

Volet 1: Infections dans la pratique

Immuno-stimulation pour la prévention et le traitement des infections aiguës des voies respiratoires

Martina Germann^{*a}, Anina Hilfiker^{*a}, Benedikt M. Huber^b, Claudia Rosamilia^c, Tanja Grandinetti^d, Bernhard Wingeier^e, Gisela Etter^f, Peter Christiaan Carp^g, Jeanette Kurath^h, Werner C. Albrichⁱ, Philip Tarr^a

* Ces auteurs ont contribué de façon égale au manuscrit.

^a Medizinische Universitätsklinik, Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital Baselland, Bruderholz, Universität Basel; ^b Zentrum für Integrative Pädiatrie, Klinik für Pädiatrie, HFR Fribourg – Kantonsspital, Fribourg; ^c Allgemeine Innere Medizin FMH, Röschenz BL; ^d Allgemeine Innere Medizin, Ambulatorium Dreispitz, Münchenstein BL; ^e Abteilung Pädiatrie, Klinik Arlesheim BL; ^f Allgemeine Innere Medizin FMH, FA Homöopathie (SVHA), Richterswil ZH; ^g Pédiatre FMH, AFC Homéopathie (SSMH), Yverdon-les-Bains VD; ^h Allgemeine Innere Medizin FMH, Bottighofen TG; ⁱ Infektiologie und Spitalhygiene, Kantonsspital St. Gallen



Chaque année en automne, lorsque la «saison des refroidissements» commence, nous sommes à nouveau confrontés à un grand nombre d'infections des voies respiratoires. Dans ce contexte, de nombreux patients demandent quelles sont les possibilités permettant de prévenir ou traiter les infections des voies respiratoires en renforçant le système immunitaire. Des preuves solides existent pour certains produits qui présentent un effet immunostimulant.

Introduction

Dans la pratique, les infections aiguës des voies respiratoires sont fréquentes. Qu'on les appelle refroidissement, rhinite, sinusite ou bronchite, ces distinctions linguistiques ont rarement des conséquences thérapeutiques en médecine conventionnelle, car les infections des voies respiratoires sont la plupart du temps causées par des virus. A l'exception de la grippe, il n'existe pas de vaccins contre elles, et les antibiotiques n'ont pas d'effet clinique pertinent ni sur la durée des symptômes, ni sur le taux de complications [1]. Depuis peu, cela vaut également pour les angines à streptocoques: les antibiotiques ne sont clairement indiqués que dans des cas exceptionnels (voir notre article à ce sujet dans le Forum Médical Suisse du 17 juillet 2019 [2]). De nombreux autres traitements sont également peu efficaces en cas d'infections aiguës des voies respiratoires. En font partie les antitussifs, les antihistaminiques et les bêtamimétiques [3], les corticostéroïdes inhalés, oraux ou intranasaux [4, 5], ainsi que les inhalations à la vapeur chaude [6–9]. Il existe en conséquence un intérêt pour les préparations auxquelles on attribue une action immunostimulante et une efficacité clinique dans la prévention ou le traitement des infections aiguës des voies respiratoires. Ces produits jouissent d'une grande popularité, ce qui est certaine-

ment aussi dû à la sensibilisation croissante des médecins et des patients: un seul traitement antibiotique peut déjà endommager la flore bactérienne normale [10] et favoriser les résistances [11]. Les fabricants soulignent ainsi l'origine naturelle de leurs préparations

Série Infectiologie

Dans la pratique, les infections et les défenses immunitaires sont des thèmes centraux. Ils offrent d'excellentes opportunités de collaboration interdisciplinaire, de vérification de concepts courants et d'intégration de méthodes des médecines complémentaires.



Philip Tarr est interniste et infectiologue à l'hôpital cantonal de Bâle-Campagne, et il mène un programme national de recherche PNR 74 sur le scepticisme vis-à-vis des vaccins. Il attache beaucoup d'importance à une médecine centrée sur les patients ainsi qu'à des articles pertinents pour la pratique, que nous allons publier régulièrement dans cette série du *Primary and Hospital Care*.

immunostimulantes. L'objectif de cet article est de donner un éclairage critique sur les données actuellement disponibles concernant ces produits. Nous aborderons les probiotiques dans un article séparé de cette série du *Primary and Hospital Care*.

Dans l'intérêt d'une médecine centrée sur les patients, il est essentiel de souligner que les études ou méta-analyses ne démontrent que l'efficacité moyenne d'un produit. Toutefois, étant donné que les différents produits peuvent avoir une efficacité supérieure ou inférieure à la moyenne chez les patients individuels, en pratique, un produit peut parfaitement être utilisé à titre d'essai pour soulager les symptômes et améliorer le bien-être.

Quel nombre de refroidissements par an est considéré comme normal?

Il s'agit d'un thème central: une appréciation réaliste peut déjà avoir un effet apaisant. Les refroidissements sont globalement plus fréquents que ce que l'on pense, y compris chez les personnes par ailleurs en bonne santé (tab. 1) [12]. Ainsi, 10–15% des enfants en bonne santé présentent plus de 12 refroidissements par an. Un déficit immunitaire est rarement présent, il s'agit parfois d'anomalies de la sphère ORL ou d'allergies [13]. Toutefois, il n'est pas rare que les patients s'inquiètent d'être atteints d'une maladie grave. Souvent, indiquer qu'il y a «quelque chose dans l'air» et qu'ils ne sont donc pas les seuls à présenter ces symptômes apporte déjà un soulagement. Il est utile d'informer les patients quant à la durée des symptômes à escompter, car un refroidissement dure plus souvent qu'on ne le croit de 10 à 14 jours. Dans un quart des cas, la toux persiste 3 semaines ou plus. Notamment chez les patients fragiles, très âgés ou immunodéprimés, la prudence est de mise; un refroidissement qui, après 1 semaine, s'aggrave au lieu de s'améliorer ou la survenue tardive de fièvre constituent des signaux d'alerte.

Les produits immunostimulants sont-ils efficaces pour le traitement et la prévention des infections?

Dans le cadre d'une méta-analyse Cochrane de 2012 [14], 35 études contrôlées contre placebo portant sur l'efficacité de différents produits prétendument immunostimulants chez les enfants ont été analysées. Parmi ces derniers figuraient des produits bactériens, des extraits de plantes et des préparations synthétiques. Les auteurs sont parvenus à la conclusion suivante: chez les enfants avec des infections des voies respiratoires à répétition ou un taux d'exposition élevé (par ex. dans les crèches, à l'école primaire ou dans les foyers), ces pro-

Tableau 1: Fréquence des refroidissements selon l'âge [12].

