



PEDERSEN's

LABORATORIUM

19.08.2016

Kommentarer om Vekk I Morgen til programmet Helsekontrollen

Vi er blevet informeret om, at Norges TV2 vil bringe programmet Helsekontrollen og at man i et af indslagene vil se på flere produkter som kan hjælpe mod forkjølelse og sår hals. Man har hentet inn et ekspertpanel bestående av leger som vurderer innholdet i de ulike produktene.

Vi er i den forbindelse blevet informeret om, at vores produkt Råmelkstabletten – «Vekk i morgen», er et av flere produkter som blir omtalt. Det man sier om vores produkt er, at vi reklamerer med rask effekt. Ekspertpanelet slår imidlertid fast at det kun er et av produktene som har dokumentert effekt.

Vi har i den forbindelse fået mulighed for at give vores kommentarer, hvilket vi hermed gerne gør. For at få en fair bedømmelse, forudsætter vi, at ekspertpanelet vil tage sig tid til at gennemgå det fremsendte dokumentationsmateriale samt en kort historisk gennemgang, som eventuelt kunne være af interesse for at vise, at der er forskel på råmælkstabletter på det norske marked.

Halstabletter med råmelk er oprindeligt udviklet af mikrobiolog Jens R. Pedersen, og første udgave blev patentansøgt i 1974 (1). Den første råmelkstablet blev introduceret på det norske marked i 1982 og fra 1989 - 1992 markedsført af vores daværende distributør CuraMed. Det kom imidlertid til et brud mellem CuraMed og Pedersen's Laboratorium, da CuraMed begyndte at fremstille plagiattabletter uden virkning, hvilket CuraMed ved Oslo Byrett blev dømt for i 1994 (2). CuraMed blev senere solgt til Axellus som er en del af Orkla koncernen.

Den første afprøvning for virkning af råmælkstabletter fra Pedersen's Laboratorium under navnet CuraMed Hals, blev publiceret i 1990 i Norges Apoterforenings Tidsskrift (3). Denne version var med glycosyleret immunglobulin (beskyttet antistof) og fungerede udelukkende ved at danne immunkomplekser med antigen ved agglutination, som derved ikke var istand til at penetrere mucosa (slimhinderne). Afprøvningen viste signifikant sygdomsreduktion. I et senere studie, delvist finansieret af vores distributør Brynildsen, publiceret i 2004 (4) kunne der ikke vises signifikante forskelle mellem Vekk I Morgen, CuraMed Råmelk og Placebo. Det skal dog bemærkes, at der i studiet var et stort frafald af patienter, således at kravet til styrkeberegningen ikke var opfyldt (der manglede > 8%). Konklusionen var at resultaterne må tolkes med varsomhed.



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Virkning af antistoffer i Vekk I Morgen

Antistofferne i Vekk I Morgen virker ved agglutination og i samarbejde med lysozym. Agglutinationsreaktionen er vist in vitro ved immunfluorescens (5). Varenavnet er i referencen Igazym - navnet for Vekk I Morgen udenfor skandinavien

Virkning af lysozym

Virkningen af lysozym alene på gram positive bakterier er almindeligt kendte. Lysozym findes naturligt forekommende i spyt. Vi fremlægger resultater fra in vitro forsøg med forskellige koncentrationer af lysozym i suspension af viridans streptococcae. 0,275 mg/ml lysozym svarer til normal middel koncentrationen i spyt og 1,1 mg/ml lysozym svarer til koncentrationen i spyt ved indtagelse af Igazym (6).

Vekk I Morgen idag: patenteret produkt med lysozym og glycosylerede immunglobuliner.

Sammensætningen i Vekk I Morgen er idag en kombination af glycosylerede immunglobuliner i colostrum og lysozym i æggehvite og har opnået patent i flere lande inklusiv Norge og er dermed unik (7).

Som det fremgår af patentskriftet er der in vitro vist bakteriolyse ved såvel gram positive som gram negative bakterier. Den patenterede kombination ligner i øvrigt den naturlige sammensætning som holder vore øjne fri for infektioner.

Endvidere er der i et klinisk studie vist effekt overfor virus (8) - her citeret under navnet Igazym.

Man fandt i studiet ikke et forhøjet niveau af IgA, hvilket heller ikke er forventet, idet produktets indhold af immunglobuliner hovedsageligt består af glycosylerede IgG molekyler, som dermed får funktion som sekretorisk IgA.

Det skal bemærkes at studiet ikke er bestilt af Pedersen's Laboratorium eller vores kunde Assos Ltd. Studiet er således ikke behæftet med interessekonflikt.

Studiet er endvidere citeret i Nutrition Reviews, hvor der blev udvalgt 49 artikler med maximum kvalitets score, ud af 789 vurderede artikler (9).

Jeg står til rådighed, såfremt der måtte være spørgsmål.

Med venlig hilsen

Torben R. Pedersen
Cand.scient, direktør



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 1

Jens Richard Pedersen
Gludsmindevej 11, 7100 Vejle
Tlf. (05) 82 76 06.

23 oktober 1974

B E S K R I V E L S E

Colostrumimmunglobulin.

Opfindelsen angår fremstilling af immunglobulinholdige præparater af colostrum fra dyr.

Der har hidtil udelukkende været anvendt blod som råvare ved fremstilling af immunglobulinpræparater, disse produkter indeholder intet sekretorisk immunglobulin-A.

Immunglobulinfraktionen fra colostrum er ejendommelig ved at indeholde sekretorisk immunglobulin-A.

Sekretorisk immunglobulin-A adskiller sig, fra øvrige immunglobuliner, ved at være modstandsdygtig overfor lavt pH og proteolytiske enzymer.

Immunglobulinholdige præparater af colostrum fra dyr fremstilles ved immunisering, af det drægtige dyr, med det antigen mod hvilke

man ønsker immunglobulinerne rettet.

Umiddelbart efter fødselen afmaltes colostrum, dette præpareres med 50 % disakkarid i vandfasen, produktet gøres holdbart ved at skabstørre til 6 % vand.

P a t e n t k r a v .

1. Fremstilling af immunglobulinholdige præparater af colostrum, ved tilsætning af disakkarid og efterfølgende tørring.
2. Fremstilling af immunglobulinholdige præparater af colostrum efter forudgående immunisering.



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 2



OSLO BYRETT

gjør vitterlig:

År 1994 den 10. mars ble rett holdt i Oslo byrett.

Dommer: Byrettsdommer Knut Kleppesø

Sak nr.: 93-04230 A/64

Saksøker: Pedersens Laboratorium v/fabrikant Jens R. Pedersen, Jens
Grøns vej 17, DK 7100 Vejle, Danmark

Prosessfullmektig: Advokat Kristin C. Slørdahl, Postboks 400 -
Sentrum, 0103 Oslo

- Saksøkt:
1. The Institute for Medical Marketing (IMM), v/styrets formann, postboks 43 Kringsjå, 0807 Oslo
 2. CuraMed A/S, v/styrets formann, postboks 43 Kringsjå, 0807 Oslo
 3. Kåre Fonneløp, Carl Kjeldsens vei 16, 0860 Oslo

Prosessfullmektig: Advokat Eivind Mossige, Huitfeldtsgt. 12,
0253 Oslo

Saken gjelder: Krav om nektelse av bruk av varemerke, erstatning
m.v.

Til stede: Kun dommeren

Det ble avsagt slik

d o m :

Eneforhandler i Norge av danskprodusert tablett basert på råmelk

startet egen produksjon og salg av tilsvarende tablett. Den danske produsent hevder at hans varemerker er misbrukt, og krever at varemerkene nektes brukt, samt erstatning for tapte markedsandeler som følge av dette. Den norske produsent avviser kravet, og har i motspørsmål krevet erstatning for påstått kontraktsbrudd fra den danske produsents side.

Nærmere om saksforholdet

Pedersens Laboratorium (heretter Pedersen) er et personlig dansk firma som produserer og selger bl.a. tabletter basert på råmelk. Disse tablettene er utviklet gjennom flere års utprøving av firmaets eier og daglige leder, Jens R. Pedersen. Tabletten er ikke påstått å være noe legemiddel, men skal ifølge markedsføringen ha forebyggende effekt ved begynnende vond og sår hals.

Tabletten har vært solgt siden 1982 i Norge, og har vært gitt forskjellige navn, bl.a. "Vekk i morgen". Den har blitt solgt hovedsakelig gjennom apoteker og helsekostforretninger.

Kåre Fonnelop etablerte i 1986 det personlige firma Institute of Medical Marketing, heretter kalt IMM. Han arbeidet med markedsføring overfor legemiddelindustrien, og etablerte i den forbindelse samarbeid med det svenske legemiddelkonsernet Medicus AB.

I juni 1988 fant det sted et møte i Vejle mellom representanter for Medicus, Fonnelop og Pedersen. De drøftet et avtaleutkast utarbeidet av Medicus, som skulle etablere et nært samarbeid mellom Pedersen og Medicus v/datterselskapet Cytol i Sveits. I henhold til utkastet skulle Cytol få enerett for salg til hele verden av Pedersens produkter, bl.a. råmelkbaserte tabletter, og det var i denne forbindelsen meningen at Fonnelop skulle stå for distribusjon og salg i Norge.

Noen avtale ble imidlertid ikke undertegnet. Det er uenighet mellom partene om hvorvidt det ble inngått en muntlig avtale i stedet for en skriftlig i h.t. utkastet, og eventuelt omfanget av denne. Dette kommer retten tilbake til under rettens bemerkninger nedenfor på s.13 flg.

Sommeren 1989 tok Kåre Fonnelop initiativ overfor Pedersen til etablering av en avtale hvoretter det nyetablerte selskapet CuraMed A/S fikk enerett som importør til Norge av "halstablettene som i Norge markedsføres under navnet CuraMed Hals" (avtalen §1 - dette er de samme tabletter som tidligere var blitt solgt under navnet "Vekk i morgen"). Tablettene ble angitt å inneholde glukose, bovint kolostrumprotein (råmelk), peppermynteolje og magnesiumstearat.

I henhold til avtalens §2 skulle CuraMeds rett som eneimportør gjelde produktet som sådan, uavhengig av varemerke. Noe av bakgrunnen for dette var at det danskbaserte varemerket "Vekk i morgen" ble ansett å gi uheldige assosiasjoner i Norge, og Fonnelop ville sikre seg retten til å utforme varemerker som var bedre egnet i Norge. Varemerket "CuraMed Hals" var således Fonneløps forslag. Dette ble av Fonnelop registrert i varemerkeregistret i august 1991 med CuraMed A/S som rettighetshaver. Pedersen hadde selv ikke registrert noen varemerker i Norge.

IMM ble omdannet til A/S pr. 1.1.90, og Fonnelop er adm. dir. både i dette selskapet og i CuraMed A/S, med eierinteresser i begge sammen med Medicus AB.

I forbindelse med at den danske tablett ved dette ble relansert i Norge ble det tatt initiativ til forskning og utprøving av tablettens mulige virkninger. En test av 50 rekrutter på Lahaugmoen viste at bruk av CuraMed Hals ga tydelig symptomreduksjon i forhold til placebo ved sår hals. Undersøkelsen ble publisert i Norges Apotekerforenings tidsskrift i november 1990, og det var flere presseoppslag om undersøkelsen i begynnelsen av 1991.

I 1991/92 forhandlet Fonnelop med Brynildsen Fabrikker, nå Brynild Cloetta, om en avtale for distribusjon og salg av tablettene i dagligvarforretninger i Norge. Dette skjedde i forståelse med Pedersen, som ble forespeilet betydelig økt salg som følge av dette.

Fra 2.halvår 1991 og framover solgte firmaet Samuelsson og Wadsten tablettene "Anti-Flu" i Sverige, dvs. "Vekk i Morgen" under annet

navn. Dette skjedde etter avtale med Pedersen. Samuelsson og Wadsten var tidligere ansatte hos Medicus, som gikk konkurs 1.7.91.

I november 1991 var Fonnelop hos Pedersen i Vejle. Bakgrunnen var at Pedersen hadde reagert på at Fonnelop hadde markedsført i Danmark en krem produsert av Pedersen, men hvor en annen distributør hadde enerett for salg. Det ble en tildels opphetet diskusjon på møtet, hvor Pedersen i sinne ga uttrykk for at han ville avbryte alle forbindelser med Fonnelop. Det endte imidlertid med forsoning mellom partene, og leveransene av "Vekk i morgen" fortsatte i h.t. eneforhandleravtalen.

Fonnelop ble etter hvert misfornøyd med samarbeidet med Pedersen, og hadde allerede fra 1990 startet arbeid med å utvikle sin egen råmelkbaserte tablett. Han samarbeidet bl.a. med en apoteker og med forskere tilknyttet Norges Landbrukshøgskole på Ås, og fikk etter endel utviklingsarbeid en tablett klar for produksjon våren 1992. Tablettene ble lansert på markedet under navnet "Vekk i morgen", og ble solgt i blisterpakninger med 20 tabletter i hver pakning. (tablettene ligger i plastlommer på brett plassert i en liten eske).

Pedersens tabletter var på denne tiden pakket i plastrør. Fonnelop/CuraMed A/S overtok dermed gradvis Pedersens salg av tilsvarende tabletter i apotekene i Norge. Fra høsten 1992 ble tablettene solgt under navnet "CuraMed Hals".

Fonnelop markedsførte sine egenproduserte tabletter bl.a. ved en brosjyre hvor det ble vist til testresultater og brukeres erfaringer som refererte seg til bruk av Pedersens tabletter. Dette ble imidlertid presentert som å gjelde de norske tablettene.

Da Pedersen i begynnelsen av august 1992 ble klar over Fonneløps salg i Norge av egenproduserte tabletter, stanset han alle leveringer til Fonneløps selskaper. Han tok etter hvert kontakt med Brynild Cloetta, og fikk etter noen måneder inngått avtale om distribusjon av sine produkter i dagligvareforretninger i Norge. Det viste seg imidlertid umulig for Pedersen å reetablere salg av

egenproduserte tabletter i apotekene.

Sakens behandling for retten

Det endte med at Pedersen den 18.5.1993 tok ut stevning mot CuraMed A/S, IMM A/S og Fonnelop personlig, og nedla påstand om overføring til seg av varemerket "Vekk i morgen", forbud mot fortsatt markedsføring av "Vekk i morgen" og "CuraMed Hals", samt erstatning. I tilsvar av 19.7.93 har de saksøkte v/advokat Eivind Mossige nedlagt påstand om frifinnelse.

De saksøkte har dessuten den 11.11.1993 tatt ut stevning i motsøksmål mot Pedersens Laboratorium, og har krevet erstatning på grunn av tap som følge av påstått brudd på avtale om eneforhandlerrett for CuraMed AS for salg av Pedersens produkter i Norden.

Ved tilsvar av 6.12.93 har Pedersens Laboratorium nedlagt påstand om frifinnelse i motsøksmålet.

Den 17. februar 1994, dvs. 5 dager før hovedforhandlingen, sendte Fonnelop en overdragelseserklæring for det norske varemerket "Vekk i Morgen" fra CuraMed AS til Pedersens Laboratorium.

Hovedforhandling ble holdt 22. og 23. februar 1994. Her møtte Jens R. Pedersen personlig, og med sin prosessfullmektig, advokat Slørdahl.

Kåre Fonnelop møtte personlig, og som partsrepresentant for IMM AS og CuraMed AS. Videre møtte deres prosessfullmektig, advokat Mossige.

Pedersen og Fonnelop avga partsforklaringer. Retten mottok videre forklaring fra 7 vitner. Når det gjelder dokumentasjon, vises til rettsboka.

