MALMÖ UNIVERSITET
FAKULTETEN FÖR HÄLSA OCH SAMHÄLLE

COLDZYME MUNSPRAY

EN LITTERATURSTUDIE AV KLINISKA EFFEKTER VID EN VANLIG FÖRKYLNING

AMANDA VOIGT

Examensarbete
15 hp
Receptarieprogrammet
Juni 2019

Malmö universitet
Hälsa och samhälle
205 06 Malmö

COLDZYME MUNSPRAY

EN LITTERATURSTUDIE AV KLINISKA EFFEKTER VID EN VANLIG FÖRKYLNING

AMANDA VOIGT

Voigt, A. ColdZyme munspray. En litteraturstudie av kliniska effekter vid en vanlig förkylning. *Examensarbete 15 högskolepoäng.* Malmö universitet: Fakulteten för hälsa och samhälle, institutionen för Biomedicinsk laboratorievetenskap, 2019.

Bakgrund: ColdZyme är en medicinteknisk produkt och är den produkt som främst rekommenderas vid en förkylning på apotek. ColdZyme förebygger eller förkortar en förkylning genom att torsktrypsinet Penzyme bildar en skyddande barriär i svalget så att virus inte kan fästa och spridas vidare.
Syfte: Att sammanställa kliniska studier för att kunna värdera ColdZymes kliniska effekt på en vanlig förkylnings tidsförlopp.
Metod: Litteratusökning utfördes i databaserna PubMed, Cochrane, Medline och Google Scholar med en kvantitativ ansats där valda studier kvalitetsgranskades med CONSORT frågeformulär. Faktorer gällande intern- och extern validitet analyserades för att kunna bedöma studiernas bevisvärde.
Resultat: Fem studier inkluderades med varierande design där två studier bedömdes ha låg kvalité och tre studier måttlig kvalité enligt CONSORT. Bevisvärdet ansågs vara lågt för samtliga studier förutom en randomiserad kontrollerad studie med högt bevisvärde. Datan sammanfattades i tabeller och text och visade en bevisad klinisk effekt av ColdZyme då en vanlig förkylnings tidsförlopp minskade med varierande antal dagar.
Slutsats: Studierna visade på ett kortare förkylningsförlopp vid användning av ColdZyme. Eftersom det endast förekom en randomiserad, kontrollerad studie och ett begränsat antal studier med bristande kvalité och bevisvärde är slutsatsen kring en bevisad klinisk effekt inte trovärdig.

Nyckelord: ColdZyme, ColdZyme Munspray, vanlig förkylning

COLDZYME MOUTH SPRAY

A LITERATURE REVIEW OF THE CLINICAL EFFECTS ON A COMMON COLD

AMANDA VOIGT

Voigt, A. ColdZyme Mouth Spray. A literature review of the clinical effects on a common cold. *Degree project 15 högskolepoäng.* Malmö University: Faculty of Health and Society, Department of Biomedical laboratory science, 2019.

Background: ColdZyme is a medical device and is the product that is mainly recommended for a cold at a pharmacy. ColdZyme prevents or shortens a cold with the help the cod trypsin Penzyme to form a protective barrier in the throat so that viruses cannot attach and spread further.
Aim: To compile clinical studies to evaluate ColdZyme's clinical effect on a common cold's time course.
Methods: Literature search was performed in the databases PubMed, Cochrane, Medline and Google Scholar with a quantitative approach where selected studies were reviewed with CONSORT questionnaire. Factors regarding internal- and external validity were analyzed in order to be able to assess the evidence value of the studies.
Findings: Five studies were included with varying designs where two studies were considered to have low quality and three studies moderate quality according to CONSORT. The evidence value was considered low for all studies except for a randomized controlled trial with high evidence value. The data was summarized in tables and text and showed a proven clinical effect of ColdZyme. A common cold time course decreased with varying number of days when using ColdZyme.
Conclusion: The studies resulted in fewer cold days when using ColdZyme. Since there was only one randomized, controlled study and a limited number of studies with poor quality and evidence value, the conclusion about a proven clinical effect is not reliable.

Keywords: ColdZyme, ColdZyme Mouth Spray, common cold

INNEHÅLLSFÖRTECKNING

BAKGRUND 5
ColdZyme 5
Förkylning 6
Antivirala läkemedel 6
Tidigare forskning 7
Livskvalité 7
Impact factor 7
FRÅGESTÄLLNING 7
SYFTE 8
MÅL 8
METOD 8
Litteratursökning 8
Inklusions- och exklusionskriterier 10
Kvalitetsgranskning 10
Sammanställning & Värdering 10
Impact factor 11
Etiska överväganden 12
RESULTAT 12
Beskrivning av studierna 13
Impact factor för studierna 16
Sammanställning av resultat & kvalitet 16
DISKUSSION 17
Metoddiskussion 17
Resultatdiskussion 19
Studiens betydelse & Framtida forskning 20
SLUTSATS 21
REFERENSER 22
BILAGA 1 24
BILAGA 2 27

BAKGRUND

ColdZyme

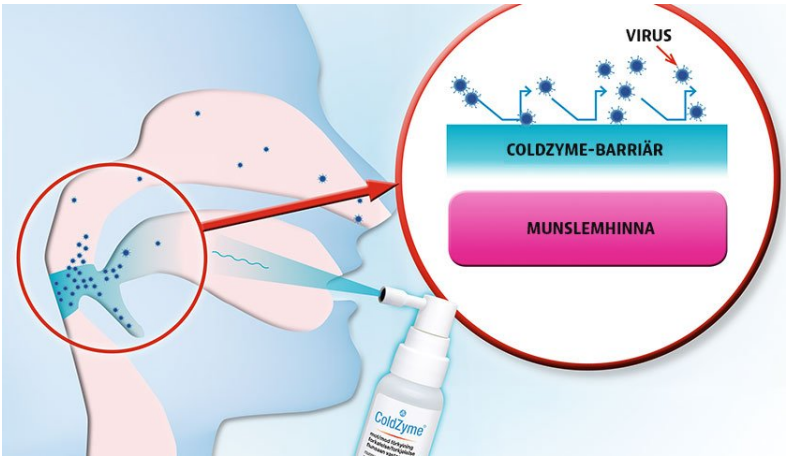
ColdZyme Munspray är en medicinteknisk produkt som har utvecklats av företaget Enzymatica AB. Upptäckten som tillslut skulle leda till ColdZyme påbörjades redan på Island under 1970-talet då händerna hos de som rensade all torsk var förvånansvärt opåverkade av det tuffa jobbet. Förklaringen till detta visade sig vara ett enzym i torsken som enligt Enzymatica AB blir "superaktivt" vid kontakt med hud och slemhinnor. Ett patent utvecklades för enzymet och år 2007 grundades Enzymatica och kort därefter skapades ett avtal med Zymetech, ett isländskt företag. Under 2015 släppdes de första produkterna som var ett munspray, tuggummi samt ett läppbalsam som klassificerades som kosmetika- och hygienprodukter som inte såldes på apotek utan i vanliga hälsobutiker. Det var inte förens 2012 som munsprayen och tuggummit registrerades som medicintekniska produkter. Produkterna började att säljas på apotek 2013 och efter detta började försäljningen att öka drastiskt då ColdZyme började att säljas i andra länder. 2014 så var ColdZyme den mest sålda förkylningsprodukt på svenska apotek under hösten. För två år sedan, 2016 så fick Enzymatica ensamrätt för enzymet internationellt vid en förvärvning av det isländska företaget Zymetech. Det första distributionsavtalet utanför EU tecknades med Nya Zeeland och vidare även med Cypern och Grekland [1]. Enzymaticas affärsidé är att "utveckla medicintekniska produkter, baserade på barriärteknologi och marina enzymer för egenvård.[2]"

ColdZyme är en CE-märkt, klass I medicinteknisk produkt och behöver därför inte ha lika mycket klinisk dokumentation som läkemedel [3]. ColdZyme munspray kan användas av vuxna och barn från 4 år genom att man öppnar munnen och riktar munstycket mot svalget och sprayar 2 puffar som räknas som 1 dos. Detta kan sedan upprepas varannan timme upp till 6 gånger dagligen. En förpackning som ska räcka för tre förkylningar kostar runt 200 kronor på apotek [4].

