überblick über die Literatur zu allgemeinen Themen im Zusammenhang mit Nierenkrankheiten finden Sie auf der Homepage des Europäischen Netzwerks für seltene Nierenkrankheiten ERKNet. Diese Website kann in 11 verschiedenen Sprachen gelesen werden.

<https://www.erknet.org/patients/what-is/erknet>

Wenn Sie weitere Informationen und Erklärungen zur Cystinose im Allgemeinen und zu speziellen Themen suchen, bieten die europäischen und nationalen Cystinose-Patient:innenorganisationen informative Homepages an und freuen sich über einen persönlichen Kontakt.

Cystinosis-Network Europ	www.cystinosis-europe.eu
Asociación Cistnosis España	www.grupocistnosis.org
Associazione Cistinosi, Italien	www.cistinosi.it
Cystinosis FoudationUK	www.cystinosis.org.uk
Cystinosis Foundation Ireland	www.cystinosis.ie
Cystinose-Selbsthilfe e.V., Deutschland	www.cystinose-selbsthilfe.de
Niederländische und flämische Cystinose-Gruppe	www.cystinose.nl
Cystinosis Foundation South Africa	www.cystinosis.co.za
Cystinosis Research Network US	www.cystinosis.org

Cystinosis Research Foundation US	www.cystinosisresearch.org
Cystinosis Australia	www.cystinosis.com.au
Cystinose-Gruppe Türkei	https://www.sistinder.org/
Mexikanische Vereinigung für Cystinose	www.cistinosis.org.mx
Vaincre des Maladies Lysosomale (VML Frankreich)	www.vml-asso.org

Patient version based on the clinical S3-Guideline Cystinosis

(S3-Leitlinie Cystinose, AWMF-Register Nr. 166/006

<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>)

This patient version of the scientific guidelines was written by

Claudia Sproedt, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Sönke Oetjen, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Markus Schmitt, Cystinose-Selbsthilfe e.V.

Marjolein Bos, Cystinosis Network Europe (CNE)

Kristina Sevel, Cystinosis Research Network (CRN)

Version 1 – Erstellungsdatum 2024

Das dieser Veröffentlichung zugrundeliegende Projekt wurde mit Mitteln des Innovationsausschusses beim Gemeinsamen Bundesausschuss unter dem Förderkennzeichen 01VSF22003 gefördert.

Content

1	Introduction.....	4
2	What is cystinosis?	6
3	Clinical symptoms and diagnostics.....	7
3.1.	Infantile nephropathic cystinosis	7
3.2.	Juvenile or late-onset cystinosis.....	7
3.3.	Ocular cystinosis	7
3.4.	Diagnosis	8
4	Newborn screening and genetic counselling	8
5	Treatment	9
6	Cysteamine therapy	10
6.1.	Dosage	12
6.2.	Patient recommendations: Cysteamine Intake and tolerability.....	14
6.3.	Patient recommendations: Cysteamine side effects	15
7	Chronic kidney disease (CKD)	16
7.1.	Fanconi Syndrome	16
7.2.	Treatment.....	16
7.3.	Polyuria.....	17
7.4.	Kidney replacement therapy.....	19
8	Problems of the gastrointestinal tract.....	22
8.1.	Treatment of stomach problems.....	23
8.2.	Nutrition	23
8.3.	Tube feeding	26
8.4.	Diarrhoea	28
9	Hormones (endocrinology).....	29
9.1.	Thyroid gland	30
9.2.	Pancreas.....	30
9.3.	Sex hormones.....	30
9.4.	Pregnancy and childbirth.....	32
10	Neurology.....	33
10.1.	From preschool to school, college, and a profession.....	33

10.2.	Further neurologic symptoms	36
11	Eyes	37
12	Bones and muscles	40
12.1.	Orthopaedic involvement	42
12.2.	Which sport is the right one?	43
13	Transition	45
14	Integrated care	47
15	Appendix.....	51
	Medication survey	51
	Over-the-counter (OTC) medications, herbs, and supplements	62
	Patient organisations	64

1 Introduction

This is the patient version of the clinical practice guidelines for the management of nephropathic cystinosis, a rare genetic disorder characterized by the abnormal accumulation of cystine within cells, leading to tissue and organ damage, particularly in the kidneys and eyes. The authors of the medical guidelines are members of relevant medical groups.

All recommendations within the medical guidelines consider the strength of currently available evidence (scientific proof of efficacy or effectiveness, all known associated risks, and patients' acceptance of these risks) and the agreement (consensus) between physicians, psychologists, clinical experts from the fields of physiotherapy, speech therapy, nutritional science, and pharmacology, along with patient representatives. All opinions were collected and considered at a series of consensus conferences, with recommendations which were collectively agreed upon then being adopted.

The patient guideline adopts the exact recommendations of the clinical guideline and explains the recommendations in non-scientific, easy-to-follow layman's terms. Without lessening the impact of the guidelines, practical recommendations are also provided based on patient perspectives. For this reason, brochures and information materials provided by patient organisations were also used as reference sources for the patient guidelines. In addition, recommendations were obtained from patients in a multi-step consultation process.

The patient guidelines are intended to help those individuals affected by nephropathic cystinosis and their relatives to better understand the disease and become more familiar with diagnostic procedures. Any increased knowledge of treatment options serves to empower patients and give them the confidence to deal with their disease in an informed manner, while also supporting practical discussions with doctors and therapists.

Another aim of these patient guidelines is to show individuals how they can live better with nephropathic cystinosis and get to grips with practical problems when managing symptoms of or taking medication for this disease. Herein, we gain insights from patients' many years of extensive experience, as this patient version was written by patient representatives (patient and parents of patients).

It is important to emphasise that content from the guidelines for the management of nephropathic cystinosis was used as the basis for this patient version. Additional comments on any recommendations from the guidelines are included, where useful. All recommendations and comments from the patient expert group are clearly marked as such.

We strongly advise against making any changes to prescribed medication(s) or treatment(s) without prior consultation with treating physicians. However, these patient guidelines have been developed in conjunction with the clinical practice guidelines and can therefore be used as the basis for constructive discussions between patients and their treating physicians.

The chapters in these patient guidelines follow a clear structure. In some sections you will find text in a box which comes directly from the clinical practice guidelines, along with specific

explanations. Most chapters contain a section with hints for patients and their families. Further information can be found in the appendix. Please contact the European or national patient organisations or visit their homepages for any specific questions.

Please be aware that these patient guidelines should be seen as a dynamic 'work in progress'. We welcome any comments or suggestions that could be incorporated into future updates.

2 What is cystinosis?

Cystinosis is a rare metabolic disorder caused by mutations in the *CTNS*-gene (encoding for cystinosis) and is inherited in an autosomal recessive manner. This means that in most cases both parents carry at least one non-working copy of this gene and then pass it on. Therefore, the child inherits two non-working copies of the gene and develops cystinosis.

Cystinosis causes an accumulation and crystal formation of the amino acid cystine in some cells of the body because the cell membrane is not permeable to it (and therefore it cannot leave the cell) – this leads to cell death and other pathological processes, resulting in a disease that affects multiple organs and is difficult to manage. The incidence of cystinosis (= how often it occurs) is approximately 1 in 100,000–200,000 live births and, in Europe, 10–15 new cases of cystinosis are diagnosed every year.

A distinction is made between three different forms of cystinosis:

- Infantile or classic nephropathic cystinosis: This is the most common form of cystinosis (95% of cases).
- Juvenile nephropathic cystinosis or late onset cystinosis: This type of cystinosis shows most of the features of infantile cystinosis, but the first symptoms do not appear until a later age (5% of cases; adolescence or later).
- Ocular cystinosis: This occurs only in adults and causes damage to the eye due to the formation of cystine crystals. Further symptoms of cystinosis are not to be expected in these patients.

The kidneys are the first organ to be affected by nephropathic cystinosis and can be badly affected. At the beginning children are very thirsty, drink a lot and have excessive urination. If left untreated, nephropathic cystinosis leads to kidney failure (need for dialysis or kidney transplantation) within the first decade of life. Other possible symptoms of this form of cystinosis include photophobia (sensitivity to light), soft bone (rickets) and muscle weakness, and reduced growth.

In adolescents and adults, thyroid issues and fertility issues can occur. Some patients develop pancreatic insufficiency, diabetes, or fatigue syndrome in adulthood. If left completely untreated, people suffering from infantile or juvenile cystinosis die in childhood or adolescence.

Cysteamine therapy has considerably improved patient quality of life and increased life expectancy in patients with cystinosis. Cysteamine reduces the accumulation of cystine in cells, with early and consistent cysteamine therapy delaying and/or reducing the occurrence of many symptoms. The need for dialysis and kidney transplantation can be delayed until patients are in their early 20s or even later depending on when cysteamine therapy started and how well the patient adheres to this medication.

3 Clinical symptoms and diagnostics

Cystinosis is a rare disease with initial symptoms being non-specific and often not taken seriously enough. While not all symptoms necessarily occur, the symptoms listed below are the most common.

3.1. Infantile nephropathic cystinosis

In most patients with infantile nephropathic cystinosis, the first symptoms appear between 6 and 24 months of age. These can include:

- failure to thrive, i.e. low growth after normal size at birth.
- excessive thirst and little appetite for any food, although some children have a craving for salt (e.g. licking salt off pretzel sticks).
- high urine output, possible constipation, and unexplained fever episodes due to dehydration.
- nausea and vomiting without reason.
- slowness to crawl or walk which can be due to rickets (softening of the bones) and typically improves when on treatment.
- unexplained tiredness and listlessness.
- children can overheat easily as they either do not sweat or have a low sweat capacity.

Most children with cystinosis are diagnosed between the ages of 6 months and 2 years. Where symptoms have presented earlier, some irreversible kidney damage will have typically already occurred (i.e. this cannot be cured or reversed). Beginning therapy for nephropathic cystinosis immediately after diagnosis can help to delay any further damage to the kidneys.

3.2. Juvenile or late-onset cystinosis

This form is even more rare than infantile cystinosis and affects the kidneys and other organs. Patients do not typically show symptoms of juvenile or late-onset cystinosis until they are around at least 10 years old.

3.3. Ocular cystinosis

In ocular cystinosis, which only occurs in adults, only the cornea is affected. Due to the rarity of this form of cystinosis, a urine and kidney examination is recommended to rule out kidney involvement (which would otherwise indicate nephropathic or juvenile, and not adult, cystinosis).

3.4. Diagnosis

Cystinosis is usually diagnosed in stages. Depending on the symptoms, blood and urine are analysed first. In most cases, laboratory values show signs of renal Fanconi syndrome (generalized malfunction of the proximal tubules of the kidneys), which is recognised by increased losses of water, electrolytes (e.g. bicarbonate, sodium, potassium) proteins and glucose in the urine. The second step is to discover the cause of this Fanconi syndrome. Cystinosis is the main cause of Fanconi syndrome in children and adolescents.

If Fanconi syndrome is diagnosed, measuring cystine content in white blood cells (leucocytes) and/or genetic testing for mutations in the *CTNS* gene is strongly recommended. Both methods can prove the diagnosis of cystinosis. If the results of the cystine test and the DNA test do not match, the patient should be examined in a specialised cystinosis centre.

In the case of juvenile cystinosis, it can happen that Fanconi syndrome is recognised and treated correctly, but cystinosis is not recognised.

If no blood test is available, an alternative way of diagnosing cystinosis is to examine the eyes for cystine crystals on the cornea. However, an eye examination is not reliable in children under 24 months of age. In very young children, crystals on the cornea are not easy to find with a slit lamp examination or may not be present at all.

4 Newborn screening and genetic counselling

While there is no cure for cystinosis, getting the earliest possible diagnosis and immediately initiating cysteamine can help maintain kidney function for longer, along with significantly delaying kidney failure and other cystinosis-related issues in children.

Where an older child is diagnosed with cystinosis, older siblings should be tested as well, and younger siblings should be diagnosed immediately after birth. Research has shown that if a child with cystinosis is diagnosed at birth and starts cysteamine within the first weeks of life, it is more likely to maintain good kidney function well into adolescence and young adulthood, with reduced risk of damage to other organs.

The patient expert group strongly recommends that all siblings of a child with cystinosis be tested immediately at birth or as soon as possible. In many countries, a heel prick test is done a few days after birth, with the parents' permission. This involves taking a sample of blood from the baby's heel and collecting it on a piece of card which is then analysed for a number of diseases. Cystinosis is not yet part of the newborn screening programme in any country, but this might happen in the coming years.

Here's what the guidelines say:

We recommend establishing newborn screening for cystinosis.

Remark: *Until another reliable method (metabolite) is available, genetic screening can be recommended.*

We recommend initiation of cysteamine therapy in patients with cystinosis as soon as a diagnosis is made.

It is also possible to test the unborn child for cystinosis during pregnancy. This test can be considered if an older sibling has cystinosis or if cystinosis has already occurred in the immediate family. As there are some risks for the foetus associated with this test (called an amniocentesis), expectant parents should consult with their doctors first. Prior to testing, genetic counselling should be offered and the option to terminate the pregnancy should be available in countries where this is possible.

Professional genetic counselling is recommended for a couple if any other member of their families have been previously diagnosed with cystinosis. As part of this, both partners will be offered a genetic test to see whether they are carriers of the disease. When they have this information, they can then decide whether they want to take the risk of planning a pregnancy despite the possibility of having a child with cystinosis. If only one of the two partners is a carrier of the disease, their child will not have cystinosis but may be a carrier for the condition.

