

Effekten af zink til behandling af almindelig forkølelse – en gennemgang af et Cochranereview

Palle Valentiner-Branth

EVIDENSBASERET MEDICIN

Epidemiologisk Afdeling,
Statens Serum Institut

RESUME

I et Cochranereview med 15 randomiserede dobbeltblindede studier om effekten af zink på forkølelse fandt man, at zink havde en afkortende effekt på varigheden af den akutte forkølelsepisode og også kunne bruges forebyggende til at nedsætte risikoen for at blive forkølet. Det er fortsat for tidligt at komme med generelle anbefalinger for brugen af zink, fordi vi endnu ikke har tilstrækkelig viden om den optimale dosis, dispenseringsmåde eller varighed af behandlingen. I videre forskning bør man fokusere på effekten af zink hos personer, som er øget risiko for at få komplikationer i forbindelse med forkølelse.

Almindelig forkølelse skyldes en viral infektion i de øvre luftveje. Selv om flere end 200 forskellige virusser kan være årsag til forkølelse, skyldes de fleste tilfælde forskellige typer af *Rhinovirus* [1]. Voksne har typisk 2-4 tilfælde af forkølelse pr. år, mens tilstanden forekommer hyppigere hos børn [2]. Tal fra USA viser, at direkte udgifter ved brug af sundhedssystemet og indirekte udgifter, som er relateret til sygefravær, overstiger de udgifter, der er forbundet med andre almindelige sygdomme som for eksempel kronisk obstruktiv lungesygdom (KOL) [3]. Forkølelse er en

meget hyppig årsag til lægebesøg, og medicin til lindring af symptomerne er bredt anvendt. De fleste forkølelser er overstået på 1-2 uger uden behandling. Mulige komplikationer inkluderer bakteriel mellemørebetændelse, bihulebetændelse og eksacerbationer af astma [4].

Omkring 30% af verdens befolkning lider af zinkmangel, især børn under fem år i udviklingslande, hvilket primært er kostbetinget. Zink absorberes nemt fra animalsk protein, men i en fortrinsvis vegetarisk diæt kan absorptionen af zink være meget lav, fordi det bindes til fytat. Zinkmangel er blandt andet associeret med nedsat immunforsvar, som fører til øget morbiditet forårsaget af infektioner, og væksthæmning. Der er gennemført store befolkningsbaserede studier om effekten af zinktilskud til børn i udviklingslande. Det vil føre for vidt at beskrive den omfattende litteratur her, men summarisk er der følgende konklusioner: zinktilskud forkorter diareepisodes hos børn [5], det er endnu usikkert, om der er en effekt på varighed af lungebetændelse [6], og forebyggende behandling med zink resulterer i nedsat forekomst af diare og lungebetændelse og en statistisk ikkesignifikant mindre reduktion i dødelighed hos børn [7].

Effekten af zinkhalstabletter på varigheden af forkølelse blev først undersøgt i 1984 med et positivt resultat [8]. Der er siden udført flere andre undersøgelser med divergerende resultater. Disse i alt 15 randomiserede, dobbeltblindede studier blev analyseret i et Cochranereview.

De personer, som indgik i forkølelsesstudierne, var i øvrigt raske og fra lande, hvor zinkmangel er ualmindelig. Den mulige virkningsmekanisme af zink på forkølelse er usikker: Det er påvist i in vitro-forsøg, at positivt ladede zinkioner har en direkte hæmmende effekt på replikation af *Rhinovirus* [9]. En anden forklaring er, at zink vil konkurrere med *Rhinovirus* om at binde sig til *intracellular adhesion molecule-1*-receptorer i luftvejsepitelet og således på denne måde have en indirekte antiviral effekt [10].