ColdZyme munspray innehåller glycerol, vatten, torsktrypsin, etanom (<1%), kalciumklorid, trometamol och mentol. Lösningen är fri från konserveringsmedel och socker. Nyckelkomponenterna är glycerol och torsktrypsinet Penzyme. Glycerol är en sockeralkohol som finns naturligt i våra celler [4][5].

Enzymatica hävdar att ColdZyme Munspray verkar genom att glycerol och enzymet Penzyme från djuphavstorsk i svalget bildar en skyddande barriär på slemhinnan. Under en presentation från 2018 presenterade VD för Enzymatica verkningsmekanismen för ColdZyme där han förklarar att enzymet från djuphavstorsken klipper av ytproteinet på viruset så att detta inte kan fästa och spridas vidare och därmed inte leda till en förkylning [6]. ColdZyme sägs inaktiverar majoriteten av de virus som orsakar förkylning, men inte alla. Munsprayen beskrivs därför kunna användas i förebyggande syfte för att minska risken för att drabbas av en förkylning eller genom att förkorta sjukdomsperioden ifall sprayen börjar användas tidigt vid en infektion. Coldzyme verkar mot själva orsaken till förkylningen och inte symptomen. Vid användning i förebyggande syfte ska ColdZyme dock endast användas i maximalt 30 dagar i följd då det inte finns någon klinisk dokumentation vid långvarig användning [4] .

En marknadsundersökningen genomfördes genom en “Mystery Shopping” under 2017 av GFK som är ett marknadsundersökningsinstitut. Totalt besöktes 93 apotek i Stockholm, Malmö och Göteborg för att ta reda på vilka produkter som främst rekommenderas vid en förkylning. Coldzyme var den produkt som främst rekommenderades för att förebygga eller lindra symtom vid en förkylning [7].



Figur 1 - verkningsmekanism för ColdZyme [4].

Förkylning

Virus som orsakar en förkylning är små infektionsagenter som inte kan överleva utanför en värdcell. Virus utanför en värdcell består av en nukleinsyra (RNA eller DNA) omgivet av ett proteinhölje som kallas en kapsid. Vissa har ytterligare ett lipoproteinhölje samt enzymer som initierar replikation i en värdcell.

Virus kan infektera alla levande organismer och är den vanligaste orsaken till sjukdomar hos människor. För att kunna föröka sig penetrerar viruset värdcellen och tar över de metaboliska processerna för att kunna replikeras. Via ett polypetidbindningssäte på höljet eller på kapsiden kan viruset binda till receptorer på värdcellen och tas in genom receptormedierad endocytos. När viruset tas in i värdcellen tas höljet på viruset bort av värdcellens enzymer [8].

Förkylning är en av de infektionssjukdomar som flest personer drabbas av. Totalt finns ca 400 olika sorters förkylningsvirus, många tillhör gruppen rhinovirus men även coronavirus, parainfluensavirus och adenovirus. Eftersom virus kan ändra på sina yttre egenskaper kan immunförsvar skapat vid en infektion därför inte alltid fungerar vid en efterföljande infektion [9].

Antivirala läkemedel

Virus tar över många av de metaboliska processerna i en värdcell som resulterar i svårigheter att utveckla läkemedel för just patogenen. Angreppspunkten för antivirala läkemedel varierar och vad som kan blockeras under virusets livscykeln är:

- Syntes av nukleinsyror
- Proteinbildningen
- Frisättning av nybildade viruspartiklar

- Bindning till cellreceptorer
- Avklädning av virus
- Fusionen
- Uppbyggnad av virioner

Utöver läkemedlena som påverkar livscykeln finns det även antivirala läkemedel som förstärker eller modifierar värdens immunförsvar. Den främst använda gruppen av antivirala substanser är nukleosidanaloger som förhindrar nukleinsyrasyntesen [8].

Tidigare forskning

Enzymatica presenterar en begränsad mängd studier, bland annat en in-vitro studie utförd i laboratoriet Microbac där miljön i en människas mun och svalg efterliknas. ColdZyme testades att användas på 4 vanliga förkylningsvirus (Rhinovirus, Influensavirus, Respiratory Syncytial virus, Adenovirus) där virusmängden för samtliga virus inaktiverades i olika grad vid inkubering med ColdZyme [10].

Livskvalité

Livskvalité är ett begrepp som ofta används i kliniska studier för att jämföra olika metoder för att bota sjukdomar. Begreppet är komplicerat men definieras enligt World Health Organization som “an individual's perception of their position in life in the context of the culture and value systems in which they live and in relation to their goals, expectations, standards and concerns.” Livskvalité är något som bedöms subjektiv och kan påverkas av den fysiska- och psykiska hälsan, sociala relationer, ekonomi, boende och utbildning [11][12].

För att kunna mäta livskvalitet har ett antal formulär skapats. Det vanligaste allmänna formuläret är SF-36 som används i ett flertal kliniska studier för att kunna jämföra olika patientgrupper [11].

Impact factor

Impact factor är ett begrepp som beräknas genom att lägga ihop alla citeringar för alla artiklar under de två senaste åren dividerat med antalet artiklar som kunde citeras under samma tid. Tidskrifter med högre impact factor anses ofta vara “viktigare” än tidskrifter med en lägre impact factor [13]. “Nature”, en välkänd tidskrift hade en impact factor på 41.557 år 2017 och kan därför ge en fingervsining om vad som anses högt [14]

FRÅGESTÄLLNING

ColdZyme har under en kort tid blivit stor på marknaden och är en av de produkterna som främst rekommenderas i samband med förkylning [7]. Ingen

systematisk sammanställning av den kliniska effekten för ColdZyme existerar och därför kan denna litteraturstudie fylla den kunskapslucka som existerar för att kunna besvara följande frågeställning:

- Stämmer den produktinformation Enzymatica presenterar kring den kliniska effekten av ColdZyme på en vanlig förkylning?

SYFTE

Syftet med projektrapporten är att att sammanställa studier som finns för ColdZyme för att kunna värdera den kliniska effekten när det gäller påverkan på en förkylnings tidsförlopp.

