

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

ikke mod forkerte målemetoder, dårligt studiedesign eller forkert statistisk analyse og/eller rapportering (eller regelret snyd). Vedrørende patientsikkerheden er retningslinjerne heller ikke bygget på studier, hvori det er påvist, at den påkrævede dokumentation og dataverifikation giver øget patientsikkerhed. Selv om der er bekymring for, om de aktuelle krav kan medføre en negativ effekt på forskningsaktiviteten og måske endda forskningskvaliteten [2-4], skal man som forsker selvfølgelig sætte sig ind i den gældende lovgivning og sørge for at gennemføre sine forsøg i henhold til denne. Ved at leve op til GCP vil man kunne opnå fordele med henblik på kvalitetssikring og kvalitetskontrol.

Fremtiden må vise, om lovgivningen kan differentieres på en måde, så de administrative byrder kan reduceres, uden at man lemper på kravene til opretholdelse af maksimal patientsikkerhed og datapålidelighed. En lempelse af kravene til studier, hvori der anvendes lægemidler inden for en godkendt indikation, kunne være et første skridt. Alternativt kunne man lette de specifikke administrative byrder, der er relateret til lægemiddelforsøg. For at kunne lave en mere detaljeret afvejning af, hvilke formularer og procedurer der er kvalitetsfremmende både for patienten og for forsøget, er det imidlertid nødvendigt løbende at dokumentere, om de krav, der stilles, rent faktisk hæver kvaliteten og sikkerheden. En sådan revisionsmekanisme ville kunne skære den overflødige administrative byrde væk med det resultat, at flere resurser kunne frigives til bl.a. klinisk lægemiddelforskning.

Implementeringen af det nye EU-direktiv i maj 2004 har medført en stigning i de administrative opgaver i forbindelse med lægemiddelforsøg. En stadig større del af forskerens tid går til disse administrative opgaver, og tendensen er, at kravene fortsat øges. En mulig konsekvens af denne udvikling kan være, at antallet og i værste fald kvaliteten af disse forsøg vil aftage.

Korrespondance: *Ismail Gögenur*, Kirurgisk-gastroenterologisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: ig@dadlnet.dk

Antaget: 10. marts 2006
Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Directive 2001/20/EC of the European Parliament and of the Council of 4 April 2001 on the approximation of the laws, regulations and administrative provisions of the Member States relating to the implementation of good clinical practice on the conduct of clinical trials on medicinal products for human use. Official Journal of the European Communities 2001, L121, 34-44.
2. Grimes DA, Hubacher D, Nanda K et al. The Good Clinical Practice guideline: a bronze standard for clinical research. *Lancet* 2005;366:172-4.
3. Morice AH. The death of academic clinical trials. *Lancet* 2003;361:1568.
4. Hall JE, Diaz-Navarro C. Living with the European Clinical Trials Directive: one year on. *Anaesthesia* 2005;60:949-51.
5. www.datatilsynet.dk/lovgivning/indhold.asp/okt2005.
6. <http://147.29.40.90/DELFIN/HTML/A2004/0031230.htm/okt2005>.
7. www.icmje.org/faq.pdf /nov 2005.
8. www.cvkim.dk/okt2005.
9. www.emea.eu.int/okt2005.
10. Bach KF, Friis K, Jørgensen A. Nye regler for forskning med lægemidler. *Ugeskr Læger* 2004;166:1657-9.

Blaus syndrom – en genetisk betinget, kronisk, granulomatøs sygdom

Overlæge Nils Milman & 1. reservelæge Keld-Erik Byg

H:S Rigshospitalet, Hjertecentret, Medicinsk Afdeling B, Afsnit for Lungetransplantation, og Odense Universitetshospital, Reumatologisk Afdeling

Blaus syndrom (*mendelian inheritance in man* (MIM) no. 186580) er en sjælden granulomatøs sygdom med familiær optræden karakteriseret ved tidligt indsættende hudeksantem, granulomatøs arthritis og uveitis. Sygdommen blev første gang beskrevet af *Edward B. Blau* i 1985 [1]. I probandens familie fandtes gennem fire generationer en række personer, der enten havde granulomatøs arthritis, arthritis og eksantem og uveitis, arthritis og eksantem eller uveitis alene [1].

Genetik

På grund af den familiære optræden var det fra starten sandsynligt, at det drejede sig om en genetisk udløst, arvelig sygdom med autosomal dominant arvegang og varierende penetrans [1]. Genetisk koblingsanalyse pegede på et locus på kromosom 16q. Nogle år efter blev der fundet mutationer i *CARD15*-genet i flere familier med Blaus syndrom, ligesom der senere er beskrevet sporadisk forekomst af de novo-mutationer [2, 3]. Mutationerne findes hyppigst på codon 334, som mutationsmæssigt er et hot spot. De to vigtigste mutationer i *CARD15*-genet, som er associeret med Blaus syndrom, er R334W og R334Q [2-4]. Der er beskrevet andre mutationer, som er sjældent forekommende [4, 5]. Stort set alle patienter er heterozygote for de fundne *CARD15*-mutationer. Mutationer i *CARD15*-genet kan være associeret med morbus Crohn

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

og Blaus syndrom [6], men der synes at være forskel på, hvilket codon i genet som er afficeret ved de to sygdomme. *CARD15*-mutationer på codon 334 er hidtil ikke påvist hos raske personer, patienter med morbus Crohn [7] eller hos voksne, kaukasidiske patienter med systemisk sarkoidose.

