

ningen er korrekt eller bare konsistent. DRG-systemet har kun været i drift i kort tid og har endnu ikke direkte økonomisk betydning. Men det er bemærkelsesværdigt, at antallet af forløb i vægtgrupperne under 1.000 g, 1.000-2.500 g og over 2.500 g er nogenlunde de samme i betragtning af, at disse gruppers andele af det totale fødselstal er hhv. 0,3%, 5%, og 95%. Det svarer til udenlandske erfaringer.

For at få et indtryk af fordelingen af den intensive behandlingsaktivitet i Danmark er det totale antal af børn med disse tre koder tabuleret for bopælsamt og behandlingshospital i **Tabel 2**. Der var i alt 663 forløb i 2004, hvilket svarer til 1% af samtlige nyfødte. Af disse stod Rigshospitalet, Odense Universitetshospital og Skejby Sygehus for 394 (59%), heraf havde 238 børn bopæl uden for de respektive amter. De øvrige amter benyttede sig af disse tre hospitaler i varierende grad.

P.t. findes neonatal thorax- og urokirurgi kun på H:S Rigshospitalet og på Skejby Sygehus; den øvrige neonatale kirurgi findes på H:S Rigshospitalet og på Odense Universitetshospital. Neonatal neurokirurgi findes alle tre steder. Forløb for børn, som bliver opereret, kodes uden for serien 1501-1513. En del af hospitalernes »udenamts« aktivitet kan altså skyldes børn som henvises pga. mistanke om kirurgisk sygdom, men som ikke opereres.

Vurdering

Den neonatologiske funktion er samlet på 17 afdelinger i Danmark (ekskl. Færøerne og Grønland), mens der er 33 fødesteder. Det er et neonatologisk ønske at fødslerne samles på hospitaler med neonatalfunktion. De svenske erfaringer støtter Sundhedsstyrelsens anbefaling af centralisering af behandlingen af børn under 28 uger/1.000 g. Den restriktive

brug af respiratorbehandling i Danmark betyder, at den skal centraliseres mere, end man ville gøre i udlandet, for at man kan opnå den samme rutine, hvilket støtter Sundhedsstyrelsens anbefaling af centralisering af respiratorbehandling. Den korte arbejdstid for læger er et problem for organisering af intensiv terapi i Danmark, idet der skal flere læger til for at dække beredskabet. Argumenterne for centralisering af intensiv behandling af nyfødte er altså lavere mortalitet og bedre udnyttelse af resurserne.

Korrespondance: *Gorm Greisen*, Neonatalklinikken, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: greisen@rh.dk

Antaget: 20. februar 2006

Interessekonflikter: *Gorm Greisen* er ansat på H:S Rigshospitalet, som er afhængig af henviste patienter.

Litteratur

- Wilson A, Gardner MN, Armstrong MA et al. Neonatal assisted ventilation: predictors, frequency, and duration in a mature managed care organization. *Pediatrics* 2000;105:822-30.
- Cifuentes J, Bronstein J, Phibbs CS et al. Mortality in low birth weight infants according to level of neonatal care at hospital of birth. *Pediatrics* 2002;109:745-51.
- The UK Neonatal Staffing Study Group. Patient volume, staffing, and workload in relation to riskadjusted outcomes in a random stratified sample of UK neonatal intensive care units: a prospective evaluation. *Lancet* 2002;359:99-107.
- Pearson G, Shann F, Barry P et al. Should paediatric intensive care be centralised? Trent versus Victoria. *Lancet* 1997;349:1213-7.
- Field D, Draper ES. Survival and place of delivery following preterm birth: 1994-96. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F111-5.
- Finnstrom O, Olausson PO, Sedin G et al. The Swedish national prospective study on extremely low birthweight (ELBW) infants. *Acta Paediatr* 1997;86:503-11.
- Johansson S, Montgomery SM, Ekborn A et al. Level of care, and infant death in Sweden: a population-based study preterm delivery. *Pediatrics* 2004;113:1230-5.
- Sundhedsdata. København: Sundhedsstyrelsen, 2005. www.sst.dk/Informatik_og_sundhedsdata/Download_sundhedsstatistik/Planmateriale/DRG/DSN2.aspx/nov.2005.