Påstander og anførsler

Pedersens Laboratorium har nedlagt slik endelig påstand:

I hovedsøksmålet:

1. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre

Fonneløp forbys å markedsføre noe produkt under varemerket "Vekk i Morgen".

2. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp forbys å fortsette markedsføringen av halstabletter under varemerket "CuraMed Hals".

3. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp forbys å anvende enhver form for dokumentasjon eller testresultater som er knyttet til produkter produsert av Pedersens laboratorium i noen form for markedsføring av egenproduserte produkter.

4. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp dømmes in solidum til å betale erstatning til Pedersens Laboratorium, fastsatt etter rettens skjønn, oppad begrenset til dkr. 5.0 mill. etter betalingsdagens kurs.

I motsøksmålet:

Pedersens Laboratorium v/fabrikant Jens R. Pedersen frifinnes.

I begge søksmål:

The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp dømmes in solidum til å betale sakens omkostninger.

Det er i det vesentlige anført:

Partsforholdet:

Det anføres at de 3 saksøkte må være solidarisk ansvarlige i forhold til Pedersen. CuraMed AS, IMM AS og Fonneløp personlig har opptrådt vekselvis, uten at det er noen linje i bruken av de to selskapene. Fonneløp har framstått i eget navn, særlig i forbindelse med markedsføringen, jf. framlagte presseklipp.

Hovedsøksmålet:

Den råmelkbaserte tablett er Jens Pedersens livsverk, utviklet gjennom mange år. Da Fonneløp ble eneforhandler for "Vekk i Morgen" i 1989, hadde tablettene vært på markedet i Norge i flere år.

Pedersen oppfattet Fonneløp som en god salgsrepresentant i Norge, og et tillitsforhold ble etablert. Pedersen aksepterte således Fonneløps forslag om at "CuraMed Hals" var et bedre varemerke enn "Vekk i Morgen" i Norge.

Samarbeidet fungerte tilfredsstillende i 2-3 år. Foretatte tester av tablettene, bl.a. Lahaugmoen-testen, var positive, og presseomtalen var også positiv. Det framgikk hele tiden at Pedersen var opphavsmann til tablettene.

I årsskiftet 1991/82 forhandlet Fonneløp på Pedersens vegne med Brynildsens Fabrikker om distribusjon av tablettene i dagligvarekjeder i Norge, og avtale ble inngått i februar 1992. Pedersen var av Fonneløp forespeilet stor økning i salget i Norge som følge av dette.

Våren 1992 startet så Fonneløp produksjon av en plagiat-tablett uten varsel til Pedersen. Det framgikk av vitnet Thoruds forklaring at Fonneløp allerede i 1990/91 tok initiativ til bistand for å kunne produsere tilsvarende tablett som Pedersens.

Da Fonneløps plan om produksjon ble realisert våren 1992, brukte han samme produktnavn ("Vekk i Morgen") og emballasje som Pedersens produkt. Etter hvert ble også varemerket "CuraMed Hals" etterlignet.

Fonneløp etablerte seg da raskt i det markedet han hadde opparbeidet på vegne av Pedersen, særlig i apotekene.

I sin markedsføring refererte Fonneløp til den test som var foretatt av Pedersens tabletter. Det bestrides ikke at Fonneløps tabletter slik de i dag selges inneholder råmelk, men hans tabletter ble ikke testet i de rapporter det er vist til i markedsføringen.

Det er videre uakseptabelt at Fonneløp tar æren for utviklingen av Pedersens tabletter, jf. framlagte presseoppslag.

Videre forsøkte Fonneløp også å sverte Pedersens renommé, jf. brev av 27.1.93 fra IMM AS til landets apotek, bilag 9 til stevningen.

Konklusjon: Fonneløp har opptrådt grovt illojalt overfor Pedersen.

Til motpartenes anførsler har Pedersen følgende bemerkninger:

- Bevisførselen i tilknytning til møtet mellom Fonneløp og Pedersen

i Vejle i november 1991 gir ingen holdepunkter for at Fonneløp skulle oppfattet Pedersen slik at han sa opp eneforhandleravtalen.

- Krav fra norske helsemyndigheter til dokumentasjon vedr. kvaliteten på Pedersens tabletter ble imøtekommet innen 14 dager.
- Pedersens salg av Anti-Flu i Sverige (samme tablett som "Vekk i Morgen") - dette ble tatt opp av Fonneløp første gang i motsøksmålet
- 1 1/2 år etter at han i 1992 ble kjent med dette salget. Denne innvendingen må være oppkonstruert i ettertid, jf. at Fonneløp allerede i 1990/91 planla egen produksjon.

Rettslige anførsler:

Markedsføringsloven (M.) §9 - varemerke, emballasje og selve produktet er etterlignet. Det foreligger en urimelig utnyttelse av Pedersens resultater, jf. at Pedersens produkt er resultatet av en særskilt og vanskelig prosess.

Jf. Løchens kommentarutgave til M., s. 126 flg.

Det foreligger åpenbart en forveklingsfare med Pedersens produkt.

Både bruk av "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals" anføres å være i strid med M. §9. Bestemmelsen forutsetter ikke produktlikhet, selv om Fonneløp har forsøkt å oppnå størst mulig likhet.

M. §2 - Fonneløp benyttet villedende og uriktige referanser i sin markedsføring i 1992, jf. fremlagt dokumentasjon.

M. §1 - Tillitsforholdet mellom partene er viktig, dette er en konsekvens av eneforhandleravtalen. Det foreligger eklatante brudd på god forretningsskikk. Jf. fremlagte uttalelser fra Næringslivets konkurranseutvalg.

Varemerkeloven: Frivillig overføring av varemerket "Vekk i Morgen" til Pedersen 3 dager før hovedforhandlingen innebærer en innrømmelse av misbruk, og dette må få betydning for saksomkostningene.

Det er sikker rett at en forhandler ikke kan fortsette å bruke varemerke selv om det er registrert på forhandlerens navn.

Jf. NIR-dom av 5.12.1972, omtalt i Stuevold Lassens varemerkerett s.

325.

Erstatningsbetingelsene etter varemerkeloven foreligger i forhold til Fonneløps bruk av "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals". Forsett foreligger fra hans side.

Erstatningsutmåling

Pedersen skal stilles som om Fonneløps handlinger ikke hadde funnet sted, dvs. hans økonomiske tap skal dekkes. Det vises til oppsett i dok. 15, samt til Fonneløps opplysninger om salg av "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals" i 1992 og 1993.

Basert på at Pedersens fortjeneste er kr. 4 pr. pakning, vil inntektstapet for 1992 og 1993 i alt beløpe seg til vel kr. 3 mill., tillagt tapt goodwill med kr. 300.000. Dette siste begrunnes med at Fonneløp har forsøkt å sverte Pedersens renommé ved brev til landets apoteker, han har framstilt egne produkter som å komme fra Pedersen, og at det var dårlig kvalitet på Fonneløps piller, i hvert fall i en periode. Dette har samlet sett gitt tapt renommé for Pedersen.

Pedersen har gjort det som er mulig for å begrense sitt tap. Det tok tid å rydde opp i Fonneløps arbeid i forhold til Brynild Cloetta, slik at Pedersen kunne overta som avtalepartner med disse i stedet for Fonneløp.

Fonneløp har selv satt en effektiv stoper for Pedersens salg til apotekene, idet "CuraMed Hals" var det av Pedersen innarbeidende varemerke som Fonneløp har overtatt.

Motsøksmålet:

Det framlagte avtaleutkast, bilag 1 til dok. 9, må man se bort fra - bevisførselen har vist at ingen har kunnet bekrefte at avtale ble inngått. Det framgikk av vitneforklaringen til Per Persson at han på vegne av Medicus/Cytol ønsket en slik avtale inngått, men Pedersen ville ikke undertegne.

En muntlig avtale mellom Persson/Medicus og Pedersen kan under ingen omstendigheter overføres andre uten med Pedersens samtykke.

Samuelsson og Wadsten igansatte salg av Anti-Flu fra Pedersen etter Medicus' konkurs sommeren 1991. Hvis disse konkurrerte med

konkursboet i strid med inngåtte avtaler, må dette være en sak for konkursboet, ikke for CuraMed AS.

Det er ikke forsøkt å føre bevis for at Pedersen frivillig skal ha avgitt alle rettigheter til sitt produkt til Medicus, og at denne retten senere skal ha blitt overført til CuraMed AS. Det er heller ikke ført beviser for at en slik avtale er håndhevet, noe som er påfallende.

Hvis dette hadde skjedd, ville eneforhandleravtalen av august 1989 vært overflødig.

Motkravet er derfor uten ethvert grunnlag.

Saksomkostninger:

De saksøkte har trenert overføringen av varemerket "Vekk i Morgen", og har omstendeliggjort saken betydelig ved framleggelse av omfattende dokumentasjon.

IMM AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp har nedlagt slik påstand:

I hovedsøksmålet:

1. Institute for Medical marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp frifinnes.
2. Pedersens Laboratorium v/fabrikant Jens R. Pedersen dømmes til å betale Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp sakens omkostninger.

I motsøksmålet:

1. Pedersens Laboratorium dømmes til å betale erstatning til CuraMed AS, IMM AS og Kåre Fonneløp oppad begrenset til kr. 9.630.000.
2. Pedersens Laboratorium dømmes til å betale sakens omkostninger.

Det er i det vesentlige anført:

Hovedsøksmålet

Motpartens påstand punkt 1 i hovedsøksmålet akseperes - Kåre Fonneløp og/eller hans selskaper vil ikke benytte varemerket "Vekk i Morgen" i noen form for markedsføring.

Når det gjelder M. §9, vises til at varemerket "CuraMed Hals" tilhører de saksøkte. Merket er funnet opp av Fonneløp, og både "Cytol-avtalen" (bilag 1 til dok. 9) og eneforhandleravtalen av august 1989 gir rett til å bruke egne varemerker.

Pedersens tabletter er tidligere solgt i Norge under flere forskjellige navn, og via flere distributører.

Det må legges vekt på at "CuraMed Hals" også er et firmanavn, og derfor ikke kan brukes av andre, jf. firmalovens §2-6 og varemerkelovens §14 nr. 6. Pedersen har derfor ingen hjemmel til å kreve varemerket overført til seg, eller nekte Fonneløp fortsatt bruk.

Kriteriet "etterliknede kjennetegn" i M. §9: det er lovlig å etterligne produkt. Jf. at det har vært vanlig med parallellprodukter innen apotekene i Norge. Bare patenterte produkter har lovmessig vern.

Under enhver omstendighet dreier det seg her ikke om etterlikning, CuraMed Hals er et egenutviklet produkt. Den økonomiske risiko ved utviklingen har ligget hos Fonneløp

Innpakning: Egenprodusert CuraMed Hals pakkes i ny pakning i forhold til den Pedersen brukte (blisterpakning i stedet for plastrør, med annet motiv).

Konklusjon i forhold til §9: det foreligger ikke etterliknet produkt, ingen urimelig utnyttelse og ingen forvekslingsfare.

M. §1 kan ikke benyttes alene, kun sammen med f. eks. §9.

Jf. framlagte utdrag fra Hardy Andreasen: "Varemærkeretten i konkurranceretlig belysning", København 1948, og Jan Kobbernagel: "Konkurrencens retlige regulering", København 1961.

Når det gjelder M. §2, anføres at resultatene av tablett-testen på

Lahaugmoen kan benyttes av alle for å belyse råmelkens virkning. Det er tydelig smaksforskjell, samt visuell forskjell på Pedersens og Fonnelopps tabletter.

Det stilles spørsmålstegn ved hjemmel for erstatningskravet. Følgende momenter har betydning:

- Møtet i november 1991 mellom Pedersen og Fonnelop endte med at Pedersen sa opp eneforhandleravtalen med øyeblikkelig virkning, han kan da ikke få erstatning for tiden etter dette.
- Pedersen satte opp prisen på tablettene til CuraMed som importør, han visste at dette ga for liten fortjenestemargin til å kunne fortsette med import.
- Helsemyndighetenes krav til Pedersen om dokumentasjon for oppfyllelse av miljøkrav medførte berettiget grunn til skepsis m.h.t. kvaliteten på Pedersens produkt.
- Pedersen nektet å levere til Fonnelop fra august 1992.
- Fonnelop ble via svensk tidsskrift gjort kjent med at Pedersen solgte Anti-Flu i Sverige, i strid med eneforhandleravtalen.
- Pedersen somlet påtagelig når det gjaldt å inngå avtale med Brynildsen, dvs. at han ikke gjorde nok for å begrense sitt tap.

Under enhver omstendighet avvises krav mot Fonnelop personlig - AS-formen er nettopp benyttet for å gi ansvarsbegrensning for eier.

Motsøksmålet

Kravet frafalles for så vidt gjelder Ørebro naturprodukter, jf. dok. 8 bilag 8.

Når det gjelder bevis for at tilsvarende avtale som bilag 1 til dok. 9 er inngått mellom Medicus og Pedersen, vises til brev av 6.6.88 fra Simonsen og Pedersen til IMM AS v/Fonnelop. Det framgikk videre av Perssons vitneforklaring at Medicus og Pedersen var enige om

avtalen for så vidt gjelder primærterritoret, dvs. Norden, mens man ikke kom til enighet om verden forøvrig. Forutsetningen var at Medicus v/Cytol skulle overta rettighetene etter avtalen pr. 1.12.88, dvs. 6 måneder etter at Ørebro Naturprodukter ble løst fra tidligere avtale.

Eneforhandleravtalen av 1.8.89 må sees som et ekstrakt av "Cytol-avtalen".

Disse avtalene var grunnlag for Fonneløps kontakt med Brynildsen vedrørende økt distribusjon, også i Sverige. Det er da uholdbart å hevde at Fonneløp skulle ha godtatt annen distribusjon i Sverige slik Pedersen anfører. Det må legges til grunn at Samuelsson og Wadsten tok seg til rette ved å selge Anti-Flu i Sverige, dette var Medicus/Persson ikke innforstått med.

Byretten bemerker:

Innledningsvis finner retten grunn til å bemerke at det ut fra bevisførselen i saken må legges til grunn at IMM AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp personlig har opptrådt om hverandre i forhold til Pedersen på en slik måte at begge selskaper og Fonneløp må ansees solidarisk ansvarlige for de handlinger som kan tilbakeføres til en av disse rettssubjekter. Det er ikke gjort forsøk på å klarlegge hvilken rolle de enkelte aktører har hatt, men det synes klart at Fonneløp personlig har utvist så stor aktivitet i alle sammenhenger av betydning for saken at retten ikke er i tvil om at han må være personlig ansvarlig også for de beslutninger og handlinger som formelt kan knyttes til selskapene. Han er styreformann og daglig leder i begge selskaper.

Retten vil i fortsettelsen bruke Fonneløps navn som felles betegnelse på de saksøkte/saksøkerne i motsøksmålet, med unntak av tilfeller hvor det av presisjonshensyn er nødvendig å nevne selskapene ved navn.

Retten finner det hensiktsmessig å gjennomgå de spørsmål saken gjelder uavhengig om de refererer seg til hovedsøksmålet eller

motsøksmålet.

1. Påstått avtale av juni 1988, dok. 9 bilag 1

Fonneløp anfører at det er inngått en avtale mellom Cytol (et datterselskap av Medicus AB) og Pedersen som er i samsvar med det avtaleutkast som er framlagt i saken. Dette er presisert til å bety at avtalen er gjort gjeldende for Norge, Sverige og Finland. I henhold til avtaleutkastet skulle Cytol/Medicus få enerett til all distribusjon og alt salg av Pedersens produkter i de nevnte land.

