

MODERN KONSERVERING HAR ÄNDRAT TARMFLORAN

Livsmedelsmikrobiologi handlar oftast om att vi inte vill ha sjukdomsalstrande bakterier i vår mat. En mer heltäckande beskrivning av ämnet borde vara att det handlar om vilka bakterier vi vill ha respektive inte vill ha ner i tarmen.

Relativt nyligen har vi genom ny konserveringsteknik drastiskt ändrat bakteriefloran vi får i oss via maten. Födan innehåller nu mycket gramnegativa bakterier och få levande laktobaciller.

Vårt tarmsystem står i nära relation till miljontals bakterier. Vi härbärgerar där fler bakterier än det totala antalet kroppsegna celler som vi är uppbyggda av. Tunntarmsytan som är exponerad mot bakterier är lika stor som en tennisplan och i grovtarmen finns det 10^{11} bakterier per gram tarminnehåll. Det vore konstigt om sammansättningen av detta gigantiska ekosystem inte skulle påverka vårt hälsotillstånd. Att så är fallet blir uppenbart om vi får traditionella patogener som Salmonella i tarmen.

I modern tid har vi dramatiskt förändrat sammansättning på den bakterieflora som kommer in i oss via maten. För två miljoner år sedan sprang Homo erectus omkring och letade as till föda åt sig och sina ungar. Man kan också föreställa sig att han – likt en hund – grävde ner sina byten i jorden för att gömma dem. Nergrävning av föda leder till en mjölksyrafermentering av densamma. En asätande Homo erectus fick via maten i sig väldigt mycket bakterier och en väsentlig del av dessa bestod av grampositiva mjölksyrafermenterare, framförallt laktobaciller. Växt av mjölksyrafermenterande bakterier i livsmedel innebär att pH sjunker samtidigt som många gramnegativa bakterier dör. Som konserveringsmetod har därför mjölksyrafermentering haft sin givna plats allt sedan Homo erectus, dvs i två miljoner år.

Människans tarmsystem är utvecklat under ett stort inflöde av bakterier, var-

av en väsentlig del varit mjölksyrabakterier och väldigt ofta Lactobacillus plantarum. Ett tecken härpå är att man nyligen funnit att vissa stammar av just den här arten har en mekanism för att specifikt binda till humana tarmslemhinneceller [1].

Omkring 1950 slutade vi att använda mjölksyrafermentering som konserveringsmetod och övergick framförallt till kylagring. Det finns givetvis bakterier som klarar att växa i våra livsmedel även vid kyltemperaturer och dessa är framförallt s k psykrotrofa gramnegativa bakterier. Exempel på sådana bakterier är Aeromonas hydrophila, Rahnella aquatilis, Hafnia alvei och Serratia liquefaciens. Alla dessa har visat sig kunna bära diverse toxingener likt Escherichia coli [2]. Vi har med andra ord, genom att använda ny konserveringsmetodik, drastiskt förändrat sammansättningen av den bakterieflora vi får i oss med maten. Numera får vi i oss förhållandevis mycket gramnegativa bakterier och få levande laktobaciller.

Det finns nu nya livsmedel som går under benämningen »Functional Foods» och som ibland innehåller probiotiska laktobaciller. Detta är egentligen inte något annat än ett försök att återupprätta en mycket gammal ordning, nämligen att vi med maten ska få i oss stor mängd levande laktobaciller. Flera studier visar också att intag av levande laktobaciller förbättrar tillstånd

Författare

SIV AHRNÉ

docent, laboratoriet för livsmedelshygien, Lunds universitet

ANDERS FRANKLIN

docent, Statens veterinärmedicinska anstalt, Uppsala.

som colon irritabile [3] och överväxt av Clostridium difficile [4].

Tidigare i år debatterade vi här i landet om vi kunde acceptera stora mängder Enterococcus faecium som s k probiotika i fermenterad mjölk. Svaret blev nekande – det kunde vi inte [5]. Ute i Europa finns det många Enterococcus faecium-probiotika ämnade såväl till djur som människor och somliga bär t o m på antibiotikaresistensplasmider.

