

Probiotika – tarmens vänner eller fiender?



PETER BENNO, leg läkare, med dr, mag-tarmmottagningen, endoskopienheten, Läkarhuset Hötorgscity, Stockholm
peter.benno@endoskopienheten.se

INGEMAR ERNBERG, leg läkare, professor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi (MTC), Karolinska institutet, Stockholm
ingemar.ernberg@ki.se

TÖRE MIDTVEDT, leg läkare, professor, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi (MTC), Karolinska institutet, Stockholm
tore.midtvedt@ki.se

ELISABETH NORIN, docent, institutionen för mikrobiologi, tumör- och cellbiologi (MTC), Karolinska institutet, Stockholm
elisabeth.norin@ki.se

KRISTINA ZACHRISSON, leg läkare, med dr, mag-tarmmottagningen, Täby närsjukhus, Täby
kristina.zachrisson@aleris.se

»Han tog tjockmjölk och sötmjölk ...« (Första Mosebok 18:8). När Abraham fick besök av Vår Herre bjöd han på det bästa som fanns, däribland surnad mjölk. Människan har i alla tider förstätt att använda bakterier för att kunna lagra längre och för att förbättra smaken. Vad Abraham bjöd på och många både före och efter honom var med ett modernt ord probiotika, som betyder »för liv« (pro = för, bios = liv). Probiotika definieras av FAO/WHO som »live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on the host« [1].

Människan och mikroorganismerna

För att i viss mån förstå idén med probiotika måste vi påminna oss om att vår relation till mikroorganismer är uråldrig. På goda grunder kan vi anta att samverkan mellan värdorganismen och bakterierna var en del i utvecklingen till flercelliga djur. Koloniseringen av tarmen är mycket viktig och börjar redan vid passagen genom vagina, där det snart nyfödda barnet möter en stor mängd mikroorganismer från bl a mammans hud- och tarmflora [2]. Under den vidare koloniseringen och upp till 2 års ålder ska mer än 1000 arter etableras.

Den huvudsakliga etableringen av floran har under historisk tid skett genom att födan torkades eller fermenterades, dvs maten grävdes ner och den påföljande jäsningen med pH-sänkning medförde ökad hållbarhet. Man kan således på mycket goda grunder anta att maten då innehöll betydligt större mängd bakterier, både till totalt antal och till antalet arter, än den mat vi i dag äter.

När bakterier i modern tid väl kunde identifieras och dessutom kopplas till sjukdom började en mer eller mindre urskillningslös jakt på mikroorganismerna. De främsta vapnen kom att bli antibiotika men också desinfektionsmedel och andra bakteriedödande medel, såsom E-nummer i mat och dryck, disktrasor, munsköljvätskor, tandkräm etc. Den grundläggande idén om att den »mikrobfria« människan skulle bli fri från sjukdom visade sig dock helt felaktig. I stället har vi konfronterats med det faktum att bakterierna utvecklats resistens och att vissa infektioner blivit lika svårbe-



Figur 1. Exempel på probiotiska mikroorganismer. Övre raden: laktobaciller och Saccharomyces. Nedre raden: streptokocker och klostrier.

Foto: SPL/IBL

handlade som innan vi hade antibiotika att tillgå. Parallellt med antibiotiketrycket har en utarmning av den komplexa tarmfloran skett genom att den naturliga påfyllnaden av bakterier via mat och dryck är låg eftersom det mesta vi i dag äter är »steriliserat« genom bl a kokning, stekning och pastörisering, liksom att fermenterad mat också väsentligen fallit i glömska.

Dysbios och probios

Den ryske zoologen och senare Nobelpristagaren Elie Metchnikoff myntade i början av 1900-talet begreppet »dysbios«, med vilket han menade att oönskade förändringar av tarmfloran till kvalitet, kvantitet, metabolism eller lokalisering kunde förklara ett antal sjukdomar. I sin ungdom hade han gjort några studier på bl a tatarer, ett ryttarfolk, och lagt märke till att de bar med sig skinsäckar med surnad mjölk (produkten kallades yoghurt) och att de tycktes vara friskare än andra. När Metchnikoff 20 år senare började på Pasteurinstitutet undersökte han dessa mjölkprodukter och hävdade att de kunde ge ökad livskvalitet [3].