Utgangspunktet er at forhandlinger basert på det skriftlige avtaleutkast ikke førte fram til noen undertegnet avtale. Fonneløp har da bevisbyrden for at avtale som påstått likevel ble inngått muntlig.

Tidligere adm. dir. og styreformann i Medicus AB, Per Persson, forklarte som vitne at selskapets jurist på hans oppdrag hadde utarbeidet det utkast som er framlagt som bilag 1 til dok. 9. Imidlertid ville ikke Pedersen undertegne avtalen, men Persson hevdet likevel at det ble inngått muntlig avtale som beskrevet ovenfor.

Det foreligger imidlertid ingen beviser for at den påståtte avtalen har vært praktisert, dette er ikke en gang forsøkt bevist fra Fonneløps side. Brevet av 6.6.88 fra firmaet Simonsen og Pedersen (bilag 3 til dok. 9) er ingen bekreftelse på en slik avtale, og er heller ikke avgitt fra Pedersen som påstått avtalepart. Brevet av 2.4.90 fra Medicus AB til Pedersen (bilag 2 til dok. 9) kan ikke sees å ha noen sammenheng med den påståtte avtale av juni 1988, og kan under ingen omstendigheter binde Pedersen ved passivitet til å være bundet av en så omfattende overføring av rettigheter som avtaleutkastet innebærer.

Retten bemerker også at det ville vært uten betydning for Fonneløp å inngå eneforhandleravtalen i august 1989 dersom han via Medicus-konsernet hadde oppnådd rettigheter som gikk minst like langt. Retten legger derfor til grunn at Fonneløp ved inngåelsen av avtalen

med Pedersen i august 1989 fikk enerett til å importere til Norge, Sverige og Finland de halstabletter som skulle markedsføres under navnet "CuraMed Hals", dvs. de samme tablettene som tidligere hadde varemerket "Vekk i Morgen". Noen annen avtale om enerett for Fonnelop til distribusjon og/eller salg av Pedersens produkter er det ikke ført bevis for.

̄ tillegg til dette inngikk Pedersen løpende avtaler med bl.a. Medicus AB og Fonnelop om import og distribusjon av andre produkter som Pedersen produserer, bl.a. kremer.

2. Avtalebrudd i november 1991?

Fonnelop har anført at Pedersen hevet eneforhandleravtalen på møtet mellom ham og Fonnelop 11.11.1991 i Vejle.

Retten har ikke funnet dette bevist. Pedersen forklarte i retten at bakgrunnen for møtet var hans sterke reaksjon på at Fonnelop hadde markedsført i Danmark en krem produsert av Pedersen, som en annen enn Fonnelop hadde enerett til distribusjon og salg av der.

Retten legger til grunn at Pedersen på møtet i sinne uttalte at han ikke ville ha mer med Fonnelop å gjøre, men etter endel fram og tilbake ble det til at samarbeidet i h.t. eneforhandleravtalen skulle fortsette.

Den telefax Fonnelop sendte til Pedersen kort tid etter møtet, med bl.a. nye bestillinger jf. dok. 13 bilag 4, viser at dette var tilfellet.

Retten legger derfor til grunn at eneforhandleravtalen gjaldt som tidligere også etter november 1991, og ble først oppsagt av Pedersen i august 1992, da han ble klar over Fonnelops egen produksjon og salg av tabletter.

3. Har Fonnelop overtrådt markedsføringsloven og varemerkeloven?

Ut fra bevisførselen legger retten til grunn at samarbeidet Fonnelop/Pedersen fungerte uten problemer i en periode på 2-3 år, fram til våren 1992. Likevel finnes bevist at Fonnelop uten å orientere Pedersen ved årsskiftet 1990/91 tok intitiativ til å utvikle en egenprodusert tablett, også den basert på råmelk. Han kontaktet først en bekjent som var apoteker, og det ble konstatert ved prøving at det lot seg gjøre å produsere råmelkbaserte

tabletter. Deretter kontaktet Fonneløp meierifaglig ekspertise ved Norges Landbrukshøgskole på Ås, og fikk bistand til videreutvikling, som til slutt førte fram mot produksjon av tabletter fra våren 1992 med IMM AS som offisiell produsent.

Det er ikke nødvendig for retten å ta standpunkt til det eksakte innhold av den tablett Fonneløp utviklet og begynte å selge. Det avgjørende for retten er at Fonneløps tablett åpenbart framsto og framstår for brukerne som et tilsvarende produkt som Pedersens tabletter, og hvor målgruppen er den samme. Det vises til at begge tablettene er basert på råmelk, og blir markedsført som halstabletter til bruk ved begynnende vond og sår hals. Pedersens og Fonneløps tabletter er derfor "varer av samme eller lignende slag", jf. varemerkelovens §6.

Den første produksjonen av Fonneløps tabletter fra våren 1992 ble markedsført under varemerket "Vekk i Morgen", og pakket i blå blisterpakninger til bruker. På det tidspunktet ble Pedersens tabletter markedsført i Norge under varemerkene "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals". Tablettene var pakket i plastrør til brukerne, men rørene var pakket i esker til apotekene og andre salgssteder. Disse eskene var bortsett fra størrelsen identiske med esken til de blisterpakninger Fonneløp benyttet, både m.h.t. farge og skrift. Fra høsten 1992 gikk Fonneløp over til å bruke varemerket "CuraMed Hals", og endret etter hvert design på esken som blisterpakningene ligger i. Eskene framstår nå med snødekte fjelltopper som motiv, og er merket med norsk flagg. Produktnavnet "CuraMed Hals" framstår tydelig på esken.

Fra årsskiftet 1992/93 har også Pedersen gått over til å bruke blisterpakninger og esker tilsvarende de Fonneløp benytter, men med samme design/utseende på esken som Pedersen tidligere hadde på emballasjen til plastrørene.

Fonneløp har markedsført sine tabletter med henvisning til de forskningsresultater som er relatert til Pedersens tabletter. Selv om Fonneløp utvilsomt har rett til å benytte seg av tilgjengelige forskningsresultater vedrørende råmelkens virkninger på

immunsystemet m.v., er ikke dette ensbetydende med at han har rettslig adgang til å vise til erfaringer skiløpere og andre har hatt med Pedersens tabletter i tiden før Fonnelopps tablett var kommet på markedet. Fonnelop gir da inntrykk av at hans tablett har vært prøvet ut i flere år enn det som er tilfellet, i tillegg til at han tar æren for Pedersens utviklings- og forskningsarbeid. Retten presiserer at det er uten betydning hvem som finansierte bl.a. forsøket med rekruttene på Lahaugmoen i 1990, jf. bilag 2 til stevningen. Avgjørende er at Fonnelop på denne tiden opptrådte som eneimportør/forhandler på vegne av Pedersen, og ikke markedsførte sitt eget produkt.

Retten finner at Fonnelop ved sin handlemåte har opptrådt svært illojalt overfor Pedersen. I ly av eneforhandleravtalen med Pedersen har han gjennom lengre tid arbeidet med framstilling av et konkurrerende produkt, som han var klar over ville være en direkte konkurrent til Pedersens tablett. Fonnelop har ikke på noe tidspunkt orientert Pedersen om dette arbeidet, og Pedersen ble først klar over Fonnelopps konkurrerende salg ca. 1/2 år etter at det var igangsatt våren 1992.

Det er ikke tvilsomt at Fonnelop i forhold til Pedersen var forpliktet til å la være å bruke varemerkene "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals" på sine egne produkter. Fonnelop har tidligere benyttet disse på vegne av Pedersen, og denne skal ikke måtte finne seg i at Fonnelop overtar de av Pedersen innarbeidende varemerker. Det er etter gjeldene rett ikke avgjørende at Fonnelop har registrert varemerkene i eget navn, jf. Birger Stuevold Lassen: "Oversikt over norsk varemerkerett" s. 325.

En annen sak er det at varemerket "CuraMed Hals" ikke kan kreves overført til Pedersen, og det er heller ikke framsatt krav om dette. Dette har imidlertid ingen betydning for vurderingen av Fonnelopps rett til å benytte varemerket.

Når det gjelder varemerkeloven, legger retten til grunn at varemerkene "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals" var innarbeidet som kjennetegn for Pedersens råmelkbaserte halstabletter da Fonnelop startet salg av tilsvarende tabletter våren 1992, jf. lovens 2. Ved

å benytte disse varemerkene på sitt eget produkt har Fonnelop overtrådt lovens §4, idet det oppsto fare for forveksling med Pedersens tabletter i den alminnelige omsetning.

Retten avsier på denne bakgrunn dom i samsvar med Pedersens påstand pkt. 1 og 2. Selv om varemerket "Vekk i Morgen" den 17.2.94 er overført fra CuraMed AS til Pedersen, har Pedersen rettslig interesse i dom for forbud mot markedsføring av dette varemerke. Slik markedsføring er således ikke avhengig av noen registrering av varemerket. Fonnelop har forøvrig akseptert Pedersens påstand pkt. 1.

Retten finner at Fonnelop ved det som er beskrevet ovenfor har overtrådt grunnregelen i markedsføringsloven §1 om god forretningsskikk næringsdrivende imellom. Det er ikke tvilsomt at Fonnelop i forhold til Pedersen har full anledning til å planlegge og gjennomføre konkurrerende produksjon og salg av råmelkbaserte tabletter. Men han har da, basert på avtaleforholdet partene imellom, en klar plikt til å spille med åpne kort overfor Pedersen, slik at denne har tid til å innrette seg etter den nye situasjonen, herunder å skaffe ny importør. Når Fonnelop benytter de samme varemerkene han tidligere benyttet på vegne av Pedersen er det klart en fare for at Pedersens produkt vil bli skadelidende. Retten legger i denne forbindelse til grunn at Pedersens tabletter som følge av Fonnelops handlinger inntil videre ikke lar seg selge i apoteker og helsekostforretninger.

Retten bemerker at det ikke er tvilsomt at M.§1 kan benyttes selvstendig, og ikke nødvendigvis i kombinasjon med andre bestemmelser i loven, jf. Rt. 1990 s. 607 flg.

Fonnelop har også overtrådt markedsføringslovens §2, ved at han har benyttet varemerker og emballasje innarbeidet av Pedersen som sine egne, og har ved dette i betydelig grad påvirket i negativ retning etterspørselen etter Pedersens tabletter. På den annen side har dette ført til en etterspørsel etter Fonnelops tabletter som åpenbart har vært betydelig større enn om hans og Pedersens tabletter hadde vært konkurrerende på vanlig forretningsmessig basis.

Når det gjelder markedsføringslovens §9, finner retten bevist at Fonnelop ved markedsføring og salg av sin råmelkbaserte tablett ved bruk av varemerkene "Vekk i Morgen" og "CuraMed Hals" har etterlignet kjennetegn og produkter slik bestemmelsen forutsetter. Denne etterligningen har vært anvendt slik at den på urimelig måte har utnyttet Pedersens innsats i form av produktutvikling, og markedsføring og salg i Norge i tiden 1982-1992. Fonnelop har bevisst utnyttet sine kunnskaper via forretningsforbindelsen med Pedersen til å utvikle et eget produkt han var klar over ville føre til store problemer for Pedersen med å beholde sine markedsandeler. Fonneløps etterligning har medført stor fare for forveksling, ved at både apotekene og helsekostforretningene og deres kunder har hatt all grunn til å gå ut fra at det Fonnelop presenterte som sitt produkt var en direkte videreføring av det produkt han solgte for Pedersen.

Retten konkluderer derfor at Fonnelop har overtrådt både §§1, 2 og 9 i markedsføringsloven.

Pedersens påstand pkt. 3 tas dermed til følge med hjemmel i lovens §2, idet Pedersen må ha rettslig interesse i å få fastsettelsesdom for forbud for Fonnelop mot bruk av dokumentasjon og testersultalter vedrørende egen produksjon.

4. Erstatning

Erstatningsgrunnlag for Fonnelop og hans selskaper foreligger etter markedsføringsloven etter vanlige erstatningsrettslige prinsipper. Han har forsettlig overtrådt lovens §§1, 2 og 9 som beskrevet ovenfor, og Pedersen har rett til å få erstattet det tap som er en påregnelig følge av disse overtredelsene.

Erstatningsgrunnlag etter varemerkeloven foreligger etter §38,1. ledd, jf. §4, idet forsett foreligger fra Fonneløps side også her.

Det påregnelige tap Pedersen har lidt som følge av de beskrevne lovovertridelser er den tapte inntekt han har hatt som følge av at hans salg er blitt redusert. Retten legger i denne forbindelse til

grunn at tapet gjelder fra og med Fonnelop startet salg av tabletter våren 1992 og fram til salget opphører. Retten er imidlertid bundet av at Pedersen for sin påstand har lagt til grunn tap til og med 31.12.1993.

Pedersen har anført at hans fortjeneste er D.kr. 4 pr. pakning tabletter, noe Fonnelop ikke har fremmet særkilt innsigelse mot. Retten legger dette til grunn for erstatningsberegningen, idet det ut fra en salgspris på ca. kr. 40 pr. pakning ikke synes å være noe å bemerke til fortjenestemarginen. Retten legger videre til grunn de omsetningstall for tablettene Fonnelop oppga under hovedforhandlingen, hhv. N.kr. 3,3 mill. i 1992 og N.kr. 10 mill. i 1993, basert på salg av hhv. 206.250 og 625.000 pakninger. Dette utgjør et tap på ca. N. kr. 3.300.000, basert på kr. 4 pr. pakning.

I tillegg har Pedersen krevet erstatning for tapt goodwill med kr. 300.000.

Når det gjelder erstatningsberegningen, har Fonnelop anført en rekke innvendinger, gjengitt foran på s.12. Retten kan ikke se at disse har noe for seg, med unntak for at Pedersen ga tillatelse til det svenske selskapet Samuelsson og Wadsten Medicina AB å selge tabletter under navnet Anti-Flu fra høsten 1991. Det kan ikke sees dokumentert at dette skjedde i samråd med Fonnelop, som benektet dette under hovedforhandlingen. Pedersens muntlige påstand om at Fonnelop var innforstått med salget til Sverige oppfyller ikke beviskravene for at dette faktisk var tilfellet, og noen annen dokumentasjon er ikke tilbudt.

Retten kan imidlertid ikke se at dette har medført noe økonomisk tap for Fonnelop. Det er ikke dokumentert at han på noe tidspunkt har gjort framstøt for å selge Pedersens tabletter i Sverige, og han har derfor ikke gått glipp av noen fortjeneste ved at Pedersen overlot salget i Sverige til en annen. Noe grunnlag for lemping i erstatningen på dette grunnlag foreligger derfor ikke.

Retten vil også særskilt bemerke at det ikke kan legges vekt på at norske helsemyndigheter i mars 1992 stilte krav til dokumentasjon

for innholdet i og kontrollen med Pedersens tabletter, jf. bilag 9 til dok. 14. Det framgår av dokumentasjonen at Pedersen uten opphold framskaffet den omspurte dokumentasjon, slik at det ikke kunne sies å foreligge noe grunnlag for misligholdsbeføyelser fra Fonneløps side overfor Pedersen.

Det er dessuten ikke påvist at Fonneløp tok skritt overfor Pedersen med varsel om heving av eneforhandleravtalen eller andre beføyelser som følge av dette.

Retten finner grunn til særskilt å påpeke det uholdbare i Fonneløps anførsel om at Pedersen har somlet med å etablere ny importør- og distribusjonsavtale for Norge. Det gikk ca. 4 måneder fra Pedersen fikk kunnskap om Fonneløps egenproduksjon av tabletter og til han hadde inngått ny avtale med Brynild Cloetta. Innen dette hadde skjedd var apotek- og helsekost-markedet stengt for Pedersen p.g.a. at Fonneløp hadde fått innpass der med sitt produkt, jf. drøftingen av forvekslingsfare i relasjon til markedsføringsloven og varmerkeloven ovenfor.

