

Er acne vulgaris en infektion med den »forkerte« Propionibacterium acnes?

Review af Propionibacterium acnes' rolle i aknesygdommen

Lektor Hans Bredsted Lomholt & professor Mogens Kilian

Aarhus Universitet, Institut for Medicinsk Mikrobiologi og Immunologi

Resume

Akne er fortsat et stort problem, og behandlingsmulighederne er langtfra ideelle. Resultaterne af en række studier peger på, at bakterien *Propionibacterium acnes* spiller en vigtig rolle i sygdomsudviklingen, og nye data peger på veje, hvorved den kan påvirke værtens lokale inflammationssystem. I artiklen gennemgås den nuværende viden om *P. acnes* i relation til akne.

Akne er en hyppig sygdom, der afficerer over 80% af teenagerne og ofte fortsætter op i voksenalderen. Sygdommen har en meget stor social og psykologisk betydning for patienterne, og i flere undersøgelser har man påvist en indvirkning på patienternes livskvalitet på højde med, hvad der ses ved insulinafhængig sukkersyge, epilepsi, astma og leddegigt. Patienter med svær og langvarig akne har øget tendens til depression, angst og social tilbagetrækning, og der er påvist øget arbejdsløshed i denne patientgruppe [1].

Behandlingen i dag er langtfra ideel, da den har uheldige sideeffekter som resistensudvikling ved brug af bredspektrede antibiotika og terratogen effekt af retinoider. Nye behandlingsstrategier er ønskede, og derfor er der et stort behov for bedre basal forståelse af sygdomsmekanismerne. I en række studier peges der på, at bakterien *Propionibacterium acnes* spiller en vigtig rolle, og nye data peger på veje, hvorved den kan påvirke værtens lokale inflammationssystem. Bakteriens genom er netop sekventeret, og dette giver nye muligheder for detaljeret karakteristik af dens virulensfaktorer [2]. I det følgende gennemgås den nuværende viden om *P. acnes* i relation til akne.

Metode

Litteraturen er udvalgt på baggrund af søgning i PubMed med følgende søgeord: *acne* og *Propionibacterium acnes*, og artiklernes referencelister er manuelt gennemgået. Primærpublikationer, der af forfatterne vurderes at være de væsentligste til belysning af området, samt enkelte velegnede *review* er herefter medtaget som referencer. Der findes intet Cochrane-*review* om emnet. Publikationernes vigtighed blev vurderet på basis

af konklusionerne og kvaliteten af de bagvedliggende forsøg efter forfatternes bedste evne.

Akne

Akne forekommer i de sebaceøse follikler, og klinisk ses der en blanding af åbne og lukkede komedoner, papler, pustler, noduli, cyster og ar (**Figur 1**). Flere faktorer menes at spille sammen i patogenesen. Sygdommen har et arveligt moment, og der kendes eksempler på enæggede tvillinger, der får akne med samme kliniske manifestation næsten samtidig. Kastrater får ikke akne, og sygdommen kræver som minimum et normalt niveau af androgener. Graden af akne er proportional med sebumproduktionen, og samtidig med en høj sebumproduktion er keratinocytterne i follikelgangen abnormt sammenhængende og udfylder gangen i stedet for at udstødes igennem follikelåbningen. Den øgede mængde sebum, der herved tilbageholdes i folliklerne, giver grobund for *P. acnes* [3].

Propionibacterium acnes

P. acnes er en grampositiv mikroaerofil bakterie, der hos mennesker indgår i den normale hudflora i områder med mange talgkirtler. Før puberteten findes der meget få *P. acnes* på huden, men i forbindelse med puberteten øges mængden meget. I alderen 11-20 år har aknepatienter flere *P. acnes* end raske,



Figur 1. Acne vulgaris med åbne og lukke komedoner, papler og pustler.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

men herefter udlignes forskellen [4], og der er ingen tydelig sammenhæng imellem mængden af *P. acnes* og graden af akne [4, 5]. Bakterierne vokser formentlig i biofilm indkapslet i en ekstracellulær polysakkaridmatrix, der virker som en fysisk barriere, og dette kan muligvis forklare nødvendigheden af langvarig antibiotikabehandling.