- Les refroidissements sont plus fréquents chez les enfants que chez les adultes.
- Les jeunes enfants souffrent plus souvent de refroidissements (5–6x/an) que les enfants plus âgés (3–4x/an), ce qui est probablement lié à l'immaturation du système immunitaire et aux circonstances anatomiques (par ex. diamètre plus étroit de la trompe d'Eustache et des bronches).
- Les adultes souffrent plus souvent de refroidissements (2–3x/an) que les seniors (1x/an).
- Les enfants gardés en dehors du foyer (par ex. dans des crèches) présentent env. 50% de refroidissements en plus que les enfants gardés à la maison.
- Les personnes en contact avec de jeunes enfants (par ex. parents, personnes gardant des enfants) présentent davantage de refroidissements.

duits montrent une certaine efficacité. La diminution moyenne de la fréquence des infections était tout de même de 39%, ce qui correspond à 1,2 épisode d'infection en moins par an. Il n'a pas été possible de formuler des conclusions plus précises, car la qualité des études était dans l'ensemble insuffisante. Les études ont la plupart du temps été publiées dans des journaux avec peu d'impact, présentaient parfois des résultats contradictoires et ont analysé de (trop) petits nombres de patients. En outre, d'autres facteurs d'influence centraux n'ont souvent pas été pris en considération, par ex. la saison, la fréquence des infections avant l'utilisation du produit, l'asthme, la cohabitation avec des fumeurs, la garde des enfants en dehors du foyer ou le nombre de frères et sœurs. Toujours est-il que la plupart des produits n'avaient pas ou peu d'effets indésirables. Dans les lignes qui suivent, nous allons nous pencher sur certaines des préparations populaires en Suisse. Il convient au préalable de souligner que les défenses immunitaires de l'organisme sont de façon générale plus actives en cas de fièvre. La mesure qui est donc probablement la plus essentielle est le renoncement aux antipyrétiques non nécessaires [15, 16], dont il est démontré qu'ils peuvent diminuer les réactions immunitaires [17–19].

Echinacée

En Suisse, les préparations contenant des constituants de la racine et de la plante de l'échinacée pourpre (*Echinacea purpurea*) sont disponibles sous forme de comprimés, gouttes et boissons chaudes [20]; *in vitro*, des effets immunomodulateurs et antiviraux ont été documentés [21–24]. Une étude menée auprès de 719 patients n'a montré qu'un raccourcissement non significatif de la durée des symptômes d'une demi-journée pour le traitement [25]. En revanche, dans une étude conduite avec 473 patients atteints de grippe, une boisson chaude

à base d'échinacée a présenté une efficacité similaire à celle de l'oseltamivir [26]. Avec l'échinacée, les effets indésirables étaient plus rares, et après 10 jours, le nombre de patients asymptomatiques était même plus élevé que sous traitement par oseltamivir.

Une analyse Cochrane de 2014 n'a pas trouvé d'association claire entre l'utilisation *thérapeutique* de l'échinacée et la durée des symptômes en cas de refroidissement. Dans le cadre d'une utilisation *prophylactique*, 43% (échinacée) contre 56% (placebo) des participants à l'étude ont souffert d'un refroidissement (*number needed to treat* NNT = 7,8) [27]. Dans une autre méta-analyse conduite avec de l'échinacée en *prophylaxie*, un NNT de 6 a été calculé, et la durée des symptômes était plus courte de 0–3,8 jours (en moyenne 1,4 jour) [28]. Dans ces études, différentes préparations à base d'échinacée ont été testées. Il existe des indices suggérant que les produits à base d'échinacée sont plus efficaces lorsqu'ils sont utilisés immédiatement et pas seulement 1 à 2 jours après le début des symptômes [29]. Une étude actuellement en cours à l'hôpital cantonal de Saint-Gall évalue si une préparation plus fortement dosée pourrait être plus efficace [30].

Dans une étude d'une durée de 4 mois, 39% des volontaires sains sous échinacée contre 50% sous placebo ont présenté un refroidissement (NNT = 9); la durée des différents refroidissements n'était pas plus courte que sous placebo (4–5 jours pour les deux groupes) [23]. De plus, une étude suisse de 2018 a analysé l'effet prophylactique chez les enfants. Les résultats complets ne sont pas encore publiés, mais la durée des épisodes de refroidissement était plus courte de 1,2–1,7 jour, et le nombre d'épisodes de refroidissement était réduit de 49% [31]. Avec une préparation d'association à base d'échinacée (plus propolis et vitamine C), au moins une infection des voies respiratoires est survenue chez 53% des enfants, contre 89% des enfants pour le groupe placebo (NNT = 2,8) [32].

Pelargonium

Le *Pelargonium sidoides* (EPs 7630, Kaloba®) correspond à l'extrait de racine d'une plante de la famille des géraniacées originaire d'Afrique du Sud, qui peut notamment être pris sous forme de gouttes ou de comprimés pour le *traitement* des infections aiguës des voies respiratoires. Des effets antibactériens, antiviraux, immunomodulateurs et expectorants sont attribués au Pelargonium [33–35]. Une méta-analyse Cochrane de 2013 a analysé huit études randomisées en double aveugle et, dans le cadre de la prise thérapeutique sous forme de gouttes, elle a montré un raccourcissement pertinent de la durée des symptômes surtout en cas de

bronchite aiguë; les comprimés ont présenté une efficacité faible ou inexistante. Dans l'ensemble, la qualité des données de ces études a été évaluée comme étant modérée, et il existait des indications suggérant un biais de publication [36–37]. Dans le cadre de l'utilisation de Pelargonium pendant une infection des voies respiratoires supérieures, les symptômes ont été soulagés, et 20% des enfants ont souffert d'une crise d'asthme contre 48% des enfants sous placebo [38].

En Suisse, une éventuelle utilisation *prophylactique* aurait lieu en *off label* et sans données solides. Selon les guidelines suisses sur la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO), l'EPs 7630 administré dans un contexte prophylactique a montré des résultats encourageants [39]. En cas d'exacerbations fréquentes, il a contribué à une utilisation réduite des antibiotiques, à de plus longs intervalles entre les exacerbations ainsi qu'à une meilleure qualité de vie [40, 41].