Når Fonneløp, slik retten har funnet bevist, har gått bak produsentens rygg i sine bestrebelser på å framstille og selge sitt eget produkt i direkte konkurranse med Pedersen, kan han på denne bakgrunn ikke høres med at Pedersen burde handlet raskere.

Etter en samlet vurdering finner retten ikke noe grunnlag for lemping av erstatningen, og det legges derfor til grunn at Pedersens tap har vært N.kr. 3.3 mill.

Når det gjelder tapt goodwill, finner retten at det er en påregnelig følge av Fonneløps overtredelser av markedsførings- og varemerkelovene at Pedersens renommé er svekket blant forhandlere i Norge. Retten viser særlig til det brev Fonneløp sendte p.v.a. IMM AS til landets apoteker den 27.1.93, jf. stevningens bilag 9. Det er der bl.a. opplyst at CuraMed Hals inntil da var produsert på leiebasis hos Pedersen. Videre heter det:

"Årsaken til å flytte produksjonen har vært mange, men en årsak skal nevnes. Ved årsskiftet 1991/92 nektet miljøetaten ved Oslo Helseråd å gi importtillatelse for halstabletter med råmelk fra

Pedersens Laboratorium. Årsaken var at Pedersens Laboratorium ikke kunne fremlegge offentlig dokumentasjon på at råmelken var pasteurisert og kontrollert av danske veterinærmyndigheter. I denne perioden var, og er fortsatt dansk husdyrhold sterkt kritisert for sine harde og hensynsløse driftsmetoder med meget store og stressede besetninger (jfr. fjærfesaken fra høsten 1992). Vi så for oss en totalstopp av importen fra Danmark p.g..a. faren for salmonellainfisert dansk melk og bestemte oss for å legge all produksjonen til Norge".

Retten finner det siterte utdrag meget tendensiøst, og brevet har med stor grad av sannsynlighet hatt som virkning at Pedersens Laboratorium er kommet i miskreditt ved apotekene, som var Pedersens viktigste salgssteder.

Kravet om erstatning for tapt goodwill ansees ut fra dette, og sakens faktum vurdert samlet, som velbegrunnet og rimelig, og retten avsier derfor dom i samsvar med Pedersens påstand.

Samlet erstatningsbeslør fastsettes til D. kr. 3.600.000, etter kursen på betalingstidspunktet.

5. Motsøksmålet

Retten har ovenfor på s. 13-14 konkludert med at det ikke er ført bevis for at det er inngått noen avtale mellom Pedersen og Medicus/Cytol slik Fonnelop anfører. Det foreligger derfor ikke noe grunnlag for motsøksmålet, og Pedersen blir å frifinne i sin helhet for det framsatte krav.

6. Saksomkostninger

Pedersen har vunnet saken fullstendig for så vidt gjelder hovedsøksmålet, hans påstand pkt. 1, 2 og 3, samt motsøksmålet.

Når det gjelder erstatning, pkt. 4 i påstanden, har Pedersen under hovedforhandlingen nedlagt påstand om erstatning etter rettens skjønn, oppad begrenset til kr. 5,0 mill. Dette er i samsvar med

revidert påstand nedlagt i prosesskrift av 18.2.94, etter at påstand på et vesentlig lavere beløp nedlagt i stevningen ble bebudet å være foreløpig. Den reviderte påstanden må forstås slik at retten innenfor beløpsrammen skal fastsette erstatningsbeløpet etter en skjønnsmessig vurdering.

Retten har tilkjent kr. 3.6 mill i erstatningsspørsmålet, noe som bygger på Pedersens anførsler.

Pedersens Laboratorium må etter dette anees å ha vunnet saken fullstendig, og retten finner at saksøkeren i samsvar med hovedregelen i §172, 1. ledd skal tilkjennes fulle saksomkostninger av motparten, både i hovedsøksmålet og i motsøksmålet.

Advokat Slørdahl har framlagt omkostningsoppgave på kr. 110.063, hvorav kr. 93.063 gjelder hovedsøksmålet, herav kr. 79.500 i salær. For motsøksmålet er krevet kr. 17.000, som i sin helhet er salær. Oppgaven er meddelt motparten, som ikke har hatt noe å bemerke.

Omkostningskravet er høyt, sett ut fra at hovedforhandlingen varte i 2 fulle rettsdager, og at advokat Slørdahl i saksforberedelsen foruten stevningen har innlevert 4 prosesskrifter om sakens realitet.

På den annen side har Fonneløps saksforberedelse vært lagt svært omfattende opp, jf. særlig dok. 8 og 9 med bilag. Retten har forståelse for at det har vært nødvendig for advokat Slørdahl å nedlegge et betydelig arbeid som følge av dette.

Retten legger også en viss vekt på at advokat Mossige har framlagt en omkostningsoppgave pålydende i alt kr. 142.670, hvorav i alt kr. 118.500 er salær.

Retten legger på denne bakgrunn omkostningsoppgaven til grunn for dommen.

D o m s s l u t n i n g :

I hovedsøksmålet:

1. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fonneløp forbyr å markedsføre noe produkt under varemerket

"Vekk i Morgen".

2. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fønne løp forbyr å fortsette markedsføringen av halstabletter under varemerket "CuraMed Hals".
3. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fønne løp forbyr å anvende enhver form for dokumentasjon eller testresultater som er knyttet til produkter produsert av Pedersens laboratorium i noen form for markedsføring av egenproduserte produkter.
4. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fønne løp dømmes in solidum til innen 14 dager fra dommens forkynnelse å betale erstatning til Pedersens Laboratorium v/Jens R. Pedersen med D.kr. 3.600.000 - tremillionersekshundreogfemtitusen - etter betalingsdagens kurs.
5. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fønne løp dømmes in solidum til innen 14 dager fra dommens forkynnelse å betale saksomkostninger til Pedersens Laboratorium v/Jens R. Pedersen med N. kr. 93.063 - nittitretusenogsekstire.

I motsøksmålet

1. Pedersens Laboratorium v/Jens R. Pedersen frifinnes.
2. The Institute for Medical Marketing AS, CuraMed AS og Kåre Fønne løp dømmes in solidum til innen 14 dager fra dommens forkynnelse å betale saksomkostninger til Pedersens Laboratorium v/Jens R. Pedersen med kr. 17.000 - syttentusen.

Retten hevet

Knut Kleppestø
Knut Kleppestø



Knut Kleppestø
Knut Kleppestø



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 3

NORGES
APOTEKERFORENINGENS
TIDSSKRIFT

22

30. NOV. 1990
98. ÅRGANG



<i>Bovint kolostrum ved akutt faryngitt</i>	535
<i>Riktig legemiddelbruk – et bedre liv</i>	539
<i>Danske kontrollregler ved reseptekspedisjon</i>	543

Bovint kolostrum ved akutt faryngitt?

En placebokontrollert studie

Lars Aabakken (1), Terje Sagen (2), Erling Thom (3) og Stig Larsen (3)

Introduksjon

Akutt faryngitt er ingen livstruende tilstand, men fordi det er svært vanlig, representerer den likevel et helseproblem av betydning. Ved sikker eller mistenkt bakteriell infeksjon brukes som oftest antibiotisk behandling (1), selv om indikationsstillingen kan variere en del (2). Det er sannsynlig at et stort antall pasienter med sår hals ikke søker legehjelp, men nøyer seg med ulike typer egenbehandling.

Det er ikke registrert legemidler med indikasjonen sår hals i Norge, og ingen av de tilgjengelige sugetablettene i Norge har dokumentert klinisk effekt. En ny type sugetablett på det norske markedet, «CuraMed Hals™», inneholder i tillegg til smakstilsetninger også ekstrakt av råmelk fra ku, bovint kolostrum, ca 24 mg pr tablett. Dette kunne av flere grunner tenkes å gi en beskyttende effekt i halsslimhinnen (3), men selv om tablettene allerede har vært solgt i et stort antall i Danmark, har det foreløpig ikke blitt publisert noen effekt utover placebo.

Formålet med denne studien var derfor å sammenligne denne sugetabletten med en likt utseende placebotablett med samme smak, men uten kolostrumkomponenten. Foruten å følge symptomene ville vi se på sykdomsvarigheten og eventuelle preparatpreferanser.

Materiale og metode

De aller fleste av pasientene ble rekruttert via avdelingslegetjenesten på Lahaugmoen militærleir. Via nøytrale oppslag ble personell ved leiren gjort oppmerksom på at de ved begynnende sårhet i halsen kunne henvende seg hos avdelingslegen med tanke på deltakelse i en klinisk utprøving. Hvis legen etter alminnelig klinisk undersøkelse fant indikasjon for antibiotikabehandling eller andre spesifikke tiltak, ble dette gjennomført på vanlig måte, og pasienten ble ikke inkludert. Der det imidlertid ikke var aktuelt med annen spesifikk terapi, ble pasienten tilbudt deltakelse i studien. Fire pasienter mottok forsøksmedikasjon men møtte av ulike grunner ikke til kontrollkonsultasjon, først og fremst fordi de ble forflyttet til andre militærleire i mellomtiden. Disse ble erstattet, og i alt 50 pasienter ble inkludert i utprøvingen, 38 menn og 12 kvinner. Disse ble dobbelt blindt fordelt til aktiv behandling eller placebo ut fra en allerede definert randomiseringssekvens. Hos de 25 i behandlingsgruppen var median alder 21,5 år (range 18–51), i placebogruppen 21 år (range 18–50). Kjønnfordelingen var også lik i de to gruppene (19 menn og 6 kvinner).

Pasientene fikk utdelt en umerket pakning med 20 tabletter. Disse skulle suges, 1 tablett hver time i det følgende døgnet, unntatt mens pasienten sov. Symptomene ble registrert etter 2,4,6,8 og 12 timers behandling, og med en avsluttende scoring neste morgen. Til graderingen av symptomer brukte vi en 10 cm visuell analog skala med definerte endepunkter

(1) Ullevål Sykehus, med. avd., 0407 Oslo 4

(2) Hærens Sanitets Skole- og Øvingsavdeling, 2019 Lahaugmoen

(3) Medstat, 2011 Strømmen

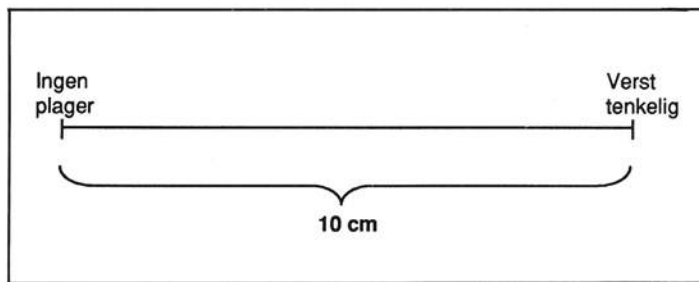


Fig. 1: 10 cm visuell analog-skala ble brukt til gradering av symptomer.

(fig. 1) (4). En tilsvarende scoring ble gjort neste morgen når pasienten våknet. Skalaene var plassert horisontalt under hverandre på samme ark, slik at pasienten hele tiden hadde tidligere scoringer tilgjengelige.

Etter 1 uke kom pasienten tilbake, og anga da hvor mange dager det tok fra symptomdebut før han/hun følte seg helt frisk. I tillegg ville vi ha svar på spørsmålet: «Ville du være interessert i å ta en slik kur neste gang du får vondt i halsen?», med svaralternativene «Ja», «Ja, avhenging av prisen», og «Nei». Compliance ble kontrollert ved å telle gjenværende tabletter, men alle tablettene var tilsynelatende spist opp av alle.

Statistikk

Median eller mean med 95% konfidensintervall og/eller range ble brukt som lokasjons- og spredningsparametre i studien. Konfidensintervallene ble utregnet med Bernoulli-Wilcoxons metode. Forandring innen gruppen ble analysert ved Wilcoxons paired midrank test. Areal under «symptomkurven» for hver enkelt pasient ble beregnet med trapesmetoden, og gruppene sammenlignet med Wilcoxons Midrank Sum test, med Bonferronikorreksjon av multesignifikans. P-verdier under 5% ble betraktet som statistisk signifikante.

Etikk

Alle deltakerne gav skriftlig samtykke, etter skriftlig og muntlig informasjon før behandlingen startet. Studien ble ellers utført i tråd med Helsinkideklarasjonen.

Resultater

Symptomene ved behandlingsstart var like i de to gruppene ($p_2 = 0,42$). Symptomscoringen under behandlingen er gjengitt på fig. 2, og viser en gjennomgående reduksjon av symptomscore i behandlingsgruppen sammenlignet med placebogruppen. Arealet under kurven frem til 12 timer var signifikant lavere i behandlingsgruppen ($p_1 = 0,04$), og forskjellen i symptomreduksjon var høysignifikant både etter 12 timer og neste dag ($p < 0,01$), selv om også placebobehandling gav symptomreduksjon ($p < 0,01$).

Follow up:

En pasient i hver gruppe ble satt på antibiotisk behandling i løpet av den første uken. Sykdomsvarigheten var ikke sikkert forskjellig i de to gruppene (tabell 1). Preferansene er vist i tabell 2, med en statistisk signifikant forskjell til fordel for den aktive behandlingen ($p = 0,03$).

Diskusjon

Bovint kolostrum inneholder bl.a. slimhinneaktivt IgA. En kan tenke seg at dette tilskuddet av immunglobuliner på svelgslimhinnen bidrar til et økt slimhinneforsvar, som kanskje kan nedkjempe et større antall begynnende infeksjoner enn kroppen alene ville klart. I tillegg inneholder kumelken flere andre typer antibakterielle og antivirale stoffer som kan tenkes å ha klinisk betydning (3).

Vår studie viser en statistisk sikker effekt sammenliknet med placebo-tabletter. VAS-registreringen av symptomer er en relativt veletablert metodikk for gra-

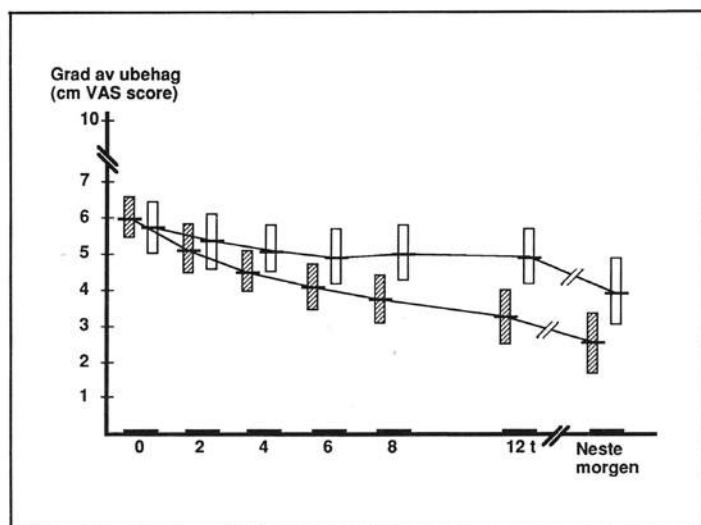


Fig. 2: Fordeling av symptomer første døgn (mean med 95% konfidensintervall).

Tabell I: Sykdomsvarighet etter behandlingsdøgnet. Data mangler på 2 pasienter i behandlingsgruppen og 4 i placebogruppen.

