

Aleksandra M. Żurowska¹, Alicja Dębska-Ślizień²¹Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia, Gdański Uniwersytet Medyczny²Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych, Gdański Uniwersytet Medyczny

Europejskie Sieci Referencyjne dla rzadkich chorób nerek

European Reference Networks for Kidney diseases (ERKN)

ABSTRACT

European Reference Network for Kidney diseases (ERKNet) is a European reference network for rare kidney disease, one of 24 networks established by the European Commission on May 1, 2017. It includes 38 European centers, including two in Poland. The network coordinator, appointed for the period of 5 years, is Prof. Franz Schaefer of the Heidelberg University. Rare kidney diseases have been categorized into 10 thematic groups, including hereditary glomerulopathies, immune glomerulopathies, tubulopathies, metabolic disease and nephrolithiasis, thrombotic microangiopathies, autosomal dominant kidney dysplasias (ADTKD, TSC, VHL, ADPKD),

renal malformations (including ciliopathies), obstructive uropathies, pediatric chronic kidney disease stages 3–5 with dialysis therapy, and pediatric kidney transplantation. The aims of ERKNet are to improve access to appropriate diagnostic procedures and care among patients with rare diseases, develop management guidelines for specific conditions, initiate clinical research, and organize training for healthcare personnel. Reference networks are designed to combine currently dispersed expertise of specialist European centers dealing with rare diseases.

Forum Nefrol 2018, vol 11, no 1, 54–57

Key words: rare diseases, European Reference Network, kidney diseases

EUROPEJSKIE SIECI REFERENCYJNE DLA CHOROÓB RZADKICH

European Reference Networks (ERN) są wirtualnymi sieciami łączącymi specjalistyczne ośrodki kliniczne w Europie, które powołano w celu gromadzenia wiedzy o chorobach rzadkich, ułatwienia ich wczesnego i właściwego rozpoznania oraz prawidłowego leczenia. Sieci Referencyjne powstały w marcu 2017 roku z inicjatywy Komisji Europejskiej (KE), w tym *Directorate General Health and Consumers Affairs* (DG SANTE), która zajmuje się problemami chorób rzadkich od wielu lat (http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy) (ryc. 1) [1]. W 2017 roku powołano powołano 24 różne tematycznie sieci, które połączyły ponad 900 wyspecjalizowanych ośrodków medycznych z 300 szpitali UE oraz Norwegii (tab. 1).

European Reference Networks powołano Dyrektywą Unijną — *EU Directive on Patients' Rights in Healthcare* (2011/24/EU), której celem jest ułatwienie pacjentom dostępu do informacji o ich chorobie i możliwościach jej leczenia [2]. W praktyce sieci mają rozwinąć nowoczesne modele postępowania, narzędzia e-zdrowia oraz udostępnić lekarzom i chorym nowe wyniki badań naukowych, prowadzenie badań klinicznych, jak również poprawić dostęp pacjentów do sprawnego rozpoznania i leczenia oraz optymalizować związane z tym wysokie wydatki finansowe.

Powstanie sieci referencyjnych było wspierane czynnie przez EURORDIS — pozarządową organizację zrzeszającą stowarzyszenia pacjentów reprezentujących 745 chorób rzadkich w 65 krajach (www.eurordis.org), oraz FEDERG — europejską federację towarzystw,

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med.
Aleksandra M. Żurowska
Klinika Pediatrii, Nefrologii
i Nadciśnienia,
Gdański Uniwersytet Medyczny
ul. Dębinki 7, 80–211 Gdańsk
tel.: 58 349 28 50,
tel. kom.: 601 919 335
faks: 58 349 28 52
e-mail: azur@gumed.edu.pl

