

Har rød solhatt (*Echinacea purpurea*), råmelk fra ku (*Bovine colostrum*) eller c-vitamin effekt på forkjølelse?

Stud.med Liv Jorunn Vassbotn



Prosjektoppgave ved Medisinsk fakultet

Veiledere: Anders Åsberg og Anders Hartmann

UNIVERSITETET I OSLO

2009

1. Innholdsfortegnelse

| | |
|--|----------|
| 1. Innholdsfortegnelse..... | 2 |
| 2. Innledning..... | 4 |
| 2.1 <i>Abstrakt.....</i> | 4 |
| 2.2 <i>Hvorfor valgte jeg denne oppgaven?.....</i> | 4 |
| 2.3 <i>Litteraturstudie.....</i> | 5 |
| 2.3.1 <i>Problemstilling.....</i> | 5 |
| 2.3.2 <i>Metode.....</i> | 5 |
| 3. Hoveddel..... | 6 |
| 3.1 <i>Skolemedisin vs alternativ medisin.....</i> | 6 |
| 3.2 <i>Hva er et naturlegemiddel?</i> | 6 |
| 3.2.1 <i>Krav for godkjenning av naturlegemidler.....</i> | 6 |
| 3.2.2 <i>Innhold</i> | 7 |
| 3.2.3 <i>Utsalgssteder</i> | 7 |
| 3.3 <i>Hva er et naturmiddel og hva er et kosttilskudd?.....</i> | 8 |
| 3.3.1 <i>Definisjon</i> | 8 |
| 3.3.2 <i>Virkestoff.....</i> | 8 |
| 3.3.3 <i>Utsalgssteder</i> | 9 |
| 3.4 <i>Hva er forkjølelse?.....</i> | 9 |
| 3.4.1 <i>Definisjon</i> | 9 |
| 3.4.2 <i>Klinikk</i> | 9 |
| 3.4.3 <i>Etiologi</i> | 9 |
| 3.4.4 <i>Behandling.....</i> | 9 |
| 3.5 <i>Echinacea purpurea – rød solhatt.....</i> | 10 |
| 3.5.1 <i>Historie.....</i> | 10 |
| 3.5.2 <i>Preparater</i> | 10 |

| | | |
|-----------|---|----------------------------------|
| 3.5.3 | Virkestoff..... | 10 |
| 3.5.4 | Virkningsmekanisme - farmakologi..... | 10 |
| 3.5.5 | Studier | 11 |
| 3.5.6 | Kontraindikasjoner | 12 |
| 3.5.7 | Bivirkninger | 12 |
| 3.6 | <i>Bovine colostrum – råmelk fra ku</i> | 12 |
| 3.6.1 | Historie..... | 12 |
| 3.6.2 | Preparater..... | 13 |
| 3.6.3 | Virkestoff..... | 13 |
| 3.6.4 | Virkningsmekanisme – farmakologi | 13 |
| 3.6.5 | Studier | 14 |
| 3.6.6 | Kontraindikasjoner | 14 |
| 3.6.7 | Bivirkninger | 14 |
| 3.7 | <i>Askorbinsyre – C-vitamin</i> | 15 |
| 3.7.1 | Historie..... | 15 |
| 3.7.2 | Preparater..... | 15 |
| 3.7.3 | Virkestoff..... | 15 |
| 3.7.4 | Virkningsmekanisme – farmakologi | 15 |
| 3.7.5 | Studier | 16 |
| 3.7.6 | Kontraindikasjoner | 17 |
| 3.7.7 | Bivirkninger | 17 |
| 4. | Diskusjon | 18 |
| 4.1 | <i>Konklusjon</i> | 20 |
| 5. | Kildeliste | Feil! Bokmerke er ikke definert. |

2. Innledning

2.1 Abstrakt

This literature review examines if *Echinacea purpurea*, *Bovine colostrum* or Vitamin C has an effect on common cold infections. Effect is defined in this article as prevention, reduction of symptoms or decrease in duration of disease. The 9 clinical studies and 2 meta- analysis included in this literature review has not found statistically significant result by use of *Echinacea purpurea*, *Bovine colostrums* or Vitamin C versus placebo during common cold infection. Therefore I cannot recommend these products to patients, but since they have not shown serious side effects, I will not warn patients against using them.

2.2 Hvorfor valgte jeg denne oppgaven?

Jeg er medisinerstudent ved Universitetet i Oslo og har ett år igjen av studiet. Skolemedisinen og undervisningen for legestudenter legger lite vekt på alternativ medisin. Jeg valgte å skrive en oppgave der jeg kunne lære mer om naturlegemidler og naturmidler, hva begrepene innebar og hva forskjellen mellom dem er. Dette fordi naturlegemidler og naturmidler har fått mer oppmerksomhet av befolkningen blant annet på grunn av økt internasjonalisering og reisevirksomhet og økt tilgjengelighet[1]. I følge Bransjerådet for Naturmidler ble det omsatt naturmidler for 2,1 milliarder kr i Norge i 2006 [2]. Som tallene viser benytter mange pasienter seg av dette og gjerne uten å fortelle det til sin behandlende lege[3]. Jeg valgte å ta utgangspunkt i produkt brukt mot øvre luftveisinfeksjon (ØLI)/forkjølelse, da dette er en vanlig tilstand i befolkningen og en relativt ufarlig tilstand der kun symptomlindrende behandling er indisert i skolemedisinen. Terskelen er dermed lav for egenmedisinering med reseptfrie preparater, naturlegemidler og naturmidler. Jeg undersøkte tre produkter som blir brukt mot dette, *Echinacea purpurea* (naturlegemiddel), *Bovine colostrum* (naturmiddel) og C-vitamin (kosttilskudd) og konsentrerte meg om effekt, farmakologi og eventuelle bivirkninger ved disse.

2.3 Litteraturstudie

2.3.1 Problemstilling

Har rød solhatt (*Echinacea purpurea*), råmelk fra ku (*Bovine colostrum*) eller C-vitamin effekt på forkjølelse? Effekt defineres i denne sammenheng som forebygging, reduksjon av symptomer eller nedkortning av sykdomstiden.

