

Bør gravide og ammende unngå reseptfri hostesaft?

Reseptfri hostesaft er neppe farlig for fosteret eller brystbarnet. Likevel kan det være grunner til å ikke anbefale slike medisiner til gravide og ammende.

TEKST: Gro C. Havnen og Helle Tjønn Lindland, RELIS Sør-Øst, Kristine Heitmann, RELIS Vest, og Siri Forsdahl, RELIS Nord-Norge

BUDSKAP

- Det er flere grunner til å ikke generelt anbefale reseptfrie hostemedisiner til gravide og ammende.
- Det finnes svært lite dokumentasjon på sikkerheten til reseptfrie hostemedisiner under graviditet og ammeperiode, men trolig innebærer ikke de reseptfrie hostemedisinene på markedet noen risiko av betydning.
- I første rekke anbefaler vi ikke-medikamentelle tiltak ved forkjølelse/oste.

I tjenesten vår Trygg Mammamedisin får vi nærmest daglig spørsmål om hvordan hoste trygt kan behandles hos gravide og ammende, eller spørsmål om hvorvidt spesifikke hostemedisiner kan brukes under svangerskapet eller i ammeperioden. Vi pleier da i første omgang å anbefale ikke-medikamentelle tiltak. I denne teksten grunngrir vi hvorfor.

HVORFOR ER VI RESTRIKTIVE?

For å starte med det viktigste først. Kort oppsummert er det tre hovedgrunner til at vi på generelt grunnlag ikke anbefaler bruk av reseptfrie hostemedisiner hos gravide og ammende. Dette er:

1. **Sikkerhet:** Dokumentasjon på sikkerhet hos gravide og ammende er i all hovedsak beskjeden eller manglende.
2. **Effekt:** Det finnes svært lite dokumentasjon på at hostemedisiner faktisk virker.
3. **Behandlingsbehov:** Hoste er plagsomt, men verken farlig for mor eller barnet.

- Hoste kan ha mange årsaker, men i denne teksten omtaler vi kun midler som brukes mot hoste forårsaket av forkjølelse eller andre luftveisinfeksjoner.
- Vi omtaler ikke miksturer som har bruksområde å forebygge forkjølelse eller lindre forkjølelssymptomer generelt.

Når vi ser på disse tre aspektene samlet, er det etter vårt syn vanskelig å rettferdiggjøre bruk av reseptfrie hostemedisiner til gravide og ammende på generelt grunnlag. I de fleste tilfeller vil neppe nytten av å bruke hostemedisin veie opp for usikkerheten og den mulige risikoen som legemidlene innebærer, så lenge det nesten ikke finnes sikkerhetsdata for bruk under graviditet og amming.

Det er samtidig viktig for oss å poengtere at vi ikke tror at reseptfrie hostemedisiner er farlige å bruke under graviditet og amming. Trolig innebærer ikke de reseptfrie hostemedisinene på markedet noen risiko av betydning, verken for et foster eller et brysternært spedbarn. Siden såpass mye fremdeles er uklart rundt sikkerheten, kan det likevel være grunn til å være tilbakeholden ut fra en nytte-/risikovurdering.

SKILLER SEG FRA ANDRE MEDISINER

Hostemedisiner er ofte miksturer, mens andre perorale legemidler gjerne er formulert som tablett eller kapsler. Enkelte artikkelforfattere poengterer at selve miksturformuleringen i seg selv er viktig for hostemedisiners effekt – både når det gjelder den faktiske virkningen og den mer subjektive opplevelsen av effekt (1, 2). Figur 1 er en forenklet fremstilling av komponenter i hostesaft som kan bidra til effekt/placeboeffekt, og illustrerer forskjellen i sammensetningen mellom hostemiksturer og de fleste tablett/kapsler.

Som det fremgår av figuren, inneholder hostesaft gjerne flere virksomme forbindelser i tillegg til selve virkestoffet. Strengt tatt er det derfor ikke tilstrekkelig å kun se på selve virkestoffet for å vurdere sikkerheten ved bruk under graviditet og amming.