Tabela 1. Powołane 1 marca 2017 Europejskie Sieci Referencyjne

ERN BOND	<i>European Reference Network on bone disorders</i>
ERN CRANIO	<i>European Reference Network on craniofacial anomalies and ear, nose and throat (ENT) disorders</i>
Endo-ERN	<i>European Reference Network on endocrine conditions</i>
ERN EpiCARE	<i>European Reference Network on epilepsies</i>
ERKNet	<i>European Reference Network on kidney diseases</i>
ERN-RND	<i>European Reference Network on neurological diseases</i>
ERNICA	<i>European Reference Network on inherited and congenital anomalies</i>
ERN LUNG	<i>European Reference Network on respiratory diseases</i>
ERN Skin	<i>European Reference Network on skin disorders</i>
ERN EURACAN	<i>European Reference Network on adult cancers (solid tumours)</i>
ERN EuroBloodNet	<i>European Reference Network on haematological diseases</i>
ERN eUROGEN	<i>European Reference Network on urogenital diseases and conditions</i>
ERN EURO-NMD	<i>European Reference Network on neuromuscular diseases</i>
ERN EYE	<i>European Reference Network on eye diseases</i>
ERN GENTURIS	<i>European Reference Network on genetic tumour risk syndromes</i>
ERN GUARD-HEART	<i>European Reference Network on diseases of the heart</i>
ERN ITHACA	<i>European Reference Network on congenital malformations and rare intellectual disability</i>
MetabERN	<i>European Reference Network on hereditary metabolic disorders</i>
ERN PaedCan	<i>European Reference Network on paediatric cancer</i>
ERN RARE-LIVER	<i>European Reference Network on hepatological diseases</i>
ERN ReCONNET	<i>European Reference Network on connective tissue and musculo-skeletal diseases</i>
ERN RITA	<i>European Reference Network on immunodeficiency, autoinflammatory and autoimmune diseases</i>
ERN TRANSPLANT-CHILD	<i>European Reference Network on Transplantation in Children</i>
VASCERN	<i>European Reference Network on Rare Multisystemic Vascular Diseases</i>

"Imagine if the best specialists from across Europe could join their efforts to tackle complex or rare medical conditions that require highly specialised healthcare and a concentration of knowledge and resources. That's the purpose of the European Reference Networks and it's becoming a reality.

Health systems in the European Union seek to provide high-quality, cost-effective care. This is particularly difficult in the case of conditions requiring a concentration of resources or expertise, and even more so with rare or low-prevalence complex diseases or conditions...

The objectives of the ERNs are seen best achievable at EU level. These encompass better access of patients to highly specialised and high quality and safe care, European co-operation on highly specialised healthcare, pooling knowledge, improving diagnosis and care in medical domains where expertise is rare, helping Member States with insufficient number of patients to provide highly specialised care, maximising the speed and scale of diffusion of innovations in medical science and health technologies and being focal points for medical training and research, information dissemination and evaluation."

Rycina 1. Cytat ze strony DG SANTE ERN (http://ec.europa.eu/health/ern/policy/index_en.htm)

organizacji oraz indywidualnych pacjentów wspierających dzieci i dorosłych z genetycznymi chorobami nerek (www.federg.org) [3, 4]. Dla działalności sieci referencyjnych powołano *European Patient Advocacy Group* (ePAG), której przedstawiciele biorą czynny udział w spotkaniach poszczególnych sieci. Zadaniem ePAG jest reprezentacja pacjentów w poszczególnych ERNach, aby chorzy posiadali własny głos i wpływ na istniejący proces tworzenia i działania sieci referencyjnych.

W Europie choroba rzadka zdefiniowana jest jako choroba występująca u mniej niż 5 osób na 10 000 populacji. Większość znanych chorób rzadkich występuje z jeszcze mniejszą częstością (u poniżej 1 osoby na 100 000). Szacuje się, że w UE istnieje od 5000 do 8000 chorób rzadkich, które łącznie występują u około 30 milionów ludzi! Istotnym problemem większości chorób rzadko występujących jest brak szeroko dostępnych informacji o ich objawach lub ich słaba znajomość oraz trudności z dostępem do specjalistycznych badań diagnostycznych. Prowadzi to do znacznego opóźnienia rozpoznania, wywołując u chorych uczucia frustracji i braku zaufania. Źródłem referencyjnym informacji o chorobach rzadkich jest Orphanet — portal dla chorób rzadkich i leków sierocych www.orpha.net [5]. Orphanet został utworzony w 1997 roku we Francji. Od 2000 roku stał się przedsięwzięciem europejskim, które rozrosło się do konsorcjum 40 państw Europy i świata. W 20. rocznicę swojego działania utworzono nową stronę internetową Orphanetu w technologii *Response Web Design*, która ułatwia korzystanie z jej bogatych zasobów. Portal gromadzi wiedzę na temat paru tysięcy chorób rzadkich obejmujących ich klasyfikację, ośrodki oferujące ich diagnostykę, zarówno dostępne sposoby leczenia chorych, jak i obecnie prowadzone nad

▶▶ W UE istnieje od 5000 do 8000 chorób rzadkich, które występują u łącznie 30 milionów ludzi! ◀◀

nimi badania naukowe. W 2015 roku Orphanet opublikował nomenklaturę chorób rzadkich (w postaci numerów ORPHA), która uzupełnia istniejące międzynarodowe klasyfikacje kliniczne ICD lub genetyczne OMIM. Nomenklatura ta dostępna jest również w języku polskim na polskiej stronie Orphanet [6]. Komisja Europejska uznała, że pojedyncze kraje europejskie nie są w stanie zgromadzić odpowiedniej wiedzy dla prawidłowego rozpoznania i leczenia istniejących ponad 8000 chorób rzadkich. Zakładano, że poprzez współpracę i wymianę doświadczeń między ośrodkami włączonymi do sieci ERN, zarówno lekarze, jak i pacjenci należący do krajów członkowskich UE, uzyskają szerszy dostęp do takiej informacji.

