

Over snotteren, snuiten, stomen en druppelen

Een literatuuronderzoek naar het effect van adviezen bij gewone neusverkoudheden

JOOST O.M. ZAAT
KARIN VAN DER MOST

Zaat JOM, Van der Most K. Over snotteren, snuiten, stomen en druppelen. Een literatuuronderzoek naar het effect van adviezen bij gewone neusverkoudheden. *Huisarts Wet* 1997; 40(10): 471-80.

Samenvatting Welke adviezen bij een gewone verkoudheid zijn zinvol? Een uitgebreide zoekstrategie leverde zesentwintig gerandomiseerde trials op: zes over stomen, zeven over neusdruppels, tien over zinkzuigtabletten of mentholsnoepjes en vier over zakdoeken. De methodologische kwaliteit van de trials is wisselend; met name de wijze van randomiseren en de blinding laten bij veel onderzoeken te wensen over. Stomen geeft kortstondig verlichting, maar heeft geen effect op de duur van de klachten; het aantal bijwerkingen bij stomen boven de 40°C is bovendien betrekkelijk groot. Neusdruppels geven kortdurend een verlichting van het verstopte gevoel; het effect van neusdruppels op het beloop van een verkoudheid is niet onderzocht. De negen trials over zinktabletten vertonen een wisselend beeld. In de methodologisch beste twee werd de ziekte-duur bijna gehalveerd, indien binnen 24 uur na het begin van de klachten met de therapie werd begonnen. Virucide zakdoekjes verminderen in laboratoriumsituaties het 'aantal besmette vingers' en het aantal zieke anderen, maar in een gewoon gezinsverband is er geen verschil met placebo's. Geen van de huis-, tuin- en keukenadviezen bij verkoudheid blijkt wetenschappelijk onderbouwd.

Dr. J.O.M. Zaat, huisarts, destijds verbonden aan de vakgroep Huisarts-, Verpleeghuis en Sociale geneeskunde en het EMGO-instituut, Vrije Universiteit, Amsterdam.
K. van der Most, student Geneeskunde.
Correspondentie: dr. J.O.M. Zaat, Fluitekruis 13, 1441 XP Purmerend.

Inleiding

Bovenste-luchtweginfecties vormen een aanzienlijk deel van de morbiditeit in de huisartspraktijk, variërend van gewone verkoudheden tot rinosinusitiden en otitis media. Vrijwel iedereen maakt jaarlijks drie tot vier episodet met een gewone verkoudheid door. Het aantal voorgeschreven medicijnen is de laatste jaren mogelijk gedaald door ingrepen in het verzekeringspakket. Een deel van de patiënten blijft echter op het spreekuur komen en verwacht een advies of medicatie: 'Moet ik stomen en waarmee dan?', 'Is zout water druppelen beter dan echte neusdruppels?', 'Zijn mentholsnoepjes nu echt beter dan gewone zuurtjes?' Patiënten (en artsen) wordt in de reclame voorgesteld dat je netjes moet snuiten en je zakdoek niet moet laten slingeren, en dat papieren zakdoekjes hygiënischer zijn; (her)infectie en besmetting van anderen zou je op die manier kunnen voorkomen.

Waarschijnlijk variëren huisartsen aanzienlijk in het voorschrijven van allerlei middelen en het geven adviezen.^{1,2} Veel van hun kennis lijkt afkomstig van opleiders en eigen tradities, en het wetenschappelijk bewijs voor allerlei adviezen lijkt op het eerste gezicht ver te zoeken.³ Nu is een gewone verkoudheid een betrekkelijk banaal probleem, maar gezien de frequentie zijn de kosten voor patiënt en samenleving aanzienlijk. Volgens opgave van Nefarma werd er in 1995 144,5 miljoen gulden besteed aan zelfzorgmiddelen voor luchtwegaandoeningen.

In 1993 verscheen een uitstekend overzichtartikel over het effect van 'over the counter'-medicatie bij verkoudheden.⁴ Behalve één trial met neusdruppels komen hierin echter alleen orale middelen (paracetamol, antihistaminica, etc.) aan de orde en wordt niet ingegaan op niet-medicamenteuze therapieën. Gezien de frequentie van de gegeven adviezen lijkt een onderzoek naar het effect van zelfbehandeling dan ook zinvol. Wat deugt er van al onze adviezen bij gewone snotneuzen?

Wij hebben een systematisch literatuuronderzoek verricht met de volgende vraagstelling:

- Wat is het effect van stomen, vrij verkrijgbare neusdruppels/spray, zout water en snoepjes op de ziekte-duur, objectieerbare afwijkingen en het welbevinden van patiënten/proefpersonen met een gewone neusverkoudheid?
- Wat is het effect van het gebruik van papieren zakdoekjes door patiënten/proefpersonen met een rinitis op de verspreiding van verkoudheden bij gezinsleden/gezonde proefpersonen?

Literatuur

Voor de beide vraagstellingen werd een uitgebreide Medline-search gedaan over de periode 1966 t/m januari 1996 met de Mesh-termen 'common cold' (all headings) en 'rhinitis' (drug therapy and therapy), verschillende generieke namen (onder meer 'oxymetazoline', 'ephedrine', 'xylometazoline', 'phenylephrine') en 'selfmedication' (trefwoord), al dan niet in combinatie met 'common cold'. Verder werd gezocht onder de trefwoorden 'stuffy nose' en 'running nose'. Om antwoord te vinden op de tweede vraag zochten we onder de trefwoorden 'handkerchief', 'tissues' en 'hygiene', in combinatie met elkaar en met 'common cold'.

Het werkelijke bewijs voor de werkzaamheid van een therapie komt uit gerandomiseerde clinical trials (RCT's). Bij beide zoekstrategieën werd dan ook alleen gezocht naar de publicatietypen 'clinical trials', 'clinical trials phase I t/m 4', 'randomized controlled trials' en 'controlled trials'.

Specifiek Nederlandse huisartsgeneeskundige literatuur werd gezocht via de elektronische trefwoordenlijst van *Huisarts en Wetenschap* (1957-1995) en het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* (1986-1995), onder de trefwoorden 'verkoudheid', 'neusaandoeningen', 'sinusitis' en 'otitis media'. Alle referenties in de gevonden trials werden nagezocht op trials die voldeden aan de insluitcriteria.

Op Internet werd gezocht naar informatie met het zoekwoord 'common cold' (Altavista database). De Cochrane Database (Issue 2, july 1996) werd geraadpleegd

onder de trefwoorden 'common cold' en 'acute upper respiratory infection'.

Trials werden ingesloten als er een vergelijking werd gemaakt tussen twee of meer verschillende therapieën bij patiënten met een gewone, 'spontane' of een 'experimentele' – door de onderzoekers met rinovirussen veroorzaakte – verkoudheid. Trials met de volgende uitkomstmaten werden ingesloten: ziekte duur, subjectief welbevinden (bijvoorbeeld het gevoel een vrije neus te hebben), objectieve maten (zoals rinometrie en virusuitscheiding).

