

Biogena aminer i livsmedel

Riskvärderingsrapport

av Maria Egervärn och Monica Olsen

Innehåll

Förord	5
Sammanfattning	6
Inledning	7
Övergripande frågeställning	7
Specifika frågor som ska besvaras	7
Metodik	7
Litteratur	7
Kriterier för urval av litteratur från databassökningar	7
Avgränsningar	8
Faroidentifiering	9
Mikroorganismer som kan bilda biogena aminer	10
Miljöfaktorer av betydelse för bildande av biogena aminer	11
Matförgiftningar orsakade av biogena aminer	13
Farokaraktärisering	14
Riskgrupper	14
Toxiska effekter hos människa - Dos-respons	15
Histamin	15
Tyramin, fenyletylamin och tryptamin	15
Putrescin och kadaverin	15
Exponeringsuppskattning	16
Halter i livsmedel på den svenska marknaden	16
Halter i livsmedel i Europa	16
Exponeringsuppskattning	20
Osäkerhet i Efsas exponeringsuppskattning	21
Svenska matförgiftningsfall orsakade av biogena aminer	21
Lagstiftade gränsvärden av biogena aminer	22
Riskkaraktärisering	23
Fråga 1. Gör en sammanställning över olika biogena aminer och identifiera även livsmedel som är specifika för dessa.	23
Fråga 2. Redogör för hur olika biogena aminer kan bildas i livsmedel, det vill säga vid vilken temperatur och hur lång tid det tar. Ange även vilka halter som kan ge negativa hälsoeffekter.	25
Fråga 3. Finns det några riskgrupper som är särskilt känsliga?	26
Fråga 4. Hur ska man göra i det egna köket för att reducera risken för att biogena aminer bildas?	26
Referenser	28
Bilaga 1	29

Förord

Livsmedelsverket arbetar för att skydda konsumenternas intressen genom att arbeta för säker mat och bra dricksvatten, att informationen om maten är pålitlig så ingen blir lurad och för att främja bra matvanor.

En av Livsmedelsverkets uppgifter är att ta fram och förvalta olika konsumentråd som rör livsmedel och dricksvatten. Råden baseras på vetenskapliga rön och behöver löpande uppdateras.

Livsmedelsverkets rapport nr 6-2017 om biogena aminer i livsmedel består av två delar, där del 1 är en riskhanteringsrapport och del 2 är en oberoende riskvärdering eller ett kunskapsunderlag.

I denna rapport del 2 redovisas en riskvärdering som är uppdaterad utifrån aktuellt kunskapsläge i ämnet. Den har tagits fram och sammanställts av Livsmedelsverkets experter inom området mikrobiologi.

Rapporten har tagits fram på beställning av Livsmedelsverkets Rådgivningsavdelning och besvarar både allmänna samt specifika frågeställningar. Den är uppdelad i faroidentifiering, farokaraktärisering, exponeringsuppskattning och riskkaraktärisering, där de specifika frågeställningarna besvaras. I riskvärderingen ingår inte åtgärdsförslag till hur eventuella risker ska hanteras. Det redovisas i motsvarande riskhanteringsrapport.

Följande personer har arbetat med att ta fram denna rapport: Maria Egervärn, mikrobiolog, Monica Olsen, mikrobiolog och Jonas Toljander, mikrobiolog.

Livsmedelverket Mars 2018

Sammanfattning

Biogena aminer (BA) är lågmolekylära organiska kväveföreningar som är biologiskt aktiva. Substanserna finns naturligt i kroppen i låga halter, där de påverkar olika funktioner såsom blodcirkulationen, immunförsvaret och matsmältningen. De har också en viktig roll som signalsubstanser i det centrala nervsystemet. Vid bakteriell nedbrytning av vissa protein- och/eller aminosyrerika livsmedel, framförallt fiskarter med naturligt hög halt av fritt histidin i muskelvävnaden såsom tonfisk, makrill, sardiner och ansjovis, kan BA bildas i sådana halter att det finns risk för förgiftning vid förtäring. Detsamma gäller under fermentationsprocessen vid framställning av livsmedel såsom ost, korv, sojasås, surkål, vin och öl.

Histamin och tyramin, följt av putrescin, kadaverin, 2 fenyletylamin och tryptamin är enligt den europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) de viktigaste BA utifrån att de kan förekomma i toxiska halter i livsmedel och därmed utgör störst risk för hälsan. Samtliga svenska förgiftningsfall orsakade av BA åren 2011-2015 har gällt histamin kopplat till tonfisk eller makrill. Data om matförgiftningar orsakade av BA är dock överlag bristfälliga i Sverige och internationellt.

BA bildas genom enzymatisk omvandling, så kallad dekarboxylering, av vissa aminosyror, dels i kroppens egna celler och dels i vissa livsmedel. Av betydelse för bildandet av BA i ett livsmedel är följaktligen mängden fria aminosyror i livsmedlet, förekomsten i livsmedlet av mikroorganismer med förmåga att avspjälka karboxylgrupper från aminosyror samt inre och yttre miljöfaktorer såsom pH, salthalt och temperatur. De flesta riskhanteringsåtgärder avseende BA i livsmedel fokuserar på att i alla delar av livsmedelskedjan förhindra att livsmedel förorenas med BA-bildande mikroorganismer eller minska risken för att sådana mikroorganismer växer till.

BA som bildas i och intas via maten bryts vanligtvis snabbt ned i kroppen av särskilda enzymer. Om stora mängder BA intas, kan akut toxiska symptom uppträda såsom diffust obehag, hudrodnad, nässelutslag, huvudvärk, hjärklappning, svettningar och ibland även magknip och diarré. Den toxiska effekten kan öka vid samtidigt intag av andra BA genom att olika BA konkurrerar om samma nedbrytningssystem. Vissa personer har dessutom en begränsad eller blockerad nedbrytningsförmåga av BA på grund av genetisk eller förvärvad skada på enzymsystemet. Dessa personer visar därför upp förgiftningssymptom vid lägre doser av BA i maten än friska individer. Det gör att det finns generellt stora individuella skillnader på vilka halter av olika BA som kan ge negativa hälsoeffekter.

Inledning

Övergripande frågeställning

Råd och beredskapsavdelningen behöver ett vetenskapligt underlag för Livsmedelsverkets nuvarande information och eventuellt kommande råd om risker med olika typer av biogena aminer i livsmedel.

Specifika frågor som ska besvaras

1. Gör en sammanställning över olika biogena aminer och identifiera även livsmedel som är specifika för dessa.
2. Redogör för hur olika biogena aminer kan bildas i livsmedel, det vill säga vid vilken temperatur och hur lång tid det tar. Ange även vilka halter som kan ge negativa hälsoeffekter. Om möjligt, redovisa gärna svaret med ett eller flera praktiska exempel där biogena aminer har bildats i livsmedel.
3. Finns det några riskgrupper som är särskilt känsliga?
4. Hur ska man göra i det egna köket för att reducera risken för att biogena aminer bildas?

Metodik

Litteratur

Efsas utlåtande om biogena aminer i fermenterade livsmedel (2011) har utgjort en viktig grund för svaren på frågorna från Råd och beredskapsavdelningen.

Kriterier för urval av litteratur från databassökningar

Abstracts lästes och de artiklar som kunde innehålla data utifrån relevans för frågeställningen beställdes eller togs fram via bibliotekets arkiv. I några fall kunde elektroniska kopior tas fram direkt. I vissa fall gav referenser i uttagna artiklar ytterligare referenser som kunde innehålla relevant information.

Litteratursökning utfördes under november 2016 i databaserna FSTA, PubMed och Science Direct och sökning gjordes från 1990 (eller begränsades inte med något tidsintervall) och framåt.

Följande sökord/söksträng användes:

Sammanställningar om biogena aminer i olika livsmedel

PubMed:

(BA OR biogenic amine OR histidine OR tyramine) AND (food OR fish OR cheese) AND review: 174 träffar mellan år 2011 och 2016, varav 10 relevanta

Förekomst av biogena aminer i Sverige

Science direct:

Search results: 6 results found for pub-date > 1989 and TITLE-ABSTR-KEY(Histamine) and TITLE-ABSTR-KEY(Sweden): inga relevanta

Search results: 1 results found for pub-date > 1989 and TITLE-ABSTR-KEY(biogenic amines) and TITLE-ABSTR-KEY(Sweden): ingen relevant

Search results: 3 results found for pub-date > 1989 and TITLE-ABSTR-KEY(biogenic amines) and TITLE-ABSTR-KEY(Swedish): ingen relevant

Search results: 0 results found for pub-date > 1989 and TITLE-ABSTR-KEY(histamine) and TITLE-ABSTR-KEY(Swedish).