MÅL

1. Identifiera studier
2. Kvalitetsgranska studier
3. Sammanställa- och värdera studier

METOD

Studien är en systematisk litteraturstudie utarbetad efter en modell som presenteras i Forsberg och Wengströms (2008) *Att göra systematiska litteraturstudier* [15]. För att besvara studiens syfte inkluderar metoden en litteratursökning i databaser för att vidare kunna välja ut och granska befintliga studier utifrån bestämda kriterier. I Bilaga 1 finns en tabell med svar till respektive fråga i CONSORT. Bilaga 2 presenterar samtliga faktorer som granskats för bedömning av studiernas bevisvärde.

Litteratursökning

Litteratursökningen påbörjades med att undersöka vad Enzymatica presenterar för underlag på deras hemsida. 6 studier presenterades där 4 studier var tillgängliga i fulltext samt testade på människor och inkluderades därför för att vidare kunna granska kvalitén av dessa.

En sökning gjordes i Pubmed 2019-04-05 (tabell 1) med sökorden “Coldzyme OR Virusprotect” och slutligen “Coldzyme OR Virusprotect AND Common Cold [Mesh] OR Respiratory Tract Infections [MeSH]” utan några begränsningar.

Sökningarna gav 2 likadana träffar. 1 studie exkluderas då full-text inte var tillgänglig och irrelevant för frågeställningen baserat på titel och abstract. Den andra studien var en dubblett av en fallstudie som redan var publicerad på Enzymaticas hemsida. Motsvarande sökning genomfördes fast utan MeSH-termer begränsat till “clinical trials”, “humans” och “free full text”. Sökningen gav 18 träffar som inte resulterade i ytterligare studier relevanta för studien.

Tabell 1 - Databassökning i PubMed

Databas: PubMed Datum: 19-04-05	Sökord	Övriga inklusions/exklusionskriterier	Antal träffar	Inkluderande artiklar:
#1	Coldzyme OR Virusprotect	Filter: Inga	2	0
#2	# 1 AND common cold [Mesh] OR "Respiratory Tract Infections"[Mesh]	Filter: Inga	2	0
#3	# 1 AND common cold OR "Respiratory Tract Infections	Filter: Humans, Clinical trials, Free full text	18	0

En sökning genomfördes på Cochrane 2019-04-05 med en likvärdig sökning som i PubMed. Sökningarna gav totalt 4 likadana “trials” som träffar där samtliga studier antingen inte hade genomförts eller håller på att genomföras och fick därför exkluderas.

Ytterligare en sökning gjordes i Medline 2019-04-05 med samma sökord som i PubMed och Cochrane och gav 2 likadana träffar som i Pubmed och exkluderades därför.

En kompletterande sökning genomfördes i Google Scholar 2019-04-05 (tabell 2). Sökorden “Coldzyme” gav 57 träffar och sökorden “coldzyme common cold” gav 64 träffar som valdes att granskas utifrån titel och abstract. Samtliga sökningar hade inga begränsningar och endast 8 studier berörde frågeställningen. 6 studier var dubbletter från Enzymaticas publicering och därav inkluderades endast 2 studier för vidare granskning av kvalitén.

Tabell 2 - Databassökning i Google Scholar

Databas: Google Scholar Datum: 19-04-05	Sökord	Övriga inklusions/exklusionskriterier	Antal träffar	Inkluderande artiklar:
#1	Coldzyme	Filter: Inga	57	--
#2	#1 common cold	Filter: Inga	64	2

Inklusions- och exklusionskriterier

Exklusionskriterier i denna projektrapport var få på grund av det begränsat antal studier som existerar gällande Coldzyme och dess effekt. En inklusionskriterie var att studien ska vara utförd på människor. Ålder, ursprung och andra urval begränsade inte inkluderandet av studier. En studie exkluderades vid litteratursökningen på Enzymaticas hemsida då denna studie var en in-vitro studie. Ytterligare en fallstudie exkluderas vid läsning av artiklar i fulltext eftersom denna inte ansågs relevant för litteraturstudiens undersökning. Studiedesign eller kvalité av resterande artiklar påverkade inte inkluderingen på grund av att granskningen skulle omfatta alla existerande artiklar.

Kvalitetsgranskning av artiklar

För att kunna granska kvalitén av studierna användes checklistan CONSORT-statements (2010), ett internationellt underlag utvecklat av specialister för att kunna bedöma kvalitén av studier. Checklistan är indelad i 6 olika sektioner med 25 tillhörande frågor [16]. Artiklarna lästes igenom av författaren och värderades tillsammans med mallen för checklistan [10]. Eftersom det inte existerar någon algoritm för kvalitetspoäng så delades studierna upp i fyra olika kategorier som kan ses i tabell 3 enligt "mycket låg kvalité", "låg kvalité", "måttlig kvalité" eller "hög kvalité" efter att ha tittat på andra litteraturstudier och efter diskussion med klasskamrater. Indelningen baserades på studiernas respektive poäng. Ifall en fråga ger ett "ja" ger det 1 poäng och ifall det inte går att hitta i artikeln och ger ett "nej" implicerar det 0 poäng. Som mest kan en artikel få 25 poäng med möjlighet till extrapoäng.

Tabell 3 - Bedömning av kvalitet via CONSORT 2010

Antal poäng på CONSORT	Kvalitet
0-6	Mycket låg
7-12	Låg
13-18	Måttlig
19-25	Hög

Sammanställning & Värdering

Studiernas innehåll granskades genom att de lästes igenom ett flertal gånger av författaren själv. Innehåll som hade betydelse för att besvara studiens syftet antecknades i ett separat dokument. Studien har i huvudsak en kvantitativ ansats där objektivitet, numerisk data och statistiska metoder används för att redovisa resultatet. Studiernas p-värde, resultat för tiden av förkylningsförloppet och faktorer som påverkar evidensstyrkan användes för en vidare jämförelse. En tabell skapas av författaren för granskning av ett flertal faktorer gällande intern validitet och extern validitet som påverkar studiernas bevisvärde (se bilaga 2) [17]. Studierna kan få lågt, måttligt eller högt bevisvärde. Ifall studien uppfyller en faktor bra ger det 1 poäng. Totalt kan 7 poäng ges, ju högre poäng desto högre bevisvärde. Tabell 6 har utvecklats med inspiration från GRADE, ett internationellt system som används för att bedöma styrkan av inkluderande studier