RESULTATER

Der skelnes mellem terapeutiske og forebyggende studier. I de 13 terapeutiske studier fandt man en signifi-



En voksen person vil typisk have 2-4 tilfælde af forkølelse pr. år. Ifølge et Cochranereview vil zinkbehandling medføre en afkortning af varigheden af en forkølelsepisode.

kant kortere varighed af symptomer på forkølelse (*standardised mean difference* (SMD): -0,97 dage; 95% konfidens-interval (KI): -1,56 til -0,38) og en reduktion af symptomernes alvorlighed (SMD: -0,39; 95% KI -0,77 til -0,02), hvis behandling med zinkmikstur eller halstabletter blev påbegyndt inden for de første 24 timer efter symptomdebut. Der var en reduceret forekomst af forkølelsepisoder, som varede i mere end syv dage i zinkgruppen (oddsratio (OR): 0,45; 95% KI: 0,20-1,00). Zink blev givet i en dosis på 30-160 mg pr. dag. Halstabletter blev normalt givet hver anden time i vågen tilstand, mens mikstur blev givet i én eller to daglige doser. Der var ikke tilstrækkelig stor *sample size* til at vurdere, om effekten af zink afhæng af dosering eller dispenseringsmåde.

I de to forebyggende studier blev zink givet til børn under ti år i en daglig dosis på 10-15 mg i mindst fem måneder. *Incidence rate ratio* for forkølelse var 0,64 og 95% KI: 0,47-0,88 for zinkgruppen sammenlignet med placebogruppen. Der var

desuden marginalt kortere fravær fra skole (SMD: -0,37 dage; 95% KI: -0,70 til -0,04) og mindre risiko for at blive behandlet med antibiotika i zinkgruppen (OR: 0,27; 95% KI: 0,16-0,46) end i placebogruppen.

Flere forskellige mulige bivirkninger blev undersøgt: dårlig smag i munden, kvalme, tilstoppet næse, diare og mavesmerter. Der var signifikant øget forekomst af bivirkninger som dårlig smag i munden (hhv. 33% i zinkgruppen og 19% i placebogruppen, OR: 2,64; 95% KI: 1,91-3,64) og kvalme (hhv. 17% mod 9%, OR: 2,15; 95% KI: 1,44-3,23). Samlet var der en tendens til større forekomst af bivirkninger i zinkgruppen end i placebogruppen (hhv. 56% og 48%, OR: 1,59; 95% KI: 0,97-2,58).

KOMMENTARER

Dette review forstærker evidensen for, at zink har en afkortende effekt på varigheden af den akutte forkølelsepisode og kan bruges forebyggende til at nedsætte risikoen for at få forkølelse. Det er fortsat for



ABSTRACT

Zinc for the common cold

Meenu Singh¹, Rashmi R Das¹

¹Department of Pediatrics, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Chandigarh, India

Contact address: Meenu Singh, Department of Pediatrics, Post Graduate Institute of Medical Education and Research, Sector 12, Chandigarh, 160012, India. meenusingh4@rediffmail.com.

Editorial group: Cochrane Acute Respiratory Infections Group.

Publication status and date: New search for studies and content updated (conclusions changed), published in Issue 2, 2011.

Review content assessed as up-to-date: 31 May 2010.

Citation: Singh M, Das RR. Zinc for the common cold. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 2. Art. No.: CD001364. DOI: 10.1002/14651858.CD001364.pub3.

Copyright © 2011 The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd.

BACKGROUND

The common cold is one of the most widespread illnesses and is a leading cause of visits to the doctor and absenteeism from school and work. Trials conducted since 1984 investigating the role of zinc for the common cold symptoms have had mixed results. Inadequate treatment masking and reduced bioavailability of zinc from some formulations have been cited as influencing results.

OBJECTIVES

To assess the effect of zinc on common cold symptoms.

SEARCH STRATEGY

We searched CENTRAL (2010, Issue 2) which contains the Acute Respiratory Infections Group's Specialised Register, MEDLINE (1966 to May week 3, 2010) and EMBASE (1974 to June 2010).

SELECTION CRITERIA

Randomised, double-blind, placebo-controlled trials using zinc for at least five consecutive days to treat, or for at least five months to prevent the common cold.

DATA COLLECTION AND ANALYSIS

Two review authors independently extracted data and assessed trial quality.