PubMed:

(histamine[Title/Abstract]) AND Sweden[Title/Abstract]: 21 träffar ingen relevant

(biogenic amines[Title/Abstract]) AND Sweden[Title/Abstract]: 0 träffar

(histamine[Title/Abstract]) AND Swedish[Title]: 1 träff – inte relevant

(biogenic amines[Title/Abstract]) AND Swedish[Title/Abstract]: 0 träffar

FSTA:

AB biogenic amines AND AB Sweden: 1 träff – inte relevant

AB histamine AND AB Sweden: 4 träffar – 1 relevant (Jansson Elfberg, 1990)

AB biogenic amines AND AB swedish: 1 träff (Andersson, 1988)

AB histamine AND AB swedish: 6 träffar – 1 relevant (Jansson Elfberg, 1990)

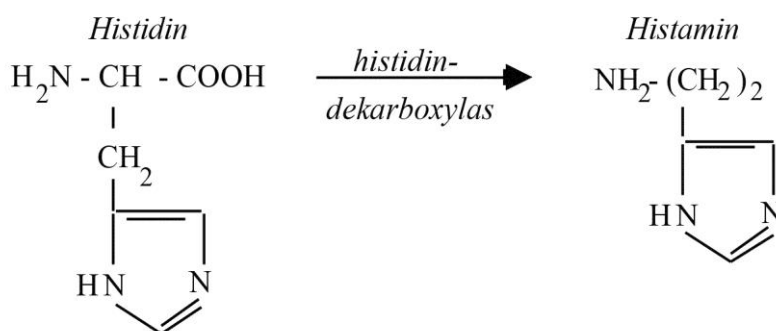
Avgränsningar

Underlaget omfattar endast de biogena aminer som Efsa (2011) identifierat som viktiga baserat på att de kan förekomma i toxiska halter i livsmedel och som därmed utgör störst risk för folkhälsan; histamin, tyramin, putrescin, kadaverin, 2-fenyletylamin (nedan kallad fenyletylamin) och tryptamin. Det finns även andra biogena aminer som har detekterats i livsmedel, t.ex. spermin, spermidin, agmatin, oktopamin och dopamin, men som inte tas upp här.

Det är känt att kadaverin och putrescin kan reagera med nitrit och bilda carcinogena nitrosaminer (Efsa, 2011). I underlaget ingår dock inte att värdera långtidseffekter av biogena aminer utan i farokarakteriseringen ingår endast akut toxiska effekter.

Faroidentifiering

Biogena aminer (BA) är lågmolekylära organiska kväveföreningar som är biologiskt aktiva. Substanserna finns naturligt i kroppen i låga halter, där de påverkar olika funktioner såsom blodcirkulationen, immunförsvaret och matsmältningen. De har också en viktig roll som signalsubstanser i det centrala nervsystemet. BA bildas genom enzymatisk omvandling, så kallad dekarboxylering, av vissa aminosyror (Figur 1), dels i kroppens egna celler och dels i vissa livsmedel.



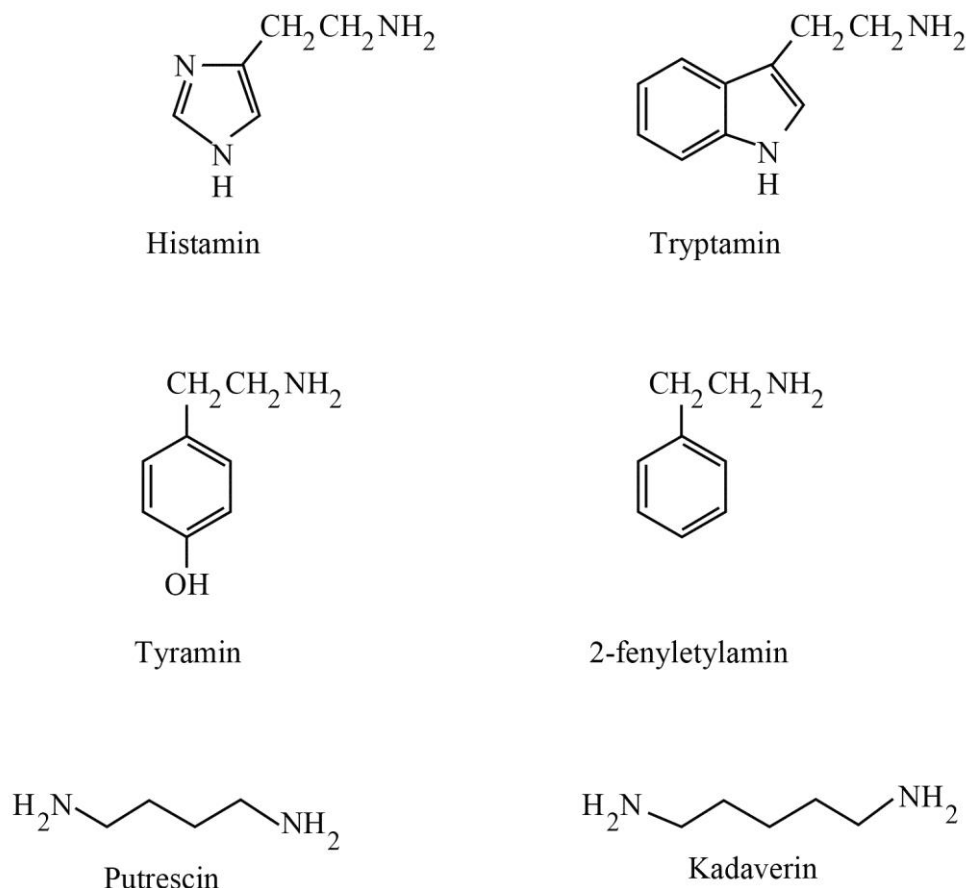
Figur 1. Den biogena aminen histamin bildas genom dekarboxylering av aminosyran histidin. På motsvarande sätt bildas tyramin från tyrosin, putrescin från ornitin eller via agmatin från arginin, kadaverin från lysin, 2-fenyletylamin från 2-fenyletylalanin och tryptamin från tryptofan.

När protein- och/eller aminosyrerika livsmedel bryts ned av mikroorganismer, kan BA bildas i sådana halter i livsmedlet att det finns risk för förgiftning vid förtäring. Det gäller framförallt fisk av familjerna *Scombroidae* och *Scomberesocidae* såsom makrill och tonfisk, men även fiskarter såsom sardiner, ansjovis, skarpsill¹ och sill/strömming, vilka har naturligt hög halt av fritt histidin i muskelfvävnaden (Prester, 2011). Sådana halter av BA kan också bildas av mikroorganismer under fermentationsprocessen vid framställning av t.ex. ost, korv, sojasås, surkål, vin och öl. Av betydelse för bildandet av BA i ett livsmedel är följaktligen:

- Mängden fria aminosyror i livsmedlet, antingen naturligt förekommande eller som bildats genom nedbrytning av proteiner.
- Förekomsten av mikroorganismer i livsmedlet – i själva råvaran, som tillsatta startkulturer eller genom förorening vid hanteringen – vilka kan producera enzym av typen dekarboxylaser och därmed har förmåga att avspjälka karboxylgrupper från aminosyror.
- Övriga egenskaper i livsmedlet, såsom pH och salthalt samt yttre faktorer, såsom temperatur, vilka påverkar tillväxten av BA-bildande mikroorganismer under produktion och förvaring.

¹ Fiskarten skarpsill konserveras och säljs i Sverige som sardin och ansjovis.

Histamin och tyramin, följt av putrescin, kadaverin, fenyletylamin och tryptamin (Figur 2) är enligt Efsa (2011) de viktigaste BA utifrån att de kan förekomma i toxiska halter i livsmedel och därmed utgör störst risk för hälsan.



Figur 2. Kemisk struktur för de biogena aminer som kan förekomma i toxiska halter i livsmedel och därmed utgör störst risk för hälsan enligt Efsa (2011).

Mikroorganismer som kan bilda biogena aminer

Bildandet av BA är förknippat med vissa grupper av mikroorganismer, framförallt förskämningbakterier tillhörande *Pseudomonas*, *Photobacterium* och familjen *Enterobacteriaceae* (t.ex. *Morganella* spp., *Klebsiella* spp., *Enterobacter* spp. och *Hafnia alvei*) liksom sådana involverade i fermentationsprocesser såsom mjölksyrabakterier och bakterier tillhörande *Staphylococcus* och *Bacillus*. Även olika typer av jästsvampar (t.ex. *Saccharomyces cerevisiae* och *Candida stellata*) kan bilda BA, framförallt kadaverin och putrescin (Gardini, *et al.*, 2016). I mögelostar spelar proteinaser från mögelsvampen *Penicillium roqueforti* en viktig roll i mognadsprocessen. Det kan dock också leda till en övermognad och en frisättning av aminosyror som i sin tur leder till bildning av BA (Calzada, *et al.*, 2013). Förmågan inom en mikrobiell grupp att bilda BA är dock en stamspecifik egenskap och det finns stora skillnader avseende vilken typ av och hur mycket BA som kan bildas av bakteriestammar av samma art (Efsa, 2011).

