

Indenrigs- og Sundhedsministeriet

Dato:

Kontor: Sundhedspolitisk kt.

J.nr.: 2005-1221-87

Sagsbeh.: TK

Fil-navn: Dokument 4

Besvarelse af spørgsmål nr. 250 (Alm. del), som Folketingets Sundhedsudvalg har stillet til indenrigs- og sundhedsministeren den 7. februar 2006

Spørgsmål 250:

"Ministeren bedes kommentere henvendelsen af 30. november 2005 fra Sjældne Diagnoser, jf. alm. Del – bilag 145 og 273, herunder bedes ministeren oplyse, hvorfor den i Sundhedsstyrelsens redegørelse "Sjældne Handicap: Den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i sygehusvæsenet", 2001, anbefalede følgegruppe efter 5 år endnu ikke er nedsat."

Svar:

Jeg har bedt Sundhedsstyrelsen om bidrag til brug for besvarelse af spørgsmålet. Sundhedsstyrelsen har oplyst, at arbejdsgruppens anbefalinger til Sundhedsstyrelsen omfattede forslag om, at der i Sundhedsstyrelsens regi nedsattes en følgegruppe. Sundhedsstyrelsen tilkendegav i sin efterfølgende anbefaling, at man vil overveje spørgsmålet om nedsættelse af en sådan gruppe.

Sundhedsstyrelsen har oplyst, at man i den forløbne tid hidtil ikke har fundet etablering af en sådan gruppe hensigtsmæssig ud fra en samlet overvejelse og nødvendig prioritering af Sundhedsstyrelsens ressourcer på specialeplanlægningsområdet. Med den foreliggende redegørelse fra 2001 har man præsenteret en generel model for tilrettelæggelsen af indsatsen i sygehusvæsenet vedr. sjældne handicap samt udarbejdet en række konkrete eksempler på forskellige typer behandlingsprotokoller i alt vedr. 11 forskellige handicap. Efterfølgende har Sundhedsstyrelsen indarbejdet disse anbefalinger i den gældende Vejledning om specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet 2001. Det skal i denne sammenhæng bemærkes, at Vejledningen herudover omfatter en lang række andre sjældne tilstande og diagnoser.

Implementeringen af redegørelsens anbefalinger påhviler sygehusvæsenets parter. Sundhedsstyrelsen har i den forbindelse kunnet konstatere, at de to centre for sjældne diagnoser i henholdsvis Øst- og Vestdanmark gradvis har opbygget og konsolideret deres virksomhed i de forløbne år.

Sundhedsstyrelsen anser generelt tilrettelæggelsen af indsatsen i sygehusvæsenet på området som en integreret del af specialeplanlægningen, og spørgsmålet om den videre udvikling og fremtidige tilrettelæggelse vedr. forskellige sjældne handicap indgår således som en del af den kommende specialeplanlægningsproces.

Sundhedsstyrelsen har oplyst, at udarbejdelse af behandlingsprotokoller/referenceprogrammer for yderligere sjældne sygdomme kun i yderst begrænset omfang er sket. Man oplyser, at dette primært må ses i lyset af, at prioriteringen af ressourcer i forbindelse med referenceprogramsekretariatsarbejdet har taget udgangspunkt i en generel enighed mellem de involverede parter om, at man skulle prioritere store udbredte folkesygdomme.

Sundhedsstyrelsen oplyser, at der alligevel er foregået en betydelig udvikling og vidensindhentning på området bl.a. i forbindelse med de to centres virksomhed samt ved Kennedy-instituttet m.fl. På internationalt niveau bl.a. i EU-sammenhæng og i regi af Nordisk Ministerråd har Sundhedsstyrelsen deltaget i arbejde og projekter om udvikling af informationsnetværk, fremme af samarbejde over landegrænser mv. Den samlede tilgængelige viden om sjældne sygdomme er således udvidet meget væsentligt i de senere år.

Spørgsmålet om alle patienter med sjældne handicap bør behandles på højt specialiseret niveau diskuteres i redegørelsen. Det præciseres, at sjældenhed i sig selv evt. kan være et tilstrækkeligt kriterium for at samle diagnostik og behandling i visse tilfælde, men at indplacering af en tilstand som lands- eller landsdelsfunktion ofte også vil fordrer, at mindst et af de øvrige kriterier for placering som højt specialiseret funktion er opfyldt, dvs. at tilstanden også skal være kompliceret at diagnosticere eller behandle eller forudsætte store ressourcer for at blive fastsat som en højt specialiseret lands- eller landsdelsfunktion.

Det fremgår endvidere af redegørelsen, "at patienter med sjældne handicap, hvor der ikke foreligger behandlingsprotokol og/eller indplacering i Vejledning om specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner, på et tidspunkt henvises til et af de to landsdelscentre med henblik på registrering, vurdering af diagnostik- og behandlingsmuligheder og rådgivning af lokalfunktionen vedr. det videre forløb."

Fastsættelse af de højt specialiserede funktioner, lands- og landsdelsfunktioner foretages primært ud fra faglige overvejelser og drøftelser og endvidere fra 1. januar 2006 efter rådgivning i det Nationale Råd for Specialeplanlægning.

For så vidt angår spørgsmålet om patientrettigheder og lige adgang for patienter med sjældne sygdomme til at blive vurderet og behandlet på relevant sygehusniveau, har bortfaldet i 2003 af krav om forhåndskaution fra bopælsamtet medført, at det er blevet væsentlig lettere at blive henvist til landsdelsniveauet, hvis man lider af en sygdom, hvor der er behov herfor. Henvisningen kan i givet fald ske direkte fra almen praktiserende læge. Der er således nu en væsentlig lettere adgang til at blive vurderet på højt specialiseret niveau end tidligere. Spørgsmålet om sikring af patientens rettigheder via en indplacering af funktioner som landsdelsfunktioner har således væsentligt mindre betydning nu end tidligere, da patienterne nu allerede

har sådanne rettigheder i henhold til lovgivningen forudsat en lægelig henvisning.

Med hensyn til udviklingen på området i Danmark har Sundhedsstyrelsen oplyst, at de to centre i henhold til egne oplysninger har samlet viden om og behandlet patienter med 100 forskellige sjældne sygdomme. Set i forhold til redegørelsens anbefalinger har centrene således på dette punkt levet op til anbefalingerne med hensyn til at samle viden om andre sjældne sygdomme end de 11 nævnte.

