

Beurteilung von Echinacea in der Prävention und Behandlung von Erkältungskrankheiten¹

Eine Metaanalyse

Das Ziel der folgenden Metaanalyse war es, die Wirkung von Echinacea auf die Inzidenz und Dauer einer Erkältungskrankheit zu bestimmen. Echinacea wird bei dieser Indikation sehr häufig eingesetzt. Ihre Evidenz wird aber sehr unterschiedlich beurteilt. Für die Metaanalyse wurden 14 Einzelstudien verwendet. Die Inzidenz einer Erkältungskrankheit wurde als Odds Ratio (OR) mit 95%-KI und die Dauer der Erkältung als Weighted Mean Difference (WMD) mit 95%-KI ausgedrückt.

Sachin A. Shah, Stephen Sander,
Michael C. White, Mike Rinaldi,
Craig I. Coleman

Einführung

Erkältungskrankheiten bewirken jährlich Kosten in Milliardenhöhe. Erwachsene erleiden jährlich zwei bis vier Erkältungskrankheiten, Kinder zwischen sechs und zehn (1). In den USA bewirken Erkältungskrankheiten etwa 40 Prozent des Fehlens am Arbeitsplatz und etwa 30 Prozent in den Schulen (2). Die häufigsten Erreger sind Rhino- und Coronaviren. Es gibt aber noch viele andere Viren, die Erkältungssymptome hervorrufen können.

¹ Gekürzte deutsche Übersetzung des Artikels: Shah Sachin A., Sander Stephen, White Michael C., Rinaldi Mike, Coleman Craig I.: Evaluation of echinacea for the prevention and treatment of the common cold: a meta-analysis, *Lancet infect Dis* 2007; 7: 473–480.
Übersetzung und Kürzungen:
Dr. Christoph Bachmann



Abbildung: Echinacea-purpurea-Blüte

Zur Prävention und Behandlung einer Erkältungskrankheit wird sehr oft Echinacea eingesetzt (4, 5). Die gebräuchlichsten Arten sind Echinacea angustifolia, Echinacea pallida, und Echinacea purpurea (Abbildung) (6).

Trotz der Empfehlung der deutschen Kommission E, der WHO und des Canadian Natural Health Products Directorate (8–12) wird die Wirksamkeit von Echinacea immer noch kontrovers diskutiert. Wir werteten in unserer Metaanalyse die Wirkung von Echinacea auf die Inzidenz und Dauer von Erkältungskrankheiten in randomisierten, plazebokontrollierten Studien aus.

Methoden

Suchstrategie und Selektionskriterien

Es wurden eine Literatursuche durchgeführt und verschiedene Datenbanken ausgewertet.

Mögliche Studien mussten für die Auswertung folgenden Einschlusskriterien entsprechen:

- Randomisierung
- Plazebokontrolle
- Echinacea-haltige Präparate
- Beurteilung der präventiven und/oder therapeutischen Wirksamkeit bei Erkältungskrankheiten

- adäquate Angaben über die Inzidenz oder Dauer der Erkrankung.

Bei mehrarmigen Studien mit einem Plazeboarm wurden nach Möglichkeit die Daten der Echinacea-Arme gepoolt und mit dem Plazeboarm verglichen (14, 15). Nach Möglichkeit wurden nur die Daten von viralen Erkältungen einbezogen.

Von den ursprünglich mit den oben genannten Stichwörtern 738 erfassten Arbeiten entsprachen nur 14 den Einschlusskriterien und wurden in die Metaanalyse einbezogen:

7 mit Angaben über Erkältungsinzidenz
5 mit Angaben über Erkältungsdauer
2 mit Angaben über Erkältungsinzidenz und -dauer.