RZADKIE CHOROBY NEREK I DRÓG MOCZOWYCH

Wiele z rzadkich chorób nerek to choroby wrodzone (np. zastawka cewki tylnej czy agenezja nerki) lub dziedziczne [autosomalnie dominująca torbielowatość nerek (ADPKD, *autosomal dominant polycystic kidney disease*), zespół Alporta, *Tuberous Sclerosis Complex* (TSC)]. U dzieci te dwie grupy chorób odpowiadają za prawie połowę przyczyn schyłkowej niewydolności nerek w tym wieku. Choroby rzadkie ujawniają się nie tylko w dzieciństwie; u połowy chorych pierwsze objawy pojawiają się dopiero u osób dorosłych. W tej grupie wiekowej genetyczne choroby nerek stanowią 10% przyczyn schyłkowej niewydolności nerek w Europie. U dorosłych najczęstszą występującą dziedziczną chorobą jest ADPKD, dla której chorobowość wynosi 1:100 000. Poza nią rozpoznano około 40 rzadkich oraz około 200 ultrarzadkich genetycznych chorób nerek. Obciążenie ekonomiczne systemów opieki zdrowotnej genetycznymi chorobami nerek jest dość znaczne. Leczenie dializacyjne chorych pochłania około 0,2% narodowego funduszu przeznaczanego na zdrowie, a dostępne dla niektórych chorób nerek leki sieroce są niezwykle kosztowne. Choroby nabyte są również kwalifikowane do chorób rzadkich. Przykładami takich chorób jest nefropatia błoniaste czy toczniowa. Postępowanie dla większości nefrologicznych chorób rzadkich jest objawowe. Niemniej dla niektórych chorób istnieją specyficzne terapie stosowane zazwyczaj w celowanych programach lekowych ze względu na ich wysokie koszty. Leki te zrewolucjonizowały leczenie chorych z chorobą uważaną dawniej za nieuleczalną zmieniając jej wcześnie

i odległe rokowanie. Takim lekiem stał się rytuksymab dla mikroangiopatii zakrzepowej (TMA, *thrombotic microangiopathy*) wywołanej przeciwciałami przeciw ADAMTS13 czy ekulizumab dla atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego wywołanego mutacjami białek układu dopełniacza [7]. Dla innych chorób rzadkich jak autosomalnie recesywna wielotorbielowatość nerek (ARPKD, *autosomal recessive polycystic kidney disease*), wrodzony zespół nerczykowy czy cystynoza odpowiednie leczenie i postępowanie hamuje postęp choroby, poprawiając jakość życia i czas przeżycia chorych [8, 9].

Koordinatorem powołanej sieci dla chorób rzadkich nerek — ERKNet został prof. Franz Schaefer z Universitätsklinikum Heidelberg w Niemczech. W skład sieci weszło 38 ośrodków europejskich, w tym 2 z Polski (Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia oraz Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych z Uniwersyteckiego Centrum Klinicznego przy Gdańskim Uniwersytecie Medycznym). Wyodrębniono 10 grup tematycznych rzadkich chorób nerek: dziedziczne glomerulopatie, immunologiczne glomerulopatie, tubulopatie, choroby metaboliczne i kamica nerkowa, zakrzepowe mikroangiopatie, autosomalnie dominujące dysplazje nerek (ADTKD, TSC, VHL, ADPKD), malformacje nerek (w tym ciliopatie), nefropatie zaporowe, dziecięcą przewlekłą chorobę nerek stadia 3–5 i dializa oraz dziecięce transplantacje nerek. Sieć referencyjna zajmować się będzie tą dość szeroką gamą zarówno wrodzonych, dziedzicznych, jak i nabytych chorób układu moczowego. Szacuje się, że wymienione wyżej choroby dotyczą około 2 milionów osób w Europie — w tym około miliona osób z wrodzoną wadą układu moczowego i około miliona z kłębuszkowym zapaleniem nerek. Inne choroby nerek, jak tubulopatie czy zakrzepowe mikroangiopatie, mimo swojego ultraradkiego występowania, mają ogromne znaczenie kliniczne. Ich szybkie rozpoznanie i właściwe postępowanie decydować może o życiu chorego lub zachowaniu prawidłowej funkcji nerek. Wiele krajów europejskich boryka się dzisiaj z opóźnionym dostępem do nowoczesnych metod diagnostycznych. Europejska sieć referencyjna zamierza poprawić zarówno standardy diagnostyczne, jak i terapeutyczne dla rzadkich chorób nerek. Sieć ośrodków referencyjnych planuje opracowanie racjonalnych algorytmów diagnostycznych z wyznaczeniem