Vi har likevel valgt å fokusere på de oppgitte virkestoffene i hostesaftene i våre vurderinger

(se tabell 1), slik også andre anerkjente kilder gjør. Hvis ikke ville en gjennomgang av de ulike hostemedisinene på markedet vært en nærmest uoverkommelig oppgave. Vi minner imidlertid om at det i kundemøtet/pasientmøtet er viktig å se på hele innholdsfortegnelsen til preparatet. Blant annet inneholder mange av hostesaftene mindre til moderate mengder alkohol. Vi omtaler dette ytterligere i neste avsnitt.

SIKKERHET HOS GRAVIDE OG AMMENDE

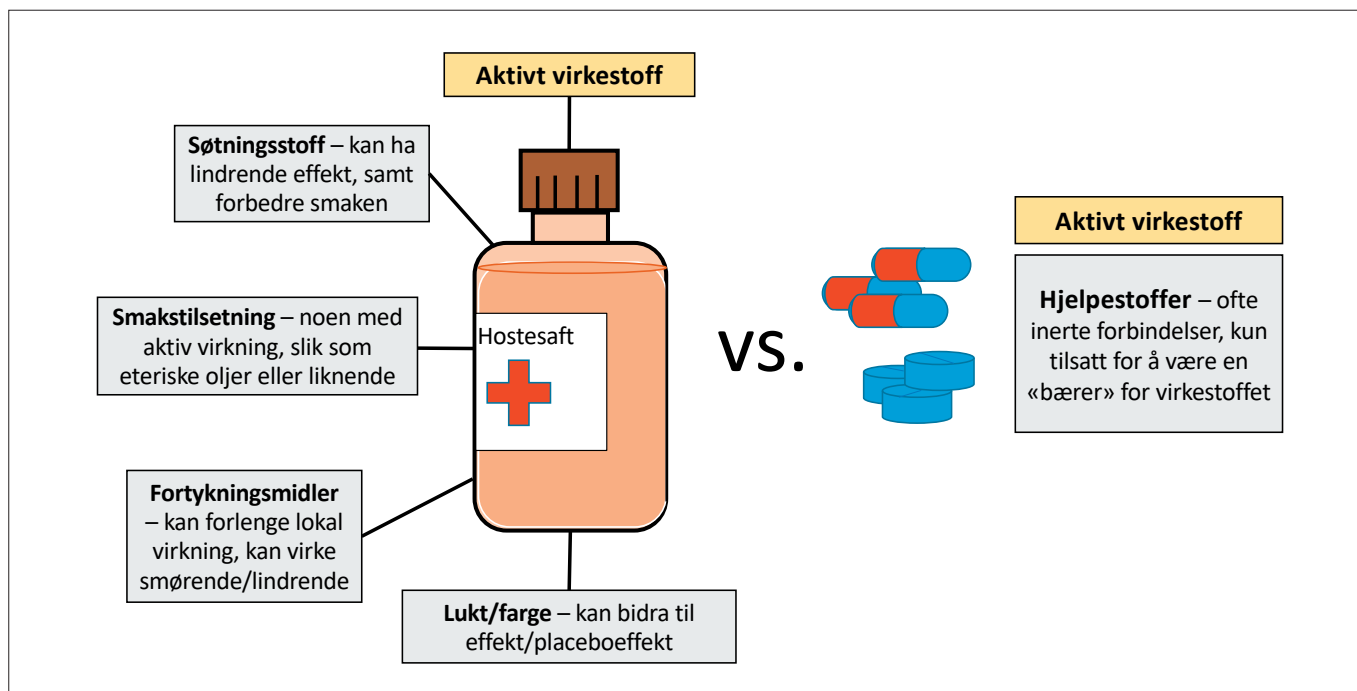
Tabell 1 gir en oversikt over vår vurdering av sikkerheten til de ulike hostemedisinene på det norske markedet på bakgrunn av anerkjente oppslagsverk innen graviditet og amming samt søk i PubMed (se referanseliste). I tabellen blir det veldig tydelig at dokumentasjonen på sikkerhet under graviditet og amming er svært begrenset for de aller fleste hostemedisinene, og faktisk langt tynnere enn det man gjerne ville tenke ut ifra den utstrakte bruken.