Miljöfaktorer av betydelse för bildande av biogena aminer

Toxiska halter av BA är förknippade med en kraftig tillväxt (fler än 10^7 bakterier per gram) av BA-bildande bakterier. Det sker t.ex. vid bakteriell nedbrytning av livsmedel liksom under fermentationsprocessen, framförallt under den senare delen av fermentationen i de fall tillsatta startkulturer utkonkurreras av livsmedlets normalflora eller när spontana fermentationer äger rum. Förutom att påverka tillväxten av BA-bildande bakterier har miljöfaktorer också betydelse för aktiviteten hos dekarboxylasenzymen.

Den optimala temperaturen för bildandet av BA hos *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* och *Enterobacter cloacae* och andra så kallade mesofila bakterier är mellan 20 och 37°C, medan bildandet minskar under 5°C och över 40°C. Hos psykrotrofa (köldtoleranta) bakterier såsom *Photobacterium phosphoreum* och *Morganella psychrotolerans* kan dock BA ackumuleras även vid kylförvaring under 5°C (Gardini, *et al.*, 2016). Tabell 1 visar att bildandet av olika BA i olika histidinrika fiskar ökar med förvaringstemperatur och tid (Prester, 2011). Histamin påvisades i låga halter vid kylförvaring 0-8°C. Halten var låg även vid flera dagars förvaring i det temperaturintervallet. En studie visar att efter 48 h vid 10°C, men inte efter 24 h vid samma temperatur, var histaminhalten i sill respektive ansjovis över 200 mg/kg².

Däremot visar flera studier att efter 24 h vid 20-25°C, men inte efter 12 h vid samma temperatur, var histaminhalten i makrill, sardiner och ansjovis över 200 mg/kg (Tabell 1) och i paritet med halter som påvisats i samband med utredningar av histaminförgiftning i Sverige (Tabell 13 i Bilaga 1). I tonfisk skedde motsvarande ökning men något långsammare. Resultaten överensstämmer med FDAs konklusion (2011) att bildandet av histamin vanligen är resultatet av nedbrytning vid hög temperatur (tillväxtoptimum nära 32°C) under kortare tid snarare än vid relativt låga temperaturer (lägre än ca 7°C) under längre tid.

Även tyramin, putrescin och kadaverin har påvisats i dessa histidinrika fisksorter, men ökningen med temperatur/tid var inte lika påtaglig som för histamin. Att produktionen av histamin, putrescin och kadaverin var mycket högre i hel tonfisk än i utskuren bit beror troligtvis på närvaro av BA-bildande bakterier på gälar, ytan och i magen på fisken (Tabell 1; Prester, 2011).

² Enligt förordning (EG) nr 2073/2005 gällande mikrobiologiska kriterier för livsmedel är max 200 mg histamin per kg den halt som är tillåten vid saluföring av fiskeriprodukter från arter som är kända för höga halter av aminosyran histidin.

Tabell 1. Halten BA (mg/kg) i histidinrika hela fiskar vid olika tid och temperatur. Tabellen är anpassad från Prester et al. (2011) och bygger på flera experimentella studier.

Fiskart	Temp./tid	Histamin	Tyramin	Putrescin	Kadaverin
Sardin	4°C/15d	203±13	16±17	114±26	49
	22°C/12h	67±11	30±1	220±21	n.d. ¹
	22°C/24h	577±275	100±30	420±35	n.d.
	25°C/24h	620±422			
Ansjovis	is/5d	0,46±0,8	2,8±1,5	3,1±0,6	5,3±4,5
	10°C/24h	11±2,8			
	20°C/24h	750±10,2			
	35°C/8h	254			
Makrill	22°C/12h	40±11	47±12	56±23	n.d.
	20-23°C/24h	1500		80	200
Tonfisk	0°C/0h	28 ²			
	4°C/5d	26±20		1,7±3,8	0
	8°C/4d	ca 28 ²			
	8°C/8d	150 ²			
	20°C/0h	12 ²			
	20°C/24h	111 ²			
	20°C/48h	675 ²			
	21°C/48h	1533 ⁴		65 ⁴	649 ⁴
	21°C/48h ³	30 ⁴		5 ⁴	18 ⁴
Sill	10°C/48h	236 ²	17 ²	10 ²	147 ²

¹n.d. ej detekterbart

²Medelhalten i tre prov

³Ej hel fisk utan en utskuren bit

⁴Medelhalten i två prov

Optimalt pH för bildandet av BA är mellan 4,0 och 5,5. Bakterietillväxten hämmas förvisso vid lägre pH samtidigt som bakterierna producerar mer dekarboxylasenzym som en del i deras försvar i den sura omgivningen. Bakterietillväxten och dekarboxylasaktiviteten minskar generellt med ökande salthalt, undantaget salttåliga bakteriestammar (Efsa, 2011, Gardini, *et al.*, 2016). T.ex. hade en halofil mjölksyrabakterie tillhörande *Tetragenococcus* som isolerats från ”fish sauce” en optimal histaminproduktion vid 5-7 procent salthalt. Vidare bibehålls dekarboxylasaktiviteten även i närvaro vid 20 procents salthalt (Kimura, *et al.*, 2001).

Så fort dekarboxylasenzymet har hunnit börja produceras, så kan BA fortsätta bildas även om mikroorganismerna ifråga har dött. Enzymet förblir stabilt under frysning och kan reaktiveras efter upptining. Det inaktiveras dock vid upphettning. BA däremot är mycket värmetåliga, vilket innebär att substanserna inte förstörs genom upphettning och inte heller genom rökning, konservering eller frysning (FDA, 2011).

Matförgiftningar orsakade av biogena aminer

Histamin är efter calicivirus det agens som pekats ut som den vanligaste orsaken till matförgiftning i Sverige, 12 jämfört med 30 av totalt 502 matförgiftningsutredningar 2014 (SLV, 2015). Sedan 2007 har 2-15 utredningar av histaminförgiftning rapporterats årligen med mellan 5 och 49 insjuknade varje år 2007-2014 (SLV, 2008-2015). Förgiftningskällan har i samtliga fall varit tonfisk eller makrill, som sannolikt hanterats felaktigt (Tabell 2). Antalet rapporterade fall är baserade på kliniska symtom, men ibland har man lyckas även lyckats hitta livsmedel med förhöjda halter av histamin i den provtagning som gjorts i utredningen. Exempel på sådana halter finns redovisade i Tabell 13 i Bilaga 1 (M Lindblad & C Sjölund, personlig kommunikation).

Tabell 2. Antal histaminfall i matförgiftningsrapporteringen 2007-2014.

År	Antal rapporter	Antal sjuka	Utpekat livsmedel (antal rapporter)
2007	4	31	Fisk (4)
2008	2	5	Fisk (2)
2009	15	25	Fisk (14), okänd (1)
2010	10	30	Fisk (8), okänd (2)
2011	14	49	Fisk (13), övriga (1)
2012	14	35	Fisk (14)
2013	9	20	Fisk (9)
2014	12	27	Fisk (12)

Utanför Sverige har histaminförgiftning i enstaka fall också förknippats med konsumtion av ostar gjorda på pastöriserad eller opastöriserad mjölk. Enbart svagt stöd finns för att livsmedel som surkål, skaldjur och skinka ska ha orsakat histaminförgiftning och vad gäller korv och soja/misosås finns inga fall av histaminförgiftning rapporterade överhuvudtaget enligt Efsa (Efsa, 2011). Detta trots att dessa livsmedel precis som fisk kan innehålla förhöjda halter histamin (se under Exponeringsuppskattning). Även data om tyraminförgiftning är bristfälliga förutom några sporadiska fall kopplade till förtäring av livsmedel, t.ex. ost, och interaktion med vissa läkemedel (se under Farokarakterisering). Precis som för histamin lyckas man inte alltid påvisa tyramin i det misstänkta livsmedlet (Efsa, 2011).

Farokaraktärisering

BA som intas via maten bryts vanligtvis snabbt ned framförallt i tarmen, men även i lever, njure och lungor av särskilda enzymer: monoaminoxidas (MAO), diaminoxidas (DAO) och/eller N-metyltransferas. Histamin och tyramin som intas med maten bryts främst ned av DAO respektive MAO. Om stora mängder BA intas eller om nedbrytningen är begränsad eller blockerad, kan akut toxiska symtom uppträda inom 30 min med en variation på 10-60 min. De akuta symtomen kan vara upp till 24 timmar. Vanliga symtom är ett diffust obehag, hudrodnad, nässelutslag, huvudvärk, hjärklappning, svettningar och ibland även magknip och diarré. Svårare symtom i form av andningsbesvär, svälld tunga och hals samt suddig syn förekommer också. Ibland krävs medicinsk behandling med antihistaminer och i vissa fall även sjukhusvård (Tabell 13 i Bilaga 1). Symtomen vid histaminförgiftning liknar dem man ser vid histaminfrisättning i kroppen i samband med allergiska reaktioner, vilket gör att förgiftningen i enstaka fall kan feldiagnosticeras som IgE-medierad fiskallergi (Feng, *et al.*, 2016). Tyramin och fenyletylamin har till skillnad från histamin en blodtryckshöjande effekt, men även symtom som huvudvärk, kräkningar och svettningar förekommer. Den toxiska effekten kan öka vid samtidigt intag av andra BA. Kadaverin och putrecin är till exempel enskilt troligen mindre akut toxiska än histamin och tyramin, men kan öka den toxiska effekten av de senare genom att konkurrera om samma nedbrytningssystem (Efsa, 2011).