Vitamine D

La vitamine D est un thème à la mode. Jusqu'à 50% des Américains prennent une supplémentation en vitamine D [42]. D'un autre côté, l'apport insuffisant en vitamine D est également fréquent en Suisse: pendant les mois d'hiver, un taux sérique de 25-OH-vitamine-D de 50 nmol/l (correspond à 20 ng/ml) n'est atteint que chez env. 40% de la population en raison de l'exposition insuffisante aux UV [43]. L'utilisation de la vitamine D en cas d'ostéoporose [44] et de tuberculose [45, 46] est bien étudiée; de grandes études randomisées publiées récemment [47] n'ont en revanche pas pu montrer l'effet attendu sur les événements cardiovasculaires ou l'accident vasculaire cérébral. Un taux de vitamine D bas est probablement plutôt la conséquence que la cause d'un mauvais état de santé [48].

Concernant ses effets sur le système immunitaire, des études observationnelles ont montré que les enfants avec un déficit en vitamine D présentaient davantage de refroidissements [49], ainsi qu'une évolution plus sévère en cas d'asthme exacerbé par une infection [50] ou de bronchiolite [51]. Mais un traitement par vitamine D présente-t-il un bénéfice en cas d'infections aiguës des voies respiratoires? Deux grandes méta-analyses et revues ainsi qu'une revue systématique de méta-analyses et d'études randomisées suggèrent que cela pourrait être le cas [48, 52]. La qualité des études était bonne. Il convient de prendre en considération les faits suivants: l'administration quotidienne et hebdomadaire de vitamine D était efficace, tandis que les doses de bolus d'au moins 30 000 unités n'ont pas réduit les infections des voies respiratoires, et ce également chez les personnes avec

un déficit en vitamine D [52]. En particulier les patients avec un taux de 25-OH-vitamine-D de moins de 25 nmol/l ont profité de la supplémentation (32% de ces patients ont souffert de plus d'une infection des voies respiratoires sous vitamine D contre 60% sous placebo, ce qui représente 70% d'infections en moins; NNT = 4). Chez les patients avec des taux plus élevés, l'effet de la vitamine D était moindre: 59% des patients ont souffert d'une infection des voies respiratoires sous vitamine D contre 65% sous placebo, soit 25% d'infections en moins (NNT = 20). En outre, 18% des volontaires sous vitamine D contre 25% de ceux sous placebo ont présenté une exacerbation de l'asthme liée à l'infection; dans le même temps, la fonction pulmonaire s'est améliorée sous vitamine D [53]. Chez les personnes avec des taux sériques de vitamine D normaux ou dans la norme inférieure (>30 nmol/l), trois études randomisées et une méta-analyse n'ont montré aucun effet de la supplémentation en vitamine D sur l'incidence des infections des voies respiratoires [43, 44, 54, 55]. En cas de BPCO, une petite étude (aussi menée exclusivement chez des patients avec un déficit en vitamine D) a montré que la supplémentation en vitamine D entraînait une diminution des exacerbations de 43% (1,8 vs 3,5 exacerbations par patient-année) [56].

Zinc

Des résultats encourageants existent quant au *traitement* des infections aiguës des voies respiratoires au moyen du zinc. Une méta-analyse de 2012 (17 études, 2 121 patients) a montré un raccourcissement de la durée des symptômes de 2,6 jours par rapport au placebo chez les adultes mais pas chez les enfants. Les auteurs ont évalué le bénéfice global comme étant incertain, car les préparations de zinc ont conduit à des effets indésirables, tels que des nausées ou un goût désagréable, dans env. 65% des cas [57]. Dans une méta-analyse de 2016 (trois études, 199 patients), la prise d'une préparation à base d'acétate de zinc en l'espace de 24 heures après le début des symptômes a raccourci la durée des symptômes de presque 3 jours, soit de 36–40%. Les effets indésirables étaient tout aussi rares dans le groupe du zinc que dans celui du placebo [58, 59].

Les facteurs suivants s'opposent à un traitement par zinc réussi: pour atteindre une concentration locale élevée dans la muqueuse nasale, la préparation de zinc doit être sucée [60] et les préparations avec des doses de moins de 75 mg/jour semblent inefficaces. En outre, l'acétate de zinc pourrait être le plus efficace [61], mais les préparations disponibles en Suisse se limitent au gluconate de zinc et au citrate de zinc [62].

OM-85 (Broncho-Vaxom®)

Ce «lysate» de 21 souches bactériennes inactivées a montré des effets immunomodulateurs *in vitro* [63]. Toutefois, la plupart des infections des voies respiratoires sont causées par des virus. Dans une méta-analyse Cochrane portant sur des enfants avec des infections des voies respiratoires fréquentes, une diminution des épisodes de refroidissement de 36% a été montrée, ce qui représente une diminution moyenne d'1,2 épisode par an chez les enfants de moins de 18 ans [14]. Des résultats similaires ont été obtenus dans une méta-analyse suisse chez des enfants (diminution d'1,15 épisode par an) [64]. Le doute persiste quant à la pertinence de cette réduction, notamment chez les enfants qui présentaient jusqu'à huit épisodes de refroidissement par an auparavant.

Une étude publiée en 1997 menée chez des hommes âgés (âge moyen de 70 ans) atteints de BPCO pendant une période d'observation de 6 mois n'a pas montré de diminution des exacerbations et des hospitalisations, mais elle a tout de même montré une diminution des jours d'hospitalisation de 55% [65]. Chez des hommes un peu plus jeunes (âge moyen: 57 ans) atteints de BPCO légère, une étude suisse-allemande a décelé une tendance non significative à la diminution (réduction de 24%) des exacerbations [66] (remarque: plus de deux exacerbations nécessitant un traitement par an sont considérées comme fréquentes [67]).

Selon deux méta-analyses [68, 69] et les guidelines suisses sur la BPCO [39], l'état des données ne se prête pas à la recommandation de l'OM-85 en cas de BPCO. L'agence européenne des médicaments (EMA) déconseille l'utilisation *thérapeutique* de lysats bactériens (pour le traitement des infections des voies respiratoires), car il n'existe pas de données d'efficacité solides quant à ces derniers [70].