2.3.2 Metode

Jeg søkte etter randomiserte, dobbeltblindete og placebokontrollerte studier i PubMed, SciFinder og Cochrane library som ikke var eldre enn 5 år, der kun *e. purpurea* eller *b. colostrum* eller C-vitamin ble utprøvd og med voksne pasienter. Jeg begrenset søket til kun å gjelde studier med ØLI eller studier med immunologisk vinkling og til engelske artikler med link til fulltekst. Eksempel på søkeord brukt i PubMed: preparatnavn, preparatnavn AND effect, preparatnavn AND effect AND pharmacology, preparatnavn AND upper respiratory tract AND infection, preparatnavn AND common cold.

For å finne litteratur om naturlegemidler og naturmidler i Norge tok jeg først utgangspunkt i Legemiddelverkets internettsider. Videre søkte jeg på Helse- og Omsorgsdepartementet internettsider og søkte om alternativ medisin. Der fant jeg en norsk offentlig utredning (NOU) fra 1998 der et utvalg gjør rede for status for alternativ medisin og hvilken plass alternativ medisin har i Norge i dag. I Lovdata søkte jeg opp forskrifter for legemidler og kosttilskudd. På Mattilsynets sider og i Syse-utvalgets rapport fant jeg tolkninger av forskriftene og definisjon av naturmiddel og kosttilskudd. Norsk elektronisk legehåndbok (NEL) var kilde for avsnittet om forkjølelse.

3. Hoveddel

3.1 Skolemedisin vs alternativ medisin

Det brukes i dag, både nasjonalt og internasjonalt, mange forskjellige begreper og definisjoner om skolemedisin og alternativ medisin. Derfor vil jeg først presentere noen av begrepene og hva de innebærer for de to ulike grupperingene.

Begrepet skolemedisin betyr den medisin som er autorisert av myndighetene og som blir undervist på universitetene [4]. Den karakteriseres i dag av evidensbasert basert medisin (EBM), som vil si at helsepersonells praksis bygger på kunnskap ervervet fra forskning. Dette er en relativt moderne modell og deler av skolemedisinen er ikke basert på vitenskaplige undersøkelser, men er erfaringsbasert.

Begrepet alternativ medisin er et samlebegrep der blant annet naturmidler og naturlegemidler inngår. Alternativ medisin har gjennom overføring fra generasjon til generasjon videreført tradisjoner, erfaringer og kunnskap om sykdom, behandling og helbredelse. Deler av den norske tradisjonen lever videre som ”kjerringråd” og kunnskap om bruk av urter og planter[1].

3.2 Hva er et naturlegemiddel?

3.2.1 Krav for godkjenning av naturlegemidler

Naturlegemiddel er definert som et legemiddel hvor den eller de aktive bestanddeler har et naturlig utspring, ikke er altfor bearbeidet og utgjør en plante- eller dyredel, mikroorganismer, mineraler, eller salter. Viser til Legemiddelforskriften § 1- 3[5]. Krav til kvalitet og godkjenning er like strenge for naturlegemidler som for vanlige legemidler[6]. I 1993 ble det opprettet retningslinjer [7]for godkjenning av stoffer som naturlegemidler og det er Statens legemiddelverk som behandler søknader om godkjenning og markedsføringstillatelse. Det er i dag 27 godkjente preparater[8].

Som naturlegemiddel godkjennes velkjente og velprøvde midler med innhold av reseptfrie stoffer og droger beregnet til egenbehandling av tilstander som brukerne selv

kan diagnostisere og behandle, i pakning tiltenkt den enkelte forbruker og som er ment å tas gjennom munnen, påføres huden eller til lokal bruk på slimhinne[9].

Det gis *ikke* godkjenning til preparater som er ment for injeksjon eller inneholder vitaminer eller mineraler, reseptpliktige eller giftige substanser, droger tilsatt kjemisk definerte, virksomme stoffer eller blandinger av slike stoffer, og det omfatter ikke isolerte bestanddeler fra planter og dyr eller bioteknologisk fremstilte virksomme bestanddeler[6].

Det må foreligge toksikologisk, farmakologisk og klinisk dokumentasjon om at naturlegemidlet har anerkjent effekt og er sikre. Denne dokumentasjonen kreves ikke dersom naturlegemidlet er egnet til egenbehandling av tilstander som brukerne selv kan diagnostisere og behandle, søkeren kan dokumentere fra publisert vitenskapelig litteratur at naturlegemidlets innholdsstoffer har vært i tradisjonell bruk i Europa eller Nord-Amerika i minst 30 år, og dersom naturlegemidlet har anerkjent effekt og er tilstrekkelig sikre. Viser til Legemiddelforskriften § 4-8a[9].

3.2.2 Innhold

Det vanligste er plantematerialer som inkluderer safter, gummi, fete oljer, eteriske oljer, ekstrakter og tinkturer. Det kan også være fra dyreriket, mikroorganismer, salter og mineraler i sin opphavelige form[6]. Eksempel: Rød solhatt (*E. purpurea*), Johannesurt, Ginsengrot.

3.2.3 Utsalgssteder

Alle naturlegemidler kan selges ved apotek, helsekost og dagligvarebutikker og via postordre med unntak av naturlegemidler som inneholder Johannesurt, som bare kan selges på apotek[6].

3.3 Hva er et naturmiddel og hva er et kosttilskudd?

3.3.1 Definisjon

Syse-utvalget definerer naturmidler som en varebetegnelse som benyttes av helsekostbransjen på produkter som ikke er rene vitamin- og mineraltilskudd, og ikke naturlegemidler eller legemidler. Eksempler på naturmidler kan være ginseng, hvitløk og råmelk fra ku. Naturmidler er oftest urte preparater eller kombinasjonsprodukter av for eksempel vitaminer og/eller mineraler og urter. Urtene eller virkestoffene har vært i tradisjonell bruk for å forebygge eller lindre mindre alvorlige besvær. [10]

En norsk offentlig utredning fra 1998 bruker ikke begrepet naturmiddel, men i stedet omtaler det som ”*kosttilskudd og andre preparater som ikke er legemidler*”[11].

