

NOTAT

Til Fødevarestyrelsen

Vedr. Sikkerheden for gravide ved indtag af ingefærshots fremstillet af roden fra ægte ingefær (*Zingiber officinale* Roscoe).
Mulig interaktion mellem ingefær og warfarin

Fra DTU Fødevareinstituttet, Flemming Bager

21. december 2018
DTU DOC nr.18/15564

Opdrag

Fødevarestyrelsen har den 24. oktober 2018 bedt om en vurdering af, om det er et sundhedsmæssigt problem at indtage ingefærshots som gravid. Ved et foredrag om livsstilsvaner hos gravide er det blevet omtalt, at mange gravide drikker ingefærshots, og at Sundhedsstyrelsen fraråder dette. Der refereres bl.a. til hjemmesiden sundhed.dk

(<https://www.sundhed.dk/borger/patienthaandbogen/sundhedsoplysning/medicininformationer/alternativ-medicin/ingefaer/>), hvor der er fundet følgende henvisning: "Dog viser andre studier, at ingefær i høje doser kan medføre abort og fosterskader hos rotter, hvorfor Fødevarestyrelsen fraråder kosttilskud med ingefær under graviditeten. Du kan dog med sindsro spise ingefær i almindelig mængde i madlavningen, også når du er gravid". Fødevarestyrelsen henviser til et nyt review udarbejdet af Stanisiere *et al.* (2018), der konkluderer, at det formentlig ikke er sundhedsmæssigt problematisk at spise ingefær under graviditeten.

Fødevarestyrelsen stillede et ekstra spørgsmål den 25. oktober 2018, hvor DTU Fødevareinstituttet bliver bedt om at se på rådet om, at man ikke bør indtage kosttilskud med ingefær, hvis man tager blodfortyndende medicin, yderligere bør udstrækkes til ingefærshots.

DTU Fødevareinstituttet spurgte 31. oktober 2018 Fødevarestyrelsen, om det daglige indtag af ingefærshots og modtog 6. november 2018 oplysninger om indholdet af ingefær i kommercielt fremstillede shots og opskrifter på hjemmefremstillede ingefærshots.

Konklusion vedrørende indtag af ingefærshots under graviditeten

I vurderingen har DTU Fødevareinstituttet taget udgangspunkt i, at en person drikker et ingefærshot dagligt. Det er antaget, at der til fremstillingen bruges rod/jordstængel fra ægte ingefær (*Zingiber officinale* Roscoe) (i det efterfølgende omtalt som ingefær eller rod). Ingefærshots kan fremstilles, enten ved direkte at udpresse saften fra frisk ingefær, eller ved at koge findelt ingefær og si udtrækket. Ud fra de tilsendte oplysninger er det beregnet, at man med et enkelt ingefærshot kan indtage udpresset saft eller vandigt udtræk udvundet fra 1,7-23 g frisk ingefærrod.

Der er ikke danske data fra kostundersøgelser om ingefærindtag, hverken før eller efter ingefærshots blev moderne. Et dagligt indtag af et enkelt shot vurderes dog at kunne forøge indtaget af ingefær i

betydelig grad sammenlignet med, hvad man vil indtage af frisk eller tørret ingefær som krydderi i madlavningen.

Rotteforsøg tyder på, at indtag af afkølet ingefærte under drægtighedsperioden hos rotter kan give anledning til et øget antal resorptioner af fostre/embryoner i livmodere sammenlignet med kontroldyr, der ikke har fået ingefær. Der er derimod ingen tegn på, at dosering med ingefær forårsager misdannelser hos rotte- eller museunger, hvis mødre har fået ingefær under drægtigheden. Der er heller ikke undersøgelser i mennesker, der sammenkæder indtag af ingefær under graviditeten med misdannelser hos børn, men i disse undersøgelser mangler oplysninger om præparation af ingefær, den anvendte dosis og dosislængde.

Forholdet mellem den mængde ingefær brugt til at fremstille en te, der har givet skadelig effekt (resorption af embryoner/fostre) i drægtige hunrotter og ingefærudtræk/ingefærssaft til shot varierer mellem 74 (for et dagligt indtag på 1,7 g rod) til 6 (ved dagligt indtag på 23 g rod per dag). Den beregnede sikkerhedsmargin er langt under de mindst 100, der normalt findes passende mellem den dosis, der ikke giver skadelig effekt i et dyreforsøg og eksponeringen af mennesker, når man undersøger et kemisk stof. I den aktuelle beregning er sikkerhedsmarginen endnu mindre, fordi beregningen er foretaget på den laveste dosis, der gav skadelig effekt i rotteforsøget, og ikke på en dosis uden effekt.

De undersøgelser, der hidtil er foretaget i mennesker, har ikke haft til formål at undersøge, om ingefær kan have en skadelig effekt tidligt i graviditeten, så graviditeten ikke bliver gennemført. Dyreforsøgene tyder på, at det kan være en særlig følsom periode.

Der er i en norsk befolkningsundersøgelse set en øget forekomst af blødning, primært pletblødning fra skeden hos gravide kvinder, der indtog ingefær under graviditeten hovedsageligt for at modvirke graviditetskvalme sammenlignet med kvinder, der ikke havde indtaget ingefær. Det er ikke muligt ud fra den slags studier at afklare om, der findes en reel årsagssammenhæng mellem ingefærindtaget og den observerede effekt.

Konklusionen på vurderingen er, at der er en lille sikkerhedsmargin mellem den daglige dosis, der har givet skadelig effekt under drægtigheden hos rotter og den mængde ingefær, som kan indtages med et ingefærshot. Det kan ikke udelukkes, at det kan være forbundet med risiko for fostre, når gravide kvinder indtager store mængder ingefærrod i shots. Vurderingen er foretaget på baggrund af den tilgængelige videnskabelige litteratur, som vurderes at være mangelfuld til at belyse sikkerheden af indtaget af ingefærrod under graviditeten.

Konklusion vedrørende indtag af ingefærshots og interaktion med lægemidlerne warfarin og phenprocoumon

Lægemiddelstyrelsens interaktionsdatabase og producenterne af lægemidler advarer ikke mod mulig interaktion mellem lægemidler med indhold af warfarin og ingefær, hverken når ingefær indgår i naturlægemidler eller når ingefær anvendes som en fødevarer. For et andet aktivt lægemiddelindholdsstof, phenprocoumon, der også anvendes som "blodfortyndende" middel, nævner lægemidlets indlægsseddel ikke ingefær blandt de fødevarer, som kan ændre virkningen af lægemidlet, mens der er en advarsel om

mulig interaktion mellem phenprocoumon og ingefær i naturlægemidler. En mulig interaktion, der vurderes som dårligt dokumenteret.