Charakteristiken der eingeschlossenen Studien

Tabelle 1 zeigt die Charakteristiken der eingeschlossenen Studien. 7 Studien überprüften eine Monotherapie mit E. purpurea (22–25, 27, 30, 32), 1 Studie mit E. angustifolia (14), 1 mit E. pallida (13, 16), 1 Studie machte keine Angaben über die geprüfte Echinacea-Spezies (31), und 4 Studien überprüften eine Kombination verschiedener Echinacea-Arten (15, 20, 28,

Tabelle 1:
Charakteristiken der eingeschlossenen Studien

	Probanden	Echinacea-Arten	Verwendung von Echinaguard oder Echinacin	Ko-Medikation	Dosis	Virusexposition	Dauer	Jadad-Score
Turner et al. (2005) (14)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Nein	Nein	3 x tägl. Äquiv. Zu 900 mg/Tag	Inokulation mit Rhinovirus 39	7 Tage vor und 5 Tage nach Inokulation	4
Cohen et al. (2004) (28)	Gesunde Freiwillige, Kinder	E. purpurea/ E. angustifolia	Nein	Vitamin C, Propolis	5 ml 2 x tägl. für 1- bis 3-Jährige, 7,5 ml 2 x tägl. für 4- bis 5-Jährige. Erhöhung auf 4 x tägl. bei Rezidiv während der Studie	Natürlich	12 Wochen	5
Sperber et al. (2004) (22)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Echinaguard	Nein	2,5 ml 3 x tägl.	Inokulation mit Rhinovirus 39	7 Tage vor und 5 Tage nach Inokulation	4
Taylor et al. (2003) (32)	Grippepatienten, Kinder	E. purpurea	Nein	Nein	3,75 ml 2 x tägl. für 2- bis 5-Jährige, 5 ml 2 x tägl. für 6- bis 11-Jährige	Natürlich	10 Tage	5
Barrett et al. (2002) (20)	Grippepatienten	E. purpurea/ E. angustifolia	Nein	Thymian, Pfefferminz, Zitronensäure	6 g am Tag 1, 3 g an den folgenden Tagen	Natürlich	10 Tage	5
Schulten et al. (2001) (23)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Echinacin	Nein	5 ml 2 x tägl.	Natürlich	Bei den ersten Erkältungsanzeichen 10 Tage	5
Turner et al. (2000) (31)	Gesunde Freiwillige	Nicht näher angegeben	Nein	Nein	300 mg 3 x tägl.	Inokulation mit Rhinovirus 23	14 Tage vor und 5 Tage nach Inokulation	1
Lindenmuth and Lindenmuth (2000) (29)	Grippepatienten	E. purpurea/ E. angustifolia	Nein	Zitronengrasblätter, grüne Minze	5 bis 6 Beutel pro Tag, Abtitrierung auf 1 Beutel am Tag 5	Natürlich	12 Wochen	3
Grimm and Muller (1999) (24)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Echinacin	Nein	4 ml 2 x tägl.	Natürlich	8 Wochen	5
Berg (1998) (25)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Echinacin	Nein	8 ml pro Tag	Natürlich	28 Tage	1
Melchart et al. (1998) (15)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea/ E. angustifolia	Nein	Nein	2 x tägl. 50 Tropfen während 12 Wochen	Natürlich	12 Wochen	5
Hoheisel et al. (1997) (27)	Gesunde Freiwillige	E. purpurea	Echinaguard	Nein	Am Tag 1 x 20 Tropfen alle 2 Stunden in Wasser, dann 3 x tägl. während der nächsten 9 Tage	Natürlich	Bei den ersten Erkältungsanzeichen 10 Tage	5
Scaglione and Lund (1995) (30)	Grippepatienten	E. purpurea	Nein	Vitamin C, Rosmarinblätter, Eukalyptus, Fenchelsamen	4 Tabl. pro Tag entspr. 100 mg pro Tag	Natürlich	Während der Erkältungskrankheit	2
Brauning and Knick (1993) (16)	Grippepatienten	E. pallida	Nein	Nein	90 Tropfen pro Tag entspr. 900 mg	Natürlich	8 bis 10 Tage	3

29). 2 Studien überprüften die Wirksamkeit von Echinacea bei Kindern (28, 32). 5 Studien verwendeten entweder Echinaguard oder Echinacin, beides Präparate der Firma Madaus AG, Köln (22–25, 27). Bei 3 Studien erfolgte die Virusexposition als Rhinoviren-Inokula-

tion (14, 22, 31), und 4 Studien ermittelten die Wirkung von Echinacea mit einem Zusatz (20, 28–30).