▶▶ Dla niektórych rzadkich chorób nerek istnieją skuteczne terapie lekowe, dla innych metody terapeutyczne hamujące ich postęp ◀◀

▶▶ Ekulizumab, dostępny od stycznia 2018 roku w Polsce w programie lekowym, zrewolucjonizował leczenie atypowego zespołu hemolityczno-mocznicowego ◀◀

kryteriów do wykonania badań genetycznych. Powołane grupy robocze będą opracowywały optymalne sposoby postępowania spośród istniejących propozycji terapeutycznych. Elektroniczne usługi konsultacyjne powinny poprawić odpowiednią diagnostykę dla nowych lub trudnych przypadków. Konsultacje wirtualne będą stanowiły część Unijnej Dyrektywy o opiece transgranicznej (*EU Cross-border Healthcare Directive and Social Security Regulation*) [10]. Platformę elektroniczną do konsultacji uruchomiono 28 listopada 2017 roku. Konsultacje nie będą dostępne bezpośrednio dla pacjentów, natomiast będą odbywać się za zgodą pacjenta i zgodnie z przepisami ochro-



Rycina 2. Planowany schemat funkcjonowania Europejskich Sieci Referencyjnych

ny zdrowia danego kraju. Lekarze mogą zgłaszać chorego do międzynarodowej konsultacji za pośrednictwem ośrodków referencyjnych na terenie własnego kraju [11] (ryc. 2).

STRESZCZENIE

European Reference Network for Kidney diseases (ERKNet) jest Europejską Siecią Referencyjną dla rzadkich chorób nerek, jedną z 24 sieci powołanych przez Komisję Europejską 1 marca 2017 roku. Obejmuje ona 38 ośrodków europejskich, w tym 2 z Polski. Jej koordynatorem, mianowanym na okres 5 lat, jest Prof. Franz Schaefer z Uniwersytetu w Heidelbergu. Rzadkie choroby nerek obejmują 10 grup tematycznych: dziedziczne glomerulopatie, glomerulopatie immunologiczne, tubulopatie, choroby metaboliczne i kamica nerkowa, zakrzepowe mikroangiopatie, autosomalnie dominujące dysplazje nerek (ADTKD, TSC, VHL, ADPKD), malformacje

nerek (w tym ciliopatie), nefropatie zaporowe, dziecięcą przewlekłą chorobę nerek stadia 3–5 z dializoterapią oraz dziecięcą transplantację nerek. Celem działania ERKNet jest poprawa dostępności chorych z rzadkimi chorobami nerek do właściwej diagnostyki oraz opieki medycznej, opracowanie zaleceń optymalnego postępowania dla poszczególnych chorób, inicjowanie badań klinicznych oraz organizacja szkoleń dla pracowników medycznych. Sieci referencyjne mają połączyć obecnie rozproszoną wiedzę europejskich specjalistycznych ośrodków klinicznych w zakresie chorób rzadkich.

Forum Nefrol 2018, tom 11, nr 1, 54–57

Słowa kluczowe: choroby rzadkie, Europejska Sieć Referencyjna, choroby nerek

1. http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy/index_en.htm.
2. EU Directive on Patients' Rights in Healthcare (2011/24/EU).
3. www.eurordis.org.
4. www.federg.org.
5. www.orpha.net.
6. www.orpha.net/national/PL-PL/index/strona-glowna/.
7. Żurowska A. Współczesny algorytm diagnostyczny mikroangiopatii zakrzepowych (zespołu hemolityczno-mocznikowego oraz zakrzepowej plamicy małopłytkowej). *Forum Nefrol.* 2016; 9: 261–267.
8. Guay-Woodford L.M., Bissler J.J., Braun M.C. i wsp. Consensus Expert Recommendations for the Diagnosis and Management of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Report of an International Conference. *J. Pediatrics* 2014; 165 (3): 611–617. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.06.015.
9. Emma F., Nesterova G., Langman C. i wsp. Nephropathic cystinosis: an international consensus document. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29 (supl. 4): iv87–iv94. doi: 10.1093/ndt/gfu090.
10. <http://www.kpk.nfz.gov.pl/en/coordination-and-cross-border-health-care-under-the-directive.html>.
11. http://ec.europa.eu/health/ern/networks_en.

Piśmiennictwo