Baggrund

DTU Fødevareinstituttet har for ti år siden vurderet sikkerheden af et kosttilskud, der indeholdt en ethanolekstrakt af tørret ingefærrod som eneste ingrediens. Kosttilskuddet blev markedsført til gravide til afhjælpning af graviditetskvalme og ifølge producenten kunne kosttilskuddet anvendes under hele graviditeten. Den anvendte ingefærrod stammede fra ægte ingefær (*Z. officinale* Roscoe). Den anbefalede daglige dosis af kosttilskuddet var 255-510 mg ingefærekstrakt udvundet fra roden, hvilket svarede til et indtag af 3000-6000 mg tørret ingefærrod.

Konklusionen på vurderingen af dette kosttilskud var, at det ikke kunne udelukkes at være forbundet med risiko for fostre, når ingefærrod blev indtaget af gravide kvinder. Vurderingen var foretaget på baggrund af den tilgængelige videnskabelige litteratur, som blev opfattet som mangelfuld med henblik på at belyse sikkerheden af indtag af ingefærrod i kosttilskuddet under graviditeten.

Litteratursøgning

DTU Fødevareinstituttet har fulgt den videnskabelige litteratur om ingefær frem til september 2015. Der er derfor foretaget en opdateret litteratursøgning i Scifinder. Der er søgt på ginger og/eller zingiber officinale (2015 og frem, minus patent, kun fransk, tysk og engelsk), hvilket gav 2572 hits på den seneste søgedato 17. december 2018. Søgningen blev forfinet ved at søge på henholdsvis "toxicity" og "drug interaction" og materialet blev gennemgået for at finde de relevante artikler. Derudover er i vurderingen anvendt oplysninger fra relevante hjemmesider samt artikler, som er fundet frem, fordi de blev refereret i den læste litteratur.

Indtag af ingefær

DTU Fødevareinstituttet har ikke data fra kostundersøgelser om indtag af ingefær med kosten, herunder data om indtaget af ingefær fra shots. DTU Fødevareinstituttet antager i sin vurdering, at et dagligt indtag svarer til et enkelt ingefærshot efter forslag fra Fødevarestyrelsen. Et shot kan have forskellig størrelse. DTU Fødevareinstituttet har set på ingredienslister for fem færdigfremstillede ingefærshots beskrevet på firmaernes hjemmesider samt opskrifter på fremstilling af hjemmelavede shots. Den væskemængde, der indtages med et enkelt færdigkøbt shot, varierer fra 20,8 ml (i et produkt, der angives at være stærkt med kun lidt citron til at afrunde smage) til 63 ml (et shot hvoraf ingefærandelen udgør 25% dvs. 15,75 ml). Endnu et færdigkøbt produkt indeholder 36 eller 42 ml per shot, som ifølge ingredienslisten består af 55% ingefærsaft. Et shot indeholder derfor 20 eller 23 ml ingefærsaft. Hvis man antager, at 1 ml ingefærsaft vejer det samme som vand, findes i disse købte shots fra 15,75 til 23 g ingefærsaft.

For de færdigkøbte shots er der ikke yderligere oplysninger om fremstillingsmetoden, herunder om de er fremstillet på samme måde som de hjemmelavede shots. I de fleste opskrifter på hjemmelavede ingefærshots koges man roden/jordstænglen fra frisk ingefær, vand og andre ingredienser, inden man sier blandingen. I andre opskrifter presser man saften ud af frisk ingefær og bruger den friske juice til shots. I en opskrift på hjemmelavede shots oplyses, at et shot (100 ml) er fremstillet af 17,6 g frisk ingefærrod, mens der i en anden opskrift indgår 1,7 g frisk rod i et shot på 83 ml. For de øvrige

opskrifter er der ikke oplysninger om, hvor stor væskemængde, man indtager med et enkelt shot. Her oplyser opskrifterne kun om, at der til fremstilling af 100 ml shot indgår fra 3,3-20 g frisk rod. I de enkelte opskrifter er der brugt 3,3, 5,0, 10,0, 12,5, i to tilfælde 13,3 og i et sidste tilfælde 20,0 g rod.

Ekperimentelle undersøgelser i drægtige dyr

Der er publiceret tre forsøg med drægtige hunrotter og et forsøg med drægtige mus, hvor der er set på mulige skadelige effekter på afkommet, når moderdyrene blev doseret med forskellige præparationer af ingefærrod i drægtighedsperioden.

I den ene undersøgelse blev drægtige Sprague-Dawley hunrotter (parret da de var 8-12 uger gamle) tilfældigt inddelt i tre grupper. I forsøget indgik en ubehandlet kontrolgruppe (14 drægtige hunner) og to grupper, hvor drikkevandet fra drægtighedsdag 6-15 blev erstattet af dagligt fremstillet, afkølet ingefærte (20 g friskrevet ingefær/l kogende vand) (16 hunner) eller 50 g ingefær/l (13 hunner). Ifølge artiklen er 5 g revet ingefærrod til 250 ml kogende vand, der sies efter 5-10 minutter, og drikkes i løbet af dagen et alternativt middel mod graviditetskvalme. Rotterne blev aflivet på drægtighedsdag 20. Der blev ikke observeret toksiske effekter målt som effekt på tilvæksten på moderdyrene eller misdannelser i fostrene. I de to grupper, der fik ingefærte, var der en statistisk signifikant reduktion i væskeindtagelsen under forsøget. I forsøgsperioden, hvor de doserede hunrotter fik ingefærte, var det daglige indtag i kontrolholdet 25,2 ml vand sammenlignet med 22,3 ml ingefærte i den lavest doserede gruppe og 21,1 ml i den højeste doserede gruppe. Vandindtagelsen i den højeste ingefærtegruppe var dog også statistisk signifikant lavere før og efter doseringen med ingefær. I begge ingefærtegrupper var der en statistisk signifikant højere procentdel af resorberede implantationer (henholdsvis 19 og 20% i den laveste og højeste dosering, $P < 0,05$ for begge grupper, der var ikke forskel mellem de to dosisgrupper) sammenlignet med kontrolgruppen (10%). Tre hunrotter i den laveste dosisgruppe og en i den højeste havde resorption af alle embryoner dvs. fosteret i de tidligere stadier af fosterlivet. Ingen kontrol dyr havde resorption af alle embryoner. Legemsvægten af fostrene var højere i ingefærgrupperne sammenlignet med kontrolgruppen ($P < 0,001$ i den lave dosisgruppe og $P < 0,01$ i den høje). Dette fund hang ikke sammen med kuldstrøelse. Når man undersøgte fostervægten for kønnene separat, var fostervægten statistisk signifikant højere hos hunner i både den lave dosis ($P < 0,001$) og ved den høje dosis ($P < 0,05$) sammenlignet med kontrolgruppen. Hos hannerne sås ikke en dosisafhængig effekt, idet der observeredes højere fostervægt i den lave dosisgruppe ($P < 0,01$), men ingen effekt i den høje. Fostrene i den høje dosisgruppe var derimod statistisk signifikant længere ($P < 0,01$) end kontrolholdet. Den anogenitale afstand var ikke påvirket af doseringen (Wilkinson 2000).