Dysbiosbegreppet har i dag fortlevt i form av den s k hygienhypotesen, med vilken man försöker förklara att orsaken till flera sjukdomar, som inflammatoriska tarm- och ledsjukdomar och allergier, beror på en förändrad sammansättning av den gastrointestinala floran. För att råda bot på detta har probiotikakonceptet vuxit fram. Listan på probiotiska mikroorganismer kan göras lång (Figur 1) och inkluderar bl a laktobakterier, bifidobakterier, streptokocker, klostrier, E coli

■ sammanfattat

Människan har i alla tider använt bakterier för att både lagra maten och förbättra smaken.

I dag används bakterier under konceptet probiotika, »för liv«, i avsikt att förbättra hälsan, som profylax men

också för att bota sjukdomar. **Trots intensiv forskning** är effekterna av probiotika fortfarande mindre väl dokumenterade. Artikeln ger en översikt av de mest omdiskuterade områdena där probiotika används.

Nissle 1917 och *Saccharomyces boulardii*. Marknaden för dessa produkter är mycket stor, och i bara Japan såldes under 2005 probiotika för 5,3 miljarder dollar [4]. Under utveckling finns också genetiskt modifierade bakterier som kan secernerati antiinflammatoriska molekyler.

Mekanismerna för probiotika är ofullständigt förstådda, men de viktigaste hävdas vara [5]

- immunmodulerande effekter, som sannolikt är kortvariga och övergående
- antimikrobiella effekter, inkluderande hämning av patogena bakteriers tillväxt/adhesion
- förbättring av tarmens barriärfunktion
- påverkan på biokemiska intestinala funktioner.

Intressant i sammanhanget är att ovan nämnda effekter inte behöver vara knutna till levande mikrober i tarmen utan att även döda mikroorganismer kan påverka värdorganismen genom frisatta enzymer, nukleotider och fragment av bakterieväggen. Detta innebär emellertid en avvikelser från FAO:s/WHO:s definition av probiotika (se ovan). I studier på såväl djur som människor har man visat ett klart samband mellan mängden bakterier och uppmätta effekter, och antalet bakterier bör då uppgå till minst tio miljarder per dos [6], dvs en mycket stor mängd bakterier vars storlek kanske bäst förstås uttryckt som en sträcka: om alla dessa bakterier radas upp efter varandra skulle den totala längden bli flera mil!

I Sverige anges sällan det faktiska antalet bakterier på förpackningen, och studier har visat att antalet bakterier varierar stort och är dessutom ofta mycket lägre än vad som angivits. Det förväntas dock komma nya EU-regler, där det krävs att producenten noggrannare specificerar antalet bakterier.

Man bör inte heller tillskriva probiotiska mikroorganismer några generella egenskaper, varför alla studier med påföljande specifika nyttopåståenden ska relateras till enskilda stammar och antalet av dessa bakterier. Kunskapen om interaktionerna mellan probiotika, de normalt förekommande intestinala mikroberna och värdorganismen är fortfarande mycket bristfällig men föremål för intensiv forskning och inriktad på tre huvudkategorier, nämligen »må bra«, förebygga sjukdom och bota sjukdom.

Probiotika för att må bra

Probiotika för att må bra säljs huvudsakligen i livsmedelsbutiker och är nästan alla mjölkbaserade. De bakterier som används för själva tillverkningen av mjölkprodukterna (fil, mjölk, yoghurt, långmjölk etc) är huvudsakligen speciellt utvalda för att de växer bra i mjölk och ger en smakfull produkt. Det är dock anmärkningsvärt att just dessa stammar har fått så stor genomslagskraft, då de i en normal tarmflora representerar endast några promille av det totala antalet mikrober. Förklaringen kan vara dels att stammarna redan är en del i en sedan länge etablerad produktion och kategoriseras som »generally recognized as safe« (GRAS) av Food and Drug Administration (FDA) i USA, dels skicklig marknadsföring.

