

PNEUMOLOGIA PEDIATRICA

LE MALATTIE POLMONARI PEDIATRICHE RARE 2.0

Le malformazioni polmonari
congenite

La Discinesia Ciliare Primaria

Le bronchiectasie non correlate alla
fibrosi cistica in età pediatrica

Le sindromi congenite
da ipo-ventilazione centrale

CFTR patie

Il Network Europeo per le
malattie polmonari rare (ERN-LUNG)



INDICE

Editoriale

Francesca Santamaria

Le malformazioni polmonari congenite

Federica Annunziata, Francesco Borgia, Francesco Raimondi, Silvia Montella, Marco Poeta, Francesca Santamaria

La Discinesia Ciliare Primaria

Nicola Ullmann, Lucia Lo Scalzo, Renato Cutrera

Le bronchiectasie non correlate alla fibrosi cistica in età pediatrica

Vittorio Romagnoli, Federica Zallocco, Alessandro Volpini, Salvatore Cazzato

Le sindromi congenite da ipo-ventilazione centrale

Valeria Caldarelli

CFTR patie

Elisabetta Bignamini, Federico Cresta, Barbara Messori, Irene Esposito, Antonella Lezo, Sara De Michelis, Elena Nave, Carlo Castellani

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Pneumologia Pediatria

Volume 19, n. 73 - marzo 2019

Direttore Responsabile

Francesca Santamaria (Napoli)

Direzione Scientifica

Stefania La Grutta (Palermo)
Nicola Ullmann (Roma)

Segreteria Scientifica

Silvia Montella (Napoli)

Comitato Editoriale

Angelo Barbato (Padova)
Filippo Bernardi (Bologna)
Alfredo Boccaccino (Misurina)
Attilio L. Boner (Verona)
Mario Canciani (Udine)
Carlo Capristo (Napoli)
Fabio Cardinale (Bari)
Salvatore Cazzato (Bologna)
Renato Cutrera (Roma)
Fernando M. de Benedictis (Ancona)
Fulvio Esposito (Napoli)
Mario La Rosa (Catania)
Massimo Landi (Torino)
Gianluigi Marseglia (Pavia)
Fabio Midulla (Roma)
Luigi Nespoli (Varese)
Giorgio L. Piacentini (Verona)
Giovanni A. Rossi (Genova)
Giancarlo Tancredi (Roma)
Marcello Verini (Chieti)

Editore

Giannini Editore
Via Cisterna dell' Olio 6b
80134 Napoli
e-mail: editore@gianninisp.it
www.gianninieditore.it

Coordinamento Editoriale

Center Comunicazioni e Congressi Srl
e-mail: info@centercongressi.com
Napoli

Realizzazione Editoriale e Stampa

Officine Grafiche F. Giannini & Figli SpA
Napoli

© Copyright 2018 by SIMRI
Finito di stampare nel mese di gennaio 2019

Il Network Europeo per le malattie polmonari rare (ERN-LUNG)

European Reference Network for rare respiratory diseases (ERN-LUNG)

Marco Poeta, Francesca Santamaria

Dipartimento di Scienze Mediche Traslazionali, Sezione di Pediatria, Università Federico II di Napoli

Corrispondenza: Francesca Santamaria e-mail: santamar@unina.it

Riassunto: Le malattie rare (MR) sono condizioni croniche che interessano 30 milioni di persone in Europa. A causa della loro bassa prevalenza (meno di 1:2000), nessun paese da solo possiede le conoscenze e le capacità per gestire tutte le MR, con conseguente possibile ritardo diagnostico e terapeutico. Le reti di riferimento europee (ERN) sono reti virtuali che coinvolgono centri specialistici in tutta Europa. Esse mirano ad affrontare MR complesse che richiedono un trattamento altamente specializzato e una notevole concentrazione di conoscenze e risorse. L'ERN-LUNG è la rete di riferimento per le MR respiratorie che richiedono assistenza multidisciplinare e supporto psicosociale. Essa coinvolge attualmente 60 centri in 12 Paesi ed è organizzata in nove *core network* e in comitati funzionali che affrontano argomenti trasversali (ad esempio ricerca, questioni etiche, registri, qualità di vita, linee guida e formazione medica). La rete ha iniziato le sue attività nel 2017 con un piano di azione quinquennale comprendente tra gli obiettivi la creazione della rete, il miglioramento dell'assistenza transfrontaliera, la formazione professionale, il consolidamento della ricerca con l'istituzione di registri e studi clinici internazionali multicentrici e lo sviluppo della telemedicina.

