

Effekten av zink mot förkylning



Annemarie Frick
ST-läkare
Närhälsan Kungssten Vårdcentral

Rapport 2018:02

FoUU-centrum Fyrbodal

Rapport 2018:02

FoU i VGR: <https://www.researchweb.org/is/vgr/project/247551>

Utförd i kurs Vetenskapligt Förhållningssätt
FoUU-centrum Fyrbodal

Handledare:

Kjell Reichenberg, docent
FoU primärvård Fyrbodal

Pia Alsén, docent
FoU primärvård Fyrbodal

Sammanfattning

Förkylning är en vanligt förekommande sjukdom med höga kostnader för samhället. Dock finns bara få läkemedel som i studier har visat sig ha effekt mot förkylning. Denna litteraturstudie undersöker om kontrollerade randomiserade studier kunnat visa att zinksugtabletter kan förkorta sjukdomslängden hos vuxna. En sökning gjordes i februari 2018 på pubmed.gov och minst 17 studier har publicerats. Efter att en första studie visade en förkortning av sjukdomslängden följde en rad studier som inte kunde upprepa detta resultat. Dessa studier har dock efteråt kritiserats för att man dels använde för låga doser av zink och dels för att det fanns tillsatser i sugtablettarna som kunde binda zink. Nyare studier har tagit hänsyn till det och visat signifikant effekt på förkylningslängden. Enligt en metaanalys från 2012 förkortades förkylningslängden i genomsnitt med 1,65 dagar. Det skulle dock vara önskvärt med fler studier som bekräftar dessa resultat. Dessutom har säkerheten för användning hos patienter med kroniska sjukdomar, gravida och äldre inte undersökts. I tre studier som inkluderade barn sågs ingen effekt. Barn kan därför inte rekommenderas zink vid förkylning i nuläget. Ett praktiskt problem är att hitta adekvata sugtabletter på den svenska marknaden eftersom de flesta innehåller låga doser zink och några även olämpliga tillsatser.

Nyckelord

Zinc. Acetates. Gluconates. Common Cold. Respiratory Tract Infections.

Innehållsförteckning

Introduktion	1
Syfte	2
Metod	2
Resultat	3
Diskussion.....	5
Konklusion/slutsats.....	7
Referenser	8

Introduktion

Förkylningar är akuta självbegränsande infektioner av de övre luftvägarna som drabbar näsan, bihålorna, pharynx och larynx. Vanliga symtom är halsont, rinit, snuva, hosta och sjukdomskänsla. De brukar vara mest uttalade mellan dag 1-3 men kvarstå 7-10 dagar, ibland upp till tre veckor [1]. Rinovirus är den vanligaste orsaken, men även andra virus kan orsaka förkylningssymtom såsom coronavirus, respiratory syncytial virus, influensa-, parainfluensa- och adenovirus [2].

Även om sjukdomsbilden är ofarlig och självbegränsande är förkylning av samhällsekonomisk relevans. Data från Previa företagshälsovård från 2012 visar att hela 31% av den sjukdomsrelaterade frånvaron berodde på förkylningar [3].

I en svensk studie från 2009 uppskattades kostnader för förkylningar och allergisk rinit till sammanlagt 2,7 miljarder Euro per år genom produktivitsbortfall [4].

Akut övre luftvägsinfektion var den vanligaste diagnosen i primärvård i en studie över hela befolkningen i Stockholms län 2011 [5].

Det finns ett flertal läkemedel på marknaden som används mot förkylningssymtom, både receptfria och sådana förskrivna av läkare. En Cochraneanalys från 2014 undersökte frågan om effekten av hostmediciner där både hostdämpande och slemlösande preparat inkluderades. Man fann ingen bra evidens för eller emot användande av dessa läkemedel. Det fanns bara ett fåtal randomiserade kontrollerade studier (RCT) för varje substans och dessa bedömdes i stort sett vara av dålig kvalitet med motstridiga resultat [6].

I och med antibiotika inte heller har någon plats inom behandling av okomplicerade övre luftvägsinfektioner (Strama 2013) blir behandlingen av akuta övre luftvägsinfektioner i regel begränsad till expektans och egenvårdsråd [7]. Behandlingsmöjligheterna är således otillfredsställande.

