



STATENS BEREDNING FÖR
MEDICINSK OCH SOCIAL
UTVÄRDERING

SBU BEREDER

**Effekten av vitaminer, mineraler samt
medicintekniska produkter vid förkylning**

PUBLIKATION NR: 383

PUBLICERAD: 30 AUGUSTI 2024

Innehållsförteckning

Populärvetenskaplig sammanfattning.....	2
1. Inledning.....	3
2. Bakgrund	4
3. Metod.....	10
4. Vitaminer och mineraler	15
5. Medicintekniska produkter.....	25
6. Diskussion	36
7. Medverkande	38
8. Referenser.....	39
9. Bilagor	44

Populärvetenskaplig sammanfattning

Huvudbudskap

Det finns inget entydigt vetenskapligt stöd för att vitaminer och mineraler, eller medicintekniska produkter, kan förhindra, lindra, förkorta eller bota en förkylning.

Vad handlar rapporten om?

Förkylning är vanligtvis en mild och självläkande sjukdom som nästan alltid orsakas av olika typer av virus. Även om förkylning inte har så stor påverkan hos enskilda individer, innebär korttidsfrånvaron från arbete i samband med förkylningar och vård av barn med förkylningar, ett betydande produktionsbortfall på samhällsnivå. Frånvaron är förknippad med kostnader för såväl individen som arbetsgivaren och staten.

SBU har på uppdrag av regeringen sammanställt kunskapsläget för vitaminer, mineraler och medicintekniska produkter som avser att förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylningar. Uppdraget innefattade vitaminerna B6, B12, C och D, mineralerna magnesium, selen och zink, samt medicintekniska produkter framför allt i form av mun- eller nässprayer.

Resultat

Vitamin C har möjligen en liten effekt när det kommer till att förhindra en förkylning. Däremot kan intag av vitamin D och zink troligen inte förhindra förkylningar.

Vitamin C kan möjligen förkorta en förkylning, men effekten är liten. Zink kan möjligen förkorta, men inte lindra, en förkylning. Intag av zink kan dock medföra mindre allvarliga, övergående biverkningar, till exempel magproblem och påverkan på smak.

Det saknas sammanställd forskning om effekterna av vitamin B6 och B12, magnesium samt selen vid förkylning. Det gäller även för kombinationer av olika vitaminer och mineraler.

Det går inte att avgöra om olika typer av medicintekniska produkter kan förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylning.

Vilka studier ligger till grund för resultaten?

En sökning efter vetenskaplig litteratur har genomförts i internationella databaser. För vitaminer och mineraler bygger resultaten på sex systematiska översikter utförda av andra aktörer och för medicintekniska produkter på tio randomiserade kontrollerade studier.

Majoriteten av de studier som undersökt medicintekniska produkter har bedömts ha hög risk för snedvridna resultat (bias). För att kunna dra säkra slutsatser om medicintekniska produkter behövs välgjorda studier, som före start har registrerats i en internationell databas för pågående studier, med så liten bindning till tillverkarna som möjligt.

1. Inledning

SBU fick våren 2024 i uppdrag av regeringen att undersöka kunskapsläget för metoder med syfte att förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylningar (S2024/00819) [1]. Metoderna innefattar vitaminerna B6, B12, C och D, samt mineralerna magnesium, selen och zink, och medicintekniska produkter, framför allt i form av mun- eller nässprayer.

2. Bakgrund

Förkylningar både påverkar och leder till kostnader för enskilda individer, för samhället i stort och för staten, exempelvis via ersättningsutbetalningar. Det finns inte något botemedel mot förkylning, men det finns olika produkter som påstås kunna förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylningar. I uppdraget som SBU fått av regeringen nämns de tillskott och olika typer av produkter som ofta nämns i samband med förkylning: vitaminerna B6 och B12, C- och D-vitamin, mineralerna magnesium, selen och zink, samt olika medicintekniska produkter. Syftet med denna rapport är att undersöka och redovisa om dessa produkter har någon effekt avseende förkylning.

2.1 Förkylning

Akut övre luftvägsinfektion, det vill säga förkylning, är bland de vanligaste diagnoserna i öppenvård och orsakas främst av virus, exempelvis rhinovirus, enterovirus, adenovirus, parainfluensavirus, influensavirus, RS (respiratoriskt syncytial)-virus, metapneumovirus och coronavirus. Dessa virus har helt olika infektionsmekanismer vilket försvårar både att hitta en bredare behandling av själva förkylningen och metoder för att förhindra den. Symtomen kommer från slemhinnorna i näsa, bihålor och svalg och är för de flesta välbekanta. En förkylning varar i normalfallet 7–10 dagar och läkarbesök är sällan motiverat [2]. I genomsnitt brukar barn drabbas av förkylningar 6–8 gånger per år och vuxna 2–4 gånger per år [2, 3].

Övre luftvägsinfektioner påverkar en bred population, men vissa grupper är mer utsatta än andra på grund av faktorer som ålder, hälsostatus och livsstil:

- Spädbarn och små barn där immunsystemet är omoget är mer mottagliga för infektioner. De utsätts ofta för nya virus (bakterier) på förskolor och skolor [4].
- Personer med kroniska sjukdomar som astma, KOL, diabetes och hjärt- och kärlsjukdomar som kan försvaga immunsystemet och öka risken för infektioner [5].
- Personer som genomgår behandlingar med biologiska läkemedel eller kemoterapi, samt personer med tillstånd som kännetecknas av försvagat immunsystem, exempelvis HIV/AIDS [6].

- Rökare och personer som utsätts för passiv rökning där rökning skadar luftvägarnas slemhinnor och försämrar ciliefunktionen vilket ökar risken för infektioner [7].
- Gravida kvinnor med immunologiska förändringar som ökar mottagligheten för infektioner [8].
- Personer som har ensidig kost och därmed risk för näringsbrist, vilket i sin tur kan påverka immunsystemet negativt och medföra ökad risk för infektioner [9, 10].
- Äldre vuxna med försvagat immunsystem på grund av åldrande och kroniska sjukdomar [11].

Möjligen kan också personer med hög stressnivå och dålig sömn vara mer utsatta än andra eftersom kronisk stress och sömnbrist skulle kunna försvaga immunsystemet [12].

2.2 Vitaminer och mineraler

2.2.1 Vitamin B6 och B12

Vitamin B6, också kallat pyridoxin, är nödvändigt för proteinomsättningen och behövs också för exempelvis nervernas funktion. Behovet av vitamin B6 varierar med bland annat ålder och kön, men också om man är gravid eller ammande. Människokroppen kan inte själv producera vitamin B och därför är vi beroende av att få i oss detta via kosten. Det är dock mycket ovanligt att man får i sig för lite vitamin B6, eftersom det finns i nästan allt vi äter. Brist på vitamin B6 ger symtom som hudförändringar runt mun, näsa och ögon, kramper samt anemi (blodbrist). Under lång tid, såsom månader eller år, kan ett högt intag av vitamin B6 vara skadligt. Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) uppger att den övre gränsen för ett säkert intag (TUL) är 12 milligram per dag för vuxna [13].

Vitamin B12, också kallat kobalamin, är nödvändigt för bland annat cellernas ämnesomsättning och för att kroppen ska bilda blodkroppar. Det behövs också för nervsystemets funktion. För de som äter vegansk kost är det viktigt att få ett tillskott av vitamin B12, alternativt att kosten innehåller tillräckliga mängder av B12-berikade livsmedel. Även för lakto-ovo-vegetarianer kan intaget av B12 bli för lågt, trots att vitamin B12 finns i både mjölkprodukter och ägg.

Med åldern minskar förmågan att ta upp vitamin B12 och därför kan en del äldre personer få brist på B12, trots att de äter mat som innehåller vitaminet. Även vissa sjukdomstillstånd kan bidra till brist på vitamin B12, till exempel perniciös anemi, som är en autoimmun sjukdom som gör att patienten har svårt att ta upp vitaminet från tarmen. Allvarlig brist på vitaminet kan ge blodbrist, nervskador och försämrat minne. Vad gäller högt intag av B12 finns det inget som tyder på att det kan vara skadligt [14].

2.2.2 Vitamin C

Vitamin C (askorbinsyra) fungerar som en antioxidant och behövs bland annat för att bygga upp kroppens brosk- och benvävnad. Vitamin C underlättar också upptaget av järn från maten. Askorbinsyra kan inte produceras i människokroppen och därför är vi beroende av att få i oss detta vitamin via maten. Lindrig brist kan ge irritation, svaghet och trötthet. Allvarlig brist kan i sällsynta fall ge skörbjugg, en sjukdom med symtom som försämrad sårhäkning, ökad infektionskänslighet och inflammationer i tandköttet. Brist på vitamin C kan utvecklas hos äldre personer (>65 år), personer som dricker stora mängder alkohol, rökare, gravida kvinnor, ammande mödrar samt personer med obalanserade kostvanor. Mycket låga nivåer av vitamin C i de vita blodkropparna kan också förekomma hos patienter med akuta infektioner, med svårt nedsatt leverfunktion och svåra skador (till exempel trauma, brännskada, stora kirurgiska ingrepp), samt hos patienter som genomgår bloddialys. Vid dessa tillstånd kan man behöva extra vitamin C i form av tabletter eller injektioner [15].

Det finns inget som tyder på att höga intag (>1000 milligram per dag) riskerar att ge allvarliga skador. Däremot kan höga intag orsaka till exempel diarré och möjligtvis också njursten hos känsliga personer [15].

2.2.3 Vitamin D

Vitamin D har många funktioner i kroppen. Bland annat behövs vitaminet för att vi ska kunna bilda starka tänder och skelett. Det motverkar också benskörhet och är viktigt för immunsystemets funktion och hjälper till att modulera det medfödda och adaptiva immunförsvaret [16].

Vitamin D är ett av få vitaminer som vi riskerar att få för lite av. Det dagliga behovet täcks till 70–80 procent av den mängd vitamin som produceras i huden vid solexponering och resterande del absorberas via tarmarna efter en måltid. Det finns flera riskfaktorer som ökar

sannolikheten för brist på vitamin D (<25 S-25(OH)D nmol/L¹ hos vuxna), bland annat vid begränsad solexponering, hos personer med kroniska sjukdomar i njure, lever och mag-tarmkanalen, hos vissa äldre med nedsatt njurfunktion, vid användandet av vissa läkemedel och om man äter en kost med lågt vitamin D. Hos dessa grupper kan det vara nödvändigt med kosttillskott av vitamin D för att uppnå en tillräcklig nivå (>50 S-25(OH)D nmol/L hos vuxna) [17]. Långvarig brist på vitamin D kan orsaka rakit, "engelska sjukan", hos barn, men det är extremt ovanligt i Sverige. Vanligare är brist på vitamin D hos vuxna som till exempel kan orsaka benuppmjukning, osteomalaci. Inom sjukvården kontrolleras nivån av vitamin D relativt ofta om brist misstänks, framför allt hos äldre men även i andra patientkategorier.

Det går inte att få i sig för stora och därmed farliga mängder vitamin D via maten, men om man tar det som kosttillskott kan man få i sig för mycket. En enstaka mindre överdosering är oftast ofarlig, men överdosering under längre tid kan vara mer riskabel och medföra höga nivåer av kalcium i blodet, som i sin tur kan ge kalciuminlagring i njurarna och risk för njursvikt. Den övre gränsen (TUL) för säkert intag av vitamin D är 50 mikrogram per dag för barn 1–10 år, och 100 mikrogram per dag för vuxna och barn från 11 år [18].

2.2.4 Zink

Zink är ett livsnödvändigt mineral som ingår i hundratals enzymer i kroppen, och påverkar omsättningen av proteiner, kolhydrater, fett, nukleinsyror och vissa vitaminer såsom vitamin A. Zink behövs också för immunsystemet. Risken för zinkbrist är låg i Sverige, men skulle en svår brist uppstå kan den orsaka hudförändringar, håravfall, diarré, ökad mottaglighet för infektioner och nedsatt allmäntillstånd hos barn. Symtom på måttlig zinkbrist innefattar förändrad eller förlorad smak- och luktförmåga, som är reversibelt, samt långsammare sårhäkning [19].