5 Treatment

Preliminary remarks

The patient expert group recommends that patients be cared for by a multidisciplinary team in a specialised centre for cystinosis in cooperation with their local family practice. This increases the chance of successful treatment and a better quality of life for those affected (see chapter: 'Integrated Care').

- Cysteamine in either format is the only active substance that can be used to treat cystinosis and slow down the progression of the disease. Every patient should have access to this medication (see chapter: 'Cysteamine').
- The use of new therapies (e.g. gene therapy or novel medications) should be utilised in the long term in all countries if shown to be successful in clinical studies.
- Immediately after diagnosis of cystinosis (or as soon as possible), all families should be offered socio-psychological counselling or support. This option should be made available to all patients throughout life, regardless of their disease stage.
- In addition, all families should be given information about cystinosis patient organisations and advised to make contact with them (see Appendix).

The information on the medical treatment of cystinosis in these patient guidelines is supplemented by tips and suggestions from the practical experience of affected patients and families. These can be found at the end of each chapter. A table with information on medication can be found in the Appendix at the end of these guidelines.

Cystinosis is a life-long condition, and symptoms may vary over time. Certain symptoms may present at a certain age or become increasingly challenging at key points in a person's lifetime. If cysteamine therapy is started at a very young age and continued consistently throughout life, some symptoms may be mild or possibly might never occur. All possible symptoms will be outlined in these patient guidelines.

The overview below is not complete (see chapter: 'Integrated Care') but shows how many specialised disciplines may be involved in the treatment of cystinosis. All these disciplines will be mentioned in this guideline. Patients should have the opportunity to see specialists in all these clinical fields should questions arise. The patient's lead doctor, typically the kidney specialist, can advise.

Infancy and early childhood	Puberty/Adolescence/Adulthood (additional)
• Genetics • Nephrology (kidneys) • Ophthalmology (eyes) • Gastroenterology (stomach, gut) • Nutrition/dietary advice • Neurology (nerves, muscles) • Endocrinology (hormones, e.g. growth hormone) • Orthopedics (feet, legs, spine) • Physiotherapy • Occupational therapy • Speech and Language therapy • Counselling and Psychology (Patient, parents and siblings)	• Endocrinology (sexual maturation, fertility) • Gynaecology • Pulmonology (lungs and breathing) • Cardiology (heart) • Professional guidance through transition

6 Cysteamine therapy

Cysteamine is the only medication that slows down or prevents damage to organs in individuals with cystinosis.

Here's what the guidelines say:

We recommend the institution of cysteamine therapy in patients with cystinosis as soon as diagnosis is made.

The earlier patients begin cysteamine treatment, the better the preservation of kidney function. Cysteamine is used as a treatment for both of the most common variants of cystinosis, infantile nephropathic cystinosis and the rarer juvenile cystinosis.

Cysteamine is available in three different formulations – not all of them are available in all countries.

- Immediate release (IR) form (Trade name in 2024: Cystagon®). Available in capsule form that opens in the stomach. This type of cysteamine must be taken four times per day, at exactly six-hourly intervals (even at night).
- Delayed release (DR) form (Trade name in 2024: Procysbi®). Available in capsule format and as sachets in some countries. The coating on the medication causes the active ingredient to have a delayed release in the gut. This type of cysteamine must be taken every 12 hours.
- Mercaptamine powder is weighed and filled into small bottles or syringes by the local pharmacy on the advice of the nephrologist. It must be taken four times per day, at exactly six-hourly intervals (even at night). Important note: It is important to mix the powder with liquid just before taking it. Cysteamine is not stable and may stop working after a few hours.

Here's what the guidelines say:

We do not recommend favouring one formulation of cysteamine over the other. Cysteamine DR and IR are equally effective for lowering white blood cell cystine levels in clinical studies.

We recommend choosing the cysteamine formulation based on the individual patient's needs.

Remark: Cysteamine DR may improve treatment adherence and quality of life in some patients.

The choice between DR and IR formulations of cysteamine is a decision for parents and patients in consultation with their doctor but will depend on their availability in specific countries.

Because cysteamine DR is given every 12 hours, the ability to sleep through the night without having to wake up for medication is an important benefit for some patients, along with their parents. For children, not having to take cysteamine at school can also be an advantage. One disadvantage may be that if a dose of cysteamine DR is missed, a long period may then occur between doses, which could be detrimental to the patient's health should it occur regularly.

Since cysteamine IR has to be taken every 6 hours exactly, a missed dose would occur over a shorter period of time.

Both formulations of cysteamine can cause gastric side effects, such as nausea and vomiting, in some patients. Some patients try both formulations of cysteamine before they make a decision.

6.1. Dosage

The following dosing recommendations for cysteamine currently apply (July 2024).

Here's what the guidelines say:

Remarks:

- Cysteamine therapy should be given to all patients (infantile nephropathic, juvenile cystinosis) regardless of age and transplant status.
- Optimal dosage of cysteamine is patient dependent and should be determined (where possible) on cystine depletion.
- The recommended cysteamine dose according to the manufacturers is as follows: 60 to 90 mg/kg/day or 1.3 to 1.95 g/m² body surface.
- Initiation of cysteamine therapy after diagnosis: Cysteamine should be initiated at 10 mg/kg/day and increased over a period of 6 weeks to reach the required dosage (calculated as mg/kg/day). *This dose increase can be accelerated if tolerated.*

Weight-adjusted cysteamine dosage:

Up to 10 kg: 80–85 mg/kg/day

10–17 kg: 80 mg/kg/day

17–25 kg: 70 mg/kg/day

25–40 kg: 60 mg/kg/day

40–45 kg: 50 mg/kg/ day

This table provides guidelines for the doses that can be used. In centers where determination of intraleukocyte cystine concentration is not available, this table provides guidelines for recommended doses.

These doses can be increased depending on the clinical tolerance of the patients.

However, the dose should never exceed 90 mg/kg/day.

Cysteamine should be started at a low dose of 10 mg/kg/day to avoid stomach pain and severe gastrointestinal side effects. The dose should be gradually increased over 6 weeks to reach the optimal dosage. The child should be carefully monitored while increasing the dose.

Cystine blood test

The cysteamine dose is related to the level of cystine in white blood cells. As the child grows, the dose of cysteamine must be increased based on the child's weight/body surface area. The cysteamine dose should be increased slowly to reduce the risk of stomach upset.

For best results in testing for cystine, the timing of the blood draw for this test is important.

- When the patient takes cysteamine IR, blood should be taken 6 hours after the last dose.
- When cysteamine DR is taken, blood should be drawn 12 hours after the last dose.

The cystine blood test should be repeated every 3–6 months once the optimal dosage has been reached. If the outcome of the test does not meet the expected levels, check back with the clinic (i.e. laboratory). If necessary, the test should be repeated before making any further therapeutic decisions.

Here's what the guidelines say:

We recommend using either pure granulocytes or mixed leucocytes for the determination of the cystine level. We suggest using preferably granulocytes.

Remark: *The patient should be monitored consistently using the same method (pure granulocytes or mixed leucocytes).*

Cysteamine side effects

Cysteamine has a range of side effects that can affect each patient in different ways. Sometimes it is not clear if symptoms relate to cystinosis itself, cysteamine, or even other medication or events.

If any of the following symptoms occur, seek medical advice immediately:

- Severe headaches
- Severe gastrointestinal symptoms (e.g. vomiting or diarrhoea)
- Bruise-like lesions (which can look like bruises or blood blisters on elbows or knees and/or stretch marks on any part of the body).

This can indicate rare, but serious, side effects.

6.2. Patient recommendations: Cysteamine Intake and tolerability

Here are some ideas and tips from the patient expert group on how to manage use of cysteamine and potential side effects. These tips may work for some patients and not others, so it may be helpful to try new ideas in consultation with the healthcare team.

Side effects may improve over time as the child grows and gets used to the medication.

When cysteamine therapy (in any form) is first prescribed, it is most important that this should be started at a low dose and then increased very slowly. This remains important when increasing the dose as the child grows.

Effective time management is crucial for taking cysteamine as prescribed. Patients and their parents should carefully consider which times best fit into their daily routine (every 6 hours for Cysteamine IR and every 12 hours for Cysteamine DR) and aim to adhere to these times as consistently as possible.

Suggestions for consideration

- For most patients, cysteamine will be provided as capsules. Most adult patients can take the capsules by mouth. If cysteamine capsules need to be opened so that the contents can be poured into a liquid to drink or be administered into syringes, assistance from the medical team or pharmacist should be sought to ensure correct procedures are followed.
- Small amounts of cysteamine are difficult to measure, e.g. when a small child starts treatment and has to take 20 mg in one dose, but the content of the capsule contains a 50 mg dose. Pharmacists can provide help here and give pre-measured amounts of powder or pellets in syringes or glass vials, one for each intake. These can be filled with a little water, juice, broth, or milk to provide each dose as a drink or liquid for administration via a feeding tube. (See table 'Medication' in the Appendix)
- When starting cysteamine the dose should be slowly increased until the full prescribed dose is reached. This will reduce the risk of stomach upset. If any stomach upset occurs, the dose should be reduced until this settles down.
- If there are difficulties tolerating the prescribed dose of cysteamine, alternative options should be discussed with the doctor. It is important to take the correct dose each day (see table above).
- Cysteamine can be discontinued for 1 or 2 days in the event of a gastrointestinal infection. In this case, it is more important to take all other medications (salts, electrolytes or immunosuppressants). In the event of any severe health problems, a clinician should be consulted.

Administration of Cysteamine IR (Cystagon®)

- Cysteamine IR and cysteamine solution can be given with or after meals, or with milk or yoghurt or a snack, depending on the time of intake.

- Cystagon® capsules can be opened, and the content be sprinkled in a drink or over food. This should be consumed within 30 minutes.
- Tube feeding is possible. Cysteamine IR can be mixed with any liquid. Remark: For tube feeds, cysteamine should never be given continuously over a long period of time (e.g. overnight with a cycler).

Administration of Cysteamine DR (Procysbi®)

- Cysteamine DR is best taken at least 1 hour before or 1 hour after a meal. If fasting is not possible, patients should eat a small amount (~100 g) of food (preferably carbohydrates) during the hour before and after the Procysbi® dose.
- Cysteamine DR should be not taken with food rich in fat or proteins like milk (dairy products), or with frozen food like ice cream. It should not be taken at the same time as sodium bicarbonate. A 30-minute interval should be allowed between each use.
If the patient is unable to swallow Procysbi® capsules, the content of the capsules can be sprinkled into 100–150 ml of orange or apple (acidic) fruit juice. Mix gently for 5 minutes using a dosing syringe or covered cup. Consume immediately or refrigerate for no longer than 30 minutes. Alternatively, capsules can be opened, and contents can be sprinkled onto 100g of apple sauce, and thereafter stirred gently. This should be consumed immediately or refrigerated for no longer than 2 hours.
- Cysteamine DR could theoretically be given through a feeding tube, but as the pellets do not fit well through all commonly used gastric tubes (e.g. Percutaneous Endoscopic Gastrostomy (PEG)) the healthcare team should be asked for advice.

Further information can be found on the respective companies' homepages.

6.3. Patient recommendations: Cysteamine side effects

Cysteamine has many side effects. Many patients experience stomach pain and strong nausea after taking cysteamine, especially in combination with other medications. This can be particularly bad in the first few years of treatment, but it usually gets better.

In addition, a strong smell of sulfur may develop, potentially causing unpleasant body odor and bad breath (halitosis) in patients. There are many suggestions to reduce the odour, but no evidence-based data are available to confirm the best approach. It is worth trying different ways of managing this odour to see what works best.

Reference to the 'Medication' section in the Appendix should be made for an overview of the types of medication that can be taken alongside cysteamine.

Masking the taste and associated nausea

- To mask the taste the Cystagon® capsules can be taken with chilled water, various juices, broth, or tea. Procysbi® should be taken with orange or apple juice.

- Taking cysteamine with camomile tea instead of water or juice can help to manage stomach pain. This could be a natural stomach protector, especially for small children, and can be used with a PEG tube as well.
- Nausea may also be due to an interaction with sodium bicarbonate or Shol's solution. In most cases it is possible to postpone the time of intake of these medications.
- Cysteamine should be not taken again immediately after vomiting as this usually provokes further sickness.

Dealing with the strong smell

- If possible, cysteamine should not be taken on an empty stomach. For Cysteamine IR: It may help to eat yoghurt, cheese, or other dairy products. Cysteamine DR should not be taken with dietary products (see above).
- Some over-the-counter products can help to mask the strong smell of cysteamine. These include high-dose chlorophyll in tablet or liquid forms in high dosage, vitamin B2, and wheatgrass. These approaches should always be discussed with the treating doctor before trying them.
- Showers, deodorants, body sprays, perfumes or breath fresheners can help mask the smell.

7 Chronic kidney disease (CKD)

7.1. Fanconi Syndrome

The infantile form of cystinosis usually presents at the age of 6 to 24 months with renal Fanconi syndrome. This does not necessarily mean that a correct diagnosis has already been made. Unclear symptoms, such as growth disorders (failure to thrive), in combination with excessive urination and drinking of water or unusual and significant tiredness are often misinterpreted.