Enligt 1177 rekommenderas paracetamol eller ibuprofen mot feber och muskelvärk, koksaltlösning eller avsvällande nässpray mot nästäppa och snuva och dessutom rikligt vätskeintag samt receptfria halstabletter [8].

I rekommendationerna nämns ej zink som har undersökts i flera studier sedan 1980-talet. Man har testat zink både i förebyggande och behandlande syfte mot förkylningar. I den här litteraturstudien ligger fokus på behandling.

Verkningsmekanism bakom zinksugtabletterna är inte helt kartlagd. Zinkjoner kan hämma rinovirus' produktion in-vitro. Även replikationen av "respiratory syncytial virus" (RSV) minskade in-vitro med zink [9].

I en RCT från 2008 analyserades nivåerna av "soluble interleukin-1 receptor antagonist" (sIL-1ra). Efter behandlingen hade patienterna i zinkgruppen en signifikant sänkt sIL-1ra plasmanivå, medan den placebobehandlade gruppen

uppvisade en höjning i genomsnitt. Författarnas hypotes är att virusinfektionen orsakar oxidativ stress vilket aktiverar makrofager och monocyter. Zink ska verka som en antioxidant och därmed minska oxidativ stress och leda till minskad aktivering av makrofager och monocyter. En annan observation var att plasmanivåerna av "soluble intercellular adhesion molecule" (sICAM) minskade signifikant efter behandling. Rinovirus typ 14 dockar vid ICAM-1 på ytan av somatiska celler. På så sätt kunde zink verka som en antiviral agens genom att minska ICAM-1 nivåerna och förhindra virusupptaget i celler [10].

Eftersom evidensbaserade behandlingsalternativ vid förkylning hittills varit begränsade är det angeläget att beakta nya möjligheter. Zink skulle kunna vara en av dessa.

Syfte

Att sammanställa RCT-studier med zinksugtabletter som behandling av akut övre luftvägsinfektioner, med utfallsmått sjukdomslängd, för att kartlägga om det finns tillräcklig evidens för att rekommendera denna behandling till drabbade patienter.

Metod

En litteratursökning gjordes på pubmed.gov i februari 2018. Följande MeSH terms användes:

("Zinc/therapeutic use" OR "Zinc/therapy" OR "Zinc Acetate" OR "Acetates" OR "Gluconates") AND ("Common Cold" OR "Respiratory Tract Infections").

För att precisera sökningen skrevs [mh:noexp] efter varje MeSH term så att inte liknande och relaterade MeSH terms inkluderas. På så sätt gav sökningen 169 träffar. Genom filtret "Clinical Trial" återstod 46 träffar. Minst 17 RCT med zink som behandling av förkylning har publicerats varav fyra kommer att presenteras utförligt i resultatdelen. Dessa utvaldes för att de tillhör de nyaste studierna inom området, använde höga dygnsdoser av zink och för att de har kunnat ta hänsyn till kritik riktad mot metodiska problem i tidigare studier avseende sugtabletters sammansättning och placebomatchning.

Genom fritextsökning "Zinc" AND "Common cold" hittades även två aktuella meta-analyser inom området (Science 2012, Hemilä 2017). Bland deras citerade originalstudier fanns en RCT-studie (Petrus 1998) som inte var Pubmed-listad och den inkluderades. Ytterligare två studier valdes bort eftersom forskargruppen använde sig av flytande beredning med zinksulfat och den här rapporten ska fokusera på studier med sugtabletter.

Resultat

Den första kliniska studien publicerades 1984 av Eby et al. och den visade en förkortning av sjukdomslängden med 23 mg zinksugtabletter varannan timme jämfört med placebo [11]. Därefter utfördes fler studier som använde sig av zinkacetat samt zinkglukonat och i två studier även zinksulfat. Beredningsformen var oftast sugtabletter, men i enstaka fall tabletter, nässpray eller flytande [9].