Optimering af indsatsen over for mennesker med sjældne sygdomme

Overlæge Allan Meldgaard Lund & professor Flemming Skovby

H:S Rigshospitalet, Juliane Marie Centret,
Klinisk Genetisk Afdeling

I EU er en sygdom sjælden, hvis dens prævalens er under 1:2.000. Der er 5.000-7.000 sjældne sygdomme eller handicap. Nogle er relativt hyppige, f.eks. neurofibromatose type 1 (1:5.000) og osteogenesis imperfecta (1:10.000), mens andre er meget sjældne med en eller ganske få patienter i Danmark.

Den første gruppe er karakteriseret ved aktive patientforeninger, der fra brugerside har drevet det organisatoriske arbejde med centralisering af sjældne handicap [1]. Sygdommene i den anden gruppe savner organisation og har ikke været genstand for samme opmærksomhed; i pædiatrisk sammenhæng drejer det sig f.eks. om arvelige stofskiftesygdomme som tyrosinæmi og misdannelsessyndromer som *coloboma*, *heart anomaly*, *choanal atresia*, *retardation* (CHARGE), hver med færre end ti patienter i Danmark. Alle kliniske specialer rummer dog patienter med unikke eller sjældne, genkendelige manifestationer og deraf følgende handicap.

Sjældne handicap

Har lav prævalens

Er ofte arvelige med debut i barnealder

Er ofte progressive med symptomer fra flere organsystemer

Behandlingen af et antal af disse handicap varetages på to centre

Erfaringerne med centraliseret behandling er positiv

Øget tilførsel af resurser vil muliggøre opfølgning af et øget antal sjældne handicap

Der er behov for centre for voksne med sjældne handicap

Selv om sjældne handicap er vanskelige at afgrænse, har de andre fællestræk end den lave prævalens. De fleste er arvelige med høj gentagelsesrisiko, som fører til behov for genetisk rådgivning hos familien. Arvelige sygdomme debuterer oftest i barnealderen, er komplekse med involvering af flere organsystemer og er tit progressive med nye problemstillinger, efterhånden som barnet vokser, den voksne bliver ældre, eller ny behandling forlænger levealderen. Fysisk og neurologisk funktionsnedsættelse gør mange patienter og familier afhængige af sociale ydelser.

Den lave prævalens, de komplekse manifestationer og det progressive forløb af sjældne handicap gør ofte diagnosen vanskelig at stille, og mange patienter oplever den diagnostiske proces som langsommelig og fuld af forhindringer. Forventningen er, at alle patienter skal have en diagnose, selv om den diagnostiske succes ved f.eks. neurologiske handicap ikke er over 50% i nogle af verdens førende centre [2].

Organisation

Efter et interview med daværende sundhedsminister *Torben Lund* i Elevat2ren satte Sundhedsstyrelsen i 1990'erne et udvalgsarbejde i gang, der med redegørelsen »Sjældne handicap – den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i sundhedsvæsenet« udlagde en række principper for organisation af behandlingen af sjældne handicap [1]. På baggrund af en gennemgang af 11 handicap af den relativt hyppige type (neurofibromatose type 1, osteogenesis imperfecta, Marfans syndrom, galaktosæmi, Ehlers-Danlos' syndrom, myelomeningocele, blæreekstrofi, Wilsons sygdom, Prader-Willis syndrom, Spielmeier-Vogts sygdom og Aperts syndrom) konkluderede man i redegørelsen, at en fagligt kvalificeret og hensigtsmæssig behandling af sjældne handicap fordrer en samling af sundhedsydelse. For at opnå tilstrækkelig viden, rutine og erfaring anbefalede man at have to centre for sjældne handicap, et på Rigshospitalet og et på Skejby Sygehus. På centrene skulle man koordinere den højt specialiserede behandling og kontrol, udarbejde behandlingsprotokoller og databaser samt