Riskgrupper

Efsas utlåtande (2011) redogör för de personer som är känsliga för BA i livsmedel. Sådan intolerans mot BA beror på att aktiviteten av MAO, DAO och/eller metyltransferas är nedsatt beroende på genetisk eller förvärvad skada på enzymsystemet. Till dessa hör födoämnesallergiker och personer med magtarmproblem som till exempel magsår, "Irritable Bowel Syndrome" och Chron's sjukdom. Även personer med kroniska nässelutslag, atopiskt eksem, andnings- och luftrörsproblem, högt blodtryck eller vitamin B6-brist kan vara känsliga för BA i livsmedel. Vidare kan kvinnor under dag 12-16 av menscykeln vara mer känsliga för BA, medan däremot gravida till och med kan ha en ökad tålighet mot BA. Orsaken till detta är dock inte klarlagd.

Den toxiska effekten av BA kan också öka hos personer som äter läkemedel som blockerar kroppens eget system för att bryta ner BA, så kallade MAO- eller DAO-hämmare. Det gäller till exempel läkemedel för behandling av stress, depression, Alzheimers och Parkinsons sjukdom samt vissa smärtstillande, slemlösande eller blodtryckssänkande mediciner liksom vissa antibiotika. Nyare generationens, så kallade reversibla och/eller selektiva MAO/DAO-hämmare ger en mindre kraftfull hämning av enzymet än de klassiska preparaten. Förmågan att bryta ned BA påverkas därför inte i lika hög grad vid användning av sådana läkemedel. Även alkohol hämmar MAO/DAO och försämrar därmed förmågan att bryta ned BA, vilket innebär att den toxiska effekten av BA kan öka vid samtidigt intag av alkohol.

De biogena aminernas roll vid utlösandet av migränattacker är omdiskuterad (SLV, 2010). I Efsas utlåtande (2011) finns beskrivet att mat som är rik på histamin, tyramin eller fenyletylamin har orsakat migrän i ett fåtal fall hos känsliga personer med defekt eller blockerat system för nedbrytning av BA.

Toxiska effekter hos människa - Dos-respons

Histamin

Enligt Efsas utlåtande (2011) av BA finns endast ett fåtal dos-responsstudier gjorda på histamin i livsmedel och data härrör antingen från frivilliga försökspersoner eller från kliniska fallstudier. Utifrån dessa studier föreslog Efsas expertpanel ett tillfälligt NOAEL ("no-observed-adverse-effect-level"- den högsta dos som inte ger förgiftningseffekter) på totalt 50 mg histamin för symtomen huvudvärk och hudrodnad. Det finns dock stora individuella skillnader och det fanns friska individer som inte fick symptom vid halter 6 gånger högre än NOAEL. Även några känsliga personer med kroniska nässelutslag tålde 2,4 gånger högre dos än NOAEL. Utifrån detta ansåg Efsa att NOAEL var satt mycket lågt och att man därmed inte behövde ta med ytterligare faktorer av försiktighet. Efsa föreslog därför en möjlig akut referensdos på 50 mg histamin för friska personer. När det gäller personer med histaminintolerans kan man inte sätta någon NOAEL utan endast nivåer under detektionsnivå betraktas som säker.

Tyramin, fenyletylamin och tryptamin

I Efsas utlåtande (2011) framkommer att det finns otillräckligt med data för att kunna fastställa ett NOAEL för tyramin hos människor. I friska individer, som inte tar MAO-hämmare har man inte kunnat se några effekter upp till en nivå av 600 mg tyramin per måltid. För individer som tar senare generationens MAO-hämmare har inga hälsoeffekter observerats vid exponering med 50 mg tyramin per måltid och för de som tar klassiska MAO-hämmare har man inte sett några effekter vid 6 mg tyramin per måltid. Data för fenyletylamin och tryptamin är dos-responsdata än mer begränsade. Både tyramin och fenyletylamin sammankopplas med migrän. Vissa försök har visat att 125 mg tyramin kan orsaka huvudvärk, men designen på försöksuppläggen har varit otillräcklig. Liknande effekter kunde också påvisas av fenyletylamin och i det fallet kunde 5 mg orsaka huvudvärk hos friska personer och 3 mg kunde utlösa en migränattack hos migränpatienter. Ingen dos-responskurva har dock kunnat fastställas.

Putrescin och kadaverin

Efsa (2011) kom fram till att det fanns otillräckligt med data för att fastställa några halter av dessa ämnen som kan ge akuta hälsoeffekter eller förstärka effekten av histamin och andra biogena aminer.

Exponeringsuppskattning

Halter i livsmedel på den svenska marknaden

Nyare data saknas om halter av BA i livsmedel på den svenska marknaden. Två äldre undersökningar finns beskrivna, en om halter av histamin och tyramin i ost (Jansson Elfberg, 1990) och en om BA i fermenterade grönsaker (Andersson, 1988).

Rapporten om ost delar upp halterna av histamin och tyramin i hög, mellan och låg halt och respektive ostsart, men en sådan uppdelning är inte rimlig att göra eftersom man i de flesta fall enbart har analyserat ett exemplar av varje osttyp/sort. Av totalt 53 analyserade ostar innehöll 11 st över 200 mg histamin/kg. Medelvärde och 95:e percentilen var 122 respektive 627 mg histamin/kg. Vidare innehöll 7 av dessa ostar över 400 mg tyramin/kg. Medelvärde och 95:e percentilen var 191 respektive 1134 mg tyramin/kg. Halter under kvantifieringsnivån har i dessa uträkningar satts till 0 (Jansson Elfberg, 1990). Dessa äldre svenska data är betydligt högre än Efsas insamlade data (2011). För hårdost var t.ex. medelvärde och 95:e percentilen 25,2-65,1 respektive 140 mg histamin/kg samt 82,9-113 respektive 475 mg tyramin/kg. Skillnaden i resultaten beror troligtvis på att svenska data är nästan 30 år gamla och både hygien inom ostproduktion samt analysmetoder kan ha förändrats betydligt sedan dess.

I den andra svenska undersökningen fermenterades morötter, rödbetor, kålrot, vitkål och paprika i en NaCl-lösning (1,5 %) i 1 vecka tillsammans med *Lactobacillus plantarum* (10^6 bakterier per gram) i 20°C och förvarades därefter i en månad vid 4°C. Kadaverin, histamin, putrescin, spermidin och tyramin återfanns i halterna 1-15 mg/kg (Andersson, 1988). Det går inte att avgöra om bildandet av BA berodde på den tillsatta mjölksyrabakterien och/eller normalfloran i grönsakerna.

Halter i livsmedel i Europa

Efsa (2011) har sammanställt halter av biogena aminer från 9 olika medlemsländer men där Sverige inte ingick bland de länder som levererade data (tabell 3-8). Dessa halter är ändå relevanta för exponeringsuppskattningen och Efsa har därför använt dessa förekomstdata för att mäta exponering i alla medlemsländer. Efsa uppger i sin redovisning av osäkerheter i data att det förekommer riktade undersökningar i kontroll- och andra övervakningsprogram, framförallt på fisk och fiskprodukter. Därför kan insamlade data inte ses som fullt representativa för livsmedel på marknaden och kan därmed ge en viss överskattning av exponeringen.

Antalet analysresultat för olika BA varierar stort med histamin som den vanligaste ($n=10123$) och fenyletylamin som den minst vanliga ($n=1235$). Flest data finns för histamin i fisk och fiskprodukter ($n=6454$).

För att återspegla osäkerheten i data valde Efsa att presentera data enligt följande. I de data som presenteras nedan i text och tabellerna 3-8 beräknades den undre gränsen (lower bound – LB) genom att ge värdet noll till alla prov som var under detektions- eller kvantifieringsgränsen. Den övre gränsen (upper bound – UB) beräknades genom att alla prov med värden som var under detektionsgränsen (LOD) sattes alla till samma värde som LOD. Värden som låg över LOD men under kvantifieringsgränsen (LOQ) sattes alla till samma värde som LOQ. För alla analysdata som var över kvantifieringsgränsen användes det faktiska värdet. På så sätt presenteras resultaten som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet ”<”. När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

Tabell 3. Förekomst av histamin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Histamin medelvärde (mg/kg)*	Histamin 95:e percentilen (mg/kg)*	Histamin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	786	2-2,1	8,8-9,2	55
Såser (soya, fish sauce m.m.)	99	142-146	547	758
Fisk och fiskprodukter	6454	29,3-33,6	67,7-100	8910
Köttprodukter	543	17,4-17,9	119	400
Mjölkprodukter	2154	20,8-61,9	130	1850
Grönsaker och grönsaksprodukter	35	12,3-13,3	77	92

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet "< ". När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

De livsmedel som hade de högsta medelvärdena av histamin var torkad anjovis (348 mg/kg), "fish sauce" (196-197 mg/kg), fermenterade grönsaker (39,4-42,6 mg/kg), ost (20,9-62 mg/kg), andra fisk och fiskprodukter (26,8-31,2 mg/kg) och fermenterad korv (23,0-23,6 mg/kg).