European Food Safety Authority (EFSA) gjorde nyligen en vetenskaplig genomgång av hälsopåståenden relaterade till olika probiotika som skickats in till myndigheten från företag i livsmedelsbranschen. Av ett stort antal stammar som då skärskådades höll inte en enda mättet vad avsåg uppgivna hälsopåståenden [7].

Probiotika som profylax

Probiotika som profylax omfattar bla studier inom följande områden:

- *Förebygga turistdiarréer* – mycket osäkert underlag [8].

- *Förebygga antibiotikaassocierade diarréer* – mycket osäkert underlag [9].
- *Minska risken för koloncancer*. Hos patienter med koloncancer återfinns ofta höga värden av vissa bakteriella enzymer som β -glukuronidas. Man har förmodat att stor mängd av detta enzym skulle vara en orsak till cancer, varför man försökt påverka mängden enzymer med hjälp av probiotika. Några säkra data om eventuella förebyggande effekter finns inte. Många probiotiska bakterier har dessutom själva enzymet β -glukuronidas.
- *Allergi/astma*. De senaste 20 åren har atopiskt eksem hos små barn ökat i omfattning i industrialiserade länder. En av många hypoteser har varit att barnen i dessa länder i mindre grad är exponerade för bakterier. Omfattande studier i många länder, däribland Sverige, inleddes med divergerande resultat. Det föreligger för närvarande inga indikationer för att ge probiotika till små barn för att minska risken för att utveckla allergi [10].

Probiotika vid sjukdom

Probiotika vid sjukdom omfattar studier bla inom följande fält:

- *Infektiösa diarréer*. Åtskilliga studier har undersökt effekten på dessa tillstånd, och några har kunnat visa på minskad duration av diarréer orsakade av rotavirus hos barn [11].
- *Ulcerös kolit*. Flera studier finns som dokumenterar att *E. coli* Nissle 1917 har effekter likvärdiga med 5-ASA [12]. För de personer som är intoleranta mot 5-ASA saknas ett fullvärdigt alternativ, och här skulle denna produkt kunna vara ett alternativ. Det finns dock inget preparat som innehåller dessa bakterier på den svenska marknaden.
- *Morbus Crohn*. Ännu har inga kliniska studier kunnat påvisa effekter med probiotika.
- *Pouchit*. Efter prokto-kolektomi skapas i vissa fall en reservoar (pouch) av ileum med anastomosering till anus. I upp till 20 procent av fallen uppstår inflammation i reservoaren. Några begränsade studier har möjligen kunnat påvisa profylaktiska effekter med en mixtur av probiotiska mikrober (VSL#3) [13].
- *Irriterade tarmens syndrom (IBS)*. Flera studier har utförts med mycket modesta resultat till följd. En klar indikation för probiotika vid detta tillstånd – med dess undergrupper – saknas.
- *Sjukhusvårdade patienter*. Nyligen genomförde det norska konsumentverket, Mattilsynet, en genomgång av riskerna med att administrera probiotika till patienter på sjukhus både som profylax och som terapi [14, 15]. Särskild vikt gavs här till en stor studie i Nederländerna, där patienter med akut pankreatit gavs synbiotika (probiotika i kombination med prebiotika). Där fann man att detta inte reducerade risken för infektiösa komplikationer utan, överraskande nog, ökade mortalitetsrisken. I övrigt utvärderades studier på patienter med diarréer (dels antibiotikaassocierade, dels sådana som var relaterade till patologisk tunntarmsflora), svårt sjuka barn, patienter med AIDS, patienter med »non-alcoholic fatty liver disease« och patienter med urogenitala infektioner. I ingen av dessa grupper kunde man påvisa någon nytta med att tillföra probiotiska preparat.

Probiotika – farliga eller ofarliga?