Cystinosis is the most common cause of Fanconi syndrome in children. The symptoms as described in 3.1 are typical, but do not necessarily occur in all children. However, they are quickly noticed by parents and are always a warning sign, even after treatment has begun.

Blood tests reveal the dramatic loss of electrolytes, including metabolic acidosis (hyperacidity of the blood) in conjunction with the loss of sodium, potassium, calcium and phosphate, protein, and carnitine, along with low uric acid levels.

7.2. Treatment

Renal Fanconi syndrome is treated with adequate electrolyte and fluid replacement and nutrition. This approach is crucial for the child's wellbeing and growth.

Here's what the guidelines say:

We recommend adjusting electrolyte (sodium, chloride, phosphate, calcium, potassium, magnesium) supplementation to achieve serum levels in the (lower) normal range in all patients with cystinosis.

We recommend monitoring of electrolyte levels regularly, at least every 2 to 3 months, depending on age, clinical situation and adherence.

We recommend alkali supplementation, as needed, in patients with nephropathic cystinosis.

We recommend monitoring serum bicarbonate levels regularly in all patients with nephropathic cystinosis and metabolic acidosis secondary to renal Fanconi syndrome or CKD, at least every 3 months.

Regular monitoring of blood levels (electrolytes and bicarbonate) is absolutely essential. Children up to the age of 6 years old should have a regular check-up every 2 to 3 months, while this should be every 3 to 4 months for older children, adolescents, and young adults.

Patients with cystinosis need a healthy, balanced diet to help manage their Fanconi syndrome. The diet should have an adequate calorie content and provide sufficient amounts of fluids and salts. All patients should be supervised by a paediatric dietician (see chapter: 'Nutrition').

For many children, vomiting, and loss of appetite can be a significant issue. A gastrostomy tube may be required to ensure enough calories are consumed. The caloric intake should be 100% of the weight requirement. There is no evidence that a higher intake of calories leads to better development or growth. The gastrostomy tube can also be used to administer additional fluids and medication (see chapter: 'Tube feeding').

The appropriate and timely use of medication is key to the effective management of cystinosis. Patients must follow a medication schedule which may involve taking several medications that could interact with each other. Thus, managing these medications can be difficult. Each patient and family have to find their own way and they should consider asking their healthcare team and/or a dietitian for advice.

Further information on handling medication can be found in the chapter 'Cysteamine'. See the Appendix for a summary of which medications can be combined.

7.3. Polyuria

Children with cystinosis typically have polyuria (excessive urination). This is a feature of Fanconi syndrome that only resolves following a kidney transplant. Monitoring the amount of urine produced in patients with cystinosis is desirable.

Reducing fluid intake in children with polyuria is not an option. This approach would not reduce the amount of urine but could increase the risk of dehydration. Medication to reduce fluid loss (e.g. indomethacin) can be helpful, but this also has side effects.

Here's what the guidelines say:

We suggest the administration of indomethacin in children with nephropathic cystinosis who have severe uncontrolled Fanconi syndrome.

Remarks:

- *The combination with proton pump inhibitors (PPI) treatment can prevent side effects in the gastrointestinal tract, such as gastritis and gastric ulcers.*
- *In children with nephropathic cystinosis, treatment with indomethacin should be discontinued as soon as possible once the Fanconi syndrome is well adjusted.*
- *Indomethacin should not be used in older children and adults with nephropathic cystinosis and impaired renal function.*
- *Indomethacin should be discontinued in patients with nephropathic cystinosis if patients show deterioration in renal function, are unable to compensate for fluid loss, or are in a sick/dehydrated state.*
- *Regular monitoring for nephrotoxicity, including determination of urine volume, renal function (GFR- Glomerular Filtration Rate), electrolytes, bicarbonate, and haemoglobin levels (at least every 3 months, depending on patient age and drug adherence) is necessary during treatment with indomethacin in patients with nephropathic cystinosis.*

Incontinence is a substantial problem for children with cystinosis and their families. Some may lose control of their urinary functions, even if they were previously toilet trained without problems. Most of them achieve control in the daytime before they enter preschool.

Night-time incontinence is a big problem for patients with cystinosis and their parents. In children with cystinosis, this can last until puberty. Here are some suggestions from patient experts on how to make nocturnal incontinence easier to bear:

- Importantly, no child is 'voluntarily' or 'intentionally' incontinent. All children feel uncomfortable with their incontinence, and many are ashamed that they do not realise when they need to go to the toilet at night, even at a school age.
- Patience is essential here. At some point, every child will be 'dry' at night. It helps to realise that many physically healthy children are just not ready for this until they reach school age. For many children, this is not until the age of 5 or 6, and possibly even older.
- With an older child, one parent can take the child to the bathroom during the night. A good rhythm for use of the bathroom is once before the parents go to bed, then at the time of the nightly medication.
- If possible, parents should take turns getting up at night so that one of them can get sufficient sleep every other night.

- Over time, children will typically learn to wake up at a certain time and then realise that they need to go to the toilet.
- Most children need to drink at night. Small children often have a bottle in their bed, which they just have to reach out for. For older children, it can be a good idea to set the bottle or glass beside the bed. The child will wake up and get up because they are thirsty and then realise, they need to go to the bathroom.
- Bed-wetting alarms have proved effective in many cases. These alarms are worn at night and make a noise as soon as the smallest amount of urine is detected, alerting the child to wake up. Again, this process helps the child to learn to wake up during the night and realise that they need to go to the toilet.
- Sleepovers with friends or sleepover parties at nursery or school can be a challenge. Some children do not sleep as soundly as normal when they are away from home and are more likely to wake up. Other children have to individually decide who they trust enough to risk planning an overnight visit.
- Parents should know that scolding, regret, reproaches or even just 'being sad that it still does not work' is a major stress factor for their child, which in turn favours bed wetting. Patience and calmness are the best way to see this temporary, although often long, phase through to a normal state.

7.4. Kidney replacement therapy

Kidney replacement therapy (dialysis and kidney transplant) is unavoidable and vital for most patients with cystinosis when kidney function becomes very limited. Most young patients with cystinosis have access to a regular supply of cysteamine and so will not need renal replacement therapy until they are 16 years of age or older, if they take their medication as prescribed.

Symptoms of declining kidney function include deteriorating blood values, a general unwell state, fatigue, and sometimes nausea and headaches. As there are good guidelines on both dialysis and kidney transplantation (see: 'Links and addresses'), full details will not be included here.

The progression to kidney failure (CKD stage 5 or less than 15% of a normal kidney function) is typically slow. The decision when to start dialysis or when to schedule a transplant (living donor) depends on the patient's current condition. Patients are placed on a waiting list for a post-mortem kidney donation (donation of a kidney from a deceased donor) or, if possible, undergo living-related kidney transplantation. In the latter case a kidney is usually donated by a healthy parent or a spouse (in adults) and may also allow pre-emptive (without prior dialysis) transplantation if plans are made in advance. In some countries, pre-emptive transplantation is also possible for children undergoing deceased donor kidney transplantation. However, the waiting time may be too long in many cases to reach this goal.

It is recommended that patients are transferred to a kidney transplant centre before reaching CKD stage 4 (<25% of kidney function) to get advised about these possibilities and avoid

unnecessary dialysis in case of the possibility of a pre-emptive living-related kidney transplantation. This allows to discuss all options thoroughly with the transplant team in order to reduce any uncertainty and/or anxiety. It is also recommended to seek advice from members of the socio-psychological team in parallel with any clinical consultation(s).

Dialysis

If pre-emptive kidney transplantation is not possible, dialysis is the only option. Not much needs to be considered with regards to the underlying cystinosis.

All cystinosis-related extra-renal organ problems (e.g. in muscles or eyes) have to be treated. Thus, treatment with cysteamine should be continued. Cystine levels in dialysis patients may be different due to the removal of cysteamine during dialysis, although there are no recommendations to routinely change the dosage of cysteamine.

Here's what the guidelines say:

We suggest that the dose of cysteamine should not be routinely adjusted in patients with nephropathic cystinosis undergoing chronic dialysis treatment.

Two types of dialysis are possible: haemodialysis and peritoneal dialysis. Both procedures have pros and cons, are equally successful, and both require preparation. In some countries, only one or the other type of dialysis may be available. The choice of kidney replacement procedure is made by the patient/ family after counselling by the dialysis team based on:

- health or personal reasons for or against the procedure
- wishes of the patient and family
- living conditions.

Children and adolescents should also have a significant say in the decision to undergo dialysis. During dialysis, many young people learn a lot about their body and their illness and many experience independent interaction with the treatment team and medical technology for the first time.

Haemodialysis

Haemodialysis is usually performed three times a week in a dialysis centre. In some cases, 'home haemodialysis' is also possible, although a minimum of two relatives of the patient should be well trained and confident to support this procedure.

A shunt is placed before the start of dialysis. This means that an artery and a vein are joined to form a fistula in a small operation on the arm. It takes several weeks before the shunt can be used. Alternatively, a permanent dialysis catheter can be placed in a jugular vein, in case creation of a shunt is not feasible. Through this access, blood is then directed into the dialysis

machine for purification through a tube that is connected during the procedure. The cleaned blood returns to the body through the closed circuit.

Patients planning to travel for more than 2 or 3 days should inquire about available dialysis centres in advance.

Peritoneal dialysis

Peritoneal dialysis is carried out at home. Here too, one or two relatives need to be well trained. Adolescents and adults also learn how to dialyse themselves.

The catheter (a thin plastic tube) for this dialysis is inserted into the abdominal cavity during an operation. Training in this form of dialysis must be provided at the outset, and this typically occurs in the clinic.

Dialysis fluid from a bag is passed through the catheter into the abdominal cavity several times a day or during the night, where it remains for several hours. This fluid is used to purify the blood via the peritoneum. After a few hours, the fluid is drained back into a bag and new fluid is added. During draining and filling, the patient must lie, sit, or stand, although free movement is possible.

Based on the experience of patient experts, travelling with this form of dialysis is possible, although a great deal of preparation is required.

Sport during peritoneal dialysis is possible, but contact sports, tennis, badminton, or similar activities should be avoided, as the peritoneum can be damaged by the large amount of fluid during sudden 'stop and go' movements.

Transplantation

Transplant outcomes in patients with cystinosis are generally very good. There are no known interactions between immunosuppressive drugs and cysteamine. As soon as the patient is able to eat and drink after the transplantation, use of cysteamine should be resumed. Even though the transplanted kidney no longer stores cystine and is not affected by cystinosis, all other organs in the body must continue to be protected.

Here's what the guidelines say:

We recommend kidney transplantation in patients with kidney failure due to cystinosis, if possible pre-emptive and if not available haemodialysis or peritoneal dialysis as available, indicated and according to current guidelines.

Remark: *In addition to the evaluation already performed on any kidney transplant candidate, the extent of cystinosis extrarenal organ involvements should be evaluated.*

Post-transplant care is identical to that of other kidney recipients, with the exception of the need to monitor for systemic effects of cystinosis.

Lifelong use of immunosuppressants is necessary to prevent graft rejection. Side effects of immunosuppressive treatment after kidney transplantation may include increased susceptibility to viral and mycotic (fungal) infections, malignancies, diabetes, and fatigue or migraine-like headaches.

After transplantation, the native kidneys may eventually stop working completely, so that the Fanconi syndrome disappears without the need for kidney removal.

Here's what the guidelines say:

We suggest considering nephrectomy prior to kidney transplantation in cystinosis patients with severe polyuria and/or severe proteinuria.

Remark: *As a rule, a unilateral nephrectomy is performed first; if this appears insufficient, the second kidney is removed, preferably during a transplant operation.*

8 Problems of the gastrointestinal tract

Patients with nephropathic cystinosis often have problems in the upper and lower gastrointestinal tract. There may be many reasons for this which are not always clearly defined. This can lead to malnutrition with serious consequences, particularly in younger children.

Treatment with cysteamine may cause nausea, vomiting, diarrhoea, or abdominal pain. Cysteamine produces increased gastric acid which, if untreated (see below), may cause stomach ulcers. The many different medications used to treat Fanconi syndrome can also cause stomach pain and vomiting, particularly in younger children.

The large amounts of fluids that non-transplant patients have to drink contribute to a feeling of fullness, so that other foods are perceived as not being needed. Drinking too much fluid at once can also lead to reflux and, therefore, vomiting.

Problems with swallowing solid food also occur more frequently in children and may recur in some adults for a variety of reasons.

The psychological impact of cystinosis is further amplified by the gastrointestinal issues associated with the disease, with psychological factors playing a significant role alongside other challenges.

For these complex and lifelong problems, patient experts strongly recommend that treatment and disease management strategies should be implemented and supported by an

interdisciplinary team comprising members from nephrology, gastroenterology, endocrinology, psychology, dietetics specialist advice, and speech therapy.

8.1. Treatment of stomach problems

Here's what the guidelines say:

We suggest the use of proton pump inhibitors (PPIs, drugs that inhibit the formation of stomach acid) in patients with cystinosis who have gastrointestinal symptoms such as frequent vomiting and/or nausea, abdominal pain, reflux.

Remark:

- After the gastrointestinal symptoms have subsided, discontinuation of the PPI should be considered.
- Caution: Side effects of PPIs such as vitamin B12 deficiency may occur.
- In patients taking cysteamine in sustained-release capsules, the use of PPIs may impair the effect of the sustained release.
- Patients taking PPI should have the need reviewed at least every 6 months. If discontinuation of the medication is indicated, a gradual reduction of the medication is recommended.