- . / . Sundhedsstyrelsen har med hensyn til centrenes funktion i øvrigt og udviklingen på området henvist til tidsskriftet Lægehelse Overblik fra marts 2006, hvor virksomheden i Danmark præsenteres i en række artikler (vedlagt).

Sundhedsstyrelsen har endvidere vedrørende spørgsmålet om systematisk registrering af patienter oplyst, at man er vidende om, at de to centre i fællesskab har udviklet et registreringssystem, som man ønsker at udvide til en egentlig database, forudsat der kan fremskaffes de fornødne ressourcer. Sundhedsstyrelsen har i regi af en embedsmandsgruppe under Nordisk Ministerråd understøttet denne aktivitet med udgangspunkt i kranio-faciale misdannelser som modeksempel. Endvidere er Sundhedsstyrelsen vidende om, at der er etableret et register vedr. Morbus Wilson.

Sundhedsstyrelsen har konkluderet, at man finder, der er foregået en faglig konstruktiv udvikling på området, nationalt som internationalt siden redegørelsens fremkomst, herunder også ved de to centre til gavn for en lang række patienter. Man konkluderer videre, at ikke alle redegørelsens anbefalinger er implementeret i sygehusvæsenet. Dette gælder tilsyneladende bl.a. de anbefalinger, som ikke omhandler den direkte patientbehandling eksempelvis udvikling af yderligere behandlingsprotokoller m.v. Endelig ser det ud til, at den anbefalede model for formaliserede aftaler mellem det centrale og decentrale niveau kun i ringe grad er blevet implementeret. Sundhedsstyrelsen har oplyst, at man vil inddrage og vurdere området i den kommende specialeplanlægning. Sundhedsstyrelsen vil i den forbindelse overveje, hvorledes processen mest hensigtsmæssigt kan tilrettelægges.

Det er således min klare forventning, at de ændrede regler vedrørende specialeplanlægning også vil komme gruppen med sjældne handicap til gavn.

Af John R. Østergaard, overlæge, dr.med. på Center for Sjældne Sygdomme, Børneafdeling A, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital.

Behandlingen af sjældne sygdomme og handicap kræver ofte, at mange specialer bliver involveret. Det stiller store krav til koordineringen.



FOTO: SKEJBY SYGEHUS

Tre børn med svær osteogenesis imperfecta. Antal af knoglebrud søges nedsat ved hjælp af intravenøs bisfونات behandling.

Tværfaglighed er nødvendig overfor sjældne sygdomme

Når man taler om sjældne sygdomme, drejer det sig typisk om medfødte, ofte arvelige, og ofte alvorlige sygdomme og syndromer. Sygdommen er kronisk og kan almindeligvis ikke helbredes. Der er dog i varierende grad mulighed for symptomatisk samt afhjælpende behandling, som gennem opnåelse af bedre funktion og forebyggelse af følgetilstande forbedrer livskvaliteten. Sygdommen manifesterer sig ofte med symptomer fra flere forskellige organer eventuel til forskellig tid, hvorfor diagnostik, behandling og kontrol hyppigt involverer flere specialer. Behandlingen af de sjældne sygdomme nødvendiggør derfor en langsigtet og velplanlagt tværfaglig opgavevaretagelse på et højt specialiseret niveau.

Organisering i sundhedsvæsenet

På europæisk og nordisk plan har erkendelsen af behovet for en særlig organisering til varetagelse af sjældne sygdomme og handicap i sundhedsvæsenet ført til oprettelse af særlige centre. Siden 1967 har behandlingen af Føllings syge således været placeret på Kennedy Institutet, og behandlingen af cystisk

fibrose har i mange år været centraliseret to steder i landet, nemlig på Århus Universitetshospital og på Rigshospitalet. I "Vejledning om specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner" fremgår det, hvor behandlingen af mange andre sjældne sygdomme er centraliseret, fx behandlingen af medfødte hjertesygdomme og behandlingen af neuromuskulære sygdomme.

Sundhedsstyrelsen udsendte i 2001 redegørelsen: "Sjældne Handicap. Den fremtidige tilrettelæggelse af indsatsen i sundhedsvæsenet". Redegørelsen var resultatet af et langt udredningsarbejde med deltagelse af forskellige patientorganisationer, sygehusejerne, socialministeriet og flere af de videnskabelige selskaber. Redegørelsen anbefalede, at to centre i Danmark, ét ved Århus Universitetshospital og ét ved Rigshospitalet skulle varetage funktioner, der endnu ikke var centraliserede. Redegørelsen indeholdt specifikke vejledninger med hensyn til diagnostik, behandling, pleje og kontrol af 11 konkrete sjældne sygdomme og handicap (se tabel 1 næste side). De 11 sygdomme blev udvalgt på baggrund af henvendelser fra patientorganisationer og fagfolk, der var vidende om

konkrete problemer med tilrettelæggelsen af hensigtsmæssige patientforløb, dels ud fra at de repræsenterede en bredde af forskellige typer af problemstillinger, hvorved de kunne danne modeller for andre sygdomsgrupper. Arbejdsgruppen har endvidere anbefalet, at "patienter med sjældne handicap, hvor der ikke foreligger behandlingsprotokol og/eller indplacering i vejledning om specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner, på et tidligt tidspunkt henvises til et af de to landsdelcentre med henblik på registrering, vurdering af diagnostik- og behandlingsmuligheder og rådgivning af lokalfunktion vedrørende det videre forløb".