Det rekommenderade intaget av zink varierar med kön och ålder och EFSA har fastställt en övre gräns för säkert intag (TUL) för vuxna till 25 milligram zink per dag [19].

¹ Vitaminhalten i blodet (serum, S) mäts genom att man analyserar mängden 25-hydroxyvitamin D, eller 25-OH-D, vilket mäts i enheten nanomol per liter (nmol/L)

2.2.5 Magnesium

Magnesium är nödvändigt för bland annat produktion av protein, omsättning av kalcium samt för normal nerv- och muskelfunktion. Magnesiumbrist är extremt ovanligt men kan uppstå vid vissa sjukdomar eller vid kostrestriktion. Brist på magnesium kan hämma tillväxt och ge både beteendestörningar och störningar i hjärtfunktionen. Vid allvarlig magnesiumbrist kan man få kramp. Ett högt intag av magnesium från kosttillskott kan å andra sidan ge diarré. Därför har man satt en övre gräns för säkert intag (TUL) från kosttillskott till 250 milligram per dag [20].

2.2.6 Selen

Selen är ett grundämne som finns i jorden och som bland annat är involverat i immunologiska försvarsmekanismer. Allvarlig selenbrist är ovanligt men kan leda till exempelvis hjärtmuskelförändringar. Selen är giftigt i högre doser och ett för högt selenintag kan påverka mag- och tarmkanalen samt försämra hår- och nageltillväxt. Dagsintaget bör därför inte överskrida 255 mikrogram [21].

2.3 Medicintekniska produkter

Medicintekniska produkter är produkter med ett angivet medicinskt syfte, men som inte är läkemedel [22]. En tydlig skillnad mellan medicintekniska produkter och läkemedel är att medicintekniska produkter inte uppnår sin huvudsakliga avsedda verkan i eller på människokroppen med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel [23-26].

När det gäller medicintekniska produkter med syfte att förhindra, förkorta, lindra eller bota förkylningar är majoriteten av produkterna någon form av spray som sprayas i svalg eller näsa. Det skiljer sig åt mellan olika produkter hur deras verkan är avsedd att uppnås, men de flesta syftar till att på olika sätt förhindra att viruspartiklarna binder till cellerna. De ämnen som används för att uppnå verkan inkluderar trypsin (enzym som kan fås från bland annat torsk), zink, ämnen som sänker pH-värdet, polyfenoler (organiska färgämnen med stark antioxidantverkan som finns i frukter, bär och grönsaker), cellulosa samt karragenan (ett vattenlösligt extrakt från rödalger).

Inom Sverige och resten av EU/EES styrs och kontrolleras medicintekniska produkter och tillhör till medicintekniska produkter av förordning (EU) 2017/745 om medicintekniska produkter (MDR) [23]. Denna förordning tillhör familjen av regelverk inom EU/EES som

leder till CE-märkning (CE är en förkortning för Conformité Européenne vilket betyder i överensstämmelse med för produkten aktuell EU-lagstiftning). Att det finns ett CE-märke på en produkt betyder att tillverkaren eller importören intygar att den uppfyller EU:s hälso-, miljö- och säkerhetskrav [27].

Det är alltid tillverkaren med legalt ansvar för den medicintekniska produkten som ansvarar för att produkterna uppfyller regelverken och kan CE-märkas. I vissa fall krävs en bedömning av ett oberoende granskningsföretag, som kallas anmält organ, för att få CE-märka produkterna [28]. Detta skiljer sig från till exempel läkemedel, som granskas och godkänns av läkemedelsmyndigheter innan de får säljas. Det finns alltså inget motsvarande godkännandeförfarande för medicintekniska produkter.

Läkemedelsverket är behörig myndighet för medicintekniska produkter i Sverige med ansvar för bland annat tillsyn och marknadskontroll, säkerhetsövervakning, samt kliniska prövningar och prestandastudier [29].

3. Metod

Arbetet med denna rapport utgår från följande arbetsprocess:

- om en systematisk översikt med måttlig eller låg risk för bias identifieras:
 - resultaten från den senaste översikten presenteras. I första hand presenteras resultat för personer med förkylning, om detta saknas presenteras resultat för personer med övre luftvägsinfektioner.
(Detta var fallet för zink.)
- om enbart systematiska översikter med hög risk för bias identifieras:
 - om de systematiska översikterna tyder på att det finns primärstudier på området, och de brister som finns i översikternas metodik går att kontrollera och justera för av SBU, presenteras översiktens resultat efter sådan kontroll och justering.
(Detta var fallet för vitamin C och D)
 - om de systematiska översikterna tyder på att det generellt sett finns få studier på området görs inga ytterligare litteratursökningar eller kontroller, eftersom SBU bedömer att sådana inte kommer tillföra avgörande kunskap.
(Detta var fallet för vitamin B6 och B12, samt för kombinationer av vitaminer och mineraler)
- om enbart systematiska översikter med kritisk risk för bias identifieras:
 - egna sökningar efter primärstudier genomförs.
(Detta var fallet för medicintekniska produkter)
- om inga systematiska översikter identifieras:
 - Inga ytterligare sökningar eller kontroller görs.
(Detta var fallet för selen och magnesium)

Denna arbetsprocess avviker i viss utsträckning från SBU:s normala metod för utvärderingar och resultaten baseras till stora delar på befintliga systematiska översikter som tagits fram av andra aktörer.

3.1 Frågor

- Vad är effekten av vitaminerna B6, B12, C, D, samt mineralerna zink, magnesium eller selen (separat, eller i kombination) för att förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylning?

- Vad är effekten av medicintekniska produkter för att förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylning?

3.1.1 Urvalskriterier

SBU har formulerat frågorna enligt följande PICO²:

3.1.1.1 Vitamin B6, B12, C, D, samt mineralerna zink, magnesium eller selen

Förhindra uppkomst av förkylning

- P:** Personer med risk för förkylning
- I:** Vitamin B6, B12, C, D, samt mineralerna zink, magnesium eller selen (separat eller olika typer av kombinationer)
- C:** Placebo, annat preparat, ingen behandling
- O:** Uppkomst av förkylning, förkylningssymtom, sjukfrånvaro, biverkningar

Behandling (lindra, förkorta, bota) av förkylning

- P:** Personer med förkylning, förkylningssymtom
- I:** Vitamin B6, B12, C, D samt mineralerna zink, magnesium och selen (separat eller olika typer av kombinationer)
- C:** Placebo, annat preparat, ingen behandling
- O:** Tid till tillfrisknande, grad av förkylningssymtom, återgång i arbete, biverkningar

Studiedesign: systematisk översikt av kontrollerade studier

Avgränsningar:

- Inga avgränsningar gällande publikationsår
 - Enbart systematiska översikter på engelska eller ett av de skandinaviska språken inkluderades
 - Andra former av luftvägsinfektion än förkylning, så som enbart influensa, covid-19, lunginflammation, öroninflammation, bihåleinflammation, exkluderas
- I de fall såväl personer med förkylning samt andra luftvägsinfektioner inkluderats i samma översikt, inkluderades översikten om det finns separat resultatredovisning av de relevanta utfallen avseende personer med förkylning (i

² PICO är en förkortning för patient/population/problem, intervention (insats, behandling), comparison/control (jämförelseintervention (insats, behandling)) och outcome (utfallsmått).

första hand) eller med förändring av förkylningssymtom (klassat som upper respiratory tract infection) i andra hand.

3.1.1.2 Medicintekniska produkter

Förhindra uppkomst av förkylning

- P:** Personer med risk för förkylning
- I:** Medicintekniska produkter med syftet att förhindra förkylning
- C:** Placebo, annat preparat, ingen behandling
- O:** Uppkomst av förkylning/förkylningssymtom, sjukfrånvaro, biverkningar

Behandla (lindra, förkorta, bota) förkylning

- P:** Personer med förkylning, förkylningssymtom
- I:** Medicintekniska produkter med syftet att lindra, förkorta eller bota förkylning
- C:** Placebo, annat preparat, ingen behandling
- O:** Tid till tillfrisknande, grad av sjukdomssymtom, återgång i arbete, biverkningar

Studiedesign: systematiska översikter eller kontrollerade studier.

Avgränsningar:

- Inga avgränsningar gällande publikationsår
- Enbart systematiska översikter och kontrollerade studier på engelska eller ett av de skandinaviska språken inkluderades
- Läkemedel och naturläkemedel i form av nässprayer, tabletter, orala medel som syftar till att minska enskilda symtom exkluderas. Exempel på detta är nässpray för att minska svullnaden i slemhinnan, tabletter för att minska smärta i halsen samt hostmedicin.
- Andra former av luftvägsinfektion än förkylning, så som enbart influensa, covid-19, lunginflammation, öroninflammation, bihåleinflammation, exkluderas
- I de fall såväl personer med förkylning samt andra luftvägsinfektioner inkluderats i samma översikt, inkluderades översikten om det finns separat resultatredovisning av de relevanta utfallen avseende personer med förkylning (i första hand) eller med förändring av förkylningssymtom (klassat som upper respiratory tract infection) i andra hand.

3.1.2 Process för urval av studier

3.1.2.1 Litteratursökning

SBU har gjort sökningar (Bilaga 1 för vitaminer och mineraler, Bilaga 5 för medicintekniska produkter) i databaserna Medline, Embase, Scopus, samt i INAHTA³:s databas för HTA⁴-rapporter.

För frågan om medicinteknik gjordes även en citeringssökning samt referenssökning med hjälp av verktyget Citation Chaser [30] på de relevanta studierna från den ursprungliga litteratursökningen. En sökning efter avslutade kliniska studier på förkylning genomfördes också i databasen ClinicalTrials.gov med syftet att fånga upp eventuella genomförda studier på medicintekniska produkter som vi inte identifierat i övriga databaser (Bilaga 5).

SBU har även gjort en kompletterande sökning efter randomiserade kontrollerade studier av vitamin C (Bilaga 4).

3.1.2.2 Bedömning av relevans

Två projektledare på SBU läste, oberoende av varandra, alla artikelsammanfattningar, och de som bedömdes som relevanta för frågan av minst en person granskades sedan i fulltext. Dessa fulltextartiklar lästes också av två projektledare oberoende av varandra och de artiklar som inte var relevanta för frågan exkluderades. Vid oenighet tillfrågades projektets sakkunnige. Exkluderade artiklar finns listade i Bilaga 2 för vitaminer och mineraler och i Bilaga 6 för medicintekniska produkter.

3.1.3 Risk för bias

I både primärstudier samt systematiska översikter finns risk för bias, det vill säga att resultatet blir snedvridet. Bias kan leda till att resultaten visar på såväl större som mindre effekt än behandlingen egentligen har. Två projektledare bedömde risken för bias oberoende av varandra [31]. Oenigheter i granskningen löstes i första hand genom diskussion och i andra hand genom bedömning av en tredje person. De granskningsmallar som användes var SNABBSTAR för systematiska översikter (Bilaga 8) [32] samt SBU:s svenska översättning (Bilaga 8) av granskningsmallen RoB 2 [33] för randomiserade kontrollerade studier. För

³ International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)

⁴ Utvärdering av hälso- och sjukvårdens (och i SBU:s fall socialtjänstens) metoder (engelska: *Health Technology Assessment*)

icke-randomiserade kontrollerade studier planerade vi att använda ROBINS-I [34]. Inga sådana studier identifierades dock. För primärstudier sker bedömningen på utfallsnivå, vilket innebär att olika utfall i samma studie kan bedömas ha olika risk för bias. SBU bedömer också risken för bias på grund av intressekonflikter narrativt i kombination med övrig bedömning.

3.1.4 Resultatredovisning

Resultaten beskriver de resultat som vi identifierat i systematiska översikter (vitaminer och mineraler) och RCT-studier (medicintekniska produkter) enligt metoden beskriven ovan. Ingen syntes (sammanvägning av resultat) har genomförts av SBU.

3.1.5 Bedömning av de sammanvägda resultatens tillförlitlighet

I de fall en evidensgradering är genomförd i enlighet med GRADE⁵ i de inkluderade systematiska översikterna har SBU kommenterat den och i vissa fall gjort kompletterande bedömningar.