Tabell 4. Förekomst av tyramin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Tyramin medelvärde (mg/kg)*	Tyramin 95:e percentilen (mg/kg)*	Tyramin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	781	3,3-3,4	11,5-11,6	47,3
Såser (soya, fish sauce m.m.)	98	76,7-80,4	355	741
Fisk och fiskprodukter	1351	8,9-16,4	43,3	634
Köttprodukter	536	104	361	1740
Mjölkprodukter	2388	68,1-103	433	2130
Grönsaker och grönsaksprodukter	23	18,7-19,7	91	91

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet "< ". När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

De livsmedel som hade de högsta medelvärdena av tyramin var fermenterade korvar (136 mg/kg), ”fish sauce” (105-107 mg/kg), ost (68,5-104 mg/kg), fermenterad fisk (47,2-47,9 mg/kg) och fermenterade grönsaker (45-47,4 mg/kg).

Tabell 5. Förekomst av putrescin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Putrescin medelvärde (mg/kg)*	Putrescin 95:e percentilen (mg/kg)*	Putrescin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	481	3,2-3,4	8,6-9	46,4
Såser (soya, fish sauce m.m.)	98	72,7-75,7	163	1220
Fisk och fiskprodukter	1349	4,6-12	26,4	337
Köttprodukter	536	66-66,3	284	1550
Mjölkprodukter	2148	25,3-64,7	143	1560
Grönsaker och grönsaksprodukter	23	126	415	549

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet ”<”. När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

Följande livsmedel innehöll de högsta medelvärdena av putrescin; fermenterade grönsaker (264 mg/kg), ”fish sauce” (98,1-99,3 mg/kg), fermenterad korv (84,2-84,6 mg/kg), ost (25,4-65 mg/kg) och fermenterad fisk (13,4-17 mg/kg).

Tabell 6. Förekomst av kadaverin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Kadaverin medelvärde (mg/kg)*	Kadaverin 95:e percentilen (mg/kg)*	Kadaverin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	487	0,6-0,8	2-3,9	31,4
Såser (soya, fish sauce m.m.)	99	130-134	317	1150
Fisk och fiskprodukter	1359	23,5-30,1	126	1690
Köttprodukter	537	29,6-30,1	137	1250
Mjölkprodukter	2160	71,7-108	464	3170
Grönsaker och grönsaksprodukter	23	20,5-24,2	85	94

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet ”<”. När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

De livsmedel som hade högsta medelvärden av kadaverin var ”fish sauce” (180-182 mg/kg), ost (72-109 mg/kg), fermenterad korv (37,4-38 mg/kg) fermenterade grönsaker (26-35,4 mg/kg) och fermenterad fisk (14-17,3 mg/kg).

Tabell 7. Förekomst av fenyletylamin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Fenyletylamin medelvärde (mg/kg)*	Fenyletylamin 95:e percentilen (mg/kg)*	Fenyletylamin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	208	0,2-0,7	0,8-1,5	8,4
Såser (soya, fish sauce m.m.)	95	12,3-17,7	44,6	172
Fisk och fiskprodukter	361	2-6,5	6,7-10,8	180
Köttprodukter	382	4,9-5,7	28,5	182
Mjölkprodukter	175	3,4-5	18,8	61,3
Grönsaker och grönsaksprodukter	10	<5,4	<9,3	<9,3

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet "< ". När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

Fenyletylamin är mycket ovanligt i livsmedel och resultaten i tabell 7 grundar sig nästan alla på uppskattningar eftersom analysvärdena låg under LOQ. Till exempel så var det inom gruppen alkoholhaltiga drycker enbart öl som hade kvantifierbara värden och inom såser endast "fish sauce". Sammanfattningsvis fanns de högsta medelvärden av fenyletylamin i "fish sauce" (17,2-20,9 mg/kg), fermenterad korv (6,2-7 mg/kg), ost (3,4-5 mg/kg) och andra fisk och fiskprodukter, icke fermenterade (2,3-7,1 mg/kg).

Tabell 8. Förekomst av tryptamin i olika livsmedelsgrupper (Efsa, 2011).

Livsmedelsgrupp	Antal prov	Tryptamin medelvärde (mg/kg)*	Tryptamin 95:e percentilen (mg/kg)*	Tryptamin max-värde (mg/kg)*
Alkoholhaltiga drycker	182	0,2-0,7	1,7	5,4
Såser (soya, fish sauce m.m.)	90	63,7-70,3	224	2280
Fisk och fiskprodukter	309	2,9-7	14,4	362
Köttprodukter	429	5,6-5,9	29,9	194
Mjölkprodukter	2079	1-46,8	<50	312

*Resultaten presenteras som intervaller mellan LB och UB. När LB är noll anges bara UB med prefixet "< ". När LB och UB är lika rapporteras bara ett värde och när de är olika rapporteras båda värdena.

Även för tryptamin var det endast för öl, i gruppen alkoholhaltiga drycker, som det fanns data. Även i gruppen mjölkprodukter hade de flesta ostar icke kvantifierbara värden < 50 mg/kg. De högsta medelvärdena återfanns i "fish sauce" (88,1-93,5 mg/kg), ost (1-46,8 mg/kg) och fermenterad korv (8,3-8,5 mg/kg). Den stora spridningen för ost berodde på det stora antalet icke kvantifierbara värdena för ostarna.

Eftersom alla BA konkurrerar om samma nedbrytningsenzymer är också den totala halten BA av intresse och beräknades därför av Efsas expertgrupp. Dessa värden användes dock inte för exponeringsuppskattningen. De livsmedel som hade de högsta medelvärdena var "fish sauce" (582-588 mg/kg), fermenterade grönsaker (375-390 mg/kg), ost (177-334 mg/kg) och fermenterad korv (281-283 mg/kg). Det finns ingen kombinationseffektstudie gjord av BA i livsmedel.

Exponeringsuppskattning

Exponeringsuppskattningen för biogena aminer som Efsa (2011) utfört är en akut exponering för att efterlikna den situation som uppstår vid en matförgiftning orsakad av biogena aminer. Därför bör exponeringen beräknas som ett intag vid en måltid eller möjligen under en hel dag, ifall data på individuella måltider saknas. Efsas konsumtionsdatabas innehåller väldigt få data på individuella måltider och därför gjordes beräkningen på intag under en hel dag. Intaget beräknades dessutom enbart från dagar då aktuella livsmedel konsumerades. Användandet av individuella dagar för konsumtion tar därmed hänsyn till hög konsumtion under en specifik dag. Denna beräkning är att betrakta som konservativ eftersom den summerar alla måltider under en dag. Vidare använde Efsas experter i sina beräkningar den 95:e percentilen för respektive livsmedelskategori som fångar upp högkonsumenter men ändå utesluter så kallade "outliers" som kan finnas med i insamlingen av konsumtionsdata. Dessutom utfördes exponeringsberäkningen på alla medlemsländernas data eftersom det kan finnas skillnader i konsumtionsmönster mellan länderna. Sveriges data byggde på Riksmaten 1997/98 (Riksmaten, 2002).

Huvudmålet för Efsas exponeringsuppskattning var att fånga upp vilka livsmedel som utgör den största akuta risken för konsumenten. De konsumtionsdata (95:e percentilen) av livsmedel som representerade majoriteten av konsumenter i varje livsmedelskategori, togs fram från Efsas databas och kombinerades med 95:e percentilen förekomstdata för de olika biogena aminerna i de viktigaste livsmedelskategorierna. Måttet på exponeringen presenterades som mg/dag. Intervallet i utfall visar kombinationen av LB (lägre gräns) och UB (övre gräns) i 95:e percentilens förekomstdata kombinerat med 95:e percentilens konsumtionsdata (Tabell 9).

Tabell 9. Livsmedel som gav högsta exponering för biogena aminer (Efsa, 2011).