Validitätsbestimmung

Die Validität der Studien wurde mit folgenden Parametern überprüft:

- Randomisierung
- sachgerechte Randomisierung
- Maskierung der Behandlungsanordnung
- Verblindung
- Verstöße
- Adad-Score (17).

Tabelle 2:
Individuelle Studiencharakteristiken

	Zielgrösse	Inzidenz in der Echinacea-Gruppe	Inzidenz in der Kontrollgruppe	Anzahl Patienten mit einer Erkältungskrankheit in der Echinacea-Gruppe	Anzahl Patienten mit einer Erkältungskrankheit in der Kontrollgruppe	Mittlere Verlaufsdauer in der Echinacea-Gruppe (SD)	Mittlere Verlaufsdauer in der Kontrollgruppe (SD)
Turner et al. (2005) (14)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	73/149	58/103	NB	NB	NB	NB
Cohen et al. (2004) (28)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	85/160	150/168	138 *	308*	1,60 (1,90)	2,90 (1,60)
Sperber et al. (2004) (22)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	14/24	18/22	NB	NB	NB	NB
Taylor et al. (2003) (32)	Dauer der Erkältungskrankheit	NB	NB	337*	370*	9,00 (9,37)	9,00 (9,81)
Barrett et al. (2002) (20)	Dauer der Erkältungskrankheit	NB	NB	69	73	6,27 **	5,75**
Schulten et al. (2001) (23)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	35/41	38/39	NB	NB	NB	NB
Turner et al. (2000) (31)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	11/50	14/42	NB	NB	NB	NB
Lindenmuth and Lindenmuth (2000) (29)	Dauer der Erkältungskrankheit	NB	NB	48	47	2,34 (1,08)	4,33 (0,93)
Grimm and Muller (1999) (24)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	35/54	40/54	NB	NB	NB	NB
Berg (1998) (25)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	0/14	7/26	NB	NB	NB	NB
Melchart et al. (1999) (15)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit, Dauer der Erkältungskrankheit	60/199	33/90	60	33	8,00 (5,10)	8,7 (3,60)
Hoheisel et al. (1997) (27)	Inzidenz einer Erkältungskrankheit	24/60	36/60	NB	NB	NB	NB
Scalione and Lund (1995) (30)	Dauer der Erkältungskrankheit	NB	NB	16	16	3,37 (1,25)	4,37 (1,57)
Brauning and Knick (1993) (16)	Dauer der Erkältungskrankheit	NB	NB	70	45	9,10 (1,8)	13,9 (2,1)

NB: Nicht bestimmbar; *Die angegebene Zahl ist die Anzahl der aufgetretenen Erkältungskrankheiten, nicht die Anzahl der Patienten mit einer Erkrankung;

** Die angegebenen Werte stellen die Unterschiede zu 0,52 Tagen, 95%-KI -1,09 bis -0,22 dar.

Datenabstraktion

Alle Daten wurden mithilfe eines standardisierten Abstraktionsprogrammes abgeleitet. Von jedem Artikel wurden folgende Angaben erfasst:

- Autoren
- Publikationsjahr
- geografische Angaben über den Ort der Studie
- Finanzierung der Studie
- Studiendesign: prospektiv oder retrospektiv, randomisierte Studie oder Vergleichsstudie, Einschluss und Art einer Vergleichsgruppe, Studie verblindet oder offen
- Studienpopulation
- Anzahl Proben

- Dauer des Follow-up für die Patienten
- Art des verwendeten Echinacea-Präparats (Spezies, Dosis, Darreichungsform, mit oder ohne Verwendung von Markenprodukten), gleichzeitige Verwendung von Zusatzmedikamenten Ja oder Nein
- Art der Virusexposition (natürlich oder Inokulation)
- Definition der Inzidenz oder Dauer einer Erkältungskrankheit (sofern festgehalten).

Statistische Auswertung

Die Resultate der 14 Studien wurden mit geeigneten statistischen Methoden ausgerechnet. Dabei wurden die Inzi-

denz einer Erkältungskrankheit, die Dauer einer eingetretenen Krankheit, der Risikounterschied sowie verschiedene Subgruppenauswertungen erfasst.