Trials met niet in Europa vrij verkrijgbare middelen werden uitgesloten, evenals trials waarbij alleen orale middelen (uitgezonderd menthol- en zinksnoepjes) werden onderzocht, of trials met uitsluitend een uitkomstmaat op cellulair niveau (degranulatie van basofielen, etc.).

Bij het begin van ons onderzoek waren antihistaminica als terfenadine in Nederland nog niet vrij verkrijgbaar. Inmiddels is dat wel het geval. De werkzaamheid van orale antihistaminica bij verkoudheid zal daarom worden onderzocht in een aparte review.

In eerste instantie selecteerden we 482 artikelen. Slechts negentwintig hiervan leken te voldoen aan de insluitcriteria. In vier gevallen ging het echter niet om een RCT. Daarnaast werd één artikel uitgesloten vanwege de gebruikte medicatie (een experimenteel middel R61837, dat voor zover bekend niet op de markt is verschenen),⁵ en een tweede artikel vanwege de ongebruikelijke toedieningswijze (drankje).⁶ In drie publicaties werden telkens twee trials beschreven, zodat we per saldo 26 afzonderlijke trials overhielden, waaronder geen enkele Nederlandse:

- zes trials naar het effect van stomen (één dubbele trial);⁷⁻¹¹
- zeven trials naar het effect van neusdruppels of -spray;¹²⁻¹⁷
- tien trials naar het effect van snoepjes/zuigtabletten (één dubbele trial);¹⁸⁻²⁶
- vier trials naar het preventieve effect van virucide zakdoekjes (één dubbele trial).²⁷⁻²⁹

Alle ingesloten trials werden door beide

auteurs onafhankelijk van elkaar beoordeeld op hun methodologische kwaliteit. Tot nu toe is alleen aangetoond, dat de grootte van het in trials gevonden effect wordt bepaald door de wijze van randomisatie.³⁰ We beoordeelden daarom vooral de randomisatieprocedure: blinde toewijzing van therapie, adequate procedure (het genereren van codes)³¹ en 'intention to treat'-analyse. Bij een verschillend oordeel werd in een nabespreking consensus nagestreefd (en in alle gevallen bereikt). Veelal berustten de verschillen op leesfouten van een van beiden. Gezien eerdere ervaringen zagen we af van het aanschrijven van auteurs om onduidelijkheden in de artikelen te verhelderen.

We vonden 'genezen' of 'symptoomvrij' de belangrijkste uitkomst. We zochten met name naar deze uitkomstmaat op dag 3 of 4 en op dag 7 na insluiting. In die gevallen waarin deze informatie niet expliciet werd gegeven, probeerden wij de benodigde gegevens uit de tekst of tabellen te reconstrueren, bijvoorbeeld door patiënten onder een bepaalde symptoomscore als genezen te beschouwen. In sommige trials was dat niet mogelijk, doordat alleen gemiddelde symptoomscores per therapiegroep werden genoemd. Een dichotomie tussen wel of niet genezen kon dan niet worden gemaakt. Bij stomen en neus-

druppels waren ook de 'onmiddellijke' effecten (zoals verlichting van het verstopte gevoel) belangrijk. Verder zochten we naar meer objectieve maten, zoals virusuitscheiding en verbetering van de nasale weerstand. *Tabel 1* geeft de belangrijkste kenmerken van de trials weer; *tabel 2* bevat de objectieve en subjectieve uitkomstmaten.

De gegevens uit de RCT's werden – waar zinvol – gepoold volgens het 'random effects'-model.³² We gebruikten daarvoor Revman versie 3.0, het software programma voor meta-analyses van de Cochrane Collaboration (zie ook het *kader* op deze pagina).

Stomen

Van de zes trials over stomen bleek slechts de dubbeltrial^{8a,b} een beschrijving van de randomisatieprocedure te bevatten; de gebruikte methode (een open random number list) garandeert echter geen 'blinde toewijzing' van interventie of placebo. In de overige trials werd wel vermeld dat er gerandomiseerd was, maar bleef onduidelijk hoe dat was gebeurd.

Vijf trials waren dubbel geblindeerd; in één trial was de verpleegkundige die het placebo-stoomapparaat bediende, hiervan op de hoogte.¹¹ Wél was in vijf trials de

Gepoolde odds ratio's

In een meta-analyse worden de resultaten vaak samengevat door middel van odds ratio's. Per RCT worden de resultaten weergegeven in een plaatje: er is een blokje dat de odds ratio weergeeft en een lijntje met het 95%-betrouwbaarheidsinterval. Als de 1 niet in het betrouwbaarheidsinterval ligt, is er sprake van een werkelijk verschil. Of dat verschil ook klinisch relevant is, hangt af van het antwoord op de vraag welke mate van effect men (als clinicus of als patiënt) de moeite waard vindt. Alle trials samen geven een 'gepooled odds ratio'. Ook die heeft een 95%-betrouwbaarheidsinterval. Vaak is al in één oogopslag te zien of een behandeling effect heeft of niet. Alle lijntjes vallen dan aan één kant van de

lijn door de 1. Bij 'negatieve resultaten, zoals doodgaan of krijgen van een infarct, is een odds <1 gunstig voor de behandeling. Bij positieve resultaten, zoals genezing is een odds >1 gunstig. Let dus bij het lezen altijd op de omschrijving van het effect. Als de trials gerangschikt zijn naar bijvoorbeeld methodologische kwaliteit, kan ook snel worden bekeken of de 'betere' trials een groter of kleiner effect laten zien. Als de lijntjes alle kanten uitschieten, is er sprake van heterogeniteit.

Een goed overzicht over systematische reviews wordt gegeven door *Chalmers & Altman*.³³