Patient experts recommend trying other ways to initially reduce stomach pain and its consequences, particularly in children:

- Liquids should be consumed slowly, ensuring they are not too cold, and the intake of carbonated drinks should be limited.
- Food that is easy to swallow, such as soups, broth, or yoghurt, should be preferred, and meals should be eaten slowly.
- Medication should not be taken on an empty stomach. Patients taking Cysteamine DR might need special advice.
- The use of camomile tea, a hot water bottle, and occasionally home remedies may provide relief.
- Simple medication for nausea, used in consultation with a doctor, can be effective.
- It is important to acknowledge that illness is never intentional.

Further recommendations can be found in the chapters: 'Nutrition', 'Tube feeding', and 'Medication'.

8.2. Nutrition

Food intake and diet composition is an important issue for all patients with cystinosis. Malnutrition is dangerous and causes failure to thrive (e.g. growth retardation and general

physical weakness) in children. Malnutrition may become an important issue again in adolescents and adults facing deteriorating kidney disease.

The clinical guidelines can only set important targets here. Patients and their families must try to ultimately decide what is effective for them. It is very important that even the youngest patients have a say in this. In addition, you should stay in regular contact with your medical team in order to recognise a potential nutritional crisis – but also to celebrate food intake/dietary successes.

General nutrition guidelines exist for adults and children with CKD. Clinical practice recommendations have also been published for children. The most important advice is to use age-appropriate screening tools and treatment approaches for the prevention, early detection, and treatment of malnutrition in patients with cystinosis.

While this may sound very complicated, for parents it simply means recognising the importance of taking their child to regular outpatient clinic appointments and seeking timely advice from a registered medical nutritionist.

The clinical guidelines recommend the following observations or examinations:

- Children up to the age of 3 years should be examined every 3 months and older children every 6 months with regards to their nutritional status.
- Keeping a three-day food log every 2–3 months shows what is really being consumed (food and drink).
- Laboratory investigations should be part of every physical examination as much as the measurement of weight and height.

The aim of such advice is to improve caloric intake through proper nutrition, prevent malnutrition, and possibly even compensate for the loss of salts and electrolytes due to kidney disease. In this way, health can be maintained for longer and the patient's general condition may even be improved.

Further goals are to improve symptoms in the gastrointestinal tract and later adapt the diet for patients with swallowing difficulties.

Patient experts have compiled many practical recommendations on this topic. All of these have been tried and tested – most work, but not for everyone. Ultimately, patients and their families have to decide what is possible and/or feasible.

Basic information for parents

- Freedom to access water is essential.
- Children with cystinosis are allowed to eat anything and as much of it as possible!

- Food or eating should not become a topic of contention. “If you don't eat, then...” discussions don't lead anywhere. Access to fluids should never be made dependent on eating a certain amount.
- Mental discomfort also increases stomach pain and can lead to vomiting.
- A balanced diet and several meals a day are important. It helps some children if they are offered small snacks that can be swallowed quickly (yoghurt, quark, fruit puree, etc).
- Children should be involved in shopping and preparing meals from an early age. Many are curious and interested, like most children. They like to help with cooking, but it is usually the others at the table who have to eat it.
- Occasionally transforming a meal into an engaging 'event' can be beneficial, such as using a straw for drinking, eating with a fork instead of a spoon, or incorporating special plates.
- Most children with cystinosis will eventually learn to eat normally; while many do not completely forget how to eat, the quantity consumed is often insufficient.

And what is recommended to drink and eat now?

- Children can eat and drink anything they like.
- Some children love milk.
- A small bottle of water can be placed in the bed of a child aged 2 years or older to help quench their thirst during the night.
- Children with cystinosis have strange food preferences (when they eat)! Most of them like to eat salty, sour, and spicy foods, or at least nibble on them. Examples of these include salt sticks (with lots of salt), pickled gherkins, mustard or spicy herb cheese (instead of jam), and pasta with bell pepper sauce (instead of white cheese casserole). Many children with cystinosis also like to eat sausage or meat. Parents should know that these foods can also replenish a (small) part of their child's electrolyte loss and that there is nothing wrong with it.
- There are many ways to add calories and vitamins into favourite foods (cream, pureed vegetables, meatballs with egg and pureed peppers or herbs). Even a child who only eats pasta with tomato sauce for 3 months can have tomatoes, broth, cream, cheese, and pasta every day.
- It is important to keep in mind that the child is under medical supervision. As long as they consume sufficient fluids, there is no risk, and they will not experience starvation.
- Nutrition and medication are important topics in families with children affected by cystinosis. However, they should not determine how the whole day is planned.
- If it becomes clear that adequate oral nutrition is not possible, the use of a gastric tube for feeding is recommended until oral intake becomes sufficient.

Important to know for adults

- Eating patterns may change as children grow into adolescents and adults, or after transplantation, to more closely resemble what is considered 'normal' in both quantity and mix of dietary preferences.

- Adults with cystinosis whose kidney function is deteriorating are at high risk of malnutrition. Depending on their state of health, they should seek targeted dietary advice at an early stage.
- Adults may experience increased swallowing difficulties because the onset of weakness in the connective tissue and muscles also affects the throat and pharynx. Special training with an occupational therapist or speech therapist can be helpful here.
- If food intake becomes too difficult, the placement of a feeding tube can be considered for adults to provide nutritional support.

8.3. Tube feeding

Children

The use of a feeding tube for a child with cystinosis is a question that many parents are confronted with. Before a decision is made, careful consideration should be given by parents and the treatment team as to what best meets the needs of the individual child.

Poor food intake, failure to thrive, frequent vomiting, electrolyte disturbances, large urine output, and an unquenchable thirst are the hallmarks of cystinosis in the early years. After diagnosis, many nasty-tasting medications are added to the daily routine. In many families, not only eating but also taking the medication several times a day at the right time becomes a recurring challenge. Inserting a feeding tube can take a lot of pressure off the parents and the child.

The clinical guidelines do not give a clear recommendation either for or against the insertion of a feeding tube for food and medication intake. The pros and cons should be discussed with the patient and family by the medical team.

Advantages:

- If a child consistently refuses or is unable to take medication orally, a feeding tube becomes necessary. However, the tube does not need to be used for food if the child is already eating and drinking.
- If the child's food intake does not provide enough calories, it can be increased with food supplements.
- Parents have more opportunities to give food and, above all, fluids when the child is ill.
- Older children learn to tube themselves (under supervision), but the goal should always be for the child to eat meals with the family or alongside peers at nursery or school.
- In the event of a gastrointestinal infection, inpatient treatment for intravenous rehydration can sometimes be avoided by supplying fluids via the gastric tube.

Disadvantages:

- Depending on the type of tube, inserting a feeding tube may require surgery under general anaesthetic.
- The entry point of the tube must be cared for and can become inflamed.
- In some cases, it may become difficult to wean the child from the tube after habituation.

Adults

Some adult patients with cystinosis have great difficulty swallowing due to muscle weakness. They can only chew and eat very slowly and often choke. In cases of severe malnutrition, tube feeding may also be appropriate for adults.

Such a decision should always be preceded by a detailed consultation with the treatment team, including the involvement of a gastroenterologist and speech therapist.

What feeding tubes are available?

The principle of the individual tube types is not described in detail here. However, useful patient information will be available in the gastroenterology department.

- The nasogastric tube is a very thin tube which is inserted through the nose and oesophagus into the stomach. This allows medication and tube feeding to be administered. It is not intended for long-term use if there are other alternatives.
- A PEG tube is an elastic tube that is connected to the stomach through the abdominal wall. The entrance to the tube (stoma) is in the upper abdomen and is fixed by a plate. This type of tube can only be changed via surgery. A short piece of tube hangs from the end of the tube, which also has a stopper, so that medicines and food can be fed into the stomach. The tube comes in different sizes and can also be used to feed pureed food.
- A gastric tube is similar to a PEG but is usually attached using a balloon instead of a plate, which makes it easier to change. It can be changed by the parents themselves.
- A button is a feeding tube lying flat on a patient's skin that takes the place of the PEG tube. This may feel preferable to a regular PEG tube because it cannot be seen under most types of clothing. A PEG feeding tube can usually be changed to a button after 6 weeks, once the tube opening is well-healed.
With a button, patients have more freedom, it does not get stuck, and can be changed independently by parents. It also requires much less care and results in far fewer inflamed areas.
- A jejunostomy tube (or J-tube) is a soft, plastic tube placed through the skin of the abdomen into the midsection of the small intestine. This is used in rare cases when a patient's stomach cannot tolerate food or medication at all.
- The correct choice of tube length and diameter and correct placement is very important.

Anyone can learn how to use a tube correctly and how to fix small problems themselves. There are training courses for parents with children and adults in the clinic. Several videos available on the internet show the correct use of these as well (see: 'Links').

The patient experts' recommendations are based on practical experience and offer solutions that can help. Some of the statements are contradictory, which is also evident here. Ultimately, everyone has to make their own experiences and find out for themselves what works.

- Normal eating habits should be maintained or encouraged as far as possible.
- Patients should not switch to tube feeding out of convenience, but only if it is medically necessary.
- A child should have learned to eat properly by the age of 8–10 years at the latest and professional training (e.g. for swallowing) can be used to help meet this goal.
- It is possible to administer medicine only through a feeding tube during the day, and to tube feed in the evening or during the night if the child has not eaten enough during the day.
- Tube feeds may be given at night via a pump if monitoring is assured. Particular attention must be paid to the aspiration of food into the lungs.
- For some parents, tube feeds seem better than pureed normal food because they are already prepared and balanced, i.e. they contain everything the body needs. This is easier and quicker in everyday life.
- Other parents have a different experience. They feel that food should not be tube food only and it should also contain components of normal food, so that the stool does not become too runny.
- Food supplements and tube feeds are not always tolerated and can easily give the child diarrhoea.
- Please note that medication can also lead to diarrhoea.
- There are different types of tube feeds for children. You should try to identify through experience which one is best for your child. It is important that the feeding tube does not become blocked.
- The tube should be 'rinsed' after every use to prevent it from becoming blocked.
- There are guidelines for taking medication through the feeding tube that must be observed (see chapter: 'Medication'). Again, not all medications can be mixed.
Important note: Some medications cannot be easily administered via a feeding tube (e.g. Procysbi).
- Important note: As vitamin D in a fluid format stick to the plastic of the tube, it is not recommended to give this through a tube.
- Care of the stoma should not be 'overdone'.

8.4. Diarrhoea

Moderate-to-severe diarrhoea is a common phenomenon in people with cystinosis. Many factors play a role, and it is not easy to deal with in daily life. However, it is just as difficult to find a remedy.

Here's what the guidelines say:

We recommend early diagnosis and treatment of diarrhoea in patients with cystinosis depending on age according to the table.

- The primary goal is to prevent dehydration due to fluid loss and to keep the electrolyte balance stable and prevent other symptoms (e.g. nausea/vomiting, abdominal pain, flatulence).
- At every visit to the outpatient clinic, the problem should be discussed, causes sought and attention paid to failure to thrive, particularly in young children. Weight loss in adults is also a signal to consult a gastroenterologist.
- First of all, the fluid and electrolyte balance should be stabilised for treatment. Finding the cause of diarrhoea is difficult and time-consuming. Medication or tube feeds are the main cause and must be adjusted accordingly. Psychological problems could also play a role.

The group of patient experts is convinced that it is up to each individual patient to find out what is causing the diarrhoea and to look for strategies to deal with it. There are many medications that can cause diarrhoea, especially if they have to be taken in the quantity and composition required for cystinosis. Almost all patients have had or have experience with very thin stools and diarrhoea. Symptoms such as nausea/vomiting, abdominal pain and flatulence are not always associated with diarrhoea but can also be caused by medications.

In the event of severe diarrhoea not improving after 1 or 2 days, it is important to contact the medical team.

There is some practical advice that might be worth a try

- Carrot soup (Moro's soup) helps to regulate bowel movements and diarrhoea. It can always be added to other foods or eaten alone. Recipes can be found online.
- Rice porridge (such as baby rice) or therapeutic foods can be considered.
- The combination of medications should be reassessed.
- Children and adults not in need of tube feeding could try modifying their diet a little.
- If diarrhoea only occurs on weekdays before school or work, there may be a reason that can only be resolved through discussion or psychological support.

9 Hormones (endocrinology)

A metabolic disease such as nephropathic cystinosis always affects the hormone balance. The effects on the thyroid gland, pancreas, and gonads (testicles and ovaries) are discussed here. Growth hormone is discussed in the chapter 'Bones and muscles'.

9.1. Thyroid gland

Thyroid dysfunction can occur in patients with cystinosis. Treatment with cysteamine can delay or even prevent hypothyroidism (underactive thyroid gland).

Here's what the guidelines say:

We recommend at least annual screening of TSH (thyroid stimulating hormone) and fT4 (thyroxine) in patients with nephropathic cystinosis. In the event of abnormal findings, consultation with an endocrinologist is recommended.

After starting treatment, close monitoring over 4 to 12 weeks is initially important in order to adjust the therapy, where required. Under stable hormonal conditions, monitoring should take place every 6 to 12 months.