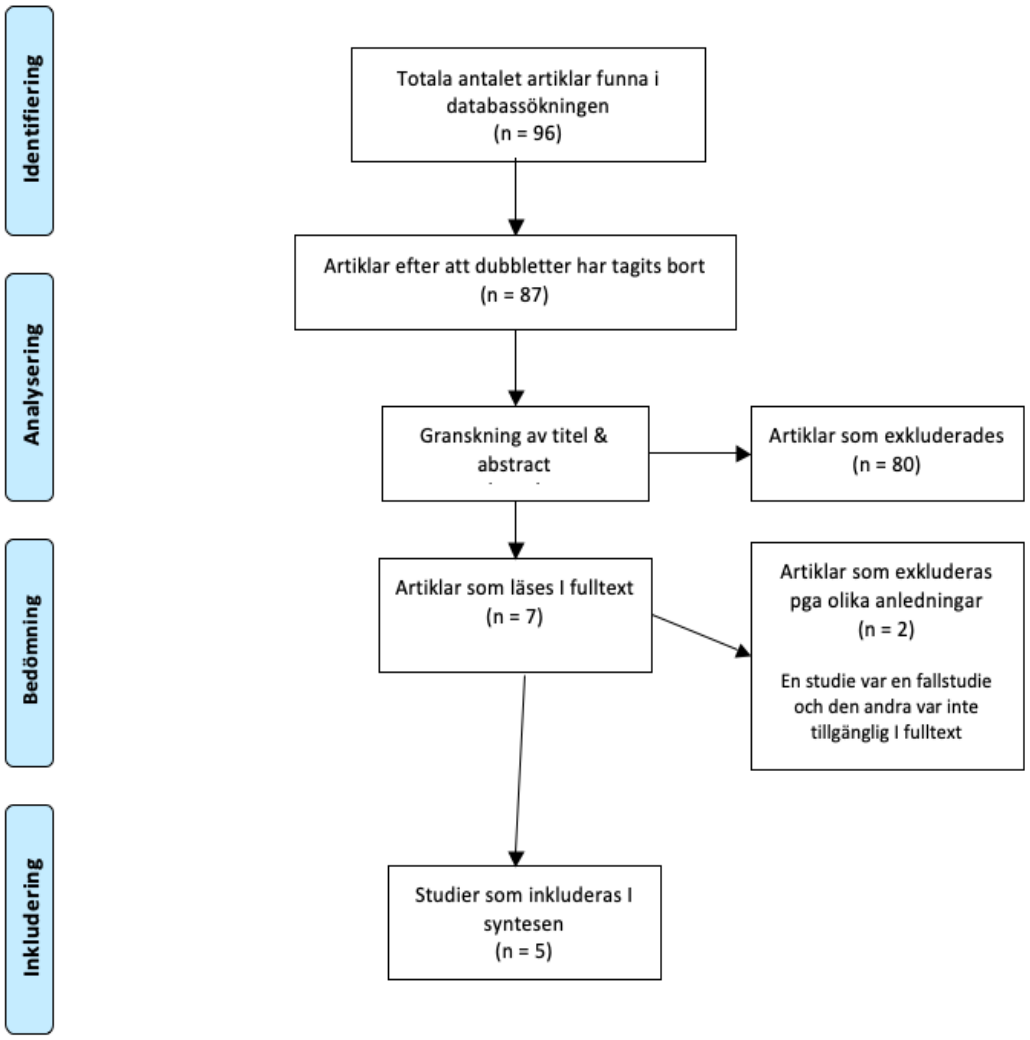
[18]. Tillsammans med CONSORT grundades studieresultatets betydelse. Enkäter kring livskvalité och upplevelsen av en vanlig förkylning påträffas i enstaka studier och anses inte vara av betydelse att presentera och jämföra.

Tabell 4 - Bedömning av bevisvärdet

Antal poäng	Bevisvärde
1-2	Lågt
3-4	Måttligt
5-7	Högt

Impact factor

En sökning gjordes i databasen InCites Journal Citation Reports för att få fram impact factorn för tidskriften *Open Journal of Respiratory Diseases* där samtliga inkluderade artiklar är publicerade. Sökningen gav inga resultat därför att denna tidskrift inte omfattas av databasen. Istället användes hemsidan Scientific Research Publishing där tidskriften finns publicerad.



Figur 2: Flödesschema över urvalsprocessen. Modifierad version av flödesdiagram av Moher et al. [19]

Etiska överväganden

Forskning som utförs på människor, levande biologiskt material eller berör behandling av personuppgifter kräver ett godkännande av en etikprövningsmyndigheten för att kunna säkerställa en hög kvalité på studierna samt för att fungera som ett skydd för deltagarna. Eftersom detta är en litteraturstudie behövdes inte studien etikprövas. [20].

RESULTAT

Resultatedelen beskriver de 5 inkluderande studierna med varierande studiedesign, kvalité och bevisvärde. Studiernas resultat, bedömda kvalité och bevisvärde sammanfattas kort i en tabell.

Beskrivning av studierna

Studie 1 [21]

Studien är en randomiserad dubbelblind, placebokontrollerad pilotstudie med friska frivilliga som infekterades med Rhinovirus 16 i näsan. Deltagarna randomiserades 1:1 för att använda antingen Coldzyme eller placebo. 6 doser av ColdZyme skulle användas förebyggande dagen innan viruset administrerades och därefter 6 doser dagligen utspritt under de vakna timmarna i 10 dagar. Totalt deltog 46 personer i åldrarna 20-46 år där 23 deltog i interventionsgruppen och 23 i placebogruppen. Syftet med studien var att studera effekten av ColdZyme på Rhinovirus-replikationen på slemhinnan i svalget jämfört med placebo samt vanliga förkylningssymptomen in-vivo. Effekten av interventionen mättes genom att mäta den totala virusmängden, arean under kurvan (AUC) i prover från svalget med hjälp av RT-qPCR. Det andra effektmåttet var att studera antalet dagar med förkylningssymptom som bedömdes enligt försökspersonerna i en dagbok genom en 5 graderad Jackson-skala. Antalet dagar med förkylningssymptom kunde då utvärderas.

Rhinovirus 16 kunde endast detekteras hos 35 av deltagarna. Ett two-sided test med en signifikansnivå på 5 % och Exact Wilcoxon Rank Sum Test användes för att testa hypotesen. Den totala virusmängden för dagarna 3-10 mättes och den totala virusmängden i svalget vid användning av ColdZyme gav en median på 3.87 log kopior/mL jämfört med placebogruppen med 11.8 log kopior/mL. p=0.023.

Antalet förkylningsdagar i gruppen som behandlades med ColdZyme blev en median på 3.0 dagar i jämfört med placebogruppen där medianen var 6.5 dagar. p=0.014.

Studien stöttades av Enzymatica.

Studie 2 [22]

Studien är en open-label, prospektiv, observationsstudie med retrospektiv kontroll som pågick under 6 månader. 15 vuxna förskollärare på en skola deltog där föregående års rapporterade sjukdagar relaterade till vanliga förkylningar användes för att kunna påvisa effekten av ColdZyme. Alla deltagare skulle använda ColdZyme enligt instruktionerna. I förebyggande syfte skulle en dos användas varannan timme när de trodde att de hade exponerats för förkylningsviruset. För att förkorta sjukdomsperioden rekommenderades att ta en dos varannan timme så snabbt som möjligt när förkylningssymtom uppstår och därmed fortsätta tills symtomen försvinner. För att analysera sjukskrivningsdatan användes ett paired, one-tailed Student's t test med en signifikansnivå på 5%. Alla 15 deltagare slutförde studien och alla förkylningsrelaterade sjukdagar minskade från ett medelvärde på 7.4 dagar till 4.1 dagar vid användandet av ColdZyme. p=0.04.

Studien sponsrades av Enzymatica.