Forfatteren anfører i diskussionen flere mulige forklaringer på, at der ikke ses dosisafhængig effekt f.eks. at de aktive kemiske stoffer er begrænset opløselige i vand, at der for de aktive kemiske stoffer er et begrænsende trin i absorption, metabolisme eller transport over placenta, eller at de observerede effekter skyldes, at flere forskellige kemiske stoffer i højere koncentrationer påvirker hinandens effekt. Forfatterne anbefaler flere undersøgelser for at se, hvilke om nogen af de ovenfor nævnte forklaringer på fundene er korrekte, og om det samme kemiske stof er årsag både til resorption af embryoner og påvirkningen af fostrenes vækst.

DTU Fødevareinstituttet har omregnet resultater i artiklen af Wilkinson (2000) til indtag af ingefær (udtrukket med kogende vand) først per rotte/dag og derpå per kg/legemsvægt/dag. Indtaget af ingefærte

svarer til et indtag af vandigt udtræk af følgende mængde rod (rotte/dag) på 0 mg i kontrolholdet, 446 mg i den lavest doserede og 1050 mg i den højest doserede gruppe. Der er ikke oplysninger om vægten af moderdyrene i artiklen. DTU Fødevareinstituttet antager derfor, at de drægtige rotter gennemsnitligt vejer 250 g på baggrund af materiale fra Taiconic, en dansk leverandør af forsøgsdyr. Ifølge dette materiale vejer en 8 uger gammel Sprague-Dawley hunrotte 225 g og en 12 uger gammel 275 g. Indtaget af ingefær svarer derfor omregnet til 0 (kontrol), 1784 i det lavest doserede hold, der fik 20 g friskrevet ingefær/l vand, og 4200 mg/kg legemsvægt per dag i det højest doserede hold, der fik 50 g friskrevet ingefær/l vand.

I den anden undersøgelse blev 88 drægtige Wistar hunrotter (vægt mellem 176-222 g) tilfældigt inddelt i 4 grupper med 22 hunner i hver. Kontrolgruppen blev doseret oralt (med sonde) og fik dagligt 10 ml/kg af vehiklet (sesamolie), de øvrige grupper fik 100, 333 eller 1000 mg/kg af ekstrakten EV.EXT 33 fra drægtighedsdag 6-15. EV.EXT 33 er et standardiseret etanolekstrakt af tørrede jordstængler fra *Z. officinale* Roscoe. Ifølge oplysninger i artiklen skulle EV.EXT 33 have et højt indhold af gingeroler og shogaoler. Ekstrakten skulle bl.a. indeholde 6-gingerol, 6-shogaol, 8-gingerol, 8-shogaol og 10-gingerol, hvoraf de tre gingeroler udgør 1,9 % (%-tegnet mangler i artiklen) af ekstrakten. Rotterne blev aflivet dag 21. Der blev ikke fundet tegn på behandlingsrelateret toksisk effekt på moderdyrene, eller påvirkning af foder- eller vandindtagelse hos disse. I den højeste dosisgruppe var der ingen effekt på moderdyrenes tilvækst, men inden forsøgsstart og på nogle dage under doseringen var legemsvægten lavere i den højeste dosisgruppe. Der blev ikke observeret nogle statistisk signifikante ændringer mellem doserede grupper og kontrolgruppen i parametre målt under drægtigheden herunder antallet af resorptioner tidligt eller sent i drægtigheden eller i forekomsten af misdannelser (Weidner & Sigwart 2001).

DTU Fødevareinstituttets skal bemærke, at ekstrakten også indeholdt et ikke nærmere defineret bærestof ("carrier"), hvilket gør, at der er tvivl om, hvad dyrene rent faktisk er eksponeret for, og medfører, at der er usikkerhed mht. konklusion af forsøget. Der er ikke oplysninger, der gør det muligt at sammenligne indholdet i det anvendte standardiserede etanolekstrakt fremstillet af tørret ingefær med indholdet i shots fremstillet af saft eller vandigt udtræk af den friske rod.

I et tredje dyreforsøg (Dissabandara & Chandrasekara 2007) blev drægtige Sprague-Dawley hunrotter doseret oralt (med sonde) med en vandig ekstrakt af ingefær i doser på 0 (kontrol, 6 dyr), 500 mg/kg legemsvægt/dag (4 dyr) og 1000 mg/kg dag (5 dyr) fra drægtighedsdag 5-15. Hunnerne blev aflivet 21 dage efter, at de havde født. Der blev foretaget forskellige undersøgelser af afkommet, der blev fulgt til de var 50 dage gamle. Ekstrakten blev fremstillet af lufttørrede, friskopgravede jordstængler, der blev pulveriseret (100 g frisk jordstængel svarede til 16,5 g tørret pulver). Ingefærpulveret blev opløst i 2 ml destilleret vand. Indtaget af foder og vand og tilvæksten var statistisk signifikant lavere i den periode, hvor rotterne blev doseret med ingefær sammenlignet med kontrolholdet, mens der ikke var forskelle mellem de to doserede hold.

Efter doseringens ophør var der ikke forskelle i vand-, foderforbrug og tilvækst mellem kontroller og doserede dyr. Forfatterne spekulerede over på, om disse fund skyldes, at ingefær kan have en direkte toksisk eller irriterende effekt på slimhinden i mave-tarmkanalen. Der var ikke dødsfald blandt moderdyrene. Forfatterne rapporterer, at de fandt et statistisk signifikant højere antal resorptioner per kuld i de to ingefærdoserede hold sammenlignet med kontrolholdet, mens der ikke var forskelle i

drægtighedens længde, kuld størrelse, antallet af implantationer og antallet af levendefødte unger per kuld. Der blev ikke observeret misdannelser i nogle af ungerne ligesom der ikke blev fundet påvirkning af ungerne normale fysiske udvikling og kønsmodning.

Forfatterne skriver, at de doserede med en ekstrakt, men ifølge beskrivelsen i artiklen har de doseret med en opslæmning af den tørrede, pulveriserede rod i destilleret vand. DTU Fødevareinstituttet skal bemærke, at det ikke er muligt at tælle antallet af resorptioner dag 21 efter fødslen, som forfatterne fortæller, at de har gjort. Der er ikke rapporteret om andre statistisk signifikante forskelle, men der indgår også kun meget få dyr i undersøgelsen. Det antal, der anbefales i OECDs guideline, er 20 drægtige dyr, der når frem til aflivningstidspunktet. Hvis man omregner den tørrede ingefær brugt i forsøget til frisk ingefær, svarer indtaget til 3030 mg/kg legemsvægt af frisk ingefær i den lavest doserede gruppe og 6060 mg/kg legemsvægt i den højest doserede gruppe. Her antages ligesom for beregningen tidligere i notatet, at moderdyrene vejer 250 g.