Et meget vigtigt element i redegørelsen er, at behandlingen og kontrollerne bedst foregår i et formaliseret samarbejde mellem centrene og relevante specialafdelinger på det amtslige niveau samt egen læge. Centrene er ansvarlige for koordineringen, men nogle af kontrollerne, og eventuelt også en del af undersøgelserne kan foregå lokalt. Dette samarbejde er hensigtsmæssigt både af geografiske forhold, men også af hensyn til vidensopsamling og vidensformidling. Udbygningen af centrene er ikke forløbet som ønskeligt, ▶

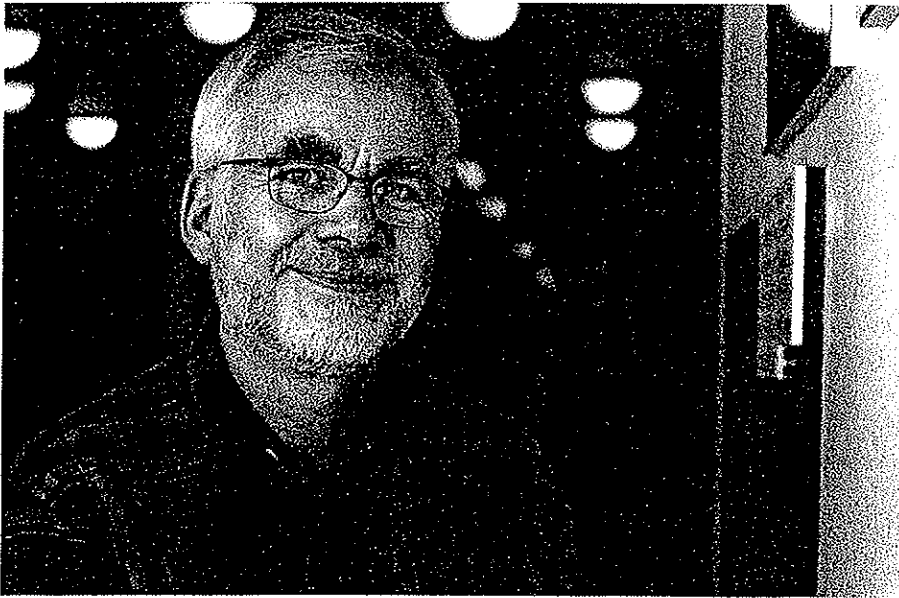


FOTO: JAN ROSENTHAL

De to landsdelcentre, Århus Universitets-hospital og Rigshospitalet, er ansvarlige for koordineringen af behandling og kontrol af patienter med sjældne sygdomme, men nogle af kontrollerne, og eventuelt også en del af undersøgelserne, kan foregå lokalt.

såvel af kapacitets- som ressourcemæssige årsager. Det skønnes, at centrene i Århus og København aktuelt behandler patienter med omkring 100 forskellige diagnoser.

Eksempel på behandlingsforløb

Neurofibromatosis Recklinghausen type 1 (NF-1) er en af de hyppigste monogent nedarvede sygdomme. Genet er lokaliseret til kromosom 17q11.2, og en defekt giver anledning til påvirket tumorsuppression. Arvegangen er autosomal dominant, men i cirka halvdelen af tilfældene drejer det sig om en ny mutation. Der er stor forskel på sygdommens sværhedsgrad selv indenfor samme familie.

Tilstandens forskellige symptomer manifesterer sig afhængig af alder. Omkring 2 % har medfødte defekter svarende til de lange røknogler, især tibia, hvilket resulterer i frakturer med manglende opheling og udvikling af pseudoartrose. I løbet af de første seks-otte år får cirka 20 % opticusgliomer, enten ensidig eller dobbeltsidig og med ledsagende synsnedsettelse. 15 % udvikler i løbet af vækstperioden betydende skoliose, og mange har endokrine forstyrrelser, fx puerertas præcox. Hertil kommer varierende, men progredierende grader af de velkendte kutane manifestationer, café au lait pletter og neurofibromer. Sidstnævnte kan være behandlingskrævende af kosmetiske årsager, men kan også give anledning til tryksymptomer og smerte svarende til de perifere nerver eller på grund af fylde i fx thorax eller retroperitonealt. Personer med NF-1 har en generel øget risiko for malign sygdom. Op mod halvdelen har specifikke kognitive og adfærdsmæs-

sige vanskeligheder, som kan give anledning til indlæringsvanskeligheder og influere på valg af skole, uddannelse og job. Mange specialer bliver således hurtigt involveret, eksempelvis børnelæger, øjnelæger, neurokirurger, ortopædkirurger, onkologer, plastikkirurger, og klinisk genetikere, og på grund af de store udviklings- og adfærdsmæssige manifestationer kan der være behov for psykolog og/eller børne- og ungdomspsykiatere. Ved en sådan multidisciplinær indsats vil de enkelte organspecialer fokusere på de speciale-relevante problemstillinger. De koordineringsansvarlige på et af de to landsdelscentre skal sikre, at helheden i behandlingen ikke går tabt, og at patienterne bliver henvist på rette tidspunkt til de rette specialer.

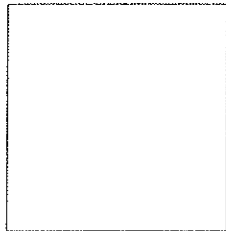
Forskning og internationalt samarbejde

Et naturligt element i centrenes arbejde er udvikling og forskning, samt international

samarbejde. Eksempelvis forbedres mulighederne for præcis molekylærgenetisk diagnostik løbende. Aktuelt findes der på verdensplan DNA analyser for omkring 1.000 genetiske sygdomme. Naturligt nok foretages analyserne ikke i alle landene, men i stedet foregår der en livlig trafik af patientprøver på tværs af landegrænserne. Det internationale samarbejde består også i, at udenlandske kirurger kommer til Danmark for sammen med lægerne her at udføre sjældne og komplicerede operationer, eller at patienter sendes til særlige undersøgelser eller behandlinger i udlandet.

De to centre deltager aktivt i flere internationale forskningsprojekter og har et tæt samarbejde med henblik på at udvikle fælles undersøgelses- og behandlingsprotokoller. Et eksempel på en ny behandlingsmetode er brug af bisfosfonater som forebyggelse af knoglefraktur ved moderat til svær osteogenesis imperfecta. □

Sjældne sygdomme	Hyppighed	Antal patienter totalt i DK
Apert syndrom	1:100.000	30
Spielmeier-Vogt sygdom	1:65.000	30
Galaktosæmi	1:50.000	40
Blæreekstrofi	1:40.000	60
Wilson's sygdom	1:35.000	75
Prader-Willi syndrom	1:15.000	140
Ehlers-Danlos syndrom	1:10.000	400
Osteogenesis Imperfecta	1:10.000	400
Marfan syndrom	1:7.000	500
Neurofibromatosis Recklinghausen	1:4.000	800
Myelomeningocele	1:2.000	900



Af Stense Farholt, overlæge, ph.d., Center for Sjældne Sygdomme, Børneafdeling A, Skejby Sygehus, Århus Universitetshospital.