⁵ GRADE syftar till att på ett strukturerat och transparent sätt bedöma osäkerheter i det sammanvägda resultatet. Bedömningarna görs per utfallsmått. Resultatets tillförlitlighet klassificeras i en av fyra nivåer: Hög (hög tillförlitlighet), måttlig (måttlig tillförlitlighet), låg (låg tillförlitlighet) eller mycket låg (mycket låg tillförlitlighet).

4. Vitaminer och mineraler

4.1 Sammanfattning av resultaten

Zink verkar inte kunna förhindra förkylning, men kan möjligen förkorta den (men inte lindra symtomen) om det tas vid symptomdebut, med i genomsnitt två dagar [35]. Vissa lindriga övergående biverkningar såsom smakpåvekan och magproblem kan öka vid zinkintag.

Vitamin C förefaller kunna såväl förhindra som förkorta förkylning, men effekterna är små och osäkra [36]. Då studiedeltagarnas C-vitaminstatus före behandling är oklar (dvs. om studiedeltagarna hade en brist på vitaminet eller normal status i utgångsläget) går det inte att säga om vitamin C kan ha effekt på förkylning generellt, eller endast hos personer med brist.

Vitamin D verkar inte kunna förhindra luftvägsinfektioner, eller minska sjukfrånvaro, på grund av dessa infektioner [37]. SBU:s bedömning är att resultaten även kan gälla vid förkylning, men eftersom det också ingår studier med andra orsaker till luftvägsinfektion skulle effekten av vitamin D vid förkylning kunna vara över- eller underskattad.

Effekten av vitamin B6, B12, magnesium, selen och kombinationer av vitaminer och mineraler är oklar.

4.2 Urval av studier

Den genomförda litteratursökningen genererade totalt 739 artiklar efter dubblettkontroll. Ytterligare en relevant artikel identifierades via kompletterade söksätt. Ett flödesschema för urvalsprocessen visas i Figur 4.1.

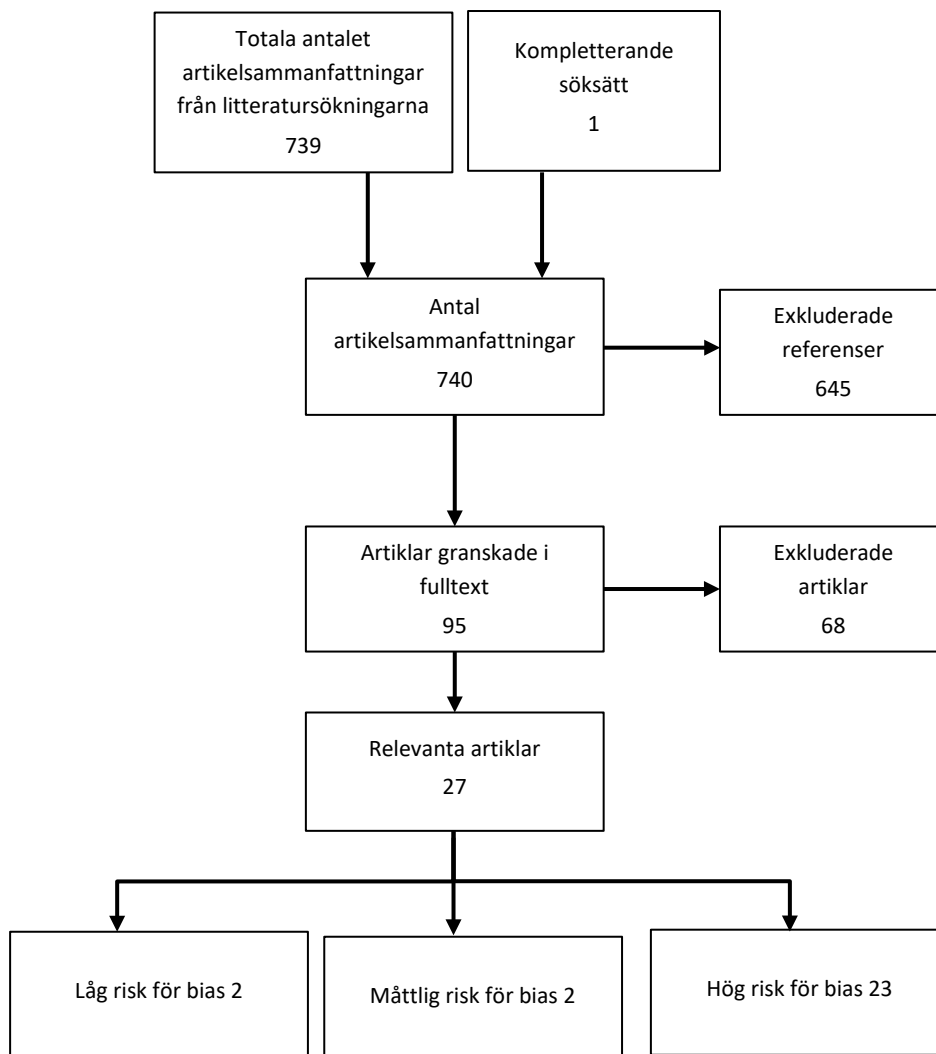
Totalt bedömdes 27 systematiska översikter vara relevanta för frågan och fyra av dessa bedömdes ha måttlig eller låg risk för bias [35, 38-40]. Av de relevanta översikterna bedömdes således 23 ha hög risk för bias [36, 37, 41-61] (Bilaga 2).

Två systematiska översikterna med hög risk för bias [36, 37] har inkluderats i rapporten, eftersom inga översikter med låg eller måttlig risk för bias identifierades för vitaminerna B, C och D. De brister som SBU identifierade, som bedömdes innebära hög risk för bias, har beaktats, alternativt kontrollerats för genom egna kompletterande litteratursökningar, som framgår i texten nedan. Övriga systematiska översikter med hög risk för bias presenteras inte i text och tabell.

För översikten av Abioye och medförfattare (2021) är bristen som identifierats en begränsad litteratursökning (baserad enbart på indexeringstermer) samt att det inte framgår om oberoende relevansgranskning genomförts eller inte [36]. Detta gör att översiktsförfattarna kan ha missat relevanta studier, som i sin tur skulle kunna påverka översiktens resultat och slutsatser. För att kontrollera om relevanta primärstudier har missats, och om detta i sin tur skulle kunna påverka slutsatserna, genomförde SBU en kompletterande litteratursökning på vitamin C-studier (Bilaga 4). Inga kompletterande sökningar genomfördes dock för övriga vitaminer och mineraler som ingår i översikten av Abioye och medförfattare, vilket innebär att relevanta studier kan ha missats, och att slutsatserna för dessa därför är osäkra.

I översikten av Martineau och medförfattare (2019), där man undersöker om vitamin D kan förhindra uppkomst av förkylning, är det en metodologisk brist att bedömningen av risken för bias i primärstudierna inte är optimalt genomförd och att tillförlitlighetsbedömningen av resultaten inte tar hänsyn till de risker som finns i primärstudierna [37]. SBU har därför kommenterat översiktsförfattarnas bedömning av resultatens tillförlitlighet, vilket presenteras i resultattabellen nedan (Tabell 4.1).

Figur 4.1 Flödesschema för systematiska översikter om vitaminer och mineraler.



4.3 Beskrivning av inkluderade studier och resultat

4.3.1 Vitamin B6 och B12

Inga systematiska översikter som undersöker effekten av vitamin B6 eller B12 med låg eller måttlig risk för bias vid förkylning identifierades. Dock inkluderar den tidigare nämnda översikten av Abioye och medförfattare (som bedömdes ha hög risk för bias) vitamin B i sin frågeställning och litteratursökning, men inga relevanta primärstudier identifierades, vilket innebär att vi inte vet om vitamin B har någon effekt på förkylning [36]. SBU har inte genomfört några kompletterade sökningar för vitamin B för att kompensera för översiktens begränsade litteratursökning, vilket innebär att vi inte har kunnat fastställa om relevanta studier har missats, och slutsatserna i översikten av Abioye och medförfattare kring vitamin B6 och B12 är därför osäkra.

4.3.2 Vitamin C

SBU:s har identifierat åtta systematiska översikter som undersöker effekten av vitamin C på förkylning eller luftvägsinfektioner [36, 44-47, 50, 52, 59]. Samtliga har hög risk för bias. SBU bedömer dock att Abioye och medförfattare har gjort en balanserad bedömning av risk för bias och genomfört en lämplig syntes i sin systematiska översikt [36]. Däremot finns brister i litteratursökningen och relevansgranskningen, vilket skulle kunna påverka resultaten eftersom det finns en risk för att man missat relevanta studier. SBU gjorde därför en egen kompletterande litteratursökning efter primärstudier och bedömer att de studier som missats i Abioyes och medförfattares översikt, och som vi identifierat, inte skulle haft någon betydande påverkan på översiktens resultat (Bilaga 4).

Eventuell förekomst av brist på vitamin C hos studiedeltagarna redovisas inte. Det är stor variation i de doser som ges, men resultaten är liknande oavsett dos. De effekter som påvisas är, trots att de är statistiskt signifikanta, små. Vitamin C ger en minskning på mellan 5 och 27 timmar av en förkylning som skulle ha varat i sju dygn utan vitaminet. Risken att få en förkylning är mellan 1–7 procent lägre vid dagligt intag av vitamin C. Ingen bedömning av tillförlitligheten gjordes i översikten.

Tabell 4.1 Inkluderad systematisk översikt på vitamin C vid förkylning.

Table 4.1 Included systematic review on vitamin C for common cold.

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
Abioye, 2021 [36]		
Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis.		
Prevention:		
24 RCT	Population: Males and females of any age. Vitamin C status before intervention was not used as a criterion. Intervention: Daily doses of vitamin C of between 0 mg and 3000 mg, in some studies supplemented with loading doses of 300 mg to 8000 mg. Control: Placebo or low dose of vitamin C (4 studies)	Outcomes: Occurrence of illness and/or duration of symptoms Prevention of common cold (24 studies, n=10961) RR: 0.96 (0.93 to 0.99)
Authors' conclusions:		

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
------------------	-----------------------------------	---------------------

“The pooled RR of the effect of vitamin C on prevention of common cold was 0.96 (95% CI, 0.93 to 0.99; p=0.022; online supplemental figure 6).”

Treatment:		
------------	--	--

24 RCT	<p>Population: Males and females of any age. Vitamin C status before intervention was not used as a criterion.</p> <p>Intervention: Daily doses of vitamin C of between 0 mg and 3000 mg, in some studies supplemented with loading doses of 300 mg to 8000 mg.</p> <p>Control: Placebo or low dose of vitamin C (4 studies)</p>	<p>Duration of symptoms of common cold (24 studies, n=8344)</p> <p>Pooled per cent difference: -9 (-16 to -3), p=0.007</p>
--------	---	---

Authors' conclusions:

“The pooled percentage difference of the effect of vitamin C (online supplemental figure 9) on shortening the duration of common cold symptoms was -9% (95% CI, -16% to -3%; p=0.007).”

Total:		
--------	--	--

33 RCT	<p>Population: Males and females of any age. Vitamin C status before intervention was not used as a criterion.</p> <p>Intervention: Daily doses of vitamin C of between 0 mg and 3000 mg, in some studies supplemented with loading doses of 300 mg to 8000 mg.</p> <p>Control: Placebo or low dose of vitamin C (4 studies)</p>	<p>Adverse events Not reported</p> <p>Note: This is a short summary. Please see the review for a complete list of results and analyses.</p>
--------	---	---

SBU:s bedömning och kommentar:

Författarna till översikten inkluderar även andra luftvägsinfektioner, men särredovisar förkylning. Litteratursökningen är smal och riskerar att missa studier, men SBU bedömer efter genomgång av egen litteratursökning att det inte påverkar resultaten i en betydande utsträckning. Författarna identifierar publikationsbias för vissa av utfallen, men vid en analys dras slutsatsen att tillägg av studier inte skulle ändra slutsatserna. De inkluderade studierna har i huvudsak bedömts ha måttlig risk för bias, och ett fåtal studier har hög risk för bias. Översiktens metod är sparsamt beskriven och det är möjligt att eventuella brister som inte framgår påverkar resultatens tillförlitlighet. De effekter som rapporteras är små och det är oklart om man kan förvänta sig att dessa resultat gäller generellt, eller enbart hos personer med brist på vitamin C.

mg = milligram(s); n = number; RCT = Randomised controlled trial(s); RR = Risk ratio

4.3.3 Vitamin D

SBU:s har identifierat sex systematiska översikter som undersöker effekten av vitamin D på förkylning eller luftvägsinfektioner [36, 37, 41, 42, 58, 60]. Granskning av risk för bias visar dock att samtliga har hög risk för bias. SBU bedömer dock att den systematiska översikten av Martineau och medförfattare från år 2019 har en uttömmande litteratursökning och har identifierat de relevanta studierna samt genomfört en lämplig syntes (Tabell 4.2) [37]. Dock bedömer SBU att författarnas bedömning av risk för bias i de inkluderade primärstudierna samt deras tillförlitlighetsbedömning inte tar tillräcklig hänsyn till de brister som finns i primärstudierna och har därför gjort en ny bedömning av tillförlitligheten till resultatet, baserat på samma relevanta primärstudier (Tabell 4.2).

