

Centralisering versus decentralisering

Hæmatologi

Professor Niels Borregaard

H:S Rigshospitalet, Hæmatologisk Klinik

Blodsygdomme omfatter de immunbetingede cytopenier, hæmofiliene, hæmoglobinopatiene og de maligne hæmatologiske sygdomme, såsom de kroniske myeloproliferative sygdomme (polycytaemia vera, essentiel trombocytose, myelofibrose og kronisk myeloid leukæmi), og de lymfoproliferative sygdomme (kronisk lymfatisk leukæmi, myelomatose, og Waldenströms sygdom). Hertil kommer de mere end 25 forskellige subtyper af maligne lymfomer og de akutte leukæmier og myelodysplasierne. Det er sygdomme, som hver især er relativt sjældne, og som for manges vedkommende har et kronisk forløb, hvor den rette balance mellem observant afventen og aktiv indgriben er alfa og omega for et optimalt forløb. Adskillige af disse sygdomme er potentielt kurable med den rette behandling, men valg af korrekt behandling og tidspunkt for denne er afgørende for helbredelse.

Næppe mange er i tvivl om, at det er en specialistopgave at behandle en patient med akut myeloid leukæmi med intensiv kemoterapi, at overvåge forløbet, forebygge og behandle komplikationerne og sikre det optimale terapivalg, hvis cyto-genetikken giver anledning til panderynken, men det har længe være anset for god latin at den »banale sygdom« gammelmandsleukæmien, kronisk lymfatisk leukæmi kan behandles på en intern medicinsk afdeling med et skvæt chlorambucil i ny og næ.

Der er næppe noget andet speciale, hvor afstanden mellem patienten og cellebiologiens univers med signaltransduktion, pro- og antiapoptose, adhæsionsmolekyler og epigenetiske modifikationer er kortere end i hæmatologien. Det er også her, sygdomsklassifikationerne bygger på cellebiologisk indsigt i langt højere grad end på kriterier, og hvor molekylært rettede behandlinger, der sigter mod at ramme de kausale defekter, er introduceret først og i størst omfang. Det er her, vi har set nogle af de største gennembrud i behandlinger af sygdomme med ny skræddersyet medicin med stor effektivitet og yderst beskedne bivirkninger.

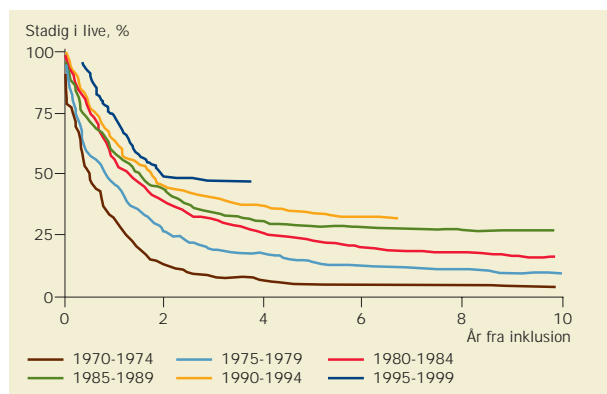
Hæmatologien er med andre ord et speciale, hvor udviklingen af ny og meget bedre, men også langt, langt dyrere behandlinger tilbydes patienterne, og hvor udviklingen går så hurtigt, at en behandling næppe når at blive standard, før tilbuddet om afprøvning af en ny behandling med større effekt kommer. Vi har således på Hæmatologisk Afdeling på Rigs-

hospitalet konkluderet, at den bedste behandling, der kan tilbydes vore patienter, er behandling som led i afprøvningen af ny behandling. Udviklingen i resultaterne af de forskellige behandlingsregimener under British Medical Research Councils kliniske protokoller for behandling af akut myeloid leukæmi illustrerer dette synspunkt (Figur 1).