	1 dag	2-4 dager	5-7 dager	>7 dager (fortsatt syk)
Aktiv behandling	0	12	8	3
Placebobehandling	1	7	7	6
Totalt	1	19	15	9

dering av denne typen «soft data» (5), og forskjellen i symptomscore stemmer godt overens med den preferanseforskjellen vi fant ved oppfølging etter 1 uke. Det at en også med placebo finner en bedring stemmer bra med klinisk erfaring og understreker betydningen av at denne typen studier krever adekvate kontrollgrupper. Det kan innvendes mot denne studien at antallet er lavt. Dette vil i første rekke innbære fare for type II-feil, men vi har altså allikevel påvist en forskjell. På den annen side vil det alltid knytte seg en viss usikkerhet til resultatet fra en enkelt studie, iallfall med et såpass begrenset omfang, og funnene bør verifiseres med tilsvarende studier ved andre sentra. Bivirkninger ble ikke registrert spesifikt i vår studie, men det ble ikke rapportert spesielle symptomer som kunne settes i sammenheng med forsøket. Det er lite

Tabell II: Preferanse: «Ville du være interessert i å ta en slik kur neste gang du får vondt i halsen?» Svar mangler fra 2 pasienter i behandlingsgruppen og fra 3 i placebogruppen.

	Ja	Avhengig av prisen	Nei
Aktiv behandling	13	2	8
Placebobehandling	4	4	14
Totalt	17	6	22

sannsynlig at bivirkninger vil være noe sentralt problem med disse tablettene, kanskje med unntak av melkeallergikere, som vel foreløpig ikke bør tilbys produktet. Et annet moment som bør belyses, er betydningen av slik behandling for kroppens eget immunforsvar. Det er teoretisk mulig at en ved slik lokalbehandling i hal-

sen reduserer trigging av egne forsvarsmekanismer, slik at en senere vil være mer mottagelig for infeksjoner enn ellers. Begge disse problemstillingene krever langtidsstudier i større skala.

Etter vår mening er det viktig å unngå at dette og andre tilsvarende produkter ikke forsinket adekvat medisinsk behandling av farlige bakterielle infeksjoner. CuraMed Hals™ er en handelsvare som inntil videre bare skal brukes på samme indikasjon som andre sugetabletter. Terskelen for å oppsøke lege bør foreløpig ikke flyttes på grunn av dette preparatet.

Som konklusjon fant vi altså at en 1-døgnskur med CuraMed Hals™ sammenlignet med placebo gav en signifikant

symptomreduksjon første døgn, og en tilsvarende pasientpreferanse til fordel for den aktive substansen.

Referanseliste

1. Malterud K, Gaustad P. Dyrking av betahemolytiske streptokokker fra halsprøver. En metodeprøving i allmennpraksis. Tidsskr Nor Lægeforen 1988;22: 1606-1608.
2. Rutle O. «Vondt i halsen» – hva gjør allmennpraktikeren? Utposten 1985;14: 82-86.
3. Goldman AS. Immunologic supplementation of cow's milk formulations. Bull IDF 1989;244: 38-43.
4. Aabakken L, Larsen S, Osnes M. Visual analogue scales for endoscopic evaluation of NSAID-induced mucosal damage in the stomach and duodenum. Scand J Gastroenterol 1990;25: 443-448.
5. Huskisson EC. Measurement of pain. Lancet 1974;2: 1127-1131.

TRYKKSAKER FÅR DU HOS OSS !



Vi produserer ALT av trykksaker til apotek !

F. J. Stenersen har levert trykksaker til apotek siden 1921. Vi har 3 generasjoners erfaring som grunnlag for moderne produksjon av alle typer trykksaker.

F. J. STENERSEN A/S
TRYKKERI – GRAFISK INDUSTRI
Sandakerveien 10, P.b. 4380, Torshov, 0402 Oslo 4
Tlf. (02) *37 67 58 - Telefax (02) 37 40 31



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 4

Har råmelkstabletter symptomatisk effekt på vondt i halsen?

Sammendrag

Bakgrunn. Halsinfeksjon er vanlig i allmennpraksis, ofte karakterisert som «vondt i halsen» eller sår hals. Det kan være betydelig smerte og ubehag ved alle typer halsinfeksjon. Vi ønsket å finne ut om en av eller begge de to forskjellige råmelkstablettene på det norske markedet kan forkorte sykdomsforløpet ved halsinfeksjoner som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker.

Materiale og metoder. Studien var prospektiv, dobbeltblind, randomisert og placebokontrollert. 148 voksne personer med sår hals ble rekruttert i fem norske militærleirer vintrene 1999–2001. Hovedutfallsmål var grad av halsonde og sykdomsfølelse, målt ved visuell analoge skalaer (VAS), og antall dager til pasienten følte seg frisk. Pasientene ble delt i tre grupper som fikk henholdsvis Vekk i morgen, Curamed eller placebo sugetabletter som de skulle ta inntil de følte seg friske.

Resultater. 148 pasienter fullførte studien. I alle de tre gruppene var det en smertereduksjon på ca. 50 % etter seks dager, men det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Curamed eller placebo hadde en noe lavere, ikke-signifikant utgangsverdi for sykdomsfølelse og en lavere reduksjon i symptomstyrke enn de to andre gruppene. Forskjellene i symptomreduksjon mellom gruppene var ikke signifikante. Det var heller ikke signifikante forskjeller mellom gruppene når det gjaldt antall dager til pasienten følte seg frisk.

Fortolkning. I vår studie ble det ikke funnet noen effekt av Vekk i morgen og Curamed på halsondet og sykdomsfølelsen hos personer med halsinfeksjon.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Oppgitte interessekonflikter:
Se til slutt i artikkelen

Morten Lindbæk

morten.lindbak@medisin.uio.no
Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin
Universitetet i Oslo
0317 Oslo

Erling Thom

Per Fuglerud
Parexel data Norway
2000 Lillestrøm

Per Hjortdahl

Institutt for allmenn- og samfunnsmedisin
Universitetet i Oslo

I norsk allmennpraksis møter man pasienter med sår hals i ca. 1–2 % av alle konsultasjoner (1). Det er mange årsaker til sår hals, men i utgangspunktet er det bare halsinfeksjoner med gruppe A-streptokokker som skal behandles med antibiotika (1, 2). Ved klinisk kontrollerte forsøk er det vist at antibiotika forkorter sykdomsforløpet ved slike infeksjoner med 1–2 dager hvis behandlingen igangsettes tidlig i forløpet (3). Antibiotika har liten eller ingen innflytelse på de om lag 65–70 % av halsinfeksjonene som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker eller andre streptokokker. De vanligste årsakene er adenovirus, rhinovirus og Epstein-Barr-virus. Det kan være betydelig smerte og ubehag ved alle typer halsinfeksjoner, så det vil være klinisk relevant å finne frem til en behandling som også forkorter forløpet ved halsinfeksjoner som ikke er forårsaket av gruppe A-streptokokker.

Enkelte pilotstudier indikerer at bovint colostrum kan bidra til forkortelse av sykdomsprosessen (4–6). I råmelk er det colostrum som inneholder aktive antistoffer av typen IgG, IgA og IgM. I halsen er IgA virkningsfullt i det normale immunforsvaret hos mennesker. Det antas at IgA og IgG fra råmelk virker på slimhinnene, forsterker immunforsvaret, forhindrer bakterier og virus å sette seg fast i epitelcellene og hindrer en etterfølgende infeksjon (7–9). Det er to forskjellige råmelkstabletter på det norske markedet, Vekk i Morgen og Curamed hals. De har noe forskjellig innhold av antistoffer.

Man har undersøkt ulike behandlinger ved øvre luftveisinfeksjoner. En dobbeltblind undersøkelse viste at xylitol i tyggegummi kan redusere antall tilfeller av akutt otitis media (10). Sinkglukonat har gitt signifikant reduksjon av sykdomslengde og symptomer ved vanlig forkjølelse. Virkningsmekanismene er foreløpig ukjent. Det følger en del bivirkning-

ger, som dårlig smak, svimmelhet og kvalme, som må veies opp mot de positive virkninger av sink ved forkjølelse (11). En dobbeltblind, randomisert placebokontrollert undersøkelse blant 411 tidligere sunne og friske personer som oppsøkte allmennpraktiker med forkjølelssymptomer, viste at intranasal ipratropiumbromid gav signifikant symptombedring av rennende nese og nysing ved vanlig forkjølelse (12).

Hensikten med vår studie var å undersøke om sugetabletter med råmelk hadde noen symptomatisk effekt på personer med vondt i halsen. Halsondet skulle ikke være forårsaket av gruppe A-streptokokker. Tilstanden ble vurdert ved hjelp av visuell analog skala (VAS) relatert til halssmerte og sykdomsfølelse og antall dager til pasientene følte seg friske.

Metode og materiale

Følgende kriterier ble brukt for inklusjon av pasienter: Alder 18–65 år, varighet av luftveissymptomer inntil tre døgn, hovedsymptom sår hals og negativ hurtigtest for gruppe A-streptokokker. Eksklusjonskriterier var melkeallergi, gjennomgått antibiotikakur siste to måneder, sterkt nedsatt allmenntilstand, symptomer eller tegn på andre infeksjonssymptomer som indikerte antibiotikabehandling (f.eks. sinusitt, pneumoni), gjentatte halsinfeksjoner (tre eller flere siste 12 måneder), alkoholmisbruk, stoffmisbruk, graviditet, nylig operert og aktiv revmatisk sykdom.

Da pasienten ankom legekantoret, utførte legen en klinisk undersøkelse og fylte ut et registreringsskjema med vurdering av symptomer og allmenntilstand. Legen gikk gjennom egenerklæringen og et selvevaluerings-skjema med pasienten. Selvevaluerings-skjemaet inneholdt to VAS-skalaer om halsonde og sykdomsfølelse. Legens evalueringsskjema inneholdt kliniske spørsmål om plager som kunne være til stede hos pasienten. Disse to vurderingsskjemaene på dag 1 ble lagt til grunn for stratifisering av pasientene i to grupper etter alvorlighetsgrad (etter VAS-skåre for halsonde), slik at det ble om lag like mange av de sykeste i hver gruppe.



Hovedbudskap

- Det er ikke funnet klinisk signifikante forskjeller mellom råmelkstabletter og placebo som behandling for vondt i halsen

Tabell 1 Voksne pasienter med sår hals i militærleirer vintrene 1999–2001

	Vekk i morgen (n = 51)	Curamed (n = 52)	Placebo (n = 45)	Alle
Gjennomsnittsalder (år) (SD)	21,6 (5,9)	21,9 (5,8)	20,9 (3,6)	21,5 (4,2)
Antall menn (%)	52 (98)	44 (90)	42 (98)	138 (93)
Halssmerter dag 1 på VAS-skala (0–10) (95 % KI)	5,3 (4,7–5,8)	4,8 (4,2–5,4)	5,2 (4,6–5,7)	5,1 (4,7–5,4)
Sykdomsfølelse dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	4,2 (3,7–4,7)	3,6 (3,0–4,3)	4,1 (3,5–4,7)	4,0 (3,6–4,3)
Antall pasienter med temperatur over 37,5 °C (n = 122) (%)	13/40 (33)	12/41 (30)	11/41 (27)	36 (30)

Tabell 2 Halssmerter og sykdomsfølelse i tre grupper pasienter angitt på dag 1, dag 3 og dag 6

	Vekk i morgen (n = 51)	Curamed (n = 52)	Placebo (n = 45)	P-verdier
Halssmerter dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	5,3 (4,7–5,8)	4,8 (4,2–5,4)	5,2 (4,6–5,7)	Ikke-signifikant
Halssmerter dag 3 på VAS-skala (95 % KI)	4,1 (3,5–4,8)	3,8 (3,2–4,5)	4,3 (3,6–5,1)	Ikke-signifikant
Halssmerter dag 6 på VAS-skala (95 % KI)	2,3 (1,6–3,0)	2,5 (1,7–3,2)	2,5 (1,8–3,2)	Ikke-signifikant
Differanse dag 1–dag 6	3,0 (2,1–3,8)	2,3 (1,6–3,0)	2,7 (1,9–3,4)	Ikke-signifikant
Differanse versus placebo	0,31 (–0,8–1,4)	–0,4 (–1,4–0,7)		
Sykdomsfølelse dag 1 på VAS-skala (95 % KI)	4,2 (3,7–4,7)	3,6 (3,0–4,3)	4,1 (3,5–4,7)	Ikke-signifikant
Sykdomsfølelse dag 3 på VAS-skala (95 % KI)	3,0 (2,4–3,6)	3,3 (2,6–3,9)	3,4 (2,6–4,1)	Ikke-signifikant
Sykdomsfølelse dag 6 på VAS-skala (95 % KI)	1,6 (1,1–2,2)	2,2 (1,5–2,8)	1,6 (1,0–2,3)	Ikke-signifikant
Differanse dag 1–dag 6	2,6 (2,0–3,2)	1,4 (0,8–2,1)	2,5 (1,7–3,3)	Placebo–Curamed 0,03
Differanse versus placebo	0,1 (–0,9–1,0)	–1,1 (–2,1–0,1)	–	Vekk i morgen–Curamed 0,007

Randomisering

Pasientene ble delt i to blokker på grunnlag av alvorlighetsgraden på legens vurderings-skjema, og så randomisert i tre grupper. En gruppe fikk utdelt Vekk i Morgen, en gruppe fikk Curamed hals og den siste gruppen fikk placebo. Alle de tre tablettypene smakte likt og hadde lik form og innpakning. Det ble gjennomført en blindet undersøkelse av tablettleveransene som ble anvendt i undersøkelsen for å kontrollere nivået av bovint IgG i alle tre typer tabletter.

Dosering

Inklusjonsdagen skulle det suges fem tabletter i timen i tre timer, deretter to tabletter i timen inntil kl 20. Pasientene skulle de påfølgende dagene suge fem tabletter i timen de tre første timene på dagen, deretter to tabletter i timen de påfølgende ni timer, i alt 33 tabletter per dag. Dette skulle pågå inntil pasienten var frisk eller inntil sju dager. Alle deltakerne fikk tabletter for inntil sju dagers behandling.

Undersøkelsen ble gjennomført vintrene 1999, 2000 og 2001 i følgende militærleirer: Lahaugmoen, Setermoen (to sentre) og Værnes (to sentre). Pasientene ble rekruttert ved de militære legekantorene der rekrutter og annet militært personale søkte lege for vondt i halsen. De fikk vanlig klinisk undersøkelse. I tillegg ble det foretatt hurtigtester av typen Abbott mot gruppe A-streptokokker. Pasientene ble rekruttert over tid og fra ulike militærleirer fordelt over tre geografiske områder i Norge for å plukke opp forskjellige virale infeksjoner ved halsonder som kan ha ulike spredning i tid og geografisk. Personer med påvist gruppe A-streptokokker fikk antibiotikabehandling etter gjelden-

de retningslinjer. Der det forelå mistanke om mononukleose, ble det i tillegg foretatt en monospotttest. Disse to gruppene ble ekskludert fra studien.

Styrkeberegning

I styrkeberegningen la vi til grunn en styrke på 80 % og en alfaverdi på 5 %. Ut fra tidligere studier anslo vi standardavviket på effekten til å være 20 mm på en 100 mm VAS-skala, og vi anså en klinisk relevant forskjell for å være minst 20 mm. Ved å ta hensyn til at studien skulle gjennomføres ved fem sentre, måtte vi ha 36 pasienter i hver behandlingsgruppe. Imidlertid måtte vi også kreve at antall pasienter ved hvert senter skulle være delelig på tre, for å få en balansert randomisering ved hvert senter. Dette medførte at 120 pasienter måtte gjennomføre studien i henhold til protokollen, 24 ved hvert senter, 40 i hver behandlingsgruppe. Erfaring fra liknende undersøkelser viser at man bør regne med et frafall på ca. 20 %. På dette grunnlag planla vi å inkludere 150 pasienter i studien, dvs. 30 pasienter ved hvert av sentrene, for å kunne påvise klinisk relevante forskjeller mellom behandlingsgruppene.