Patients with cystinosis are evaluated and treated similarly to other individuals with thyroid disorders.

9.2. Pancreas

In patients with nephropathic cystinosis, the pancreas may also be affected. Cysteamine therapy does not prevent the development of diabetes in all patients. Diabetes mellitus can occur in rare cases, even before a kidney transplant.

Regular testing is essential to recognise diabetes mellitus at an early stage. Patients who have undergone a transplant are also at risk of developing diabetes due to treatment with cortisone and other immunosuppressants (drugs that prevent rejection).

Here's what the guidelines say:

We recommend determining fasting blood glucose/haemoglobin A1c (HbA1c) at least once a year in patients with nephropathic cystinosis, depending on age and additional risk factors.

Remark: *In the event of abnormal findings, a joint follow-up examination with an endocrinologist is recommended. For children and adults with cystinosis, the same treatment algorithms and guidelines apply as for all others. Preventive measures for diabetes are carried out as for all people.*

9.3. Sex hormones

The sexual development of boys and girls with cystinosis is delayed in comparison to healthy children of the same age, even if they are well treated with cysteamine.

Girls enter puberty with a delay of around 1 to 2 years, which they go through like others. In boys, on the other hand, not only is puberty delayed, but cystinosis also causes men to be infertile. In addition, many male adolescents and young adults have testosterone deficiency.

Fertility in young men

For young male adults who have almost completed puberty, it is possible to have their sperm tested for fertility. This should not be done too late, as the quality of the sperm decreases. If there is a potential desire to have children later on, it is possible to have fertile sperm (mainly precursor sperm cells) frozen in liquid nitrogen in order to possibly father a child through in vitro fertilisation at a later date.

Here's what the guidelines say:

We recommend offering fertility screening to young men with nephropathic cystinosis as soon as the patient has reached puberty and is willing and able to provide a sperm sample for analysis.

We recommend considering the possibility of cryopreserving sperm or surgically harvesting testicular sperm before starting testosterone replacement. Young men should always be made aware of this option before starting testosterone treatment, as it can also impair sperm production.

Testosterone

There are still no precise studies on the effects of testosterone deficiency in patients with cystinosis. Effects are known from studies with other patients with hypogonadism (hypofunction or decreased function of the testicles). It is likely that men with cystinosis have the same problems. This means that testosterone replacement therapy may improve anaemia and increase bone mineral density. Testosterone replacement can also improve mood and reduce depressive symptoms. In addition, sexual activity, sexual desire, and erectile function are likely to increase.

The expected time to improvement of symptoms following testosterone replacement therapy depends on the duration of pre-existing hypogonadism and the organ system. The pros and cons of testosterone replacement therapy should be considered and discussed with an endocrinologist independently of cystinosis.

Here's what the guidelines say:

We recommend testosterone replacement therapy for hypogonadal postpubertal or adult male patients with nephropathic cystinosis.

Remark: *Hypergonadotropic hypogonadism should be evidenced by low serum testosterone levels on repetitive measurements during morning hours, in the presence of elevated LH serum levels.*

9.4. Pregnancy and childbirth

There are now a number of women living with nephropathic cystinosis who have given birth to a healthy child. The problem with this pregnancy is not so much the cystinosis, but the (possibly advanced) kidney disease or a previous transplant. Information and guidelines are available from specialist societies and patient organisations for people with kidney disease (see Appendix).

Pregnancy is a risk and always an individual decision for the woman with cystinosis who wishes to have a child. With the potential father she should have the advice of experts in nephrology, gynaecology, paediatrics, and genetics. While we will not go into detail here, it is important to note that a woman who is planning to become pregnant should talk to her nephrologist about all her medications to discuss what may need to be adjusted both before and during pregnancy.

The patient experts recommend that a young woman should have a gynaecological consultation after puberty, regardless of whether she wants to have children. The topic of contraception should also be discussed.

Here's what the guidelines say:

We recommend an overall risk assessment for women with cystinosis and CKD (Chronic Kidney Disease) who are planning a pregnancy.

Remarks:

- *In addition to the factors associated with CKD, Fanconi syndrome and renal transplantation, these patients need a careful assessment of cardiorespiratory function, thyroid and glycaemic control and assessment for non-cirrhotic portal hypertension prior to pregnancy. They also require a comprehensive, holistic review in a pre-pregnancy counselling centre.*
- *Care should be based on the current recommendations for CKD patients according to the stage of CKD.*

Cysteamine during pregnancy and breastfeeding

Although there is limited clinical experience of pregnancy in women with cystinosis, the available recommendations for the use of cysteamine are clear. Women should stop taking oral cysteamine as soon as they know they are pregnant and for the entire duration of the pregnancy. However, cysteamine eye drops can continue to be used.

Here's what the guidelines say:

We recommend that women with cystinosis do not take cysteamine during pregnancy.

Remarks:

- *Cysteamine should only be discontinued when pregnancy is confirmed, not before.*
- *Cysteamine eye drops should not be discontinued.*

There are no data on worsening of the disease as a result of discontinuation of systemic cysteamine during pregnancy.

Cysteamine is the specific treatment for cystinosis and has been shown to have beneficial long-term effects on kidney disease and other complications and mortality, but it is recommended that it be stopped during pregnancy because of possible damage to the foetus. Eye drops should not be discontinued as their effect on the whole body appears to be negligible. There is no warning of harm to the foetus from the use of cysteamine eye drops during pregnancy.

After the baby is born, the mother should resume oral cysteamine therapy. This should start with a lower dose and then be increased slowly. The side effects of increasing the dose too quickly are even more common in adults than in children.

A woman with cystinosis who plans to breastfeed her child should be advised that the small amount of cysteamine that may be passed into the breast milk is unlikely to harm the baby.

Here's what the guidelines say:

We recommend resuming cysteamine as soon as possible after labour.

We suggest taking cysteamine at normal doses during breastfeeding.

10 Neurology

10.1. From preschool to school, college, and a profession

Children with cystinosis may have visual-motor and visual-spatial deficits. This means that spatial vision or eye-hand coordination is impaired. This can lead to difficulties in preschool (e.g. when drawing: a stick figure does not have its arms and legs on its body, but next to it), at school (e.g. geometry), or when playing sport (e.g. catching a ball or walking on a straight line). At school, these children sometimes need more time for tests or more time to answer in class.

All of this can reduce their self-esteem. Some young people also find it difficult to make their own decisions (executive functions). Early intervention could reduce the extent of learning difficulties and improve psychosocial difficulties in the long term. Therefore, appropriate tests should ideally be carried out before starting school and regularly thereafter.

Here's what the guidelines say:

We recommend early evaluation for possible cognitive, educational and psychosocial problems and, if present, timely intervention.

Behavioural, cognitive and coordination problems as well as balance problems should preferably be treated from the age of 3 by paediatric neurologists with training in developmental neurology or qualified occupational therapists.

We recommend an appointment with an appropriate specialist (such as occupational therapist or psychosocial specialist) as a preventive measure as early as appropriate and if fine motor, visual motor or visual spatial deficits are identified, then intervention should be recommended to reduce those deficits and to provide education and training for parents.

Preschool and school

Good co-operation with kindergarten/pre-school and school is important. In individual cases, it has been shown that better performance at school can be achieved by changing the learning conditions and the setting of tests.

The patient experts have compiled a comprehensive list of recommendations for the start of a new phase of life. It is recommended to order relevant information material for educators and teachers from the national patient organisations or download it from their website.

Here are some key topics that should be addressed with the new kindergarten, preschool, or school before starting. The child or adolescent should be involved in this discussion in an age-appropriate way.

- Children with cystinosis are often underestimated in what they can do due to their smaller size.
- They can attend kindergarten/pre-school and school according to their age.
- Free access to fluids and always being allowed to go to the toilet (even during lessons) is vital.
- Toilet training is a topic to talk about in kindergarten.
- Eating habits/feeding tube and medication are issues.
- Any limitations that the child may have should be mentioned but not overemphasised, e.g. spatial vision (e.g. when painting) and physical weakness (can the child open all doors in the building?).
- With older children, the smell of cysteamine could also be an issue.

- People living with cystinosis are very sensitive to light. Some children might need sunglasses in the classroom on winter days because the electric light is too bright.
- Who talks to classmates?
- Who informs the other teachers?
- What kind of bullying strategy is in place at school?
- Is there any need or desire for an information event about cystinosis for parents and pupils?
- After the first few weeks, a meeting should be arranged with the class teacher to address any problems. Is a discussion about compensation for disadvantages necessary (e.g. longer time for class work, less homework)?
- In some countries, there is special support for students with disabilities or medical needs.
- At some stages, home schooling or lessons via official internet platforms could perhaps also be considered. However, this is only recommended for absolute exceptions.
- Important note: Who can be contacted in the event of an emergency at nursery or school? What is an emergency?
- Socio-educational or socio-psychological support should be sought if overwhelming difficulties arise.

Apprenticeship/training on the job

For adolescents with cystinosis about to start apprenticeship or studies, young adults have given some advice.

- People with cystinosis can take up any profession they wish. Everyone can decide for themselves what they feel comfortable with, depending on their aptitude, strength, and resilience.
- There is hardly any occupational group in which people with cystinosis do not already work or have been working.

Applying for an apprenticeship or a job:

- All potential topics of discussion should be reviewed with a trusted person prior to an important interview.
- A counselling session with an employment agency/career consultant can be helpful.
- Disclosing a chronic illness during an interview is not mandatory, but it should be considered if the interview is successful, or an employment contract needs to be signed.
- Internships, voluntary work, special additional training, and similar experiences should be included in the CV, along with any relevant confirmations or letters of recommendation.
- The advantages of hiring a person with medical needs should be highlighted, such as the possibility in Germany for the labor office to cover part of the salary under certain conditions.
- The employer's policy regarding absences for medical appointments should be clarified, including whether flexibility is offered, whether missed hours must be made up at a later

time, and, if so, under what conditions. Additionally, it is important to determine whether an official disability status influences the applicable policy.

Applying for university

In principle, this is no difference to people without a chronic illness.

- Application documents should be read carefully and filled out accurately.
- For any questions, it is advisable to seek guidance from the university support services.
- All supporting documents should be included (such as a medical certificate, if required).

Once you are accepted as a student:

- Contacting the disability support services at the university may be helpful, as they can offer accommodations such as flexibility with exam dates in case of illness or extended time for exams if writing quickly or for long periods is difficult.
- Completing exams on a computer may also be an option.

10.2. Further neurologic symptoms

It is known that some people with cystinosis can show damage to the brain tissue (cerebral atrophy) and calcifications in the brain. However, these changes do not necessarily show themselves in clinical findings and symptoms.

Symptoms may include unexplained headaches, dizziness, swelling of the optic nerve and increased intracranial pressure. A magnetic imaging resonance (MRI) scan can be performed to diagnose these symptoms, but is not recommended as a preventative measure in the absence of clinical symptoms.

Here's what the guidelines say:

We do not recommend an early MRI in patients with cystinosis in the absence of clinical neurological symptoms.

We do recommend early sensorimotor testing as there are interventions available that can help the child with learning and socialising if problems are identified.

Idiopathic intracranial hypertension (pseudotumor cerebri)

Idiopathic intracranial hypertension (formerly called pseudotumor cerebri) may occur in some patients. This comes with a relatively high accumulation of fluid in the brain that presses on the optic nerve and other areas. Severe headaches and a swollen optic nerve can be signs of this. The disorder is not always recognised in a cranial magnetic resonance imaging (cMRI)

scan, so further examinations by an ophthalmologist (specialised eye doctor) and lumbar puncture to measure intracranial pressure are often necessary. Sometimes idiopathic intracranial hypertension is first diagnosed by them because they see the swollen optic nerve in a regular exam. It is not fully understood where this comes from, but it certainly has to be treated accordingly.

11 Eyes

Cystinosis leads to the formation of crystals on the surface of the eye (cornea). The crystals can be detected with a slit lamp examination by an ophthalmologist. However, the first crystals do not form immediately after birth, but are often only detectable after the first year of life or later. Crystals on the surface of the eye lead to high sensitivity to light (photophobia).

Here's what the guidelines say:

We recommend patients with cystinosis be treated with a combination of systemic cysteamine and cysteamine eye drops.

Remarks:

- *We do not recommend favouring one formulation of cysteamine eye drops over another. The formulation should be selected based on availability and tolerability by the patient.*
- *Recommended topical treatment frequency depends on the respective pharmaceutical formulation.*

As the cornea has no blood vessels, cysteamine taken by mouth and circulated in the blood system cannot reach the cornea. Therefore, to reduce crystals on the surface of the eye, topical cysteamine, in the form of eye drops or eye gel, must be used.

There is no universal answer to the question of when to start cysteamine eye drops. Initiation of topical therapy can be delayed until the family has become accustomed to the many demands of the systemic treatment routine. The optimal time to start cysteamine therapy for the eyes is different for each patient and should always be determined in consultation with the treating eye specialist.

Later, there may be further damage to the eye that cannot be treated with eye drops. Damage to the retina and the posterior layers of the eye can only be prevented by taking oral systemic cysteamine continuously (capsule or liquid form) from an early stage.

In adults diagnosed with the ocular form of cystinosis which only affects the eyes, treatment with cysteamine eye drops should begin immediately.

There are different variants of the eye drops, but no differences in effectiveness have been found. This means that, in general, all cysteamine eye drops are equally effective when used correctly.