Ehlers-Danlos Syndrom

– svært at ramme plet

Der skal mere end hypermobilitet og et par små blå mærker til for at kunne stille diagnosen Ehlers-Danlos Syndrom.

Ehlers-Danlos Syndrom (EDS) er en heterogen gruppe af arvelige bindevævssygdomme. Syndromet har fået navn efter to dermatologer, danskeren Edward Ehlers og franskmænd Henri-Alexandre Danlos, som beskrev syndromet i begyndelsen af 1900-tallet.

Kardinalsymptomer

Ledhypermobilitet, overstrækbar hud og vævsskørhed er de tre kardinalsymptomer ved EDS. Symptomerne er ikke altid til stede og i givet fald i varierende grad.

Der er beskrevet flere kliniske scoresystemer til vurdering af hypermobilitet. I Danmark anvendes almindeligvis Beighton score (se tabel 1), hvor et score ≥ 5 er diagnostisk. Ofte findes generaliseret hypermobilitet (se figur 1). Platfod og ledscred forekommer hyppigt.

Overstrækbar hud måles ved at fatte med pincetgreb om epidermis midt på volarsiden af underarmen. Huden trækkes ud, indtil der føles modstand. En hudfold, som måler ≥ 4 cm er diagnostisk (se figur 2).

Strækbarhed og hudkonsistens kan ikke bedømmes i tidlig barnealder.

Skørt væv viser sig navnlig ved udtalt tendens til at få blå mærker (se figur 3) og ved at huden let brister. He-

Fig. 1. Svanehalsfingre ved hypermobilitet.

lingen er ofte langsom, og der kan efterlades brede uregelmæssigt afgrænsede atrofiske ar med pergamenttynd hud (cigaretpapir-ar) (se figur 4 og 5). I sjældne tilfælde ses ektasi og ruptur af hulorganer.

Typer

EDS inddeles i seks typer i henhold til Villefranche-kriterierne (se tabel 2). Inddelingen hviler på kliniske symptomer, biokemiske ændringer i kollagen samt molekylær-genetik.

Ætiologi

EDS er arvelig, og de fleste typer har autosomal dominant arvegang med varierende penetrans (se tabel 2). Årsagen er en mutation i et af de gener, som koder for de forskellige typer af kollagen eller kollagenmodificerende enzymer. Kollagensyntesen bliver defekt, hvilket medfører, at bindevæv bliver abnormt.

Forekomst

Den anslåede forekomst er 1:10.000. Hypermobil og Klassisk EDS er langt de hyppigste og udgør mere end 95 %.

Kriterier for diagnose

Diagnosen EDS stilles i langt de fleste tilfælde klinisk. I Villefranche-kriterierne opereres med major- og minor-kriterier (se tabel 2). Der foreligger ikke international konsensus om, hvor mange kriterier der skal være opfyldt for at stille diagnosen. Den nærmeste definition er nævnt i Villefranche-kriterierne: "The presence of one or more major criteria is either necessary for clinical diagnosis or highly indicative and warrants laboratory confirmation whenever possible". Som udgangspunkt bør der være mindst to major-kriterier opfyldt. Hypermobilitet og smerter fra bevægeapparatet alene er ikke tilstrækkeligt til at stille diagnosen.

Kun for nogle af typerne kan den kliniske diagnose bekræftes med laboratorianalysen. Det gælder fx Vaskulær EDS, hvor abnormt kollagen type III ved kollagenelektroforese

eller mutation i COL3A1-genet kan påvises hos nær 100 %. Diagnosen hypermobil EDS kan udelukkende stilles klinisk.

Den vanskelige diagnose

Erfaringen viser, at det kan være vanskeligt at stille diagnosen EDS. Det kan til dels forklares af, at EDS er en sjælden tilstand, hvorfor det er umuligt for de fleste læger at opnå rutine. Tillige er diagnosekriterierne som nævnt ikke eksakte, og der er flere fælles symptomer typerne imellem. Alt i alt medfører det, at der kan være store forskelle i, hvordan den enkelte læge vægter symptomer og fund som grundlag for at stille diagnosen. Særligt kan det være svært at skelne Hypermobil EDS fra Hypermobilitets-syndrom (HS) (se tabel 3), som er den vigtigste differentialdiagnose. Hypermobilitet ses i varierende grad hos op til 20 % af befolkningen, hyppigere hos børn end hos voksne. Som det fremgår af diagnosekriterierne for HS, er der flere symptomer, som overlapper med EDS, hvilket bidrager til at gøre de differentialdiagnostiske overvejelser vanskelige.

I tilfælde af udtalt tendens til at få blå mærker bør koagulationsforstyrrelse og fysisk overgreb udelukkes.

I Århus har vi gjort alle nyhenviste patienter i 2004 op. Ud af 30 patienter henvist under diagnosen EDS fik 11 (37 %) bekræftet diagnosen, 9 (30 %) fik diagnosen HS, 8 (27 %) havde hverken EDS eller HS, og endelig var der to børn, hvor EDS-diagnosen på grund af alder ikke med sikkerhed kunne afgøres.

De ovenfor beskrevne vanskeligheder med at stille diagnosen EDS har ført til et øget samarbejde mellem landsdelscentrene og den danske patientforening med det formål at arbejde hen imod en national konsensus. I centrene registreres systematisk og prospektivt klinisk relevante fund og graden heraf med det formål at vurdere, om det er muligt at opstille mere sikre kriterier til brug for at stille diagnosen EDS og til at adskille Hypermobil EDS fra HS.



Fig. 2. Overstrækbar hud.



Fig. 3. Udtalt tendens til blå mærker.



Fig. 4. Atrofisk ar.

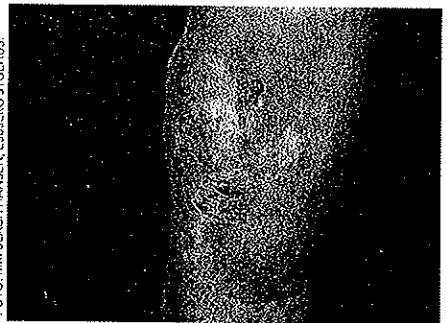


Fig. 5. Atrofisk ar.