En fjerde undersøgelse (ElMazoudy & Attia 2018) blev foretaget på voksne, fertile han- og hunmus (tilhørende en udavlet stamme, Crj: CD-1 strain, ICR/CD-1), der var 8-10 uger gamle og vejede mindst 30 gram ved ankomsten til laboratoriet. Musene havde inden forsøgets begyndelse en 14 dages akklimatiseringsperiode og hunnerne havde mindst tre på hinanden følgende normale østruscykler á 4-5 dage. Hunmusene blev fodret med soja frit foder for at reducere indtaget af phytoøstrogener. Hunnerne blev doseret oralt (gennem munden) med sonde. De blev opdelt i 5 hold (25 mus/hold), der blev doseret med 0 (kontrolhold doseret med destilleret vand) eller en vandig ekstrakt af ingefærrod i doser på 250, 500, 1000 eller 2000 mg ekstrakt/kg legemsvægt/dag i 90 dage. Parringen foregik ved, at hunmus fra kontrolholdet eller de doserede hold blev sat sammen med en fertil han (2 hunner per han). Dag 1 i drægtigheden blev fastslået ved fund af plug. Hunnerne blev aflivet på drægtighedens dag 20, hvorefter fostrene blev vejet og nærmere undersøgt, herunder for eventuelle misdannelser, ligesom antallet af tidligt og sent resorberede fostre blev talt.

Ekstrakten blev fremstillet af jordstænglen fra frisk, ægte ingefær (*Z. officinale* Rosco) købt af en virksomhed, der solgte lægemiddelplanter i Ægypten. De rensede jordstængler blev skrællet, skåret i skiver, soltørret og pulveriseret. 200 g pulveriseret jordstængel blev udblødt i en liter destilleret vand i 24 timer ved stuetemperatur. Den vandige ekstrakt blev filtreret og koncentreret ved reduceret tryk indtil den endelige koncentration på 250 mg/ml.

Der blev ikke observeret kliniske effekter (f.eks. diarré, øget spyttflåd, sår) eller makroskopiske forandringer i musene doseret med ingefær. I forsøgsperioden døde en drægtig mus i holdet, der fik 1000 mg, og to drægtige mus i holdet, der fik 2000 mg. Forfatterne skriver, at tilvæksten var statistisk signifikant reduceret over de 90 dage i hunner, der blev doseret med 1000 og 2000 mg ekstrakt sammenlignet med kontrolholdet, mens det gennemsnitlige foderindtag var sammenligneligt mellem de tre andre hold. I holdene, der fik 1000 og 2000 mg, var der færre hunner, der blev parret henholdsvis 65% og 80% og i den højest doserede gruppe var der 20%, der aborterede. I kontroller og de to lavest doserede hold fødte alle 25 hunner/hold unger, mens det kun gjaldt 17 og 12 i de to højest doserede hold. I den højeste dosisgruppe var der kun to levende fostre per livmoder i modsætning til 15 i kontrolholdet, mens der var 2,3 resorptioner i den højeste dosisgruppe sammenlignet med 0,22 i kontrolholdet og et post-implantation tab på 63,5% i den højeste dosisgruppe sammenlignet med

2,15% i kontrolholdet. Fostrene var mindre og kortere i den højest doserede gruppe. Der er foretaget histologisk undersøgelser af æggestokkene efter 90 dages dosering i det højest doserede hold, hvor der blev set histologisk beskadigede follikler og granulosaaceller, som betyder at ægløsningen vil være påvirket. Sådanne histopatologiske forandringer i æggestokkene blev ikke set i de øvrige hold.

Der blev ikke observeret misdannelser i ungerne fra nogle af de doserede hold. Der blev ikke fundet toksiske effekter i holdene doseret med ekstrakt i doser på 250 eller 500 mg/kg legemsvægt/dag.

Forskerne undersøgte også i et separat forsøg præimplantationstabet hos parrede hunmus (10 dyr/hold), der blev doseret fra dag 1-6 efter parringen. Dag 6 blev der injiceret et farvestof, som gør det let at tælle antallet af blastocyster (et tidligt stadium i fosterudviklingen), der havde sat sig fast i livmoderen. Derudover blev antallet af gule legemer (corpora lutea) talt i æggestokkene. Det højest doserede hold havde statistisk signifikant færre gule legemer, færre tidlige embryoner havde sat sig fast i livmoderen og der var større præimplantationstab sammenlignet med kontrolholdet. Der sås ikke effekter af doseringen i de øvrige doserede hold.

I endnu et separat forsøg undersøgte forskerne præimplantationstabet hos parrede hunmus (10 dyr/hold), der blev doseret fra dag 1-10 efter parringen. I denne undersøgelse observerede man, om hunnerne blødte fra skeden, som tegn på abort. Dag 10 blev hunnerne aflivet, antallet af levende og døde embryoner (et andet stadium i fosterudviklingen) blev talt. Der var også her statistisk signifikante forskelle i de tre målte parametre i det højest doserede hold sammenlignet med kontrolholdet.

I en sidste del af forsøget blev hunmus (10 dyr/hold) doseret på samme måde som i forrige forsøg, men formålet var her at undersøge, om ingefær påvirkede den normale østruscyklus. Efter dosering i 20 dage varede en gennemsnitlig østruscyklus dobbelt så længe (10 dage) i det højest doserede hold sammenlignet med 5 dage i kontrolholdet. Østruscyklernes længde var ikke påvirket ved de øvrige doser.

På baggrund af denne undersøgelse konkluderer artiklens forfattere, at ingefær kan påvirke fertiliteten i mus ved at påvirke østruscyklus og implantation af de tidlige fosterstadier i livmoderen, men at ingefær ikke giver misdannelser.