These formats of eye drops are available:

- Liquid form (trade name in 2024: Cystaran®): These eye drops must be applied every hour if possible (except at bedtime).
- Gel-like form (trade name in 2024: Cystadrops®): These drops adhere better to the cornea, therefore they only need to be taken four to six times per day.

Both products contain benzalkonium chloride as a preservative, which can lead to side effects in some cases.

- In some countries, pharmacies produce cysteamine eye drops (from mercaptamine chloride). These drops must be applied every hour if possible (except at bedtime) or at least 10 times per day. Pharmacies specialised in the production of these drops can be found via recommendation from clinics or patient organisations.

Cystaran® and Cystadrops® are not available in all countries so patients may not have the option of deciding which to choose. In some countries, only eye drops produced in pharmacies are available.

The tolerability of eye drops is different for each patient. Some patients prefer the more liquid form of the eye drops, others the more viscous form. If a burning sensation occurs when administering eye drops, the cause should always be clarified with the ophthalmologist. In many cases, the cystine crystals on the cornea in conjunction with the eye drops cause severe itching and burning. This improves when the crystals are reduced. To reduce the burning, guidelines suggest applying 1 or 2 eye drops for dry eyes several minutes before administering the cysteamine eye drops. Only a few people actually develop an allergy to cysteamine or the additives in the eye drops.

The liquid form of the eye drops is best used every waking hour, although for some patients this can be an almost impossible task in everyday life. Some doctors recommend using eye drops several times in succession at intervals of around 15 to 20 minutes in the morning or evening. The use of these eye drops can then be forgotten about for a few hours. Using eye drops too frequently is not considered to be harmful.

It can be a challenge to administer cysteamine eye drops to small children. It is important to start slowly and approach the task with as little conflict as possible. One dose per day without any stress or struggle should be the first goal. Once this goal has been achieved, it then makes sense to slowly increase the number of doses to the individual target dose.

One recommended way of administering eye drops without stress at the start of treatment is for the child to lie on their back as relaxed as possible, ask them to close their eyes, and then

drop the eye drops onto the closed eye close to the nose. The eye is then gently opened by pulling down the lower eyelid (See more tips at the end of the chapter).

For adolescents and adults, it is good to know that hard contact lenses can be worn when using cysteamine eye drops. A precise fitting by an optician and possibly trying out different products is necessary. Soft contact lenses have to be taken off before applying cysteamine eye drops because these lenses react with benzalkonium chloride. Soft lenses can be put back into the eyes 15 minutes after applying the drops (see individual product leaflets for more information).

In addition to the formation of crystals, patients with cystinosis may, in rare cases, experience other eye-related complications. Increased intracranial pressure (idiopathic intracranial hypertension, also known as pseudotumor cerebri) causes chronic headaches and visual disturbances such as blurred vision, double vision, and visual field restrictions. Damage to the optic nerve can lead to anything from slight restrictions in visual sharpness and in the visual field to complete restriction of the visual field or even blindness. If patients with cystinosis experience the symptoms described above, they should seek medical help by a specialised ophthalmologist immediately (see also 'Neurology').

In addition to examination of the eyes using a slit lamp, the guidelines also recommend the use of imaging procedures depending on availability. Once the administration of eye drops has been successfully established on a permanent basis and there are no unusual symptoms, the eyes should be examined by a specialist at least once per year.

Some practical advice from patient experts

- It is important to wear sunglasses, a sun hat, or a cap to protect the eyes on sunny days. A wide brim on a hat or cap is sufficient for children.
- Some children cannot tolerate electric lights in the morning. A dimmer connected to the light in the room can help. Some children might even need sunglasses in the classroom on winter days because the electric light appears too bright.
- Always apply eye drops at fixed times to avoid them being forgotten.
- To integrate eye drops into the daily routine, you can combine the administration with certain activities, e.g. brushing your teeth (once before and once after).
- To help avoid the burning sensation, use ordinary (saline) eye drops for dry eyes before or 10 minutes after applying cysteamine eye drops.
- Eye drops made by a local pharmacist should be used according to the pharmacy during the day (cool or at room-temperature); industry-made eye drops, which contain preservatives, are recommended for longer journeys or when travelling.
- For adults, special sunglasses with the darkest possible rim filter are recommended. Caution: The colour should not be darker than is permitted when driving a vehicle.

These tips may help when administering eye drops

- Children may blink and rub their eyes after treatment. It may be better to let them do that until they get used to the drops and then slowly try to distract them from doing this (such as immediately starting to play with them, so they have to use their hands for something else).
- If the child gets hold of a toy or even a mobile phone, they are less likely to struggle with their hands and will not wipe away the eye drops immediately. Use of a mobile phone may provide the bonus of allowing the child to look at something briefly (e.g. photos or a video), keeping their eyes open for treatment.
- As children get older, it can be explained to them that it is better not to blink straight away or rub their eyes after the eye drops have been used. Some parents have shown their children videos of administering eye drops which can help them to understand the process.
- The child should be taught to administer the eye drops themselves as soon as possible. However, the age at which a child is ready and willing to do this will vary. Even if it does not really work from the first few days, let them try alone as this will increase their independence and the whole process may start to feel less invasive.

12 Bones and muscles

Cystinosis metabolic bone disease (CMBD)

Cystinosis can cause problems with bones and muscles. One common symptom prior to diagnosis in children aged 6 months and upwards is rickets due to the loss of phosphorous and bicarbonate from the kidneys (Fanconi syndrome). Children can present with bone pain and be slow to crawl or walk. Growth might not be as expected for their age, and more frequent bone fractures, pain in the legs, ankles, knees, or feet, along with flat feet, knock-knees, or scoliosis can also occur.

In adolescents or adults, problems with the muscles in the throat can affect swallowing, sometimes speech, and even breathing in severe cases. Muscle wasting and bone issues are typically first noticed in the hands. For example, some individuals can find it difficult to open water bottles and jars. Consistent support and training exercises from the physiotherapy and/or occupational therapy teams can help with this.

Bone problems can be prevented or slowed down by treatment with various nutritional supplements. The right combination of electrolytes, particularly phosphate and calcium, is important here. A well-adjusted supply of vitamin D, and possibly carnitine, will also support bone and muscle development and prevent rickets.

Here's what the guidelines say:

We recommend age-appropriate treatment of metabolic bone disease in cystinosis, including correction of mineral metabolism, optimisation of physical activity and/or physiotherapy, orthopaedic treatment and growth hormone treatment if indicated.

Remarks:

- *Therapeutic decisions should be made on the basis of disease progression and not on the basis of a single laboratory value, taking into account all available CMBD assessments.*
- *Initiate interventions aiming to prevent/decrease bone pain, leg deformities, and muscular weakness. Include daily physical activity, the use of physiotherapy and occupational therapy, if indicated.*

Growth hormone

- The use of recombinant growth hormone (rhGH) therapy may be appropriate for children with nephropathic cystinosis who experience persistent growth failure, defined as a height below the third percentile for age and sex and a height velocity below the twenty-fifth percentile. This should be considered if other treatable causes of growth failure, such as malnutrition, acidosis, and hypothyroidism, have been addressed and the child still has growth potential.
- rhGH therapy may also be considered one year after kidney transplantation in children with persistent growth failure, defined as a height below the third percentile for age and sex and a height velocity below the twenty-fifth percentile. This is particularly relevant if spontaneous catch-up growth does not occur and steroid-free immunosuppression is not feasible.

Orthopaedic involvement

- Initiate stage-appropriate therapy for children with flat feet, including sensorimotor insoles and, if necessary, surgery, as long as the deformity is flexible.
- Perform guided growth techniques at least 2–3 years before skeletal maturity (epiphyseal closure).
- Initiate stage-appropriate therapy for scoliosis, including physiotherapy, brace, and surgery, if necessary.

In order to monitor bone and muscle health and depending on the type of health service in the country, the following specialities should be accessed: an experienced orthopaedic specialist, a metabolic outpatient clinic, and a nutrition specialist or dietician at regular intervals for assessment and advice. Blood levels of electrolytes, vitamin D, and phosphate, and possibly also carnitine, should be checked regularly so that treatment can be adjusted, where necessary. Diet also has a major influence on electrolytes. Adjusting the diet or modifying the intake schedule may allow for a reduction in medication dosage.

For patients, physical activity is an important factor that can be modified to reduce bone and muscle problems. Physiotherapy, and later occupational therapy, is recommended in order to learn exercises that prevent muscle atrophy and its associated problems.

Here's what the guidelines say:

We do not suggest physiotherapy for prevention prior to any muscular or motor developmental delay.

We suggest early physiotherapy in the presence of muscular weakness or motor development delay.

Remarks:

- *We recommend that all patients are informed about their current muscle status.*
- *All patients, even the youngest, should be encouraged to participate actively in physical exercise.*

12.1. Orthopaedic involvement

Children should be actively encouraged to engage in all normal childhood physical activities where they will have the opportunity to use their muscles on a regular basis. There are no restrictions on what a child with cystinosis can do physically, unless they are told otherwise by their doctor. Foot deformities and knock-knees are very common and occur in most children, even if they undertake regular physical activity.

Hands

Muscle atrophy and bone deformities in the hands are particularly common in adults, and less frequently in children. Some of those affected have difficulty writing by hand and/or can no longer open water bottles. The muscles atrophy and the hands slowly stiffen if they are not used regularly. Consistent training can help with this. Exercises can be learnt with support from physiotherapy or occupational therapy – the therapists should ideally have an additional qualification in 'hand rehabilitation' or 'hand therapy'.

Feet

Early consultation with an orthopedic specialist is important, even if young children are not at the point of needing insoles or orthotics. For children with very unstable or flat feet, sensorimotor insoles can offer excellent support and stability. If physiotherapy is recommended, it can be beneficial to practice the exercises together at home to reinforce progress and build strength. Insoles and orthotics can also be highly beneficial for adults. Regular assessments and a tailored approach can help ensure that the right solutions are implemented for both children and adults.

Legs

Insoles can help to relieve pain in the knees and legs in children and adults. If knock-knees are severe in children, a guided growth technique may be recommended by an orthopaedic specialist. This common method involves placing a plate (8-plate) over the growth plate on the inner side of the knee(s) in a minor operation. As the child grows, the plate helps straighten the knee and in most patients the plate can be removed at a later date. This approach can be very effective at correcting knock-knees, but success requires its use before growth is complete and the growth plates have closed.

Scoliosis

Some adolescents with cystinosis (around 30–50%) develop a slight curvature in the back, possibly due to poor muscle development along with weak connective tissue. Scoliosis is a painful condition which requires targeted physiotherapy. Exercises must also be done at home to prevent worsening. Further treatment is often not necessary.

To prevent further curvature, some children and adolescents may have to wear a corset. The effect is similar to that of a brace. The deformity is largely straightened by applying pressure and tension. In most cases, this therapeutic approach avoids the need for an operation to straighten the spine.

This is what affected patients report

- A corset is very uncomfortable, especially at the beginning. Movement is more or less restricted, but the patient will eventually get used to it.
- T-shirts, tops, or waistcoats can be worn underneath a corset to reduce discomfort and prevent pinching. Care should be taken to ensure there are no fabric folds under the corset when dressing. Trousers with a wide waistband are recommended for added comfort.
- How long the corset needs to be worn each day varies from patient to patient. For some, 12 hours a day will be sufficient, while others also wear it at night. The corset is taken off during sport or physiotherapy.
- Physiotherapy is an important addition to the management of scoliosis.
- It is easy to see who is wearing a corset, but it is not always easy for young people to put up with silly comments about it from others.
- As spinal surgery is the only alternative to wearing a corset, young people typically endeavour to wear their corset consistently.

12.2. Which sport is the right one?

Many children and adolescents enjoy doing sport. The easiest way to encourage regular activity is to take children hiking, let them ride pedal scooters and bicycles from an early age, climb trees and climbing frames, and run and jump. There is no reason to be particularly careful with children with cystinosis – they can do all kinds of sports as long as they feel comfortable.

It is a good idea to initially introduce children with cystinosis to sports where there is no pressure to perform and where training levels can be easily measured.

Regular exercise is also very important for adult patients with cystinosis, although it can be difficult for patients with cystinosis to find a sport that they enjoy. Some individuals enjoy group activities because it motivates them to keep up with others, while others have had bad experiences in sports clubs because they do not feel welcome due to their low fitness levels.

For this reason, it is more important for patients with cystinosis to be physically active in the first place than to look for the best sport to improve muscle function. Only those individuals who enjoy an activity will do it regularly and continue this over a long period of time.

Tips from the patient experts

- Parent-child gymnastics classes are a good place to start.
- Sports club/groups which are attended by other children from kindergarten/school will motivate attendance and support regular activity.
- Ballet, dancing, route climbing/bouldering, fencing, martial arts, football, horse riding, tennis, badminton, hiking, swimming, cycling, and skiing are all sports that are practised and recommended by patients with cystinosis. The list can be expanded at any time according to patients' preferences.
- Children and young people who tire rapidly could also try a sports group for disabled and non-disabled children.
- Regular fitness training with equipment (three times per week) can lead to good muscle strength.
- Rehabilitation sports classes are a good alternative for adults with cystinosis who do not feel really fit or athletic.
- Here is a personal statement from a patient: "When it comes to swimming and team sports, it is important to look for clubs where there is no pressure to perform. I qualified as a lifeguard and now give swimming lessons to children. I played floorball at a team, which doesn't take part in any leagues, and the players were aged between 14 and 70."
- In addition to sports, other activities and hobbies might help to support hand strength and dexterity – examples include playing a musical instrument, crafts (e.g. knitting, painting, clay modelling, baking), and even playing video games.