I følge nytt lovverk fra 2004, utarbeidet av Helse- og Omsorgsdepartementet, er kosttilskudd ”Næringsmidler som er beregnet til å supplere kosten, og er konsentrerte kilder av vitaminer og mineraler eller andre stoffer med en ernæringsmessig eller fysiologisk effekt, alene eller i kombinasjon, og omsettes i ferdigpakket og dosert form beregnet til å inntas i små oppmålte mengder”. Viser til forskrift om Kosttilskudd [12;13].

Det er ikke tillatt å gi inntrykk av at et kosttilskudd forebygger, leger eller lindrer sykdom, sykdomssymptomer eller smerter[11].

Mattilsynet er det statlige organet som kontrollerer at dette blir fulgt. I 1992 ble et frittstående serviceorgan etablert av Helsekostbransjens Detaljistforbund og Bransjerådet for Naturmidler/Helsekostbransjens Leverandørforening; Norsk Register for Naturmidler AS (NONA). NONA har som formål å administrere en kvalitetssikring og registrering av kosttilskudd og naturmidler[14].

3.3.2 Virkestoff

Vitaminer, mineraler, urter, planter og virkestoffer fra folkemedisinen (for eksempel råmelk fra ku og C-vitamin).

3.3.3 Utsalgssteder

Apotek, helsekost- og dagligvarehandel og andre typer salgssteder.

3.4 Hva er forkjølelse?

3.4.1 Definisjon

Forkjølelse er en øvre luftveisinfeksjon forårsaket av virus og lokalisert til slimhinnene i nese, svelg og øvre luftveier, inkluderer ikke lungevevet.

3.4.2 Klinikk

Tilstanden er karakterisert med oppstart av sår hals, slapphet og lavgradig feber. Disse symptomene forsvinner i løpet av få dager og etterfølges av nesetetthet, snue og hoste som kommer i løpet av ett til to døgn etter symptomstart[15].

Omtrent halvparten vil være friske etter 6 dager, og opptil 90 % etter dag 8 [16].

3.4.3 Etiologi

Rhinovirus er vanligst. Andre virus er RS-virus, influensavirus og adenovirus, totalt over 200 ulike typer. Det store antallet serologiske typer gjør at man vil være utsatt for infeksjon hele livet[15;17].

3.4.4 Behandling

Selvhelbredende tilstand som går over av seg selv. Det finnes ingen antivirale midler med dokumentert effekt mot forkjølelsvirusene og antibiotika har ingen virkning. Målet for behandlingen er symptomlindring. Avsvellende nesedråper, slim- og hostedempende midler kan hjelpe[15].

3.5 Echinacea purpurea – rød solhatt

3.5.1 Historie

Det finnes flere planter i echinacea-familien; *E. purpurea*, *E. pallida* og *E. angustifolia* er de tre som er aktuelle i den alternative medisinen. Opprinnelig var indianerne i Nord-Amerika som benyttet seg av planten, i dag blir planten dyrket på flere kontinenter og er en svært populær i Nord-Amerika og Europa. Man kan bruke både blomsten og røttene til *E. purpurea*. I naturlegemidler fra Norge er det saften fra den blomstrende delen av planten som blir brukt[18].

3.5.2 Preparater

Det finnes i Norge i dag to preparater godkjent som naturlegemiddel med *e. purpurea*. Det er Echinagard dråper og Echinagard sugetabletter[19]. I tillegg finnes det flere naturmidler/helsekost produkter som inneholder *echinacea*, med ulik styrke, plantesammensetning og tilsetningsstoffer. Eksempel: Dekadin Rød Solhatt sugetabletter, Echinalan og Kan Jang Lakris mikstur.

3.5.3 Virkestoff

E. purpurea inneholder sikorisyre, som er en kaffesyre derivat og en fenol. Dens egenskaper blir ansett som den viktigste for stimulering av immunforsvaret og dets antivirale-, antioksidante- og antiinflammatoriske aktivitet[20]. I tillegg inneholder den bioaktive alkamider, glykoproteiner og polysakkarider [21;22].

3.5.4 Virkningsmekanisme - farmakologi

Det er ikke viruset i seg selv som gir symptomer som hoste, sår hals og sekresjon fra nesen, men den inflammatoriske responsen stimulert av viruset på epitel cellene. En studie hevder at *echinacea* ekstrakter har immunmodulerende effekter på flere rhinovirus induerte cytokin produkter slik som IL-6 og IL-8[23]. Barsett sin artikkel [22]konkluderer med at monocytter og makrofager er de celletypene som responderer mest. Det er ikke identifisert en enkelt substans eller gruppe innholdsstoffer fra echinacea-artene assosiert med en medisinsk effekt. Den fulle forståelsen av *echinacea*

er fortsatt svært uviss, dette fordi plantepreparatene som undersøkes og testes kan inneholde ulik mengde innholdsstoffer og biologisk aktivitet.

3.5.5 Studier

Fire studier tilfredsstillende mine inklusjons- og eksklusjonskriterier, se metodedel.