Die gleichzeitige Verwendung von zusätzlichen Nahrungsergänzungsmitteln zusammen mit Echinacea kann eine synergistische, additive oder hemmende Interaktion bewirken. Daher wurde die Wirksamkeit von Echinacea sowohl mit anderen Stoffen zusammen als auch ohne solche zusätzliche Stoffe bestimmt.

In einer Subgruppenauswertung wurde die Wirksamkeit der fünf Präparate der Firma Madaus AG bestimmt (23–27). Bisher waren allfällige Wirk-

samkeitsunterschiede von Echinacea gegenüber natürlicher Virusexposition beziehungsweise experimenteller Inokulation nicht bekannt. Daher wurden diese beiden Erkältungsarten getrennt ausgewertet (13–16, 22–31).

Resultate

Ergebnisse der Metaanalyse

Die beiden Hauptresultate der Metaanalyse zeigten eine 58%-ige Verminderung des Ansteckungsrisikos für Echinacea-Probanden gegenüber Placebo (Odds Ratio [OR] 0,42, 95%-KI 0,25–0,71; Q-Statistik $p < 0,001$) entsprechend einer Risikodifferenz von 0,17 (-0,25 bis 0,08; Number needed to treat 6) sowie eine Verminderung der Dauer einer Erkältungskrankheit um 1,4 Tage (WMD -1,44, -2,24 zu -0,64; $p = 0,01$).

Ein gewisses Mass an Asymmetrie wurde bei der Überprüfung der Funnel-Plots sowohl bei der Bestimmung der Inzidenz wie auch der Dauer festgestellt. Deshalb konnte die Anwesenheit eines Publikationsbias nicht ausgeschlossen werden. Wenn aber der Publikationsbias mithilfe der gewichteten Egger-Regressionsstatistik bestimmt wurde, konnte weder für die Inzidenz noch für die Dauer ein signifikanter Publikationsbias gefunden werden ($p = 0,64$ und $p = 0,79$).

Subgruppen- und Empfindlichkeitsauswertung

Bei der Subgruppenauswertung von Echinacea allein oder mit anderen Supplementen oder Nahrungsergänzungsmitteln zusammen konnte in Bezug auf die Inzidenz einer Erkältungskrankheit kein Unterschied festgestellt werden.

In Bezug auf die Dauer der Erkältungskrankheit wurde in der Subgruppe mit Supplementen eine signifikante Verkürzung der Erkältungsdauer festgestellt ($p < 0,0001$), in der Gruppe mit Echinacea allein aber nur eine solche Tendenz ($p = 0,27$).

Bei der Inzidenz wurde bei den 5 Studien mit Echinaguard oder Echinacin gegenüber den anderen Präparaten eine ähnlich signifikante Verminderung festgestellt ($p = 0,0009$).

Bei der Auswertung der 5 Studien mit Echinaguard oder Echinacin (22–25, 27) wurde eine ähnlich signifikante Verminderung der Anfälligkeit der Patienten beobachtet, wie es bei der ganzen Untersuchung der Fall war ($p = 0,0009$). Bei beiden Erkältungsarten, bei der natürlichen Virenexposi-

tion und bei der experimentellen Inokulation, wurde eine Verminderung der Erkältungsinzidenz ermittelt. Eine Verminderung der Krankheitsdauer wurde auch festgestellt, wenn nur die Studien mit der natürlichen Virenexposition ausgewertet wurden (13, 15, 16, 20, 28–30, 32).

Diskussion

Die Resultate unserer Metaanalyse zeigen, dass Echinacea sowohl die Inzidenz wie auch die Dauer einer Erkältungskrankheit vermindert. Bei den Echinaguard- und Echinacin-Präparaten (23–27) wurde eine Reduktion der Inzidenz einer Erkältungskrankheit von 56 Prozent ermittelt. Dieses Resultat könnte die Variabilität innerhalb der Echinacea-Präparate, die im Rahmen dieser Studien untersucht wurden, vermindern.