Tabel 1

Beighton-score til vurdering af hypermobilitet

Test	Points
Passiv apposition af første finger til flexorsiden af underarmen	1 point for hver side
Passiv dorsalfleksion af femte finger > 90°, med underarmen hvilende fladt på bord	1 point for hver side
Passiv hyperekstension i albueledet > 10°	1 point for hver side
Passiv hyperekstension i knæledet > 10°	1 point for hver side
Håndfladerne hviler ubesværet på gulvet ved foroverbøjning af kroppen med strakte knæ	1 point

Maksimal pointssum er 9. En samlet sum eller score $\geq 5/9$ regnes for positivt.

Diagnostik, behandling og kontrol

Diagnostik, behandling og kontrol af patienter med EDS foregår i et samarbejde mellem lokalt sundhedsvæsen og de to landsdelscentre, Klinik for Sjældne Handicap, Rigshospitalet, og Center for Sjældne Sygdomme, Skejby Sygehus. Voksne med Hypermobil eller Klassisk EDS følges af reumatologerne på Rigshospitalet og Århus Sygehus Nørrebrogade.

EDS kan ikke helbredes. Behandling har

overvejende (re-)habiliterende eller forebyggende sigte og må tilpasses individuelt afhængigt af symptomer. Da hypermobilitet er et dominerende symptom, er der ofte behov for fysiurgisk, ergoterapeutisk, reumatologisk og ortopædkirurgisk behandling. Fysioterapi ydes vederlagsfrit.

Da der kan være symptomer fra flere organsystemer, involverer behandlingen ofte samarbejde mellem flere specialer, fx pædiater, dermatolog, ophthalmolog, gynækolog, urolog og kardiolog. Fødsler og operationer bør

foregå på afdelinger med særlig ekspertise. Kontrol tilpasses individuelt efter EDS type og behov.

Yderligere information

Velegnede internetsider på dansk er Center for Små Handicapgruppers hjemmeside www.csh.dk, linksamlingen til Nordisk information om sjældne handicap www.rare-link.dk, og den danske patientforenings hjemmeside www.ehlers-danlos.dk.

□

Tabel 2

EDS typer inddelt efter Villefranche-kriterierne ¹			
EDS type	Arv	Diagnostiske kriterier Major	Diagnostiske kriterier Minor
Klassisk	AD	Overstrækbar hud Brede atrofiske ar Generaliseret hypermobilitet	Blød, fløjsagtig hud, molluscoide pseudotumorer, komplikationer til hypermobilitet (forstuvninger, (sub-)luxationer, pes planus), hypotoni, let til blå mærker, hernier, analprolaps, sfæroider, positiv familiehistorie
Hypermobil	AD	Generaliseret hypermobilitet Hudforandringer (overstrækbar hud, glat fløjsagtig hud)	Recidiverende luxationer Kroniske smerter i bevægeapparatet Positiv familiehistorie
Vaskulær	AD	Tynd gennemsigtig hud Udposninger og ruptur af hulorgan (arterier, tarm, uterus), udtalt tendens til blå mærker, karakteristiske ansigtstræk	Acrogeri, hypermobilitet af små led, ex. fingre, sene/muskel ruptur, klumpfod, varicer med tidlig debut, AV-fistler, pneumothorax, gingival recession, positiv familiehistorie
Kyphoscolioisk	AR	Generaliseret hypermobilitet Udtalt hypotoni hos nyfødte Skoliose, kongenit med progression Skleral skrøbelighed, ruptur af bulbus oculi	Atrofiske ar, let til blå mærker, arteriel ruptur, marfanoid habitus, microcornea, osteopeni, positiv familiehistorie
Arthrokalisisk	AD	Udtalt generaliseret hypermobilitet med gentagne (sub-) luxationer Kongenit bilat. hofteledsluxation	Overstrækbar hud, atrofiske ar, let til blå mærker, hypotoni, kyphoscoliose, osteopeni
Dermatosparaksisk	AR	Udtalt skrøbelighed af hud Slapt hængende, rigelig, hud	Blød dejagtig hud, let til blå mærker, PROM, store hernier

AD autosomal dominant, AR autosomal recessiv, PROM tidlig vandafgang

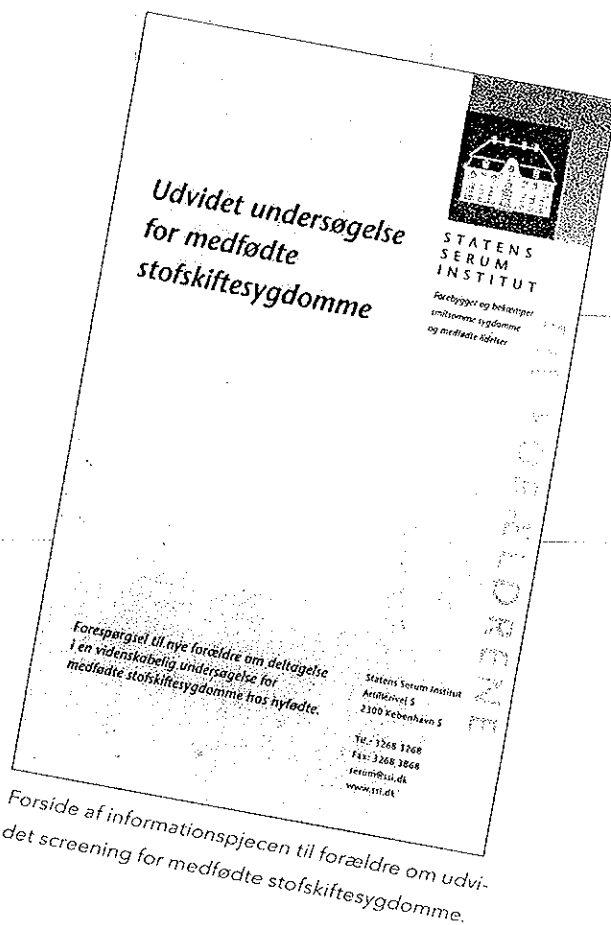
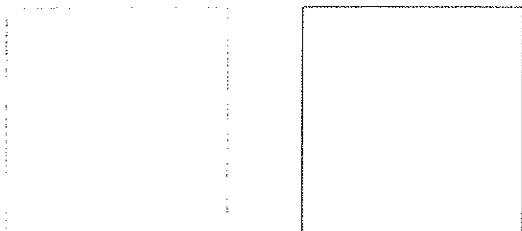
Tabel 3