Hvis vi vender tilbage til gammelmandsleukæmien, viser udviklingen, at også kronisk lymfatisk leukæmi er en sygdom, som er yderst kompleks, og som skal behandles af en person med indgående kendskab til denne sygdoms biologi. Hvorvidt denne sygdom har et relativt godartet forløb eller har en yderst dubiøs prognose, er i høj grad afhængigt af, om den tilgrundliggende maligne mutation er forekommet i celler, som har eller ikke har hypermuteret deres immunglobulin H-gener. Spørgsmål, som den ansvarlige kliniker må tage stilling til, er f.eks.: Hvor længe skal man vente på, at knoglemarven cleares for leukæmiceller, når der behandles med kombination af rituximab, fludarabin og cyclophosphamid til en pris af 60.000 kr. pr. behandlingsserie, før man bør forsøge med alemtuzumab, og inden patienten bliver så immunsvækket, at han/hun får den svampeinfektion, som umuliggør den kurative behandling med nonmyeloablative stamcelletransplantation?

Disse overvejelser kan næppe forventes at blive gjort på en afdeling med blandet internt medicinsk indtag eller for den sags skyld af en speciallæge i hæmatologi på en basisafdeling.

Hvad betyder dette for organiseringen af en afdeling, som skal varetage behandlingen af hæmatologiske patienter? For det første er det vigtigt at fastslå, at en hæmatologisk afdeling skal arbejde tæt sammen med de diagnostiske fag. Der er tale om en et virkeligt samarbejde, ikke blot om en overførsel af



Figur 1. Overlevelse regnet fra inklusionstidspunkt i Medical Research Council. Akut myeloid leukæmi-kliniske protokoller fra 1970 til 1999 (Alan K. Burnett).

viden. Det er vigtigt, at radiologen har et indgående kendskab til og forståelse for responskriterierne for patienter f.eks. med Hodgkins lymfom. Det er ligeledes vigtigt, at nuklearmedicineren har ekspertise og opnår erfaring med vurdering af specielt positronemissionstomografi (PET) ved de mange typer af maligne lymfomer. Ellers kan de pågældende ikke yde den ekspertbistand, der sikrer, at patienten hverken bliver underbehandlet med manglende helbredelse til følge eller overbehandlet med forøget risiko for alvorlige bivirkninger til følge.

Diagnostik, hvor det morfologiske indtryk er en lille facet af et billede tegnet ved fluorescens in situ-hybridisering, flowcytometri og *complementary DNA* (cDNA)-*array*, hvor specialer som patologi, kliniske genetik og klinisk biokemi nu smelter sammen til et molekylærdiagnostisk fag, som kan hjælpe klinikerne med dels at stille den korrekte diagnose, dels at forudsige, om patienten vil have gavn af en given planlagt behandling, eller om den med stor sandsynlighed kun vil påføre patienten bivirkninger. Det drejer sig om blodbanken, som kan levere de filtrerede og i mange tilfælde bestrålede blodprodukter, som forhindrer, at patienterne får en Cytomegalovirus-infektion eller får *graft versus host*-sygdom på grund af transfusion med blodprodukter, og stråleterapeutisk afdeling, som giver en enten kurativ eller pallierende behandling til mange af de hæmatologiske patienter, men hvor planlægningen af strålebehandlingen skal ske inden igangsættelse af eventuel kemoterapeutisk behandling, som oftest gives før strålebehandlingen.

Men tilbage til den hæmatologiske afdeling. Som antydende indledningsvis er hæmatologi et meget komplekst speciale, hvor der stilles tiltagende krav til viden om cellebiologiske forhold, for at man kan forstå sygdommenes kompleksitet, og for at man kan handle derefter til patientens bedste. Det betyder, at ingen kan holde sig ajour med hele sygdomsspektret, både hvad angår diagnostik og behandlingstilbud, i en sådan grad, at man kan sikre patienterne den optimale behandling inden for det hæmatologiske speciale. På Hæmatologisk Afdeling på Rigshospitalet tog man konsekvensen heraf og indførte pr. 1. januar 1998 en opdeling af afdelingen i tre underafdelinger, som specialiserede sig inden for hver sin gruppe af sygdomme. Maligne lymfomer og myelomatose behandles på Klinik I, som nu har 22 senge og et ambulatorium med 3-4 linjer åbne hver dag. Heri er også inkorporeret faste speciallæger fra Onkologisk Afdeling, som derved sikrer det optimale behandlingstilbud til patienter, til hvem strålebehandling er relevant. Klinik II er transplantationsafsnittet, hvor man fokuserer på allogen stamcelletransplantation både den traditionelle og den nonmyeloablative (minitransplantationer) med 14 senge og to ambulatorielinjer, og Klinik III, hvor behandlingen af patienter med leukæmier og kronisk myeloproliferative sygdomme samt immunbetingende penier finder sted. Dette afsnit har p.t. 17 senge og 2-3 ambulatorielinjer dagligt.