Tabel 1 Kenmerken van de ingesloten trials

Eerste auteur	Populatie	Methodologie	Interventie	Opmerkingen
Stomen				
Ophir, ⁷ 1987	62 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind intention to treat: te berekenen	40 l/min 42-44°C of 2 l/min 20-24°C 2 keer 20 min op 1 dag	
Tyrrell, ^{8a} 1989	87 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: open lijst randomcijfers dubbelblind intention to treat: nee	40 l/min 43°C of 30°C eenmalig 20 min	in placebogroep meer en ernstiger klachten op T0
Tyrrell, ^{8b} 1989	27 volwassenen exp. casus	randomisatie: open lijst randomcijfers dubbelblind intention to treat: ja	40 l/min 43°C of 30°C 3 behandelingen 30 min	
Macknin, ⁹ 1990	66 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind intention to treat: te berekenen	40 l/min 47°C of 2 l/min 20-24°C 2 keer 20 min	
Forstal, ¹⁰ 1994	68 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind intention to treat: nee	40 l/min 47°C of 2 l/min 20-24°C eenmalig 1 uur	
Hendley, ¹¹ 1994	20 jong volwassenen exp. casus	randomisatie: onbekend alleen patiënt blind intention to treat: ja	38-40 l/min 42-44°C of 2 l/min 20-23°C 30 min op dag 1 of 2	
Neusdruppels				
Ascham, ¹² 1964	20 volwassen mannen natuurlijke casus	randomisatie: alternerend blind: ? intention to treat: geen uitval	oxymetazoline (0,1%) efedrine (1%) alle patiënten eenmalig in beide neusgaten; geen standaarddosis per keer	
Connell, ¹³ 1969	15 kinderen en volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: 3 oplossingen (ABC) in verschillende volgorde per patiënt dubbelblind intention to treat: geen uitval	oxymetazoline (0,5%) fenylefrine (0,5%) placebo: fysiologisch zout 2 sprays in elk kleinste neusgat	geen rekening gehouden met het uitslupeffect van medicatie; 6 patiënten hadden een gewone verkoudheid, de rest allergie of onbekend
Döderlein, ¹⁴ 1980	64 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind intention to treat: nee	xylometazoline 0,1% E-VA-15 (alfasympaticomymeticum) 3 druppels in elk neusgat eenmalig	insluitcriterium: verstopte neus (mogelijk ook allergische rinitis)
Ekedahl, ¹⁵ 1983	83 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: alternerend blind: nee (pipetjes verschillen) intention to treat: ?	xylometazoline 1 mg/ml 0,14 ml oxymetazoline 0,5 mg/ml 0,06 ml per neusgat 2 à 3 maal daags	methodologisch onvoldoende (cross-over trial)
Winther, ¹⁶ 1983	26 jong volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: behandelmethode procedure? dubbelblind intention to treat: ja	tramazoline hydrochloride placebo 2 pufjes in elk neusgat per dag, 2 dagen	de behandelperioden zijn gerandomiseerd, niet de patiënten
Akerlund, ¹⁷ 1989	106 jonge mannen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind, maar hoeveelheden verschillen intention to treat: geen uitval	oxymetazoline 0,1, 0,25 en 0,5 mg/ml in 1 ml en 0,25 mg/ml in 2 ml placebo: 0 mg/ml in 1 ml eenmalig	geen gegevens over aantal patiënten met verbetering
Zuigtabletten/snoepjes				
Eby, ¹⁸ 1984	65 kinderen en volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind (identieke capsules; smaak gelijk?) intention to treat: ja	23 mg zink(gluconaat) placebo: 50 mg calciumlactaat max. 9-12 p/d, 7 dagen	
Al-Nakib, ¹⁹ 1987	12 volwassenen exp. casus	randomisatie: onbekend dubbelblind (smaak gelijk?) intention to treat: nee	23 mg zinkgluconaat placebo max. 12 p/d, 6 dagen	als genezen beschouwd: patiënten met score ≤2

Tabel 1 (vervolg) Kenmerken van de ingesloten trials

Eerste auteur	Populatie	Methodologie	Interventie	Opmerkingen
Zuigtabletten/snoepjes (vervolg)				
Douglas, ²⁰ 1987	58 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: duidelijk en goed dubbelblind (identieke capsules; smaak gelijk?) intention to treat: te berekenen	10 mg zink(acetaat) placebo: sodiumacetaat 6-8 p/d, 3 tot 6 dagen	sommige patiënten gebruikten zink én placebo (in verschillende perioden)
Farr, ^{21a} 1987	32 volwassenen exp. casus	randomisatie: computer-gegenereerde code dubbelblind (identieke capsules; smaak gelijk?) intention to treat: nee	23 mg zink(gluconaat) placebo: 0,00125 mg denatonium-benzoaat 8 p/d, 5 dagen	deze studie bestaat uit twee trials
Farr, ^{21b} 1987	41 jong volwassenen exp. casus	randomisatie: computer-gegenereerde code patiënt blind (identieke capsules; smaak gelijk?) intention to treat: nee	23 mg zink(gluconaat) placebo: 0,00125 mg denatonium-benzoaat 8 p/d, 7 dagen	
Smith, ²² 1989	106 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind (smaak gelijk!) intention to treat: nee	23 mg zink(gluconaat) placebo: sucrose octa-acetaat start 2 tabletten, elke 2 uur, max. 7 dagen	
Eccles, ²³ 1989	62 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onbekend dubbelblind (smaak gelijk?) intention to treat: geen uitval	11 mg menthol eenmalig placebo: snoepje zonder menthol	onduidelijke presentatie van data; geen dichotomie te maken
Weisman, ²⁴ 1990	130 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: onduidelijk blinding niet beschreven intention to treat: nee	31,3 mg zink(gluconaat) placebo: (maltitol syrup) max. 10, 10 dagen	onduidelijk of echt gerandomiseerd is
Godfrey, ²⁵ 1992	73 jong volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: duidelijk en goed dubbelblind (smaak gelijk!) intention to treat: nee	23,7 mg zink(gluconaat) placebo: glycine, tanic acid, calcium saccharinate max. 8 p/d, max. 10 dagen	warrige analyse met veel subgroepanalyses mogelijk werkzaam placebo
Mossad, ²⁶ 1996	99 volwassenen natuurlijke casus	randomisatie: computer-gegenereerde codes dubbelblind (identieke capsules; smaak gelijk!) intention to treat: ja	13,3 mg zink(gluconaat) placebo: 5% claciumlactaat overdag elke 2 uur	goed opgezette studie
Zakdoeken				
Hayden, ²⁷ 1985	124 keer virus-overdracht placebo 62, waarvan 23 echt geïnfecteerd controle n=8 exp. casus	randomisatie: duidelijk en goed dubbelblind intention to treat: nee	2 lagen tissues met citroenzuur, appelzuur en sodiumlaurylsulfaat placebo: sodiumsacharine gebruik: indien nodig	
Dick, ²⁸ 1986	48 volwassenen exp. casus	3 experimenten met besmette proefpersonen pokerspelend met gezonde personen; wel strikte controle van besmettingsweg	3 lagen tissues met citroenzuur, appelzuur en sodiumlaurylsulfaat placebo: katoenen zakdoek gebruik: indien nodig gedurende 12 u	
Farr, ^{29a} 1988	186 families (648 personen) leeftijd: in iedere familie in ieder geval 1 kind (1-13 jr) natuurlijke casus	randomisatie: duidelijk en goed dubbelblind maar wel zure en zoete tissues intention to treat: nee	3 lagen tissues met citroenzuur, appelzuur en sodiumlaurylsulfaat placebo: sacharine controle: normale hygiëne indien nodig: gedurende 4,5 maand	blinding niet helemaal gelukt veel uitval door bijwerkingen en gebrek aan compliance
Farr, ^{29b} 1988	98 families (219 personen) gezinnen met minder dan 5 personen natuurlijke casus	randomisatie: duidelijk en goed dubbelblind: nee intention to treat: nee	2 lagen tissues met citroenzuur, appelzuur en sodiumlaurylsulfaat placebo: 2 lagen tissues met succinic zuur, appelzuur, sodiumhydroxide, polyethyleenglycol indien nodig: gedurende 7 maanden	veel uitval wegens bijwerkingen verschil met eerste trial zit in insluitcriteria en ontbreken van een non-tissue-groep