I den systematiska översikten ingår studier på alla typer av luftvägsinfektioner [37]. Då ingen separat resultatredovisning har gjorts för enbart förkylning, presenteras resultatet för utfallet övre luftvägsinfektion som utöver studier av förkylning inkluderar två studier om influensa och en om öroninflammation. Författarna till denna översikt anger att ingen statistiskt signifikant effekt avseende förhindrande av övre luftvägsinfektion finns. Ingen skillnad ses heller på sjukfrånvaro för den bredare gruppen personer med någon form av luftvägsinfektion. Författarna har publicerat en uppdatering av översikten, men eftersom data för utfallet övre luftvägsinfektion inte särredovisas har den uppdaterade översikten exkluderats [62].

Tabell 4.2 Systematisk översikt som utvärderat effekten av vitamin D vid förkylning.

Table 4.2 Systematic review assessing the effect of vitamin D for common cold.

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
Martineau, 2019 [37]		
Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis.		
25 RCT	<p>Population: Males and females of any age and any race/ethnic origin with and without vitamin D deficiency at baseline</p> <p>Intervention: Supplementation with vitamin D3 or vitamin D2 of any duration</p> <p>Control: Placebo</p>	<p>Outcomes: Incidence of ARI (collected prospectively and pre-specified as an efficacy outcome)</p> <p>Proportion with ≥1 event of URTI subgroup (%) (19 studies, n=7019) Adjusted* OR: 0.93 (0.83 to 1.03)</p> <p>Work/school absence, as a result of ARI (7 studies, n=1316) Adjusted* OR: 0.87 (0.69 to 1.09)</p> <p>Adverse events</p>

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
		(14 studies, n=3850 and 3841) Hypercalcaemia was detected in 21 out of 3850 (0.5%) and renal stones were diagnosed in 6 out of 3841 (0.2%); both events were equally represented in the intervention and control arms.
		Note: This is a short summary. Please see the review for a complete list of results and analyses.

Authors' conclusion:

“Our synthesis of the current evidence suggests that vitamin D supplementation can prevent ARI, broadly defined. We identified that the greatest potential benefit is for those individuals who are very deficient in vitamin D.”

“When all studies were analysed together, no statistically significant effect of vitamin D was seen on the proportion of participants with at least one URI, LRI, hospitalisation or emergency department attendance for ARI, use of a course of antimicrobials for ARI, work/school absence as a result of ARI, severe asthma exacerbation or severe COPD exacerbation”

SBU:s bedömning och kommentar:

I analysen av andelen som får övre luftvägsinfektion ingår ett fåtal studier med andra sjukdomar än förkylning, såsom influensa och öroninflammation, dock är majoriteten av studierna på personer med förkylningssymtom. I analysen över sjukfrånvaro ingår studier på personer med luftvägsinfektion oavsett orsak. Samtliga inkluderade primärstudier har i översikten bedömts ha låg risk för bias, en bedömning som SBU inte delar utifrån granskning av ett stickprov av dessa studier. Studieförfattarna har också bedömt att tillförlitligheten till resultatet är högt.

SBU:s bedömning är sammantaget att resultaten avseende förkylning har låg tillförlitlighet, på grund av att andra studiepopulationer ingår i analysen och för att infektioner som orsakas av bakterier inte kan uteslutas, samt slutligen för att studiernas risk för bias inte bedömts tillfredställande.

*adjusted for age, sex and study duration

ARI = acute respiratory infection(s); **COPD** = Chronic obstructive pulmonary disease; **LRI** = Lower respiratory infection(s); **n** = number; **OR** = Odds ratio; **RCT** = Randomised controlled clinical trial(s); **URTI** = Upper respiratory tract infection(s)

4.3.4 Zink

SBU:s har identifierat 15 systematiska översikter som undersöker effekten av zink på förkylning eller luftvägsinfektioner. Fyra av dessa översikter bedömdes ha låg eller måttlig risk för bias [35, 38-40] medan resten hade hög risk för bias [36, 43, 48, 49, 51, 53-57, 61]. Två av översikterna med låg eller måttlig risk för bias undersökte effekten av zink för att förhindra eller behandla förkylning [35, 40]. En översikt undersökte zink vid luftvägsinfektioner hos vuxna [38] och den sista översikten undersökte effekten av olika behandlingar (varav zink var en) för luftvägsinfektioner hos personer med Downs syndrom [39]. I Tabell 4.3 presenteras resultatet från den senaste systematiska översikten med låg risk för bias, som specifikt undersökte effekten av zink vid förkylning.

Nault och medförfattare drar slutsatsen att intag av zink i förebyggande syfte inte verkar förhindra att man blir förkyld, inte heller verkar det påverka förkylningens längd om man redan blivit förkyld [35]. Intag av zink vid själva förkylningen kan möjligen förkorta den med ungefär två dagar, men inte påverka svårighetsgraden av symtom. Resultaten är statistiskt signifikanta, men tillförlitligheten till detta resultat bedöms av översiktsförfattarna vara låg. Vidare visar översikten att intag av zink kan ge upphov till lindriga biverkningar hos vissa personer. Subgruppsanalyser görs för studier där deltagarna har brist på zink, men man kan inte se några tydliga skillnader mellan de som har brist och de som inte har brist på zink i utgångsläget.

De övriga översikterna vi identifierat drog slutsatser som är likartade med slutsatserna i översikten av Nault och medförfattare.

Tabell 4.3 Den senaste systematiska översikten, med låg risk för bias, som utvärderat zink vid förkylning.

Table 4.3 The most recently published systematic review, with low risk for bias, assessing zinc for common cold.

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
Nault et al, 2024 [35]		
Zinc for prevention and treatment of the common cold.		
Prevention:		
15 RCT prevention	<p>Population <u>Prevention:</u> Adults and children without diagnosis of common cold, who are being followed in order to detect the development of the common cold.</p> <p>Intervention: Zinc in any form.</p> <p>Control: Placebo</p>	<p>Prevention, development of a cold <u>Proportion of participants developing a cold (9 studies, n=1449):</u> RR 0.93 (0.85 to 1.01)</p> <p><u>The mean number of colds developed in the intervention groups (2 studies, n=1284):</u> on average 0.90 lower (95% CI, -1.93 to 0.12)</p>
Authors' conclusion regarding prevention:		
<p>“Compared with placebo, taking zinc may make little to no difference in preventing people from catching a cold (9 studies, 1449 people). Preventative zinc also probably makes little to no difference to the length of the cold if one has been caught (3 studies, 740 participants) and may make little to no difference to the severity of the symptoms experienced (2 studies, 101 people). Negative side effects were reported by people taking either zinc or placebo; irregularities in taste and stomach upset were the most common.”</p>		
Treatment:		
19 RCT treatment	<p>Population <u>Treatment:</u> Adults and children with clinical diagnosis of common cold or diagnosis</p>	<p>Treatment, duration of cold <u>The mean duration (in days) of colds in the intervention groups (8 studies, n=972):</u></p>

Included studies	Population, Intervention, Control	Outcome and Results
	of upper respiratory tract infections (URTIs) when such diagnoses could include the common cold. Intervention: Zinc in any form. Control: Placebo	on average 2.37 lower (95% CI, -4.21 to -0.53)

Authors' conclusion regarding treatment:

“Zinc for treatment. Zinc taken for treatment of a cold may reduce the length of time that symptoms are present, by approximately two days, when compared with placebo (8 studies, 972 people). However, we have little confidence in the evidence supporting this conclusion. It is unclear whether zinc makes a difference to the severity of the cold symptoms experienced (2 studies, 261 people). Negative side effects were reported more frequently for those taking zinc as a cold treatment when compared to those taking placebo; irregularities in taste and stomach upset were the most common [...]”

Total:		
34 RCT	<p>Population</p> <p><u>Prevention:</u> Adults and children without diagnosis of common cold, who are being followed in order to detect the development of the common cold.</p> <p><u>Treatment:</u> Adults and children with clinical diagnosis of common cold or diagnosis of upper respiratory tract infections (URTIs) when such diagnoses could include the common cold.</p> <p>Intervention: Zinc in any form.</p> <p>Control: Placebo</p>	<p>Adverse events</p> <p><u>Risk of adverse events, including those that may be due to zinc supplements (16 studies, n=2084):</u> RR 1.34 (1.15 to 1.55)</p> <p>Note: This is a short summary. Please see the review for a complete list of results and analyses.</p>

SBU:s bedömning och kommentar:

SBU bedömer att den systematiska översikten genomgående är välgjord och att resultatens tillförlitlighet och de slutsatser som dras är välgrundade.

CI = Confidence interval; n = number; RCT = Randomised controlled clinical trial(s); RR = Risk ratio; URTI = Upper respiratory tract infection(s)

4.3.5 Selen

Inga systematiska översikter som undersöker effekten av selen vid förkylning identifierades.

4.3.6 Magnesium

Inga systematiska översikter som undersöker effekten av magnesium vid förkylning identifierades.

4.4 Kombination av vitaminer eller mineraler

Inga systematiska översikter med låg eller måttlig risk för bias identifierades som undersöker effekten av olika kombinationer av vitaminer eller mineraler vid förkylning. Den tidigare nämnda översikten av Abioye och medförfattare [36], som bedömdes ha hög risk för bias, inkluderar kombinationer av vitaminer eller mineraler i sin frågeställning samt litteratursökning och identifierar sju relevanta primärstudier. Då de identifierade studierna inte undersöker samma kombinationer av vitaminer och mineraler har ingen sammanvägning av resultaten i dessa primärstudier kunnat göras. SBU har inte gjort någon kompletterade sökningar på primärstudier för kombinationer av vitaminer eller mineraler, vilket innebär att vi inte vet om översiktsförfattarna har missat relevanta studier och slutsatserna i översikten är därmed osäkra.

5. Medicintekniska produkter

5.1 Sammanfattning

Sammantaget går det inte att avgöra om medicintekniska produkter med dessa ämnen har effekt avseende att förhindra, lindra eller bota förkylning, då de studier som publicerats bedömdes ha hög risk för bias. Studierna var till stor del sponsrade av företagen som står bakom produkterna och flera av författarna till studiernas publikationer var också anställda vid, eller hade andra kopplingar till dessa företag.