| | Yale 2004[24] | Goel 2004[25] | Goel 2005[26] | Sperber 2004[27] |
|---------------------------------|---|--|--|---|
| Studie modell | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie | Randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert klinisk studie |
| Antall | 128 deltagere | 128 deltagere | 62 deltagere | 48 deltagere |
| Dropouts | Uklart | 17 | Uklart. 6 pasienter ekskludert fra studien | |
| Deltagere | Voksne pasienter med akutt nysing og snue i 6 til 24 timer. | Voksne pasienter med begynnende forkjølelsesymptomer og minst 2 forkjølelser forrige år. | Voksne pasienter med begynnende forkjølelsesymptomer og minst 2 forkjølelser forrige år. | Voksne pasienter med serum nøytraliserende antistoff titerer $\leq 1:2$ til RV-39 |
| Gruppeinndeling | <i>Echinacea</i> : 65 Placebo:63 | <i>Echinacea</i> : 59 Placebo: 69 | <i>Echinacea</i> : 26 Placebo: 36 | <i>Echinacea</i> : 24 Placebo: 24 |
| Intervensjon | Behandling: Frysetørket juice presset fra øvre del av <i>e. purpurea</i> . Kontroll behandling: Placebo (laktosekapsler) Dose: 3 x 100 mg i maksimalt 14 dager | Behandling: <i>E. purpurea</i> ekstrakt inneholdende 0.25/2.5/25.5 mg/ml alkamider/cichoric syre/polysakkarider. Kontrollbehandling: Placebo Dose: 10 x 4 ml første dag, så 4 x 4 ml i 6 dager. | Behandling: <i>E. purpurea</i> ekstrakt inneholdende 0.25/2.5/25.5 mg/ml alkamider/sikori syre/polysakkarider. Kontroll behandling: Placebo Dose: 8 x 5 ml første dag, så 3 x 5 ml i 6 dager. | Behandling: Juice av presset <i>e. purpurea</i> plante. Kontroll behandling: Placebo Dose: 2,5 ml x3 i 7 dager før inokulert med Rhinovirus -39 intranasalt. |
| Data | Pasientene noterte ned subjektive plager med nysing, nesetetthet, snørr, hodepine, sår eller kløende hals, heshet, muskelverk og hoste. Poengssystem der 0 = fravær av symptom, 1= mild, 2= moderat og 3= markert ubehag. | Notering av symptomscore, totalt 13 symptomer. 10 poengs skala, 0 = minimum 9 = maksimum | Notering av symptomscore, totalt 8 symptomer. 4 poengs skala, 0 = ingen symptomer, 3= betydelige symptomer. Fastende blodprøver tatt før start, dag 3 og dag 8 med måling av hvite blodceller. | Notering av symptomer, likt poengssystem som Yale. Definisjon infeksjon: Firedobling av RV-39 nøytraliserende antistoffer og /eller funn av rhinovirus på viral kultur |
| Resultat | Ingen signifikant forskjell mellom de to gruppene. | Total symptomscore var 23,1 % mindre i <i>E.</i> -gruppen. (p< 0,01) | Fra dag 3 signifikant synkning i symptomscore (p < 0,05). En signifikant økning (p < 0,05) av NK celler dag 3 (CD4+) og dag 8 (CD 16+) i <i>E.</i> gr. | <i>E.</i> : 92% infeksjon, 59% av dem ble klinisk syke. <i>P.</i> : 96% infeksjon, 86% av dem klinisk syke. (P= .0883, Fisher's exact test) |
| Forfatterenes konklusjon | Ingen forskjell mellom de to gruppene. | Tidlig intervensjon med <i>E.</i> resulterte i reduserte forkjølelses symptomer. | <i>E. purpurea</i> resulterte i reduserte forkjølelses symptomer. | <i>E.</i> reduserer forkjølelses symptomer, men ikke antall infeksjoner |

En review om *echinacea* produkter fra Cochrane [21] har gjennomgått 58 kontrollerte studier, bare 16 av disse bestod inklusjonskriteriene. Forfatterne inkluderte randomiserte kontrollerte studier som undersøkte effekten av produkter som kun

inneholdt *e. purpurea* mot placebo, ingen behandling eller annen forkjølelses behandling. De ekskluderte forsøk der *echinacea* var kombinert med andre urter. De 16 kontrollerte kliniske forsøkene undersøkte om *echinacea* preparater var mer effektive enn ingen behandling, mer effektive enn placebo eller like effektive som andre behandlinger til å forebygge og behandle forkjølelse. *Echinacea* produktene som ble testet varierte mye i innhold og konsentrasjon av ulike deler av *echinacea* planten. Det var for få forsøk som undersøkte om *echinacea* kan forebygge øvre luftveis infeksjon til at man kunne trekke en sikker konklusjon. Forfatterens konklusjon gir en viss støtte til at preparater som inneholder den øvre delen av *e. purpurea*, kan være effektiv for tidlig behandling av forkjølelse av voksne, se studien til Goel (p <0.01)[21;25].

3.5.6 Kontraindikasjoner

Pasienter med progressive autoimmune sykdommer (som multippel sklerose, kollagenose), leukemi, tuberkulose, HIV. Allergi mot blomster fra kurvplante familien[19;20].

3.5.7 Bivirkninger

Allergiske reaksjoner, hudutslett[19;20].

3.6 Bovine colostrum – råmelk fra ku

3.6.1 Historie

Råmelk (*colostrum*) er den første melka som utskilles etter fødselen og den er rik på immunglobuliner og antimikrobielle faktorer som laktoferrin, lysozym og laktoperoxidase. I motsetning til mennesker får kalven overført minimalt med antistoffer via placenta, de er født hypogamma-globulinemisk. Råmelk fra ku, som har ekstra mye immunglobuliner, er viktig for at kalven skal bli passiv immunisert raskt etter fødselen[28]. Siden 1900-tallet har det blitt utført mye forskning for å finne ut om mennesker kan bli passiv immunisert ved å benytte seg av råmelk fra ku for å forhindre infeksjoner og sykdom.

3.6.2 Preparater

Det finnes flere råmelk produkter både i tablettform og i pulverform, med ulik konsentrasjon av *b. colostrum* og med ulik tilsetning av tilsetningsstoffer/kosttilskudd. Curamed og Dekadin er produkter som inneholder råmelk som selges på apotek i Norge.

3.6.3 Virkestoff

Aktive antistoffer av typen IgG, IgA og IgM og antibakterielle faktorer som laktoferrin, lysozym og laktoperoxidase. Inneholder også viktig næring som proteiner, karbohydrater, fett, vitaminer og mineraler[28].

3.6.4 Virkningsmekanisme – farmakologi

B. colostrum inneholder laktoferrin, lysozymer og laktoperoxidase, som er antimikrobielle peptider i det uspesifikke immunsystemet. Peptidene dreper enkelte bakterier og virusarter ved å ødelegge cytoplasmamembranen til mikrobene, men det er enda ikke vist at de dreper virus som gir forkjølelse [29]. Normalt blir det produsert IgA i antistoffproduserende celler i slimhinnene i øvre luftveier hos mennesker [30]. *B. colostrum* øker mengden IgA i saliva [28]. *B. colostrum* inneholder IgA og IgG og man antar at det virker på slimhinnene i øvre luftveier og hindrer virus og bakterier ved å feste seg på epitelcellene [30].