Incidens

Blaus syndrom er først og fremmest beskrevet blandt kaukasider, men forekommer også blandt asiater [4] og afroamerikanere. Incidens og prævalens er ukendt, men sygdommen er sjælden og utvivlsomt underdiagnosticeret pga. det begrænsede kendskab til dens eksistens. I Danmark er Blaus syndrom første gang diagnosticeret hos et 19-årigt monozygot tvillingepar i februar 2005 [3].

I perioden 1979-1994 blev der i Danmark registreret tre børn, alle drenge under fem år, med diagnosen tidligt indsættende sarkoidose [8]. De to har Blaus syndrom [3], mens den tredje ikke har nogen mutation i codon 334. Den skønnede incidens af Blaus syndrom i Danmark er 0,05 pr. 100.000 personer [3].

Klinisk billede

Sygdommen debuterer hos de fleste patienter i den tidlige barndom, inden for de første leveår, med eksantem, granulomatøs uveitis og granulomatøs artritt [1-3, 6]. Eksantemet er ofte et erytem med makulopapuløs konfiguration. Udseendet kan dog veksle meget og er ikke patognomonisk. Artritten er for det meste symmetrisk og afficerer typisk større led (knæled, ankelled, albueled og håndled). Der er hævelse af leddene og specielt periartikulære svulster med dannelse af synovialcyster, som normalt ikke giver smerter. Øjensymptomer med recidiverende uveitis af vekslende intensitet hører med til det kliniske billede [1-3, 6].

I modsætning til ved sarkoidose [8] ses der ved Blaus syndrom sjældent involvering af lunger eller andre parenkymatøse organer [3]. Der er dog beskrevet enkelte tilfælde med affektion af bl.a. epididymis [2], nyrer og lever.

Patologi

Det histopatologiske billede i biopsier fra afficeret væv (hud og periartikulært væv) viser ikknekrotiserende granulomer med multinukleære kæmpeceller af Langhans' typen [2, 3]. Histologien er ikke patognomonisk, idet læsionerne kan ligne sarkoide epitelioidcellegranulomer med kæmpeceller, epitelioidcellegranulomer af anden genese og granulomer af mykobakteriel genese, hvor der ikke er indtrådt kaseøs nekrose.

Diagnose

Diagnosen stilles ved en kombination af det kliniske billede (artritt, eksantem og uveitis), histologisk undersøgelse af afficeret væv (ikknekrotiserende, epitelioid kæmpecellegranulomer) og genetisk analyse med påvisning af *CARD15*-mutation på codon 334, oftest R334W eller R334Q.

Blaus syndrom – genetiske kendetegn

Familiær optræden
Autosomal dominant arvegang
De novo-mutationer forekommer
Mutation på *CARD15*-genet codon 334 – oftest R334W eller R334Q

Det er vigtigt at udelukke andre årsager til epitelioidcellegranulomer, specielt mykobakteriel infektion, dvs. der bør dyrkes for mykobakterier fra relevante vævsbiopsier. I Danmark vil differentialdiagnosen først og fremmest være sarkoidose [3].

Der er næppe tvivl om, at flere af de tidligt indsættende tilfælde af »sarkoidose« hos børn, hvor artritt og/eller eksantem og/eller uveitis dominerer det kliniske billede, formentlig drejer sig om Blaus syndrom [3, 4].

Patogenese

Den patogenetiske mekanisme er ikke afklaret. Genproduktet fra *CARD15* hører til CED4/APAF1-familien som er lokaliseret intracellulært, overvejende i monocytter og bl.a. har betydning for regulationen af apoptose [2, 9]. Endvidere er genproduktet involveret i det innate immunrepons mod bakterielt lipopolysakkarid via aktivering af nukleær faktor kappab (NF- κ B) [2, 9]. Det er vist, at *CARD15*-mutationer på codon 334, som er associeret med Blaus syndrom, medfører en ca. fire gange større aktivering af NF- κ B end vildtype-allelerne [5].

Morbus Crohn, som er en kronisk inflammatorisk, granulomatøs tarmlidelse, er også associeret til mutationer i *CARD15*-genet. Der er identificeret omkring 30 mutationer, hvoraf de tre mest dominerende er R702W, G908R og 1007fs, også kaldt *single nucleotide polymorphism* (SNP) 8, SNP12 og SNP13 [7]. Mutationerne ved morbus Crohn ligger sædvanligvis i den leucinrige region af *CARD15*-proteinet, mens mutationerne ved Blaus syndrom ligger i det nukleotidbindende domæne af proteinet [2].