DTU Fødevareinstituttets skal bemærke, at de beskrevne forsøgsdesign er langt fra den normalt anerkendte måde at udføre undersøgelser af skadelige effekter på moderdyr eller fosterudviklingen under drægtigheden som f.eks. beskrevet i OECD guideline nr. 414, hvor alle moderdyr aflives på samme dag, dagen før forventet fødsel, der udføres grundige undersøgelser af makroskopiske forandringer på døde dyr og på moderdyrene efter aflivning (OECD 2001). Mus, der ikke blev drægtige, dvs. mus fra de to højeste dosisgrupper blev først aflivet dag 90 og blev sammenlignet med drægtige mus aflivet på drægtighedsdag 20. Forfatterne sammenlignede fund, der ikke er fremkommet under sammenlignelige vilkår, f.eks. foderforbruget for drægtige mus, der æder mere pga. graviditeten, men som kun er blevet doseret med ingefærekstrakt i ca. 20 dage, med foderforbruget hos andre mus, der er ældre, ikke er drægtige og som er blevet doseret i 90 dage. Der sammenlignes også patologiske forandringer i æggestokkene i det højest doserede hold efter 90 dages dosering, hvor der var 11 dyr, der ikke var blevet drægtige (og ikke var døde), mens der var 4 dyr, der ikke var drægtige eller døde i holdet, der fik

næsthøjest dosis. Dette sammenlignes med kontrolhold og øvrige doserede hold, hvor alle dyr blev drægtige og fødte væsentligt før 90 dage dvs. man har undersøgt æggestokke, som alene pga. drægtigheden ser anderledes ud og sammenlignet med æggestokke fra ikke-drægtige dyr i de højeste dosisgrupper. Der var tre drægtige mus, der døde, men dødsårsagen er ikke beskrevet. I forsøget, hvor de drægtig mus blev doseret i ti dage, er der i teksten beskrevet, at der er set blødning fra skeden hos mus i den højeste dosisgruppe, men der henvises til en tabel, der omtaler at 20% af dyrene i den højest doserede gruppe aborterede.

Undersøgelser i mennesker

I en spørgeskemaundersøgelse (Heitmann *et al.* 2013) er der set på oplysninger om indtag af ingefær hos en kohorte af gravide, der fødte på norske hospitaler i perioden 1999 and 2006. Undersøgelsen blev kombineret med registerdata om levendefødte og dødfødte børn og inducerede aborter (efter 12. graviditetsuge efter 2002 eller efter 16. uge indtil 2002). I undersøgelsen indgik ikke mødre, der fødte mere end et barn eller fødte børn med kromosomfejl. I undersøgelsen indgik i alt 68.522 kvinder. Alle kvinder havde svaret på et spørgeskema i graviditetens uge 17. Størstedelen (92,5%) havde også svaret på et spørgeskema i graviditetens uge 30 og 87,3% havde besvaret et tredje spørgeskema, da barnet var 6 måneder gammelt. I alt 1.020 (1,5%) af kvinderne svarede, at de havde indtaget ingefær under graviditeten og 655 af disse (63,8%) angav, at de havde indtaget ingefær mod kvalme og opkastninger. Kvinderne blev bedt om at redegøre for det komplette navn på alle vitamin- og kosttilskudsprodukter, urtemedicin m.m., de havde indtaget og at specificere i hvilke perioder af graviditeten, produkterne var indtaget. I artiklen oplyses, om ingefær er indtaget i første, andet eller tredje trimester. Efter graviditetsuge 17 var der en højere procentdel af blødning fra skeden hos kvinder, der havde indtaget ingefær (7,8%) sammenlignet med kvinder, der ikke havde indtaget ingefær (5,8%, $P=0,007$). Dette fund var stadig signifikant ($P=0,02$) selvom man korrigerede for mødrenes alder, Body Mass Index (BMI), mødrenes rygning, indtag af folsyre, kvalme og opkastning i første og andet trimester, fysisk aktivitet og tidligere tilfælde af spontan abort eller fødsel af et dødfødt barn. Dette fund var dog ikke længere signifikant, hvis man inddrog sværhedsgraden af blødningen (pletblødning kontra andre former for blødning).

Forfatterne konkluderer, at undersøgelsen viste, at indtagelse af ingefær under graviditeten ikke var knyttet sammen med øget risiko for misdannelser, fødsel af et dødfødt barn, for tidlig fødsel, lav fødselsvægt eller lav score i Apgar (et system til at vurdere den nyfødtes tilstand) sammenlignet med data fra børn, hvis mødre ikke havde taget ingefærprodukter under graviditeten. Forfatterne gør selv opmærksom på, at de ikke havde oplysninger om dosering og dosislængde. Undersøgelse har statistisk styrke til at finde en forskel, hvis der er sket en fordobling af en forandring, som normalt rammer 2% af den undersøgte population. Forfatterne anbefaler flere studier, inden man kan drage nogle sikre konklusioner om ingefærindtag og mulig effekt på blødning fra skeden.

DTU Fødevareinstituttet finder, at det er en mangel ved undersøgelsen, at der ikke er oplysninger om dosis, dosislængde og nærmere oplysninger om præparationen af ingefær f.eks. som teer, ekstrakt m.m. Da de gravide kvinder først er blevet spurgt efter graviditetsuge 17, indgår kvinder, der har haft en spontan abort ikke i undersøgelsen. En stor del af de norske kvinder har brugt ingefærprodukter mod graviditetskvalme. Ud fra oplysninger fra Det Europæiske Lægemiddelagentur om den anvendte dosis af pulveriseret ingefær mod graviditetskvalme er det sandsynligt, at det daglige indtag har varieret fra 750 mg til 2 g (EMA 2012).

Et koreansk observationsstudie (Choi *et al.* 2015) undersøgte mulige effekter af ingefærindtag på graviditeten. Til undersøgelsen rekrutterede man 159 gravide kvinder, som indtog præparater med tørret ingefær, men af andre grunde end mod graviditetskvalme. Indikationer for indtagelse af ingefær var primært mod forkølelse eller hoste (49,7%) eller mod funktionelle lidelser i mave-tarmkanalen (37,7%). Gruppen, der fik ingefær, blev sammenlignet med 535 gravide kvinder på samme alder, som ikke indtog tørret ingefær, anden naturmedicin eller lægemidler, der kan inducere misdannelser. Kvinder, der ventede mere end et barn, blev ikke inkluderet i undersøgelsen. Patienterne blev spurgt om f.eks. indtag af alkohol, narkotika og håndkøbsmedicin og rygevaner. Ved fødslen blev børnene undersøgt for synlige misdannelser, men også undersøgt for mulige forstyrrelser i luftveje, hjertekar-systemet og nervesystemet. For 145 af kvinderne var det muligt at beregne den indtagne daglige dosis af tørret ingefær (median 470 mg, variation 0,3-7200 mg), den kumulative dosis (median 9,8 mg/kg legemsvægt, variation: 0,004-4,094 mg/kg legemsvægt) og doseringslængde (median 2 dage, variation 1-114 dage). Sidste dosis blev indtaget i graviditetsuge: median 4,6, variation 3 dage-20,7 uger. Man fandt en marginal højere forekomst af dødfødte børn i ingefærgruppen (4/148, 2,7%) sammenlignet med kontrolgruppen (1/288, 0,3%, P=0,05).

Forfatterne gør selv opmærksom på, at der er brug for at gentage undersøgelser i et større studie, bl.a. fordi der er meget stor variation i indtaget af tørret ingefær i den doserede gruppe. Det skal også bemærkes, at kvinderne i ingefærgruppen rapporterede om indtag af 1-58 (median 8) af andre plantelægemidler. Der er ikke oplysninger om kontrolgruppen har et tilsvarende forbrug.