Tabel 2 Uitkomsten per trial			
Eerste auteur	Groepsgrootte	Subjectief*	Objectief*
Stomen			
Ophir, ⁷ 1987	32 stomen, 30 placebo	<i>verbetering dag 1</i> stomen 26, placebo 7 <i>verbetering dag 5</i> stomen 26, placebo 18	<i>blokkade-index† dag 1</i> stomen 36,2, placebo 5,6 <i>blokkade-index dag 7</i> stomen 42,1, placebo 39,6
Tyrrell, ⁸ 1989a	45 stomen, 42 placebo	<i>directe verbetering</i> stomen 22, placebo 16 <i>genezen dag 4</i> stomen 21, placebo 1	
Tyrrell, ⁸ 1989b	14 stomen, 15 placebo (eerste keer stomen)	<i>directe verbetering</i> stomen 13, placebo 5	<i>virusuitscheiding dag 4</i> stomen 7, placebo 6
Macknin, ⁹ 1990	32 stomen, 34 placebo	<i>genezen dag 7</i> stomen 23, placebo 17 <i>bijwerkingen</i> stomen 11, placebo 3	<i>nasale weerstand dag 1</i> placebo 2% slechter dan dag 0 stomen 2% beter dan dag 0 <i>nasale weerstand dag 7</i> placebo 11% beter dan dag 0 stomen 6% slechter dan dag 0
Forstal, ¹⁰ 1994	32 stomen, 36 placebo	<i>genezen dag 7</i> stomen 14, placebo 13 <i>bijwerkingen</i> stomen 9, placebo 5	<i>nasale weerstand dag 1</i> stomen 5,1, placebo 4,5 <i>nasale weerstand dag 7</i> stomen 4,6 (mediaan), placebo 5,0 (mediaan)
Hendley, ¹¹ 1994	10 stomen, 10 placebo		<i>virusuitscheiding dag 4</i> stomen 8, placebo 0
Neusdruppels			
Ascham, ¹² 1964	10 xylometazoline, 10 efedrine		<i>V10 l/min na 6 uur‡</i> xylometazoline 47,5, efedrine 30
Connell, ¹³ 1969	20 oxymetazoline, 20 neosynefrine, 20 placebo (elke patiënt drie behandelingen)		<i>>10 mm² doorgang na 1 uur</i> oxymetazoline 14, neosynefrine 14 placebo 1 <i>>10 mm² doorgang na 4-5 uur</i> oxymetazoline 15, neosynefrine 6 placebo 2
Döderlein, ¹⁴ 1980	33 xylometazoline, 31 E-VA-16	<i>verbetering neusverstopping na 1 u</i> xylometazoline 27, E-VA-16 26 <i>verbetering neusverstopping na 4 u</i> xylometazoline 18, E-VA-16 19	<i>verbetering bij rinometrie na 1 uur</i> xylometazoline 29, E-VA-16 29 <i>verbetering bij rinometrie na 4 uur</i> xylometazoline 20, E-VA-16 24
Ekedahl, ¹⁵ 1983	beide vormen door alle patiënten	<i>werking beter</i> pipettes 13, spray 59	
Winther, ¹⁶ 1983	26 personen (cross-over)		<i>gewicht snot na behandeling</i> tramazoline: 2,17 g (SEM 0,4) placebo: 2,19 g (SEM 0,46)
Akerlund, ¹⁷ 1989	22 oxymetazoline 0,1 mg/ml andere groepen n=21		<i>rinometrie</i> duidelijke doses-respons (hogere concentratie minder weerstand)
* Tenzij anders aangegeven, worden aantallen patiënten/proefpersonen vermeld. † Blokkade-index + (peakflow expiratoir mond – pef neus) / pef mond. Hoe lager de waarde, des te minder verstopte neus. ‡ V10: hoger cijfer betekent minder verstopping.			

Tabel 2 (vervolg) Uitkomsten per trial			
Eerste auteur	Groepsgrootte	Subjectief	Objectief
Zuigtabletten/snoepjes			
Eby, ¹⁸ 1984	37 zink, 28 placebo	genezen op dag 7 ziek 32, placebo 14	gemiddelde duur ziekte 3,9 dagen zink, 10,8 dagen placebo
Al-Nakib, ¹⁹ 1987	6 zink, 6 placebo	symptomen dag 6 mean score zink 1, (max. 10) mean score placebo 4	gewicht snot dag 5 zink 1 g, placebo 4g virustiter dag 5 zink 0,15, placebo 0,1
Douglas, ²⁰ 1987	33 zink, 30 placebo	genezen op dag 7 zink 14, placebo 18	gemiddelde duur ziekte 12,1 dagen zink, 7,7 dagen placebo
Farr, ²¹ 1987a	16 zink, 16 placebo	nasale symptoomscore zink 9,3 (sd ± 4,2) placebo 9,6 (sd ± 12,8) totale symptoomscore zink 25,2 (sd ± 12,8) placebo 21,5 (sd ± 15,2)	aantal zakdoekjes in 5 dagen zink 78,7 (sd ± 80,8) placebo 49,9 (sd ± 54,8) gewicht nasale secretie zink 31 g (sd ± 32) placebo 27 g (sem ± 28)
Farr, ²¹ 1987b	21 zink, 20 placebo		gewicht snot over 7 dagen zink 16,3 g, placebo 14,3 g mediane duur virusuitscheiding 8 dagen voor beide aantal zieken zink 13, placebo 16
Smith, ²² 1989	57 zink, 53 placebo	genezen op dag 7 zink 33, placebo 23	
Eccles, ²³ 1989	30 zink, 53 placebo	neusblokkade* 10 min na inname menthol mean score +2,9 ± 4,2 mm placebo -7,3 ± 2,89 mm neusblokkade 40 min na inname menthol -8,6 ± 3,8 mm placebo -9,7 ± 3,4 mm	verschil NAR (pascal/cm ³), 40 min na inname (voor - na) menthol +0,64 ± 0,08 placebo 0,74 ± 0,12
Weisman, ²⁴ 1990	61 zink, 69 placebo	genezen dag 7 zink 32, placebo 48 bijwerkingen zink 21, placebo 15	
Godfrey, ²⁵ 1992	35 zink, 38 placebo	genezen dag 7 zink 30, placebo 21 gemiddelde ziektuur in dagen zink 4,9 (sd ?), placebo 6,1 (sd ?)	
Mossad, ²⁶ 1996	50 zink, 50 placebo	genezen dag 7 zink 34, placebo 19 mediaan tot genezen zink 4,4 dagen, placebo 7,6 dagen	
Zakdoeken			
Hayden, ²⁷ 1985	23 virucide, 23 placebo, 8 zonder		aantal zieken virucide 0, placebo 3, zonder 4 besmette handen (paren) virucide 0, placebo 7, zonder 19
Dick, ²⁸ 1986	24 virucide, 24 katoenen		aantal zieken virucide 0, katoen 14
Farr, ²⁹ 1988a	203 virucide, 201 placebo, 244 zonder		gemiddeld aantal keren ziek/persoon virucide 3,4, placebo 3,6, zonder 3,9
Farr, ²⁹ 1988b	177 virucide, 114 placebo		gemiddeld aantal keren ziek/persoon virucide 3,4, placebo 3,6
* Blokkade gemeten met VAS: -50 is totaal verstoep; +50 is helemaal vrij; score ± SEM			

luchtstroomsnelheid verschillend bij interventie- en placebogroep.