School sports

Experiences with school sports vary greatly. In any case, it is good to stay in communication with the teachers and point out the problems with cystinosis (regular drinking and toilet breaks required, lack of energy and extreme tiredness in child). If the demands of school sports are too high, a grade exemption is one way to ensure physical activity in school sports without the pressure of grades.

13 Transition

In recent years we have learnt that transition from paediatric medical care to adult care is extremely important for the future of young adults living with cystinosis. In some countries, hospitals have set up long-term transition programmes (from the age of 12) to guide these patients towards becoming independent and responsible individuals who are able to discuss their health issues with doctors and know how to integrate health needs (ordering prescriptions, making hospital appointments) into their daily life.

In parallel to this programme, parents also need to be supported to adjust to the new situation. Responsibility for patient care must be transferred in a stepwise manner to the young adult.

Here's what the guidelines say:

We recommend building transition programs for adolescents with rare multi-organ diseases such as cystinosis.

In particular, workshops, joint visits, extended or multidisciplinary appointments, promotion of health literacy, appointment arrangement services, screening for psychological stress and abnormalities as well as the use of technical elements (websites, apps, texting) have shown beneficial effect.

Special attention must be paid to the psychosocial wellbeing of the young adult. The desire to build a life of their own and deal with a chronic disease is a challenge, which is often overwhelming. Non-adherence to treatment and depressed feelings can occur in some individuals.

Here's what the guidelines say:

We recommend establishing a psychosocial needs assessment and needs-based psychosocial support for cystinosis patients, independent of age, and (in children with cystinosis) for their caregivers and siblings to enhance the care situation, participation and mental health of affected patients and families.

There is still more robust advice that the patient expert group has to give for families and adolescents.

Of course, it would be best if there was no need for a harsh transition for adolescents from the paediatric clinic to one for adults. This would require a multidisciplinary team that also includes doctors for adults. Unfortunately, this is not possible at most clinics. In the worst-case scenario, the patients in the new clinic have to educate the doctors about their illness and even share their own knowledge.

It is good to involve children and adolescents in clinic discussions at an early stage, letting them ask their questions independently and have them answer questions from the practitioners. This may not always work immediately, but parents should only intervene carefully if they realise that the conversation is going in the wrong direction. Good doctors usually notice this and redirect the conversation.

To prepare for the actual transition, it can help to compile the medical history of the patient, via input from the caregiver and adolescent. We recommend creating a folder with all the names and phone numbers of practitioners, pharmacies, and non-clinical therapists, for easy reference.

The following advice comes from parents and young adult patient experts. It may not meet everyone's experiences, but it is a good start to think about transition:

- Even young children should always be taken to the doctor's appointment. They will not always understand everything, but they will learn to ask questions themselves by imitating their parents.
- Parents can explain difficult topics to children after the consultation if the doctors do not do this themselves.
- From the age of around 12 years, young people can have the conversation with the doctor themselves. The parents should be present, but they should listen and ask their own questions later.
- From this age, parents can also plan future visits to the doctor together with their child, i.e. consider what needs to be taken along, which medication requires a prescription, and what questions have arisen since the last visit.
- If there is medical 'homework' (e.g. writing down how much fluid intake each day), young teenagers can also do this on their own.
- Important note: Adolescents and even children can ask about their medication during the consultation. Some individuals may want to switch from liquid medication to tablets or change certain set treatment times – a certain amount of say should always be allowed. However, this should not mean that everything is always possible!
- Medication can be prepared together and, eventually, young individuals will be able to do this on their own. A good motivation is that only those who know what medication to take and at what time can travel without their parents.
- Young people can also order refills of the medication themselves if they so wish.
- Important note: A child or a young person who does not yet feel able to fulfil these tasks should not have to do something just because their parents do not have the time any more. In this case, other ways to manage this effectively have to be found.
- Many young people travel alone for the first time when they are still at school, for example to a youth camp or to visit relatives. These are good opportunities for them to prove to themselves (and their parents) that they can cope on their own in a safe place. Medication can be taken along already prepared for use each day and if a dose is missed, no serious harm will be caused. Experience shows that young people tend to remember their medication better away from home than at home.

- Children and adolescents who know that their parents trust them even if something goes wrong become independent more quickly and have better self-confidence.
- Before the actual transition to the adult clinic, the pediatric team should be asked for recommendations for a new clinic. Any easier ways to share information between care teams is always desirable.
- For those first few visits to the new clinic, parents should accompany the patient. Gradually, young adults will be able to look after themselves. However, this does not preclude the need for parents to be involved in special situations (start of dialysis, transplantation, etc).
- If co-operation with new doctors is difficult or does not seem possible, it may be helpful to have a discussion moderated by a member of the social services team.
- Young adults or their parents should seek psychological or psychosocial help if this period of transition becomes too difficult for them.

14 Integrated care

Nephropathic cystinosis is a very rare and complex multi-organ disease. This means that an increasing number of different organs are affected as the disease progresses, presenting treating physicians with a variety of diagnostic and therapeutic challenges. After diagnosis in childhood, most patients are initially treated by a paediatric nephrologist, as the kidneys are the first organ to be affected. For adult patients too, a nephrologist will typically be responsible for the entire treatment.

The respective clinical expert for other affected organs must be included in the treatment pathway. Due to the rarity and complexity of the disease, the organs that are affected in addition to the kidneys are not always known to treating nephrologists and may not be adequately taken into account during diagnosis and treatment. Since treatment with cysteamine has only been available since the 1980s, patients in the 2020s belong to the first adult generation. This means that there is still a lack of empirical (research-based) knowledge, particularly for the treatment of adult patients.

Patient experts know that integrated care within a centre specialised for cystinosis makes it easier for patients to organise their visits. In addition, the exchange of expert knowledge for this disease, whose long-term course remains unclear, and immediate consultation within the multidisciplinary team is important. The transfer of expertise is urgently needed for long-term healthcare.

In addition to multidisciplinary clinical care, other factors must be taken into account:

- Age-specific aspects
 - In the case of children, for example, parents or carers must be involved as responsible individuals.
 - The organisation of healthcare differs between children and adults.

- Adolescence is considered to be a difficult phase for patients with cystinosis, for example, in terms of acceptance of and adherence to therapy.
- Patients with juvenile cystinosis must be examined by experts according to their clinical symptoms.
- Psychological factors play a particularly important role during and after the transition of young people from paediatric to adult care.
- As an excessive number of follow-up visits can become a burden, several appointments with different specialists should be arranged on the same day, where possible.
- A case manager for patients can provide an increased level of assistance and support, particularly when transitioning from paediatric to adult services.

The guidelines list the specialists and special examinations that are important for patients with cystinosis during the course of their disease as follows. Depending on the clinic routines in different countries the number of visits may differ. Therefore, the numbers in brackets are suggestions from the patient expert group.

On diagnosis (Infantile nephropathic cystinosis is usually diagnosed at 6–24 months of age)

Paediatric nephrology with accompanying nutritional advice
 Eye care (from 24 months of age)
 Speech therapy for eating disorders
 Psychosocial support for the family, as needed

Infant (from 24 months–6 years)

Paediatric nephrology (every 2–3 months) with accompanying nutritional advice
 Endocrinology (in case of abnormalities in growth and/or thyroid parameters as required, otherwise once per year)
 Dietician (at least once per year)
 Neurology (examination at pre-school age, then once per year as required)
 Speech therapy (at least once per year)
 Physiotherapy (at least once per year)
 Orthopaedics (at least once per year)
 Occupational therapy (at least once per year)
 Eye care (once per year)
 Psychosocial support for the family as needed

Children and teenagers (6–14 years)

Paediatric nephrology (every 2–3 months depending on kidney function) with accompanying nutritional advice

Endocrinology (in case of abnormalities in growth and/or thyroid parameters as required, otherwise once per year)

Neurology (at least once per year)

Speech therapy in case of voice disorder, as required (at least once per year)

Physiotherapy (at least once per year)

Orthopaedics (at least once per year)

Occupational therapy (at least once per year)

Eye care (once per year)

Pneumology (once per year)

Ultrasonography of upper abdomen (once per year)

Psychosocial support for family and patient, as needed

Adolescents (aged 14 years and older) and adult patients

Paediatric nephrology (every 2–3 months depending on kidney function) with accompanying nutritional advice

Endocrinology (in the event of abnormalities in growth and/or thyroid parameters, endocrine/exocrine pancreatic function, hypogonadotropic hypogonadism as required, otherwise once per year)

Clarification of fertility in boys and sperm storage if necessary, with monitoring as required

Neurology (at least once per year)

Speech therapy in case of voice disorder, as required (at least once per year)

Physiotherapy (at least once per year)

Orthopaedics (at least once per year)

Occupational therapy (at least once per year)

Eye care (once per year)

Pneumology (once per year)

Cardiology and vascular medicine (once per year)

Ultrasonography: upper abdomen (once per year)

Gynaecology: education about pregnancy and contraception

Psychosocial support for the family and the patient, as needed

Coordination of the transition between the paediatric clinic and the clinic for adults.

It might be helpful involving a local pharmacy or a pharmacist at the clinic in the treatment pathway.

15 Appendix

Conflict of Interest Management

All authors of this patient version also participated in the development of the medical S3-Guideline Cystinosis. All members of the guideline group disclosed their potential conflicts of interest in accordance with the AWMF methodology. These conflicts were evaluated by a board and categorized as none, low, moderate, or high. A transparent procedure for managing these conflicts was implemented to ensure the independence and integrity of the guideline. A low conflict of interest resulted in the limitation of leadership roles or the appointment of a co-coordinator without conflicts. A moderate conflict of interest led to abstention from voting on the affected topic and exclusion from leadership roles. A high conflict of interest resulted in exclusion from discussions and voting. Further details on the conflicts of interest, as well as the conflicts of interest themselves, can be found in the associated guideline report (See: S3-Leitlinie Cystinose, AWMF-Register Nr. 166/006, <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/166-006>).

Medication survey

How to use this table? Take the folding box or leaflet of your medicine and look for the active ingredient mentioned. Now you can search for the drug in the table below to find out more about it. The table is not exhaustive and does not replace the mandatory advice of a doctor or pharmacist – it is simply intended to provide practical information.

Medication	Purpose	To note	Storage
Amlodipine	Expands the blood vessels and improves blood circulation. Treats high blood pressure	Avoid combination with pineapple, bitter orange, pomelo	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Atorvastatin	Lowers the cholesterol level	Avoid combination with pineapple, bitter orange and pomelo. If you experience muscle pain or bloody urine, please inform your doctor immediately. This can be taken in the morning.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)

Belatacept	Prevents the rejection of organ transplants	There are some interactions between belatacept and other medicines. To avoid problems, have your medication checked by a doctor or pharmacist.	Unopened vials: between 2° and 8°C (36°F and 44°F) (refrigerator) – do not freeze!
Bisoprolol	Treats high blood pressure and reduces the pulse	Avoid the combination of bisoprolol and sultanol/salbutamol/albuterol (asthma therapy). Ask your doctor or pharmacist whether the combination is necessary.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Calcium salts • gluconate • carbonate • lactate • oxide	Treats calcium deficiency	There should be an interval between taking calcium and phosphate: • Liquid calcium and liquid phosphate: 30 min • Liquid calcium and solid phosphate (capsules or tablets): calcium first, phosphate 30 min later • Liquid phosphate and solid calcium (capsules or tablets): phosphate first, calcium 30 min later • Solid calcium and solid phosphate: 2 hours in between. Calcium salts can be mixed with magnesium, sodium, and potassium salts if required (not with phosphate). Calcium oxide is very low absorbing – please ask your doctor about switching to another compound (lactate or gluconate).	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F). Shelf life of calcium salts after dissolving them in water: 24 h
Candesartan	Dilates the blood vessels and	Do not combine with ibuprofen, naproxen, or	Dark and dry (not in the bathroom)

	improves circulation. Treats high blood pressure	diclofenac without consulting your doctor or pharmacist.	between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
(Levo-) Carnitine	Treats carnitine deficiency	Administer the solution in equal doses throughout the day to avoid gastrointestinal problems. Dilution in water or juice is possible.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Chlorophyll	To reduce body odour	Pigment from green leaves. No evident data available, but may help with cysteamine odour. Ask your doctor or pharmacist (liver condition) before taking it.	
Clonidine	Treats high blood pressure	Avoid stopping oral intake to avoid fluctuations in blood pressure. Patients who wear contact lenses should use hyaluronic acid to moisten their eyes.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Corticosteroids • Prednisone • Prednisolone	Prevents the rejection of organ transplants	Corticosteroids have an activating effect, so take them in the morning if possible. Please never stop taking them abruptly or without authorisation to avoid rejection of the graft. Corticosteroids increase the breakdown of vitamin D, ask your doctor for a status determination.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Cyclosporine	Prevents the rejection of organ transplants	Avoid combination with pineapple, bitter orange, pomelo, or alcohol. There are different dosage forms (capsules vs tablets vs oral suspension; immediate release vs prolonged release)	