Det fanns studier där zink använts intranasalt, men man lämnade dessa försök för att intranasal tillförsel gav obehagliga biverkningar i form av brännande och stickande känsla i nässlemhinnan samt den allvarliga biverkan anosmi, beskriven i en fallserie 2004 [9].

Efter den första studien av Eby et al. med lovande resultat genomfördes studier under 80-talet och det tidiga 90-talet som inte kunde visa effekt av behandling med zinksugtabletter [12]. Jag återkommer till dessa studier i diskussionsdelen. Som exempel på en negativ studie presenteras studien av Turner et al. [13] i detta arbete, för att den var den största av alla hittills genomförda studier inom området.

Turner et al. publicerade 2000 en stor multicenter-studie med 2 x 4 olika armar. Cirka hälften av deltagare hade en artificiellt inducerad förkylning och andra hälften hade naturligt förvärvade förkylningar. Man exponerade 413 frivilliga vuxna deltagare för rinovirus typ 39, varav 273 personer utvecklade symtom och inkluderades i studien. Andra gruppen bestod av 281 vuxna frivilliga på 4 olika orter i USA med minst två symtom på förkylning och som hade varat i mindre än 24 timmar. Båda grupper randomiserades till 4 olika behandlingar: placebo eller sugtabletter med 5 mg eller 11,5 mg zinkacetat eller sugtabletter med 13,3 mg zinkglukonat. Instruktionen var att lösa upp sugtablettarna i munnen varannan till var tredje timme under den tid försökspersonerna inte sov i upp till 14 dagar eller tills de inte längre rapporterade några symtom. Sugtablettarna och placebotablettarna var dock inte matchade avseende utseende, smak, innehåll och textur. Efter utvärderingen såg man bara effekt i gruppen med artificiellt inducerade förkylningar som fick behandling med zinkglukonat. För dem förkortades förkylningsdurationen från 3,5 till 2,5 dagar ($p=0,035$). I alla behandlingsgrupper med zinkacetat och även i den gruppen som fick zinkglukonat och hade naturligt förvärvade förkylningar fanns ingen signifikant skillnad jämfört med placebo. Man analyserade även interleukin 8 (IL-8) från nässköljningar, vilket korrelerar med symtomens svårighetsgrad, och där såg man ingen minskning i behandlingsgrupperna jämfört med placebo. Författarna konkluderar att zinkglukonat visade en blygsam effekt på förkylningssymtom, men bara i gruppen med artificiellt inducerade förkylningar och att zinkacetat inte hade någon effekt alls i deras studie [13].

En studie av Mossad et al. från 1996 jämförde sugtabletter med 13,3 mg zinkglukonat kontra placebo. I placebosugtablettarna fanns kalciumlaktat för att skapa en medicinsk smak som liknar den av zinksugtabletter, men ändå blev

smaken av zinktabletterna kärvare enligt författarna. 100 vuxna deltagare rekryterades bland personalen på Cleveland Clinic och inklusionskriterium var förkylningssymtom i <24 timmar. Sugtabletterna skulle tas varannan timme under vaken tid så länge patienterna hade symtom, maximalt under 18 dagar. Åtta patienter tillfrisknade inte under dessa 18 dagar, varav sex i placebogrupper och två i zinkgruppen. Mediantiden till symptomfrihet var 7,6 dagar i placebogrupper och 4,4 dagar i gruppen som behandlats med zink, en statistiskt signifikant skillnad ($p<0,001$). 17 patienter exkluderades för att de antingen inte hade tagit tillräcklig många sugtabletter, lämnade inkompleta eller ur minnet senare skrivna dagböcker, tagit antibiotika samtidigt eller avslutade studien på grund av lokala biverkningar i munnen. Författarna räknade dock resultat både med och utan dessa 17 patienter och fann ingen skillnad i slutresultatet. Man undersökte även maskeringen med en enkät efter första dagen av behandling och i slutet av studien. Resultaten tyder på att maskeringen höll genom studien. I jämförelse mellan zink- och placebogrupper rapporterade signifikant fler patienter biverkningar, framför allt dålig eftersmak (39 respektive 15 patienter) och illamående (10 respektive 2 patienter) [14].