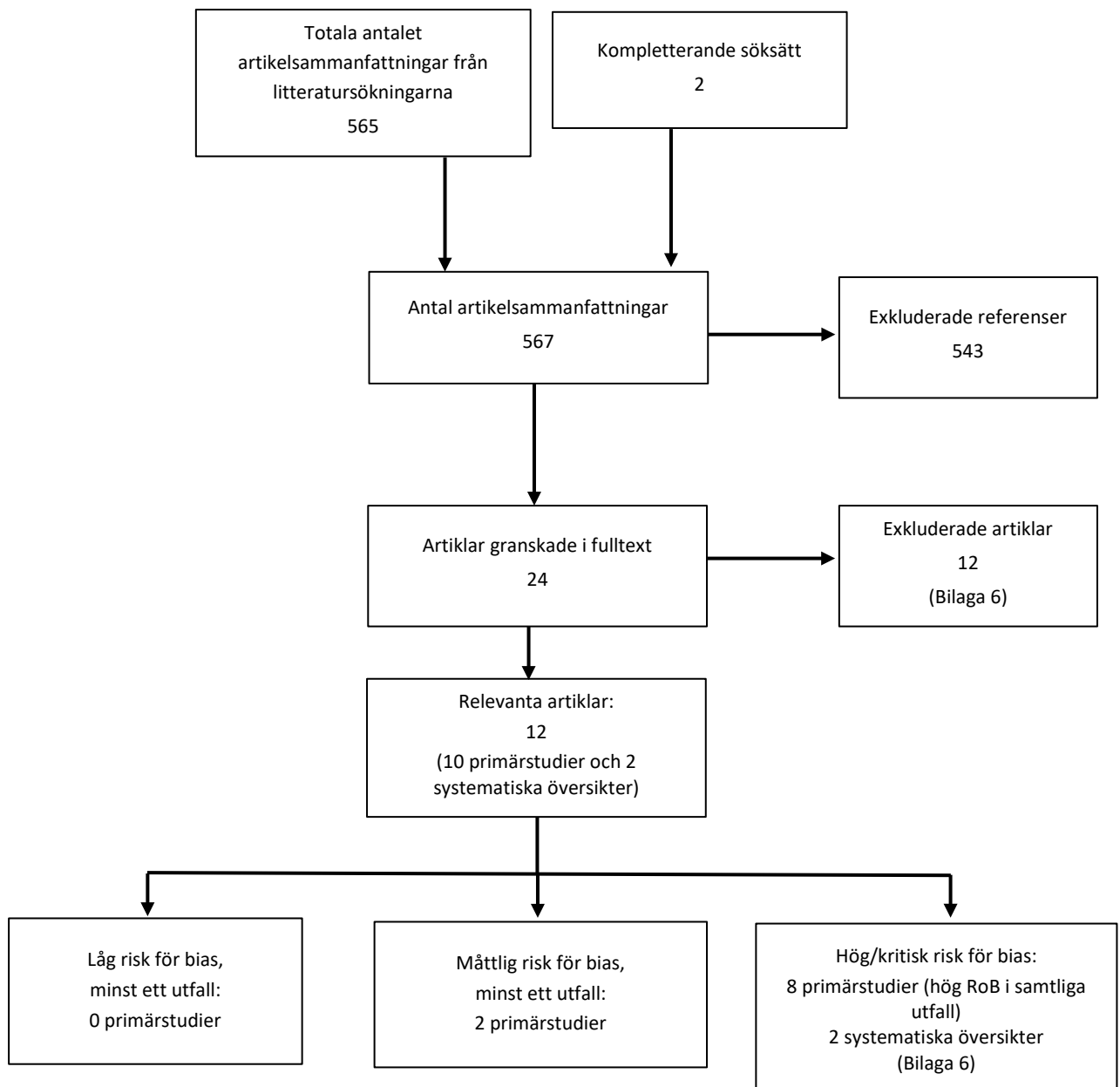
Litteratursökningen var inte begränsad till ett specifikt ämne eller en specifik verkningsmekanism utan omfattade alla medicintekniska produkter med syfte att förhindra eller behandla förkylning. I sökningen identifierades dock enbart studier på produkter som innehåller trypsin eller karragenan samt en studie där produkten verkar genom att försöka påverka miljön i näsa och svalg.

5.2 Urval av studier

Den genomförda litteratursökningen genererade totalt 565 artiklar efter dubblettkontroll. Ytterligare två möjligen relevanta artiklar identifierades via kompletterande söksätt. Ett flödesschema för urvalsprocessen visas i Figur 5.1. Exkluderade artiklar finns listade i Bilaga 6.

Totalt bedömdes två systematiska översikter och 12 randomiserade kontrollerade studier var relevanta för frågan. Av de två relevanta översikterna bedömdes båda ha kritisk risk för bias [63, 64]. Dessa översikter presenteras varken i text eller tabell eftersom risken för att resultaten är missvisande bedöms vara för hög. Av de randomiserade kontrollerade studierna bedömdes ingen ha låg risk för bias, men två studier bedömdes ha måttlig risk för bias för minst ett utfall [65, 66], och åtta studier bedömdes ha hög risk för bias i samtliga utfall [67-74]. Vi har valt att redovisa resultat för de primära utfallsmåtten med måttlig risk för bias. För de utfall som vi bedömde ha hög risk för bias redovisas inte resultaten, då risken för att dessa är missvisande bedömdes vara för hög.

Figur 5.1 Flödesschema för studier om medicintekniska produkter.



5.2.1 Medicintekniska produkter med trypsin

Totalt identifierades fyra publicerade randomiserade kontrollerade studier [65, 67-69] samt ett studieprotokoll, där studien är markerad som genomförd, men där vi inte identifierat några publicerade resultat [75]. Samtliga studier är finansierade av företaget bakom produkten och i tre av studierna är anställda i företaget med som förste- eller medförfattare till publikationerna [65, 67, 69].

De fyra publicerade studierna är Lindberg och medförfattare (2022), Lindberg och medförfattare (2023), Davidson och medförfattare och Clarsund och medförfattare. Tre av

studierna bedömdes ha hög risk för bias för samtliga utfall [67-69] medan studien av Lindeberg från år 2023 [65] bedömdes ha måttlig risk för bias för utfallet livskvalitet, men hög risk för bias för övriga utfall. Resultatet för utfallet med måttlig risk visar på en icke-statistisk signifikant skillnad i skattning av livskvalitet med instrumentet 9-item Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) Quality of Life (QoL) sub-score. SBU:s motivering till risk för bias-bedömningen återfinns i Tabell 5.1.

Utifrån tidigare nämnda sökning i databasen ClinicalTrials.gov och genomgång av identifierade studieprotokoll finns en randomiserad studie med 88 deltagare som markerades som färdig år 2016, för vilken vi inte kunnat finna några publicerade data [75].

Tabell 5.1 Randomiserade studier som undersöker produkter med trypsin.

Table 5.1 Randomised studies investigating products containing trypsin.

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
Lindberg et al, 2023 [65]		
Early intervention with ColdZyme mouth spray after self-diagnosis of common cold: A randomized, double-blind, placebo-controlled study.		
<p>A double-blind, randomized, parallel-group, placebo-controlled study.</p> <p>701 participants</p> <p>432 full analysis set (FAS) population</p> <p>Men and women (18–70 years) with at least three occurrences of common cold within the previous 12 months, but otherwise in good health.</p>	<p>Intervention: A throat spray consisting of glycerol, water, trypsin secreted from the pyloric caeca of the Atlantic cod, ethanol (<1%), calcium chloride, trometamol and menthol (ColdZyme, Enzymatica, Sweden). The treatment had to be sprayed twice (1 dose = 340 µl) every second hour, up to 6 times daily.</p> <p>Control: A throat spray consisting of ethanol</p>	<p>Primary outcomes- moderate risk of bias</p> <p><u>Quality of life during a common cold episode (AUC of WURSS-21 QoL composite sub-score for 8 days following start of symptoms):</u></p> <p>No statistically significant difference was seen between the intervention and the control group.</p> <p>Secondary outcomes – high risk of bias</p> <p>AUC days 1–8 composite daily severity of all symptoms within the Jackson score.</p> <p>Single items of the WURSS-21 and single symptoms of the Jackson scale and their duration</p> <p>Duration of the first intense phase symptom intensity</p> <p>A sore throat scale.</p>

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
		<p>Number of days sick at home due to common cold</p> <p>Adverse events</p>
<p>Authors' conclusion:</p> <p>“There were no differences between the groups in primary and major secondary endpoints, however, the assessment using the WURSS-21 QoL domain and Jackson score suggests a slightly faster recovery with ColdZyme as symptoms and complaints affecting the quality of life were shortened by about 1 day.”</p> <p>“A robust safety profile for ColdZyme was demonstrated throughout the study.”</p>		
<p>SBU:s bedömning och kommentar:</p> <p>Studien genomfördes enligt publikationen mellan januari och april 2019. Inga sekundära utfall fanns angivna i det ursprungliga studieprotokollet i databasen ClinicalTrials.gov, utan lades till vid en uppdatering i augusti 2019. Det bifogade appendixet till publikationen, en så kallad Clinical investigation plan, är daterad maj 2019. Risken för bias för de sekundära utfallen bedöms därför som hög.</p> <p>Följsamhet till behandlingen är låg vilket gör att eventuella effekter kan underskattas, risken för bias till det primära utfallet är därför bedömt som måttlig.</p> <p>Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är antingen anställda vid, eller har andra kopplingar till företaget.</p>		
<p>Lindberg et al, 2022 [67]</p> <p>Early intervention with a glycerol throat spray containing cold-adapted cod trypsin after self-diagnosis of common cold: A randomised trial.</p>		
<p>RCT, prospective, parallel group, single-blind study</p> <p><u>Included</u> n=400</p> <p><u>Analysed</u> n=267 (received at least one dose of investigational product and fulfilled inclusion/exclusion criteria)</p> <p>Men and women (18–70 years) with at least three occurrences of common cold within previous 12 months, but otherwise in good health</p>	<p>Intervention: A throat spray consisting of glycerol, water, trypsin secreted from the pyloric caeca of the Atlantic cod (<i>Gadus morhua</i>), ethanol (<1%), calcium chloride, trometamol (Tris buffer) and menthol (ColdZyme Mouth Spray, Enzymatica, Sweden) to be sprayed twice (1 dose = 340 µl) every second hour up to 6 times daily</p> <p>Control: No treatment</p>	<p>Primary outcomes – high risk of bias</p> <p>Individual daily ratings using the Jackson scale and the 9-item QoL domain subscore taken from WURSS-21</p> <p>Secondary outcomes – high risk of bias</p> <p>Investigator confirmation of participants’ self-diagnosis through objective signs within 3 days after symptom start, adverse events, duration of common cold, and global evaluation of efficacy</p>
<p>Authors' conclusion:</p> <p>“Treatment resulted in reduced symptoms with an AUC1–12 of 45.1±32.5 for Jackson scores compared to 53.8±35.7 in the controls (p=0.023). AUC1–12 for the 9-item WURSS-21 QoL domain was likewise improved, 113.6±107.7 and 152.7 ± 126.3 (p=0.006), respectively.”</p>		

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
<p>SBU:s bedömning och kommentar:</p> <p>Studien genomfördes enligt publikationen under år 2018. Protokollet som finns registrerat i databasen ClinicalTrials.gov registrerades i februari år 2019. Femton deltagare exkluderades från analysen för utfallet livskvalitet då det uppstod missförstånd kring skattning med Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey (WURSS-21) som användes som bedömningsinstrument. Det finns även skillnader i baslinjen (dvs. att studiegrupperna skiljde sig åt i utgångspunkt innan studien inleddes) för utfallet livskvalitet. Studien är också oblindad för deltagarna vilket kan göra att de överskattar effekten av behandlingen. Risken för bias är därför bedömd som hög för samtliga utfall.</p> <p>Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är antingen anställda vid, eller har andrakopplingar till företaget.</p>		
<p>Davison et al, 2021 [68]</p> <p>Coldzyme® Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions.</p>		
<p>RCT, prospective, open label, parallel groups</p> <p>123 participants</p> <p>Endurance-trained, competitive athletes</p>	<p>Intervention:</p> <p>ColdZyme product in accordance with manufacturer instructions for treatment of suspected common cold/URTI (at first self-perceived signs of URTI). Briefly, this included instruction to spray 2 times (1 dose) every second hour up to 6 times daily.</p> <p>Control:</p> <p>No treatment</p>	<p>Outcomes – high risk of bias</p> <p>URTI episodes</p> <p>URTI episode duration</p> <p>Jackson symptom score</p> <p>Adverse events</p>
<p>Authors' conclusion:</p> <p>“A total of 130 illness episodes were reported during the study with no difference in incidence between groups (episodes per person: 1.1±0.9 Control, 1.0±0.8 ColdZyme, P=0.290). Episode duration was significantly shorter in ColdZyme compared to Control: Control 10.4±8.5 days vs. ColdZyme 7.7±4.0 days, P=0.016).”</p>		
<p>SBU:s bedömning och kommentar:</p> <p>Studien saknar protokoll. Studien är också oblindad vilket bedöms kunna påverka utfallen som är självskattningar gjorda av deltagarna. Studien består av två kohorter. Följsamhet till behandlingen är låg i den första kohorten, vilket gör att eventuella effekter kan underskattas och den andra kohorten fick, förutom produkten, även extra påminnelser om att administrera den. Risken för bias är därför bedömd som hög för samtliga utfall.</p> <p>Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten.</p>		
<p>Clarsund et al, 2017 [69]</p> <p>A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold.</p>		
<p>RCT, double-blind, placebo-controlled pilot study</p>	<p>Intervention:</p> <p>ColdZyme-solution containing cod trypsin, glycerol, water, Tris-HCl pH 8.0, CaCl₂ and menthol.</p>	<p>Primary outcome – high risk of bias</p> <p>Reduction in viral load</p>