Propionibacterium acnes og inflammation

Det er tidligt påvist, at injektion af levende *P. acnes* i sterile cyster hos patienter med steatocystoma multiplex gav udtalt inflammation [6]. Resultaterne af en række nye studier peger på mulige mekanismer, der kan forklare dette. Man har dyrket *P. acnes* sammen med både keratinocytter, sebocytter og monocytter, og in vitro har man kunnet påvise, at bakterien kan påvirke disse celler til øget vækst og til at producere inflammationsfremmende cytokiner som interleukin (IL)-1 α , tumornekrosefaktor (TNF)- α , granulocyt-makrofag-kolonistimulerende faktor (GM-CSF) og IL-8 [7-10]. Keratinocytterne kan registrere *P. acnes* via specialiserede receptorer på overfladen, de såkaldte *toll-like*-receptorer (TLR), der som en del af det medfødte immunsystem registrerer potentielt farlige mikrobielle molekyler i omgivelserne. Når TLR-2 og TLR-4 registrerer *P. acnes*, secernerer værtscellerne det antibakterielle human β -defensin 2, der ikke virker mod *P. acnes*, men kan medvirke til rekruttering af T-celler og neutrofile granulocytter [8].

Disse in vitro-fund passer med, at der i biopsier fra akne er påvist ekspression af tilsvarende proinflammatoriske cytokinener ved acne vulgaris bl.a. IL-1 α , IL-8, matrix metalloproteinase 1 og matrix metalloproteinase 3, TNF- α , human β -defensin 1 og human β -defensin 2 [11-13]. Hele bakterier kan altså in vitro påvirke cellerne til at lave inflammatoriske cytokiner, der i stor udstrækning svarer til den cytokinprofil, man finder i in vivo-prøver fra aknelæsioner. I to studier er det lykkedes fra bakterien at identificere enkeltstående virulensfaktorer, som kan påvirke keratinocytter, nemlig coproporphyrin III, der inducerer IL-8 [14], og *heat shock protein* GroEL, der inducerer IL-1 α , TNF- α og GM-CSF [7]. Den fulde sekventering af genomet har vist, at det indeholder 2.333 gener, hvoriblandt der synes at være mange, der koder for enzymer, der nedbryder værtsmolekyler, poreformende molekyler, adhæsiner, der binder til værtsmolekyler, og inflammationsfremmende faktorer. Dette peger på en række potentielle virulensfaktorer, der kan tænkes at være væsentlige for sygdomsinduktionen.

Værts- og bakteriestammespecifikke forhold

Alle mennesker bliver i løbet af puberteten koloniseret med *P. acnes*, og alligevel udvikles der kun akne hos nogle. Dette kan skyldes forskelle hos værten, men også forskelle imellem de enkelte bakteriestammers evne til at fremkalde sygdommen. Det vides fra en række humanpatogene bakterier, at der kan være store forskelle imellem de enkelte stammer. Eksem-

Faktaboks

Propionibacterium acnes indgår i den normale hudflora efter puberteten, men mængden er øget hos aknepatienter

P. acnes er formentlig en væsentlig årsag til udvikling af inflammatoriske akneelementer, og sekventering af hele bakteriens genom har givet nye muligheder for at undersøge dette på molekylært plan

P. acnes kan stimulere keratinocytter, sebocytter og monocytter til at producere inflammationsfremmende cytokiner

Der er påvist *P. acnes*-stammeforskelle i evnen til at påvirke værtscellerne, og det kan være, at aknepatienter er koloniseret med mere virulente stammer end andre

pelvis kan 25% af generne variere imellem enkelte *Staphylococcus aureus*- og *Neisseria meningitidis*-stammer, og kun bestemte stammer er associeret med sygdom.