Parole chiave: ERN-LUNG, malattie rare, rete, Europa.

Summary: Rare diseases (RD) are chronic debilitating conditions that affect approximately 30 million people in Europe. Due to their low prevalence (less than 1:2000), no country alone can manage all RD, this resulting in diagnostic and therapeutic delay. European Reference Networks (ERNs) are virtual networks involving healthcare providers across Europe. The primary aim is to tackle complex RD that require highly specialized treatment, much expertise and many resources. ERN-LUNG is the network addressed to respiratory RD requiring multidisciplinary care along with psycho-social support. It currently includes 60 centers in 12 Countries and is organized into nine core networks and into functional committees addressed to overarching topics (e.g., research; ethical issues; registries; quality-of-life; guidelines; medical education). ERN-LUNG activities started in 2017 with a 5-year plan including the following objectives: the network establishment, the cross-border care improvement, the professionals training, the consolidation of research through registries and international clinical trials and the telemedicine development.

Keywords: ERN-LUNG, rare diseases, network, Europe.

Una malattia è definita rara se interessa non più di 5 persone su 10.000. In Europa si stima che 5000-8000 malattie rare (MR) differenti interessino circa 30 milioni di persone, molte delle quali bambini (1). Per la maggioranza di questi pazienti, considerata la bassa prevalenza della condizione da cui sono affetti, è difficile non solo l'accesso a programmi assistenziali di elevata qualità, ma anche la definizione diagnostica della loro stessa malattia, con un significativo ritardo nell'inizio delle cure ed un notevole impatto negativo sulla qualità di vita. Una caratteristica ricorrente delle MR è, infatti, la scarsità e la frammentazione delle conoscenze specialistiche, talvolta assenti nella regione o nel paese di appartenenza; ciò costringe pazienti e famiglie a “setacciare” *internet* nella speranza di trovare i centri con le competenze necessarie a garantire loro le migliori possibilità di sopravvivenza. Ciononostante molti pazienti non ricevono una spiegazione soddisfacente in merito ai propri sintomi, non sono adeguatamente indirizzati ai centri con maggior esperienza e non ottengono le migliori opzioni terapeutiche (2).

L'Unione Europea (UE), nel rispetto dell'autonomia dei Paesi membri in materia di organizzazione dei sistemi sanitari, ha avviato una politica di integrazione volta a favorire la libera circolazione dei pazienti e a garantire l'accesso a cure di elevata qualità soprattutto nell'ambito delle MR o delle patologie che richiedono interventi complessi (3). Nel 2013 l'UE ha trasformato in legge una precedente direttiva del 2011 in merito all'assistenza sanitaria transfrontaliera, che

consentiva il rimborso ai pazienti di eventuali spese mediche sostenute in un altro stato membro, incrementando in tal modo le scelte di trattamento e sottolineando il valore dell'*eHealth* e della condivisione delle informazioni tra centri di eccellenza con maggiore *expertise* nell'ambito di specifiche malattie (2, 3). È in questo contesto che nel 2017 sono nate e hanno iniziato le loro attività le prime 24 reti di riferimento europee (ERN, *European Reference Networks*), coinvolgenti oltre 900 unità specialistiche da oltre 300 ospedali in 26 Stati membri.