Som tidligere nevnt, innebærer trolig ikke de reseptfrie hostemedisinene på markedet noen risiko av betydning, verken for fosteret eller brysternærte spedbarn. For guaifenesin, noskabin og bromheksin er det likevel enkelte funn som kompliserer bildet (se tabell 1) og som muligens tilsier at det kan være fornuftig å utvise noe forsiktighet med bruk. Sannsynligvis er dette likevel tilfeldige funn, såkalte artefakter, og vi legger ikke stor vekt på disse. Janusinfo påpeker i denne sammenhengen at virusinfeksjoner i seg selv kan innebære en liten risiko for fosterskadelig effekt. Siden hostemedisiner ofte brukes i forbindelse med virusinfeksjoner, kan dette være en konfunderende faktor i datamaterialet. ▶



Tabell 1. Vurdering av sikkerheten til aktive virkestoff i hostemedisiner (6–24).

		GRAVIDITET	AMMING
Virkestoff	Eks. preparat	Sikkerhet ved graviditet	Sikkerhet ved amming
Acetylcystein (AC)	Bronkyl Bronkyl forte Granon Mycomust Acetylcystein Sandoz	Trolig lav risiko Det finnes ikke studier på sikkerhet av AC som mukolytikum under graviditet. Derimot finnes det begrensede data fra andre bruksområder, slik som motgiftsbehandling ved paracetamolforgiftning. Datagrunnlaget er dermed svært begrenset, men det er ingen holdepunkt for uheldige effekter under svangerskapet.	Trolig lav risiko Ingen kjente rapporter om bruk av AC ved amming. Ukjent overgang til morsmelk, men lav peroral biotilgjengelighet tilsier uansett begrenset opptak fra tarmen til spedbarnet. I tillegg brukes AC terapeutisk hos spedbarn ved enkelte indikasjoner.
Bromheksin	Bisolvon Bromheksin Norfri	Trolig lav risiko Det finnes ikke studier på sikkerhet av bromheksin som mukolytikum under graviditet. Resultater fra dyredata på en metabolitt av bromheksin samt utprøvende behandling med bromheksin eller metabolitt hos gravide mot slutten av svangerskapet har ikke gitt klare holdepunkter for uheldige effekter. Det finnes riktignok en kasus-/kontrollstudie med et negativt signal (20). Flere kilder angir at bromheksin neppe innebærer risiko for fosterskadelige effekter.	Trolig lav risiko Ingen data på bromheksin under amming. Ukjent overgang til morsmelk, men lav peroral biotilgjengelighet tilsier uansett begrenset opptak fra tarmen til spedbarnet. Bromheksin er ikke markedsført i USA og er derfor ikke omtalt i amerikanske kilder. Flere europeiske kilder oppgir at risikoen ved amming trolig er lav.
Noskapiin	Noskapiin	Trolig lav risiko, særlig etter 1. trimester Det finnes ikke studier på sikkerhet under graviditet, men det foreligger ingen kjente holdepunkter for uheldige effekter hos mennesker. Legemiddelprodusenten oppgir riktignok at <i>in vitro</i> -studier har vist gentoksisk effekt ved høye konsentrasjoner. Vår vurdering er at dette ikke gir grunn til bekymring dersom en gravid allerede har brukt noskapiin. Informasjonen om gentoksisk effekt er dessuten blitt kritisert (21), og svenske kilder, slik som FASS og Janusinfo, har ingen informasjon om slik uheldig effekt.	Lav risiko En studie med flere melkeprøver tyder på svært lav overgang til morsmelk (22).
Guaifenesin	Solvipect Tussin	Trolig lav risiko Bruk av guaifenesin innebærer ingen kjent risiko, selv om det i enkelte studier er det sett en økt forekomst av visse fosterskader. Disse studiene har metodologiske utfordringer.	Trolig lav risiko Ingen dokumentasjon på bruk hos ammende, og ukjent overgang til morsmelk. Ulike kilder vurderer guaifenesin hos ammende ulikt. Enkelte oppgir at legemidlet kan brukes, mens andre er tilbakeholdne på grunn av manglende data.
Etylморfin	Cosylan Solvipect comp.	Trolig lav risiko Etylморfin tilhører legemiddelgruppen opioider. Det finnes ikke studier på sikkerheten til etylморfin under graviditet, men etylморfin likner mye på kodein (metylморfin). Det er derfor nærliggende å se til denne substansen. Opioider forventes ikke å ha en fosterskadelig effekt ved bruk av terapeutiske doser, men det er heller ikke mulig å utelukke dette helt. Bruk av opioider over tid i siste del av svangerskapet kan medføre abstinenssymptomer hos nyfødte. Bruk av opioider tett opp til fødsel kan medføre respirasjonsdepresjon hos barnet.	Risiko for CNS-depresjon hos barnet ved sammenhengende bruk. Opplysninger om overgang til morsmelk mangler. Tilsvarende som for kodein (metylморfin), omdannes etylморfin i kroppen til blant annet morfin. Andelen etylморfin som omdannes til morfin varierer mye fra person til person. Behandling med opioider i 2–3 døgn er vanligvis forenelig med amming. Ved bruk av etylморfin <u>kun</u> ved sengetid er vår vurdering at behandlingstiden trolig kan strekkes til 5–7 dager, uten å utgjøre stor risiko for brysternærte barn. Uansett behandlingstid må foreldrene følge med på mulige bivirkninger hos barnet, slik som unormal søvnighet, slapphet, redusert sugevilighet/matinntak, og endret pustemønster.
Kombinasjoner	Bergensk brystbalsam Rigabalsam og honning Eukalyptushonning	Ikke vurdert NAF-preparatene er vanskelig å vurdere, og dette gir grunn til å være tilbakeholden med bruk hos gravide. Preparatene innebærer neppe betydelig risiko.	Ikke vurdert NAF-preparatene er vanskelig å vurdere, og dette gir grunn til å være tilbakeholden med bruk hos ammende. Preparatene innebærer neppe betydelig risiko.
Plantebasert	Bronwel Comp (timian, altearot), Hedexin (eføyblad) Prospan (eføyblad)	Trolig lav risiko, men bør unngås EMA anbefaler at timian, altearot og eføyblad unngås under graviditet da sikkerheten ikke er fastslått (23).	Trolig lav risiko, men bør unngås EMA anbefaler at timian, altearot og eføyblad unngås under amming da sikkerheten ikke er fastslått (23).