MAIN RESULTS

We included 13 therapeutic trials (966 participants) and two preventive trials (394 participants). Intake of zinc is associated with a significant reduction in the duration (standardized mean difference (SMD) -0.97; 95% confidence interval (CI) -1.56 to -0.38) ($P = 0.001$), and severity of common cold symptoms (SMD -0.39; 95% CI -0.77 to -0.02) ($P = 0.04$). There was a significant difference between the zinc and control group for the proportion of participants symptomatic after seven days of treatment (OR 0.45; 95% CI 0.2 to 1.00) ($P = 0.05$). The incidence rate ratio (IRR) of developing a cold (IRR 0.64; 95% CI 0.47 to 0.88) ($P = 0.006$), school absence ($P = 0.0003$) and prescription of antibiotics ($P < 0.00001$) was lower in the zinc group. Overall adverse events (OR 1.59; 95% CI 0.97 to 2.58) ($P = 0.06$), bad taste (OR 2.64; 95% CI 1.91 to 3.64) ($P < 0.00001$) and nausea (OR 2.15; 95% CI 1.44 to 3.23) ($P = 0.002$) were higher in the zinc group.

LIMITATIONS

This review largely reflects limitations of the literature, including low quality studies with heterogeneous interventions and outcome measures, poor blinding and poor reporting.

AUTHORS' CONCLUSIONS

Zinc administered within 24 hours of onset of symptoms reduces the duration and severity of the common cold in healthy people. When supplemented for at least five months, it reduces cold incidence, school absenteeism and prescription of antibiotics in children. There is potential for zinc lozenges to produce side effects. In view of this and the differences in study populations, dosages, formulations and duration of treatment, it is difficult to make firm recommendations about the dose, formulation and duration that should be used.

tidligt at komme med generelle anbefalinger for brug af zink ved forkølelse, fordi vi endnu ikke har tilstrækkelig information om den optimale dosis, dispenseringsmåde eller varighed af behandlingen.

Det er velkendt, at zinktilskud kan give bivirkninger. I randomiserede, kontrollerede studier i Nepal har man blandt små børn med diare eller lungebetændelse påvist, at zink i en daglig dosis på 10-30 mg medførte en 4-5-dobling af risikoen for opkastninger i forhold til i placebogruppen [5, 6]. Taget i betragtning, at der gives høje doser af zink i de studier, hvor man har undersøgt effekten af zink på forkølelse, er det ikke overraskende, at der er fundet en overhyppighed af bivirkninger i zinkgruppen i Cochrane-reviewet, hvor blandt andet kvalme fandtes hos 17% af zinkgruppen og var dobbelt så hyppigt forekommende som i placebogruppen.

Sammenfattende vurderes det, at der er både fordele og ulemper ved zinkbehandling i forbindelse med en forkølelsepisode eller som forebyggende behandling mod forkølelse. Ulemperne er øget risiko for (milde) bivirkninger, økonomiske udgifter ved behandling med zink og det korte tidsvindue på 24 timer fra symptomstart til igangsættelse af behandling. Fordelene er, at den igangværende forkølelsepisode muligvis afkortes med ca. en dag ud af de typisk syv dage med symptomer på forkølelse, og at symptomerne vil blive lidt mildere. Ved forebyggende behandling viste studier med børn under ti år, at incidensen af forkølelse reduceredes, at der var marginalt lavere fravær fra skole, og at der var markant lavere brug af antibiotika i zinkgruppen.

Videre forskning bør dog fokusere på personer, som kan have øget gavn af zinktilskud. De nævnte studier er udført med raske personer, som ikke formodes at lide af zinkmangel. Det ville være interessant at undersøge, om zinktilskud kunne være til gavn for patientgrupper, som er i øget risiko for at få komplikationer i forbindelse med forkølelse. Dette kunne for eksempel være astmatikere, hvis symptomer typisk forværres, hvis de får en forkølelse, patienter med KOL eller patienter med nedsat immunforsvar.