Studie 3 [23]

Studien är en open-label, prospektiv, observationsstudie med retrospektiv egenkontroll hos äldreboendepersonal som deltog under perioden november till mars i Eksjö i Sverige. Studien inkluderade personal från tre olika äldreboenden där föregående års rapporterade sjukdagar från arbetsgivarens databas användes för att kunna bevisa effekten av ColdZyme. Personal med mer än 29 sjukskrivna dagar under kontrollperioden eller där antalet sjukdagar inte kunde hittas i databasen exkluderades från studien. 76 personer genomförde studien, 97% var kvinnor och majoriteten var i åldrarna 36-65 år. Deltagarna uppmanades att använda ColdZyme enligt instruktionerna och att besvara ett elektroniskt formulär om livskvalitén och om användningen av ColdZyme två gånger under studiens gång. Endast 49% svarade och enkäten visade att 76% av deltagarna använde ColdZyme förebyggande och att 63% av de som fick en vanlig förkylning upplevde den som mildare. Ett paired, two-tailed Student's test med en signifikansnivå på 5% användes för att analysera datan för antalet sjukskrivningsdagar. Det totala antalet sjukskrivna dagar för all personal minskade från 392 dagar till 279 dagar vid användning av ColdZyme. p=0.054. Medelvärdet av antalet dagar per person minskade från 5.2 till 3.7 dagar.

Studie 4 [24]

Studien är en open-label, prospektiv, observationsstudie med en retrospektiv kontroll av antalet sjukdagar från föregående period hos elitatleter i Sverige. Syftet med studien var att utvärdera ifall ColdZyme kunde minska antalet missade träningar och tävlingar för elitatleter. Undersökningen varade mellan augusti-mars i Sverige från 2009-2014. Deltagarna inkluderade ett skidskyttelag med 11 deltagare som använde ColdZyme under januari-mars 2012, ett ishockeylag med 29 deltagare som använde ColdZyme under augusti 2010-mars 2011 samt från augusti-december 2011 och slutligen ett handbollslag med 20 deltagare som använde ColdZyme från september 2013- februari 2014. ColdZyme skulle användas enligt instruktionerna, antingen förebyggande eller vid förkylningssymptom. Deltagarna i skidskyttelaget och handbollslaget fick även besvara ett frågeformulär efter studieperioden med frågor kring livskvalité.

Skidskyttelaget fick besvara följande två frågor frågor "1. How did you experience your quality of life when you used ColdZyme compared to previous seasons (Much better, Better, Same, Worse, Much Worse)?"; "2. If you had a cold how did you experience the cold(s) in this study compared with previous colds (Much milder, Milder, Same, Worse, Much worse)?". Deltagarna som upplevde en förkylning i handbollslaget fick besvara frågorna "1.If you had a cold how did you experience the cold(s) in this study compared with previous colds (Much milder, Milder, Same, A little milder, Same, A bit worse, Worse, Much worse)?"; "2. How did the cold affect your ability to work, perform at peak levels, sleep, live your ordinary life (Not at all, Very little, Little, Some, A lot)?". Inga frågeformulär gavs till ishockeylaget.

Alla deltagare i skidskyttelaget besvarade enkäten. På fråga 2 rapporterade 9 av 11 atleter att förkylningen upplevdes som "milder" eller "much milder". Fråga 1 gav 9 av 11 atleter svaret "better" eller "much better" gällande livskvalitén.

8 deltagare i handbollslaget upplevde en förkylning och besvarade enkäten. På fråga 1 rapporterade 6 atleter att förkylningen upplevdes mildare och 2 atleter rapporterade att förkylningen var likadan som vid utan användning av ColdZyme. På fråga 2 besvarade 6 atleter att förkylningen hade "Little" eller "Very little" påverkan på jobbet, träning exempelvis och 2 rapporterade "Some impact".

Beräkningarna av de genomsnittliga sjukdagarna i skidskyttelaget genomfördes med ett paired, two-tailed Student's t test med en signifikansnivå på 5% och i ishockeylaget med ett unpaired, two tailed Student's t test med en signifikansnivå på 5%.
För skidskyttelaget minskade antalet genomsnittliga sjukdagar per månad från 7.0 till 3.5 dagar, p=0.04. För ishockeylaget minskade antalet genomsnittliga sjukdagar per månad från 45 dagar (0.17 dagar för varje atlet och månad) till 20 dagar (0.057 dagar för varje atlet och månad), p=0.02. Resultatet för handbollslaget blev ett genomsnitt på 0.12 sjukdagar per månad vid användning av ColdZyme men ingen jämförelse med tidigare säsong genomfördes.

Studie 5 [25]

Studien är en utvärdering om användarupplevelsen av ColdZyme på 13 atleter som tränar på professionell- eller amatörnivå. Atleterna bjöds in till studien via mejl där de valdes utifrån deras intresse för produkten, inga andra urvalskriterier eller "power calculations" förekom. Beräkningar av medelvärde, konfidensintervall, frekvenser och standardavvikelser gjordes med hjälp av Excel 2016.

Utvärderingen pågick under perioden april-juni 2017. Deltagarna fick ett elektroniskt frågeformulär veckovis i 3 månader där de rapporterade antalet upplevda förkylningar föregående vecka samt betygsatte svårighetsgraden av förkylningen med hjälp av en Jackson-skala och en "visual-analogue scale (VAS) graderad från 0 (mildaste möjliga förkylning) till 100 (värsta möjliga förkylning). Varje deltagare fick ett ID-nummer innan studien och datan sparades.
Eftersom varje förkylning rapporterades retrospektivt istället för dagligen med en Jackson-skala kunde endast ett ungefärligt värde anges. Ifall en förkylning varade i mer än 3 dagar föregående vecka så fick rapporterade dagar nästkommande vecka beräknas att tillhöra samma förkylning.

Svarsfrekvensen var över 77% under utvärderingsperioden. I genomsnitt användes totalt 2.1 (95% CI ±0.5) doser av ColdZyme per dag i förebyggande syfte när en förkylning inte förekom, och 4.4 (95% ±0.9) doser per dag av ColdZyme vid en förkylning.

Under 3 månader rapporterades 15 förkylningar där 5 av 13 deltagare inte rapporterade några förkylningar. Den genomsnittliga längden av en förkylning var 7.4 (95% CI ±4.8) dagar. Svårighetsgraden på förkylning var i genomsnitt 31.2 på en "visual-analogue scale". Deltagarna som rapporterade en förkylning fick betygsätta allvarlighetsgraden för varje symptom under dagarna med en förkylning som frånvarande (0), mild (1), måttlig (2) eller allvarlig (3). Den slutgiltliga poängen beräknades sedan genom att addera alla poäng. Den genomsnittliga Jackson poängen blev 6.9 (95% ±2.8).

Deltagarna som upplevde en förkylning fick besvara frågan "How did you feel that ColdZyme worked last week?", 43% av förkylningarna upplevdes som både

mildare och kortare än vanligt, 24% rapporterades som kortare, 14% rapporterades som mildare och 19% rapporterades som "don't know".

Deltagarna som inte upplevde en förkylning fick svara på frågan "Do you feel that ColdZyme prevented you från catching a cold last week?". 22% av deltagarna svarade "yes", 23% svarade "possibly", 24% svarade "maybe", 22% svarade antingen "no" eller "most likely not" och 9% svarade "don't know".

Impact factor för studierna

Tidskriften har ett Google-based Impact Factor som är 0.35 [26]. Värdet är lågt och eftersom det är samma tidskrift för samtliga studie går det inte att jämföra studierna med varandra.