COS'È UNA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA (ERN)

Le ERN sono organizzazioni virtuali che riuniscono specialisti e centri di assistenza sanitaria di diversi stati europei. Sono volte alla gestione di malattie complesse o rare che richiedano un trattamento altamente specializzato e una rilevante concentrazione di risorse (4). Nessun paese ha da solo le conoscenze e le capacità per gestire tutte le MR. L'obiettivo generale delle ERN è che i pazienti con condizioni complesse a bassa prevalenza abbiano un migliore accesso a diagnosi, cure e trattamenti di elevata qualità. Il medico, che segue pazienti con sospetta MR o complessa, attraverso il pertinente membro ERN del proprio paese, ha la possibilità di accedere a un bacino molto più ampio di esperti cui poter sottoporre casi difficili, accrescendo così le probabilità di raggiungere una diagnosi accurata e di indirizzare i pazienti alle migliori cure attualmente disponibili in Europa. In casi selezionati, per definire diagnosi e trattamento, i coordinatori delle ERN possono convocare un consulto "virtuale" di medici specialisti di diverse discipline, usando piattaforme online e strumenti di telemedicina ed eventualmente trasferendo materiale biologico. Attraverso la rete, a viaggiare, quindi, non sono i pazienti, ma le conoscenze e le competenze mediche, fornendo in tal modo la migliore assistenza sanitaria di alta qualità per tutti, indipendentemente dal paese di appartenenza (5). Oltre che assicurare una migliore assistenza ai pazienti, le ERN si propongono altri importanti obiettivi, quali lo sviluppo di linee guida, l'istituzione di registri europei, la facilitazione di ampi studi clinici internazionali multicentrici per migliorare la comprensione di malattie con scarsa numerosità campionaria, lo sviluppo di nuovi farmaci e dispositivi medici e l'implementazione di nuovi modelli di assistenza basati sulla telemedicina (4, 5). Tutto ciò permetterà ai pazienti da un lato un più facile accesso alle cure, indipendentemente dal paese di appartenenza, e dall'altro un miglioramento di conoscenze, competenze e trattamenti disponibili negli Stati membri, con notevoli vantaggi per i pazienti affetti in termini di sopravvivenza e qualità di vita.

LA RETE DI RIFERIMENTO EUROPEA PER LE MALATTIE RESPIRATORIE (ERN-LUNG)

Tra le ERN si colloca l'*ERN-LUNG* (figura 1), rete internazionale *no-profit* focalizzata sul paziente ed impegnata a livello europeo e globale per la prevenzione, la diagnosi e il trattamento delle MR respiratorie.

Fig.1: Logo della *European Reference Network*



Fonte: www.ern-lung.eu

La gestione delle MR respiratorie è in genere complessa, richiedendo l'intervento di specialisti di diverse discipline e grande supporto psicosociale al paziente ed alla sua famiglia. Il danno polmonare cronico derivante dalla patologia di base, in assenza di una diagnosi precoce e, conseguentemente, dell'inizio di una terapia tempestiva, è inevitabilmente progressivo, con modifiche spesso importanti della funzionalità respiratoria nel tempo. L'ERN-LUNG riunisce specialisti, centri sanitari e laboratori specializzati in Europa con lo scopo di garantire e promuovere l'eccellenza nell'assistenza e nella ricerca a beneficio dei pazienti (5-7). La rete, attualmente composta di 60 centri specialistici da 12 Paesi europei, è coordinata dal professore *Thomas O. F. Wagner* dell'Università di Francoforte e coinvolge strutture ospedaliere e/o universitarie con elevata esperienza clinica e di ricerca sulle MR respiratorie situate in Belgio (3 *full members*, FM), Repubblica Ceca (3 FM), Danimarca (2 FM), Francia (5 FM), Germania (10 FM), Paesi Bassi (5 FM), Polonia (2 FM), Portogallo (1 FM), Spagna (3 FM), Svezia (1 FM), Regno Unito (8 FM) e Italia (15 FM, tabella 1) (4).