Antibiotika i djuruppfödningen kan påverka vår hälsa

Den intensiva animalieproduktionen i Europa och USA erbjuder mycket gynnsamma betingelser för spridning av bakterier med oönskade egenskaper, såsom antibiotikaresistens. Denna intensiva uppfödning med många djur sammanträngda på små ytor kräver ett antibiotikaparaply för att motverka luftvägs- och tarminfektioner. I alla länder utom Sverige används antibiotika, förutom terapeutiskt, även profylaktisk och som tillväxtbefrämjande medel. Förutom att vi har en striktare antibiotikapolicy i vårt land har vi också andra uppfödningssystem som inte kräver profylaktisk användning av antibiotika för att fungera. Bland de antibiotika som i Europa används i låg dos utan recepttvång ingår makrolider, streptograminer och nitroimidazolol. Ute i Europa har man också stora problem med salmonellainfektioner vid uppfödning av svin, nötkreatur och fjäderfä.

Enterokocker. Användningen av tillväxtbefrämjare har skapat en stor reservoar av makrolid- och glykopeptidresistenta enterokocker hos djur och i miljön i Europa. Via framförallt kontaminerade livsmedel kan dessa enterokocker sedan spridas till människor. I

Tabell I. Andel resistens mot vissa antibiotika hos *Salmonella typhimurium* i tre olika undersökningar representerande olika länder. Data efter Pohl och medförfattare 1993, MAFF-report 1995, Morvan och Moisan 1994.

Substans	Resistens, procent		
	Belgien 1986–1990 (n=119)	Storbritannien 1995 (n=5 386)	Frankrike 1989–1994 (n=180)
Aminopenicillin	69	71	16
Streptomycin	72	72	–
Gentamicin	18	–	0
Tetracyklin	76	76	26
Trimetoprim-sulfa	65	14	2
Enrofloxacin	3	–	–

Storbritannien, Tyskland, Danmark och Norge påvisas vankomycinresistenta enterokocker, VRE (med den s k *vanA*-genen), i hög frekvens i svin- och fjäderfäbesättningar där avoparcin används som fodertillsats, men endast undantagsvis i besättningar där avoparcin inte används. Vid en jämförande undersökning av antibiotikaresistenta enterokocker hos kycklingkött i Danmark och Sverige visade det sig att resistens mot vankomycin inte alls var ovanligt hos de danska enterokockerna (12 procent). Resistensen var medierad via *vanA*-gener som i många fall var överförbara till humana enterokocker. Vankomycinresistens förekom inte hos svenska enterokocker [6].

Med anledning av befarade hälsorisker för människor har användningen av avoparcin i djuruppfödningen förbjudits i Danmark, Norge och Tyskland under 1996 och från och med 1 april 1997 i hela EU. Förbudet skall dock omprövas under 1998. I Sverige har avoparcin inte använts sedan 1988. Två nyligen publicerade undersökningar stärker misstankarna om att avoparcinanvändningen till djur i Europa bidrar till förekomst av VRE hos människan. I Belgien påvisades VRE hos 11 av 40 friska, icke sjukhusanknutna eller antibiotika-exponerade frivilliga försökspersoner [7].

I USA, där avoparcin inte används i djuruppfödningen, fann man däremot inga enterokocker med vankomycinresistens, varken hos människor utanför sjukhusmiljön eller hos djur [8]. Däremot har man på vissa sjukhus i USA hög frekvens VRE, men detta kan vara en effekt av vankomycinanvändningen i sjukvården.

Inom EU har antalet VRE-infektioner hos människa uppskattats till ca 5 000 fall per år och dödligheten bland dessa är ungefär 10 procent. Slutsatsen torde vara att användandet av avoparcin i djurproduktionen skapar och underhåller en pool av vankomycinresistensgener, inte bara i djurens mag-tarmkanal utan även i människans.

Förskonade från vankomycinresis-

tenta enterokocker inom djurhållningen, kan vi dock konstatera att två tredjedelar av alla enterokocker från svenskt kycklingkött är tetracyklinresistenta [6]. Detta trots att tetracyklin som fodertillsats inte har använts på tio år samt att veterinärbehandling av kycklingar med detta preparat knappast förekommer. Resultat som dessa antyder att vägen tillbaka till antibiotikakänslighet kanske inte är självklar även om man slutar att bruka ett visst medel.

Salmonella. Salmonellainfektioner i djuruppfödningen är inte bara ett hygieniskt problem. Det är också ett stort kliniskt problem i hela Europa utom i Sverige, Norge och Finland. Med antibiotika, som t ex moderna fluoriderade kinoloner, försöker man begränsa förekomsten av salmonella hos djuren. Detta har lett till en omfattande resistensutveckling, framförallt hos vissa fagtyper av *Salmonella typhimurium*, vilken oftast förekommer hos fjäderfä och nötkreatur.