Sammanställning av resultat & kvalitet

Tabell 5 - Karakteristiska för studerade artiklar.

Studie, Författare, land, år	Titel	Design	Antal deltagare	Resultat	Kvalitet (enligt tabell 3)	Bevisvärde (enligt tabell 4)
Studie 1, Mats Clarsund, Marcus Fornbacke et al, Sverige, 2017 [21]	A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold	Randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie	46	Minskad virusmängd i svalget vid användning av ColdZyme. p=0.023 Minskat antal förkylningsdagar, 3.0 dagar istället för 6.5 dagar per person, p=0.014	Måttlig (17)	Högt (5)
Studie 2, Mats Clarsund, Sverige, 2017 [22]	Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff	open-label, prospektiv, observations studie med retrospektiv kontroll	15	Sjukskrivningsdagar relaterat till förkylning minskade från 7.4 dagar till 4.1 dagar per person, p=0.04	Måttlig (13)	Lågt (0)
Studie 3, Mats Clarsund et al, Sverige, 2016 [23]	Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel	open-label, prospektiv, observations studie med retrospektiv kontroll	76	Sjukskrivningsdagar relaterat till förkylning minskade från 392 dagar till 279 dagar för alla deltagare, p=0.054	Låg kvalité (12)	Lågt (0)

Studie 4, Mats Clarsund, Sverige, 2017 [24]	Evaluation of ColdZyme Mouth Spray for the Protection against Common Cold in Elite Athletes to Reduce Unwanted Absence from Training and Competition	open-label, prospektiv, observations studie med en retrospektiv kontroll	60	För skidskyttelaget minskade sjukdagarna från 7.0 dagar till 3.5 dagar, p=0.04. Mildare förkylning och förbättrad livskvalité. För ishockeylaget minskade sjukdagarna från 45 dagar till 20 dagar (0.17 respektive 0.06 dagar per atlet och månad), p=0.02. Mildare förkylning med liten påverkan på vardagslivet.	Låg kvalité (12)	Lågt (0)
Studie 5, Ulf Blom et al, Sverige, 2018 [25]	User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competetive Athletes	Elektronisk utvärdering	13	Genomsnittliga längden på en förkylning var 7.4 (95% CI 4.8) dagar. Svårighetsgraden var i genomsnitt 31.2 på en “visual-analogue scale”. Den genomsnittliga Jackson-poängen på symtomen blev 6.9 (95% 2.8). Majoriteten upplevde förkylningarna som mildare. Viss misstro bland deltagarna för produkten.	Måttlig (13)	Lågt (0)

DISKUSSION

I följande sektion kommer studiens metod, resultat, betydelse och framtida forskning att diskuteras. Styrkor och svagheter av metoddelen och analyserade studier kommer att lyftas för att kunna leda till en slutsats.

Metoddiskussion

Litteratursökning

Datainsamlingen påbörjades på Enzymaticas hemsida för att se vilka studier de själva presenterar för att bevisa effekten av ColdZyme. Enzymatica valde att presentera en fallrapport som exkluderas då den inte ansågs relevant för studiens syfte. Databaserna begränsades till PubMed, Medline, Cochrane och Google Scholar. Litteratursökningen i Cochrane visade att det inte fanns några systematiska sammanställning för ColdZyme och därefter fortsatte litteratursökningen. Sökningen i PubMed, Medline och Cochrane gav få träffar och därför användes även databasen Google Scholar för att samla så mycket material som möjligt. Google Scholar gav varierande resultat där mycket var irrelevant för studien. Fler databaser hade kunnat användas för att minimera risken att missa vetenskapligt underlag.

Sökstrategin påbörjades med att kombinera ord i fritext med synonymer och MeSH-termer för att kunna hitta artiklar relevanta till frågeställningen. Styrkan var att sökorden valdes med eftertanke för att kunna få en så relevant sökning som möjligt. Ytterligare styrkor är att databassökningen utfördes systematiskt enligt en modell presenterad av Forsberg och Wengström (2008) [15] och att urvalet presenteras tydligt i figurer och tabeller.
Användningen av fler sökord och synonymer; “penzyme”, “enzymes” eller “controlled studies” hade även kunnat användas. Men efter vidare eftertanke misstänks inte att en annan litteratursökning hade resulterat i fler studier av hög kvalité som hade kunnat bidra till studiens syfte eftersom en bred sökning användes i Google Scholar och endast resulterade i 2 studier av måttlig-låg kvalité.

Inklusions- och exklusionskriterier
Inklusions- och exklusionskriterierna var få för att kunna få fram så många studier som möjligt. Det antogs att det inte skulle finnas många kliniska studier tillgängliga eftersom produkten är relativt ny på marknaden och valde därför att sänka kraven för att kunna ha tillräckligt många studier inkluderade. De begränsade inklusions- och exklusionskriterierna medför en stor variation hos studierna som undersöker effekten av ColdZyme med varierande kvalitet, antal deltagare, metoder och urval som därför valdes att analyseras mer ingående.

Kvalitetsgranskning
Mallen CONSORT- statements (2010) användes för att noggrant granska kvalitén av samtliga studier vilket ökar tillförlitligheten. Eftersom CONSORT främst används till randomiserade kontrollerade studier kan användning av mallen till studierna som beskrevs som observationstudier vara en nackdel. Däremot ansågs ändå detta vara det bästa alternativet eftersom studierna är prospektiva observationsstudier med retrospektiv kontroll. Studierna är inte kontrollerade kohortstudier eller fall-kontrollstudier och efter överläggning med handledare ansågs CONSORT som det bästa alternativet. En brist i kvalitetsgranskningen är att den genomfördes av författaren själv, ifall ytterligare en person hade kvalitetsgranskat studierna hade tillförlitligheten till bedömningen stärkts.

Sammanställning & Värdering
Efter noggrann granskning av studierna upptäcktes ett flertal brister, och för att slutligen kunna bedöma studiernas resultat krävdes ett system för att värdera studiernas bevisvärde. GRADE övervägdes att användas men eftersom detta system upplevdes som tidskrävande, komplicerat och inte relevant för en

medicinteknisk produkt utformades ett eget system som tydligt presenteras i en tabell för att slutligen kunna värdera studiernas bevisvärde.

Resultatdiskussion

Tiden för en förkylning

Huvudresultatet kopplat till en förkylnings tidsförlopp kan ses i respektive studie. Alla studier visade på att ColdZyme förkortade antalet sjukdagar kopplat till en förkylning med statistisk signifikans förutom studie 3 [23] där det totala antalet sjukskrivna dagar för äldreboendepersonalen minskade från 392 dagar till 279 dagar vid användning av ColdZyme, p= 0.054. Resultatet är inte statistiskt signifikant och förstärker därmed inte effekten av produkten. Studie 1 [21] resulterade utöver ett färre antal förkylningsdagar även i en minskad virusmängd i svalget i samband med användning av ColdZyme. Studierna varierar i kvalité där 4 utav 5 studier fick låg kvalité. Studie 1 [21] fick högst kvalité (måttlig) och blir därför den studie som visar den mest trovärdiga kliniska effekten av ColdZyme trots brister i bevisvärdet.