Frafallsprosedyre

Frafall av type A var til stede for pasienter som ikke møtte til kontroll som avtalt, trakk seg av personlige grunner som ikke var relatert til behandlingen eller fikk annen sykdom (som ikke var forårsaket av preparatene benyttet i studien) som kunne påvirke observasjonene. Frafall av type B forekommer når pasient eller lege må stoppe behandlingen pga. bivirkninger eller av mangel på effekt. Frafall av type A ble erstattet med nye pasienter med samme randomisering som pa-

sienten som falt ut. Frafall av type B ble inkludert i analysen ved forlengelse av den sist rapporterte verdien.

Oppfølging

Alle registreringskjemaer ble samlet inn etter sju døgn. Ny legeundersøkelse ble foretatt dersom pasienten ikke var blitt frisk døgn på dette tidspunkt, da med ny test for gruppe A-streptokokker og dyrking fra tonsiller, SR, CRP og hvite blodceller. Mononukleosetest ble også gjort på dette stadium. Inkluderte pasienter uten gruppe A-streptokokker eller mononukleose som ikke var friske, fortsatte registreringen på samme skjema som tidligere inntil de ble friske, maksimalt 20 dager. Behandlingen av pasienter med gruppe A-streptokokker eller mononukleose fulgte vanlig opplegg (13).

Dagbok

Deltakerne ble bedt om å føre dagbok med daglig registrering på fast klokkeslett av symptomer på sår hals og sykdomsfølelse på VAS-skala. I tillegg skulle de svare ja/nei om de fortsatt hadde vondt i halsen, heshet, tett- het, hoste, snue, hodepine, feberfølelse og om de var sykmeldt. Dette ble gjort inntil pasienten var frisk, men med et øvre tak på 20 dager. De som ble akutt dårligere i løpet av forsøksperioden, ble oppfordret til å ta snarlig kontakt med lege.

Hos dem som ikke gjorde registreringer til de ble friske, ble siste observasjon forlenget frem til dag 6. Pasientene ble ikke spurt direkte hvilken dag de følte seg friske. For å anslå dette, brukte vi den dagen de enten angav at de ikke lenger hadde vondt i halsen eller at VAS-skalaen for halssmerter var under 10 mm.

Utfallsmål

Hovedvariabler for å finne forskjeller mellom de tre gruppene var differansene på VAS-skalaene for halsonde og sykdomsfølelse og antall dager til pasienten følte seg frisk. De andre variablene gav utfyllende resultater. Så vel middelverdier som medianer ble beregnet for variablene, og som indeks for spredning ble standardavvik (SD), 95 % konfidensintervall for middelverdier og medianer samt konfidensintervall beregnet. T-test ble brukt for beregning av konfidensintervall for middelverdier. For sammenlikning mellom gruppene med hensyn til alder og initialverdier for variablene ble tosidige tester benyttet. Det ble gjennomført en intensjon to treat-analyse, dvs. pasientene ble analysert ut fra den gruppen de ble randomisert til.

Resultater

I alt 148 pasienter ble rekruttert til studien. 51 fikk Vekk i Morgen, 52 fikk Curamed og 45 fikk placebo. Alle fikk utdelt alle tabletene ved legebesøket på dag 1, og de skulle svare på skjemaet hver dag om de hadde tatt tabletter inntil de følte seg friske. I de ulike gruppene hadde følgende antall pasienter tatt tabletter etter dag 1: 40 i gruppen med Vekk i Morgen, 42 i Curamed-gruppen og 33 i placebogruppen. I alt 115 pasienter hadde tatt tabletter i mer enn én dag. Følgende antall pasienter hadde tatt tabletter de påfølgende dager fra dag 2 til dag 6: 115, 102, 98, 91 og 86.

Undersøkelsen av innholdet i tabletten viste at hver tablett inneholdt følgende mengder av bovint IgG: Curamed 6,4–8,0 mg, Vekk i Morgen 3,6–4,0 mg og placebo 0,5–0,7 mg.

Tabell 1 viser fordeling i de tre gruppene med henblikk på alder, kjønn, halssmerter og sykdomsfølelse vurdert etter VAS-skalaer. Andel med temperatur over 38 °C er også angitt. Det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene for noen av variablene.

Tabell 2 viser forskjellene i de tre gruppene for de to hovedvariablene vondt i halsen og sykdomsfølelse mellom dag 0 og dag 6,

verdiene for dag 3 er også angitt. I alle de tre gruppene var det en reduksjon i halssmerter på ca. 50 %, men det var ingen signifikante forskjeller mellom gruppene. Når det gjaldt sykdomsfølelse, var det i Curamed-gruppen en noe lavere, ikke-signifikant utgangsverdi, og de hadde også en lavere reduksjon i sykdomsfølelse. Forskjellene i reduksjon gruppene imellom var ikke signifikante.

Tabell 3 viser andelen med ulike symptomer i de tre gruppene på dag 1 og dag 6. Det fremgår at det var signifikant flere som angav vondt i halsen og hoste på dag 6 i placebogruppen enn i de to gruppene som fikk råmelkstabletter. For de andre symptomene var det ikke signifikante forskjeller. Det fremgår videre at en betydelig andel i alle gruppene fortsatt hadde symptomer fra øvre luftveier etter seks dager.

Dataene ble også analysert for de 115 pasientene som faktisk hadde tatt de anviste tabletten etter dag 1. Analysen gav de samme resultatene. Varigheten av sykdom ble registrert hos dem som førte dagbok (n = 110). Gjennomsnittlig varighet var 5,5 dager (95 % KI 4,7–6,4 dager) i placebogruppen, 4,7 dager (95 % KI 4,2–5,2 dager) i gruppen med Vekk i Morgen og 5,0 dager (95 % KI 4,3–5,8 dager) i Curamed-gruppen (p = 0,21). Det var henholdsvis åtte, 14 og 16 pasienter i de tre gruppene som ikke fullførte registreringen.

Diskusjon

Vi fant ingen signifikante forskjeller mellom de tre gruppene for noen av hovedutfallsmålene: grad av halssmerter og sykdomsfølelse. Det var heller ikke signifikante forskjeller i antall dager til pasienten følte seg frisk. Det var signifikante forskjeller i andelen som angav at de fortsatt hadde vondt i halsen eller hoste på et ja/nei-spørsmål på dag 6. Våre funn er derfor noe motstridende. For å kunne anbefale en behandling på basis av en klinisk studie bør man både ha konsistente funn og få frem forskjeller som er klinisk signifikante. Ut fra dette tyder våre funn på at det ikke er riktig å anbefale råmelkstabletten til pasienter med sår hals.

Det viktige ved denne studien er at den var dobbeltblind, randomisert og placebo-kontrollert med tilstrekkelig styrke til å konkludere at det ikke er forskjell. Videre ble det inkludert pasienter fra forskjellige geografiske områder og til forskjellig tid, slik at vi fikk et bredt spekter av ulike halsinfeksjoner i studien. Det er, oss bekjent, ikke tidligere gjennomført en tilsvarende undersøkelse av råmelkstabletter mot sår hals.

En svakhet med studien var at den hadde en spesiell rekruttering – det ble gjort i militærleirer, blant pasienter på omtrent samme alder som overveiende var menn. Det er imidlertid ikke tidligere vist at kvinner med vondt i halsen har en annen sykdomsutvikling enn menn. Vi kan derfor anta at resultatene også er gyldige for kvinner. Det er ikke gjort tilsvarende studier med barn, vi kan derfor ikke si om våre funn er gyldige for denne pasientgruppen.

En annen svakhet ved undersøkelsen var at vi, med det frafallet vi hadde i studien, ikke nådde kravet til antall pasienter som styrkeberegningen forutsatte. 110 personer fullførte studien, mens beregningen krevde 120. Dette gjør at resultatene må tolkes med varsomhet.

Det kan reises spørsmål om den gitte dosering gir tilstrekkelig konsentrasjon av colostrum til å ha klinisk effekt på slimhinner slik at det påvirker forløpet. Pasientene inntok mer enn 30 sugetabletter per dag de første dagene, og det er det maksimale av hva man kan forvente at en person kan få i seg i løpet av et døgn. Hvis man ønsker å øke doseringen av colostrum, trenger man økt konsentrasjon i hver tablett. Vi fant imidlertid ingen signifikant forskjell mellom de to preparatene med forskjellig colostrumdosing.

Vi takker Brynhild for delvis finansiering av studien, J.O. Koss for deltakelse i forberedelsen av studien og militærlegene for innsamling av dataene.

Oppgitte interessekonflikter: Studien er delvis finansiert av Brynhild A/S, som markedsfører Vekk i Morgen.

Tabell 3 Andel av ulike symptomer dag 1 og dag 6 i de tre behandlingsgruppene hos pasienter med sår hals

Symptom	Dag 1			Dag 6			Differanse dag 1–dag 6			Vekk i morgen/ Placebo	Curamed/ Placebo
	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45	Vekk i morgen n = 51	Curamed n = 52	Placebo n = 45		
Halssmerter	50	47	43	10	16	24	40	31	19	0,003	0,03
Hoste	39	30	29	19	15	23	20	15	6	0,01	0,03
Snue	24	28	25	12	15	16	12	13	9	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Nesetetthet	28	27	32	17	16	18	11	11	14	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Hodepine	27	24	19	3	3	6	24	21	13	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Heshet	27	25	26	7	7	13	20	18	13	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Feberfølelse	24	19	19	2	2	3	22	17	16	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant
Sykmeldt	11	6	10	3	5	5	8	1	5	Ikke-signifikant	Ikke-signifikant

Litteratur

1. Hjortdahl P. To treat or not to treat? That's the question! Managing the patient with acute sore throat. Workshop «Treatment of acute infections of the respiratory tract in primary health service». Oslo: Statens legemiddelverk, 1995.
2. Hjortdahl P, Halstensen A, Høyby EA et al. Differensialdiagnostiske utfordringer ved betahemolytiske streptokokkinfeksjoner. *Tidsskr Nor Lægeforen* 1990; 110: 2634–7.
3. Zwart S, Sachs APE, Ruijs GJHM et al. Penicillin for acute sore throat: randomised, double-blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320: 150–4.
4. Tzipori S, Robertson D, Chapman C. Remission of diarrhoea due to cryptosporidiosis in an immunodeficient child treated with hyperimmune bovine colostrum. *Clin Res Ed* 1986; 293: 1276–7.
5. Aabakken L. Bovint kolostrum ved akutt faryngitt? En placebokontrollert studie. *Norg Apot Tidsskr* 1990; 22: 535–8.
6. Stephan W, Dichtelmuller H, Lissner R. Antibodies from colostrum in oral immunotherapy. *J Clin Chem Clin Biochem* 1990; 28: 19–23.
7. Petersen W, Campbell B. Use of protective principles in milk and colostrum in prevention of disease in man and animals. *Lancet* 1955; 75: 494–6.
8. Aniansson G, Andersson B, Lindstedt R et al. Anti-adhesive activity of human casein against *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae*. *Microb Pathog* 1990; 8: 315–3.
9. Howard CJ, Clarke MC, Brownlie J. Protection against respiratory infection with bovine virus diarrhoea vira by passively acquired antibody. *Vet Microbiol* 1989; 19: 185–203.
10. Uhari M, Kontiokari T, Kosbela M et al. Xylitol chewing gum in prevention of acute otitis media, double-blind, randomised trial. *BMJ* 1996; 313: 1180–4.
11. Mossad SB, Macknin ML, Medendorp SV et al. Zinc gluconate lozenges for treating the common cold. *Ann Intern Med* 1996; 125: 81–8.
12. Hayden FG, Diamond L, Wood PB et al. Effectiveness and safety of intranasal ipratropium bromid in common colds. *Ann Intern Med* 1996; 125: 89–97.
13. Little P, Williamson I, Warner G et al. Open randomised trial of prescribing strategies in managing sore throat. *BMJ* 1997; 314: 722–7.



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 5



IgA plays an important role in local infection defense of the mucous membrane.

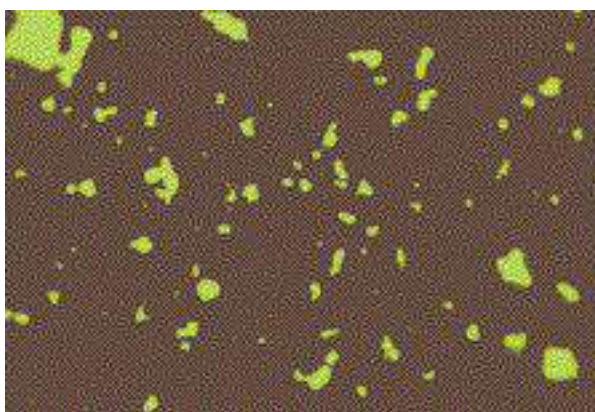
A number of antibodies in secretions belong to the IgA - group and have a higher concentration than in serum.

IgA cannot activate the classic complement activity mechanism but secretoric IgA protects against infection neutralizing virus, reacting with microbes by forming agglutinations and thus preventing invasion of the mucous membrane.

Effect of IGAZYM.

Stabilized immunoglobulines in IGAZYM bind to vira and bacteria resulting in agglutination. The microbes are thereby no longer capable of penetrating the mucous membrane. This effect can be illustrated in vitro by fluorescence microscopy:

Cooperation between IgA from IGAZYM and lysozyme in secretions leads to bacteriolysis.



Bacteria (Streptococci) are mixed with antibodies from the lozenge.

Antibodies and bacteria are fixed on a glass-plate. The surplus i.e. non-bounded antibodies are washed out, antibody-bacteria-complexes ("sandwiches") remain. The "sandwich" becomes visible by adding fluorescent anti bovine immunoglobulin which can be seen as green light in the fluorescence microscope.

Immunoglobulin Analysis of IGAZYM.

In vitro tests show the presence of antibodies against the following antigenes a.o.:

Antigen	Method
Herpes simplex 1	Virus neut. test
Rotavirus	ELISA
Candida albicans	ELISA and Im. fluor.
Strept. mutans	Im. fluor
Strept. A.	Im. fluor
E. coli	Im. fluor
Pneumocystis carinii	ELISA and Im. fluor

Composition: The lozenges contain stabilized immunoglobulins, a.o. IgA, IgG, IgM from bovine colostrum. Colostrum is taken from different locations in order to get a broad spectrum of antibody activity. Immunoglobulins are totally native, which means no loss of activity.

The immunoglobulins are not absorbed, which means only local effect.

They contain JHP-oil, that tastes better than ordinary peppermint.

Indications: Infections in mouth, pharynx and larynx caused by bacteria and/or vira.

Side effects: None known.

Cautions: Should not be taken by persons allergic to bovine products.

Administration: To be sucked slowly. 1-2 lozenges per hour or as required.



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 6

Dosis - Response relationship

Bacteria + Lysozyme

Sample preparation:

6 test tubes containing 10 ml suspension of viridans streptococcae approx. 2 mill./ml.
Tube 1 does not contain lysozyme. The remaining 5 tubes contain lysozyme in increasing concentration as described. After 15 min. incubation at 37°C the petri dishes are inoculated with a dilution 1:5000.