Hver af disse underklinikker har sin faste stab af speciallæ-

ger, som har specialiseret sig i behandling af hhv. maligne lymfomer, akutte leukæmier, kronisk myeloproliferative sygdomme, myelomatose osv. Blandt disse speciallæger er der nogle såkaldt sygdomsansvarlige overlæger. De foretager visitation af patienterne og udarbejder de algoritmer for behandling, der til enhver tid anses for at være optimale for de pågældende sygdomme. Det er naturligvis disse speciallæger, der står som afdelingens ansigt udadtil, når afdelingen engagerer sig i kliniske forskningsprojekter og kongresdeltagelse.

Kun læger under uddannelse (og klinikchefen) roterer mellem de enkelte afdelinger i deres kliniske funktioner, dog deltager vagtbærende speciallæger i bagvagten på alle afsnittene.

Hver enkelt patient er tilknyttet en fast speciallæge eller en 1. reservelæge. Der er således tale om en meget høj grad af kontinuitet i patientbehandlingen på det høje ekspertniveau, som er nødvendigt for at sikre, at patienterne behandles optimalt. Det har bl.a. betydet, at man på afdelingen har kunnet engagere sig i udvikling af behandlinger, således at der nu er 35 aktive kliniske protokoller på afdelingen mod to for otte år siden. Mange af disse protokoller udføres som led i internationalt samarbejde med f.eks. European Organisation for Research on Treatment of Cancer (EORTC). Behandling er dynamisk og skal stedse være genstand for forbedringer. Basis for forbedringer af behandlingen kommer også fra de laboratorier, der er tilknyttet Hæmatologisk Klinik, og hvor der forskes i de sygdomme, der behandles på afdelingen. Der er således ved eksternt finansiering tilknyttet 12 fuldtidsvidenskabelige læger og scient.er til afdelingens laboratorier. Tre speciallæger er endvidere ansat i delestilling, dvs. at de har opnået fondsstøtte til at anvende halvdelen af deres tid til forskning.

En sådan subspecialisering, som sygdommenes kompleksitet tilsiger, kræver imidlertid med sygdommenes relativt sjældne forekomst in mente et meget stort patientmateriale. Dette, sammen med den tilsvarende grad af behov for ekspertfunktion på de diagnostiske eller tværgående specialer, som hæmatogien er så afhængig af, gør, at der må ske en betydelig grad af centralisering af den hæmatologiske ekspertfunktion. Der er næppe patientgrundlag og dermed behov for eller resurser til mere end tre sådanne hæmatologiske centre i Danmark. Disse hverken kan eller skal behandle alle patienter, der har en hæmatologisk sygdom. Mange patienter med freldelige forløb eller ukomplicerede sygdomme kan behandles af hæmatologer i mere basispræget regi. Men dette bør ske i samarbejde med de højt specialiserede afdelinger og bør ikke svække patientgrundlaget til opretholdelse af den højt specialiserede funktion. Dannelsen af regionerne giver mulighed for at anlægge en helhedsbetragtning på et større demografisk område og kan facilitere denne udvikling til gavn og glæde for den enkelte patient nu og ikke mindst for fremtidens patient.

Korrespondance: *Niels Borregaard*, Hæmatologisk Klinik, H:S Rigshospitalet, DK-2100 København Ø. E-mail: borregaard@rh.dk

Antaget: 30. november 2005
Interessekonflikter: Ingen angivet