Diagnose-kriterier ved hypermobilitetssyndrom	
Major-kriterier	Minor-kriterier
Beighton score $\geq 4/9$, nu eller tidligere	Beighton score 1-3/9, 0-3/9 hvis ≥ 50 år
Smerter ≥ 4 led, > 3 mdr	Smerter 1-3 led eller ryg, eller spondylose, spondylolyse, spondylolistese hvis > 3 måneder
	Ledskred > 1 gang
	Bløddelsrheumatisme ≥ 3 steder (epicondylit, tenosynovit, bursit)
	Marfanoid habitus
	Hud: Striae, overstrækbar, tynd, atrofiske ar
	Øjne: Hængende øjenlåg, nærsynet, nedadskrånende øjenspalter
	Åreknuder, brok eller livmoder-/endetarms-prolaps

Kriterier for positiv diagnose hos voksne: 2 major, 1 major og 2 minor, eller 4 minor

Af Allan Meldgaard Lund, overlæge, dr.med.
på Klinisk Genetisk afdeling ved Rigshospitalet.

Udvidet biokemisk screening af nyfødte fører til mere effektiv forebyggelse og behandling af sjældne medfødte stofskiftesygdomme.



Forside af informationspjecen til forældre om udvidet screening for medfødte stofskiftesygdomme.

Neonatal screening for stofskiftesygdomme

Målet for screening af nyfødte er tidlig diagnostik og behandling af medfødte sygdomme for at forbedre prognosen. Det klassiske eksempel er Føllings sygdom, PKU, hvor tidlig behandling efter neonatal screening siden 1975 har reddet flere hundrede børn fra mental retardering. Siden 1978 og 1999 er der også screenet for henholdsvis kongenit hypothyreose og toxoplasmose. I 2002 indførte man en udvidet biokemisk screening for medfødte stofskiftesygdomme som et projekt i samarbejde mellem Statens Serum Institut og Rigshospitalets Klinisk Genetiske Afdeling. Udvidet biokemisk screening af nyfødte foregår på Statens Serum Institut ved tandem massespektrometrisk analyse af hælbloodtaget i fjerde-syvende levedøgn. Undersøgelse for PKU er nu en del af analysen, der kun tager få minutter og omfatter 20 andre medfødte stofskiftesygdomme. De enkelte sygdomme er sjældne, men deres samlede incidens er relativ høj (1:4.000). Udover PKU bliver der screenet for andre sygdomme i om-

sætningen af aminosyrer og i nedbrydningen af fedtsyrer. Den hyppigste af sidstnævnte er MCADD, en defekt i medium chain acyl-coA dehydrogenase og omsætningen af mellemkædede fedtsyrer.

MCADD og kostråd

Børn med MCADD har oftest ingen symptomer, bl.a. fordi vor kost indeholder relativt få mellemkædede triglycerider, MCT, og fordi andre enzymer delvis kan vikariere for MCAD. Under faste og sygdom, hvor energiomsætningen bliver afhængig af fedtforbrænding, kan børn (og voksne) med MCADD få livstruende symptomer – såkaldt metabolisk dekomensation – med hypoglykæmi, encefalopati og leversvigt. Mortaliteten fra sådanne kriser er 20 %, og risikoen for blivende neurologisk skade 25 %. Mange MCADD-diagnoser er stillet efter pludselig uventet spædbarnsdød, hvor eneste fund ved obduktionen var fedtlever. Kendskab til diagnosen kan minimere både mortalitet og morbiditet

ved at forhindre episoder med metabolisk dekomensation. Det drejer sig om at informere forældrene grundigt, undgå at barnet faster, give ekstra kulhydrater under interkurrent sygdom og kontrollere barnet regelmæssigt, både klinisk og biokemisk. Der er ikke behov for andet kostråd end at holde fedtenergiprocenten under 30. Nogle børn har brug for ekstra kulhydrat ved sengetid og før fysisk anstrengelse, og enkelte behøver tilskud af karnitin, der bidrager til udskillelsen af mellemkædede fedtsyreforbindelser.

Aktuelle screening kræver tilvalg

Siden 2002 er der i Danmark ved udvidet biokemisk screening fundet 18 nyfødte med MCADD, og alle udvikler sig normalt. Udvidet biokemisk screening er foreløbigt et aktivt tilvalg i forbindelse med den rutinemæssige PKU-screening. Det har medført, at dækningen kun er cirka 80 %, og blandt de ikke-screenede var to børn med MCADD.



Bliver forældre til nyfødte spurgt, om de ønsker at få udført en udvidet screening, svarer næsten alle forældre, at det vil de gerne, siger Allan Meldgaard Lund.

Begge børn udviklede hypoglykæmi og encefalopati, før diagnosen blev stillet, men overlevede heldigvis uden cerebral skade.

Falsk-positive resultater forekommer ved enhver populationscreening, og det er en alvorlig sag unødigt at foruro lige en familie med et nyfødt barn. Ved et positivt screeningsfund bør informationen af forældrene ske hurtigt og med understregning af muligheden for et falsk-positivt resultat. Den prædiktive værdi af et abnormt screeningsresultat har ligget på cirka 20 % i Danmark. Børneafdelingen i familiens lokalområde har været ansvarlig for denne information, og samarbejdet har fungeret upåklageligt. Den efterfølgende biokemiske udredning og behandling af bekræftede sygdomstilfælde foregår på Rigshospitalet for at sikre ensartet information, behandling, opfølgning og mulighed for at kvalitetsvurdere screeningen.

Undgår falsk-positivt resultat

Den udvidede biokemiske screening har foreløbigt kun haft ét falsk-positivt resultat for MCADD blandt cirka 200.000 screenede børn. Incidensen af MCADD er cirka 1:10.000, mere end en tredobling i forhold til tiden før screening. Kritikere vil fremføre, at børnene fundet ved screening måske aldrig ville have fået symptomer. 31 af de 32 molekylær-genetiske ændringer i MCADD-genet, der ligger til grund for de 18 børns sygdom, er imidlertid set hos ikke-screenede børn med symptomgivende MCADD. Måske vil nogle børn med MCADD under gunstige forhold forblive uden symptomer, men under kritiske omstændigheder vil alle med sygdommen blive syge – den risiko undgår vi, når vi kender til barnets sygdom.