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
46 healthy volunteers 20–46 years inoculated with rhinovirus 16 via nose	<p>Control: Placebo spray matching ColdZyme in taste and contained water, phosphate buffer, sucralose, propylparaben and menthol.</p> <p>Subjects received 6 doses as pre-treatment on the day prior to inoculation, and thereafter 6 doses of spray daily, evenly spaced during waking hours, for 10 days</p>	<p>Secondary outcomes – high risk of bias Number of days with common cold symptoms</p> <p>Adverse events</p>

Authors' conclusion:

“In subjects who experienced symptomatic common cold, irrespectively, if virus were detected, treatment with ColdZyme resulted in a reduction in the number of days with common cold symptoms from 6.5 to 3.0 days ($p=0.014$) in comparison to placebo”

SBU:s bedömning och kommentar:

Randomiseringsmetoden är inte beskriven. Studien har få deltagare och analysen för utfallet ”antal dagar med symptom” görs bara på de som har symptom – oavsett om de har detekterbara nivåer av virus eller inte. Studien genomfördes enligt artikeln våren 2013, men ett protokoll registrerades på ClinicalTrials.gov först år 2015. Risken för bias för de relevanta utfallen bedöms därför som hög.

Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är antingen anställda vid, eller har andra kopplingar till företaget.

AUC = Area under the curve; **RCT** = Randomised controlled clinical trial(s); **URTI** = Upper respiratory tract infection(s); **WURSS-21** = Wisconsin Upper Respiratory Symptom Survey; **µl** = microliter

5.2.2 Medicintekniska produkter med karragenan

Totalt identifierades fem publicerade randomiserade kontrollerade studier [66, 70-73]. Fyra av dessa är finansierade av företaget bakom produkten och i dessa studier är flera av författarna till publikationerna också anställda vid, eller har andra kopplingar till företaget [66, 71-73]. En studie, av Eccles och medförfattare (2015), bedömdes ha måttlig risk för bias medan de övriga fyra studierna bedömdes ha hög risk för bias för samtliga utfall [66]. I studien av Eccles och medförfattare (2015) sågs inga statistiskt signifikanta skillnader varken på det primära utfallet (sjukdomssymtom dag 2–4), eller för de sekundära utfallen (som också var olika mått på sjukdomssymtom, samt tid fram till tillfrisknande). SBU:s motivering till risk för bias-bedömningen återfinns i Tabell 5.2.

Tabell 5.2 Randomiserade studier som undersöker produkter med karragenan.

Table 5.2 Randomised studies investigating products containing iota-carrageenan.

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
Halley et al, 2023 [70]		
Preventing upper respiratory tract infections with prophylactic nasal carrageenan: a feasibility study.		
RCT, Single-center, 3-arm, block-randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial 102 participants Volunteers aged 18–65 years who had experienced at least one cold per year in the previous 3 years	Intervention: Carrageenan spray Control: Identical placebo (saline) spray and no intervention A single spray in each nostril three times daily (morning, noon, and evening) for a period of 8 weeks	Primary outcomes – high risk of bias Mean and median individual symptom scores and combined symptom scores for each treatment group over the 8-week study period Secondary outcomes – high risk of bias Number of participants with symptoms during the study period The proportion of symptom-free days that were followed by a symptomatic day. Number and severity of reported colds
Authors' conclusion: “Regular daily carrageenan prophylaxis resulted in consistent but nonsignificant reductions in URTI symptoms versus the placebo group. Saline placebo decreased and increased some cold symptoms compared with no treatment”		
SBU:s bedömning och kommentar: Ingen beskrivning finns av hur randomiseringen är genomförd och baslinjevärden presenteras inte. Författarna refererar till ett protokoll i artikeln men det går inte att få fram. Primära utfallet är både skillnad i medelvärde och medianvärde på individnivå samt per grupp för olika förkylningssymtom. Risken för bias är bedömd som hög för samtliga utfall.		
Eccles et al, 2015 [66]		
Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial.		
RCT, placebo controlled, double-blind, two-arm parallel group trial. 201 participants	Intervention: I-C nasal spray (1.20 g I-C/L in 0.5% NaCl) Control: Placebo (0.5% NaCl) 1 puff (0.14 ml) of trial medication to each nostril 4 times per day. Treatment mandatory for 4 days, and depending on patient preference, could be continued for up to 6 additional days, resulting in	Primary outcomes – moderate risk for bias <u>Mean total symptom score (TSS) of 8 documented common cold symptoms, calculated as the averaged daily sum over days 2–4:</u> No statistically significant difference between intervention and placebo Secondary outcomes – moderate risk for bias

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
	a maximum treatment duration of 10 days	<p>Mean of the daily sum of three systemic common cold symptoms (headache, muscle ache, and chilliness) over Days 2–4</p> <p>Mean of the daily sum of 5 single local common cold symptoms (sore throat, blocked nose, runny nose, cough, and sneezing) over Days 2–4</p> <p>Area under the curve (AUC) of daily symptom scores over the 10-day period</p> <p>Mean duration of time to ‘no cold’</p> <p>The patients’ overall assessment of efficacy</p> <p>TSS at each study day</p> <p>Adverse events</p>

Authors' conclusion:

“The primary endpoint did not demonstrate a statistically significant difference between I-C and placebo but showed a trend towards I-C benefit.”

SBU:s bedömning och kommentar:

Ingen beskrivning finns av hur randomiseringen är genomförd, eller hur blindningen hölls dold. Risken för bias är bedömd som måttlig för samtliga utfall.

Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är antingen anställda vid, eller har andra kopplingar till företaget.

Ludwig et al, 2013 [71]

Efficacy of a Carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial.

RCT, single-center, double-blind, placebo-controlled trial	Intervention: Coldamaris prophylactic nasal spray containing carrageenan (0.12%)	Primary outcomes – high risk of bias The duration of disease defined as the time until the last day with symptoms followed by all other days in the study period without symptoms.
211 participants	Control: Saline solution (sodium chloride 9.0 g/l) nasal spray	Secondary outcomes – high risk of bias Severity of common cold symptoms on separate study days
Patients suffering from early symptoms of common cold.	Nasal spray was administered three times daily into each nostril for 7 days	Number of days without symptoms during the observation period
The virus positive populations consisted of 118 patients		

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
-------------------------	--------------------------	------------------------------------

The number of cleared or newly acquired viral infections during the observation period.

Adverse events

Authors' conclusion:

“In patients showing a laboratory-confirmed cold virus infection and adherence to the protocol, alleviation of symptoms was 2.1 days faster in the carrageenan group in comparison to placebo (p=0.037). The primary endpoint that had been prespecified but was changed before unblinding was not met.”

SBU:s bedömning och kommentar:

Studien genomfördes enligt artikeln mellan 2010 och 2011, men studieprotokoll registrerades först år 2012. Risken för bias är bedömd som hög för samtliga utfall. Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är antingen anställda vid, eller har andra kopplingar till företaget.

Fazekas et al, 2012 [72]

Lessons learned from a double-blind randomized placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold.

RCT, double blind placebo-controlled pilot study 153 participants, children between 1–18 years (mean age 5 years), displaying acute symptoms of common cold	Intervention: Nasal spray containing iota-carrageenan (0.12%/0.5% sodium chloride)	Primary outcomes – high risk of bias The mean of Total symptom score on days 2 to 7
	Control: Nasal spray containing placebo (0.9% sodium chloride) A single puff (0.14 ml) of the spray per nostril was to be administered three times per day for a total of seven days	Secondary outcomes – high risk of bias Total symptom score on different study days Total systemic and total local symptom scores The mean time to persistent symptom alleviation Adverse events

Authors' conclusion:

“The results of the present study showed no significant difference between the iota carrageenan and the placebo group on the mean of TSS between study days 2–7. Secondary endpoints, such as reduced time to clearance of disease (7.6 vs 9.4 days; p=0.038), reduction of viral load (p=0.026), and lower incidence of secondary infections with other respiratory viruses (p=0.046) indicated beneficial effects of iota-carrageenan in this population. The treatment was safe and well tolerated, with less side effects observed in the verum group compared to placebo.”

SBU:s bedömning och kommentar:

I studien randomiserades 213 personer, men enbart 153 ingår i analysen. Baslinjedata framgår endast för de 213. Författarna refererar till ett protokoll i artikeln men det går inte att få fram. Risken för bias är bedömd som hög för samtliga utfall.

Design and participants	Intervention and control	Relevant outcomes and risk of bias
Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är anställda vid företaget.		
Eccles et al, 2010 [73]		
Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold.		
A single centre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled comparative survey. 35 participants, subjects with early symptoms of common cold	Intervention: Iota-Carrageenan nasal spray (Verum; unlabelled Coldamaris prophylactic®) 1.2 g/L, NaCl 5 g/L, WFI ad 20 ml 20.4 g) Control: Placebo (NaCl 9 g/L, WFI ad 20 ml 20.4 g) Nasal dosing of study medication was 3 times per day for 4 days	Primary outcomes – high risk of bias Mean TSS for study days 2–4 Secondary outcomes – high risk of bias TSS on separate study days 1/2/3/4/5 Mean TSSS (headache, muscle ache, chilliness) for study days 2–4 TSSS on separate study days 1/2/3/4/5 Local symptom score (sore throat, blocked nose, runny nose, cough, sneezing) mean of study days 2–4, and on separate study days 1/2/3/4/5. Individual symptom scores (headache, muscle ache, chilliness, sore throat, blocked nose, runny nose, cough, sneezing) on separate study days 1/2/3/4/5

Authors' conclusion:

“Iota-Carrageenan nasal spray appears to be a promising treatment for safe and effective treatment of early symptoms of common cold. Larger trials are indicated to confirm the results.”

SBU:s bedömning och kommentar:

Få deltagare i analysen (14, respektive 18 i interventions- och kontrollgrupp). Analys görs bara på de som har data, dock var bortfallet relativt lågt. Inget protokoll registrerat. Risken för bias är bedömd som hög för samtliga utfall.

Studien är sponsrad av företaget som tillverkar produkten och flera av författarna till publikationen är anställda vid företaget.

g = gram(s); **I-C** = Iota-carrageenan; **L/l** = liter(s); **ml** = milliliter(s); **NaCl** = Natrium Chloride; **RCT** = Randomised controlled clinical trial(s); **TSS** = Total symptom score; **TSSS** = Total systemic symptom score; **WFI** = Water for infection

5.2.3 Övriga medicintekniska produkter

En studie identifierades som undersöker effekten av att påverka miljön i nasopharynx så att den motverkar virusinfektion [74]. Studien bedömdes ha hög risk för bias då beskrivningen av studiemetodiken var bristfällig. Bland annat saknades beskrivning av randomisering, blindning, antal deltagare i varje grupp, samt eventuella intressekonflikter. Inget studieprotokoll finns heller registrerat för studien.

Utifrån tidigare nämnda sökning i databasen ClinicalTrials.gov och genomgång av identifierade studieprotokoll finns två randomiserade studier med 201 respektive 211 deltagare som markerades som färdiga i januari respektive maj 2023, för vilka vi inte kunnat finna några publicerade data [76, 77]. I dessa undersöks effekten av en substans som syftar till att förhindra att virus fäster vid slemhinnan.

Inga publicerade studier som undersökt andra verksamma ämnen identifierades. Däremot identifierades två studieprotokoll för två olika sorters nässpray [78, 79], där resultat för en av studierna finns tillgänglig på ClinicalTrials.gov.