Da in der Metaanalyse nur eine Inzidenzstudie (28) erfasst wurde, bei der Echinacea zusammen mit anderen Supplementen (Vitamin C, Propolis) eingesetzt wurde, kann man nicht sagen, ob eine Kombination von Echinacea mit anderen Nahrungsergänzungsmitteln bessere Resultate bringt als Echinacea allein. In der erwähnten Studie verminderte sich die Inzidenz einer Erkältungskrankheit um 86 Prozent. 4 Studien (20, 28–30), die die Dauer einer Erkältungskrankheit bestimmten, verwendeten Echinacea in Kombination mit weiteren Supplementen und erreichten eine um 1,3 Tage kürzere Dauer einer Erkältungskrankheit als Placebo. Echinacea alleine eingesetzt, zeigte trotz dem Anschein eines ähnlichen Nutzens keine signifikant kürzere Dauer einer Erkältungskrankheit als Placebo ($p = 0,27$). Allenfalls war die Power dieser Subgruppenanalyse zu gering. Ein Vergleich der Resultate der Dauer einer Erkältungskrankheit in der Gesamtauswertung weist eher auf Echinacea als Ursache des Nutzens als auf die anderen Supplemente hin.

Bei den Echinacea-Probanden, die den Erkältungsviren auf natürliche Weise ausgesetzt waren, verminderte sich die Inzidenz um 65 Prozent gegenüber Placebo. In der Gruppe mit Vireninokulation verminderte sich die Inzidenz nur um 35 Prozent. Möglicherweise hat Echinacea gegenüber Rhinoviren eine moderate Wirkung, gegenüber den anderen der über 200 möglichen Erkältungsviren aber eine deutlich bessere.

Das Bestimmen des Schweregrads einer Erkältungskrankheit haben wir in unserer Metaanalyse wegen der möglichen Heterogenität der Methoden nicht eingeschlossen.

Unsere Metaanalyse hat einige Grenzen:

1. Die Studien von Barrett (20) und Kollegen sowie Turner (14) und Kollegen verwendeten als Placeboarm Alfalfa und ein Gemisch von alkoholischen Getränken, was wegen einer möglichen immunstimulierenden Wirkung dieser Substanzen umstritten ist (40). Dies würde aber zu einer Unterschätzung des Nutzens von Echinacea führen.
2. Unser Funnel-Plot weist Asymmetrie auf, was die Möglichkeit eines Publikationsbias nicht ausschliesst.
3. In unserer Studie gab es Heterogenität. Der Abbé-Plot zeigt, dass die Heterogenität eine Folge der Nichtübereinstimmung der Studien in der Stärke des Nutzens von Echinacea, und nicht in dessen Ausrichtung ist. Weiter behielt Echinacea nach verschiedenen Subgruppenauswertungen, die die Wirkung von klinischer Heterogenität überprüften, signifikante Wirkungen auf die Inzidenz und Dauer von Erkältungskrankheiten. Schliesslich konzentriert sich die Auswertung auf die Wirksamkeit, nicht aber auf die Sicherheit von Echinacea. Obwohl Nebenwirkungen von Echinacea nicht allgemein bekannt sind, wurde von gastrointestinalen Störungen und Hautausschlägen berichtet (6).

Es braucht noch viele Untersuchungen zur Sicherheit von Langzeitbehandlungen, da ihre Auswirkungen auf die Herzfrequenzadaptierte QT-Zeit, auf den Blutdruck und andere Sicherheitsparameter nicht gut bekannt sind. Es gilt zu beachten, dass Echinacea ein Inhibitor des menschlichen Zytochrom-P450-3A4-Enzyms ist und deshalb das Potenzial für Medikamenteninteraktionen untersucht werden muss (41).

Schlussfolgerung

Eine Auswertung der gegenwärtigen Evidenz in der Literatur weist auf einen Nutzen von Echinacea in Bezug auf die Inzidenz und die Dauer einer Erkältungskrankheit hin. Trotzdem braucht es breit angelegte, randomisierte, prospektive Studien, die Variablen wie Spezies, Qualität der Zubereitung und die Dosis von Echinacea, die Art der Induktion einer Erkältungskrankheit so-

wie die Objektivierung der Zielvariablen untersuchen, bevor Echinacea Standard der Prävention oder Behandlung einer Erkältungskrankheit werden kann. ■

Anschrift der Autoren:

Sachin A. Shah, Pharm D
Stephen Sander, Pharm D
Michael C. White, Pharm D
Mike Rinaldi, Pharm D
Craig I. Coleman, Pharm D

(Korrespondenzadresse)

University of Connecticut School of Pharmacy
 Hartford Hospital, 80 Seymour Street
 CB 309 Hartford, CT 06102

USA

E-Mail: ccolema@harthosp.org

Interessenkonflikte:

Wir erklären, frei von Interessenkonflikten zu sein.