3.6.5 Studier

Tre studier tilfredsstillter mine inklusjons- og eksklusjonskriterier, se metodedel

| | Lindbæk 2004[30] | Wolvers 2006[31] | Shing 2007[32] |
|---------------------------------|---|---|--|
| Studie modell | Prospektiv, dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie | Randomisert, dobbelblindet, parallel, 2*2, placebo-kontrollert intervensjons studie. | Dobbelblindet, randomisert, placebokontrollert studie |
| Antall | 148 deltagere | 131 deltagere | 29 deltagere |
| Deltagere | Voksne menn med akutt sår hals og negativ Strep.A hurtigtest | Voksne pasienter uten tidligere tyfus vaksinerings. | Voksne, mannlige konkurransedeltagende sykklister siste 2 år |
| Gruppe inndeling | Vekk i morgen: 51 Curamed: 52 Placebo: 45 | <i>B. colostrum</i> : 33 Kosttilskudd: 32 Kosttilskudd+b. colostrum: 35 Placebo: 31 | <i>B. colostrum</i> : 14 Placebo: 15 |
| Intervensjon | Behandling: Vekk i morgen (3,6-4,0 mg bovint IgG) Curamed (6,4-8,0 mg bovint IgG) Kontroll behandling: Placebo (0,5-0,7 mg bovint IgG) Dose: 33 tab. per dag, inntil pasient var frisk eller max 7dager. | Behandling: <i>B. colostrum</i> produkt (~430 mg IgG) Kontroll behandling: Placebo Dose: 2 ganger daglig i 6 uker før tetanus- og tyfoidvaksinerings. | Behandling: <i>B. colostrum</i> protein konsentrat (20% IgG) Kontroll behandling: Placebo (protein konsentrat) Dose: 10 g x1 i 8 uker |
| Data | Med visuell analoge skala (VAS) ble vondt i halsen og sykdomsfølelse målt og man talte antall dager til pasienten følte seg frisk. | Immunologiske parametrene ble målt før første intervensjon av <i>b. colostrum</i> , etter 6 ukers intervensjon og 2 og 4 uker etter vaksinerings. | Fysiologiske tester, blodprøver, og sykdomslog med rapportering av øvre luftveis symptomer (ingen poengscore) før og etter 40 km sykkelritt totalt 4 ganger i løpet av 8 uker. |
| Resultat | Gj.snittlig varighet av sykdom var 4,7 dager i Curamed-gruppen, 5,0 dager i Vekk i morgen-gruppen og 5,5 dager i placebogruppen. | Ingen av immunparametrene ble affisert av inntak av <i>b. colostrum</i> | B: 3 av 14 rapporterte øvre luftveis symptomer P: 8 av 15 rapporterte øvre luftveis symptomer P=0,055 |
| Forfatterenes konklusjon | Ingen signifikante forskjeller i reduksjon av symptomer, sykdomsfølelse eller av varighet. | En lav dose daglig med <i>b. colostrum</i> styrker ikke immunforsvaret til friske voksne. | <i>B. colostrum</i> bidrar til å redusere antall øvre luftveis infeksjoner etter en periode med intens trening. |

Jeg søkte etter en review om *b. colostrum* og ØLI på Cochrane, men per dags dato eksisterer ikke en slik artikkel.

3.6.6 Kontraindikasjoner

Ikke funnet i litteraturen.

3.6.7 Bivirkninger

Ikke funnet i litteraturen.

3.7 Askorbinsyre – C-vitamin

3.7.1 Historie

Mennesker kan ikke selv produsere C-vitamin og må få tilførsel via kosten. På 1930-tallet ble C-vitamin oppdaget og isolert av Albert Szent-Györgyi [33]. Siden 1940-tallet har det blitt utført utallige forsøk på effekten av C-vitamin ved forkjølelse. På 70-tallet ga Nobels prisvinner i kjemi Linus Pauling ut boken ”Vitamin C and the Common Cold” der han trakk positive konklusjoner fra en tidligere placebokontrollert studie om effekten av høydose C-vitamin ved forkjølelse. I 1971 utførte Pauling en meta-analyse av placebokontrollerte studier der han trakk konklusjonen at c-vitamin minsker antall tilfeller forkjølelser. Etter dette har mange etterprøvd Paulings konklusjoner og undersøkt den immunologiske virkningen av C-vitamin.[34;35]

3.7.2 Preparater

Frukt, bær og grønnsaker er naturlige kilder til C-vitamin. Det finnes flere C-vitamin produkter både som brusetablett og tablettform, med ulike konsentrasjoner av C-vitamin og med ulik tilsetning av naturmidler og andre kosttilskudd. Nycoplus C-vitamin brusetabletter og tabletter, Weifa C-vitamin tabletter, Dekadin Råmelk + C-vitamin sugetabletter er eksempler på produkter som inneholder c-vitamin som selges i Norge.

3.7.3 Virkestoff

L-askorbinsyre og L-dehydroascorbic acid (L-DHA)[34].

3.7.4 Virkningsmekanisme – farmakologi

C-vitamin er en viktig vannløslig antioksidant, en kofaktor ved en rekke hydroksyleringsreaksjoner og den øker også absorpsjonen av jern i tynntarmen [36]. Reaktive oksygenforbindelser, ofte kalt ROS, brukes ofte som en fellesbetegnelse for frie radikaler og reaktive oksygenforbindelser. Dette skader DNA i alle celler, også immunceller. I leukocytter er det mye C-vitamin som brukes raskt ved en infeksjon for å forhindre ROS og oksidativ skade. Ved at C-vitamin er en antioksidant forhindres

celleskade og cellene kan opprettholde sin struktur og funksjon [37]. Videre regenererer C-vitamin andre antioksidanter slik som E-vitamin [34]. En er ikke enige om hvor store doser som er nødvendig for å forhindre sykdom, men man vet at reduserte konsentrasjoner av dette vitaminet gir redusert immunforsvar [37]. Ved oral tilførsel absorberes 80-90 %, lavere ved store doser pga nedregulering av transportmolekyler [34].

