

Choroby rzadkie w nefrologii oraz Europejskie Sieci Referencyjne dla chorób nerek

Komisja Europejska powołała po raz pierwszy 1 marca 2017 r. 24 europejskie sieci referencyjne (ERN – European Reference Networks) dla chorób rzadkich oraz złożonych. Spośród nich zaistniała sieć dla chorób nerek – ERKN (European Reference Network for Kidney Diseases). Sieć dla chorób nerek obejmuje 38 ośrodków europejskich, w tym 2 z Polski. Koordynatorem ERKN jest prof. Franz Schaefer z Heidelbergu, który został mianowany na to stanowisko na 5 lat podczas uroczystej inauguracji ERN w Wilnie 8-9 marca 2017 r. Rzadkie lub złożone choroby nerek podzielono na 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, dziecięca PChN stadium 3-5 z dializoterapią oraz dziecięce transplantacje nerek. Powstała europejska sieć referencyjna będzie służyć poprawie dostępności do diagnostyki i leczenia chorób rzadkich w nefrologii, opracowaniu zaleceń postępowania z chorymi oraz inicjowaniu badań klinicznych i szkoleń. Celem tej działalności jest łączenie

rozproszonej wiedzy europejskich specjalistycznych ośrodków klinicznych w zakresie chorób rzadkich.

Choroby rzadkie

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 Unii Europejskiej 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. Wiele z chorób rzadkich to choroby wrodzone (np. zastawka cewki tylnej czy agenezja nerki) lub dziedziczne (ADPKD, Zespół Alporta, TSC – Tuberos Sclerosis Complex). U dzieci te dwie grupy chorób odpowiadają za prawie połowę przyczyn schyłkowej niewydolności nerek (SNN) w tym wieku. Choroby rzadkie ujawniają się nie tylko w dzieciństwie; u połowy pierwsze objawy pojawiają się dopiero u osób dorosłych. W tej grupie wiekowej genetyczne choroby nerek stanowią 10% przyczyn SNN w Europie. U dorosłych najczęstszą występującą dziedziczną chorobą jest autosomalnie dominująca torbielowatość nerek (ADPKD), dla której chorobowość wynosi 1:100 000. Poza nią rozpoznano około 40 rzadkich oraz około 200 ultraradkich 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. Lek ten zrewolucjonizował leczenie chorych z chorobą uważaną dawniej za nieuleczalną, zmieniając jej wczesne i odległe rokowanie. Takim lekiem stał się rituximab dla mikroangiopatii zakrzepowej (TMA) wywołanej przeciwciałami przeciw ADAMTS13 czy ekulizumab dla atypowego zespołu hemolityczno mocz-

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.

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

nicowego wywołanego mutacjami białek układu dopełniacza¹. Dla innych chorób rzadkich, jak ARPKD, wrodzony zespół nerczycowy czy cystynoza odpowiednie leczenie i postępowanie hamuje postęp choroby, poprawiając jakość życia i czas przeżycia chorych^{2,3}.

Orphanet

Źródłem referencyjnym informacji o chorobach rzadkich jest Orpha.net – portal dla chorób rzadkich i leków sierocych www.orpha.net⁴. Został utworzony w 1997 r. we Francji. Od 2000 r. 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, dostępne sposoby leczenia chorych, jak i obecnie prowadzone nad nimi badania naukowe. W 2015 r. [Orpha.net](http://www.orpha.net) 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 www.orpha.net⁵.

Polityka UE dotycząca chorób rzadkich

Komisja Europejska (KE) zajmuje się problemami chorób rzadkich od wielu lat. Szczegółowe informacje dotyczące polityki unijnej w tym zakresie oraz polityki poszczególnych krajów unijnych znajdują się na stronie http://ec.europa.eu/health/rare_diseases/policy⁶. Jedną z najnowszych inicjatyw KE było utworzenie w 2017 r. Europejskich Sieci Referencyjnych (European Reference Network) dla chorób rzadkich i chorób złożonych. Rycina 1 przedstawia cytaty ze strony DG SANCO (Directorate General Health and Consumers Affairs) o idei powstających sieci referencyjnych. Powołano je 1 marca br. w liczbie 24 (ryc. 2). Sieci te łączą obecnie ponad 900 wyspecjalizowanych ośrodków medycznych z 300 szpitali UE oraz Norwegii, które zajmują się szeroką gamą chorób rzadkich od chorób hematologicznych, poprzez choroby kości, rzadkie nowotwory czy choroby urologiczne oraz choroby nerek.

Czym są Europejskie Sieci Referencyjne?