Sport

Outre les avantages pour la santé incontestables de l'activité physique, certaines études suggèrent que le sport présente également une action *prophylactique* contre les infections des voies respiratoires [71–80], mais seulement en cas d'activité physique régulière déjà avant l'infection [79, 81, 82]. Dans une grande étude, l'effet favorable s'est limité aux personnes qui ont indiqué être exposées à un stress élevé [83]. Un entraînement très intensif peut toutefois être contre-productif: ainsi, dans plusieurs études, les sportifs d'élite présentaient plus d'infections des voies respiratoires que les sportifs de loisir ou les personnes qui ne pratiquaient pas d'activité physique [84, 85]. Une analyse

Cochrane de 2015 décrit la qualité des données comme étant malheureusement trop faible dans l'ensemble pour pouvoir émettre une recommandation sûre [86].

Autres mesures

Il existe quelques mesures supplémentaires qui présentent potentiellement un effet immunologique ou épidémiologique efficace:

- Une **durée de sommeil** de moins de 7 heures pourrait avoir un effet défavorable sur le système immunitaire et, dans une étude contrôlée, elle était associée à un risque de refroidissement trois fois plus élevé après l'inoculation nasale expérimentale de rhinovirus [87].
- Le **gargarisme à l'eau du robinet** a réduit le risque de refroidissement lorsqu'il était réalisé au moins trois fois par jour [88], mais ce n'était toutefois pas le cas dans une autre étude avec réalisation du gargarisme deux fois par jour [89].
- Le **lavage des mains** s'est montré efficace lorsqu'il était réalisé au moins 10 fois par jour [90]. Une autre étude dans laquelle les sujets ont lavé leurs mains toutes les 3 heures pendant la journée n'a pas trouvé d'effet protecteur [91].
- Dans une étude, les **lavements de nez à l'eau salée** ont montré une efficacité modeste, aussi bien en prévention qu'en traitement, se traduisant par une réduction du nombre d'épisodes de refroidissement, de l'utilisation d'antibiotiques et de l'absentéisme scolaire [92, 93]. En outre, ces lavements sont

potentiellement plus efficaces que les **sprays nasaux à l'eau salée** [94]. D'après une petite étude menée auprès de 68 patients, la **solution saline hypertonique** était efficace pour le soulagement des symptômes en cas d'infections aiguës des voies respiratoires et a réduit la durée des symptômes ainsi que le taux de contagion [95]. Des études en aveugle ne sont par nature pas possibles ici et les effets placebo pourraient donc être importants [93].

- La **vitamine C en prévention** était en général inefficace, mais elle pourrait prévenir les refroidissements chez les soldats et les sportifs pratiquant des sports extrêmes. En outre, à des doses très élevées de 1-2 g par jour, les éventuels épisodes de refroidissement ultérieurs pourraient être quelque peu plus courts et légers. La **vitamine C en traitement** était inefficace [96].
- Les **huiles essentielles** pourraient présenter des effets antiviraux et expectorants, et sont efficaces par voie topique en cas d'infections aiguës des voies respiratoires. Ainsi, la friction de Vicks VapoRub® sur la poitrine améliore la qualité du sommeil, aussi bien pour l'enfant atteint de refroidissement que pour ses parents en bonne santé [97].
- **D'autres préparations à base de plantes**, par ex. BNO-101/BNO-1016 (Sinupret®, un mélange de constituants de cinq plantes locales), qui sont employées sous différentes formes d'administration, ont montré une atténuation des symptômes par rapport au placebo dans des études randomisées de qualité modérée [98, 99]. Concernant les autres produits qui contiennent des huiles essentielles, il existe moins de données solides [100-103].
- Dans une étude contrôlée, une cuillère de **miel** a conduit à l'amélioration des symptômes chez des enfants atteints de refroidissement [104], notamment des symptômes de toux souvent déplorés [105]. Le miel ne doit pas être administré au cours de la première année de vie.
- Un complément alimentaire à base d'**ail** était efficace en prévention dans une étude randomisée [106].
- A la fois pour les produits tendance, tels que le **gingembre** et le **kimchi**, et pour le **bouillon de poule**, il n'existe pas encore d'études randomisées.

Disclosure statement

WCA: Activité de conférencier pour et financement de recherche par Bioforce AG (toutes les sommes ont été versées à l'institution de WCA). PT: Activité de conférencier pour Schwabe Pharma (toutes les sommes ont été versées à l'institution de PT). Les auteurs n'ont pas déclaré d'obligations financières ou personnelles en lien avec le présent article.

Références

La liste complète des références est disponible dans la version en ligne de l'article sur www.primary-hospital-care.ch.

Correspondance:
Prof. Dr méd. Philip Tarr
Medizinische
Universitätsklinik
Kantonsspital Baselland
CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)

Résumé pour la pratique

Infections aiguës des voies respiratoires: préparations immunostimulantes populaires en Suisse

- *Echinacea purpurea*: Moins de refroidissements observés dans le cadre de l'utilisation en prophylaxie, et raccourcissement de la durée des symptômes pour l'utilisation en tant que traitement dans une méta-analyse; pour le traitement de la grippe, l'efficacité de la boisson chaude est comparable à celle de l'oseltamivir.
- *Pelargonium sidoides* (EPs 7630, Kaloba®): Notamment en cas de bronchite aiguë, les gouttes ont montré un raccourcissement pertinent de la durée des symptômes ainsi qu'une réduction considérable des crises d'asthme chez les enfants. Résultats encourageants également en cas de BPCO.
- Vitamine D: Une supplémentation en vitamine D réduit la fréquence des infections aiguës des voies respiratoires, surtout chez les personnes avec un déficit en vitamine D. Les doses de bolus semblent être inefficaces.
- Vitamine C: Peut prévenir les refroidissements chez les sportifs pratiquant des sports extrêmes et atténuer quelque peu les symptômes des éventuels épisodes de refroidissement. Utilisée en tant que traitement, la vitamine C semble inefficace.
- Zinc: Raccourcissement de la durée des symptômes de quelques jours observé chez les adultes. L'acétate de zinc pourrait être le plus efficace, mais les préparations disponibles en Suisse se limitent au gluconate de zinc et au citrate de zinc.
- OM-85 (Broncho-Vaxom®): Chez les enfants avec des infections des voies respiratoires fréquentes, une diminution du nombre d'épisodes de refroidissement peut être observée.
- BNO 101/BNO 1016 (Sinupret®): Peut potentiellement atténuer les symptômes.

Références

Les références essentielles

- Del-Rio-Navarro B, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JLL. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children. *Evid.-Based Child Health*, Bd. 7, Nr. 2, S. 629–717:2012.
- Shah SA, Sander S, White M, Rinaldi M, Coleman CJ. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, Bd. 7, Nr. 7, S. 473–480:2007.
- Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for Preventing and Treating the Common Cold. *JAMA*, Bd. 313, Nr. 6, S. 618–619:2015.
- Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endo*, Bd. 5, Nr. 12, S. 986–1004:2017.