KORRESPONDANCE: *Palle Valentiner-Branth*, Epidemiologisk Afdeling, Statens Serum Institut, Ørestads Boulevard 5, 2300 København S. E-mail: pvb@ssi.dk

ANTAGET: 28. september 2011

FØRST PÅ NETTET: 21. november 2011

INTERESSEKONFLIKTER: ingen

LITTERATUR

1. Makela MJ, Puhakka T, Ruuskanen O et al. Virus and bacteria in the etiology of the common cold. *J Clin Microbiol* 1998;36:539-42.
2. Garibaldi RA. Epidemiology of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Am J Med* 1985;78:32-7.
3. Fendrick AM, Monto AS, Nightengale B et al. The economic burden of non-influenza-related viral respiratory tract infection in the United States. *Arch Intern Med* 2003;163:487-94.
4. Turner RB. The treatment of rhinovirus infections: progress and potential. *Antiviral Res* 2001;49:1-14.
5. Strand TA, Chandyo RK, Bahl R et al. Effectiveness and efficacy of zinc for the treatment of acute diarrhea in young children. *Pediatrics* 2002;109:898-903.
6. Valentiner-Branth P, Shrestha PS, Chandyo RK et al. A randomized controlled trial of the effect of zinc as adjuvant therapy in children 2-35 mo of age with severe or nonsevere pneumonia in Bhaktapur, Nepal. *Am J Clin Nutr* 2010;91:1667-74.
7. Yakoob MY, Theodoratou E, Jabeen A et al. Preventive zinc supplementation in developing countries: impact on mortality and morbidity due to diarrhea, pneumonia and malaria. *BMC Public Health* 2011;11(suppl 3):S23.
8. Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother* 1984;25:20-4.
9. Korant BD, Butterworth BE. Inhibition by zinc of rhinovirus protein cleavage: interaction of zinc with capsid polypeptides. *J Virol* 1976;18:298-306.
10. Novick SG, Godfrey JC, Godfrey NJ et al. How does zinc modify the common cold? Clinical observations and implications regarding mechanisms of action. *Med Hypotheses* 1996;46:295-302.



Det nye nummer af Danish Medical Journal er nu tilgængeligt på nettet: danmedj.dk

Tilmeld dig E-mail Alerts fra Danish Medical Journal og få en mail, når der udkommer et nyt nummer.

Editorial

Name change from Danish Medical Bulletin (DMB) to Danish Medical Journal (DMJ). *Jacob Rosenberg*

Original articles

1. Cervicofacial nontuberculous mycobacterial lymphadenitis in children. *Rikke Haahr Iversen & Peter Illium*
2. Policies and practices in the health-related reception of quota refugees in Denmark. *Hanne W. Frederiksen, Marie Nørredam & Allan Krasnik*
3. Decision to resuscitate or not in patients with chronic diseases. *Lena Saltbæk & Erling Tvedegaard*
4. No clinical advantages of coblation tonsillectomy compared with traditional tonsillectomy. *Lise Moesgaard & Frank Mirz*
5. Simple scoring of the Clock-Drawing Test for dementia screening. *Ejnar Alex Kørner, Lise Lauritzen, Flemming Mørkeberg Nilsson et al*

6. Good long-term survival after paediatric heart transplantation. *Charlotte Duhn Kruse, Morten Helvind, Tim Jensen et al*
7. Low incidence of non-alcoholic steatohepatitis in a Danish liver unit. *Synne Semb, Sanne Dam-Larsen, Anne Mellon Mogensen et al*

Clinical guidelines

1. Treatment of ascites and spontaneous bacterial peritonitis – Part I. *Flemming Bendtsen, Henning Grønbaek, Jesper Bach Hansen et al*
2. Treatment of the hepatorenal syndrome and hyponatremia in cirrhosis – Part II. *Søren Møller, Niels Kristian Aagaard, Lars Schmidt et al*

DMSc thesis

Combining vitamin A and vaccines: convenience or conflict? *Christine Stabell Benn*

PhD theses

1. Pain following hysterectomy: epidemiological and clinical aspects. *Birgitte Brandsborg*
2. Improved DNA hybridization parameters by twisted intercalating nucleic acid (TINA). *Uffe Vest Schneider*