Literaturreferenzen:

Diese Literaturliste entspricht dem Originalartikel. Es sind daher auch Referenzen aufgeführt, die in der gekürzten deutschen Übersetzung nicht genannt werden.

1. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. The common cold, health matters fact sheets. <http://www3.niaid.nih.gov/health-science/healthtopics/colds/overview.htm> (accessed May 30, 2007).
2. Kirkpatrick G.L.: The common cold, *Prim Care* 1996; 23: 657–75.
3. Giles J.T., Palat C.T. 3rd, Chien S.H., Chang Z.G., Kennedy D.T.: Evaluation of echinacea for treatment of the common cold, *Pharmacotherapy* 2000; 20: 690–97.
4. Barnes P.M., Powell-Griner E., McFann K., Nahin R.L.: Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002, *Advance data from vital and health statistics; number 343*. Hyattsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2004.
5. Caruso T.J., Gwaltney J.M. Jr.: Treatment of the common cold with echinacea: a structured review, *Clin Infect Dis* 2005; 40: 807–10.
6. Huntley A.L., Coon J.T., Ernst E.: The safety of herbal medicinal products derived from Echinacea species, *Drug Saf* 2005; 28: 387–400.
7. Woelkart K., Xu W., Pei Y., Makriyannis A., Picone R.P., Bauer R.: The endocannabinoid system as a target for alkaloids from Echinacea angustifolia roots. *Planta Med* 2005; 71: 701–05.
8. Blumenthal M., Busse W.R., Goldberg A., Hall T., Riggins C.W., Rister R.S. eds.: *The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines*. Austin, TX: American Botanical Council, 1998.
9. WHO. Echinacea. In: *WHO monographs on selected medicinal plants*. Geneva: World Health Organization, 1999: 125–44.
10. Health Canada. Echinacea angustifolia: natural health products directorate. Draft January, 2004. http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodnatur/applications/licen-prod/monograph/mono_echinacea_e.html (accessed May 30, 2007).
11. Health Canada. Echinacea purpurea: natural health products directorate. Draft January 19, 2004. http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodnatur/mono_echinacea_purpurea_e.pdf (accessed May 18, 2007).
12. Health Canada. Echinacea pallida: natural health products directorate. Draft January 19, 2004. http://www.hc-sc.gc.ca/dhpmps/alt_formats/hpfb-dgpsa/pdf/prodnatur/mono_echinacea_pallida_e.pdf (accessed May 18, 2007).
13. Melchart D., Linde K., Fischer P., Kaesmayr J.: Echinacea for preventing and treating the common cold, *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 2: CD000530.
14. Turner R.B., Bauer R., Woelkart K., Hulseby T.C., Gangemi J.D.: An evaluation of Echinacea angustifolia in experimental rhinovirus infections, *N Engl J Med* 2005; 353: 341–48.
15. Melchart D., Walther E., Linde K., Brandmaier R., Lersch C.: Echinacea root extract for the prevention of upper respiratory tract infections: A double-blind, placebo-controlled randomized trial, *Arch Fam Med* 1998; 7: 541–45.
16. Braunig B., Knick E.: Therapeutic experiences with Echinacea pallida in influenzal infections, *Naturheilpraxis mit Naturmedizin* 1993; 1: 72–75 (in German).
17. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al.: Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1–12.
18. Bradburn M.J., Deeks J.J., Berlin J.A., Localio A.R.: Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events, *Stat Med* 2007; 26: 53–77.
19. Higgins J.P., Green S.: *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6* [updated September 2006]. Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd, 2006.
20. Barrett B.P., Brown R.L., Locken K., Maberry R., Bobula J.A., D'Alessio D.: Treatment of the common cold with unrefined echinacea. A randomized, double-blind, placebo controlled trial, *Ann Intern Med* 2002; 137: 939–46.