Références

- 1 Linder JA. Comparative Effectiveness of Three Anxiolytics for Acute Respiratory Infections: Antibiotics, C-Reactive Protein Point-of-Care Testing, and Improved Communication. *J Gen Intern Med*. Bd. 30, Nr.4, S.387–9:2015.
- 2 Hofmann Y, et al. Behandlung der Streptokokken-Angina – Zeit für einen Paradigmenwechsel. *EMH Media*, Bd. 19, Nr. 2930, S. 481–8:2019.
- 3 Smith SM, Schroeder K, Fahey T. Over-the-counter (OTC) medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 8, Art. CD001831:2012.
- 4 Venekamp RP, et al. Systemic corticosteroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 3, Art. CD008115:2014.
- 5 Zalmanovici Trestioreanu A, Yaphe J. Intranasal steroids for acute sinusitis. *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 12, Art. CD005149:2013.
- 6 Hendley LO, Abbott RD, Beasley PP, Gwaltney JM. Effect of Inhalation of Hot Humidified Air on Experimental Rhinovirus Infection. *JAMA*. Bd. 271, Nr. 14, S. 1112–3:1994.
- 7 Forstall GJ, Macknin ML, Yen-Lieberman BR, VanderBrug Medendorp S. Effect of Inhaling Heated Vapor on Symptoms of the Common Cold. *JAMA*. Bd. 271, Nr. 14, S. 1109–111:1994.
- 8 Monto AS. The Common Cold: Cold Water on Hot News. *JAMA*. Bd. 271, Nr. 14, S. 1122–4:1994.
- 9 Singh M. Heated, humidified air for the common cold. *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 5, Art. CD001728:2011.
- 10 Francino MP. Antibiotics and the Human Gut Microbiome: Dysbiosis and Accumulation of Resistances. *Front Microbiol*, Bd. 6, Nr. 1543:2016.
- 11 Oldenburg CE, u.a. Gut Resistome After Oral Antibiotics in Preschool Children in Burkina Faso: A Randomized Controlled Trial. *Clin Infect Dis*. Art. ciz455:2019.
- 12 Heikkinen T, Järvinen A. The common cold. *The Lancet*, Bd. 361, Nr. 9351, S. 51–9: 2003.
- 13 Rovers MM, Balemans WA, Sanders EA, van der Ent CK, Zielhuis GA, Schilder AG. Persistence of upper respiratory tract infections in a cohort follows from childhood to adulthood. *Family Practice*, Bd. 23, Nr. 3, S. 286–90:2006.
- 14 Del-Rio-Navarro B, Espinosa-Rosales FJ, Flenady V, Sienna-Monge JLL. Cochrane Review: Immunostimulants for preventing respiratory tract infections in children. *Evid.-Based Child Health*, Bd. 7, Nr. 2, S. 629–717:2012.
- 15 Sullivan JE, Farrar HC. Clinical Report – Fever and Antipyretic Use in Children. *Pediatrics*, Bd. 127, Nr. 3, S. 580–7:2011.
- 16 Richardson M, Purssell E. Who's afraid of fever? *Arch Dis Child*, Bd. 100, Nr. 9, S. 818–20:2015.
- 17 Graham NM, Burrell CJ, Douglas RM, Debelles P, Davies L. Adverse Effects of Aspirin, Acetaminophen, and Ibuprofen on Immune Function, Viral Shedding, and Clinical Status in Rhinovirus-Infected Volunteers. *J Infect Dis*, Bd. 162, Nr. 6, S. 1277–82:1990.
- 18 Brandts CH, Ndjavé M, Graninger W, Kremsner PG. Effect of paracetamol on parasite clearance time in *Plasmodium falciparum* malaria. *Lancet*. Bd. 350, Nr. 9079, S. 704–9:1997.
- 19 Prymula R, Siegrist C-A, Chlibek R, Zemlickova H, Vackova M, Smetana J, et al. Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials. *Lancet*. Bd. 374, Nr. 9698, S. 1339–50:2009.
- 20 Bioforce. A. Vogel: Pflanzliches Arzneimittel Echinaforce® Tabletten. Bioforce, 30-Aug-2018. [Online]. Verfügbar unter: https://www.bioforce.ch/de/produkte/arszneimittel/echinaforce_tabletten.php?_ga=2.29882296.605880013.1553503140-