DTU Fødevareinstituttet vurderer en øget forekomst af dødfødte i ingefærgruppen som sundhedsmæssigt betænkeligt. Imidlertid er der meget stor variation i ingefærindtaget i gruppen, der fik ingefær og gruppen har haft et meget stort indtag af andre plantelægemidler. Disse forhold svækker markant den videnskabelige styrke af det udførte studie.

Der findes en række undersøgelser, som har haft til formål at undersøge om ingefær har gavnlig effekt på graviditetskvalme. Den anvendte daglige dosis af den tørrede rod i disse undersøgelser har varieret fra 750 mg til 2 g (reviewet af EMA 2012), mens der i en enkelt undersøgelse (Willets *et al.* 2003) blev anvendt 1 g ekstrakt svarende til 6 g tørret ingefærrod. DTU Fødevareinstituttet har tidligere gennemgået en række af disse undersøgelser og fandt, at de var uegnede til at vurdere sikkerheden ved indtagelse pga. forsøgsdesignet f.eks. at alle kvinder også dem i kontrolgruppen efterfølgende fik adgang til ingefærproduktet, doseringen var kortvarig (typisk op til 4 dage) og der ikke var fokus på evt. skadelige effekter tidligt i graviditeten, hvilket er relevant at undersøge på baggrund af resultaterne af dyreforsøgene. Derudover blev kvinderne rekrutteret til de forskellige undersøgelser, når de er under et bestemt antal uger i graviditeten, men hvis ingefær har en skadelig effekt på fosteret, så der induceres abort eller en specifik misdannelse, vil de observerede forandringer afhænge af, hvornår i graviditeten fosteret eksponeres for ingefær.

Artiklen af Stanisiere *et al.* (2018), som Fødevarestyrelsen henviser til

Fødevarestyrelsen henviser specifikt til en ny artikel af Stanisiere *et al.* (2018), der "konkluderer, at det formentligt ikke er sundhedsmæssigt problematisk at spise ingefær under graviditeten". Artiklen gennemgår den tilgængelige litteratur om ingefær med fokus på mulig gunstig effekt på

graviditetskvalme. Artiklen har også et afsnit, hvor den gennemgår effekter på reproduktionen. Her henvises til to af de artikler (Wilkinson 2000, Weidner & Sigwart 2001), som DTU Fødevareinstituttet også har gennemgået i notatet samt en undersøgelse i drægtige rotter udført af Sukander *et al.* (2009), hvor der doseres med en ethanolekstrakt af ingefær og nonifrugt. Derudover refererer artiklen til en klinisk undersøgelse udført af Fischer-Rasmussen *et al.* (1991), som ifølge Stanisiere og medforfatterne skulle vise, at doseringen ikke gav anledning til misdannelser og at babyerne havde fine Apgar scorere. Undersøgelsen af Fischer-Rasmussen *et al.* (1991) er udført som et overkrydsningsforsøg, hvor alle de deltagende gravide kvinder (27 kvinder) fik ingefær. Der var en spontan abort i 12. uge og en induceret abort i uge 11. Det skal bemærkes, at Stanisiere og de to medforfattere har deklareret en interessekonflikt, fordi de alle tre er ansat hos kosttilskudsproducenten Gynov SAS, som fremstiller et kosttilskud med indhold af en ekstrakt af ingefærrod. Kosttilskuddet markedsføres til gravide, der lider af kvalme tidligt i graviditeten.

DTU Fødevareinstituttet finder artiklen af Sukander *et al.* (2009) uegnet til at vurdere effekten af ingefær, fordi artiklen undersøger effekten af to planter samtidig. Med fokus på artiklens gennemgang og vurdering af effekter på reproduktionen, mener DTU Fødevareinstituttet, at forfatterne ikke er omhyggelige i deres gennemgang og vurdering, når de overser effekten på resorption af fostre/embryoner set i drægtige rotter i undersøgelsen med ingefærte udført af Wilkinson (2000) og inkluderer en undersøgelse til vurdering af sikkerheden (Fischer-Rasmussen *et al.* 1991), hvor alle deltagende kvinder indtager ingefær.

Ingefærs mulige interaktion med det blodfortyndende lægemiddel warfarin

Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) foretog i 2012 en litteraturgennemgang og vurdering af ingefær som naturlægemiddel og konkluderede, at der ikke var overbevisende data om interaktion mellem warfarin og ingefær i mennesker. Datagrundlaget for vurderingen var et rapporteret tilfælde af interaktion mellem warfarin og ingefær (indtaget med kosten eller drukket som te) og et andet mellem phenprocoumon og ingefær. Disse to tilfælde finder Lægemiddelagenturet ikke overbevisende. Derudover indgik en undersøgelse i raske forsøgspersoner, hvor der ikke blev set effekt mellem indtag af en enkelt dosis warfarin efter en uges indtag af en ingefærekstrakt. Det pointeres dog, at data fra raske forsøgspersoner ikke nødvendigvis er sammenlignelige med, hvad man vil se i patienter behandlet med warfarin (EMA 2012).

Lægemiddelstyrelsens interaktionsdatabase (2018) har vurderet ingefær brugt som aktiv ingrediens i naturlægemidler og mulige interaktioner med to aktive indholdsstoffer i lægemidler (warfarin og phenprocoumon), der begge virker som antikoagulantia (populært kaldet blodfortyndende medicin). For warfarin er konklusionen, at kombinationen "kan anvendes", mens kombinationen af ingefær og phenprocoumon klassificeres som "kan anvendes under visse forholdsregler" med en omtale af, at dosisjustering af phenprocoumon kan blive nødvendig. Dokumentationsgraden klassificeres som "ringe dokumenteret" for interaktionen mellem ingefær og phenprocoumon, mens dokumentationsgraden for ingefær og warfarin klassificeres som "dokumenteret" (Lægemiddelstyrelsens hjemmeside 2018).. Lægemiddelstyrelsens interaktionsdatabase inddrager interaktioner mellem lægemidler og mellem lægemidler og grapefrugtkernejuice, men beskæftiger sig ellers ikke med interaktioner med fødevarer.

DTU Fødevareinstituttet har også set på indlægssedler for "blodfortyndende" lægemidler og undersøgt producenternes oplysninger om hvilke fødevarer, man skal være særlig opmærksom på kan ændre lægemidlernes virkning. Instituttet har set på lægemidlerne Marevan, Warfarin "Orion", der begge indeholder warfarin og lægemidlet Marcoumar, der indeholder phenprocoumon. Ingen af indlægssedlerne advarer mod brug af ingefær sammen med de to aktive lægemiddelstoffer (pro.medicin.dk. 2018).