Probiotika är inte farliga för friska individer. Antalet allvarliga infektioner hos friska individer, vars orsak kan härledas till probiotika, är mycket lågt trots att man i många länder systematiskt har letat efter sådana infektioner. Många probiotika innehåller gener, såväl kromosomala som plasmidkopplade,

»Vi kan nog bäst sammanfatta vår nuvarande inställning till mikroorganismer som ett uttryck för olycklig kärlek.«

som kodar för resistens mot antibiotika. I försök har man visat att gener på plasmider kan överföras från en probiotisk stam till patogena bakterier. Det är fullt tänkbart att man i framtiden kommer att kräva att en probiotisk bakteriestam ska sakna gener som kodar för antibiotikaresistens.

Vi vet inte i dag vad kontinuerlig användning av probiotika kan innebära på lång sikt och hur den naturliga floran påverkas av att en och samma probiotiska stam tillförs dagligen. Försök har visat att nyfödda som fått probiotika under sex månader och senare följdes upp vid 4 års ålder visserligen hade mindre av atopiskt eksem men i gengäld tendens till mer av allergisk rinit och astma än en kontrollgrupp [16].

En fråga som har väckts är om det verkligen är bättre att tillföra ett nyfött barn en viss godtyckligt vald probiotisk stam än att barnet koloniserar med naturligt förekommande bakterier. Möjligen kan en sådan artificiell princip påverka den normala koloniseringen och därmed mångfalden av naturligt förekommande bakterier, med framtida oklara medicinska olägenheter.

Firmicutes är ett samlingsbegrepp som omfattar huvudsakligen grampositiva bakterier, och flera av dessa, såsom laktobakterier, ingår också i olika probiotiska preparat. Hos vuxna med fetma dominerar Firmicutes, medan motsatsen har noterats bland normalviktiga. Intressant nog kan Firmicutes förorsaka fetma vid experiment på djur [17], och frågan har då också väckts om dessa mikroorganismer i probiotika kan bidra till fetmautveckling. Detta är naturligtvis en mycket het frågeställning, men här saknas fortfarande adekvata undersökningar.

Inga probiotiska mikroorganismer koloniserar tarmen varaktigt utan måste intas kontinuerligt. Orsaken till detta är dels att vi som potentiell värdorganism saknar receptorer för mikroberna, dels en välfungerande kolonisationsresistens som förhindrar oönskade bakterier, bl a patogener, att etab-

ra sig. En inte alltför avlägsen slutsats blir således att – enligt naturens visa ordning – dessa probiotiska mikrober helt enkelt inte hör hemma i den naturligt etablerade, extremt komplexa interaktionen mellan bakterierna och mellan dessa och värdorganismen.

Bakterier – vänner eller fiender?

I dag bejakar vi bakterier som orsak till ohälsa, dvs en »utarmad« tarmflora till såväl kvantitet som kvalitet. Den moderna hälsomedvetna människan bemöter detta genom att å ena sidan lägga ner miljarder kronor på att tillföra olika probiotiska preparat, å andra sidan göra allt för att hålla bakterierna stängna genom att låta sig överbehandlas med antibiotika, konsumera en sönderprocessad steril mat, praktisera tarmsköljningar (minst 50 procent av tarminnehållet utgörs av bakterier) samt förskräckas av fynd av *E coli* i köttfärsen (ICA Västerås 2005) – vilket är samma species som används som probiotika i Mutaflor (*E coli* Nissle 1917), se ovan. Vi kan nog bäst sammanfatta vår nuvarande inställning till mikroorganismer som ett uttryck för olycklig kärlek.

Koloniseringen av alla djur, inklusive människan, som sker efter födelsen och sedan fortgår genom hela livet, utgör en viktig del i uppbyggandet av ett extremt komplext ekosystem, och detta kan svårligen kompletteras med några få utvalda mikroorganismer under epitetet »probiotika«. För detta är våra kunskaper om ekosystemet i tarmen fortfarande alltför rudimentära. Bakterier i tarmen är ofta snarare våra vänner än våra ovänner. Det är dock fortfarande mycket osäkert hur mycket probiotika bidrar till den vänskapen.

Vid en sökning på PubMed på »probiotics« får man 5 743 träffar (1 februari 2010), vilket speglar att området röner mycket stort intresse. Denna artikel bygger dels på några egna studier [18-21], dels på en omfattande litteraturgenomgång. Vi har emellertid inte haft intentionen att detaljerat redovisa alla aspekter i ämnet, vilket skulle spränga ramen för en artikel i Läkartidningen. Avsikten är att föra fram vår inställning till probiotika, nämligen att dessa är både välsmakande och näringsrika, men att de hälsobefrämjande egenskaperna i stort ännu inte kunnat visas.

■ Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

- REFERENSER**
1. FAO/WHO. Health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. Report of a joint FAO/WHO expert consultation on evaluation of health and nutritional properties of probiotics in food including powder milk with live lactic acid bacteria. http://www.who.int/foodsafety/publications/fs_management/en/probiotics.pdf
 2. Mitsuoka T. Intestinal flora and aging. *Nutr Rev*. 1992;50(12):438-46.
 3. Bibbel DJ, Elie Metchnikoff's bacillus of long life. *ASM News*. 1988; 54(12):661-5.
 4. Amagase H. Current marketplace for probiotics: a Japanese perspective. *Clin Infect Dis*. 2008;1:46 Suppl 2:S73-5, discussion 144-51.
 5. Sonnenborn U, Schulze J. The non-pathogenic *Escherichia coli* strain Nissle 1917 – features of a versatile probiotic. *Microb Ecol Health Dis*. 2009;21:122-58.
 6. Larsen CN, Nielsen S, Kaestel P, Brockmann E, Bennedsen M, Christensen HR, et al. Dose-response study of probiotic bacteria *Bifidobacterium animalis* subsp *lactis* BB-12 and *Lactobacillus paracasei* subsp *paracasei* CRL-341 in healthy young adults. *Eur J Clin Nutr*. 2006;60:1284-93.
 7. European Food Safety Authority. Nutrition and health claims. <http://www.efsa.europa.eu/ndatopics/topic/nutrition.htm>
 8. Castelli F, Saleri N, Tomasoni LR, Carosi G. Prevention and treatment of traveler's diarrhea. *Focus on antimicrobial agents*. *Digestion*. 2006;73(1):109-18.
 9. Pillai A, Nelson R. Probiotics for treatment of *Clostridium difficile*-associated colitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;23(1)CD004611.
 10. Vael C, Desager K. The importance of the development of the intestinal microbiota in infancy. *Curr Opin Pediatr*. 2009;6:794-800.
 11. Guandalini S. Probiotics for children with diarrhea: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2008;42(2):53-7.
 12. Kruis W, Fric P, Pokrotnieks J, Lukás M, Fixa B, Kascák M, et al. Maintaining remission of ulcerative colitis with the probiotic *Escherichia coli* Nissle 1917 is as effective as with standard mesalazine. *Gut*. 2004;5:1617-23.
 13. Gionchetti P, Rizzello F, Helwig U, Venturi A, Lammers KM, Brigidi P, et al. Prophylaxis of pouchitis onset with probiotic therapy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology*. 2003;12:1202-9.
 14. VKM, Vitenskapskomiteen for mattrygghet. The use of probiotics for patients in hospitals. A benefit and risk assessment. 2009. <http://www.vkm.no/dav/009488e0b8.pdf>
 15. Kalliomäki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;36:1869-71.
 16. Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004;101:15718-23.
 17. Banasaz M, Norin E, Holma R, Midtvedt T. Increased enterocyte production in gnotobiotic rats mono-associated with *Lactobacillus rhamnosus* GG. *Appl Environ Microbiol*. 2002;68:3031-4.
 18. Gustafsson A, Norin E, Midtvedt T. Effect of clindamycin given alone or with *Lactobacillus delbrueckii* and *Streptococcus thermophilus* on 7 α -dehydroxylation of bile acids in rats. *Clin Microbiol Infect*. 1998;4(10):594-8.
 19. Cardona M, de Vibe Vanay V, Midtvedt T, Norin E. Effects of probiotics on five biochemical microflora-associated characteristics in vitro and in vivo. *Scand J Nutr*. 2002;46(2):73-9.
 20. Cardona M, Midtvedt T, Norin E. Probiotics in gnotobiotic mice: Short-chain fatty acids production in vitro and in vivo. *Scand J Lab Sci*. 2001;2:75-84.