iværksætte forskning. Centrene formål var også at give konstruktiv vejledning til samarbejdspartnere i patientens lokalområde; udvide samarbejdet med andre centre for sjældne sygdomme, f.eks. Statens Øjenklinik, og forbedre koordineringen af den sociale og socialpædagogiske indsats og andre muligheder, der udspringer af centrene specialviden om sjældne sygdomme. Man understregede nødvendigheden af et gensidigt forpligtende samarbejde mellem centerfunktionen og patienternes lokalsygehus, og i redegørelsen blev der givet konkrete forslag til behandlingsprotokoller for de 11 handicap. Redegørelsen var velbegrunderet med et højt ambitionsniveau for centrene funktion, både lægelig behandling, plejemæssige funktioner og forskning. De 11 handicap skulle være modeller for andre sjældne handicap, hvor man har behov for multidisciplinær indsats, og selv om redegørelsen hverken rummede en strategi for at tilføre centrene de nødvendige resurser eller for at udvide centerfunktionen for patienter med andre sjældne handicap, er mange af redegørelsens hensigter blevet realiseret med gode resultater. Således er andre sygdomme end de i redegørelsen nævnte blevet centraliseret efter Sundhedsstyrelsens retningslinjer for specialeplanlægning og lands-landsdelsfunktioner, f.eks. arvelige stofskiftesygdomme til H:S Rigshospitalet.

Sideløbende med Sundhedsstyrelsens redegørelse så lignende anbefalinger dagens lys i flere europæiske lande, bl.a. Holland og Frankrig, og der blev sat fokus på den meget begrænsede forskning i nye behandlinger af patienter med sjældne handicap, se bl.a. rapporten fra den nyligt afholdte Eurordis-konference: European Conference on Rare Diseases på www.eurordis.org. Gennemførelse af orphanlovgivningen (USA 1983, EU 1999) muliggjorde fremstilling af medicin til patienter med *orphan*-sygdomme, dvs. sjældne handicap, på særligt gunstige vilkår. Det har indtil videre ført til nye behandlinger for flere lysosomale aflejrings sygdomme, f.eks. enzymsubstitution til patienter med Gauchers sygdom, Fabrys sygdom og mukopolysakkaridoserne type 1 (**Figur 1**), type 2 og type 6.

Effekt af centralisering

Centralisering af behandlingen af patienter med sjældne sygdomme kan give ny indsigt i sygdommens naturhistorie. Galaktosæmi (1:60.000 nyfødte; ca. 40 danske patienter) blev således opfattet som en sygdom med god langtidsprognose på diætbehandling, indtil opgørelser af >100 patienter fra henholdsvis USA og Tyskland viste et betydeligt fald i den gennemsnitlige IQ i løbet af de første 20 leveår [3].

Større erfaring med den enkelte sygdom befordrer ensartet, kvalificeret rådgivning af familier, f.eks. ved den relativt hyppige, medfødte defekt i omsætningen af mellemkædede fedtsyrer, *medium chain acyl-coA dehydrogenase* (MCAD)-defekt (1:10.000), hvor information af forældre både har reddet deres børns liv og korrigeret en unødigt streng diæt, medikamentel behandling og fejlagtig opfattelse af en dårlig prognose [4].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Forskning i sjældne sygdomme er kompliceret af deres lave prævalens, og selv i lande, der er større end Danmark, skaber centralisering af behandlingen af patienter med arvelige sygdomme sjældent patientgrupper, der er store nok til randomiserede undersøgelser. I nogle tilfælde må man anvende historiske kontrolpersoner. Dokumentationen for en effekt af enzymsubstitutionsbehandling af Gauchers sygdom (1:50.000-100.000) hvilede f.eks. på en sammenligning mellem sygdommens forløb hos historiske kontrolpersoner og ganske få behandlede patienter [5].

Cystisk fibrose (CF) (1:4.700, 400 danske patienter) er i mange år blevet behandlet centraliseret i Danmark. Det har derfor været muligt at dokumentere, at behandling i et multidisciplinært CF-center øger overlevelse og livskvalitet [6]. I de seneste år har der været gennemført randomiserede undersøgelser af meget sjældne, arvelige stofskiftesygdomme i samarbejde mellem nationale centre i USA, England, Frankrig, Holland og Tyskland, bl.a. om enzymsubstitution af patienter med mukopolysakkaridose type 1 (1:100.000, fire danske patienter) [7].

På Ågrenska Center i Göteborg afholder man kurser for udvalgte grupper af patienter med sjældne handicap. En socialøkonomisk analyse har vist en trefold reduktion i udgifter til diverse sundhedsydelser for patienter, der havde været tilset på centret og havde modtaget dets multidisciplinære tilbud [8].