Biogena aminer	Livsmedel som bidrar mest till exponeringen (mg/dag)
Histamin	Fisk och fisk produkter, exklusive fermenterad fisk (8,8-41,4), fermenterad korv (6,4-37,1), ost (13-32,1) och "fish sauce" (0,4-29,9)
Tyramin	Öl (18,5-124,6), ost (44-108,7), fermenterad korv (17,2-99,3) och fermenterat fiskkött (2-90,4)
Putrescin	Fermenterade grönsaker (4,9-164,7), andra grönsaker (13,4-93,6), fermenterad korv (14,5-83,6), andra köttprodukter (20,9-36,9) och ost (14,3-35,3)
Kadaverin	Ost (47-116,1), fisk och fiskprodukter, exklusive fermenterad fisk (18,9 – 53,8)
Fenyletylamin*	Fermenterad korv (1,5-8,7) och ost (1,9-4,6)
Tryptamin*	Ost (0,1-12,3), "fish sauce" (0,2-12,2) och fermenterad korv (1,9-10,7)

*Förekomstdata fanns inte för alla relevanta livsmedelskategorier

Det andra målet för Efsas exponeringsuppskattning var att beräkna den sammanlagda exponeringen i mg per dag för de mest relevanta livsmedelskategorierna. Detta ger den sammanlagda exponeringen per dag förutsatt att bidraget från övriga livsmedelsgrupper, där förekomstdata saknas, är försumbart. Det är osannolikt att en person skulle konsumera stora mängder av alla livsmedelskategorier på samma dag och därför beräknades den sammanlagda exponeringen genom att ta hänsyn till kombinationer av livsmedel som ofta äts tillsammans samma dag av en person. Dessa data fanns tillgängliga i Efsas databas på individnivå. Exponeringsberäkningar gjordes för alla medlemsländer vars data finns i Efsas databas och för Sveriges del redovisas exponeringen i Tabell 10.

Tabell 10. Kumulativ daglig exponering (95: percentilen) i Sverige för biogena aminer från alla relevanta livsmedelskategorier (Efsa, 2011).

mg per dag					
Histamin	Tyramin	Putrescin	Kadaverin	Fenyletylamin	Tryptamin
18,6-22,6	57,8-57,9	35,3-35,4	52,5-52,7	3,3-4,3	4,1-6,6

De data som finns rapporterade vid matförgiftningsutbrott i litteraturen och i Rapid Alert System for Food and Feed databasen återspeglar ett portionstillfälle och ibland även högre förekomster av biogena aminer än de som använts i Efsas beräkningar ovan. Därför beräknade Efsa även koncentrationen av BA som resultat av ett måltidstillfälle och med en halt BA på den akuta referensdosen (50 mg histamin och 600 mg tyramin för friska personer och 50 mg tyramin för individer som använder nyare generationens MAO-hämmare) och en hög konsumtion av relevanta livsmedel. Det resultat som Efsas expertgrupp fick fram visade på halter av tyramin som var högre än vad som uppmätts i prov från förekomstundersökningar. För histamin däremot överskred en mindre andel (upp till 3,7 %, i fisk och fiskprodukter) av proverna den akuta referensdosen för friska personer. För känsliga personer, som använder nyare generationens MAO-hämmare överskred tyraminhalten den akuta referensdosen på 50 mg i öl (13 %), fisk och fiskprodukter (7,1 %), fermenterad korv (24 %) och ost (11 %).

Osäkerhet i Efsas exponeringsuppskattning

Efsa utvärdering (2011) innehåller också en analys av osäkerheten i exponeringsuppskattningarna. En av de stora osäkerhetsfaktorerna är förekomstdata av biogena aminer. Underlaget är bäst för histamin men för övriga biogena aminer är underlaget litet och inte heltäckande för relevanta livsmedel. Majoriteten av analyser var för histamin i fisk och fiskprodukter.

Det saknas också data för att kunna göra en heltäckande exponeringsanalys men man antog att de viktigaste livsmedelskategorierna ingick. Eftersom bara 9 länder levererat förekomstdata finns det genom detta också en osäkerhet. Det har dessutom funnits riktade kontrolldata i datasetet vilket leder till en överestimering av exponeringen. Riktad kontroll kan innebära att den varit riskbaserad och att man därmed tagit flest prover för histaminanalys på t.ex. makrill och tonfisk.

En stor del av proverna hade halter under detektions- eller kvantifieringsgränsen vilket också leder till en osäkerhet i beräkningarna. Vidare kan användandet av 95:e percentilen för både konsumtion och förekomst leda till en överestimering av intaget, men detta kan å andra sidan väga upp eventuella underestimeringar av andra faktorer, som t.ex. lågt antal prover m.m.

Svenska matförgiftningsfall orsakade av biogena aminer

I Tabell 13 i Bilaga 1 finns redovisat exempel på halter av histamin som förekommit i den svenska matförgiftningsutredningar under åren 2011-2015. Alla dessa fall har gällt histamin och kategorin fisk och fiskprodukter.

Portionsstorlek för fisk har sammanställts från Riksmaten 2010-2011 (Amcoff, 2014). Det finns inga data för portionsstorlek för makrill eller tonfisk som är de vanligaste fiskarterna vid histaminutbrott i svenska matförgiftningsrapporteringen och därför antas samma portionsstorlek som för laxfiskar (Tabell 11).

Tabell 11. Kvinnor och mäns portionsstorlekar av lax från Riksmaten 2010-11 (Amcoff, 2014).

Fisk (lax)				
	Antal	10:e percentilen	50:e percentilen	90:e percentilen
Kokt				
Alla	292	90	130	260
Kvinnor	181	90	130	200
Män	111	90	200	300
Stekt				
Alla	588	90	140	280
Kvinnor	335	90	130	200
Män	253	100	200	300

Enligt Efsas utlåtande (2011) av histamin är 50 mg den akuta referensdosen för friska vuxna. Vid konsumtion av 75 mg histamin får man de klassiska symtomen som rodnad, diarré och huvudvärk.

En frisk man eller kvinna som äter 300 resp 200 grams fiskportion (90 percentilen) skulle därmed kunna uppvisa symtom då histaminhalten i fisken är 250 resp 375 mg/kg under förutsättning att könen är lika känsliga för histamin. För att ingen ska överskrida akuta referensdosen 50 mg histamin kan fisken inte innehålla mer än 160 mg histamin/kg.

I de flesta fall har halten histamin i svenska utbrott (Tabell 13 i Bilaga 1) legat över 160 mg/kg och många även över 250 mg/kg. I enstaka fall har enbart låga halter (mindre än 5 mg/kg) uppmätts, men provtagningen är svår och den del av fisken som den drabbade blivit sjuk av är oftast redan uppäten.

Lagstiftade gränsvärden av biogena aminer

Det finns gränsvärden inom EU för vilka halter av histamin det får finnas i fiskeriprodukter från arter som är kända för höga halter av aminosyran histidin, till exempel tonfisk och makrill. Gränsvärdena finns i förordning (EG) nr 2073/2005 gällande mikrobiologiska kriterier för livsmedel. Max 200 mg histamin per kg är den halt som är tillåten vid saluföring av sådan typ av rå fisk i Sverige och andra EU-länder. I USA däremot, som haft flera fall av histaminförgiftning, är gränsvärdet lägre satt; 50 mg histamin per kg fisk (FDA, 2011).

Riskkaraktärisering

Fråga 1. Gör en sammanställning över olika biogena aminer och identifiera även livsmedel som är specifika för dessa.

Vid bakteriell nedbrytning av vissa protein- och/eller aminosyrerika livsmedel, framförallt fiskarter med naturligt hög halt av fritt histidin i muskelvävnaden såsom tonfisk, makrill, sardiner och ansjovis, kan BA bildas av mikroorganismer i sådana halter att det finns risk för förgiftning vid förtäring. Detsamma gäller under fermentationsprocessen vid framställning av livsmedel såsom ost, korv, sojasås, surkål, vin och öl. De BA som kan förekomma i toxiska halter i dessa typer av livsmedel och därmed utgör störst risk för hälsan enligt Efsa (2011) finns sammanställda i tabell 12.

Tabellen bygger på tabell 3-9 och tar upp data som sammanställts av Efsa, dels livsmedel med högst halter av BA och dels livsmedel som ger högst exponering under en dag. "Fish sauce" förknippas med höga halter av olika BA. Däremot är konsumtionen av detta livsmedel lägre jämfört med andra livsmedel med BA-innehåll, vilket gör att det troligen är få personer som har en exponering som orsakar symptom.

Tabell 12. Kombination av BA och livsmedel som utgör störst hälsorisk (Efsa, 2011).