Bij twee trials werden de uitkomsten uitdrukkelijk volgens het 'intention to treat'-principe geanalyseerd of was er geen uitval.^{8b,11}

De uitkomstmaten van de zes trials verschilden enigszins (net iets andere methode van meten, andere tijdstippen, etc.); de onderlinge vergelijkbaarheid wordt daarvoor beïnvloed. In vier trials was de uitkomstmaat 'genezing op dag 4-7'; *figuur 1* laat de gepoolde resultaten zien (gepoolde odds ratio 3,1; 95%-betrouwbaarheidsinterval 1,0-9,4). De heterogeniteit van de trials is aanzienlijk (Chi-kwadraat = 8,6, p=0,02). Alleen de trial van *Tyrrell et al.*^{8a} gaf een aanzienlijke verbetering te zien, en beïnvloedt daardoor de gepoolde resultaten. Het onwaarschijnlijk lage aantal patiënten in de placebogroep dat na vier dagen klachtenvrij was, en de ernstiger klachten in de placebogroep kunnen een verklaring zijn voor het verschil met de andere trials. Daarbij was de follow-up duur in deze trial aanzienlijk korter (vier dagen versus zeven bij de andere).

In de subjectieve beleving van patiënten lijkt stomen op korte termijn (<1 dag) te helpen (data niet getoond). *Ophir et al.*⁷ en *Tyrrell et al.*^{8b} vonden grote verschillen ten faveure van stomen. Door de negatieve resultaten van de andere trial van *Tyrrell*

et al.^{8a} overlapt het betrouwbaarheidsinterval van de gepoolde odds ratio de 1 (odds 5; 6, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,5-66,7).

De virusuitscheiding verminderde niet door stomen,¹¹ ondanks de virucide werking van hete lucht.¹⁰ Ook de nasale weerstand verbeterde niet.^{9,10} De relatief hoge temperatuur werd door veel proefpersonen onaangenaam gevonden: het aantal bijwerkingen van stomen was aanzienlijk hoger in de groepen die met stoom van 43-45°C werden behandeld.

Neusdruppels

Van de zes onderzoeken naar het effect van neusdruppels was er slechts één adequaat gerandomiseerd.¹³ In drie gevallen was wel vermeld dat er was gerandomiseerd, maar de gevolgde procedure bleef onduidelijk.^{14,16,17} In twee onderzoeken werden de medicijnen om en om toegediend; dat is een procedure die zeker niet vrij is van beïnvloeding door de onderzoeker.^{12,15}

De blindering in deze trials was slechts in drie gevallen volledig.^{13,14,16} In twee gevallen werd wel vermeld dat de trial dubbelblind was, maar de toegediende hoeveelheden (in ml) bleken niet voor beide groepen gelijk.^{15,17}

Vier trials hadden een 'intention to treat'-analyse of waren zonder uit-

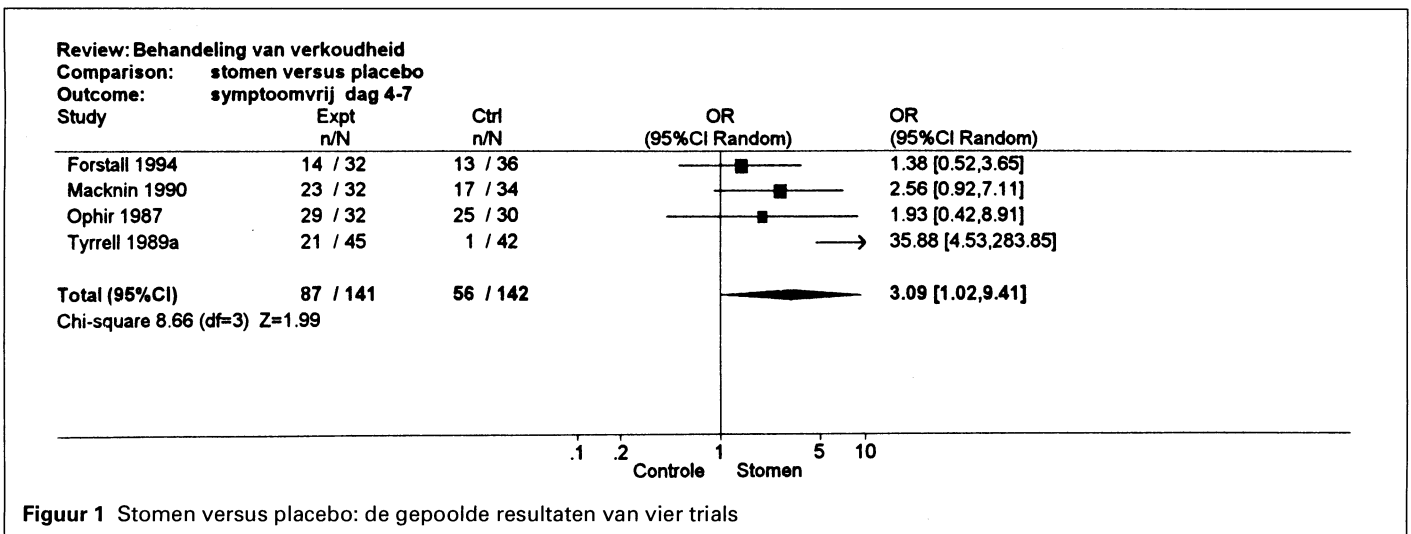
val.^{12,14,16,17} In geen van de onderzoeken was het effect van neusdruppels op het beloop van verkoudheden nagegaan.

De onderlinge vergelijkbaarheid van de verschillende trials laat veel te wensen over; ook werd ten opzichte van xylo- of oxymetazoline soms geen placebo gebruikt. We hebben de gegevens dan ook niet gepoold.

Vasoconstrictieve neusdruppels doen de verstopping in de neus wel verdwijnen, maar vaak niet helemaal. In de trial van *Akerlund* had alleen gebruik van 0,5 mg/ml duidelijke verbetering van de verstopping tot gevolg gedurende de eerste drie uur na gebruik.¹⁷ Lagere concentraties leidden wel tot verbetering, maar niet tot de door de auteurs zelf gestelde grens. De werking van alfaconstrictieve druppels was objectief betrekkelijk lang: na 10-12 uur was er geen verschil meer meetbaar met de situatie vóór toediening. Bij verschillende vormen van rinometrie werd wel een verbetering vastgesteld, maar het is niet helemaal duidelijk wat deze nu voor de patiënt betekende.