Förekomsten av antibiotikaresistens hos salmonellabakterier isolerade från djur övervakas kontinuerligt i flera länder i Europa, i Sverige sedan 1976, i enlighet med WHO:s rekommendationer. Övervakningen motiveras främst av humanmedicinska skäl. I Sverige har andelen *S typhimurium*-stammar med resistens mot antibiotika minskat sedan övervakningen initierades och idag förekommer endast streptomycinresistens bland isolat från nötkreatur.

Den positiva utvecklingen kan till viss del bero på minskad förbrukning av aktuella substanser inom djurhållningen. Större betydelse har dock troligen det faktum att salmonellainfektioner bekämpas i Sverige. Skulle en salmonellastam med höggradig resistens introduceras är det sannolikt att den snabbt skulle försvinna ur populationen då den inte tillåts spridas från besättning till besättning.

Salmonellakontrollen i svensk djuruppfödning fyller flera syften: den främjar humanhälsa, djurhälsa och läget avseende antibiotikaresistens. I re-

lation till de siffror som redovisas från övervakningsprogram i andra europeiska länder framstår den svenska situationen som synnerligen gynnsam [9]. De brittiska *S typhimurium*-isolaten tillhör oftast fagtypen DT 104 (54 procent) som är vitt spridd hos olika djurslag. Den är regelmässigt resistent mot ampicillin, kloramfenikol, streptomycin, sulfa och tetracyklin.

Andelen multiresistenta stammar har ökat varje år den senaste femårsperioden [10]. Isolat av samma fagtyp från människor som insjuknat i salmonellos har som förväntat i stort sett samma resistensmönster som djurisolaten. Resistensutvecklingen hos *S typhimurium* i t ex Belgien verkar minst lika omfattande som i Storbritannien [11]. En stramare antibiotikapolicy inom djuruppfödningen skulle minska förekomsten av multiresistenta salmonellastammar och som en konsekvens därav också hos människor. Nyligen rapporterades också om ökande resistens mot kinoloner hos *S typhimurium* i Storbritannien och andra länder.

Slutledning

Det är inte svårt att hitta reella hot mot Sveriges relativt gynnsamma antibiotikaresistensläge. Användningen i Europa av substanser som glykopeptider och makrolider i profylaktiskt eller tillväxtbefrämjande syfte utgör sådana hot. Ökad internationell kontakt kan medföra ett förändrat forskrivningsmönster så att medel med bredare spektrum och större risk för resistensutveckling kommer i bruk. Öppnare gränser kan medföra att nya resistensstyper införts och sprider sig i svenska besättningar.

»Den nya världen» kännetecknas av större flöde av husdjur och livsmedel mellan länder, generellt lättsammare regler samt sämre kontrollmöjligheter. Man kan nog förutsätta att såväl traditionella och »nya» patogener som antibiotikaresistenta bakterier kommer att bli ett större problem för oss i Sverige.

Referenser

1. Adlerberth I, Ahmé S, Johansson ML, Molin G, Hanson LÅ, Wold A. A mannose-specific adherence mechanism in *Lactobacillus plantarum* conferring binding to the human colonic cell line HT-29. *Appl Environ Microbiol* 1996; 62: 2244-51.
2. Lindberg A. Characterisation of *Aeromonas* [dissertation]. Lund: Lunds universitet, 1997.
3. Nobaek S, Johansson ML, Molin G, Jeppsson B. Är fibrer och probiotiska bakterier effektiva för symptomlindring vid colon irritabile? [sammanfattning]. Stockholm: Svenska Läkaresällskapets handlingar Hygiea 1996; 105(1): 183.
4. Gorbach SI, Chang T, Goldin B. Successful treatment of relapsing *Clostridium difficile*