- 1690005440.1548071265. [Zugegriffen: 25-März-2019].
- 21 Pleschka S, Stein M, Schoop R, Hudson JB. Anti-viral properties and mode of action of standardized Echinacea purpurea extract against highly pathogenic avian Influenza virus (H5N1, H7N7) and swine-origin H1N1 (S-OIV). *Virology Journal*. Bd. 6, Nr. 197:2009.
- 22 Sharma M, Anderson SA, Schoop R, Hudson JB. Induction of multiple pro-inflammatory cytokines by respiratory viruses and reversal by standardized Echinacea, a potent antiviral herbal extract. *Antiviral Research*. Bd. 83, Nr. 2, S. 165–70:2009.
- 23 Jawad M, Schoop R, Suter A, Klein P, Eccles R. Safety and Efficacy Profile of Echinacea purpurea to Prevent Common Cold Episodes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Evid Based Complement Alternat Med*. Bd. 2012, Nr. 841315:2012.
- 24 Manayi A, Vazirian M, und Saeidnia S. Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacogn Rev*, Bd. 9, Nr. 17, S. 63–72:2015.
- 25 Barrett B, et al. Echinacea for Treating the Common Cold. *Ann Intern Med*. Bd. 153, Nr. 12, S. 769–77:2010.
- 26 Rauš K, Pleschka S, Klein P, Schoop R, Fisher P. Effect of an Echinacea-Based Hot Drink Versus Oseltamivir in Influenza Treatment: A Randomized, Double-Blind, Double-Dummy, Multicenter, Noninferiority Clinical Trial. *Curr Ther Res Clin Exp*. Bd. 77, S. 66–72:2015.
- 27 Karsch-Völk M, Barrett B, Linde K. Echinacea for Preventing and Treating the Common Cold. *JAMA*. Bd. 313, Nr. 6, S. 618–9:2015.
- 28 Shah SA, Sander S, White M, Rinaldi M, Coleman CJ. Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. Bd. 7, Nr. 7, S. 473–80, Juli 2007.
- 29 Taylor JA, Weber W, Standish L, McGann M, Calabrese C. Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial. *JAMA*. Bd. 290, Nr. 21, S. 2824–30:2003.
- 30 Koordinationsstelle Forschung am Menschen. Wirksamkeit und Sicherheit von Echinacea Produkten bei Erkältungen. Kofam: Studienregister SNCTP, 13-Mai-2019. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.kofam.ch/de/studienportal/studie/44496/>. [Zugegriffen: 13-Mai-2019].
- 31 Ogal M, Klein P, Schoop R. Echinacea for the Prevention of Respiratory Tract Infections in Children 4–12 years: A Randomized, Blind and Controlled Study. *Swiss Med Wkly*. Bd. 148, Nr. Supplementum 228 “Joint Annual Meeting: Swiss Society of Paediatrics, Swiss Society of Paediatric Surgery and Swiss Society of Child and Adolescent Psychiatry and Psychotherapy” (Lausanne, 24./25. Mai 2018), S. 6, Mai 2018. [Online]. Verfügbar unter: https://smw.ch/fileadmin/content/supplements/SMW_Suppl_228.pdf. [Zugegriffen: 19-August-2019].
- 32 Sangvai S, Chianese J, Morone N, Bogen DL, Voigt L, Shaikh N. Can an Herbal Preparation of Echinacea, Propolis, and Vitamin C Reduce Respiratory Illnesses in Children? *Arch Pediatr Adolesc Med*. Bd. 158, Nr. 3, S. 222–4:2004.
- 33 Schwabe Pharma AG. Pflanzenkraft statt Antibiotika. o.D. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.umckaloabo.ch/de/umckaloabo/pflanzenkraft-statt-antibiotika/>. [Zugegriffen: 22-Apr-2019].
- 34 Roth M, Fang L, Tamm M, Stolz D. Pelargonium sidoides radix extract EPs 7630 reduces rhinovirus infection through modulation of viral binding proteins on human bronchial epithelial cells. *PLoS One*. Bd. 14, Nr. 2, Art. e0210702:2019.
- 35 Michaelis M, Doerr HW, Cinatl Jr J. Investigation of the influence of EPs® 7630, a herbal drug preparation from Pelargonium sidoides, on replication of a broad panel of respiratory viruses. *Phytomedicine*. Bd. 18, Nr. 5, S. 384–6:2011.
- 36 Timmer A, Günther J, Motschall E, Rucker G, Antes G, Kern WV. Pelargonium sidoides extract for treating acute respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev*, Bd. 10, Art. CD006323, Okt. 2013.
- 37 Günther J, Hinneburg I. Pelargonium bei Atemwegsinfekten. *Pharmazeutische Zeitung*, Berlin, 22-Feb-2016. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-082016/pelargonium-bei-atemwegsinfekten/>. [Zugegriffen: 13-Mai-2019].
- 38 Tahan F, Yaman M. Can the Pelargonium sidoides root extract EPs® 7630 prevent asthma attacks during viral infections of the upper respiratory tract in children? *Phytomedicine*. Bd. 20, Nr. 2, S. 148–150:2013.
- 39 Stolz D, et al. Diagnosis, Prevention and Treatment of Stable COPD and Acute Exacerbations of COPD: The Swiss Recommendations