Snoepjes

Sinds enige tijd zijn in Nederland ook zinkgluconaat zuigtabletten in de vrije verkoop. Hoewel ze vermoedelijk nog niet veel worden gebruikt, hebben we dit mid-



Figuur 1 Stomen versus placebo: de gepoolde resultaten van vier trials

del toch opgenomen in ons onderzoek, vooral omdat er nogal wat discussie over is. We vonden voorts één trial naar het effect van mentholsnoepjes.²³

Van de tien trials waren er vijf (inclusief een dubbeltrial) duidelijk en goed gerandomiseerd.^{20,21a,21b,25,26} Bij de tweede deeltrial van *Farr et al.*^{21b} waren alleen de patiënten geblindeerd en was er niet gecorrigeerd voor smaak; één trial beschreef geen correctie voor smaak.²⁰ Drie trials waren volledig dubbelblind.^{22,25,26} Alleen *Mossad et al.* maken expliciet melding van een 'intention to treat'-analyse.²⁶

Bij vier onderzoeken was slechts vermeld dat er was gerandomiseerd, zonder dat de procedure duidelijk werd beschreven.^{18,19,22,23} In drie van deze vier onderzoeken was niet gecorrigeerd voor smaak, zodat ze dus niet als dubbelblind kunnen worden beschouwd. Twee van deze vier vermeldden geen 'intention to treat'-analyse.^{19,22}

De resultaten met zinktabletten zijn tegenstrijdig (tabel 2). *Eby et al.*, *Godfrey et al.* en *Mossad et al.* vonden op sommige parameters resultaat: verkorting van de ziekteduur en meer patiënten klachtenvrij na een week.^{19,25,26} De andere trials weerspreken dat. In de ook preventief bedoelde trials van *Farr et al.*^{21a,b} werden net zoveel

patiënten met zink als met een placebo ziek. *Weismann et al.* geven Kaplan-Meier-curves voor de genezing per dag: placebo en zink lopen keurig met elkaar in de pas.²⁴ Mogelijk door de andere samenstelling van de zinktabletten vonden *Mossad et al.* wel een significant verschil in de Kaplan-Meier-curves tussen de zink- en de placebogroep. De mediane duur van de klachten in de zinkgroep was 4,4 dagen versus 7,6 in de placebogroep.²⁶

Figuur 2 laat de gepoolde resultaten zien voor de zes trials met 'genezing op dag 7' als uitkomstmaat (gepoolde odds ratio 1,6, 95%-betrouwbaarheidsinterval 0,7-3,6): alleen *Eby et al.*¹⁸ en *Mossad et al.*²⁶ vonden een odds ratio die duidelijk van 1 verschilt. De heterogeniteit tussen de trials is klinisch en statistisch groot.

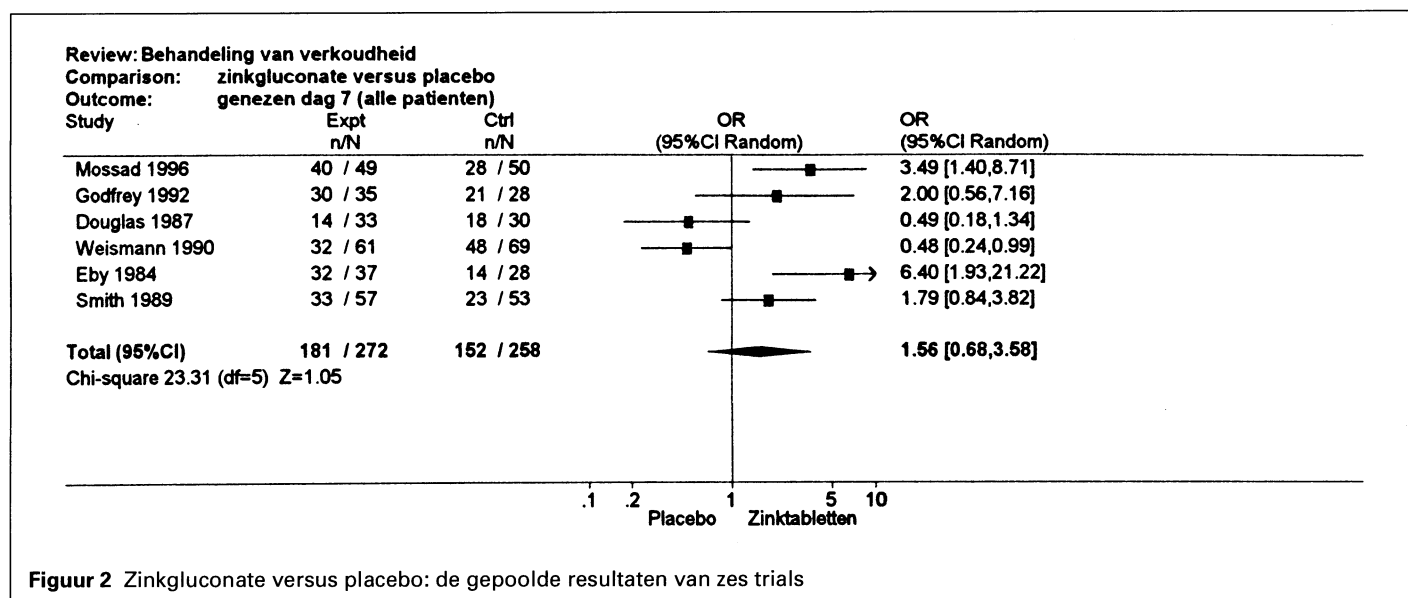
Bij een subgroepanalyse – alleen goed gerandomiseerde studies en patiënten van wie zeker is dat ze binnen 24 uur na het begin van de klachten met zinktabletten waren begonnen (alle patiënten van *Mossad et al.* en een subgroep van *Godfrey et al.*) – wordt een betrekkelijk consistent effect van zink gevonden. *Godfrey et al.* vonden een gemiddelde ziekteduur van 4,3 dagen in de zinkgroep en van 9,2 dagen in de placebogroep.²⁵ In de goed opgezette herhalingsstudie van *Mossad et al.* werd

het effect van zink op de ziekteduur bij vroege starters bevestigd.²⁶

De mentholsnoepjes in het onderzoek van *Eccles et al.* verbeterden de doorgankelijkheid van de neus objectief niet, maar gaven wél heel kort het gevoel dat de neus niet verstopt was.²³ Hoewel de proefpersonen niet wisten dat het om het effect van menthol ging, kan de smaak- en geurherkenning van menthol wel degelijk hebben meegespeeld.