Petrus et al. genomförde en placebokontrollerad studie på University of Texas som publicerades 1998. Man rekryterade 102 vuxna deltagare som var friska förutom förkylningssymtom. I behandlingsgruppen fick 52 patienter sugtabletter med 9 mg zinkacetat som de skulle ta var 1,5:e timme under vaken tid på dag 0 och sedan varannan timme under vaken tid. De instruerades sluta ta sugtabletterna 6 timmar efter att symtomen hade försvunnit. Placebogrupper fick likadana sugtabletter som innehöll sukros-octaacetat istället för zink för att skapa en bitter smak. Både zink- och placebosugtabletterna var smaksatta med pepparmynta. Resultatet var att den genomsnittliga durationen av alla symtom var 3,8 dagar i zinkgruppen och 5,1 dagar i placebogrupper. Skillnaden var statistiskt signifikant ($p=0,008$). Bara en individ kunde inte följas upp, medan alla andra 101 deltagare fullföljde protokollet. Ingen slutade på grund av biverkningar [15].

Efter att ha visat en effekt av zinksugtabletter i en RCT med 50 deltagare år 2000, publicerade Prasad et al. ytterligare en studie 2008. Man hade rekryterat 50 vuxna deltagare på Detroit Medical Center som hade haft åtminstone två förkylningssymtom i <24 timmar. Sugtabletterna innehöll 13,3 mg zinkacetat och var smaksatta med körsbärsolja. Även denna studie använde sukros-octaacetat i de annars identiska placebosugtabletterna. Den genomsnittliga durationen av förkylningssymtom var 4,0 dagar i zinkgruppen och 7,1 dagar i placebogrupper ($p<0,0001$). Även i denna studie använde man en enkät i början och i slutet av studien för att undersöka hur många individer som visste om de hade fått zink eller placebo. Bara få individer gissade rätt (0-12%). Om dessa exkluderades var resultaten fortfarande signifikanta med kortare symtomduration i zinkgruppen. Rapportering av biverkningar visade ingen signifikant skillnad mellan grupperna [10].

Inga nyare kliniska studier än den från 2008 hittades i sökningen. Däremot har flera metaanalyser tillkommit under de senaste åren. En omfattande review och metaanalys publicerades 2012 av Science et al. för att evaluera effektivitet och säkerhet av zink för behandling av förkylningar. I denna sammanställdes 17 studier, varav 8 studier med totalt 934 deltagare var lämpliga för att ingå i metaanalysen. Jämfört med placebo hade patienter som fick zinkbehandling en kortare duration av förkylningssymtom, i genomsnitt -1,65 dagar med 95% konfidensintervall på -2,50 till -0,81. Man fann dock en hög heterogenitet i resultaten. I en subgruppsanalys var effekten större med höga zinkdoser (≥ 75 mg/dag) än med låga doser (< 75 mg/dag). Biverkningar som dålig smak och illamående uppträdde oftare i zinkgruppen än i placebogruppen [9].

Hemilä et al. har publicerat flera artiklar om behandling med zinksugtabletter senaste åren. Den nyaste är en metaanalys från 2017 med 575 deltagare. Han sammanfattar först en egen tidigare review från 2011 som samstämmigt hade visat ingen effekt i fem studier som använde < 75 mg/dag zink, medan fem studier med högdos zinkglukonat befanns medföra en 20% reduktion av förkylningsduration och tre studier med högdos zinkacetat resulterade i en 42% kortare sjukdomslängd (> 75 mg/dag). I den aktuella metaanalysen inkluderades bara randomiserade, placebokontrollerade studier i vilka zinkdoseringen var > 75 mg/dag så att resultatet baseras på 7 studier. Den poolade skattningen för de 575 deltagarna gav en reduktion av förkylningsdurationen med 33%. I subgruppsanalysen var förkortningen 40% för zinkacetat och 28% för zinkglukonat. Dessutom gjordes en analys av dosrelation som visade att fem studier med zinkdoser mellan 80-92 mg/dag gav en genomsnittlig reduktion av förkylningsdurationen på 33% och två studier med betydligt högre doser, 192 och 207 mg/dag, ledde till en 35% reduktion. Liksom Science et al. noterade Hemilä en hög heterogenitet bland studieresultaten [12].