Diskussion og konklusion af ingefærs mulige skadelige effekter på baggrund af dyreforsøg og humane data

DTU Fødevareinstituttet har i sin vurdering forudsat, at der til fremstilling af ingefærshot kun anvendes rod/jordstængel fra ægte ingefær (*Z. officinale*) og at der dagligt indtages et enkelt shot.

Det er beskrevet to måder at fremstille shots fra ingefær. Ved den ene metode koger man ingefær og andre ingredienser, hvorefter man sier de faste dele af blandingen fra. Ved den anden metode presser man saften ud ("juicer") ingefær og evt. andre ingredienser og anvender den udpressede saft i shots. For nogle færdigkøbte shots er det ikke muligt at finde frem til indholdet af ingefær per shot. I andre produkter udgør ingefærandelen per shot 15,75 g eller der indgår 20-23 g udpresset ingefærssaft per shot. Ifølge opskrifter på hjemmelavede ingefærshots indgår der 1,7-17,6 g ingefær per shot. I andre opskrifter indgår fra 3,3 til 20 g ingefærrod til fremstilling af 100 ml shot.

Der foreligger ikke danske data fra kostundersøgelser om ingefærindtaget fra kosten. De mængder, der indtages med et enkelt ingefærshot, vurderes i nogle tilfælde langt at overstige, hvad man vil kunne indtage som tørret eller frisk ingefær brugt som krydderi i madlavningen.

Der er udført tre forsøg i drægtige rotter og et i drægtige mus med forskellige doser af præparationer af ingefærrod for at afklare mulige skadelige effekt på moderdyrene og fosterudviklingen. Undersøgelserne er af varierende kvalitet. I ingen af forsøgene er der set en forøget forekomst af misdannelser hos ungerne, hvis mødre fik ingefær sammenlignet med kontrolgruppen, som ikke fik ingefær. Hos mennesker er der ikke set øget forekomst af misdannelser hos børn, hvis mødre har indtaget ingefær under graviditeten sammenlignet med mødre, der ikke spiste ingefær. I disse undersøgelser er den anvendte præparation af ingefær, dosis og dosislængde ikke kendt og studierne er udført før det blev moderne at drikke ingefærshots.

Et rotteforsøg, hvor der ikke er set toksiske effekter på mødre eller fostre, er udført med en standardiseret ethanolekstrakt (Weidner & Sigwart 2001). Forsøget er derfor udført med en hel anden præparation af ingefær og med en anderledes sammensætning end hvad der findes i shots. I et andet rotteforsøg udført i drægtige hunrotter med 4-6 dyr per gruppe, som fik tørret ingefærrod opslæmmet i vand, er der en fejlagtig oplysning om fund af resorptioner (Dissabandara & Chandrasekara 2007). Ellers sås ingen statistisk signifikante forskelle mellem doserede dyr og kontrol dyr. På grund af det ringe antal dyr, der indgik i undersøgelsen, vil det være vanskeligt at finde en eventuel effekt.

I rotteforsøget udført med ingefærte fik de doserede hold af drægtige hunrotter afkølet ingefærte i stedet for almindeligt drikkevand i den periode af fosterudviklingen, hvor organerne dannes (Wilkinson 2000). Der var en øget forekomst af resorberede implantationer i rotternes livmodere i begge de doserede grupper sammenlignet med kontrolholdet, der ikke indtog ingefærte. Der var ikke tegn på toksisk effekt på

moderdyrene. I begge de doserede hold var der drægtige rotter, der ikke havde levende unger i livmoderne, fordi alle embryoner/fostre var resorberede, mens dette ikke blev set i kontrolholdet. Indtaget af ingefær svarer i dette rotteforsøg til 0 (kontrol), 1784 mg/kg legemsvægt per dag i det lavest doserede hold (der fik en te fremstillet af 20 g friskrevet ingefær/l vand) og 4200 mg/kg legemsvægt per dag i det højest doserede hold (der fik te fremstillet af 50 g friskrevet ingefær/l vand). Det er i beregningen antaget, at rotterne vejede 250 g.

Derudover er der udført et forsøg med drægtige mus, som dagligt har fået en vandig ekstrakt udvundet af tørret ingefær med sonde (ElMazoudy & Attia 2018). Ved de to højeste dosisniveauer sås toksiske effekter på moderdyrene, herunder dødsfald, færre mus bliver drægtige efter parring, der var flere resorptioner og færre levende unger i livmodere. Ved det højeste dosisniveau var længden af østruscyklus fordoblet i forhold til ubehandlede kontrolmus. Forsøget er ikke designet på en måde, som man normalt anvender i toksikologiske forsøg for at undersøge effekter på mødre og fosterudvikling og der er ikke data til at omregne ingefærindholdet i ekstrakten, så den kan sammenlignes med indholdet i shots.

Undersøgelser i mennesker har ikke et design, som kan be- eller afkræfte, om ingefærrod kan have en skadelig effekt på fosterudviklingen tidligt i graviditeten så graviditeten ikke bliver gennemført.

Der er i en norsk undersøgelse set øget forekomst af blødning fra skeden efter graviditetsuge 17 hos kvinder, der havde indtaget ingefær, sammenlignet med kvinder, der ikke havde indtaget ingefær (Heitmann *et al.* 2013). Hvis man kun så på alvorligere tilfælde af blødning (andet end pletblødning) var der ikke længere en målbar forskel mellem de to grupper. Artiklen har ikke data for dosis eller dosislængde. De fleste af kvinderne har indtaget ingefær mod graviditetskvalme. Ud fra oplysninger fra Det Europæiske Lægemiddelagentur er et kvalificeret bud, at den anvendte daglige dosis har varieret fra 750 mg til 2 g tørret ingefærrod per dag. Undersøgelsen er udført fra 1999-2006 - længe før ingefærshots blev populære. Det skal bemærkes, at den type undersøgelse ikke kan afklare, om der reelt er en årsagssammenhæng mellem ingefærindtag og blødningen.