Det er meget vanskeligt at gennemføre randomiserede undersøgelser af behandling af sjældne sygdomme, og sådanne blev heller

ikke gennemført før indførelse af PKU-screeningen, hvis effekt i dag er indlysende. Erfaringer fra udlandet tyder på, at screening for MCADD reducerer mortalitet og morbiditet og kan gennemføres med høj specificitet og sensitivitet til en lav pris. Aktuelt sammenligner man i en prospektiv undersøgelse i Storbritannien screenede og ikke-screenede børn med MCADD, men resultater vil først foreligge om nogle år.

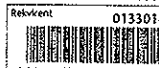

Observationelle data tyder på, at udvidet biokemisk screening og tidlig intervention også vil reducere morbiditet og mortalitet ved andre sjældne, medfødte stofskiftesygdomme end MCADD, fx forhindre svær metabolisk acidose ved organiske acidæmier og cardiomyopati og rhabdomyolyse ved flere af de 20 forskellige fedtsyreoxiderationsdefekter.

Anbefalinger for fremtidig neonatal screening

Screening for sjældne sygdomme bør have et rimeligt cost-effectiveness forhold. De få opgørelser af udvidet biokemisk screening pe-

ger på, at dette krav er opfyldt for MCADD, og at udgifterne ved tillæg af yderligere sygdomme vil være lave. Dette gælder specielt i lande (som Danmark), hvor undersøgelsen omfatter PKU.

Mere end én million nyfødte verden over får årligt foretaget udvidet biokemisk screening, og nationale anbefalinger foreligger i USA, Tyskland og Holland. Sundhedsstyrelsen har i samarbejde med Dansk Pædiatrisk Selskab og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi nedsat en arbejdsgruppe, som skal vurdere den fremtidige neonatale screeningsindsats i Danmark. Udvalget vurderer inklusion i den rutinemæssige neonatale screening af MCADD og andre medfødte stofskiftesygdomme, for hvilke rimelig evidens for effekt af screening er tilgængelig, og et andet panel af sygdomme, for hvilke en fortsat evaluering er påkrævet. Der er forslag om at indføre screening for kongenit binyrebarkhyperplasi og om at fremrykke tidspunktet for prøvetagning til 48-72 timer post partum. □

505366		BLODPRØVE FRA NYFØDTE	
505366 <input type="radio"/> 505366 <input type="radio"/> 505366 <input type="radio"/> Cirklerne fyldes helt ud og gennemvædes	Moder: CPA-nr. _____ - _____ Efternavn _____ Fornavn _____	OBS! Etiket bedes anbragt vandret op mod det optrukne venstre hjørne (af hensyn til optisk læsning)	
	Udvidet undersøgelse ja <input type="checkbox"/> Nej <input type="checkbox"/> Prøven må ikke opbevares <input type="checkbox"/>		
	INSTITUT NR.: 505366 Rekvirent: 01330169  Hvidovre Hospital Obstetrisk Ambul. 451/546 Kettegård Alle 30 2650 Hvidovre Tlf.: 3632 2546	Prøvetagningsdato: _____ Prøven taget af (initialer): _____ BARNET: CPN-nummer (efter fødselsdag) _____ - _____ Fødselsvægt: _____ Fulde graviditetsuger _____ Køn <input type="checkbox"/> Pige <input type="checkbox"/> Dreng	 STATENS SERUM INSTITUT Art. Kerting 5 2300 København S Tlf.: 3268 3111 Fax: 3268 3200 ord@rsi.dk www.rsi.dk

Ved kryds i ja-feltet for udvidet undersøgelse bliver udvidet biokemisk screening udført. På rekviritionen for to MCADD-børn, der ikke blev screenet og debuterede klinisk, var der hverken kryds i ja- eller nej-feltet. Dette gjaldt også for to andre ikke-screenede børn med anden stofskiftesygdom – de blev begge syge og en døde. Bliver forældre spurgt, vil næsten alle ønske udvidet screening udført.



FOTO: JAN ROSENTHAL

Den praktiserende lage kan yde uvurderlig hjälp i jagten på den ekspertise, som er i stand til at stille diagnosen. Men CSH kan også hjalpe patienten og familien med viden om sygdommen og vise vej gennem behandlingssystemet, fortaller Lars Ege og Annette Sanger her foran beskrivelser af nogle af de mere end 300 sygdomme, som centeret har skrevet om.

Patienter med sjeldne handicap samt fagfolk kan få viden om sociale forhold og diagnoser på csh.dk.

At leve med et sjeldent handicap

Hverken praktiserende låger eller låger med specialkompetence inden for sjeldne sygdomme kan vide noget om samtlige sjeldne diagnoser - endstige deres mulige konsekvenser for sociale og andre livsvilkår. Lager kan vide meget om nogle få, en del om nogle, en smule om mange - men ikke have kendskab til alle diagnoser.

De mennesker og familier, som rammes af en sjelden sygdom, har naturligvis behov for viden. Megen viden. Om diagnosen og prognosen, og som tiden går i stigende grad også om vejlednings- og stottemuligheder i sociale og andre sammenhange, fx angående egne daginstitutioner, skoler, kontakt med ligestillede, ungdomsuddannelser, chancer på arbejdsmarkedet, botilbud og måske overvejelser om selv at sette börn i verden.

Diagnosens betydning

CSH har gennem rådgivning og samarbejde med patientforeninger erfaret, at familierne finder de praktiserende lagers vejledning vigtig. På hvilken måde lågerne kan göre en forskel, afhanger bl.a. af, om der er blevet stillet en diagnose.

Vi tager som eksempel et spedbarn, der er fodt med den arvelige infantil Pompes sygdom, men hvor lågerne endnu ikke har veret i stand til at stille diagnosen. Foreldrene og deres praktiserende lage kan bl.a. få bistand fra CSH til at finde den relevante lage- og socialfaglige ekspertise. Måske er der mulighed for, at lagen kan henvise til et af de to landsdelscentre for sjeldne sygdomme på Rigshospitalet eller Skejby Sygehus, eller kan foreslå anden specialistbistand. I denne fase trækker CSH, der ikke selv har låger ansat, på vores lagefaglige netverk, som rummer nogle af de specialister i landet, der ved mest om sjeldne sygdomme.