6. Diskussion

Att försöka förebygga, behandla och bota förkylningar är något som har studerats under en lång tid. Även om förkylning vanligtvis betraktas som en sjukdom, så orsakas förkylningar av flera olika virus som sinsemellan har olika verkningsmekanismer. Dessutom kan även vissa bakterier ibland ge upphov till symtom som förekommer vid förkylning. Detta gör sammantaget att det finns svårigheter när man ska studera behandling av förkylning. Många av de studier som finns på området inkluderar personer med självrapporterade symtom på förkylning, såsom huvudvärk, feber, hosta och snuva. Detta gör att det ofta inte går att vara säker på vilket virus som är den bakomliggande orsaken. Av den anledningen presenteras också data i många systematiska översikter för det mer generella ”övre luftvägsinfektion”, som då kan innefatta såväl förkylningar som exempelvis bihåleinflammation och öroninflammation. Allt detta medför att kunskapsläget blir osäkrare och att det inte går att utifrån studierna fastställa om resultaten gäller för alla förkylningsvirus, bara vissa eller inte alls för virus, utan bakterier.

6.1 Vitaminer och mineraler

Vitamin C har studerats flitigt och även om resultaten tyder på att intag har viss effekt på gruppnivå, så är effekterna små och resultaten osäkra. Även zink är välstuderat och också här ses möjligen en effekt, men resultaten är osäkra.

Det är stor variation i de doser av vitamin C som har använts i de artiklar vi har granskat. Detsamma gäller för artiklarna om vitamin D där doserna också varierar, men även hur ofta doserna ska intas skiljer sig åt mellan studierna. Med vissa undantag har man generellt sett i de studier vi granskat inte tagit hänsyn till om studiepersonerna hade brist på vitaminer eller mineraler vid studiestart. Det är viktig information att ta hänsyn till när man ska bedöma metodernas effekt på en allmän population, som i Sverige generellt sett inte har någon brist, eftersom de flesta får i sig de vitaminer och mineraler de behöver genom sin dagliga kost. Undantaget är personer med speciell kost, sjukdomar eller andra tillstånd som gör att tillskott kan behövas [80].

Vad gäller zink kan det administreras på olika sätt, såsom intranasalt, som tablett, eller som munsönderfallande tablett. Alla dessa aspekter innebär en stor variation i hur studiernas interventioner ser ut. Om olikheterna är stora mellan de interventioner som ingår i översiktens

inkluderade studier, finns det en risk att det leder till stora olikheter i hur man i studierna har skattat interventionens effekt. Denna variation innebär att det inte går att utesluta att de rapporterade effekterna därför kan ha såväl över- som underskattats.

6.2 Medicintekniska produkter

Det finns idag ett flertal olika medicintekniska produkter som marknadsförs med syftet att förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylning. Gemensamt för dessa är att de till skillnad från läkemedel inte uppnår sin huvudsakliga, avsedda verkan i eller på människokroppen med hjälp av farmakologiska, immunologiska eller metaboliska medel. När det gäller medicintekniska produkter mot förkylning, är målet oftast istället att på olika sätt försöka förhindra att viruspartiklarna binder till cellerna. Medicintekniska produkter följer inte heller samma godkännandeförfarande som krävs för läkemedel.

SBU har i denna rapport identifierat flera randomiserade kontrollerade studier för produkter som innehåller trypsin respektive karragenan. På grund av att det finns en risk för bias i de identifierade studierna är SBU:s bedömning att effekten på förkylning är oklar.

Risk för bias innebär en risk för ett resultatfel i forskningsprocessen som uppstår som en följd av en studies upplägg, genomförande, effektbedömning, publikation eller annan hantering av resultaten, och som inte beror på slumpen. I vissa fall kan det vara oundvikligt att risk för bias uppstår på grund av begränsningar i hur forskningen kan utföras i praktiken. Bias kan leda till såväl under- som överskattning av den verkliga interventionseffekten. Hög risk för bias innebär således att SBU:s bedömning är att det finns en hög risk för att effekten i de resultat som studierna rapporterar är över- eller underskattad, och inte att studien i sig är dålig.

För att kunna få mer tillförlitliga resultat för effekten av medicintekniska produkter är det avgörande att alla studieresultat på genomförda studier publiceras, att protokoll och analysplaner för nya studier registreras innan studiestart och att försöken genomförs dubbelblindade (där varken försöksledaren eller studiedeltagarna vet vem som får den aktiva substansen och vem som får placebo). Det är dessutom önskvärt att i så stor utsträckning som möjligt minimera eventuella bindningar till tillverkarna i studiernas upplägg och genomförande.

7. Medverkande

7.1 Projektgrupp

7.1.1 Sakkunniga

Stefan Jansson, specialist i allmänmedicin, Brickebackens vårdcentral, Örebro. Medicine doktor, Institutionen för medicinska vetenskaper, Örebro universitet

7.1.2 Kansli

- Christel Hellberg, projektledare
- Jessica Dagerhamn, biträdande projektledare
- Laura Lintamo, biträdande projektledare
- Sara Fundell, projektadministratör
- Pernilla Östlund, projektansvarig chef

7.1.3 Extern granskning

SBU anlitar externa granskare av sina rapporter. De har kommit med värdefulla kommentarer som förbättrat rapporten. SBU har dock inte alltid möjlighet att tillgodose alla ändringsförslag och de externa granskarna står därför inte med nödvändighet bakom samtliga slutsatser och texter i rapporten.

- Tomas Bergström, professor, överläkare, Sahlgrenska universitetssjukhuset

7.1.4 Bindningar och jäv

Sakkunnig och extern granskare har i enlighet med SBU:s krav lämnat deklARATIONER om bindningar och jäv. SBU har bedömt att de förhållanden som redovisats där är förenliga med myndighetens krav på saklighet och opartiskhet.

8. Referenser

1. Regeringskansliet. Uppdrag till Statens beredning för medicinsk och social utvärdering att undersöka kunskapsläget för metoder som påstås förhindra, lindra, förkorta eller bota förkylningar (Diarienummer: S2024/00819). Stockholm 2024. [accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://www.regeringen.se/regeringsuppdrag/2024/04/uppdrag-till-statens-beredning-for-medicinsk-och-social-utvardering-att-undersoka-kunskapslaget-for-metoder-som-pastas-forhindra-lindra-forkorta-eller-bota-forkylningar/>.
2. Läkeemedelsverket. Luftvägsinfektioner hos barn och vuxna. In: Läkeemedelsboken. Uppsala: Läkeemedelsverket; 2016. [accessed Jun 20 2024]. Available from: https://old.lakemedelsboken.se/kapitel/andningsvagar/luftvagsinfektioner_hos_barn_och_vuxna.html.
3. Folkhälsomyndigheten. Förkyld? Tips och råd vid snuva, hosta och halsont. Stockholm: Folkhälsomyndigheten. [accessed Jun 20 2024]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/f82afde74c2c4a1c822298d00fc198df/rad-fakta-antibiotika-forkyld.pdf>.
4. Folkhälsomyndigheten. Smitta i förskolan. Vägledning till personal och huvudmän i förskolan för att förebygga och hantera smitta. Stockholm: Folkhälsomyndigheten; 2024. [accessed Jun 20 2024]. Available from: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/contentassets/723936870a6e4ba1be3616fa123513b7/smitta-i-forskolan-vagledning.pdf>.
5. Socialstyrelsen. Nationella riktlinjer för vård vid astma och KOL. Stöd för styrning och ledning. Stockholm: Socialstyrelsen; 2020. Nationella riktlinjer. [accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/globalassets/sharepoint-dokument/artikelkatalog/nationella-riktlinjer/2020-12-7135.pdf>.
6. Respiratory Viruses and People with Weakened Immune Systems. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [updated Mar 1 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/risk-factors/weakened-immune-systems.html>.
7. Jiang C, Chen Q, Xie M. Smoking increases the risk of infectious diseases: A narrative review. *Tob Induc Dis*. 2020;18:60. Available from: <https://doi.org/10.18332/tid/123845>.
8. Abu-Raya B, Michalski C, Sadarangani M, Lavoie PM. Maternal Immunological Adaptation During Normal Pregnancy. *Front Immunol*. 2020;11:575197. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.575197>.
9. Morales F, Montserrat-de la Paz S, Leon MJ, Rivero-Pino F. Effects of Malnutrition on the Immune System and Infection and the Role of Nutritional Strategies Regarding Improvements in Children's Health Status: A Literature Review. *Nutrients*. 2023;16(1). Available from: <https://doi.org/10.3390/nu16010001>.
10. Govers C, Calder PC, Savelkoul HFJ, Albers R, van Neerven RJJ. Ingestion, Immunity, and Infection: Nutrition and Viral Respiratory Tract Infections. *Front Immunol*. 2022;13:841532. Available from: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.841532>.
11. Respiratory Viruses and Older Adults. U.S. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). [updated Mar 1 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/risk-factors/older-adults.html>.
12. Seiler A, Fagundes CP, Christian LM. The Impact of Everyday Stressors on the Immune System and Health. In: Choukèr A, editor. *Stress Challenges and Immunity in Space*. Cham: Springer; 2020. [accessed Aug 20 2024]; p. 71-92. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-16996-1_6.
13. Vitamin B6. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Jun 14 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/vitamin-b6>.
14. Vitamin B12. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Jun 18 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/vitamin-b12>.

15. C-vitamin. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Oct 5 2023; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/c-vitamin>.
16. D-vitamin. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Oct 20 2023; accessed Aug 4 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/vitaminer-och-antioxidanter/d-vitamin>.
17. D-vitaminbrist. Viss.nu. [updated Jul 2023; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://viss.nu/kunskapsstod/vardprogram/d-vitaminbrist>.
18. EFSA Panel on Dietetic Products N, Allergies. Scientific Opinion on the Tolerable Upper Intake Level of vitamin D. EFSA Journal. 2012;10(7):2813. Available from: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2813>.
19. Zink. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated May 2 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/zink>.
20. Magnesium. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Mar 5 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/magnesium>.
21. Selen. Uppsala: Livsmedelsverket. [updated Apr 25 2024; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/naringsamne/salt-och-mineraler1/selen>.
22. Medicinteknik. Uppsala: Läkemedelsverket. [accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik#hmainbody1>.
23. Europeiska unionen. Definition av medicinteknisk produkt, artikel 2.1. In: Europaparlamentets och rådets förordning (EU) 2017/745. Luxemburg: Europeiska unionens publikationsbyrå; 2024. [accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SV/TXT/HTML/?uri=CELEX:02017R0745-20240709>.
24. Läkemedelsverket. Läkemedel eller inte läkemedel. Uppsala: Läkemedelsverket; 2020. [updated Mar 1 2020; accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/behandling-och-forskrivning/kopa-anvanda-och-hantera/vad-ar-ett-lakemedel/lakemedel-eller-inte-lakemedel#hmainbody1>.
25. Medical Device Coordination Group Document. MDCG 2022 – 5. Guidance on borderline between medical devices and medicinal products under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices. 2022. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/b5a27717-229f-4d7a-97b1-e1c7d819e579_en?filename=mdcg_2022-5_en.pdf.
26. Medical Device Coordination Group - subgroup Borderline and Classification Working Group. Manual on borderline and classification for medical devices under Regulation (EU) 2017/745 on medical devices and Regulation (EU) 2017/746 on in vitro diagnostic medical devices. Version 3. 2023. Available from: https://health.ec.europa.eu/document/download/71a87df8-5ca1-4555-b453-b65bdf8de909_en?filename=md_borderline_manual_en.pdf.
27. CE marking. European Commission, Directorate-General for Internal Market, Industry, Entrepreneurship and SMEs. [accessed Jul 1 2024]. Available from: https://single-market-economy.ec.europa.eu/single-market/ce-marking_en?prefLang=sv.
28. European Commission. Directorate-General for Internal Market I, Entrepreneurship and SMEs,. Notified bodies (NANDO), New Approach Notified and Designated Organisations Information System. [accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://webgate.ec.europa.eu/single-market-compliance-space/notified-bodies>.
29. Utveckling, granskning och ”godkännande” av medicintekniska produkter. Uppsala: Läkemedelsverket. [updated Jun 21 2023; accessed Jul 1 2024]. Available from: <https://www.lakemedelsverket.se/sv/medicinteknik/vilka-regler-galler-mig/utveckling-granskning-och-godkannande-av-medicintekniska-produkter#hmainbody1>.
30. Haddaway NR, Grainger MJ, Gray CT. Citationchaser: An R package and Shiny app for forward and backward citations chasing in academic searching (0.0.3). Zenodo. 2021. Available from: <https://doi.org/10.5281/zenodo.4543513>.