Meget interessant har det vist sig, at forskellige stammer af *P. acnes* adskiller sig i evnen til at inducere human β -defensin 2 [8] og til at influere på vækst og differentiering af sebocytter [9]. I tråd med dette er det påvist, at *P. acnes* fra aknepatienter kan stimulere T-celler i signifikant højere grad end *P. acnes* fra endokarditispatienter eller en laboratoriereferencestamme [15]. Sådanne forskelle kan måske forklare, at patienter med svær akne ikke talmæssigt har flere *P. acnes* på huden end patienter med lettere akne. Det kan være, at de simpelthen bærer den »forkerte«, mere virulente stamme.

Ud over virulensegenskaber hos bakterien kan værtens respons være afgørende. Det er foreslået, at hypersensibilitet til *P. acnes* er en væsentlig del af patogenesen [16]. Faktisk har *P. acnes* (tidligere også kaldet *Corynebacterium parvum*) været brugt ekstensivt som immunstimulatorisk behandling af visse onkologiske patienter. *P. acnes* kan stimulere T-celler via antigen- og mitogenmekanisme [17], og sammenlignet med hudraske har aknepatienter et kraftigere antistofrespons mod *P. acnes*. Titeren af disse antistoffer korrelerer direkte til graden af inflammation [18]. Hos patienter med nodulocystisk akne er det påvist, at en stor del af antistofferne er rettet mod kulhydrat i bakteriens cellevæg [19]. Det er dog vanskeligt at undersøge, om disse reaktioner er en årsag eller bare et sekundært fænomen til sygdommen.

Er Propionibacterium acnes væsentlig i aknepatogenesen?

Akne responderer ofte godt på behandling med antibiotika som tetracykliner, clindamycin og makrolider. Det diskuteres, om det er stoffernes virkning på bakterien eller antiinflammatoriske egenskaber, der er væsentlige. Mange steder i verden finder man en stigende antibiotikaresistens hos *P. acnes* [20, 21]. Hvis antibiotikaresistens medfører et ringere behandlingsrespons, vil det understøtte, at det er stoffernes antibak-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

terielle effekt, der spiller den væsentligste rolle og dermed, at *P. acnes* er vigtig i aknepatogenesen. Der er en række vanskeligheder ved sådanne undersøgelser, men i flere kliniske studier har man påvist et nedsat behandlingsrespons i forbindelse med resistens hos *P. acnes*. I 1983 påviste Leyden [22], at patienter med tetracyklinresistente stammer havde dårligere behandlingsrespons, og Eady påviste i 1989 [23], at ambulante aknepatienter, der responderede dårligt på oral erytromycinbehandling, hyppigere bar resistente stammer end dem, der responderede godt på behandlingen. Resultaterne af to nyere studier støtter disse tidlige fund. I et større behandlingsstudie har man påvist, at effekten af oxytetracyklin og minocyklin bliver reduceret ved forudgående resistens [24], og i en metaanalyse af kliniske behandlingsstudier har man påvist et gradvist fald i effekten af lokalbehandling med erythromycin igennem de seneste 20 år parallelt med stigende resistens hos *P. acnes* mod dette stof [25].

Hvis en antiinflammatorisk virkning af antibiotika skulle være den væsentlige effekt, er det påfaldende, at egentlige antiinflammatoriske stoffer generelt ikke virker godt imod akne. Det er også besynderligt, at tetracykliner, makrolider og clindamycin, som hæmmer proteinsyntese, sulfatrim, som hæmmer folatmetabolisme, og fluoroquinoloner, som hæmmer DNA-gyrase, alle skulle have væsentlige antiinflammatoriske effekter. Herudover er lokalt desinficerende stoffer som benzoylperoxid, der er hurtigt og kraftigt baktericid for *P. acnes*, og azelainsyre, der virker antibakterielt mod *P. acnes*, begge meget effektive mod akne. Penicilliner virker også på *P. acnes*, men har kun ringe effekt på akne. Dette kan måske skyldes dårlig penetration ind i folliklerne [26]. Tilsammen er den gode effekt af en række meget forskellige antibiotika og antiseptika med virkning mod *P. acnes* et vægtigt argument for at bakterien spiller en vigtig rolle i sygdommens patogenese. Alternativt drejer det sig om en anden endnu upåagtet bakterie i folliklerne.