Når der er tale om et sjeldent handicap, er det ofte svært at stille en diagnose. Pompes sygdom, der er en genetisk muskelsygdom med i gennemsnit et-to nye tilfalde om året, opdages ikke nodvendigvis ved fodslen, selv om symptomer som sutte- og synkebesver måske iagttages. Det er CSHs erfaring, at selv om sociale ydelser ifølge sociallovgivningen tildeles ud fra vurdering af funktionsnedsattelsen, er det isar, når det drejer sig om sjeldne handicap, af stor betydning

at have en diagnose for at få, hvad man har behov for og krav på. Er der endnu ikke blevet stillet en diagnose, kan den praktiserende lage våre en uvurderlig hjälp for familien ved at henvise til relevante speciallager, hvorved funktionsnedsattelsen kan blive beskrevet så pracist og detaljeret som overhovedet muligt.

Sjeldne sygdomme er typisk meget komplekse, involverer flere organer og indebarer ofte en kombination af fysiske og udviklingsmassige symptomer. I eksemplet Pompes sygdom er der tale om fysiske funktionsnedsattelser, hvor bornene dor inden for det forste til andet levear af hjerter-lunge svigt.

Veje til viden

Hvis der allerede er stillet en diagnose, når familien besoger sin praktiserende lage, vil lage såvel som familien på en række forskellige områder kunne trække på dels CSHs informationer og uvildige rådgivning, dels på vores vejviserfunktion til et stort tvarsektorielt og tverfagligt netverk. Målet er at ruste familierne til at komme videre bedst muligt. Et praj fra den praktiserende lage til famili-

erne om at kontakte CSH eller kigge på vores hjemmeside (hvor der er kortere eller længere beskrivelser af mere end 300 diagnoser) vil fx også give familierne en mulighed for at finde ligestillede. Hvis det er en meget sjælden diagnose, og der ikke er etableret en forening, kan CSH gennem vores såkaldte Kontaktordning "koble" den pågældende patient eller familie sammen med ligestillede, der også har ytret ønske om kontakt.

Lad os slutte med et eksempel på, hvad der – hurtigt og uforpligtende – kan hentes på CSHs hjemmeside. Denne gang er der tale om en person, der har fået stillet diagnosen Simpson-Golabi-Behmel syndrom. Syndromet er karakteriseret ved overvækst (gigantismus), særlige ansigtsstræk samt forekomst af alvorlige organ-misdannelser. Der forekommer hyppigt medfødt slaphed (hypotoni) af musklerne. Intelligensen er oftest normal, men grader af mental retardering ses. Cirka 35 % har en hjertesygdom. Symptomerne er dog meget varierende fra individ til individ. I dette tilfælde er der en række muligheder for såvel den praktiserende læge/lægeseekretær, der skal hjælpe familien i konsultationen, som for familien selv. På hjem-

mesiden er der bl.a. en kort og for lægmand let forståelig beskrivelse af sygdommen og af arvegang. Desuden er der links rettet mod fagfolk med mere specialiseret viden og andre links til lægfolk. Endelig er der et link til bl.a. Rigshospitalets Klinik for Sjældne Handicap, der har specialviden om diagnosen, samt til CSHs kontaktordning.

Skolegang, etniske minoriteter, levevilkår m.v.

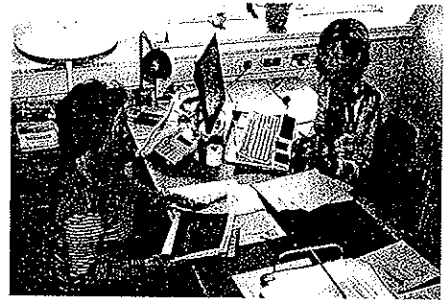
Andre typer socialfaglig information er tilgængelig både i form af publikationer og hjemmesiden. Her skal blot nævnes nogle områder, hvor der på CSH er opbygget særlige kompetencer som resultat af delvis eksternt finansierede projekter og undersøgelser: Overgangen fra børnehave til skole, etniske minoriteter med sjældne handicap samt en endnu ikke afsluttet række publikationer om levevilkår for mennesker med et sjældent handicap. Indtil videre er der publikationer om tuberøs sclerose, Rubinstein-Taybi syndrom, Tourette syndrom (der dog ifølge definitionen ikke længere er sjælden), primær immundefekt, galaktosæmi og medfødt knogleskørhed. Endelig skal nævnes et

løbende nordisk samarbejde, der indtil videre har resulteret i en fælles hjemmeside (www.rarelink.dk) Det er en samlet linksamling til – indtil videre – dansk, norsk og svensk information om sjældne handicap og kontaktmuligheder.

Center for Små Handicapgrupper (CSH)

CSH er en selvejende institution under Socialministeriet. CSH blev oprettet i 1990 og yder rådgivning og informerer om sjældne handicap og sygdomme til både involverede fagfolk og berørte familier.

Adresse m.v.: Bredgade 25, F, 5. sal, 1260 København K. tlf. 33914020, csh@csh.dk, www.csh.dk. □



VED DU NOK?

OM:

- FARMAKOLOGI
- LOVKUNDSKAB
- SUNDHEDSØKONOMI
- GCP-MONITORERING
- REKLAME-REGLER

- ANATOMI
- MIKROBIOLOGI
- STATISTISKE GRUNDBEGREBER
- KLINISK LÆGEMIDDELUDVIKLING

Se en samlet oversigt på
www.lif-uddannelse.dk.

Overigten her er blot et udsnit af de mange uddannelser, som Lif tilbyder.

På flere af uddannelserne er både undervisning og eksamen opbygget i moduler, der kan tilrettelægges individuelt.

Uddannelserne er åbne for alle.

Kontakt uddannelseschef Helle Møller på tlf. 39 27 60 60 eller hm@lifdk.dk og få en snak om, hvilke uddannelsestilbud der opfylder dine behov.



Uddannelse

Lægemiddelindustriforeningen
Strødamvej 50A · 2100 København Ø · Tlf. 39 27 60 60