21. Gilroy C.M., Steiner J.F., Byers T., Shapiro H., Georgian W.: Echinacea and truth in labeling. *Arch Intern Med* 2003; 163: 699–704.
22. Sperber S.J., Shah L.P., Gilbert R.D., Ritchey T.W., Monto A.: Echinacea purpurea for prevention of experimental rhinovirus colds, *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1367–71.
23. Schulten B., Bulitta M., Brigitta B., Koster U., Schafer M.: Efficacy of Echinacea purpurea in patients with a common cold: a placebocontrolled, randomised, double-blind clinical trial, *Arzneimittelforschung* 2001; 51: 563–68.
24. Grimm W., Muller H.H.: A randomized controlled trial of the effect of fluid extract of Echinacea purpurea on the incidence and severity of colds and respiratory infections, *Am J Med* 1999; 106: 138–43.
25. Berg A., Northoff H., König D. et al.: Influence of echinacin (EC31) treatment on the exercise-induced immune response in athletes, *J Clin Res* 1998; 1: 367–80.
26. Blumenthal M., Hall T., Goldberg A. et al. eds: *The ABC clinical guide to herbs*. Austin, TX: American Botanical Council, 2003.
27. Hoheisel O., Sandberg M., Bertram S., Bullitta M., Schafer M.: Echinaguard treatment shortens the course of the common cold: a double-blind, placebo-controlled clinical trial, *Eur J Clin Res* 1997; 9: 261–69.
28. Cohen H.A., Varsano I., Kahan E., Sarrell E.M., Uziel Y.: Effectiveness of an herbal preparation containing echinacea, propolis and vitamin C in preventing respiratory tract infections in children: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 217–21.
29. Lindenmuth G.F., Lindenmuth E.B.: The efficacy of Echinacea compound herbal tea preparation on the severity and duration of upper respiratory and flu symptoms: a randomized, double-blind placebo-controlled study, *J Altern Complement Med* 2000; 6: 327–34.
30. Scaglione F., Lund B.: Efficacy in the treatment of the common cold of a preparation containing an echinacea extract, *Int J Immunother* 1995; 11: 163–66.
31. Turner R.B., Riker D.K., Gangemi J.D.: Ineffectiveness of echinacea for prevention of experimental rhinovirus colds, *Antimicrob Agents Chemother* 2000; 44: 1708–09.
32. Taylor J.A., Weber W., Standish L., Quinn H., Goesling J., McGann M., Calabrese C.: Efficacy and safety of echinacea in treating upper respiratory tract infections in children: a randomized controlled trial, *JAMA* 2003; 290: 2824–30.
33. Islam J., Carter R.: Use of echinacea in upper respiratory tract infection. *South Med J* 2005; 98: 311–18.
34. Gruenwald J. ed.: *Physicians' desk reference for herbal medicines, 3rd edn*. Montvale, NJ: Thomson PDR, 2004: 27.
35. Dennehy C., Tsourounis C.: Herbs and nutritional supplements, In: Koda-Kimble M.A., Young L.Y., Kradian W.A., Guglielmo B.J., Alldredge B.K., Corelli R.L., eds, *Applied therapeutics: the clinical use of drugs, 8th edn*. Baltimore, MD: Lippincott Williams and Wilkins, 2005: 3–15.
36. Hemila H.: Vitamin C supplementation and respiratory infections: a systematic review. *Mil Med* 2004; 169: 920–25.
37. Burdock G.A.: Review of the biological properties and toxicity of bee propolis. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 347–63.
38. Blumenthal M., Farnsworth N.R.: Echinacea angustifolia in rhinovirus infections. *N Engl J Med* 2005; 353: 1971–72.
39. Linde K., Barrett B., Wolkart K., Bauer R., Melchart D.: Echinacea for preventing and treating the common cold, *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD000530.
40. Millea P.J.: Echinacea for the common cold. *Ann Intern Med* 2003; 139: 7.
41. Budzinski J.W., Foster B.C., Vandenhoeck S., Arnason J.T.: An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 inhibition by selected commercial herbal extracts and tinctures. *Phytomedicine* 2000; 7: 273–82.