European Reference Networks (ERN) są wirtualnymi sieciami łączącymi specjalistyczne ośrodki kliniczne w Europie celem gromadzenia wiedzy o różnorodnych rzadkich chorobach, ułatwienia ich często trudnej diagnostyki oraz sposobów leczenia. ERN powołano pod Dyrektywę Unijną – EU Directive on Patients' Rights in Healthcare (2011/24/EU), która ułatwia pacjentom dostęp do informacji o ich chorobie i możliwościach jej leczenia⁷. W praktyce sieci mają rozwinąć nowoczesne modele postępowania, narzędzia e-zdrowia oraz udostępnić lekarzom i chorym nowe wyniki badań naukowych. Mają ułatwić prowadzenie badań klinicznych, jak i poprawić dostęp pacjentów do sprawnego rozpoznania

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

Ryc. 2. Powołane 1 marca 2017 r. Europejskie Sieci Referencyjne

i leczenia oraz optymalizować związane z tym wysokie wydatki finansowe.

Skąd się bierze inicjatywa utworzenia sieci referencyjnych?

Komisja Europejska uznała, że w przypadku chorób rzadkich żaden kraj nie jest w stanie zgromadzić odpowiedniej wiedzy oraz ekspertyz dla rozpoznania i leczenia istniejących 8000 tak sklasyfikowanych chorób. 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 informacji potrzebnej do rozpoznania i prowadzenia tych chorób.

Jak będą działały sieci referencyjne – ERN?

ERN nie będą dostępne bezpośrednio dla indywidualnych pacjentów. Za zgodą pacjenta i zgodnie z przepisami



Ryc. 3. Planowany schemat funkcjonowania Europejskich Sieci Referencyjnych

ochrony zdrowia danego kraju, lekarze będą przysyłać dane medyczne swoich pacjentów do ośrodków referencyjnych na terenie własnego kraju. Członkowie sieci będą wówczas konsultować chorych w ramach swojej europejskiej sieci. Konsultacje będą odbywać się poprzez dedykowaną w tym celu platformę IT oraz przy pomocy narzędzi telemedycyny. ERN będą ponadto wspierać współpracę naukową oraz tworzyć zalecenia dotyczące postępowania z chorymi i organizować szkolenia dla lekarzy.

W jaki sposób powołano sieci referencyjne?

Komisja Europejska ogłosiła pierwszy nabór w 2016 r. Jednostki aplikujące o powstanie sieci tematycznej zostały ocenione przez Zarząd ERN Krajów Członkowskich, który opracował strategię ich powołania. Zarząd zatwierdził pierwsze 23 ERN w grudniu 2016 r., spośród których znalazła się sieć referencyjna dla chorób nerek – ERKN. Poszczególne ośrodki włączone do sieci musiały przejść sformalizowany proces aplikacyjny z oceną niezależnych audytorów zewnętrznych.

ERKN – European Reference Network on kidney diseases. Europejska Sieć Referencyjna dla chorób nerek

W skład sieci weszło 38 ośrodków europejskich, w tym 2 z Polski (Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia oraz Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii i Chorób Wewnętrznych UCK 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, dziecięca PChN 3-5 i dializa oraz dziecięce transplantacje nerek. Sieć referencyjna zajmować się będzie tą dość szeroką gamą zarówno wrodzonych, dziedzicznych oraz 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 decydują o życiu chorego lub zachowaniu prawidłowej funkcji nerek. Wiele krajów europejskich boryka się dzisiaj z szybkim dostępem do nowo-

czesnych 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 kryteriów do wykonania badań genetycznych. Powołane grupy robocze będą opracowywały ponadto 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)⁸. Planowana jest również organizacja szkoleń w postaci webinarów celem rozszerzenia wiedzy o nefrologicznych chorobach rzadkich⁹ (ryc. 3).

EURORDIS

EURORDIS jest pozarządową organizacją zrzeszającą stowarzyszenia pacjentów reprezentujących 745 chorób rzadkich w 65 krajach. www.eurordis.org¹⁰ FEDERG jest europejską federacją towarzystw, grup, organizacji oraz indywidualnych pacjentów wspierających dzieci i dorosłych z genetycznymi chorobami nerek – www.federg.org¹¹ EUROCORDIS czynnie wspiera powstanie European Reference Network (ERN) poprzez powołanie ePAG – European Patient Advocacy Group dla każdego tematycznego ERN. Zadaniem ePAG jest reprezentacja w danej sieci pacjentów z rzadką chorobą, aby mieli oni swój własny głos i wpływ na istniejący proces tworzenia i działania sieci referencyjnych.

prof. Aleksandra M. Żurowska,
Klinika Pediatrii, Nefrologii i Nadciśnienia,

prof. Alicja Ślizień-Dębska,
Katedra i Klinika Nefrologii, Transplantologii
i Chorób Wewnętrznych

Piśmiennictwo

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