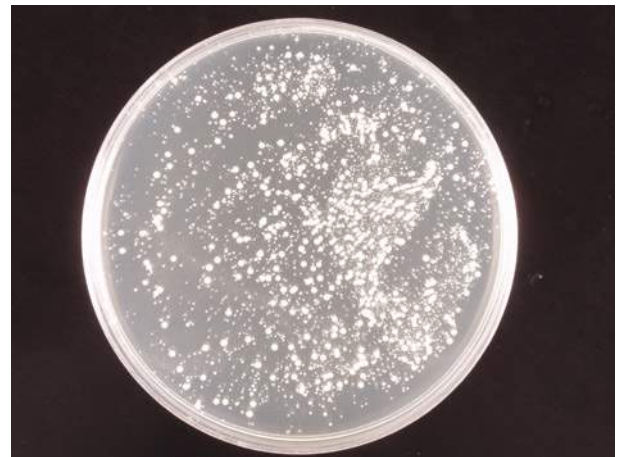
Bacteria: Viridans Streptococcae



Bacteria + Lysozyme 0.0669 mg/ml
Corresponds to 1/2 std.dev. of the concentration in saliva.



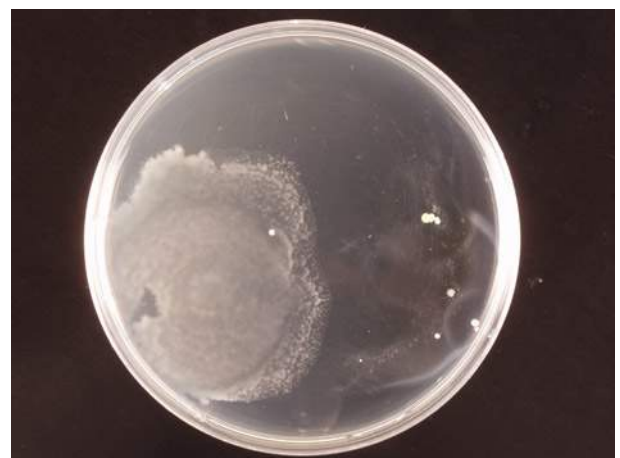
Bacteria + Lysozyme 0.1375 mg/ml



Bacteria + Lysozyme 0.275 mg/ml
Corresponds to the mean concentration in saliva.



Bacteria + Lysozyme 0.550 mg/ml
Corresponds to twice the concentration in saliva.

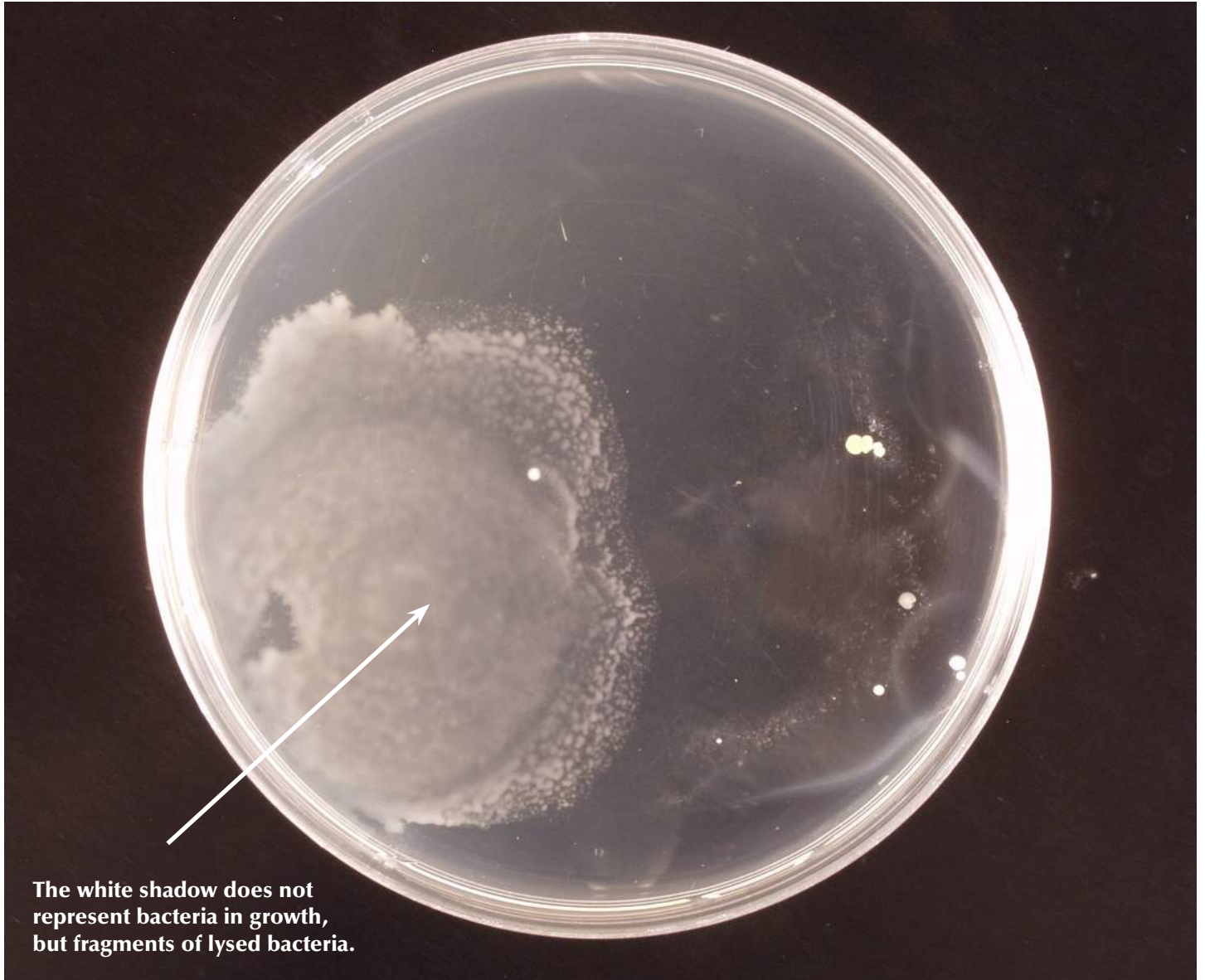


Bacteria + Lysozyme 1.1 mg/ml
Corresponds to the concentration in saliva when using Igazym.

As can be seen from the photographs no detectable bacteriolysis are observed in the first 3 petri dishes, but from a concentration of 0.550 mg/ml lysozyme, a considerable reduction of bacterial growth is observed.

Dosis - Response relationship

Bakteria + 1.1 mg/ml Lysozyme



The white shadow does not represent bacteria in growth, but fragments of lysed bacteria.

The petri dish with 1.1 mg/ml lysozyme corresponds to the concentration in saliva when using Igazym



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 7



KONGERIKET NORGE
The Kingdom of Norway

Patent nr.: 335291

Patent No.

I henhold til patentloven av 15 desember 1967 er Deres patent meddelt med opplysninger som angitt i vedheftet patentskrift.

This is to certify that the Norwegian Patent Office, in accordance with the Patents Act No. 9 of 15 December 1967, has granted a patent for the enclosed invention.

Per Foss

*Per Foss
direktør*

patent varemærke design
Patentstyret 

REGISTRERINGSBREV

CERTIFICATE OF REGISTRATION



(12) PATENT

(19) NO

(11) 335291

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61P 31/00 (2006.01)

C12N 9/36 (2006.01)

A61K 38/47 (2006.01)

A61K 39/395 (2006.01)

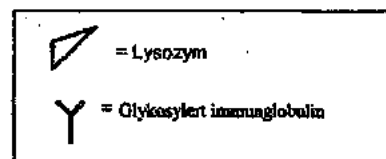
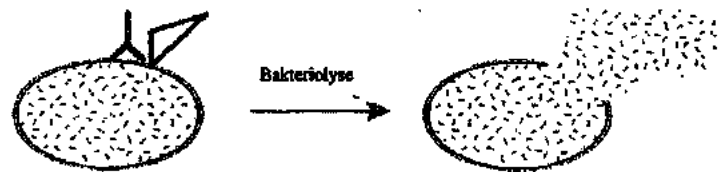
Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20053720	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.12.30 PCT/DK2003/00940
(22)	Inng.dag	2005.08.02	(85)	Videreføringsdag	2005.08.02
(24)	Løpedag	2003.12.30	(30)	Prioritet	2003.01.02, DK, 200301858
(41)	Alm.tilgj	2005.08.02			
(45)	Meddelt	2014.11.03			
(73)	Innehaver	Pedersen Medical A/S, Jens Grøns Vej 15-17, DK-7100 VELJE, Danmark			
(72)	Oppfinner	Jens Richard Pedersen, Gludsmindevej 11, DK-7100 VEJLE, Danmark Torben Richard Pedersen, Højstrupvej 25, DK-7120 VELJE, Danmark			
(74)	Fullmektig	Acapo AS, Postboks 1880 Nordnes, 5817 BERGEN, Norge			

(54)	Benevnelse	Antimikrobielt preparat for lokal anvendelse på slimhinne­membraner og hud
(56)	Anførte publikasjoner	EP 1068871 A US 4734279 A JP 2000270858 A
(57)	Sammendrag	

Oppfinnelsen angår et antimikrobielt preparat for lokal anvendelse på slimhinne­membraner og hud. Det antimikrobielle preparatet omfatter et system av lysozym og glykosylerte immunoglobuliner. De glykosylerte immunoglobulinene har affinitet mot gramnegative og grampositive bakterier og virus. Videre angår oppfinnelsen fremgangsmåten for å fremstille nevnte preparat så vel som anvendelse av preparatet for behandlingen og/eller forebyggingen av infeksjoner. Den foreliggende oppfinnelse angår videre et antimikrobielt preparat omfattende lysozym konjugert til et monosakkarid. Fremgangsmåten for å fremstille nevnte preparat så vel som anvendelsen av preparatet for behandlingen og/eller forebyggingen av infeksjoner er også beskrevet.

Gramnegativ bakterie lyses ved anvendelse av glykosylert immunoglobulin og lysozym



Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse angår et antimikrobielt preparat som omfatter lysozym og glykosylerte immunglobuliner, og anvendelse av nevnte preparat som et medikament. Den foreliggende oppfinnelse angår videre fremgangsmåten for fremstilling av nevnte preparat så vel som anvendelse av preparatet for behandlingen og/eller forebyggingen av infeksjoner.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Infeksjoner i slimhinne­membranene og hudinfeksjoner er forårsaket av både grampositive og gramnegative bakterier.

Antimikrobielle midler anvendes for lokal anvendelse på slimhinne­membraner og for lokal anvendelse på lesjoner i huden. Formålet med en lokal behandling kan være for å sup­ple­mentere en systemisk behandling ved lokal anvendelse i egnede tilfeller hvor adekvate konsentrasjoner av det antimikrobielle midlet ikke kan oppnås i infeksjonens lokale foki ved systemisk behandling alene, f.eks. i behandlingen av paronyki.

Lokal behandling ved anvendelse av antibiotika i formen av en krem eller en salve anvendes også i tilfeller av overflateinfeksjoner. Ved å velge en slik behandling istedenfor en systemisk behandling med antibiotika kan man unngå et antall bivirkninger som er forbundet med systemisk behandling.

Et antall ulike desinfiserende midler anvendes videre i behandlingen av infiserte lesjoner i huden. Begge grupper antimikrobielle midler for lokal anvendelse, gruppen av antibiotika og gruppen av desinfiserende midler, lider av vesentlige ulemper.

JP 2000270858 beskriver at glykosylering av lysozym øker den antimikrobielle aktiviteten mot gramnegative bakterier, men denne publikasjon omtaler ikke immunglobuliner.

Antibiotika

Ved systemisk behandling ved anvendelse av antibiotika er en risiko for sensibilisering av pasienten alltid tilstede, men en slik risiko er vesentlig økt ved anvendelse av den aktuelle antibiotikaen. Av denne grunn er det ofte nødvendig i tilfelle av trivielle infeksjoner i slimhinne­membraner og huden å lokalt anvende antibiotika i form av kremer eller salver ettersom sensibilisering forårsaket av én eller flere antibiotika vil redusere muligheten for å behandle en pasient om en alvorlig infeksjon skulle inntre senere i livet. Videre medfører lokal behandling ved anvendelse av antibiotika en økt risiko for utviklingen og utvelgelsen av resistente bakterier, spesielt er langtidsbehandling av hudinfeksjoner alarmerende.

Desinfiserende midler

Desinfiserende midler for behandlingen av lokaliserte eller overflateinfeksjoner kjennetegnes samlet som generelt celleødeleggende midler. De mest anvendte desinfiserende midlene inkluderer jodofor, klorheksidin, kvarternære ammoniumforbindelser, hydrogenperoksid og syrer.

Lysozym

I 1922 oppdaget bakteriologen Alexander Flemming et hittil ukjent enzym som han kalte lysozym som følge av dets evne til å lysere et antall ulike bakterier.

Lysozym er tilstede i et antall biologiske væsker slik som eggehvite, melk, blod og tårer. Alexander Flemming hadde store forventninger til lysozym som et terapeutikum for behandlingen av infeksjonssykdommer men det ble raskt klart at det ikke kunne påvises noen effekt av lysozym mot de mest vanlige patogene bakteriene. Det faktum at lysozym fungerer mot enkelte bakterier og ikke mot andre typer bakterier skyldes forskjeller i bakterienes ytre membran. Det er velkjent at grampositive bakterier lyses i nærværet av lysozym mens gramnegative bakterier ikke påvirkes av lysozym. Årsaken til dette er at yttermembranen til cellemembranen til grampositive bakterier består av peptidoglykan (fig. 1) som lett degraderes av lysozym og som forårsaker at bakterien dør (fig. 3).

Situasjonen for gramnegative bakterier er forskjellig fra grampositive bakterier. I gramnegative bakterier består ytterlaget til cellemembranen av lipopolysakkarid og kun etter det et lag av peptidoglykan (fig. 2). Ettersom lysozym ikke er i stand til å kløyve lipopolysakkaridlaget (fig. 4) betyr det at dette ytre laget må fjernes eller perforeres før lysozym kan ødelegge gramnegative bakterier.

Gjennom årene har et antall forsøk blitt gjort for å løse dette problemet uten å oppnå tilfredsstillende resultater. Man har forsøkt å kombinere lysozym og EDTA, polysorbat, kaliumsorbat blant andre, men ingen av disse metodene har vist seg egnet for design av et preparat for anvendelse på slimhinne membraner og hud. Videre har en generell effekt på det store antallet gramnegative bakterier ikke blitt oppnådd.

30 Immunglobuliner (gammaglobuliner, antistoffer)

I 1890 publiserte Emil von Behring en vitenskapelig artikkel om arbeidet om behandling av tetanus ved anvendelse av antitoksin. Påfølgende studier har vist at antitoksin var immunglobuliner som ble utgangspunktet for passiv immunterapi hvor immunglobulinet ble profylaktisk injisert intramuskulært eller subkutant mot f.eks. botulisme, difteri, hoggorm- og slangebitt. Immunglobulinene er alle utledet fra immuniserte dyr og var rettet mot toksiner. Videre anvendes immunglobuliner av human opprinnelse i profylaksen av tetanus og hepatitt B.