Diskussion

Efter första studien 1984 med lovande resultat följde en rad studier som inte visade någon effekt av zink jämfört med placebo. Däremot har nyare studierna kunnat visa en signifikant effekt, framför allt de som använde högre zinkdoser, > 75 mg/dag och om man började inom 24 timmar efter första förkylningssymtom.

Science et al. konkluderar i den ovan presenterade metaanalysen från 2012 att zink kan förkorta durationen av förkylningssymtom, men att resultaten försvagas genom heterogenitet och kvalitén av evidens. Enligt författarna skulle all nytta kunna uppvägas av biverkningar som var vanligare i zink- än i kontrollgrupperna. De anser att det behövs fler stora högkvalitativa studier i framtiden. Fram tills dess finns det, enligt författarna, bara ett svagt underlag för läkare att rekommendera zink mot förkylning [9].

Hemilä anser däremot att det finns stark evidens för att zinksugtabletter förkortar förkylningsduration med cirka 33% och att man skulle kunna rekommendera patienter med förkylning att pröva en sådan behandling [12].

Eftersom förkylning är en heterogen sjukdom med olika virus som patogen, skulle behandlingseffekten kunna skilja sig om man tittar på olika tidpunkter över året [14]. Sådana studier har hittills inte utförts.

Frågan om negativt utfall av flera studier med zinksugtabletter har diskuterats under de senare åren. Forskaren som utförde första studien, GA Eby, påpekar i flera artiklar att sammansättningen av sugtablettarna är avgörande för effekten. Enligt honom är det viktigt att uppnå en hög koncentrationen av fria zinkjoner lokalt. Tillsatser såsom citronsyra, vinsyra eller natriumbikarbonat i sugtablettarna, som användes i flera studier med negativt utfall, kan dock binda och därmed inaktivera zink. Detta kunde även gälla oljor som fanns som tillsats i sugtablettarna med zinkacetat i den stora negativa studien av Turner et al.. Eby förmodar att olösliga komplex bildats vid deras tillverkning under hög temperatur som ledde till att zinkjoner inte kunde frisättas lokalt [12].

Vad gäller biverkningar av zinksugtabletter upplevde zinkbehandlade deltagare oftare dålig smak och illamående än de i placebogruppen [9]. Man har observerat förändring i kopparnivån vid långtidsanvändning av zink i höga doser, men i fall av förkylning blir det bara korta behandlingar. Doser över 150 mg dagligen har förknippats med fler biverkningar [14]. Det finns ingen evidens i nuläget för att högre doser än 100 mg/dag skulle innebära högre nytta [12]. Inga allvarliga biverkningar rapporterades i de presenterade studierna.

Man har ifrågasatt blindningen i studierna eftersom zink kan ge en dålig eftersmak samt andra biverkningar vilket kunde ha påverkat resultaten. De nyare studierna har dock tagit hänsyn till det genom att förbättra placebo-matching och utdelning av enkäter för att registrera andelen deltagare som har genomskådat blindningen [10,14].

Det bör noteras att majoriteten av studierna utfördes på friska vuxna så att det finns osäkerhet vid användning hos äldre, gravida samt hos patienter med komorbiditet. Behandlingseffekten på barn har bara undersökts i tre studier och sammantaget inte visat någon effekt [9, 14].

Om man vill använda zink mot förkylning blir det svårt i praktiken eftersom de flesta sugtabletter på marknaden innehåller lägre doser än i studierna och är ofta kombinerade med tillsatser som kan binda zink [12]. För att se om det också stämmer för den svenska marknaden gjordes en egen sökning på hemsidor från svenska apotek och hälsokostaffärer där det i stort sett bara fanns sugtabletter med för låg dos zink och ofta i kombination med olämpliga tillsatser.