3.7.5 Studier

Bare en studie, Sasazuki 2006, tilfredstilte min inklusjons- og eksklusjonskriterier, se metodedel. De andre studiene var 5 år eller eldre. Jeg inkluderte Audera 2001 sin studie for å ha et sammenligningsgrunnlag og noe å diskutere.

| | Sasazuki, 2006[38] | Audera, 2001[39] |
|---------------------------------|--|--|
| Studie modell | Dobbelblindet, randomisert og kontrollert studie | <i>Dobbelblindet, randomisert og kontrollert studie</i> |
| Antall | 244 deltagere (29 dropouts) | <i>323, 184 innleverte skjema</i> |
| Deltagere | Voksne pasienter | <i>Voksne deltagere som ikke brukte andre kosttilskudd eller naturmidler til vanlig</i> |
| Gruppe inndeling | C-vitamin: 140 Placebo: 133 | <i>1g C-vitamin: 47 3g C-vitamin: 50 3g C-vitamin +kosttilskudd: 45 Placebo: 42</i> |
| Intervensjon | Behandling: 0,5 g/d C-vitamin Kontroll behandling: Placebo (50 mg/d C-vitamin) Varighet: 5 år | Behandling: 1g C-vitamin / 3g C-vitamin / 3g C-vitamin + kosttilskudd. Kontroll behandling: Placebo (0,03g C-vitamin) Varighet: <i>Fra symptomstart + 2 dager</i> |
| Data | Underveis svarte forsøkspersonene om de hadde hatt forkjølelse og hvilke symptomer, antall dager sengeliggende og om de var hjemme fra jobb. Scoringssystem for hoste, hals- og nesesyntomer og systemiske symptomer (0=Ingen – 3=Betydelig) | <i>Deltagerne noterte styrken (1=mild, 2=moderat, 3=sterk) på symptomene, antall timer fra symptomene startet til de tok første tablett, om de brukte medikamenter eller om de oppsøkte lege. Noteringen ble avsluttet når alle symptomer var vekke eller når det var gått 28 dager.</i> |
| Resultat | Totalt antall forkjølelser(per 1000 person-måned) C-vitamin: 21,3 Placebo: 17,1 | <i>Det var ikke noen forskjell mellom de fire gruppene verken av varighet eller graden av forkjølelser symptomer</i> |
| Forfatterenes konklusjon | Forfatterne konkluderer at C-vitamin tilskudd reduserer frekvensen av forkjølelse, men at det ikke har effekt på varigheten og styrken av symptomene. | <i>Det var ikke noen forskjell mellom de fire gruppene verken av varighet eller graden av forkjølelser symptomer</i> |

En review fra 2007 av Harri Hemila [35] undersøkte om et inntak av orale doser a 0,2 g eller mer av C-vitamin reduserte hyppigheten, varigheten eller dempet symptomene

ved forkjølelse når C-vitamin ble tatt profylaktisk eller etter oppstart av symptomer. Bare placebokontrollerte studier ble inkludert og studier som undersøkte orale doser mindre enn 0,2 gram ble ekskludert. Totalt 30 forsøk ble inkludert i meta-analysen. Forfatterne konkluderte med at regelmessig inntak av C-vitamin har ingen effekt på hyppigheten av forkjølelse i den vanlige befolkningen, men at det reduserte varigheten og symptomene litt uten at de mener at det er av klinisk relevans. Profylaktisk inntak av C-vitamin kan forsvares til personer som gjennomgår hard fysisk eller kulde stress eller begge deler (for eksempel skiløpere) for en periode. Høydose C-vitamin tatt ved symptomdebut viste ingen konsekvent effekt verken på varighet eller mengden av symptomer [35].

3.7.6 Kontraindikasjoner

Personer med hemokromatose, nedsatt nyrefunksjon, tendens til nyresten eller glukose-6-fosfatdehydrogenasemangel[40].

3.7.7 Bivirkninger

Ved store doser over lang tid (gram daglig) kan det føre til for høyt nivå av jern i ulike vev hos personer med hemokromatose og gi utfelling av nyrestein (oksalat) hos disponerte. Diaré og magebesvær. [40]

4. Diskusjon

Denne litteraturstudien undersøker om rød solhatt (*Echinacea purpurea*), råmelk fra ku (*Bovine colostrum*) eller C-vitamin har effekt på forkjølelse. Effekt defineres i denne sammenheng som forebyggelse, reduksjon av symptomer eller nedkortning av sykdomstiden.

Mange titals studier har blitt gjennomført om *echinacea*, men allikevel er det mange ubesvarte spørsmål. Dette fordi forskning på urter og planter generelt mangler standardisering av variabler. Eksempel på slike variabler er sammensetning av ulike typer urter og planter, konsentrasjonen av virkestoff som testes ut varierer, definisjon på sykdom og starttidspunkt for når behandlingen er igangsatt i forhold til sykdomsutviklingen er forskjellig. [20-22]

Alle fire studiene om *e. purpurea* som jeg inkluderte var randomiserte, dobbelblindete, placebokontrollerte kliniske studier. Tre av de fire studiene konkluderer med at bruk *e. purpurea* resulterte i reduserte forkjølelses symptomer (Goel 2004 ($p < 0,01$)[25]/Goel 2005 ($p < 0,05$)[26]/Sperber ($P = .0883$, Fisher's exact test) [27]). I Lindes review [21] blir ikke resultatdataene til Goel 2005 godkjent som signifikante. Tre av studiene har ikke dokumentert antall dropouts [24;26;27]. Antallet deltagere i studiene til Sperber (48) og Goel (63) trekker ned inntrykket. Studien til Sperber ble ikke inkludert i K. Lindes review [21] fordi den ikke undersøkte spontant oppståtte forkjølelser. Ingen av studiene fant signifikante forskjeller mellom *echinacea* og placebo for forebygging av forkjølelse. I K. Lindes review [21] fra 2006 ble 16 godt designede studier inkludert. Forfatterens konklusjon heller mot at plantedelen av *e. purpurea* kan være effektiv behandling av tidlige forkjølelsessymptomer, men at studieresultatene ikke er fullt ut konsekvente. Forfatterne utelukker ikke at *echinacea* kan forebygge ØLI, men at de per dags dato ikke har data som støtter påstanden. Studiene rapporterte ingen alvorlige bivirkninger ved bruk av *echinacea*.

Forkjølelse er en selvbegrensende tilstand der omtrent halvparten vil være friske etter 6 dager, og opptil 90 % etter dag 8[16]. Hvor mye nytte en får ut av effekten til

echinacea kan derfor diskuteres siden nesten 90 % vil være symptomfrie etter en uke uansett. Men i et samfunnsøkonomisk syn vil begrensning av antall sykedager/sykefravær være gunstig.