Smitter *P. acnes*?

Man har fremsat bekymring om, at resistente *P. acnes* kan spredes via behandlingspersonalet [20]. I et studie er det påvist, at dermatologer og mange ubehandlede kontakter til aknepatienter husede resistente stammer, mens ingen af 27 læger fra andre specialer havde resistente stammer. Da man ikke har fundet mobile genetiske elementer, der in vivo synes at overføre resistens fra stamme til stamme, må man have mistanke om, at der sker smitte imellem personer. Man ved også, at den samme person kan bære stammer med forskellig resistens [27]. Disse fund kunne tyde på en dynamisk udveksling af stammer imellem personer og hos den enkelte, men der vides i dag stort set intet om denne dynamik.

Konklusion og fremtid

Samlet tyder mange data på, at *P. acnes* er en væsentlig årsag til udvikling af inflammatoriske akneelementer, og at visse

stammer besidder særlige virulensegenskaber og muligvis kan smitte imellem personer. Der mangler fortsat en detaljeret beskrivelse af stammernes kolonisationsdynamik og en korrelation imellem de enkelte stammers egenskaber og sygdomsaktivitet. Studier af dette er igangsat, og det er forfatterens håb at kunne identificere stammer, der kan give akne og hos disse stammer at identificere afgørende virulensfaktorer. En sådan basal viden vil på længere sigt potentielt kunne føre til nye mål og strategier for aknebehandlingen og herved medvirke til at armamentariet af antiaknemidler udvides med bedre og mere bivirkningsfrie stoffer.

Korrespondance: Hans Bredsted Lomholt, Jacob Adelborgsallé 33, DK-8240 Risskov. E-mail: hans.lomholt@dadlnet.dk