Tabella 1. Strutture italiane afferenti in qualità di full member all'ERN-Lung.
A.O. di Padova
A.O.U. di Pisa
A.O.U. di Bologna
A.O.U. Federico II di Napoli
A.O.U. di Modena
A.O.U.I. di Verona
A.O.U. San Luigi Gonzaga di Torino
A.O.U. di Siena
Ospedali "Riuniti" di Trieste
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia
A.O.U. Meyer di Firenze
USL Romagna, Ospedale G.B.Morgagni-L.Pierantoni
Ospedale San Giuseppe di Milano
Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma
A.O.U. Policlinico V. Emanuele di Catania

La rete è organizzata in 9 sottogruppi tematici (*core networks*) per ciascuna malattia dell'apparato respiratorio [fibrosi cistica, pneumopatie interstiziali, bronchiectasie non-FC, ipertensione polmonare, discinesia ciliare primitiva, deficit di alfa1-antitripsina, mesotelioma, rigetto di trapianto polmonare e altre malattie rare respiratorie (ad esempio, malformazioni)] e in comitati funzionali i cui obiettivi sono affrontare argomenti trasversali che riguardano tutti i sottogruppi (ad esempio, registri, linee guida, *quality management* e formazione) (figura 2).

Fig. 2: Struttura organizzativa dell'ERN-LUNG



La rete prevede inoltre la presenza di un comitato consultivo coinvolgente membri di importanti società europee (ad esempio, *European Respiratory Society*, *European Organization for Rare Diseases* e *European Cystic Fibrosis Society*) e rappresentanti delle organizzazioni dei pazienti. Si prospetta, inoltre, che l'attuale assetto dell'ERN-LUNG sarà modificato con l'inclusione di più membri e partner. Infatti, la creazione del nono sottogruppo "altre malattie rare respiratorie" rappresenta una soluzione intermedia che si prospetta nella creazione formale di *core networks* aggiuntivi nei prossimi 5 anni (6, 8). La prima riunione del comitato direttivo si è tenuta nel 2017 a Vilnius in Lituania e successivamente l'ERN-LUNG ha ufficialmente iniziato le sue attività (9).

Le attività della rete si esplicano attraverso un piano quinquennale che si pone i seguenti obiettivi da raggiungere entro il 2021 (10): istituzione della rete e individuazione dei membri dei *core networks* (obiettivo raggiunto nel primo anno di attività); miglioramento dell'assistenza transfrontaliera per tutti i pazienti mediante la creazione di un sistema di consulenza di esperti *online* che faciliti lo scambio di informazioni (3); rafforzamento della ricerca sulle malattie respiratorie complesse a bassa prevalenza, attraverso la collaborazione tra centri europei e la partecipazione a studi multicentrici; sviluppo di un'accurata sorveglianza epidemiologica attraverso la creazione e la compilazione di registri; diffusione delle conoscenze sulle MR respiratorie sviluppando o aggiornando risorse *online* e *offline* (ad esempio, *Orphanet* e *Rare-Connect*); rafforzamento delle competenze specialistiche attraverso programmi di formazione annuali rivolti agli operatori sanitari.

BIBLIOGRAFIA

- (1) Harari S, Lau EM, Tamura Y, Cottin V, Simonneau G, Humbert M. *Rare (pulmonary) disease day: “feeding the breath, energy for life!”*. Eur Respir J. 2015; 45: 297-300.
- (2) *ERNs Brochure*. <https://ern-lung.eu/erns-broschure/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (3) *Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio*. <http://www.trovanorme.salute.gov.it/norme/renderNormsanPdf?anno=2011> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (4) *European Reference Networks. Panoramica*. https://ec.europa.eu/health/ern_it (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (5) *Clinical Patient Management System. CPMS*. <https://ern-lung.eu/cpms-4/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (6) Humbert M, Wagner TO. *Rare respiratory diseases are ready for primetime: from Rare Disease Day to the European Reference Networks*. Eur Respir J 2017; 49: 1700085.
- (7) ERN-LUNG Press Release. <https://ern-lung.eu/inhalt/wp-content/uploads/2017/09/170509-ERN-LUNG-press-release.pdf> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (8) ERN-LUNG. About ERN-LUNG. <https://ern-lung.eu/about-ern-lung/> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (9) *European Commission. Conference Report. 9-10 Marzo 2017*. https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/ern/docs/ev_20170309_frep_en.pdf (ultimo accesso 30 gennaio 2018).
- (10) *Annual Reporting ERN-LUNG*. <https://cloud.ern-lung.eu/index.php> (ultimo accesso 30 gennaio 2018).