2018. *Respiration*. Bd. 96, Nr. 4, S. 382–98:2018.
- 40 Matthys H, Pliskevich DA, Bondarchuk O, Malek FA, Tribanek M, Kieser M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of EPs 7630 in adults with COPD. *Respir Med*. Bd. 107, Nr. 5, S. 691–701:2013.
- 41 Matthys H, Funk P. Pelargonium sidoides preparation EPs 7630 in COPD: health-related quality-of-life and other patient-reported outcomes in adults receiving add-on therapy. *Curr Med Res Opin*. Bd. 34, Nr. 7, S. 1245–1251:2018.
- 42 Autier P, Boniol M, Pizot C, Mullie P. Vitamin D status an ill health: a systematic review. *Lancet Diabetes Endo*. Bd. 2, Nr. 1, S. 76–89:2014.
- 43 Bundesamt für Gesundheit BAG. Vitamin-D-Mangel: Datenlage, Sicherheit und Empfehlungen für die Schweizer Bevölkerung. Bundesamt für Gesundheit, Bern, März 2012. [Online]. Verfügbar unter: https://www.eek.admin.ch/dam/eek/de/dokumente/publikation-und-dokumentation/ausfuhrlicher-expertenbericht-vitamin-d-mangel.pdf.download.pdf/Vitamin_D_Bericht.pdf [Zugegriffen: 19-August-2019].
- 44 Bischoff-Ferrari HA, et al. Empfehlungen der Eidgenössischen Ernährungscommission zur Vitamin-D-Zufuhr für die Schweizer Bevölkerung. *Schweiz Med Forum*. Bd. 12, Nr. 40, S. 775–778, Jan. 2012.
- 45 Coussens AK, et al. Vitamin D accelerates resolution of inflammatory responses during tuberculosis treatment. *PNAS*, Bd. 109, Nr. 38, S. 15449–15454. 2012.
- 46 Wu HX, Xiong XF, Zhu M, Wei J, Zhuo KQ, Cheng DY. Effects of vitamin D supplementation on the outcomes of patients with pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med*. Bd. 18, Nr. 1, S. 108:2018.
- 47 Manson JE, et al. Vitamin D Supplements and Prevention of Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. Bd. 380, Nr. 1, S. 33–44:2019.
- 48 Autier P, Mullie P, Macacu A, Dragomir M, Boniol M, Coppens K. Effect of vitamin D supplementation on non-skeletal disorders: a systematic review of meta-analyses and randomised trials. *Lancet Diabetes Endo*, Bd. 5, Nr. 12, S. 986–1004:2017.
- 49 Mandlik R, Chiponkar S, Kajale N, Khadilkar V, Khadilkar A. Infection Status of Rural Schoolchildren and its Relationship with Vitamin D Concentrations. *Indian J Pediatr*. Bd. 86, Nr. 8, S. 675–680:2019.
- 50 Bose S, et al. Vitamin D Status Modifies the Response to Indoor Particulate Matter in Obese Urban Children with Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. Bd. 7, Nr. 6, S. 1815–1822:2019.
- 51 Vo P, et al. Vitamin D Status at the Time of Hospitalization for Bronchiolitis and Its Association with Disease Severity. *J Pediatr*. Bd. 203, S. 416–422:2018.
- 52 Martineau AR, et al. Vitamin D supplementation to prevent acute respiratory tract infections: systematic review and meta-analysis of individual participant data. *BMJ*. Bd. 356, Art. i6583:2017.
- 53 Wang M, et al. Association between vitamin D status and asthma control: A meta-analysis of randomized trials. *Respir Med*, Bd. 150, S. 85–94:2019.
- 54 Vuichard Gysin D, Dao D, Gysin CM, Lytvyn L, Loeb MB. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Respiratory Tract Infections in Healthy Individuals: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, Bd. 11, Nr. 9, Art. e0162996:2016.
- 55 Murdoch DR, et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Upper Respiratory Tract Infections in Healthy Adults: The VIDARIS Randomized Controlled Trial. *JAMA*. Bd. 308, Nr. 13, S. 1333–1339:2012.
- 56 Lehouck A, et al. High Doses of Vitamin D to Reduce Exacerbations in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Randomized Trial. *Ann Intern Med*. Bd. 156, Nr. 2, S. 105–114:2012.
- 57 Science M, Johnstone J, Roth DE, Guyatt G, Loeb MB. Zinc for the treatment of the common cold: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ*. Bd. 184, Nr. 10, S. E551–E561:2012.
- 58 Hemilä H, Petrus EJ, Fitzgerald JT, Prasad A. Zinc acetate lozenges for treating the common cold: an individual patient data meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. Bd. 82, Nr. 5, S. 1393–1398:2016.
- 59 Hemilä H, Fitzgerald JT, Petrus EJ, Prasad A. Zinc Acetate Lozenges May Improve the Recovery Rate of Common Cold Patients: An Individual Patient Data Meta-Analysis. *OFID*, Bd. 4, Nr. 2, Art. ofx059:2017.
- 60 Eby III GA. Zinc for colds? Yes, but don't swallow whole! *J Fam Pract*. Bd. 61, Nr. 1, Author Reply S. 9–10:2012.
- 61 Eby III GA. Zinc lozenges as cure for the common cold – a review and hypothesis. *Med Hypothesis*. Bd. 74, Nr. 3, S. 482–92:2010.
- 62 Schlatter C. Zink zur Behandlung und Prophylaxe von Erkältungen. Pharmaceutical Care Research Group, Universität Basel, i.m@il Offizin 22:2013.
- 63 Esposito S, Soto-Martinez ME, Feleszko W, Jones MH, Shen K-L, Schaad UB. Nonspecific immunomodulators for recurrent respiratory tract infections, wheezing and asthma in children: a systematic review of mechanistic and clinical evidence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. Bd. 18, Nr. 3, S. 198–209:2018.
- 64 Schaad UB. OM-85 BV, an immunostimulant in pediatric recurrent respiratory tract infections: a systematic review. *World J Pediatr*. Bd. 6, Nr. 1, S. 5–12:2010.
- 65 Collet JP, Shapiro S, Ernst P, Renzi P, Ducruet T, Robinson A. Effects of an Immunostimulating Agent on Acute Exacerbations and Hospitalizations In Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: The PARI-IS Study Steering Committee and Research Group. *Prevention of Acute Respiratory Infection by an Immunostimulant*. *Am J Respir Crit Care Med*. Bd. 156, Nr. 6, S. 1719–24:1997.
- 66 Solèr M, Mütterlein R, Cozma G. Double-Blind Study of OM-85 in Patients with Chronic Bronchitis or Mild Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Respiration*. Bd. 74, Nr. 1, S. 26–32:2006.
- 67 Hurst JR, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Bd. 363, Nr. 12, S. 1128–1138, Sep. 2010.
- 68 Sprenkle MD, Niewoehner DE, MacDonald R, Rutks I, Wilt TJ. Clinical Efficacy of OM-85 BV in COPD and Chronic Bronchitis: A Systematic Review. *COPD*, Bd. 2, Nr. 1, S. 167–75:2005.
- 69 Pan L, Jiang XG, Guo J, Tian Y, Liu CT. Effects of OM-85 BV in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Pharmacol*. Bd. 55, Nr. 10, S. 1086–1092, Okt. 2015.
- 70 European Medicines Agency. Bacterial lysate medicines for respiratory conditions to be used only for prevention of recurrent infections. European Medicines Agency: Science, Medicines, Health, 28-Juni-2019. [Online]. Verfügbar unter: <https://www.ema.europa.eu/en/news/bacterial-lysate-medicines-respiratory-conditions-be-used-only-prevention-recurrent-infections>. [Zugegriffen: 15-Juli-2019].
- 71 Barrett B, et al. Meditation or exercise for Preventing Acute Respiratory Infection: A Randomized Controlled Trial. *Ann Fam Med*. Bd. 10, Nr. 4, S. 337–346:2012.
- 72 Kostka T, Berthouze SE, Lacour JR, Bonnefoy M. The symptomatology of upper respiratory tract infections and exercise in elderly people. *Med Sci Sports Exerc*, Bd. 32, Nr. 1, S. 46–51:2000.
- 73 Kostka T, Drygas W, Jegier A, Praczko K. Physical activity and upper respiratory tract infections. *Int J Sports Med*, Bd. 29, Nr. 2, S. 158–162:2008.
- 74 Kostka T, Praczko K. Interrelationship between physical activity, symptomatology of upper respiratory tract infections, and depression in elderly people. *Gerontology*, Bd. 53, Nr. 4, S. 187–193:2007.
- 75 Çiloğlu F. The effect of exercise on salivary IgA levels and the incidence of upper respiratory tract infections in postmenopausal women. *Tr-ENT*, Bd. 15, Nr. 5–6, S. 112–116:2005.
- 76 Matthews CE, Ockene IS, Freedson PS, Rosal MC, Merriam PA, Hebert JR. Moderate to vigorous physical activity and risk of upper-respiratory tract infection. *Med Sci Sports Exerc*. Bd. 34, Nr. 8, S. 1242–1248:2002.
- 77 Davison G, Kehaya C, Jones AW. Nutritional and Physical Activity Interventions to Improve Immunity. *Am J Lifestyle Med*. Bd. 10, Nr. 3, S. 152–169:2016.
- 78 Obasi CN, et al. Advantage of meditation over exercise in reducing cold and flu illness is related to improved function and quality of life. *Influenza Other Respir Viruses*. Bd. 7, Nr. 6, S. 938–944:2013.
- 79 Nieman DC, Henson DA, Austin MD, Sha W. Upper respiratory tract infection is reduced in physically fit and active adults. *Br J Sports Med*. Bd. 45, Nr. 12, S. 987–992:2011.
- 80 Chubak J, et al. Moderate-intensity exercise reduces the incidence of colds among postmenopausal women. *Am J Med*. Bd. 119, Nr. 11, S. 937–942:2006.
- 81 Nieman DC, et al. Immune response to exercise training and/or energy restriction in obese women. *Med Sci Sports Exerc*. Bd. 30,