I modsætning til Blaus syndrom medfører *CARD15*-mutationerne, som er associeret med morbus Crohn, en nedsat aktivering af NF- κ B [5].

Blaus syndrom – kliniske kendetegn

Debut i de første leveår
Makulopapuløst eksantem/erytem
Granulomatøs artritt/periartirit
Granulomatøs uveitis

Blaus syndrom – behandling

Steroid – prednisolon
Cytostatikum – methotrexat eller azathioprin
TNF- α -hæmmer – infliximab

Behandling

Som en følge af sygdommens lave prævalens er der ikke udført kontrollerede behandlingsstudier af Blaus syndrom. Der foreligger kun kasuistiske meddelelser vedrørende behandlingen, der er baseret på empiri. Man har valgt at applicere behandlingsprincipperne for sarkoidose [8] på Blaus syndrom. Hovedhjørnestenen i behandlingen er immunsuppression med systemisk steroid (prednisolon), der har et bredt antiinflammatorisk spektrum og dæmper granulomdannelsen. Prednisolon gives initialt i høj dosis, som efter tilfredsstillende behandlingsrespons skal aftrappes til laveste effektive vedligeholdelsesdosis. Sædvanligvis har prednisolon i lav dosis god effekt på sygdommen. Ved længevarende steroidbehandling skal der institueres osteoporoseprofylakse. Hvis det kliniske respons på steroidbehandling er utilstrækkeligt, eller hvis steroid skal gives i uacceptabelt høje doser over længere tid, bør behandlingen suppleres med et cytostatikum, enten methotrexat eller azathioprin. Den maksimale virkning af cytostatika indtræder først efter nogle måneders behandling.

Hvis behandlingsresponsen på kombinationsbehandling med prednisolon og cytostatikum er utilstrækkeligt, har behandling med tumornekrosefaktor alpha (TNF- α)-hæmmer vist sig at have god klinisk effekt [3]. Tilsyneladende er infliximab, som er et kimært monoklonalt antistof mod frit og receptorbundet TNF- α , ganske effektivt, mens eternacept, der er et humaniseret monoklonalt antistof mod receptorbundet TNF- α , ikke ser ud til at have nogen virkning på sygdommen [3].

Ciclosporin A anvendes på nogle centre til behandling af Blaus syndrom [2]. Ciclosporin har i en kontrolleret undersøgelse vist sig ikke at have effekt på sarkoidose [10] og er i en dansk kasuistik påvist heller ikke at have effekt på Blaus syndrom [3]. Generelt skal behandlingsniveauet tilpasses sygdomsaktiviteten og graden af organpåvirkning. Blaus syndrom er en kronisk sygdom, der formentlig kræver livslang kontrol og behandling.

Prognose

Selv om Blaus syndrom er en kronisk sygdom, er prognosen på kort sigt ganske god. En del børn er fulgt i mere end 20 år, hvor de har opnået stort set normal vækst og en rimelig god livskvalitet under en veljusteret behandling [2, 3]. Der findes på nuværende tidspunkt ingen valide data om langtidsprognosen.

Antaget: 23. februar 2006

Interessekonflikter: Ingen angivet

Litteratur

1. Blau EB. Familial granulomatous arthritis, iritis and rash. *J Pediatr* 1985; 107:689-93.
2. Priori R, Bombardieri M, Spinelli FR et al. Sporadic Blau syndrome with a double CARD15 mutation. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2004;21:228-31.
3. Milman N, Hansen A, Hansen TvO et al. Blaus syndrom hos enæggede tvillinger. *Ugeskr Læger* 2006;168:3631-3.
4. Kanazawa N, Okafuji I, Kambe N, et al. Early-onset sarcoidosis and CARD15 mutations with constitutive nuclear factor-kappaB activation: common genetic etiology with Blau syndrome. *Blood* 2005;105:1195-7.
5. Van Duist MM, Albrecht M, Podswiadek M et al. A new Card15 mutation in Blau syndrome. *Eur J Hum Genet* 2005;13:742-7.
6. Becker ML, Rose CD. Blau syndrome and related genetic disorders causing childhood arthritis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:427-33.
7. Lesage S, Zouali H, Cezard JP et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet* 2002;70:845-57.
8. Hoffmann L, Milman N, Byg K-E. Childhood sarcoidosis in Denmark 1979-1994: incidence, clinical features and laboratory results in 48 children. *Acta Pædiatr* 2004;93:30-6.
9. Chamailard M, Philpott S, Girardin SF et al. Gene-environment interaction modulated by allelic heterogeneity in inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003;100:3455-60.
10. Wyser CP, van Schlakwyk EM, Alheit B et al. Treatment of progressive pulmonary sarcoidosis with cyclosporin A: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:1571-6.