At studiene til nå viser at *echinacea* er trygg og kan ha effekt ved behandling av tidlige forkjølelsessymptomer [21], og dermed redusere sykdomsperioden og sykefravær, rettfærdiggjør bruk av naturlegemidlet *e. purpurea* hos sine tidligere friske pasienter i tillegg til symptomlindrende behandling. Men det er stor forskjell mellom å dokumentere enn viss effekt i enkelte studier og anbefale bruk av *echinacea* til sine pasienter. Det finnes uttalige produkter som inneholder *echinacea*, både uten og med andre urter og kosttilskudd. Produktene som selges som naturlegemidler i Norge er trygge i bruk siden kravene til kvalitet og godkjenning er like strenge for naturlegemidler som for vanlige legemidler[6]. Men produkter som selges for eksempel over internett har man ingen garanti for at kan være forurenset eller at man får det produktet som det er reklamert for. I tillegg kan det være bivirkninger en ikke har registrert ennå, for eksempel ved langtidsbruk.

Det finnes svært få studier som har undersøkt effekten av *b. colostrum* mot forkjølelse. De tre studiene jeg inkluderte var alle var randomiserte, dobbelblindete og placebokontrollerte studier. To av studiene [30;32]undersøkte effekten på forkjølelse, en undersøkte effekten på immunforsvaret [31]. Den norske studien til Lindbæk fra 2004 [30] undersøkte effekten til råmelkstabletter som blir solgt i Norge og konkluderte med ingen signifikante forskjeller i reduksjon av symptomer, sykdomsfølelse eller av varighet i forhold til placebo. Placebo var i dette tilfellet 0,5-0,7 mg bovint IgG, noe som trekker ned helhetsinntrykket av studien. Shing 2007 [32] konkluderte med at *b. colostrum* bidrar til å redusere antall øvre luftveis infeksjoner etter en periode med intens trening ($P=0,055$). Studien oppgir ikke å ha benyttet seg av poengscore for symptomer og studien hadde svært liten selektert gruppe deltagere; 29 voksne, mannlige konkurranseaktive syklister siste 2 år. Wolvers 2006[31]undersøkte om *b. colostrum* hadde effekt på immunologiske parametre etter vaksinasjon og konkluderte med at ingen av immunparametrene ble affisert.

Det finnes mange studier om C-vitamin og forkjølelse. Bare en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert studie, Sasazuki 2006 [38], oppfylte mine inklusjons- og eksklusjonskriterier da det var den eneste studien publisert etter 2004. Profylaksestudien undersøkte effekten av daglig inntak av c-vitamintilskudd mot forkjølelse. Totalt antall forkjølelser (per 1000 person-måned) viste C-vitamin: 21,3 mot placebo: 17,1. Studien mangler placebo (50 mg C-vitamin), en klar definisjon av forkjølelse og studiegruppen er liten. Forfatterne konkluderer at C-vitamintilskudd reduserer frekvensen av forkjølelse, men at det ikke har effekt på varigheten og styrken av symptomene. Forfatterne selv poengterer at studien har mangler som gjør at tolkningen av resultatet bør gjøres med forsiktighet.

Audera`s studie fra 2001 [39;39] undersøkte effekten av C-vitamin(1g C-vitamin / 3g C-vitamin / 3g C-vitamin + kosttilskudd) versus placebo mot akutt oppståtte forkjølelser symptomer. De konkluderte med at det ikke var noen forskjell mellom de fire gruppene verken av varighet eller graden av forkjølelser symptomer.

En review fra 2007 av Harri Hemila [35] der totalt 30 forsøk ble inkludert konkluderte forfatterne at regelmessig inntak av C-vitamin har ingen effekt på hyppigheten av forkjølelse i den vanlige befolkningen. Profylaktisk inntak av C-vitamin kan forsvares til personer som gjennomgår hard fysisk eller kulde stress eller begge deler (for eksempel skiløpere) for en periode. Høydose C-vitamin tatt ved symptomdebut viste ingen konsekvent effekt verken på varighet eller mengden av symptomer[35].

4.1 Konklusjon

Studiene i denne litteraturstudien har ikke funnet statistisk signifikant resultat for forebyggelse, reduksjon av symptomer eller nedkortning av sykdomstiden ved bruk av rød solhatt, råmelk fra ku eller C-vitamin versus placebo ved forkjølelse. Jeg kan derfor ikke anbefale produktene for pasienter, men siden de ikke har vist alvorlige bivirkninger vil jeg ikke advare pasientene mot å bruke dem.

5. Kildeliste

- [1] Aarbakke J. et al. 4 Alternativmedisinens røtter. 4.1-4.8. 15-12-1998. Helse- og omsorgsdepartementet. 6-5-2009.
URL:<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-21/5.html?id=141412>
- [2] Bransjerådet for naturmidler. Markedsdata - Bransjerådet for naturmidler. 2009. 15-6-2009.
URL:<http://www.brn.no/wsp/brn/webon.cgi?session=dWGDv4jfwgomDaOZjVRedBmJUAue18&func=index>
- [3] Myskja A: Grunner til å velge alternativ behandling; in På vei mot en integrert medisin - En innføring i komplementær og alternativ behandling: Fagbokforlaget, 2008, pp 182-208.
- [4] Aarbakke J. et al. 3 Begrepsdiskusjon og vitenskapssyn. 3.1-3.3.5. 15-12-1998. Helse- og omsorgsdepartementet. 7-5-2009.
URL:<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-21/4.html?id=141411>
- [5] Helse- og omsorgsdepartementet: Legemiddelforskrift § 1-3. Lovdata 12-2-1999.
Notes: URL: <http://www.lovdato.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-19991222-1559.html#1-3>
- [6] Legemiddelverket. Naturlegemidler. 1-3. 2005. Statens legemiddelverk. 6-5-2009.
URL:http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_28455.aspx?filterBy=
- [7] Aarbakke J. et al. 10.7.3 Naturlegemidler. 1-2. 15-12-1998. Helse- og omsorgsdepartementet. 7-5-2009.
URL:<http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-21/11/7/3.html?id=350839>
- [8] Felleskatalogen. Godkjente naturlegemidler. 21-4-2006. Statens legemiddelverk. 6-5-2009.
URL: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_16198.aspx
- [9] Helse- og omsorgsdepartementet: Forskrift om naturlegemidler; in 2004.
Notes: URL: http://www.lovdato.no/cgi-wift/wiftldles?doc=/usr/www/lovdato/for/sf/ho/to-19991222-1559-010.html&emne=naturlegemiddel*&
- [10] Syse A. et al.: Syse-utredningen. Helse- og Omsorgsdepartementet 16-12-2003.