- Nr. 5, S. 679–686:1998.
- 82 Weidner T, Schurr T. Effect of exercise on upper respiratory tract infection in sedentary subjects. *BR J Sports Med.* Bd. 37, Nr. 4, S. 304–306:2003.
- 83 Fondell E, et al. Physical Activity, Stress, and Self-Reported Upper Respiratory Tract Infection. *Med Sci Sports Exerc.* Bd. 43, Nr. 2, S. 272–279, Feb. 2011.
- 84 Spence L, et al. Incidence, Etiology, and Symptomatology of Upper Respiratory Illness in Elite Athletes. *Med Sci Sports Exerc.* Bd. 39, Nr. 4, S. 577–586:2007.
- 85 Moreira A, Delgado L, Moreira P, Haahtela T. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? *Br Med Bull.* Bd. 90, Nr. 1, S. 111–131:2009.
- 86 Grande AJ, Keogh J, Hoffmann TC, Beller EM, Del Mar CB. Exercise versus no exercise for the occurrence, severity and duration of acute respiratory infections (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* Bd. 6, Art. CD010596:2015.
- 87 Cohen S, Doyle WJ, Alper CM, Janicki-Deverts D, Turner RB. Sleep Habits and Susceptibility to the Common Cold. *Arch Intern Med.* Bd. 169, Nr. 1, S. 62–67:2009.
- 88 Satomura K, et al. Prevention of Upper Respiratory Tract Infections by Gargling: A Randomized Trial. *Am J Prev Med.* Bd. 29, Nr. 4, S. 302–307:2005.
- 89 Goodall EC, et al. Vitamin D3 and gargling for the prevention of upper respiratory tract infections: a randomized controlled trial. *BMC Infect Dis.* Bd. 14, Nr. 1, S. 273:2014.
- 90 Jefferson T, et al. Physical interventions to interrupt or reduce the spread of respiratory viruses: systematic review. *BMJ.* Bd. 339, Art. b3675:2009.
- 91 Turner RB, Fuls JL, Rodgers ND, Goldfarb HB, Lockhart LK, Aust LB. A Randomized Trial of the Efficacy of Hand Disinfection for Prevention of Rhinovirus Infection. *Clin Infect Dis.* Bd. 54, Nr. 10, S. 1422–1426:2012.
- 92 Šlapak I, Skoupá J, Strnad P, Horník P. Efficacy of Isotonic Nasal Wash (Seawater) in the Treatment and Prevention of Rhinitis in Children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Bd. 134, Nr. 1, S. 67–74:2008.
- 93 King D, Mitchell B, Williams CP, Spurling GKP. Saline nasal irrigation for acute upper respiratory tract infections. *Cochrane Database Syst Rev.* Bd. 4, Art. CD006821:2015.
- 94 Pynnonen MA, Mukerji SS, Kim M, Adams ME, Terrell JE. Nasal Saline for Chronic Sinonasal Symptoms: A Randomized Controlled Trial. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* Bd. 133, Nr. 11, S. 1115–1120:2007.
- 95 Ramalingam S, Graham C, Dove J, Morrice L, Sheikh A. A pilot, open labelled, randomised controlled trial of hypertonic saline nasal irrigation and gargling for the common cold. *Sci Rep.* Bd. 9, Nr. 1, S. 1015:2019.
- 96 Hemilä H, Chalker E. Vitamin C for preventing and treating the common cold. *Cochrane Database Syst Rev.* Bd. 1, Art. CD000980:2013.
- 97 Paul IM, Beiler JS, King TS, Clapp ER, Vallati J, Berlin Jr. CM. Vapor Rub, Petrolatum, and No Treatment for Children With Nocturnal Cough and Cold Symptoms. *Pediatrics.* Bd. 126, Nr. 6, S. 1092–1099:2010.
- 98 Jund R, Mondigler M, Steindl H, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Clinical efficacy of a dry extract of five herbal drugs in acute viral rhinosinusitis. *Rhinology.* Bd. 50, Nr. 4, S. 417–426:2012.
- 99 Jund R, Mondigler M, Stammer H, Stierna P, Bachert C. Herbal drug BNO 1016 is safe and effective in the treatment of acute viral rhinosinusitis. *Acta Otolaryngol.* Bd. 135, Nr. 1, S. 42–50:2015.
- 100 Grünwald J, Graubaum HJ, Busch R. Efficacy and tolerability of a fixed combination of thyme and primrose root in patients with acute bronchitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Drug Res.* Bd. 55, Nr. 11, S. 669–676:2005.
- 101 Kemmerich B, Eberhardt R, Stammer H. Efficacy and tolerability of a fluid extract combination of thyme herb and ivy leaves and matched placebo in adults suffering from acute bronchitis with productive cough: A prospective, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Drug Res.* Bd. 56, Nr. 9, S. 652–660:2006.
- 102 Gillisen A, Wittig Th, Ehmen M, Krezdom HG, de Mey C. A multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial on the efficacy and tolerability of GeloMyrtol® forte in acute bronchitis. *Drug Res.* Bd. 63, Nr. 1, S. 19–27:2013.
- 103 Bruhn C. Die pflanzliche Lösung: Saponine und ätherische Öle bei Erkältungshusten und akuter Bronchitis. *DAZ.* Stuttgart. Nr. 36, S. 40, 07-Sep-2017.
- 104 Paul IM, Beiler JS, McMonagle A, Shaffer ML, Duda L, Berlin Jr. CM. Effect of Honey, Dextromethorphan, and No Treatment on Nocturnal Cough and Sleep Quality for Coughing Children and Their Parents. *Arch Pediatr Adolesc Med.* Bd. 161, Nr. 12, S. 1140–1146:2007.
- 105 Goldman RD. Honey for treatment of cough in children. *Can Fam Physician.* Bd. 60, Nr. 12, S. 1107–1110:2014.
- 106 Josling P. Preventing the Common Cold With a Garlic Supplement: A Double-Blind, Placebo- Controlled Survey. *Adv Therapy.* Bd. 18, Nr. 4, S. 189–193:2001.