Sjældne Diagnoser, det tidligere Kontaktudvalg for Mindre Sygdoms- og Handicapforeninger, udgav i 2003 en rapport om sundhedstilbud til sjældne sygdoms- og handicapgrupper [9], og i 2005 udgav de en rapport om den ikkelægelige, sociale håndtering af sjældne handicap [10]. Grundlaget var 639 besvarelser af spørgeskemaer, der var udsendt til medlemmer af 24 patientforeninger, herunder patienter med de 11 diagnoser omtalt i Sundhedsstyrelsens redegørelse [1], med deraf følgende bias for patienter med relativt hyppige former for sjældne handicap og for medlemmer af patientforeninger. I rapporten dokumenteres den lange diagnostiske latens; ca. en tredjedel af patienterne venter mere end et år på en diagnose. For mange sygdomme må manifestationerne udvikles fuldt ud, f.eks. for at opfylde diagnostiske kriterier. Et trægt henvisningsmønster kan bidrage til den lange latens. I rapporten vises det, at ca. halvdelen af patienterne har været i kontakt med et af de to centre inden for 12 måneder, og at omkring 74% blev henvist til en specialist på diagnosetidspunktet. Kautionsreglerne er siden ændret, og det er muligt at en større procentdel bliver henvist i dag. Patienter med diagnoser, der er nævnt i Sundhedsstyrelsens redegørelse, har i højere grad end andre patienter været i kontakt med centrene (56% vs. 18%). Flertallet af de forespurgte (72%) mente, at tilknytningen til et center har forbedret behandlingen, 67% mente, at der er kommet mere sammenhæng i behandlingen, og 66% mente, at der nu er taget sufficient ansvar for deres sygdom (mod 52% af patienterne, der ikke var tilknyttet et

center). I rapporten dokumenteres det, at centrene lever op til Sundhedsstyrelsens anbefalinger om diagnostik, behandling, kontrol og genetisk rådgivning. Mht. til det lægelige samarbejde med patientens sygehus i hjemmet angiver man i rapporten, at der for 32% af patienterne er indgået en såkaldt »samarbejdsaftale«. Dette harmonerer ikke med klinisk praksis i centrene, som i langt højere grad involverer og gør brug af resurser på lokale afdelinger.

Erfaringen fra det daglige arbejde i centrene støtter den overordnede konklusion i Sjældne Diagnoser rapport, om at centralisering af behandlingen af et begrænset antal sjældne



Figur 1. Dreng med Hurlers syndrom (mukopolysakkaridose type 1), som er en medfødt stofskiftesygdom af typen lysosomal ophobningssygdom. Tegn på op-hobning ses tydeligst i drengens ansigt. Herudover ses navlebrok og lette kontrakturer i fingrene. Han vurderes i et team koordineret af en børnelæge fra Klinik for Sjældne Handicap med deltagelse af en ortopædkirurg, en kardiolog, en øjenlæge, en øre-næse-hals-læge, en lungelæge fra respirationscenter Øst, transplantationsafsnit, en klinisk diætist, en neuropsykolog og en socialrådgiver. Han får ugentligt intravenøs enzymsubstitution via Port-a-cath, som skimtes over højre brystpapil.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

handikap har været effektiv og positiv i Danmark. De koordinerende og behandlende læger får større erfaring, og mange patienter bliver mere tilfredse [9]. Også ønsket om centralisering af flere sjældne sygdomme er realiseret i en vis udstrækning, og centrene leverer nu højt specialiseret lægefaglig behandling til patienter med over 100 forskellige diagnoser. Centrene samarbejder om kliniske databaser og i diagnostiske, behandlings- og forskningsmæssige sammenhænge; der er opbygget et bredt internationalt netværk, som anvendes flittigt i den diagnostiske udredning og behandlingsmæssigt vedrørende f.eks. kraniofaciale misdannelser og arvelige stofskiftesygdomme.

Fremtid

Med 5.000-7.000 sjældne handikap fordelt på alle kliniske specialer er det vanskeligt for et sundhedsvæsen med et lille antal relevant uddannede speciallæger og begrænsede resurser at give et tilbud, der tilfredsstillende alle med et sjældent handikap. Mange patienter konkurrerer om de samme få resurser.