Intern validitet

När det gäller hur pass väl studierna överensstämmer med verkligheten valdes 6 olika faktorer förknippat till intern validitet att analyseras för att kunna mäta tillförlitligheten av resultaten i studierna (se bilaga 2). 4 utav 5 studier är observationsstudier och fick ett lågt bevisvärde.

I samtliga studier fanns inga specifika urvalskriterier, förutom i studie 1 [21] där ett flertal kriterier förekom. Urvalet i övriga studier baserades främst på deltagarnas yrke, intresse för ColdZyme eller ifall information kring sjukskrivningsdagar relaterat till förkylning fanns. Ingen powerberäkning genomfördes för att bestämma deltagarantalet vilket enligt Forsberg och Wengströms (2008) krävs för att kunna påvisa ett statistiskt signifikant resultat. Observationsstudierna (studie 2-5 [22][23][24][25]) använde sig av en retrospektiv kontroll där varje deltagare utgjorde sin egna kontroll. Ingen kontrollgrupp eller randomisering förekom och alla deltagare skulle följa instruktionerna för Coldzyme. I studie 1 [21] randomiserades deltagarna slumpmässigt med lika många i interventionsgruppen som i placebogruppen. Fördelen är att egenskaper som är kända eller okända om deltagarna kommer att fördelas mer jämnt mellan grupperna och risken för systematiska fel (bias) minskar.
Fyra studier (studie 2-5 [22][23][24][25]) har en öppen, icke-blind design utan en jämförelsegrupp med placebo som har en stor påverkan på studiernas bevisvärde. Deltagarna vet att de använder ColdZyme och kan därför under studiens gång påverkas av faktorer som känslor, personliga värderingar och förväntningar hos observatören. För att inte kunna vinkla resultatet och få ett högre bevisvärde borde en dubbelblind design användas som i studie 1 [21], där både försökspersonerna och huvudprövaren inte känner till ifall behandlingen är aktiv eller en placebobehandling. Däremor är bristen i denna studie att placebosprayen som används endast beskrevs likna ColdZyme i smak men ingen ytterligare information om likheter utseendemässigt eller ifall dem skiljer sig på andra sätt beskrivs.
Vid bedömning av effekten användes i studie 4 [24] och 5 [25] begreppet livskvalité, ett begrepp som har en mycket större innebörd än några dagars kortare förkylning. Enzymatica presenterar att ColdZyme förebygger eller förkortar en

förkylning och därmed inte att den ska förbättra livskvalitén. Livskvalité bedömdes därför inte vara ett relevant mått för effekten av ColdZyme. I samma studier (studie 4 [24] och 5 [25]) utförs en elektronisk utvärdering där deltagarna får besvara frågor angående upplevelsen av förkylningen. Det är en subjektiv bedömning som förekommer i observationen som kan leda till en stor variation mellan deltagarna. Genom att samla in subjektiv data kan observatören, den som samlar all data omedvetet eller medvetet påverka insamlingen av information. Skalorna som används i studie 5 [25], Jackson skalan och VAS kring upplevelsen av förkylningen anses inte vara av betydelse för resultatet kopplat till tiden för en förkylnings tidsförlopp. ColdZyme ska enligt Enzymatica förebygga eller förkorta en förkylning och inte verka mot symptomen.
Samtliga studier är antingen sponsrade av Enzymatica eller så är forskaren anställd av Enzymatica. Eftersom forskarna inte är opartiska finns risken att de överskattar effekten av Coldzyme och presenterar de resultat de vill presentera. Resultaten presenterade blir mindre trovärdiga och bidrar till ett sämre bevisvärde.

Extern validitet

Graden av generaliserbarhet, ifall resultaten av studien kan generaliseras till andra situationer är ett problem som uppstår i samtliga studier. Att deltagarna består av atleter (studie 4 [24] & 5 [25]) bidrar till en sämre grad av generaliserbarhet. Detta urval överensstämmer inte med majoriteten av populationen i Sverige. Studiens resultat kan därmed inte appliceras på den övriga populationen som vanligtvis inte har en liknande livsstil och resultatet av studien blir svårare att bedöma. Liknande problem uppstår i studie 2 [22] och 3 [23] där urvalet är litet och endast består av äldreboendepersonal och förskollärare. Yrkesgrupperna utsätts möjligtvis för mer infektioner än den “vanliga” personen. I studie 1 [21] infekteras deltagarna med rhinovirus 16, ett förkylningsvirus av totalt ca 400 existerande. Resultatet visar effekten av ColdZyme på detta virus men virus förändrar ständigt sina yttre egenskaper och bevisar därmed inte effekten på övriga existerande förkylningsvirus. Deltagarna i denna studie fick 6 utspridda doser av ColdZyme förebyggande och sedan 6 doser utspritt under de vakna timmarna i 10 dagar. I resterande studier skulle deltagarna använda ColdZyme enligt instruktionerna. Nackdelen är att ifall ColdZyme används förebyggande eller behandlande inte presenteras tydligt i studierna 2-5. Exempelvis var det endast 49% av deltagarna i studie 3 [23] som besvarade enkäten om när eller hur ofta dem använde ColdZyme och i studie 2 [22] fördes inte någon dagbok överhuvudtaget om när förskolepersonalen använde ColdZyme, vilket ger ett mindre trovärdigt resultat. Studie 2-5 [22][23][24][25] försöker efterlikna en verklig situation i kontrast till studie 1 där deltagarna inokulerades med viruset. Studierna är intressanta men situationen blir konstlad då det mest naturliga skulle vara att börja använda ColdZyme när förkylningssymptomen uppkommer, hur sprayen hjälper då går inte att veta.

Studiens betydelse & Framtida forskning

Denna studie har undersökt den kliniska effekten av ColdZyme och har under studiens gång upptäckt att det endast finns ett fåtal studier genomförda med bristfällig kvalité och bevisvärde. Studien har lett till en fördjupad förståelse kring att det finns ytterligare information att inhämta inom området för ColdZyme. En steg i rätt riktning hade varit att utföra fler studier av hög kvalité oberoende av enzymatica för att kunna ge ett mer trovärdigt resultat av ColdZymes effekt och verkningsmekanism på en vanlig förkylning.

SLUTSATS

Sammanfattningsvis resulterar samtliga studier i ett färre antal förkylningsdagar vid användning av ColdZyme. Studie 1 som har en randomiserad och kontrollerad design med högst kvalité och bevisvärde bland studierna, är den studie som främst visar på en pålitlig bevisad klinisk effekt. Men eftersom det endast finns ett begränsat antal tillgängliga studier med bristande kvalité och bevisvärde är slutsatsen att en bevisad klinisk effekt inte kan påvisas utifrån studierna.