Antaget: 21. september 2007
Interessekonflikter: Ingen

Litteratur

- James WD. Acne. N Engl J Med 2005;352:1463-72.
- Brüggemann H, Henne A, Hoster F et al. The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. Science 2004;305:671-3.
- Plewig G, Kligman AM. Acne and Rosacea. 3. udgave. Berlin: Springer-Verlag, 2000.
- Leyden JJ, McGinley KJ, Mills OH et al. *Propionibacterium* levels in patients with and without acne vulgaris. J Invest Dermatol 1975;65:382-4.
- Leeming JP, Holland KT, Cunliffe W. The microbial colonization of inflamed acne vulgaris lesions. Br J Dermatol 1988;118:203-8.
- Kirschbaum JD, Kligman AM. The pathogenic role of *Corynebacterium acnes* in acne vulgaris. Arch Dermatol 1963;88:832-3.
- Graham GM, Farrar MD, Cruse-Sawyer JE et al. Proinflammatory cytokine production by human keratinocytes stimulated with *Propionibacterium acnes* and *P. acnes* GroEL. Br J Dermatol 2004;150:421-8.
- Nagy I, Pivarcsi A, Koreck et al. Distinct strains of *Propionibacterium acnes* induce selective human β -defensin-2 and interleukin-8 expression in human keratinocytes through toll-like receptors. J Invest Dermatol 2005;124:931-8.
- Nagy I, Pivarcsi A, Kis K et al. *Propionibacterium acnes* and lipopolysaccharide induce the expression of antimicrobial peptides and proinflammatory cytokines/chemokines in human sebocytes. Microbes Infect 2006;8:2195-205.
- Vowels BR, Yang S, Leyden JJ. Induction of proinflammatory cytokines by a soluble factor of *Propionibacterium acnes*: implications for chronic inflammatory acne. Infect Immun 1995;63:3158-65.
- Chronnell CM, Ghali LR, Ali RS et al. Human beta defensin-1 and -2 expression in human pilosebaceous units: upregulation in acne vulgaris lesions. J Invest Dermatol 2001;117:1120-5.
- Kang S, Cho S, Chung JH et al. Inflammation and extracellular matrix degradation mediated by activated transcription factors Nuclear Factor- κ B and Activator protein-1 in inflammatory acne lesions in vivo. Am J Pathol 2005;166:1691-9.
- Trivedi NR, Gilliland KL, Zhao W et al. Gene array expression profiling in acne lesions reveals marked upregulation of genes involved in inflammation and matrix remodeling. J Invest Dermatol 2006;126:1071-9.
- Schaller M, Loewenstein M, Borelli C et al. Induction of a chemoattractive proinflammatory cytokine response after stimulation of keratinocytes with *Propionibacterium acnes* and coproporphyrin III. Br J Dermatol 2005;153:66-71.
- Jappe U, Boit R, Farrar MD et al. Evidence for diversity within *Propionibacterium acnes*: a comparison of the T-cell stimulatory activity of isolates from inflammatory acne, endocarditis and the laboratory. J Eur Acad Dermatol Venerol 2004;18:450-4.
- Webster GF. Inflammatory acne represents hypersensitivity to *Propionibacterium acnes*. Dermatology 1998;80-1.
- Jappe U, Ingham E, Henwood J et al. *Propionibacterium acnes* and inflammation in acne: *P. acnes* has T-cell mitogenic activity. Br J Dermatol 2002;146:202-9.
- Puhvel SM, Barfatani M, Warnick M. Study of antibody levels to *Corynebacterium acnes*. Arch Dermatol 1964;90:421-7.
- Webster GF, Indrisano JP, Leyden JJ. Antibody titers to *Propionibacterium acnes* cell wall carbohydrate in nodulocystic acne patients. J Invest Dermatol 1985;84:496-500.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

20. Ross JI, Snelling AM, Carnegie E et al. Antibiotic-resistant acne: lessons from Europe. *Br J Dermatol* 2003;148:467-78.
21. Coates P, Vyakarnam S, Eady EA et al. Prevalence of antibiotic-resistant propionibacteria on the skin of acne patients: 10-year surveillance data and snapshot distribution study. *Br J Dermatol* 2002;146:840-8.
22. Leyden JJ, McGinley KJ, Cavalieri S et al. Propionibacterium acnes resistance to antibiotics in acne patients. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:41-5.
23. Eady EA, Cove JH, Holland KT et al. Erythromycin resistant propionibacteria in antibiotic treated acne patients: association with therapeutic failure. *Br J dermatol* 1989;121:51-7.
24. Ozolins M, Eady EA, Avery AD et al. Comparison of five antimicrobial regimens for treatment of mild to moderate inflammatory facial acne vulgaris in the community: randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:2188-95.
25. Simonart T, Dramaix M. Treatment of acne with topical antibiotics: lessons from clinical studies. *Br J Dermatol* 2005;153:395-403.
26. Ad Hoc Committee report: systemic antibiotics treatment of acne vulgaris: efficacy and safety. *Arch Dermatol* 1975;111:1630-6.
27. Oprica C, Emtestam L, Lapins et al. Antibiotic-resistant Propionibacterium acnes in the skin of patients with moderate to severe acne in Stockholm. *Anaerobe* 2004;10:155-64.

Perioperativ væskebehandling – hvad nyt?