Som tidligere anført er sjældne sygdomme karakteriseret ved en stor bredde i kliniske manifestationer, og ikke alle patienter med en given diagnose har symptomer af samme sværhedsgrad. For visse patientgrupper kunne centrene begrænse deres tilbud til en diagnostisk vurdering og overlade langtidsopfølgningen til en samarbejdspartner i patientens lokalregion. Nogle patienter med relativt milde symptomer har måske mindre behov for centraliseret opfølgning og tæt kontrol end skitseret i en vedtaget behandlingsprotokol. Regelmæssig fysioterapi samt sociale og pædagogiske foranstaltninger bliver bedst varetaget i lokalt regi. Med accepterede behandlingsstrategier publiceret i den internationale litteratur er det vanskeligt at se behovet for en formaliseret behandlingsprotokol for hvert eneste sjældent handikap.

Behovet for centraliseret behandling af voksne med sjældne handikap er stigende. Bemandingen af de to centre i Danmark med speciallæger i pædiatri er relevant for størstedelen af de henviste patienter, men mange bliver efterhånden voksne. Langtidsopfølgning af voksne patienter i pædiatrisk regi er ikke hensigtsmæssigt, og der er behov for læger med internmedicinsk uddannelse og interesse for sjældne handikap, f.eks. medfødte stofskiftesygdomme. Problemstillingen har længe været aktuell – og uløst – for cystisk fibrose.

Der er behov for, at Sundhedsstyrelsen følger op på de oprindelige anbefalinger for indsatsen over for patienter med sjældne handikap, specielt med henblik på resurser, centrale og decentrale prioriteringer samt klinisk relevans. Opfølgningen er ikke kun vigtig for det daglige arbejde på centrene, men også for patienters og patientforeningers forventninger til centrene.

Som understreget i Sundhedsstyrelsens redegørelse er der behov for mere forskning i sjældne handikap. Opfyldelse heraf er naturligvis afhængig af de givne resurser og bemandingen, men det er ikke realistisk for ethvert sjældent handi-

kap, der er tilknyttet et center. Mange projekter er afhængige af internationalt samarbejde, f.eks. støtter EU aktuelt et netværk til udredning af patienter med medfødte defekter i glykosylering af proteiner (EUROGLYCANET).

De kommende fem regioner er enkeltvis for små til hver at etablere deres eget tilbud for patienter med sjældne handikap. Den nødvendige ekspertise og multidisciplinære indsats vil for de fleste handikaps vedkommende være at finde på et eller to universitetssygehuse, som forhåbentlig vil få tilstrækkelige resurser til behandling og opfølgning af et øget antal sjældne handikap uden skelen til regionsgrænser.

Korrespondance: *Allan Meldgaard Lund*, Klinisk Genetisk Afdeling, Juliane Marie Centret 4062, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: alund@rh.dk

Antaget: 19. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Sjældne handicap – Den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i sygehushæsen. København: Sundhedsstyrelsen, 2001.
2. Van Karnebeek CD, Scheper FY, Abeling NG et al. Etiology of mental retardation in children referred to a tertiary care center: a prospective study. *Am J Ment Retard* 2005;110:253-67.
3. Holton JB, Leonard JV. Clouds still gathering over galactosaemia. *Lancet* 1994;344:1242-3.
4. Wilson CJ, Champion MP, Collins JE et al. Outcome of medium chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency after diagnosis. *Arch Dis Child* 1999;80:459-62.
5. Barton NW, Furbish FS, Murray GJ et al. Therapeutic response to intravenous infusions of glucocerebrosidase in a patient with Gaucher disease. *Proc Natl Acad Sci U.S.A* 1990;87:1913-6.
6. Mahadeva R, Webb K, Westerbeek RC et al. Clinical outcome in relation to care in centres specialising in cystic fibrosis: cross sectional study. *BMJ* 1998;316:1771-5.
7. Wraith JE, Clarke LA, Beck M et al. Enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis I: a randomized, double-blinded, placebo-controlled, multinational study of recombinant human alpha-L-iduronidase (laronidase). *J Pediatr* 2004;144:581-8.
8. Olason A. The Agrenska centre: a socioeconomic case study of rare diseases. *Pharmacoeconomics* 2002;20(suppl 3):73-5.
9. Grønnebæk T. Sundhedstilbud til sjældne sygdoms- og handicapgrupper. København: Kontaktudvalget for Mindre Sygdoms- og handicapforeninger (KMS), 2003.
10. Grønnebæk T. »Guldkunde« i det sociale system. København: Sjældne Diagnoser, 2005.