Zakdoeken

We vonden vier trials (waaronder een dubbeltrial) waarin de preventieve werking van virucide zakdoeken werd nagegaan. Drie trials waren duidelijk en goed gerandomiseerd;^{27,29a,29b} een vierde onderzoek was niet gerandomiseerd maar wel anderszins gecontroleerd, zodat we besloten deze trial toch bij het onderzoek te betrekken.²⁸ In de originele opzet van deze trial moesten besmette proefpersonen urenlang poker spelen met gezonde vrijwilligers om na te gaan of deze ziek zouden worden. *Hayden et al.* deden onderzoek in een laboratoriumsituatie.²⁷ Alleen *Farr et al.* onderzochten de werking van virucide zakdoekjes in een normale situatie: de ver-



Figuur 2 Zinkgluconate versus placebo: de gepoolde resultaten van zes trials

spreiding van verkoudheden in gezinnen.^{29a,29b}

In twee onderzoeken waren er problemen met blinderen (zoete en zure tissues,^{29a} branderig gevoel en hoesten,^{29b} en geen van de artikelen werd melding gemaakt van een 'intention to treat'-analyse.

In de streng gecontroleerde opzet van *Dick et al.*²⁸ en *Hayden et al.*²⁷ lukte het om het aantal besmette vingers te verminderen. Ook was het aantal nieuwe infecties minder. Blijkbaar lukte het de kringloop tussen neus en handen te doorbreken. In meer normale omstandigheden was er geen lager aantal ziektegevallen: in een halfjaar was men gemiddeld in alle groepen ruim drie keer verkouden.^{29a,b}

We hebben ook deze trials niet gepoold; de effecten – of beter het ontbreken daarvan – zijn ook zo duidelijk.

Beschouwing

- Het gewone stomen – zweten met een handdoek boven een bak heet water – is niet onderzocht. In de trials werd steeds gebruik gemaakt van betrekkelijk ingewikkelde apparaten die vochtige lucht van rond de 40°C in de neus bliezen. Onder normale omstandigheden zullen temperatuur en luchtsnelheid aanzienlijk verschillen van de experimentele opzet. Het is onduidelijk of dat enige invloed heeft op het effect. Verder valt op dat de weerstand in de neus objectief in geen enkele trial dramatisch verbeterde: de patiënt voelde zich wel opgelucht, maar er was blijkbaar objectief niet erg veel veranderd. Ook de virusuitscheiding hield niet eerder op bij stomen.

Het aantal bijwerkingen van stomen was groot. Patiënten vinden in de dagelijkse praktijk stomen ook vaak vervelend.

Over stomen met kamille of andere toevoegingen hebben wij geen enkele gecontroleerde studie gevonden, zelfs geen open studie.

- Neusdruppels helpen wel, maar kort (3 uur). Onderzoeken naar het effect van bijvoorbeeld xylometazoline op het *beloop* van de verkoudheid zijn er niet. De neusverstopping wordt er wel duidelijk minder van. Onderzoek naar het effect van zout

water is er niet. Een RCT naar het effect van zout water lijkt ons zeker op zijn plaats (hoewel het lastig zal zijn een adequaat placebo te vinden). Zeker gezien de vele liters zout water die door kinderneusjes gaan, is enig inzicht in het effect van dit handelen zinvol.

- De trials over zinkgluconaat hebben in het verleden om allerlei redenen veel kritiek uitgelokt. Zo kunnen de onderzoeken van *Eby et al.*¹⁸ en *Farr et al.*^{21a,b} volgens *Godfrey* geen resultaat hebben gegeven, omdat zinkcitraat en -tartraat een onoplosbaar zinkcomplex geven.³⁴ De minimale hoeveelheid vrije zinkionen in de mondkeelholte c.q. het speeksel zou dan te laag zijn. *Farr et al.* benadrukten in een apart onderzoek nog eens de moeilijke vergelijkbaarheid in smaak van de gebruikte snoepjes.³⁵ Een werkelijk dubbelblinde opzet is, gezien de sterke smaak van zink, moeilijk te verwezenlijken.

*Godfrey et al.*²⁵ en *Mossad et al.*²⁶ hebben veel moeite gedaan om toch een blinde opzet te garanderen. De laatste trial is methodologisch van goede kwaliteit en de resultaten dienen zeker serieus te worden genomen. Er zijn aanwijzingen dat de relatief kleine zinkionen de 'hechting' van rinovirussen aan de mucosa tegengaan (door competitie met 'intracellulair adhesie moleculen' (ICAM-1)).³⁶ Daarnaast zouden de positief geladen zinkionen de zenuwoverdracht in de kleine takjes van de nervus trigeminus en nervus facialis veranderen, waardoor er ook een onmiddellijk effect op onder meer de neusverstopping en het niezen zou kunnen optreden.

- Virucide zakdoekjes lijken in laboratoriumomstandigheden de overdracht van virussen te voorkomen, maar in de gewone wereld veel minder goed te werken. In de praktijk maakt het dus niet zoveel uit of patiënten in een vieze katoenen zakdoek snuiten of in een schoon papieren zakdoekje.

In onze speurtocht naar de zinvolheid van adviezen hebben we een groot aantal adviezen laten liggen. Zo zijn we niet ingegaan op de gebruikelijke zelfhulp om met een paar tabletjes aspirine of paracetamol naar bed te gaan. Er zijn aanwijzingen dat

dat wellicht niet zo verstandig is: de ziekteduur en de virusuitscheiding namen in sommige onderzoeken toe;^{37,38} in andere trials werden echter tegengestelde effecten gevonden.³⁹ Over het gebruik van vitamine C in hoge doseringen bij verkoudheid concluderen *Kleijnen et al.* in een meta-analyse dat een positief effect van ongeveer 10 procent op de duur van de verkoudheid niet is uitgesloten, hetgeen betekent dat de ziekte-episode dan ongeveer een halve dag korter duurt.⁴⁰

De huis-, tuin- en keukentherapie voor verkoudheid bestaat kortom niet. Het fanatisme waarmee sommige huisartsen laten stomen is ongegrond, neusdruppels verlichten het leed voor een korte periode en voor de rest is het gewoon uitzielen. De plaats van zink is nog omstreven; zink kan echter enig effect op de ziekteduur hebben, indien men vroeg in de episode begint met slikken. In een weekje is een normale verkoudheid vrijwel altijd weer over en het is maar de vraag of welke vorm van therapie dan ook bij een dergelijk korte duur wel 'iets' kan doen.

Dus gewoon vroeg naar bed met een cognacje? Helaas, ook dat is niet onderzocht.