31. SBU. Bedömning av risk för bias. In: Utvärdering av insatser i hälso- och sjukvården och socialtjänsten: en metodbok. Stockholm: Statens beredning för medicinsk och social utvärdering (SBU); 2023. [accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://www.sbu.se/metodbok?pub=101442&lang=sv#101665>.
32. Shea BJ, Hamel C, Wells GA, Bouter LM, Kristjansson E, Grimshaw J, et al. AMSTAR is a reliable and valid measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *J Clin Epidemiol.* 2009;62(10):1013-20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2008.10.009>.
33. Sterne JAC, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:14898. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.
34. Sterne JA, Hernan MA, Reeves BC, Savovic J, Berkman ND, Viswanathan M, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.
35. Nault D, Machingo TA, Shipper AG, Antiporta DA, Hamel C, Nourouzpour S, et al. Zinc for prevention and treatment of the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* 2024;5(5):CD014914. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD014914.pub2>.
36. Abioye AI, Bromage S, Fawzi W. Effect of micronutrient supplements on influenza and other respiratory tract infections among adults: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(1). Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2020-003176>.
37. Martineau AR, Jolliffe DA, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, Dubnov-Raz G, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: individual participant data meta-analysis. *Health Technol Assess.* 2019;23(2):1-44. Available from: <https://doi.org/10.3310/hta23020>.
38. Hunter J, Arentz S, Goldenberg J, Yang G, Beardsley J, Myers SP, et al. Zinc for the prevention or treatment of acute viral respiratory tract infections in adults: a rapid systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2021;11(11):e047474. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047474>.
39. Manikam L, Reed K, Venekamp RP, Hayward A, Littlejohns P, Schilder A, et al. Limited Evidence on the Management of Respiratory Tract Infections in Down's Syndrome: A Systematic Review. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(10):1075-9. Available from: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001243>.
40. Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb M. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ.* 2012;184(10):E551-61. Available from: <https://doi.org/10.1503/cmaj.111990>.
41. Anitua E, Tierno R, Alkhraisat MH. Current opinion on the role of vitamin D supplementation in respiratory infections and asthma/COPD exacerbations: A need to establish publication guidelines for overcoming the unpublished data. *Clin Nutr.* 2022;41(3):755-77. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.01.029>.
42. Carboo JA, Dolman-Macleod RC, Malan L, Lombard MJ. High-dose oral vitamin D supplementation for prevention of infections in children aged 0 to 59 months: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2024;82(5):579-99. Available from: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuad082>.
43. D'Cruze H, Arroll B, Kenealy T. Is intranasal zinc effective and safe for the common cold? A systematic review and meta-analysis. *J Prim Health Care.* 2009;1(2):134-9.
44. Heimer KA, Hart AM, Martin LG, Rubio-Wallace S. Examining the evidence for the use of vitamin C in the prophylaxis and treatment of the common cold. *J Am Acad Nurse Pract.* 2009;21(5):295-300. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7599.2009.00409.x>.
45. Hemila H. Does vitamin C alleviate the symptoms of the common cold?-a review of current evidence. *Scand J Infect Dis.* 1994;26(1):1-6. Available from: <https://doi.org/10.3109/00365549409008582>.
46. Hemila H. Vitamin C intake and susceptibility to the common cold. *Br J Nutr.* 1997;77(1):59-72. Available from: <https://doi.org/10.1017/s0007114500002889>.

47. Hemila H. Vitamin C supplementation and common cold symptoms: factors affecting the magnitude of the benefit. *Med Hypotheses*. 1999;52(2):171-8. Available from: <https://doi.org/10.1054/mehy.1997.0639>.
48. Hemila H. Zinc lozenges may shorten the duration of colds: a systematic review. *Open Respir Med J*. 2011;5:51-8. Available from: <https://doi.org/10.2174/1874306401105010051>.
49. Hemila H. Zinc lozenges and the common cold: a meta-analysis comparing zinc acetate and zinc gluconate, and the role of zinc dosage. *JRSM Open*. 2017;8(5):2054270417694291. Available from: <https://doi.org/10.1177/2054270417694291>.
50. Hemila H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2013(1):CD000980. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000980.pub4>.
51. Hemila H, Chalker E. The effectiveness of high dose zinc acetate lozenges on various common cold symptoms: a meta-analysis. *BMC Fam Pract*. 2015;16:24. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0237-6>.
52. Hemila H, Chalker E. Vitamin C reduces the severity of common colds: a meta-analysis. *BMC Public Health*. 2023;23(1):2468. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12889-023-17229-8>.
53. Hemila H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *Open Forum Infect Dis*. 2017;4(2):ofx059. Available from: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx059>.
54. Hemila H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016;82(5):1393-8. Available from: <https://doi.org/10.1111/bcp.13057>.
55. Jackson JL, Lesho E, Peterson C. Zinc and the common cold: a meta-analysis revisited. *J Nutr*. 2000;130(5S Suppl):1512S-5S. Available from: <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1512S>.
56. Jackson JL, Peterson C, Lesho E. A meta-analysis of zinc salts lozenges and the common cold. *Arch Intern Med*. 1997;157(20):2373-6.
57. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B, Irwin RS, Panel CEC. Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold: CHEST Expert Panel Report. *Chest*. 2017;152(5):1021-37. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.08.009>.
58. Martineau AR, Jolliffe DA, Hooper RL, Greenberg L, Aloia JF, Bergman P, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. 2017;356:i6583. Available from: <https://doi.org/10.1136/bmj.i6583>.
59. Ran L, Zhao W, Wang H, Zhao Y, Bu H. Vitamin C as a Supplementary Therapy in Relieving Symptoms of the Common Cold: A Meta-Analysis of 10 Randomized Controlled Trials. *Biomed Res Int*. 2020;2020:8573742. Available from: <https://doi.org/10.1155/2020/8573742>.
60. Shokri-Mashhadi N, Kazemi M, Saadat S, Moradi S. Effects of select dietary supplements on the prevention and treatment of viral respiratory tract infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Expert Rev Respir Med*. 2021;15(6):805-21. Available from: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1918546>.
61. Wang MX, Win SS, Pang J. Zinc Supplementation Reduces Common Cold Duration among Healthy Adults: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials with Micronutrients Supplementation. *Am J Trop Med Hyg*. 2020;103(1):86-99. Available from: <https://doi.org/10.4269/ajtmh.19-0718>.
62. Jolliffe DA, Camargo CA, Jr., Sluyter JD, Aglipay M, Aloia JF, Ganmaa D, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory infections: a systematic review and meta-analysis of aggregate data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(5):276-92. Available from: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(21\)00051-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(21)00051-6).
63. Huijghebaert S, Vanham G, Van Winkel M, Allegaert K. Does Trypsin Oral Spray (Viruprotect((R))/ColdZyme((R))) Protect against COVID-19 and Common Colds or Induce Mutation? Caveats in Medical Device Regulations in the European Union. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(10). Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph18105066>.

64. Bichiri D, Rente AR, Jesus A. Safety and efficacy of iota-carrageenan nasal spray in treatment and prevention of the common cold. *Med Pharm Rep.* 2021;94(1):28-34. Available from: <https://doi.org/10.15386/mpr-1817>.
65. Lindberg BF, Nelson I, Ranstam J, Riker DK. Early intervention with ColdZyme mouth spray after self-diagnosis of common cold: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *PLoS One.* 2023;18(1):e0279204. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0279204>.
66. Eccles R, Winther B, Johnston SL, Robinson P, Trampisch M, Koelsch S. Efficacy and safety of iota-carrageenan nasal spray versus placebo in early treatment of the common cold in adults: the ICICC trial. *Respir Res.* 2015;16(1):121. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12931-015-0281-8>.
67. Lindberg F, Nelson I, Ranstam J, Riker DK. Early intervention with a glycerol throat spray containing cold-adapted cod trypsin after self-diagnosis of common cold: A randomised trial. *PLoS One.* 2022;17(7):e0270699. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0270699>.
68. Davison G, Perkins E, Jones AW, Swart GM, Jenkins AR, Robinson H, et al. Coldzyme(R) Mouth Spray reduces duration of upper respiratory tract infection symptoms in endurance athletes under free living conditions. *Eur J Sport Sci.* 2021;21(5):771-80. Available from: <https://doi.org/10.1080/17461391.2020.1771429>.
69. Clarsund M, Fornbacke M, Uller L, Johnston SL, Emanuelsson CA. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases.* 2017;7:125-35. Available from: <https://doi.org/10.4236/ojrd.2017.74013>.
70. Halley C, Honeywill C, Kang J, Pierse N, Robertson O, Rawlinson W, et al. Preventing upper respiratory tract infections with prophylactic nasal carrageenan: a feasibility study. *Future Microbiol.* 2023;18(18):1319-28. Available from: <https://doi.org/10.2217/fmb-2021-0122>.
71. Ludwig M, Enzenhofer E, Schneider S, Rauch M, Bodenteich A, Neumann K, et al. Efficacy of a carrageenan nasal spray in patients with common cold: a randomized controlled trial. *Respir Res.* 2013;14(1):124. Available from: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-14-124>.
72. Fazekas T, Eickhoff P, Pruckner N, Vollnhof G, Fischmeister G, Diakos C, et al. Lessons learned from a double-blind randomised placebo-controlled study with a iota-carrageenan nasal spray as medical device in children with acute symptoms of common cold. *BMC Complement Altern Med.* 2012;12:147. Available from: <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-147>.
73. Eccles R, Meier C, Jawad M, Weinmullner R, Grassauer A, Prieschl-Grassauer E. Efficacy and safety of an antiviral Iota-Carrageenan nasal spray: a randomized, double-blind, placebo-controlled exploratory study in volunteers with early symptoms of the common cold. *Respir Res.* 2010;11(1):108. Available from: <https://doi.org/10.1186/1465-9921-11-108>.
74. Hull D, Rennie P, Noronha A, Poore C, Harrington N, Fearnley V, et al. Effects of creating a non-specific, virus-hostile environment in the nasopharynx on symptoms and duration of common cold. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2007;27(2):73-7.
75. Evaluation of ColdZyme® on Experimentally Induced Common Cold. - A Double-blind, Randomized, Placebo-controlled Study in Healthy Volunteers (2015). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02479750>.
76. Babykids Spray In Common Cold (BASICC) (2023). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819203>.
77. Testing the Efficacy in Adults With Cold of HEalsea Rescue* (TEACHER) (2023). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05819190>.
78. A Study of an Experimental Nasal Spray in Subjects With Early Signs of the Common Cold (2012). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01488604>.
79. A Nasal Spray With Glucose Oxidase as a Treatment of Common Cold (2013). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01883453>.
80. Livsmedelsverket. Vem behöver extra vitaminer och mineraler? Uppsala 2024. [updated Mar 4 2024; accessed Aug 20 2024]. Available from: <https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/kosttillskott/vem-behoover-extra-vitaminer>.

9. Bilagor

9.1 Vitaminer och mineraler

- Bilaga 1. Sökdokumentation, vitaminer och mineraler
- Bilaga 2. Exkluderade artiklar och artiklar med hög risk för bias, vitaminer och mineraler
- Bilaga 3. Sammanställning av risk för bias i inkluderade översikter om vitaminer och mineraler
- Bilaga 4. Kompletterande sökning vitamin C

9.2 Medicintekniska produkter

- Bilaga 5. Sökdokumentation, medicintekniska produkter
- Bilaga 6. Exkluderade artiklar och artiklar med hög risk för bias, medicintekniska produkter
- Bilaga 7. Sammanställning av risk för bias i inkluderade studier om medicintekniska produkter

9.3 Övriga bilagor

- Bilaga 8. Granskningsmallar för bedömning av risk för bias