For et kemisk stof, f.eks. et tilsætningsstof, vil man typisk anse et forhold mellem en sikkerhedsmæssig baseret grænseværdi og eksponeringen på 100 som tilstrækkelig til at tage højde for usikkerheder ved at ekstrapolere fra data fra dyr til mennesker og til at tage højde for individuelle forskelle (EFSA 2012). På baggrund af rotteforsøget, hvor rotterne blev doseret med ingefærte, hvor der ses toksiske effekter ved alle ingefærdoser, er det ikke muligt at fastsætte en daglig indtaget mængde, hvorunder der ikke ses skadelige effekter. I stedet udføres beregningen med den laveste dosis af ingefærte (20 g friskrevet ingefær i vand), der har givet skadelig effekt på den normale fosterudvikling i rotter, og den mængde ingefær en kvinde indtager med et enkelt ingefærshot. For rotteforsøget svarer den laveste dosis til et indtag af 1784 mg/kg legemsvægt per dag. I ingefærshots kan indgå et kogt, vandigt udtræk af den friske rod eller ingefærssaft i mængder fra 1,7- 23 g/dag. Det betyder, at indtaget af ingefær varierer fra 24 mg/kg legemsvægt/dag til 329 mg/dag for en kvinde, der vejer 70 kg. Forholdet mellem den mængde ingefær brugt til at fremstille en te, der har givet effekt i rotter og den ingefær, brugt til at lave et ingefærudtræk til shot eller egentlig udpresset saft fra ingefærrod varierer mellem 74 (for et dagligt indtag på 1,7 g rod) til 6 (ved dagligt indtag på 23 g rod per dag). Den beregnede sikkerhedsmargin er langt under de tidligere

omtalte 100 – og er beregnet ud fra et niveau, der gav skadelig effekt i dyrene, ikke det niveau, der ikke gav effekt.

DTU Fødevarerinstitutionen konkluderer, at indtaget af ingefærrod fra et enkelt ingefærshot i mange tilfælde vil være væsentligt større (op til 20-23 g per dag) end den mængde frisk eller tørret man typisk vil indtage gennem kosten. Forsøg i rotter peger på, at ingefær (afkølet te) kan påvirke den normale fosterudvikling, så der sker resorption af embryoner/fostre i livmoderen hos rotter. Der er set effekt ned til et indtag via drikkevandet på 20 g frisk ingefærrod/liter vand.

De undersøgelser, der hidtil er foretaget i mennesker, har ikke haft til formål at undersøge, om ingefær kan have en skadelig effekt tidligt i graviditeten, så graviditeten ikke bliver gennemført. Dyreforsøgene tyder på, at det kan være en særlig følsom periode.

Konklusionen på vurderingen er, at der er en lille sikkerhedsmargin mellem den daglige dosis, der har givet skadelig effekt under drægtigheden hos rotter og den mængde ingefær, som kan indtages med et ingefærshot. Det kan ikke udelukkes at være forbundet med risiko for fostre, når gravide kvinder indtager store mængder ingefærrod i ingefærshots. Vurderingen er foretaget på baggrund af den tilgængelige videnskabelige litteratur, som vurderes at være mangelfuld til at belyse sikkerheden af indtaget af ingefærrod under graviditeten.

Diskussion af indtag af ingefærshots og interaktion med lægemidlerne warfarin og phenprocoumon

Lægemiddelstyrelsen har i sin interaktionsdatabase vurderet ingefær anvendt i naturlægemidler og mulige interaktioner med to aktive indholdsstoffer (warfarin og phenprocoumon), der virker som antikoagulantia, populært omtalt som lægemidler med "blodfortyndende" virkning. For warfarin er konklusionen, at kombinationen "kan anvendes" og dokumentationsgraden klassificeres som "dokumenteret". Det konkluderes, at kombinationen af ingefær i naturlægemidler og phenprocoumon "kan anvendes under visse forholdsregler" med en yderligere bemærkning om, at dosisjustering af phenprocoumon kan blive nødvendig. Her vurderes dokumentationsgraden at være "ringe dokumenteret". Der er ikke i databasen oplysninger om ingefær som fødevarer.

Det er velkendt, at forskellige fødevarer kan påvirke effekten af visse lægemidler, der virker "blodfortyndende". Ingefær nævnes ikke blandt de fødevarer, der kan påvirke blodets koagulationsevne, ifølge indlægssedler for lægemidler med indhold af warfarin eller phenprocoumon.

Referencer

Choi JS, Han JY, Ahn HK, Lee SW, Koong MK, Velazquez-Armenta EY, Nava-Ocampo AA (2015) Assessment of fetal and neonatal outcomes in the offspring of women who had been treated with dried ginger (*Zingiberis rhizome siccus*) for a variety of illnesses during pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology* 35, 2: 125-130.

Dissubandara DLO, Chandrasekara MS (2007) Effects of prenatal ginger rhizome extract treatment on pregnancy outcome and postnatal development of Sprague Dawley rats. *The Ceylon Journal of Medical Science* 50: 1-7.

EIMazoudy RH, AA (2018) Ginger causes subfertility and abortifacient in mice by targeting both estrous cycle and blastocyst implantation without teratogenesis. *Phytomedicine* 50: 300-308.

EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS) (2012) Guidance for submission for food additive evaluations. *EFSA Journal* 10, 7: 2760. doi:10.2903/j.efsa.2012.2760. www.efsa.europa.eu/efsajournal

EMA (European Medicines Agency) (2012) Assessment report on *Zingiber officinale* Roscoe, rhizome. 27 March 2012. Committee on Herbal Medicinal Products (HMPC) https://www.ema.europa.eu/en/search/search?search_api_views_fulltext=Assessment%20report%20n%20Zingiber%20officinale%20Roscoe%2C%20rhizome.%2027%20March%202012 (Hjemmesiden blev besøgt 6. december 2018).

Fischer-Rasmussen W, Kjaer SK, Dahl C, Asping U (1991). Ginger treatment of hyperemesis gravidarum. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 38, 1: 19-24.

Heitmann K, Nordeng H, Holst L (2013) Safety of ginger use in pregnancy: results from a large population-based cohort study, *Eur J Clin Pharmacol* 69: 269–277.

Lægemiddelstyrelsen (Hjemmesiden blev besøgt 12. december 2018) <http://www.interaktionsdatabasen.dk/SearchResult.aspx?pids=decaa8ce-4c1a-4677-a5ec-c3dda9484fb3>

OECD (2001) Prenatal Developmental Toxicity Study. Adopted 22 January 2001 <http://www.oecd.org/chemicalsafety/risk-assessment/1948482.pdf> (Hjemmesiden blev besøgt 6. december 2018).

Promedicin.dk <https://pro.medicin.dk/> (Hjemmesiden blev besøgt 12. december 2018)

Smith C, Crowther C, Willson K, Hotham N, McMillian V (2004) A randomized controlled trial of ginger to treat nausea and vomiting in pregnancy. *Obstet Gynecol* 103: 639-645.

Stanisiere J, Mousset P-Y, Lafay S (2018) How safe is ginger rhizome for decreasing nausea and vomiting in women during early pregnancy? *Foods* 7, 50; doi:10.3390/foods7040050

Weidner MS, Sigwart K (2001) Investigation of the teratogenic potential of a *Zingiber officinale* extract in the rat. *Reprod Toxicol* 15: 75-80.

Wilkinson JM (2000) Effect of ginger tea on the fetal development of Sprague-Dawley rats. *Reprod Toxicol* 14: 507-512.

Willetts KE, Ekangaki A, Eden JA (2003) Effect of a ginger extract on pregnancy-induced nausea: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 43: 139-144.