Literatuur

- 1 Van Weel C, Van Zelst AM. Het handelen van huisartsen bij luchtweegaandoeningen. Een bijdrage uit het Monitoringproject. Huisarts Wet 1982; 25(Suppl): 35-9.
- 2 De Melker RA, Kuyvenhoven MM, Van der Velden J. Voorschrijf- en verwijsgedrag van huisartsen bij bovenste-luchtweginfecties. Huisarts Wet 1993; 36: 7-10.
- 3 Meijman FJ. Halve waarheden. Semi- en pseudowetenschappelijke therapeutische wijsheden van huisartsen. Huisarts Wet 1996; 39: 61-8.
- 4 Smith MBH, Feldman W. Over-the counter cold medications. A critical review of clinical trials between 1950 and 1991. JAMA 1993; 269: 2258-63.
- 5 Al-Nakib W, Higgins PG, Barrow GI, et al. Suppression of colds in human volunteers challenged with rhinovirus by a new synthetic drug (R61837). Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1989; 23: 522-5.
- 6 Cohen B. Clinical correlants of changes in nasal flow/resistance measurements. Aller-

- gologia Immunopathologia 1978; 6: 217-23.
- 7 Ophir D, Elad Y. Effects of steam inhalation on nasal patency and nasal symptoms in patients with the common cold. *Am J Otolaryngology* 1987; 8: 149-53.
 - 8 Tyrrell D, Barrow I, Arthur J. Local hyperthermia benefits natural and experimental common colds. *BMJ* 1989; 298: 1280-3.
 - 9 Macknin ML, Mathew S, VanDerBrug Medenburg S. Effect of inhaling heated vapor on symptoms of the common cold. *JAMA* 1990; 264: 989-91.
 - 10 Forstall GJ, Macknin ML, Yen-Lieberman BR, VanDerBrug Medenburg S. Effect of inhaling heated vapor on symptoms of the common cold. *JAMA* 1994; 271: 1109-11.
 - 11 Hendley JO, Abbott RD, Beasley PP, Gwaltney JM. Effect of inhalation of hot humidified air on experimental rhinovirus infection. *JAMA* 1994; 271: 1112-3.
 - 12 Aschan G, Drettner B. An objective investigation of the decongestive effect of xylo-metazoline. *Eye, Ear Nose Throat Monthly* 1964; 43: 66-74.
 - 13 Conell JT. Effectiveness of topical nasal decongestants. *Ann Allergy* 1969; 27: 541-6.
 - 14 Döderlein K. Zur klinischen Prüfung von abschwellenden Nasentropfen bei Rhinitis. *Forstchr Med* 1980; 98: 1265-7.
 - 15 Ekedahl C, Geterud Å, Petruson B, et al. A comparative preference study between xylo-metazoline nasla dose spray (Otrivin) and oxymetazoline single dose pipettes (Nezeril). *Rhinology* 1983; 21: 287-8.
 - 16 Winther B, Brofeldt S, Borum P, et al. Lack of effect on nasal discharge from a vasoconstrictor spray in common cold. *Eur J Respir Dis* 1983; 64(Suppl): 447-8.
 - 17 Akerlund A, Klint T, Olén L, Rundcrantz H. Nasal decongestant effect of oxymetazoline in the common cold: an objective dose-response study in 106 patients. *J Laryngology Otolaryngology* 1989; 103: 743-6.
 - 18 Eby GA, Davis DR, Halcomb WW. Reduction in duration of common cold by zinc gluconate lozenges in a double blind study. *Antimicrobial Agents Chemother* 1984; 25: 20-4.
 - 19 Al-Nakib W, Higgins PG, Barrow I, et al. Prophylaxis and treatment of rhinovirus colds with zinc gluconate lozenges. *J Antimicrobiol Chemotherapy* 1987; 20: 893-901.
 - 20 Douglas RM, Miles HB, Moore BW, et al. Failure of effervescent zinc acetate lozenges to alter the course of upper respiratory tract infections in Australian adults. *Antimicrobial Agents Chemother* 1987; 31: 1263-5.
 - 21 Farr BF, Conner EM, Betts RF, et al. Two randomized controlled trials of zinc gluconate lozenge therapy of experimentally induced rhinovirus colds. *Antimicrobial Agents Chemother* 1987; 31: 1183-7.
 - 22 Smith DS, Helzner EC, Nutall CE, et al. Failure of zinc gluconate in treatment of acute upper respiratory tract infections. *Antimicrobial Agents Chemother* 1989; 33: 646-8.
 - 23 Eccles R, Jawad MS, Morris S. The effects of oral administration of (-)-menthol on nasal resistance to airflow and nasal sensation of airflow in subjects suffering from nasal congestion associated with common cold. *J Pharm Pharmacol* 1990; 42: 652-4.
 - 24 Weisman K, Jakobson JP, Weismann JE, et al. Zinc gluconate lozenges for common cold; a double blind trial. *Dan Med Bull* 1990; 37: 279-81.
 - 25 Godfrey JC, Conant Sloane B, Smith DS, et al. Zinc gluconate and the common cold; a controlled clinical study. *J Int Res* 1992; 20: 234-46.
 - 26 Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV, Mason P. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1996; 125: 81-8.
 - 27 Hayden GF, Hendley JO, Gwaltney JM. The effect of placebo and virucidal paper handkerchiefs on viral contamination of the hand and transmission of experimental rhinoviral infection. *J Infect Dis* 1985; 152: 403-7.
 - 28 Dick EC, Hossain SU, Mink KA, et al. Interruption of transmission of rhinovirus colds among human volunteers using virucidal paper handkerchiefs. *J Infect Dis* 1986; 153: 352-5.
 - 29 Farr BM, Hendley JO, Kaiser DL, Gwaltney JM. Two randomized controlled trials of virucidal nasal tissues in the prevention of natural upper respiratory infections. *Am J Epidem* 1988; 128: 1162-72.
 - 30 Schulz KF, Chalmers I, Grimes DA, Altman DG. Assessing the quality of randomization from reports of controlled trials published in obstetrics and gynecology journals. *JAMA* 1994; 272: 125-8.
 - 31 Schulz KF. Subverting randomization in controlled trials. *JAMA* 1995; 274: 1456-8.
 - 32 DerSimonian R, Lard NM. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clin Trials* 1986; 7: 177-88.
 - 33 Chalmers I, Altman D. *Systematic reviews*. London: BMJ Publishing group, 1995.
 - 34 Godfrey G. Zinc for the common cold [letter]. *Antimicrob Agent Chemotherapy* 1988; 32: 605-6.
 - 35 Farr BM, Gwaltney JM. The problems of taste in placebo matching: an evaluation of zinc gluconate for the common cold. *J Chron Dis* 1987; 40: 875-9.
 - 36 Novick SG, Godfrey JC, Godfrey NJ, Wilder HR. How does zinc modify the common cold; clinical observations and implications regarding mechanisms of action. *Med Hypotheses* 1996; 45: 295-302.
 - 37 Graham NM, Burell CJ, Douglas RM, et al. Adverse effects of aspirin, acetaminophen and ibuprofen on immune function, viral shedding, and clinical status in rhinovirus-infected volunteers. *J Infect Dis* 1990; 162: 1277-82.
 - 38 Stanley ED, Jackson GG, Panusarn C, et al. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection. *JAMA* 1975; 231: 1248-51.
 - 39 Mogabgab W, Pollock B. Increased virus shedding with aspirin treatment of rhinovirus infection [letter]. *JAMA* 1976; 235: 801-2.
 - 40 Kleijnen J, Ter Riet G, Knipschild PG. *Vitamine C en verkoudheid: een overzicht van een megadosis literatuur*. *Ned Tijdschr Geneesk* 1989; 133: 1532-5.