Figur 1. Skjematisk og forenklet fremstilling av formulering av hostesaft sammenliknet med «vanlige» perorale legemidler (basert på 1).

Preparatene til NAF er gode eksempler på mer komplekse legemidler med mange ulike komponenter. Siden det er svært vanskelig å vurdere sikkerheten til disse preparatene, har vi valgt å ikke evaluere preparatene fra NAF inngående (se tabell 1). Hos gravide og ammende er det et generelt prinsipp at legemidler med færre aktive innholdsstoffer bør foretrekkes fremfor legemidler med mange aktive komponenter. I tillegg inneholder preparatene til NAF større mengder alkohol enn de øvrige hostesaftene, samt eteriske oljer / plantebaserte innholdsstoffer, noe som også bidrar til usikkerheten. Vår anbefaling er dermed at gravide og ammende helst bør unngå å bruke preparatene fra NAF, uten at vi tenker at preparatene innebærer direkte risiko.

Ved gjennomgang av produktene på det norske markedet ser vi at flere preparater inneholder etanol i konsentrasjoner på cirka 3–9 % (3, 4). Ut ifra en toksikologisk vurdering er det ikke sannsynlig at mengden av etanol i hostesaftene innebærer noen risiko for fosteret eller brysternært spedbarn dersom hostesaftene brukes i anbefalt dosering. Flere kilder oppgir imidlertid at gravide bør unngå hostesaft med alkohol. Den gravide eller ammende kvinnen kan også selv ha sterke meninger om dette, som det må tas hensyn til.