REFERENSER

1. Enzymatica, (2019) *Historik.* >https://www.enzymatica.se/sv/historik/< HTML (2019-04-02)
2. Enzymatica, (2019) *Vårt företag.* >https://www.enzymatica.se/sv/vart-foretag/< HTML (2019-04-02)
3. Läkemedelsverket, (2019) *Vägen till CE-märket.* >https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Foretag/Medicinteknik/Vagen-till-CE-market/ < HTML (2019-04-15)
4. Enzymatica, (2019) *Allt du behöver veta om ColdZyme.* >https://coldzyme.se/#allt-du-behover-veta-om-coldzyme< HTML (2019-04-02)
5. Livsmedelsverket, (2019) *E 422- Glycerol.* >https://www.livsmedelsverket.se/livsmedel-och-innehall/tillsatser-e-nummer/sok-e-nummer/e-422---glycerol< (2019-04-02)
6. Enzymatica, (2019) >https://www.youtube.com/watch?v=UPB79xnEfrs&t=994s< HTML (2019-04-02)
7. *GfK 2017 – Mystery Shopping & Attitudinal study at Swedish Pharmacies,* (2019) >https://forkylning.se/studie-visar-apoteken-rekommenderar-coldzyme/?utm_source=healthcare&utm_content=coldzyme_3824_puff_1 < HTML (2019-04-03)
8. Rang H.P, Ritter J.M, Flower R.J, Henderson G, (2016) Rang and Dale´s pharmacology. London, Churchill Livingstone
9. Folkhälsomyndigheten, (2019) *Sjukdomsinformation om förkylning.* >https://www.folkhalsomyndigheten.se/smittskydd-beredskap/smittsamma-sjukdomar/forkylning/< HTML (2019-05-14)
10. Stefansson B, (2017) *A medical device forming a protective barrier that deactivates four major common cold viruses.* >https://www.oatext.com/pdf/VRR-1-130.pdf< PDF (2019-04-05)
11. SBU, (2019) *Viktigt men svårt mäta livvalité.* >https://www.sbu.se/sv/publikationer/vetenskap-och-praxis/viktigt-men-svart-mata-livskvalitet/< HTML (2019-05-14)
12. World Health Organization, (2019) *WHOQOL: Measuring Quality of Life.* >https://www.who.int/healthinfo/survey/whoqol-qualityoflife/en/< HTML (2019-05-14)
13. Göteborgs universitet, (2019) *Impakt faktor.* >https://gul.gu.se/public/courseId/49672/lang-sv/publicPage.do?item=26028152&fbclid=IwAR1LbyYmzyoYRwdhMOL9TMaeFvqotBZFanaj21Ln3mScQj8p5q3zkDNpsOU< HTML (2019-05-14)
14. Incites Journal Citation Reports, (2019) *Journal Impact Factor Calculation.* >https://apps-clarivate-com.proxy.mau.se/jif/home/?journal=NATURE&editions=SCIE&year=2017&pssid=H6-3N1CCAw8rCTXqNYlfvmfHnxxlainhlFe4-18x2dR5pIKF2PHEbsoix2BefrHXeAx3Dx3DoFQ38uK3BrTyRIhUahjXMQx3Dx3D-qBgNuLRjcgZrPm66fhjx2Fmwx3Dx3D-h9tQNJ9Nv4eh45yLvkdX3gx3Dx3D< HTML (2019-05-28)
15. Forsberg C, Wengström Y, (2008) *Att göra systematiska litteraturstudier.* Stockholm. Natur och Kultur

16. Consort, (2019) *Consort 2010.* >http://www.consort-statement.org/consort-2010< HTML (2019-04-11)
17. Mälardalens högskola, (2019) *Validitet.* >https://www.mdh.se/student/stod-studier/examensarbete/omraden/metoddoktorn/metod/validitet-1.29071< HTML (2019-05-22)
18. SBU,(2019) *Evidensgradering.* >https://www.sbu.se/globalassets/ebm/metodbok/sbushandbok_kapitel10.pdf< PDF (2019-05-20)
19. Prisma, (2019) *Prisma 2009 Flow Diagram.* >http://prisma-statement.org/documents/PRISMA%202009%20flow%20diagram.pdf< PDF (2019-04-10)
20. Malmö Universitet, (2019) *Etikprövning.* >https://www.mah.se/fakulteter-och-omraden/Halsa-och-samhalle-startsida/Student-pa-HS/Etikprovning-/< HTML (2019-05-25)
21. Clarsund, M., Fornbacke, M., Uller, L., Johnston, S.L. and Emanuelsson, C.A. (2017) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Clinical Study on ColdZyme® Mouth Spray against Rhinovirus-Induced Common Cold. *Open Journal of Respiratory Diseases,* 7, 125-135.
22. Clarsund, M. (2017) Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Preschool Staff. *Open Journal of Respiratory Diseases,* 7, 136-140.
23. Clarsund, M. and Persson, C.B. (2017) Evaluation of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Elderly Care Personnel. *Open Journal of Respiratory Diseases*, 7, 12-17
24. Clarsund, M. (2017) Evaluation of ColdZyme Mouth Spray for the Protection against Common Cold in Elite Athletes to Reduce Unwanted Absence from Training and Competition. *Open Journal of Respiratory Diseases,* 7, 103-109.
25. Blom, U. and Nelson, I. (2018) User Experience of ColdZyme Mouth Spray against Common Cold in Competitive Athletes. *Open Journal of Respiratory Diseases*, 8, 13-20.
26. Scientific Research, (2019) *Open Journal of Respiratory Diseases.* >https://www.scirp.org/journal/JournalCitations.aspx?JournalID=824< HTML (2019-05-14)

BILAGA 1

CONSORT-statements (2010), svar till respektive fråga

	Studie 1	**Studie 2**	**Studie 3**	**Studie 4**	**Studie 5**
1a) Identification as a randomised trial in the title	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej
1b) Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
2a) Scientific background and explanation of rationale	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
2b) Specific objectives or hypotheses	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3a) Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
3b) Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	Nej	Nej	Ja	Nej	Nej
4a) Eligibility criteria for participants	Ja	Ja	Nej	Nej	Nej
4b) Settings and locations where the data were collected	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
5) The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	Ja	Ja	Ja	Nej	Nej
6a) Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	Ja	Nej	Nej	Ja	Ja
6b) Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
7a) How sample size was determined	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
7b) When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej

8a) Method used to generate the random allocation sequence	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
8b) Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
9) Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
10) Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
11a) If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
11b) If relevant, description of the similarity of intervention	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
12a) Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja
12b) Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
13a) For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	Ja	Ja	Nej	Ja	Ja
13b) For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	Ja	Nej	Ja	Nej	Ja
14a) Dates defining the periods of recruitment and follow-up	Nej	Ja	Nej	Nej	Nej
14b) Why the trial ended or was stopped	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej

15) A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	Nej	Nej	Ja	Ja	Nej
16) For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	Ja	Nej	Ja	Ja	Nej
17a) For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval	Ja	Nej	Nej	Nej	Ja
17b) For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
18) Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
19) All important harms or unintended effects in each group	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej
20) Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
21) Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
22) Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	Nej	Ja	Ja	Ja	Ja
23) Registration number and name of trial registry	Nej	Nej	Nej	Nej	Nej
24) Where the full trial protocol can be accessed, if available	Ja	Nej	Nej	Nej	Nej
25) Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	Ja	Ja	Nej	Nej	Ja

BILAGA 2

Granskning av bevisvärdet

Bevisvärde enligt följande faktorer:	Studie 1	Studie 2	Studie 3	Studie 4	Studie 5
Intern validtet: - Urval - Randomisering - Kontrollgrupp - Blind - Bedömning av effekt - Bias	5 poäng	0 poäng	0 poäng	0 poäng	0 poäng
Extern validitet: - Generaliserbarhet	0 poäng	0 poäng	0 poäng	0 poäng	0 poäng