- colitis with *Lactobacillus GG*. *Lancet* 1987; 2: 1519.
5. Lindgren S. Launch postponed – Arla investigating health risks. *Vår Föda* 1996; 48: 38.
 6. Ahrné S, Quednau M, Molin G. Enterokocker i livsmedel sprider antibiotikaresistens? *Livsmedelsteknik* 1996; 1-2: 42.
 7. Van der Auwera P, Pensart N, Kortén V, Murray BE, LeClercq R. Influence of oral glycopeptides on the fecal flora of human volunteers: selection of highly glycopeptide-resistant enterococci. *J Infect Dis* 1996; 173: 1129-36.
 8. Coque TM, Tomayko JF, Ricke SC, Okhyusen PC, Murray BE. Vancomycin-resistant enterococci from nosocomial community and animal sources in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40: 2605-9.
 9. Franklin A, Gunnarsson A, Rehbinder V. Antibiotic resistance in *Salmonella* isolated from animal sources in Sweden. In: *Antimicrobials in animal intensive production. IS-PAIA-Ziipol, Plouflagén, 1994:288-9.*
 10. Threlfall EJ, Rowe B, Ward LR. A comparison of multiple antibiotic resistance in *Salmonellas* from humans and food animals in England and Wales. *Epidemiol Infect* 1993; 111: 189-97.
 11. Pohl PM, Verlinden P, Littermans G, Van Robaeys G, Stockmans G. Antibiogrammes des enterobacteries pathogenes pour les animaux delevage et les pigeons, isolees en Belgique de 1986 a 1990. *Annales de Medicine Veterinaire* 1991; 135: 101-8.

Summary

Contemporary animal husbandry and food production; changes in the intestinal flora due to modern food preservation procedures

Siv Ahrné, Anders Franklin

Läkartidningen 1997; 94: 3493-5

In the modern world, as refrigerated storage has replaced lactic acid fermentation methods of food preservation, we no longer ingest large quantities of live lactobacilli with our food, but relatively large numbers of potentially pathogenic Gram-negative bacteria instead.

In the brave new world, antibiotics are used as growth-promoting additives in animal feed in every country but Sweden. The antibiotics used in Europe at low dosages, and exempt from prescription requirements, include macrolides, streptogramins and nitro-imidazoles. There is reason to believe that avoparcin, recently banned in Europe as an antibiotic animal feed additive, has contributed to the occurrence of vancomycin-resistant enterococci in humans.

Animal foodstuffs production in Europe and the USA is so intensive that it provides very favourable conditions for the spread of bacteria. Pig, cattle and poultry breeding in Europe are beset by formidable difficulties in the form of *Salmonella* infections, which constitute not only a hygiene but also a clinical problem.

Sweden, the bravest of brave new worlds, faces an increase in the influx of domestic animals and foodstuffs from other countries, and in general less restrictive regulations concerning food production and animal husbandry, but reduced powers of control. Thus, we may expect problems both with pathogens (traditional ones such as *Salmonella*, and potential ones such as food-spoilage Gram-negative bacteria), and with antibiotic-resistant bacteria in our foodstuffs, to become greater.

Correspondence: Associate Professor Siv Ahrné, Food Hygiene Laboratory, Lund University, S-221 00 Lund.

SÄRTRYCK ur LÄKARTIDNINGEN

TILLVÄXTFAKTORER

Alla kroppens celler reagerar på olika signalämnen i omgivningen. De kallas tillväxtfaktorer. 12 artiklar speglar forskning och tillämpning. 56 sidor. 90 kr.

MISSÖDEN, MISSTAG, MISSBRUK

Hur löser man konflikter vid missöden i vården? 21 artiklar om problemläkare, läkarproblem, ansvarsfrågor och patientförsäkringen. 80 sidor. 75 kr.

VÅLD OCH AGGRESSIVITET

Våldet möter läkare på skilda nivåer inom vården. Det kan också drabba dem själva. 26 artiklar ger ett brett perspektiv på våld och aggressivitet. 84 sidor. 95 kr.

ÖVERVIKT

Lönar det sig att behandla övervikt? Vilka metoder fungerar? Hur verkar nya läkemedel? Bl a dessa frågor belyses. 50 sidor. 65 kr.

ENLIGT MIN ERFARENHET

32 korta, praktiskt inriktade artiklar med anknytning till vårdens vardag. Diagnostik, terapi, exempel på prevention och ledningsfrågor. 48 sidor. 55 kr.

REHABILITERING

Gränsen mellan behandling och rehabilitering är inte skarp. Allt kliniskt arbete syftar till att främja ett normalt liv, vilket belyses i 27 artiklar. 96 sidor. 85 kr.

TRAUMATISK STRESS

Riskerna för att människor skall utsättas för traumatisk stress i form av extrema påfrestningar har ökat i vårt moderna samhälle. 14 artiklar. 40 sidor. 50 kr.

Härmed beställs

..... ex Tillväxtfaktorer ex Missöden, misstag, missbruk

..... ex Våld och aggressivitet ex Övervikt

..... ex Enligt min erfarenhet ex Rehabilitering

..... ex Traumatisk stress

Namn

Adress

Insändes till Läkartidningen, Box 5603, 114 86 Stockholm. Telefax 08 - 20 76 19