Biogen amin (BA)	Livsmedel förknippade med högst medelhalt av BA (mg/kg)	Livsmedel som bidrar mest till exponeringen (mg/dag)*
Histamin	Torkad anjovis (348), "fish sauce" (196-197), fermenterade grönsaker (39,4-42,6), ost (20,9-62), andra fisk och fiskprodukter (26,8-31,2) och fermenterad korv (23,0-23,6)	Andra fisk och fisk produkter (8,8-41,4), fermenterad korv (6,4-37,1), ost (13-32,1) och "fish sauce" (0,4-29,9)
Tyramin	Fermenterade korvar (136), "fish sauce" (105-107), ost (68,5 – 104), fermenterad fisk (47,2-47,9) och fermenterade grönsaker (45-47,4)	Öl (18,5-124,6), ost (44-108,7), fermenterad korv (17,2-99,3) och fermenterat fiskkött (2-90,4)
Putrescin	Fermenterade grönsaker (264), "fish sauce" (98,1-99,3), fermenterad korv (84,2-84,6), ost (25,4-65) och fermenterad fisk (13,4-17)	Fermenterade grönsaker (4,9-164,7), andra grönsaker (13,4-93,6), fermenterad korv (14,5-83,6), andra köttprodukter (20,9-36,9) och ost (14,3-35,3)
Kadaverin	"Fish sauce" (180-182), ost (72-109), fermenterad korv (37,4-38) fermenterade grönsaker (26-35,4) och fermenterad fiskkött (14-17,3)	Ost (47-116,1), andra fisk och fiskprodukter (18,9 – 53,8)
Fenyletylamin	"Fish sauce" (17,2-20,9), fermenterad korv (6,2-7), ost (3,4-5) och andra fisk och fiskprodukter, icke fermenterade (2,3-7,1)	Fermenterad korv (1,5-8,7) och ost (1,9-4,6)
Tryptamin	"Fish sauce" (88,1-93,5), ost (1-46,8) och fermenterad korv (8,3-8,5).	Ost (0,1-12,3), "fish sauce" (0,2-12,2) och fermenterad korv (1,9-10,7)

*Kombinationen av lägre och övre gräns i 95:e percentilens förekomstdata kombinerat med 95:e percentilens konsumtionsdata i 9 EU-länder

Fråga 2. Redogör för hur olika biogena aminer kan bildas i livsmedel, det vill säga vid vilken temperatur och hur lång tid det tar. Ange även vilka halter som kan ge negativa hälsoeffekter.

BA bildas genom enzymatisk omvandling, så kallad dekarboxylering, av vissa aminosyror (Figur 1). Av betydelse för bildandet av BA i ett livsmedel är:

- Mängden fria aminosyror i livsmedlet
- Förekomsten i livsmedlet av mikroorganismer med förmåga att avspjälka karboxylgrupper från aminosyror
- Inre och yttre miljöfaktorer såsom pH, salthalt och temperatur

Miljöfaktorer påverkar dels tillväxten av mikroorganismer som kan bilda BA, dels aktiviteten hos mikroorganismernas dekarboxylasenzym. Det gäller såväl under produktion som förvaring. Temperaturen för optimal tillväxt av typiska BA-bildande bakterier, t.ex. *Morganella morganii*, *Klebsiella pneumoniae* och *Enterobacter cloacae* och därmed bildandet av BA är mellan 20 och 37°C, medan bildandet minskar under 5°C och över 40°C. Hos psykrotrofa (köldtoleranta) bakterier såsom *Photobacterium phosphoreum* och *Morganella psychrotolerans* kan dock BA ackumuleras även vid kylförvaring under 5°C. Effekten av förvaringstemperatur och tid på bildandet av olika BA i histidinrika fisksorter finns sammanställt i Tabell 1. Histamin påvisades i låga halter vid kylförvaring 0-8°C. Halten var låg även vid flera dagars förvaring i det temperaturintervallet. En studie visar att efter 48 h vid 10°C, men inte efter 24 h vid samma temperatur, var histaminhalten i sill respektive ansjovis över 200 mg/kg, det lagstiftade gränsvärdet inom EU. Däremot visar flera studier att efter 24 h vid 20-25°C, men inte efter 12 h vid samma temperatur, var histaminhalten i makrill, sardiner och ansjovis över 200 mg/kg. I tonfisk var ökningen långsammare; först efter 48 h förvaring påvisades motsvarande histaminhalt. Även halten tyramin, putrescin och ökar med temperatur och tid i dessa histidinrika fisksorter, men ökningen var inte lika påtaglig som för histamin (Tabell 1). För temperaturer mellan 10 och 20°C är det svårt att dra slutsatser om effekten på bildandet av BA i fisk. Brist på data gör att det inte heller går att dra några slutsatser om temperatur/tid om BA-halter i andra livsmedel än fisk.

Det finns generellt stora individuella skillnader på vilka halter av olika BA som kan ge negativa hälsoeffekter. Samtliga svenska förgiftningsfall orsakade av BA åren 2011-2015 har gällt histamin och kategorin fisk och fiskprodukter (tonfisk och makrill). Tabell 13 i bilaga 1 redovisar exempel på dessa fall och de halter av histamin som förekommit i dessa svenska matförgiftningsutredningar. I de flesta fall har halten histamin legat över 200 mg/kg. I enstaka fall har dock enbart låga halter (mindre än 5 mg/kg) uppmätts, men provtagningen är svår och den del av fisken som den drabbade blivit sjuk av är oftast redan uppäten.

Efsa (2011) har föreslagit en akut referensdos för histamin på 50 mg. För att ingen ska överskrida den dosen, kan fisken, förutsatt en stor portionsstolek à 300 g fisk, inte innehålla mer än 160 mg histamin per kg enligt den gjorda exponeringsberäkningen. Det innebär att det lagstiftade gränsvärdet inom EU för histamin i fiskeriprodukter, 200 mg/kg, eventuellt inte ger en tillräcklig säkerhetsmarginal och alltså kan vara för högt satt. I USA är gränsvärdet lägre satt, 50 mg/kg.

För andra BA än histamin finns det enligt Efsa (2011) inte tillräckligt med data för att kunna fastställa ett NOAEL och akuta referensdoser hos människor.

Fråga 3. Finns det några riskgrupper som är särskilt känsliga?

BA som bildas i och intas via maten bryts vanligtvis snabbt ned i kroppen av särskilda enzymer: monoaminoxidas (MAO), diaminoxidas (DAO) och/eller N-metyltransferas. Vissa personer har en begränsad eller blockerad nedbrytningsförmåga av BA på grund av genetisk eller förvärvad skada på enzymsystemet. Dessa personer visar därför upp förgiftningssymptom vid lägre doser av BA i maten än friska individer (se också under Fråga 2).

Faktorer av betydelse för ökad känslighet mot BA i livsmedel är:

- Födoämnesallergi eller andra allergirelaterade åkommor såsom kroniska nässelutslag, atopiskt eksem och andnings- och luftrörsproblem
- Magtarmproblem t.ex. magsår, "Irritable Bowel Syndrome" och Chron's sjukdom.
- Andra åkommor; migrän, högt blodtryck eller vitamin B6-brist
- Användning av läkemedel i form av olika generationers MAO- eller DAO-hämmare för behandling av t.ex. stress, depression, Alzheimers och Parkinsons sjukdom samt vissa smärtstillande, slemlösande eller blodtryckssänkande mediciner liksom vissa antibiotika
- Alkoholintag i samband med måltiden

På grund av stora individuella skillnader är det dock svårt att särskilja vilka bland riskgrupperna som är särskilt känsliga mot BA. Faktorer som orsakar en total blockering av enzymsystemet medför rimligen en lägre tållighet än de som i lägre grad begränsar nedbrytningsförmågan. T.ex. är personer som behandlas med klassiska MAO/DAO-hämmare mer känsliga för BA i livsmedel – toxiska effekter av BA observeras vid lägre doser – än sådana som använder nyare generationens, så kallade reversibla och/eller selektiva MAO/DAO-hämmare.

Fråga 4. Hur ska man göra i det egna köket för att reducera risken för att biogena aminer bildas?

De flesta riskhanteringsgärder avseende BA i livsmedel fokuserar på att i alla delar av livsmedelskedjan förhindra att livsmedel förorenas med BA-bildande mikroorganismer eller minska risken för att sådana mikroorganismer växer till. Det görs framför allt genom en god hygienisk kvalitet på råvaror samt under tillverkningsprocessen liksom kontroll på yttre faktorer såsom temperatur under produktion och förvaring. Vidare bör de mikroorganismer som används vid framställning av fermenterade livsmedel inte kunna bilda BA (Efsa, 2011). Som konsument finns det några åtgärder som är viktiga att tänka på:

Hygienaspekter

- Med en god hygien vid hantering av rå, histidinrik fisk (t.ex. tonfisk, makrill, sardiner, ansjovis, skarpsill¹ och sill/strömming) samt i samband med fermentering vid framställning av livsmedel (t.ex. ost, korv, sojasås, surkål, vin och öl) minskar man risken för förorening av BA-bildande mikroorganismer och därmed bildandet av BA.
- Generellt gäller också för ovanstående livsmedel att vara noga med kylförvaringen (4-5°C) och ha koll på sista förbrukningsdag (Efsa 2011; se vidare om fisk och fiskprodukter nedan).