HJELPER HOSTESAFT?

Det er vanskelig å gi et absolutt svar på om, og i så fall i hvilken grad, hostemedisiner virker. Samlet sett finnes det få studier som har undersøkt effekten av ulike legemidler mot hoste, og kvaliteten på studiene/dokumentasjonen er gjennomgående svak. En Cochrane-gjennomgang fra 2014 oppsummerer kunnskapen som finnes om reseptfrie

hostemedisiner hos barn (n = 1036) og voksne (n = 3799) på denne måten: «There are no good evidence for or against the effectiveness of OTC medicines in acute cough» (5). I denne gjennomgangen vektlegges det også at studiene er få og små, svært ulike og av lav metodologisk kvalitet når det gjelder rapportering.

Studier på effekt av hostemedisiner er heller ikke lette å gjennomføre. Siden akutt hoste gjerne varer i et kort tidsrom, er det veldig vanskelig å skille mellom den spontane bedringen som skyldes at pasienten blir friskere og den faktiske effekten av hostemedisinen. Placeboeffekten av hostemedisiner er sannsynligvis også betydelig. Enkelte har hevdet at placeboeffekten står for 85 % av virkningen av hostemedisiner (1). Dermed er det også vanskelig å vise i kliniske studier at hostemedisiner er mer effektive enn placebo.

Den objektive vurderingen av hostemedisiners effekt, ved hjelp av provokasjonstester og telling av antall hostekuler, samsvarer heller ikke nødvendigvis med den subjektive opplevelsen av effekt. Ut ifra salgstallene er det nærliggende å tenke at mange synes hostemedisiner hjelper. I tjenesten vår, Trygg Mammamedisin, har vi prøvd å ta høyde for dette. I svarene våre pleier vi å vektlegge at gravide og ammende som selv velger å benytte hostemedisiner, kun bør fortsette med disse hvis de synes behandlingen har god effekt. Dette kan også være et viktig budskap i kunde-/pasientmøter. Dersom kvinnen ikke opplever at hostemedisinen virker innen kort tid, skal hun selvfølgelig ikke fortsette å bruke preparatet. Hovedhensikten med dette er å unngå unødvendig eksponering av foster / brysternært barn.

HVILKE RÅD BØR HELSEPERSONELL GI?

Vi mener at helsepersonell må være ærlige om at det finnes lite dokumentasjon, både på sikkerhet hos fosteret/barnet og effekt av hostemedisinene, samt at hoste som regel ikke trenger å behandles. Dersom kvinnen etter å ha fått denne informasjonen fremdeles ønsker å forsøke hostemedisiner, er det ikke sterke holdepunkter som tilsier at dette bør unngås. Når hostemedisinene inneholder etanol, mener vi at kvinnen bør få informasjon om dette i tillegg, slik at hun kan ta et informert valg. Kvinnen bør også få ikke-medikamentelle råd om hvordan hun kan lindre hosten (se under).

IKKE-MEDIKAMENTELLE RÅD

Vi mener at gravide og ammende i første omgang bør forsøke tiltak som ikke innebærer bruk av medisiner, selv om det finnes lite vitenskapelig bevis for at disse tiltakene virker. Generelle råd mot hoste bør også følges selv om kvinnen velger å bruke hostemedisiner. Her er noen forslag:

- Hvile. Ta det med ro og unngå fysisk anstrengelse hvis man ikke er klar for det.
- Drikke (varm eller kald).
- Hevet hodeleie om natten, slik som en ekstra pute.
- Vanlige halspastiller/halstabletter (uten medisiner) som selges på matbutikken og apoteket, kan virke lindrende. Disse regnes som trygge å bruke for gravide og ammende.

NÅR BØR GRAVIDE OG AMMENDE KONTAKTE LEGE?