- [11] Aarbakke J. et al. 10.7.4 Kosttilskudd og andre preparater som ikke er legemidler. 15-12-1998. Helse- og omsorgsdepartementet. 6-5-2009. URL: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1998/NOU-1998-21/11/7/4.html?id=350840>
- [12] Helse- og omsorgsdepartementet: Forskrift om Kosttilskudd. Lovdata 20-5-2004. Notes: URL: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20040520-0755.html>
- [13] Forskrift om kosttilskudd. 2004. Helse- og omsorgsdepartementet. 14-5-2009. URL: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/ldles?doc=/sf/sf/sf-20040520-0755.html>
- [14] NONA. Om NONA. 2009. NONA. 14-5-2009. URL: <http://www.nona.no/wsp/nona/webon.cgi?session=V3uMV7HO9QvjmKIEYFTVIs9IFp8cHm&func=index>
- [15] Lindbeak M. et al. Forkjølelse. 22-4-2009. Norsk Elektronisk Legehåndbok. Notes: URL: <http://www.legehandboka.no/>
- [16] Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, Butler CC, Hjortdahl P: Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. Scand J Prim Health Care 2006;24:93-97.
- [17] Monto AS: The seasonality of rhinovirus infections and its implications for clinical recognition. Clin Ther 2002;24:1987-1997.
- [18] NONA. Solhatt - NONA. 2001. NONA. 21-5-2009. URL: <http://www.nona.no/wsp/nona/webon.cgi?session=AeofnwQMyOP5q9HvQqj8iEo9dC4XqH&func=index>
- [19] Felleskatalogen. Felleskatalogen. 2003. Felleskatalogen. 21-5-2009. Notes: URL: www.felleskatalogen.no
- [20] Islam J, Carter R: Use of Echinacea in upper respiratory tract infection. South Med J 2005;98:311-318.
- [21] Linde K, Barrett B, Wolkart K, Bauer R, Melchart D: Echinacea for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2006;CD000530.
- [22] Barsett H: Tre Echinacea-arter har ulike innholdstoffer og biologisk aktivitet. Norsk Farmaceutisk Tidsskrift 24-8-2009.
- [23] Sharma M, Schoop R, Hudson JB: Echinacea as an antiinflammatory agent: the influence of physiologically relevant parameters. Phytother Res 2009;23:863-867.

- [24] Yale SH, Liu K: Echinacea purpurea therapy for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Arch Intern Med 14-6-2004;164:1237-1241.
- [25] Goel V, Lovlin R, Barton R, Lyon MR, Bauer R, Lee TD, Basu TK: Efficacy of a standardized echinacea preparation (Echinilin) for the treatment of the common cold: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 2004;29:75-83.
- [26] Goel V, Lovlin R, Chang C, Slama JV, Barton R, Gahler R, Bauer R, Goonewardene L, Basu TK: A proprietary extract from the echinacea plant (Echinacea purpurea) enhances systemic immune response during a common cold. Phytother Res 2005;19:689-694.
- [27] Sperber SJ, Shah LP, Gilbert RD, Ritchey TW, Monto AS: Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds. Clin Infect Dis 15-5-2004;38:1367-1371.
- [28] Brinkworth GD, Buckley JD: Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males. Eur J Nutr 2003;42:228-232.
- [29] Vorland LH: [What makes bacteria pathogenic?]. Tidsskr Nor Laegeforen 30-10-2001;121:3083-3089.
- [30] Lindbaek M, Thom E, Fuglerud P, Hjortdahl P: [Do colostrum tablets have a symptomatic effect on sore throat?]. Tidsskr Nor Laegeforen 16-12-2004;124:3187-3190.
- [31] Wolvers DA, van Herpen-Broekmans WM, Logman MH, van der Wielen RP, Albers R: Effect of a mixture of micronutrients, but not of bovine colostrum concentrate, on immune function parameters in healthy volunteers: a randomized placebo-controlled study. Nutr J 2006;5:28.
- [32] Shing CM, Peake J, Suzuki K, Okutsu M, Pereira R, Stevenson L, Jenkins DG, Coombes JS: Effects of bovine colostrum supplementation on immune variables in highly trained cyclists. J Appl Physiol 2007;102:1113-1122.
- [33] Albert Szent-Györgyi: Nobel lecture - Oxidation, Energy Transfer, and Vitamins. Nobel lecture 1937 11-12-1937.
Notes: URL: http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1937/szent-gyorgyi-lecture.html
- [34] Mandl J, Szarka A, Banhegyi G: Vitamin C: update on physiology and pharmacology. Br J Pharmacol 2009;157:1097-1110.
- [35] Douglas RM, Hemila H, Chalker E, Treacy B: Vitamin C for preventing and treating the common cold. Cochrane Database Syst Rev 2007;CD000980.
- [36] Einen M. ea: Vitamin C; in Norsk Legemiddelhåndbok (ed): 2007, pp 1197-1225.

- [37] Field CJ, Johnson IR, Schley PD: Nutrients and their role in host resistance to infection. *J Leukoc Biol* 2002;71:16-32.
- [38] Sasazuki S, Sasaki S, Tsubono Y, Okubo S, Hayashi M, Tsugane S: Effect of vitamin C on common cold: randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:9-17.
- [39] Audera C, Patulny RV, Sander BH, Douglas RM: Mega-dose vitamin C in treatment of the common cold: a randomised controlled trial. *Med J Aust* 1-10-2001;175:359-362.
- [40] Felleskatalogen: C-vitamin; in Felleskatalogen (ed): 2009.
Notes: URL:<http://www.felleskatalogen.no/>