Hantering av fisk och fiskprodukter

- Snabb hantering samt förvaring vid låg temperatur (4-5°C) av rå, histidinrik fisk är en viktig åtgärd för att minska risken för bildandet av BA, särskilt fisk som exponerats för varma vatten (>28°C; vid fiske med lång lina ligger den fångade fisken ibland kvar i vattnet upp till 20 h) eller varm luft och i synnerhet för tonfisk som kan generera värme i vävnaderna (FDA, 2011).
- Fiskad makrill och sill/strömming ska snabbt kylas ned (max 4-5°C) eller läggas på is efter fångst. De BA-bildande bakterierna som finns naturligt på gälar, ytan och i magen på levande fiskar kan på döda fiskar även tillväxa i musklerna med bildande av BA i vävnaden som följd. Urtagning och borttagande av gälar kan därför minska, men inte helt eliminera, antalet BA-bildande bakterier i fisken (FDA, 2011; Tabell 1). Enligt FDA (2011) bör också rensad fisk kylas ned (max 4-5°C) eller läggas på is så snabbt som möjligt och högst inom 12 h efter fångst.
- Risken för BA-bildande ökar när fiskköttet är i direkt kontakt med BA-bildande bakterier, vilket kan ske under processning, t.ex. vid styckning eller filéande. Fisk med stor yta-till-volym-kvot såsom finhackad eller mixad fisk är särskilt känslig. Finhackad färsk eller konserverad (på burk) fisk, t.ex. tonfisk, kan dessutom återkontamineras ifall fisken blandas i en sallad och då kommer i direkt kontakt med råa ingredienser. Därför är det extra viktigt med kylförvaringen för sådana fiskprodukter och de bör helst tillredas så sent som möjligt innan förtäring (FDA, 2011, McCarthy, *et al.*, 2015).

Övrigt som kan vara viktigt att känna till som konsument

- Halten histamin kan variera kraftigt från fisk till fisk, t.o.m. mellan olika delar av en fisk (Dalgaard, *et al.*, 2008). Detta tillsammans med ovanstående punkter gör att det inte på ett säkert sätt går att skära bort kött från ytan av en stor bit fisk (t.ex. från tonfisk) för att minska risken för BA i fisken.
- Enligt Center for Disease Control (CDC) (2016) kan fisk som innehåller histamin ha en pepprig, skarp, salt smak eller ge en "bubblig" känsla, men det kan också smaka som vanligt. Lukt är vanligtvis en bra indikator för att avgöra om fisken är färsk. Bakterienedbrytning av fisk vid hög temperatur orsakar dock inte nödvändigtvis lukter som är förknippade med nedbrytning vid relativt låga temperaturer (lägre än ca 7°C). Sensorisk bedömning t.ex. genom att lukta och smaka på fisken är därför inte en effektiv hanteringsåtgärd för att avgöra om fisken är säker att äta med avseende på innehåll av histamin och andra BA (FDA, 2011).
- BA är frysbeständigt och mycket värmetåligt, vilket innebär att varken frysning eller upphettning av livsmedlet är riskreducerande åtgärder. Detsamma gäller tillagning i form av rökning och burkkonservering (FDA, 2011).

Referenser

Amcoff E (2014) Analys och bearbetning av rapporterade fiskportioner i matvaneundersökningen, Riksmaten vuxna 2010-11. Thesis, Uppsala university, Uppsala.

Andersson RE (1988) Biogenic amines in lactic acid-fermented vegetables. *Lebensmittel-Wissenschaft und -Technologie* **21**: 68-69.

Calzada J, Del Olmo A, Picon A, Gaya P & Nuñez M (2013) Proteolysis and biogenic amine buildup in high-pressure treated ovine milk blue-veined cheese. *J Dairy Sci* **96**: 4816-4829.

CDC (2016) Health information for international travel ("The Yellow book"). Centers for Disease Control and prevention, Atlanta, USA.

Dalgaard P, Emborg J, Kjolby A, Sorensen N & Ballin N (2008) Histamine and biogenic amines - formation and importance in seafood. In: Improving seafood products for the consumer. Borresen t, ed. Woodhead Publishing Ltd, Cambridge, UK.

Efsa (2011) Scientific opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA Journal* **9**: 1-93.

FDA (2011) Food and Drug Administration, USA. Fish and fishery products. Hazards and control guidance. Fjärde utgåvan.

Feng C, Teuber S & Gershwin ME (2016) Histamine (Scombroid) Fish Poisoning: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol* **50**: 64-69.

Gardini F, Ozogul Y, Suzzi G, Tabanelli G & Ozogul F (2016) Technological Factors Affecting Biogenic Amine Content in Foods: A Review. *Front Microbiol* **7**: 1-18.

Jansson Elfberg E (1990) Histamin och tyramin i ostar på den svenska markanden. *SLV Rapport* **1990:9**: 1-29.

Kimura B, Konagaya Y & Fujii T (2001) Histamine formation by *Tetragenococcus muriaticus*, a halophilic lactic acid bacterium isolated from fish sauce. *Int J Food Microbiol* **70**: 71-77.

McCarthy S, Bjornsdottir-Butler K & Benner R, Jr. (2015) Storage Time and Temperature Effects on Histamine Production in Tuna Salad Preparations. *J Food Prot* **78**: 1343-1349.

Prester L (2011) Biogenic amines in fish, fish products and shellfish: a review. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* **28**: 1547-1560.

Riksmaten (2002) Kostvanor och näringsintag i Sverige 1997-98, metod- och resultatanalys. Livsmedelsverket.

SLV (2010) Livsmedelsverkets allergiinformation nr 8. Biogena aminer. Ingrid Malmheden Yman och Ulla Edberg.

SLV (2015) Rapporterade utredningsresultat av misstänkta matförgiftningar 2014. Sammanställda av Christoffer Sjölund och Mats Lindblad (Livsmedelsverket) och Margareta Löfdahl (Folkhälsomyndigheten). December 2015. Årsvisa sammanställningar för tidigare år finns på Livsmedelsverkets webbplats.

Bilaga 1

Tabell 13. Exempel på halter av histamin som förekommit i svenska matförgiftningsutredningar 2011-2015.

År	Antal sjuka	Utpekat livsmedel	Halt (mg histamin/kg livsmedel)	Symptom (antal personer)	Övrigt
2015	6	Grillad tonfisk Grillad tonfisk Rå tonfisk i affär	3409 2843 183	Huvudvärk (4) Hudrodnad (4) Tunga knottrig (6) Hjärtklappning (4) Sjukhusvård (1) Inkub. tid: 0-0,2 tim Varaktighet: 4 tim	Oklart var i kedjan som histaminet ökat.
2015	3	Makrilltallrik	97	Diarré (3) Huvudvärk (3) Hudrodnad (2) Inkub. tid: 0,5-4 tim Varaktighet: 24 tim	
2015	16	Makrill	2300	Magont Illamående Fever Rodnad Yrsel hjärtklappning Påverkan balans Inkub. tid: 0,5 tim Varaktighet okänd	Trolig orsak: För hög kylförvarings temperatur För lång kylförvarings tid
2015	2	Tonfisk	91	Symptom ej registrerade	Livsmedel utpekat i laboratorieanalys.
2014	6	Stekt makrill	290	Huvudvärk Hudrodnad, Diarré Hjärtklappning Inkub. tid: 0,3 – 2 tim Varaktighet: 2-5 tim	80 personer exponerade
2014	5	Tonfisk	4207	Magont Hudrodnad Sjukhusvård (2) Inkubationstid och varaktighet okänd	56 personer exponerade
2014	2	Tonfisk grillad	1828 (i rå tonfisk)	Diarré (2) Hudrodnad (1) Klåda (1) Hjärtklappning (1)	

År	Antal sjuka	Utpekad livsmedel	Halt (mg histamin/kg livsmedel)	Symptom (antal personer)	Övrigt
2013	7	Färskt stekt tonfisk	330 (i rå tonfisk)	Huvudvärk (7) Hudrodnad (7) Sjukhusvård (2) Inkub. tid: från 1 tim	
2014	9	Tonfiskgryta (industriell tillverkning)	150	Hudrodnad (9) Stickningar i läpp (2) Kli i halsen (2) Inkub. tid: 0-1 tim Varaktighet: 1-3 tim	40 personer exponerade. Av de sjuka var 7 st barn 0-4 år. Utbrott på förskola.
2012	12	Tonfisk	280 (i både rå och tillagad)	Magont (11) Illamående (11) Diarré (11) Huvudvärk (12) Hudrodnad (4) Inkub. tid: 0,3-4 tim Varaktighet 5-10 tim	25 personer exponerade
2012	3	Tonfisk-kotlett (frost)	>500	Magont (1) Illamående (1) Diarré (3) Huvudvärk (3) Hjärtklappning och frossa (3) Inkub. tid: > 2 tim Varaktighet: okänd	
2012	2	Grillad tonfisk	1 (i rå tonfisk)	Illamående (2) Kräkningar (1) Huvudvärk (2) Hudrodnad (1) Inkub. tid: från 0,2 tim Varaktighet: 24 tim	4 personer exponerade. Dålig kylförvaring i restaurang trolig orsak
2011	4	Stekt makrill	290	Nässelutslag (4) Andningsbesvär (1) hjärtklappning (1) Inkub. tid: 0,5 tim	Trolig dålig kylning av råvaran under transport
2011	20	Tonfisk-kotlett (frost)	230	Klassiska histaminsymtom (Inga fler symtomdetaljer noterade)(20) Inkub tid: från 1 tim	100 exponerade
2011	5	Tonfisk	260	Klassiska histaminsymptom (Inga fler symtomdetaljer noterade)(5) Inkub. tid: från 1 tim	18 exponerade



Livsmedelsverket

Uppsala Hamnesplanaden 5, SE-751 26
www.livsmedelsverket.se