Reservelæge Kathrine Holte & professor Henrik Kehlet

Hvidovre Hospital, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling, og Rigshospitalet, Enhed for Kirurgisk Patofysiologi

Dansk og international rutinepraksis for væskebehandling til elektive kirurgiske procedurer mangler evidensbaseret grundlag, hvilket har resulteret i store variationer i den perioperative væskebehandling med mulige uheldige implikationer for det perioperative forløb. De patofysiologiske reguleringsmekanismer og sekundære påvirkninger af organfunktioner hos den postoperative patient efter forskellige væskeregimener er ikke tilstrækkeligt belyst, men efter publicering af flere randomiserede, kliniske undersøgelser inden for de seneste år er der tiltagende fokus på, at såvel hypovolæmi som perioperativt væskeoverskud kan bidrage til især kardial, pulmonal og gastrointestinal morbiditet samt sår morbiditet [1, 2]. I denne artikel søges opsummeret status over forskningen på området, og artiklen omfatter udelukkende væskeadministration til elektive kirurgiske indgreb. Såvel typen, mængden, det optimale tidspunkt for administration af væske som procedureafhængighed diskuteres (Figur 1).

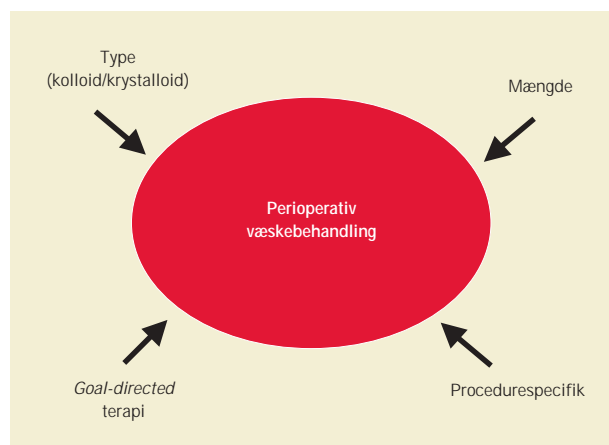
Hvilken type væske?

Vedrørende typen af væske er der på baggrund af en systematisk litteraturgennemgang af ca. 80 randomiserede, kliniske undersøgelser ikke evidens for at anbefale den ene type væske frem for den anden til perioperativ væskebehandling ved elektive ikkehertekirurgiske procedurer [1]. Dette forhold skyldes bl.a., at de eksisterende studier generelt er af lav metodologisk kvalitet især vedrørende standardisering af behandlinger/målemetoder og rapportering af relevante fysiologiske/kliniske effektparametre.

Væskebehandling ved mindre kirurgiske indgreb

Da patofysiologien ved forskellige kirurgiske indgreb er for-

skellig, er det ved diskussion af den perioperative væskebehandling væsentligt at skelne mellem små (med minimal inflammatorisk reaktion og minimale væskeskift) og store kirurgiske indgreb (med betydelig inflammatorisk reaktion og betydelige væskeskift). Det er veldokumenteret (ca. 20 randomiserede undersøgelser), at 1-2 liter væske (primært krystalloid) til at korrigerer præoperativ dehydrering mindsker sløvhed, svimmelhed, kvalme og opkast efter helt små, ambulante, kirurgiske indgreb [1]. Ved laparoskopisk kolecystektomi (et mellemstort indgreb) har man i den hidtil eneste randomiserede kliniske undersøgelse med 48 patienter påvist, at ~ 3 liter sammenlignet med ~ 1 liter krystalloid givet under operationen medfører et nedsat kardiovaskulært hormonelt stressrespons, forbedrer de perioperative organfunktioner, bevirker tidlig rehabilitering og forkorter hospitalsindlæggelsen [3]. Disse fund forklares ved, at en tilførsel af > 1 liter krystalloid formentlig kompenserer for en »skjult« funktionel hypovolæmi som følge af et insufficiant præoperativt væskeindtag på trods af anvendelse nye nonrestriktive fasteanbefalinger og en stressinduceret øget transkapillær permeabilitet



Figur 1. Aktuelle problemstillinger i den perioperative væskebehandling.