		– these formats are not interchangeable. To avoid administration errors, please check the medication schedule or ask your doctor or pharmacist for advice. Cyclosporine should be taken on an empty stomach with water. Do not change the method of administration to avoid fluctuations in blood levels. Please report any side effects to your doctor. Side effects may include diarrhoea, urinary tract infections, tremors, high blood pressure, headache, insomnia, and fever. There are some interactions between cyclosporine and other medications – to avoid problems, seek advice from your doctor or pharmacist. Avoid sunlight and wear UV protection.	
Cysteamine itartrate (oral) Cystagon® Procysbi®	Depletes cystine in the body	Avoid combination with pineapple, bitter orange, and pomelo. Cystagon® capsules: Eat something before intake with a large glass of water, milk, or juice. Administration every 6 hours. 'Shots' or refilled capsules are possible – specialised pharmacists can help in cooperation with doctors. Procysbi® capsules: If possible do not eat 1 hour before or 1 hour after taking Procysbi®. Take with apple juice or orange juice (no milk)	Cystagon® capsules: Dark and dry (wardrobe or cupboard). Dry powder: Dark and dry (wardrobe or cupboard). Cystagon®-water mixtures should be administered rapidly. Cystagon®-water mixtures can be frozen for 6 hours, but shake after thawing. Fresh production is preferable (empirical

		'Shots' are possible – pharmacists can help in cooperation with doctors	values, no stability data available).. Procysbi® capsules: Cold , Storage in the refrigerator. Procysbi® shots: Cold , Storage in the refrigerator
Cysteamine bitartrate (eye drops)	Removes cystine from cornea	Infants or small children: If eye drops are not accepted because of the dropping procedure – put the drops into the angle between eye and nose while the eye is closed. If the child opens the eyes, the drop will go into the eye. 10 min after applying drops, wipe the the closed eyes with a damp cotton pad to avoid odour. If the eyes are burning, hyaluronic acid can be used 3–4 min before and 10 min after applying the cysteamine eye drops. Eye drops <u>without</u> preservatives are possible – pharmacists can help in cooperation with doctors.	Eye drops <u>with</u> preservatives: Dark and dry (wardrobe or cupboard). Eye drops <u>without</u> preservatives: Freeze until use , Ask your pharmacy how to keep or transport an open bottle.
Cholecalciferol and other vitamin D compounds	Treats vitamin D deficiency	Take after a meal. Daily intake is better than weekly intake. Do not give fluid vitamin D through a g-tube as it sticks to the plastic.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Erythropoietin - Epoetin • alpha • beta	Helps blood formation (red blood cells)	Take care of iron status (i.e. ferritin, transferrin). Read the medical instructions or ask your doctor or pharmacist for advice on use.	Unopened vials: Between 2° and 8°C (36°F and 44°F) (refrigerator) – do not freeze!
Famotidine	Reduces stomach acid production	Less effective than omeprazole or pantoprazole. Ask your doctor or pharmacist	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and

		about short term treatment with proton-pump inhibitors.	25°C (68°F and 77°F)
Hydrochlorothiazide (HCT)	Treats high blood pressure, helps with acid excretion	Check electrolytes 2–4 weeks after initiation of HCT therapy. Do not combine with ibuprofen, naproxen, or diclofenac without consulting your doctor or pharmacist. HCT can influence some medical tests (e.g. hormone assays, corticosteroid tests). Please tell your medical specialist that you are using HCT. Please report all side effects which occur after initiating or increasing dose of HCT to your doctor. Side effects can include dryness of the mouth, thirst, weakness, lethargy, drowsiness, restlessness, confusion, muscle pains, or cramps (list not complete). Check your vitamin B₁ status during long-term treatment. Limit sunlight and wear UV protection.	
Iron salts • sulphate • fumarate • glycinate	Treats iron deficiency	Combination with vitamin C (fruits, vegetables) increases absorption. Evening intake can avoid stomach-gut-problems (obstipation).	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Laxatives • Macrogol • Bisacodyl	Treats obstipation	Laxatives are problematic because they affect the electrolyte balance. Please ask your doctor or pharmacist about alternatives such as • Magnesium citrate • Lactulose • Psyllium husks.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)

		(each should be checked individually) If laxatives are necessary, check electrolyte status on a regular basis.	
Lercanidipine	Expands the blood vessels and improves blood circulation. Treats high blood pressure	See Amlodipine	
Levothyroxine	Replaces thyroid hormones	The first pill of the day! Please take with water only, early in the morning. Wait 20 min before cysteamine or other medicines. Wait another 30 min before eating. Please do not split tablets because the resulting tablet halves do not contain the active ingredient in equal parts – please ask your doctor or pharmacist for a suitable dosage.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Magnesium salts • citrate • glycinate • oxide	Treats magnesium deficiency	Magnesium citrate: To avoid diarrhoea, dilute in water or juice and take step by step over the day. Magnesium oxide has a very low absorption – please ask your doctor for a change to another compound (-citrate or -glycinate). Magnesium salts can be mixed with calcium, sodium, and potassium salts to be drunk over the day, if necessary (not phosphate).	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F). Shelf life of calcium salts after dissolving in water: 24 h

Metoprolol	Treats high blood pressure, calms the pulse	See Bisoprolol	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Moxonidine	Treats high blood pressure	See Clonidine	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Mycophenolate (MPA)	Prevents the rejection of organ transplants	There are different forms (capsules vs tablets vs oral suspension; immediate release vs extended release) – these forms are not interchangeable. Sometimes you will have different forms at the same time – please check the medication plan or ask your doctor or pharmacist to avoid administration errors. MPA (CellCept®) is subject to the enterohepatic circulation – a recycling system in the intestine that absorbs some of the MPA from the gut. If you have diarrhoea for more than 24 h, please inform your doctor. Please wait between intake of calcium/magnesium salts and MPA: • Magnesium/calcium – solid formulation: Wait 2 h • Magnesium/Calcium – liquid formulation: Wait 1 h • Minerals: Wait 30 min. Limit sunlight and wear UV protection. Please report all side effects to your doctor. Side effects can be: diarrhoea, urinary tract infections, tremor, hypertension, headache,	

		insomnia, fever (list not complete). There are some interactions between MPA and other drugs. To avoid problems have your medication checked by a doctor or pharmacist.	
Omeprazole	Reduces stomach acid production	Can reduce nausea and vomiting during dose increases of cysteamine treatment. Check your vitamin B ₁₂ status during long-term treatment. Take on empty stomach in the morning or very late in the evening.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Pantoprazole	Reduces stomach acid production	See Omeprazole	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Phosphate salts • sodium • potassium	Treats phosphate deficiency	Between intake of phosphate and calcium you should wait: • Liquid calcium and liquid phosphate: 30 min in between • Liquid calcium and solid phosphate (capsules or tablets): First calcium, 30 min later phosphate • Liquid phosphate and solid calcium (capsules or tablets): First phosphate, 30 min later calcium • Solid calcium and solid phosphate: 2 hours in between each. Phosphate salts can be mixed with sodium and potassium salts, if necessary (not calcium and magnesium).	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)

Potassium salts - chloride - citrate	Treats potassium deficiency	Potassium chloride: To avoid nausea and vomiting, dilute in water or juice. Potassium salts can be mixed with calcium, sodium, and magnesium salts, if necessary. Use of potassium should be distributed throughout the day. Potassium citrate: Please wait 30 min between intake of potassium citrate and Procysbi®. You can dilute potassium salts in a bottle of water or juice to mask a taste.	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F). Shelf life of potassium salts after dissolving in water: 24 h
Pravastatin	Lowers cholesterol level	See Atorvastatin	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Rosuvastatin	Lowers cholesterol level	See Atorvastatin	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Simvastatin	Lowers cholesterol level	See Atorvastatin. Take in the evening (morning use not possible).	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)
Sodium salts - hydrogen carbonate - chloride - citrate	Treats sodium deficiency	Sodium hydrogen carbonate liquid ('baking soda')/sodium chloride: To avoid nausea and vomiting, dilute in water or juice. Sodium salts can be mixed with calcium, potassium, and magnesium salts, if necessary. Allow 30 min between sodium hydrogen carbonate and Procysbi® use.	Shelf life of sodium salts after dissolving in water: 24 h

Somatropin (growth hormone)	Treats growth deficiency	Due to delivery bottlenecks, it may be necessary to exchange preparations. Talk to your doctor or pharmacist about this – these products are comparable, but they are differently tolerated in some patients.	Unopened vials: Between 2° and 8°C (36°F and 44°F) (refrigerator) – do not freeze!
Tacrolimus	Prevents the rejection of organ transplants	Avoid combination with pineapple, bitter orange, pomelo, or alcohol. There are different dosage forms (capsules vs tablets vs oral suspension; immediate release vs extended release) – these forms are not interchangeable. Sometimes you will have different forms at the same time – please check the medication plan or ask your doctor or pharmacist to avoid administration errors. Tacrolimus should be taken on an empty stomach with water. Do not change the intake procedure to avoid blood level fluctuations. African-American patients, compared with Caucasian patients, may need to be titrated to higher tacrolimus doses to attain comparable trough concentrations – ask your doctor for advice. Please report all side effects to your doctor. Side effects can include diarrhoea, urinary tract infections, tremor, hypertension, headache, insomnia, and fever (list not complete). There are some interactions between tacrolimus and other drugs. To avoid problems, ask your	Dark and dry (not in the bathroom) between 20°C and 25°C (68°F and 77°F)

		doctor or pharmacist to check your medication.	

Over-the-counter (OTC) medications, herbs, and supplements

As the management of patients with nephropathic cystinosis can be complex and require the use of differing treatments, interactions with herbal and dietary supplements, along with OTC medications are possible.

Please inform your doctor about all non-prescription products you or your child are taking. Ask your pharmacist about potential interactions before using any herbal and dietary supplements, or OTC medications.

Medication	Use	Safety	Alternative (s)
Non-steroidal inflammatory (NSAIDs) anti-drugs - Ibuprofen - Diclofenac - Naproxen	Pain, fever	NSAIDs reduce the blood flow in the kidneys. They are generally not recommended in patients with kidney disease. Please ask your doctor or pharmacist before taking it. Short-term use is conceivable, although	Paracetamol metamizole (if available in your country)

		sufficient fluids should be consumed.	
Cough syrup	Flu, cold, cough	Avoid taking	Consult with your pharmacist about alternative medicines • Decongestant nasal spray (Xylometazoline) • Topical flu creams (essential oils) • Saline nasal spray • Paracetamol
Cough medicine • Dextromethorphan • Pentoxyverine	Cough (dry)	Dextromethorphan: Take care when using and check for possible interactions with any prescribed medicine(s) (check with pharmacist prior to use). Children <2 years: Consult your doctor prior to use. Pentoxifyverine: No data available for patients with poor kidney function – consult your doctor.	• Warm milk with honey (30 min between phosphate medications) • Topical flu creams (essential oils)
Herbs (infusion, capsules, tablets) • Coneflower (Echinacea species) • St. John's wort • Licorice (glycyrrhiza glabra)	Immune system, depression, fear Cough/flu	Echinacea purpurea – Avoid if a kidney has been transplanted St. John's wort – Avoid if a kidney has been transplanted	• Zinc citrate 10 mg per day (also possible after kidney transplantation) • If you have symptoms of depression, please consult your doctor

		Licorice – Avoid as this can influence potassium levels	Thyme, sage, and peppermint can be used
Antacids - Calcium salts - Magnesium salts - Aluminium salts	Gastric reflux, heartburn	Calcium, magnesium, and aluminium can interact with some medicines – avoid or consult your doctor or pharmacist prior to use.	Sodium alginate (Gaviscon®)
Antiallergy drugs	Allergy	These medications should only be used in consultation with a nephrologist.	- Azelastine nasal spray/eye drops - Corticosteroid nasal spray/eye drops
Topical creams (applied externally)	Various	Topical creams are generally safe.	

Patient organisations

Clinical guidelines and further information are already available for some of the topics covered in this guideline. The clinical S3-guideline for cystinosis provides a comprehensive bibliography for public use.

A review of the literature on general topics related to kidney disease can be found on the homepage of the European Network for Rare Kidney Diseases ERKNet. This website can be read in 11 different languages.

<https://www.erknet.org/patients/what-is/erknet>

If you are looking for further information and explanations on cystinosis in general and on specific topics, the European and national cystinosis patient organisations provide informative homepages and look forward to personal contact.

Cystinosis Network Europe	www.cystinosis-europe.eu
Asociación Cistinosis España	www.grupocistinosis.org
Associazione Cistinosi, Italy	www.cistinosi.it
Cystinosis Foundation UK	www.cystinosis.org.uk
Cystinosis Ireland	www.cystinosis.ie

Cystinose-Selbsthilfe e.V., Germany	www.cystinose-selbsthilfe.de
Dutch and Flemish Cystinosis Group	www.cystinose.nl
Cystinosis Foundation South Africa	www.cystinosis.co.za
Cystinosis Research Network USA	www.cystinosis.org
Cystinosis Research Foundation USA	www.cystinosisresearch.org
Cystinosis support Australia	www.cystinosis.com.au
Cystinosis support group Turkey	
Mexican Association of Cystinosis	www.cistinosis.org.mx
Vaincre les Maladies Lysosomale (VML France)	www.vml-asso.org