Konklusion/slutsats

Flera randomiserade kontrollerade studier har visat en förkortning av förkylningslängd vid behandling med zinksugtabletter, men inte alla RCT har kunnat visa effekt. Det finns således evidens för att använda zinksugtabletter mot förkylning, men underlaget är än så länge osäkert. Ytterligare större och välgjorda studier krävs för att bekräfta resultaten. Dessa måste ta hänsyn till problem med tillsatser samt adekvat placebomatching.

Om man inte stör sig av smaken kan det vara värt för vuxna patienter att pröva en sådan behandling, eftersom biverkningar verkar vara lindriga. I så fall ska man helst börja inom 24 timmar efter första symtomen, komma upp i doser omkring 75 mg per dag och använda sig av sugtabletter som långsamt kan lösas upp i munnen, helst utan tillsatser som binder fria zinkjoner. Däremot kan behandlingen inte rekommenderas för barn enligt nuvarande forskningsläge.

Referenser

1. Allan GM, Arroll B. Prevention and treatment of the common cold: making sense of the evidence. *CMAJ*. 2014 Feb 18;186(3):190–9. (DOI:10.1503/cmaj.121442)
2. Turner R. The treatment of rhinovirus infections: progress and potential. *Antiviral Res*. 2001 Jan;49(1):1–14. (DOI:10.1016/s0166-3542(00)00135-2)
3. Previa Pressmeddelande. 2013-04-23. Arbetsgivarnas kostnader för sjukfrånvaro ökade med en miljard. URL: <https://www.previa.se/prm130423> [åtkomst 2018-03-08]
4. Hellgren J, Cervin A, Nordling S. Allergic rhinitis and the common cold - high cost to society. *Allergy*. 2010 Jun 1;65(6):776–83. (DOI:10.1111/j.1398-9995.2009.02269.x)
5. Wändell P, Carlsson AC. Vanligaste diagnoserna i Stockholms län har räknats fram. *Läkartidningen*. 2013 Okt 11;110:CHFW.
6. Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Nov 24. (DOI:10.1002/14651858.CD001831.pub5)
7. Folkhälsomyndigheten. 2013-08-30. Behandlingsrekommendationer för vanliga infektioner i öppenvård. URL: <https://www.folkhalsomyndigheten.se/publicerat-material/publikationsarkiv/b/Behandlingsrekommendationer-for-vanliga-infektioner-i-oppenvard> [åtkomst 2018-03-08]
8. 1177 Vårdguiden Västra Götalandsregionen. Förkylning. URL: <https://www.1177.se/Vastra-Gotaland/Fakta-och-rad/Sjukdomar/Forkylning> [åtkomst 2018-03-08]
9. Science M, Johnstone J, Roth DE. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. 2012 Jul 10;184(10). (DOI:10.1503/cmaj.111990)
10. Prasad AS, Beck FWJ, Bao B. Duration and severity of symptoms and levels of plasma interleukin-1 receptor antagonist, soluble tumor necrosis factor receptor, and adhesion molecules in patients with common cold treated with zinc acetate. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15; 197(6):795–802. (DOI:10.1086/528803)

11. Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common colds by zinc gluconate lozenges in a double-blind study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1984 Jan;25(1):20–4. (DOI:10.1128/aac.25.1.20)
12. Hemilä 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 May 2;8(5):205427041769429. (DOI:10.1177/2054270417694291)
13. Turner RB, Cetnarowski WE. Effect of treatment with zinc gluconate or zinc acetate on experimental and natural colds. *Clin Infect Dis.* 2000 Nov;31(5):1202–8. (DOI:10.1086/317437)
14. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med.* 1996 Jul 15;125(2):81–8. (DOI:10.7326/0003-4819-126-9-199705010-00016)
15. Petrus EJ, Lawson KA, Bucci LR. Randomized, double-masked, placebo-controlled clinical study of the effectiveness of zinc acetate lozenges on common cold symptoms in allergy-tested subjects. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1998 Sep;59(9):595-607. (DOI:10.1016/S0011-393X(98)85058-3)

Närhälsan



FoUU-centrum Fyrbodal, Vänerparken 15, 462 35 Vänersborg
Hemsida: www.narhalsan.se/fou-fyrbodal