Forkjølelse/hoste går vanligvis over av seg selv, men kan noen ganger vare i flere uker. Dersom den

gravide eller ammende ikke blir bedre innen rimelig tid, kan det være greit å rådføre seg med lege. Dette rådet gjelder også dersom hun ikke får sove på grunn av hosten. Det finnes hostesaft på resept som kan brukes av gravide og ammende dersom lege vurderer at det er behov for slik behandling (se omtale av etylmorfin i tabell 1). Kvinnen bør også kontakte lege dersom det er mistanke om at hosten skyldes en nedre luftveisinfeksjon eller det er usikkerhet om hosten kan ha andre årsaker.

REFERANSER

1. Eccles R. What is the role of over 100 Excipients in over the counter (OTC) cough medicines? *Lung* 2020; 198: 727–34.
2. Eccles R. The powerful placebo effect in cough: Relevance to treatment and clinical trials. *Lung* 2020; 198: 13–21.
3. Statens legemiddelverk. Preparatomtaler (SPC). www.legemiddelsok.no/ (Søk: Oktober 2023).
4. Apotekforeningen. NAF-preparater a) Bergens brystbalsam, b) Rigabalsam og honning c) Eukalyptushonning. www.apotek.no/ (Søk: Oktober 2023).
5. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 2014: CD001831.
6. PubMed (søkeord: virkestoff + pregnancy) og (søkeord: virkestoff + breastfeeding/lactation) (Søk: Oktober 2023).
7. Norsk legemiddelhåndbok. G7 Graviditet og legemidler. www.legemiddelhandboka.no/ (Søk: Oktober 2023).
8. Norsk legemiddelhåndbok. G8 Amming og legemidler. www.legemiddelhandboka.no/ (Søk: Oktober 2023).
9. Micromedex® 2.0 (online). (Reprotax in Reprorisk System). www.helsebiblioteket.no/ (Søk: Oktober 2023).
10. Micromedex® 2.0 (online). (TERIS in Reprorisk System). www.helsebiblioteket.no/ (Søk: Oktober 2023).
11. UKTIS (UK Teratology Information Service). www.toxbase.org/ (Søk: Oktober 2023).
12. Källén K, Winbladh B. Janusmed fosterpåverkan. www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedfosterpaverkan/ (Søk: Oktober 2023).
13. Avdelingen för klinisk farmakologi, Karolinska universitetssjukhuset. Janusmed amning. www.janusinfo.se/beslutsstod/janusmedamning/ (Søk: Oktober 2023).
14. The Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). <https://mothertobaby.org/> (Søk: Oktober 2023).
15. Schaefer C, Peters P et al, editors. *Drugs during pregnancy and lactation* 2015; 3rd ed.
16. Briggs GG, Freeman RK et al, editors. *Drugs in pregnancy and lactation* (online). In: *Medicines Complete*. www.medicinescomplete.com/ (Søk: Oktober 2023).
17. National Library of Medicine (USA). *Drugs and Lactation database (LactMed)*. www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/ (Søk: Oktober 2023).
18. E-lactancia. www.e-lactancia.org/ (Søk: Oktober 2023).
19. Hale TW, Krutsch K, editors. *Medications and mothers' milk* 2023; 20th ed.
20. Given JE, Loane M et al. Gastrochisis in Europe – A case-malformed-control study of medication and maternal illness during pregnancy as risk factors. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2017; 31: 549–59.
21. Brayfield A, editor. *Martindale: The complete drug reference* (online). Noscaphine. In: *Micromedex® 2.0*. www.helsebiblioteket.no/ (Søk: Oktober 2023).
22. Olsson B, Bolme P et al. Excretion of noscapine in human breast milk. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 30: 213–5.
23. European Medicines Agency (EMA). *Community herbal monograph on a) Thymus vulgaris L. and Thymus zygis L., herba b) Althaea officinalis L., radix, c) Hedera helix L., folium*. www.ema.europa.eu/en/ (Søk: Oktober 2023).
24. *Natural Medicines*. a) Thyme b) Marshmallow c) English Ivy. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/> (Søk: Oktober 2023).