Det er velkjent at immunglobulinet spiller en rolle i kontrollen av mikrobielle infeksjoner. For det første binder spesifikke immunglobuliner til overflaten av

- bakterien, hvorved opsonisering er mulig, noe som gjør at den aktuelle bakterien blir mer attraktiv for fagocytter. Det er videre velkjent at immunglobuliner i seg selv ikke er i stand til å drepe bakterier. Det er nødvendig at et intakt komplementsystem er tilstede som aktiveres av immunglobulinene for å drepe bakterier. Det faktum at immunglobuliner er avhengig av komplement eller fagocytter i kampen mot bakterier har den effekt at immunglobuliner kun synes å ha en effekt når de injiseres, mens immunglobuliner blandes med serum og vevsvæske hvor det er nok komplement tilstede. Dette støttes at det faktum at immunglobuliner ikke har noen effekt mot bakterier under in vitro-betingelser.
- 10 Det beskrives preparater for lokal anvendelse omfattende blant andre immunglobuliner og lysozym (EP 1068071 og US 4 734 279). Disse preparatene har uten tvil en effekt mot grampositive bakterier som følge av deres lysozyminnhold, mens gramnegative bakterier ikke vil påvirkes av lysozym, ei heller lysozym i kombinasjon med native immunglobuliner for lokal anvendelse. Det er kjent
- 15 kunnskap at bakterier er utstyrt med proteolytiske enzymer som kan bryte ned immunglobulinet. Enkelte bakterielle enzymer har IgA1 som deres spesifikke substrat, de såkalte post-prolinendopeptidasene. Disse egenskapene er beskrevet i detalj av Mogens Killian et al., i APMIS 104: 321-338, 1996. IgG-molekylet som ikke er tilstede i slimhinne membraner er svært sensitivt for alle typer proteaser og
- 20 det inaktiveres etter få minutter i de fleste bakteriesuspensjoner. Repeterende eksperimenter in vitro har følgelig vist mangel på gramnegative bakterier ved anvendelse av kombinasjonen lysozym og native immunglobuliner.

Sammendrag av oppfinnelsen

- 25 Den foreliggende oppfinnelse vedrører i et første aspekt et antimikrobielt preparat omfattende lysozym og glykosylerte immunglobuliner rettet mot antigener tilstede på overflaten av Gram-negative bakterier, hvori nevnte glykosylerte immunglobulin er produsert ved oppløsning i en løsning omfattende disakkarid eller monosakkarid.
- I en utførelse er preparatet for lokal anvendelse på slimhinne membraner og/eller hud.
- 30 I en utførelse er de gramnegative bakteriene staver og/eller kokker eller en kombinasjon derav.
- I en utførelse har de glykosylerte immunglobulinene affinitet for antigen determinanter på celleveggen til Gram-negative bakterier.
- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene av monoklonal eller polyklonal opprinnelse.
- 35 I en utførelse er de de glykosylerte immunglobulinene av monoklonal og/eller polyklonal opprinnelse eller en kombinasjon derav.

- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene av klassene IgM, IgG, IgY, IgA eller dimer-IgA.
- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene av IgG-klassen og/eller IgY-klassen.
- 5 I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene intakte og/eller resistente mot proteaser slik som bakterielle proteaser og/eller pankreatiske proteaser.
- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene intakte og/eller resistente for proteolytiske enzymer slik som papain og/eller bromelain og/eller pepsin.
- 10 I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene intakte og/eller resistente for sure betingelser slik som i magesaft.
- I en utførelse har de glykosylerte immunglobulinene mistet sin evne til komplementfiksering.
- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra en biologisk væske slik som melk, myse, blod, plasma, råmelk, eggeplomme eller serum.
- 15 I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra en biologisk væske slik som melk og/eller kolostrum og/eller eggeplomme og/eller en kombinasjon derav.
- I en utførelse er de glykosylerte immunglobulinene utledet fra immuniserte dyr og/eller ikke-immuniserte dyr.
- 20 I en utførelse er lysozymet er nativt eller konjugert.
- I en utførelse er lysozymet konjugert til et monosakkarid.
- I en utførelse er lysozymet konjugert til mannose.
- I en utførelse er lysozymet ekstrahert fra eggehvite.
- I en utførelse er det antimikrobielle preparatet valgt fra gruppen bestående av en krem, en salve, en gel, et vått stoff, en tablett som tygges, en pastill og tyggegummi.
- 25 I en utførelse er det antimikrobielle preparatet i form av en pastill eller tyggegummi.
- I en utførelse utgjør nevnte lysozym i området 0,05-10 vekt% av preparatet.
- I en utførelse utgjør nevnte glykosylerte immunglobulin i området fra 0,1-10 vekt% av preparatet.
- 30
- I et andre aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for fremstillingen av det antimikrobielle preparatet angitt over, kjennetegnet ved at fremgangsmåten omfatter trinnene
- 35 a) oppnå immunglobuliner

- b) glykosylere immunglobulinene
- c) oppnå nativt eller konjugert lysozym
- d) blande de glykosylerte immunglobulinene og lysozymet og eventuelt tilsette additiver for derved å oppnå det antimikrobielle preparatet.

5 I et tredje aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse anvendelse av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat som definert over.

I et ytterligere aspekt vedrører oppfinnelsen anvendelse av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat som
10 definert over, for forebyggingen og/eller behandlingen av en infeksjon.

I et aspekt vedrører oppfinnelsen et preparat som angitt over, for anvendelse som et medikament.

15 Lysozym kan lysere grampositive bakterier ved nedbrytning av peptidoglykan i bakteriecelleveggen (fig. 3). Peptidoglykanet i gramnegative bakterier er beskyttet mot lysozyms virkning gjennom et lag av lipopolysakkarid (fig. 4). Når glykosylerte immunglobuliner som er motstandsdyktige mot proteaser binder til celleveggen til gramnegative bakterier endres overflaten til lipopolysakkaridlaget på en slik måte at
20 lysozym kan bryte ned det underliggende peptidoglykanlag og resultere i bakteriolyse (fig. 5).

Beskrivelse av tegningene

Fig. 1: Skjematisk tegning av celleveggen til en grampositiv bakterie.

Fig. 2: Skjematisk tegning av celleveggen til en gramnegativ bakterie.

25 Fig. 3: Diagram som viser lysis av en grampositiv bakterie ved anvendelse av lysozym.

Fig. 4: Diagram som illustrerer at gramnegative bakterier ikke påvirkes av lysozym alene.

30 Fig. 5: Diagram som viser lysis av en gramnegativ bakterie ved anvendelse av glykosylert immunglobulin og lysozym i henhold til oppfinnelsen.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Definisjoner

Agglutinerer er en klumping av bakterier når de holdes sammen av antistoffer.

Antigendeterminant er et overflatetrekk på en mikroorganisme eller makromolekyl,
35 slik som et glykoprotein som fremkaller en immunrespons.

Antigen er et fremmed element, slik som et virus, bakterie eller protein som fremkaller en immunrespons ved å stimulere fremstillingen av antistoffer. Et

antigen er en forbindelse som stimulerer fremstillingen eller mobiliseringen av antistoffer. Et antigen kan være et fremmed protein, toksin, bakterier eller andre forbindelser.

5 FC-fragment er konstantregionen til et immunglobulinmolekyl. Dette området er eksakt det samme på alle antistoffer. Denne regionen finnes på de tunge kjedene og er ikke involvert i antigenbinding.

Glykosylering forstås å være den prosess der sukkerenheter tilføres slik som i tilsetningen av monosakkarider eller polysakkarider på proteiner.

10 Gramnegative bakterier er bakterier viss cellevegg farges rosa (negativ) i gramfarger. Celleveggen til en gramnegativ bakterie inneholder relativt lite peptidoglykan men inneholder en yttermembran sammensatt av lipopolysakkarid (LPS), lipoprotein og andre komplekse makromolekyler.

15 Grampositive bakterier er bakterier viss cellevegg farges purpur (positiv) i gramfarge. Celleveggen til en grampositiv bakterie består primært av peptidoglykan og mangler yttermembranen til gramnegative celler.

Tunge kjeder er den tyngste av to typer polypeptidkjeder som finnes i immunglobulin og antistoffmolekyler.

IgA er hovedantistoffet i membraner i de respiratoriske og gastrointestinale kanaler.

20 IgA-dimer er en form for IgA hvor to IgA-molekyler er kovalent bundet til en sekretorisk komponent.

IgG er hovedklassen av immunglobuliner som fremstilles mot slutten av en primær immunrespons og i en sekundærrespons. IgG er hovedantistoffsvaret mot bakterier.

25 IgM er en klasse immunglobuliner som er involvert i bekjempningen av infeksjon i blodet ved å angripe antigener som ofte er presentert på bakterier. IgM utløser fremstillingen av IgG.

IgY er en klasse immunglobuliner som isoleres fra eggeplommen i hønseegg.

30 Immunglobuliner er antistoffer. Antistoffer finnes i blodet og vevsvæsker og er fremstilt av celler i immunsystemet og binder til substanser i blodet som gjenkjennes som fremmede antigener. Immunglobuliner binder noen ganger til antigener som ikke nødvendigvis er en trussel for helsen. I teksten er uttrykket "immunglobulin" identisk med uttrykket "antistoff".

Monoklonale antistoffer er immunglobulinmolekyler med enkel-epitopspesifisitet som utskilles av en B-celleklon.

35 Slimhinne-membraner er fuktig vev som ligger rundt enkelte organer eller kroppshulrom (slik som nese, munn, lunger, vagina og gastrointestinalkanal) og utskiller slim (en tykk væske).

Peptidoglykan er en polymer av aminosukre (hovedsakelig N-acetylglykosamin og N-acetylmuraminsyre).

Polyklonale antistoffer er en blanding av immunglobuliner som utskilles mot et spesifikt antigen, som hver gjenkjenner en ulik epitop.

- 5 Formålet ved den foreliggende oppfinnelse er å tilveiebringe et antimikrobielt preparat for lokal anvendelse uten bivirkningene og ulempene som er involvert ved anvendelse av antibiotika og desinfiserende midler.

Ifølge oppfinnelsen oppnås dette gjennom et preparat omfattende en kombinasjon av lysozym og glykosylert immunglobulin.

- 10 Fordelen ved den foreliggende oppfinnelse er at den har løst problemet med lysozympenetrering av ytterlipopolysakkaridmembranen på gramnegative bakterier og derved gjort det mulig å bryte ned peptidoglykanmembranen og resultere i bakteriolyse (fig. 5).

- 15 Oppfinnelsen er basert på in vitro-eksperimenter ved anvendelse av gramnegative bakterier og glykosylerte immunglobuliner rettet mot antigener tilstede på overflaten av bakterien.

Ved binding av et glykosylert immunglobulin på overflateantigenet til bakterieveggen er det vist at bakterien kan drepes ved anvendelse av lysozym.

- 20 Den mulige forklaringen på dette fenomenet er at det glykosylerte immunglobulinet (antistoffet) binder til overflateantigendeterminanten på bakterieveggen og medfører at karakteristikkene til overflaten på bakterieveggen endres på en slik måte at lysozymaktivitet på det underliggende peptidoglykanlag er mulig.

I ett aspekt av oppfinnelsen omfatter preparatet en kombinasjon av lysozym og glykosylerte immunglobuliner.

- 25 I én utførelsesform av oppfinnelsen har de glykosylerte immunglobulinene sin opprinnelse fra biologiske væsker slik som melk, myse, blod, plasma eller serum. Det er ønskelig at de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra melk. Det er ytterligere ønskelig at de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra råmelk. Videre er det foretrukket at de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra en
30 kombinasjon av melk og råmelk. Det er videre ønskelig at immunglobulinene er utledet fra eggeplomme.

- I en andre utførelsesform er de glykosylerte immunglobulinene utledet som et resultat av genteknologi slik som rekombinante proteiner. Videre kan de glykosylerte immunglobulinene syntetiseres kjemisk. Ifølge oppfinnelsen dekker
35 uttrykket "immunglobuliner" fragmenter eller deler av immunglobuliner som aktivt gjenkjenner et antigen.

Det er foretrukket at de anvendte immunglobulinene forblir funksjonelle i et lengre tidsrom etter administrering. Det er følgelig foretrukket at immunglobulinene er

intakte og resistente mot bakterieproteaser. Dette oppnås ved å glykosylere immunglobulinene, f.eks. gjennom glykosylering av FC-fragmentet til immunglobulinene. Et eksempel er der 10 g samlede immunglobuliner 77,0 % iGG, 7,6 % IgA og 15,4 % IgM løses i 25 ml 1M løsning av glukose og inkuberes ved 45°C. I løpet av inkuberingen vil glukosen etablere kovalente bindinger spesielt til FC-fragmentet på IgG-molekylet, noe som kan testes ved å demonstrere tap av evne til å binde komplement. Imidlertid er de glykosylerte immunglobulinenes evne til agglutinerings uforandret. En analog glykosylering er observert in vivo i utilstrekkelig insulinregulerte pasienter som lider av diabetes. Et glykosylert immunglobulin er ekstremt resistent mot pankreasproteaser så vel som bakterieproteaser.

I én utførelsesform av oppfinnelsen glykosyleres immunglobulinene ved fortrinnsvis FC-fragmentet til immunglobulinmolekylet gjennom etableringen av kovalente bindinger mellom FC-fragmentet og sukkerenheten. I en bestemt utførelsesform av oppfinnelsen er enheten et monosakkarid. Det er spesielt foretrukket at enheten er valgt fra glukose, galaktose, fruktose, mannose og tallose.

Det er foretrukket at de glykosylerte immunglobulinene har halveringstid som er lengre enn ikke-glykosylerte immunglobuliner rettet mot et identisk antigen som vurdert in vitro og/eller in vivo, slik som i området 1,1 ganger lengre halveringstid til 50 ganger lengre halveringstid, slik som i det minste 1,1 ganger lengre, slik som i det minste to ganger lengre, slik som i det minste tre ganger lengre, slik som i det minste fire ganger lengre, slik som i det minste fem ganger lengre, slik som i det minste ti ganger lengre, slik som i det minste femten ganger lengre, slik som i det minste tjue ganger lengre, slik som i det minste tjuefem ganger lengre, slik som i det minste tredve ganger lengre, slik som i det minste trettifem ganger lengre, slik som i det minste førti ganger lengre, slik som i det minste førtifem ganger lengre, slik som i det minste femti ganger lengre.

Halveringstiden til de glykosylerte immunglobulinene økes som følge av glykosyleringen hvorved resistensen mot proteaser økes. Proteasene er utvalgt fra gruppen proteaser av bakteriell opprinnelse, pankreasenzymer, proteolytiske enzymer som har sin opprinnelse fra frukt og protolytiske enzymer funnet i magesaft. Proteaser av bakteriell opprinnelse inkludert bakteriell post-prolinendopeptidaser. Proteolytiske enzymer er valgt fra typene papain, bromelain, trypsin og pepsin.

Det er ønskelig at halveringstiden økes gjennom resistens mot i det minste én protease, slik som i det minste to proteaser, slik som i det minste tre proteaser, slik som i det minste fire proteaser, slik som i det minste fem proteaser, slik som i det minste ti proteaser. Videre økes halveringstiden til de glykosylerte immunglobulinene som følge av glykosylering hvorved resistensen mot syrer

forbedres. Syrer er slike syrer som de som finnes i magesaft, spesielt saltsyre ved pH mellom 1-3.

- I én utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene av polyklonal opprinnelse. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene av monoklonal opprinnelse. I én bestemt utførelsesform er immunglobulinene en kombinasjon av både monoklonal og polyklonal opprinnelse. De glykosylerte immunglobulinene kan utledes fra immuniserte dyr. Med immuniserte dyr menes dyr som aktivt er immunisert for å produsere antistoffer mot ett bestemt antigen. De glykosylerte immunglobulinene kan videre være utledet fra dyr som ikke aktivt har blitt laget for å fremstille antistoffer mot ett bestemt antigen men som naturlig har produsert antistoffer mot det bestemte antigenet. I én utførelsesform er de glykosylerte immunglobulinene utledet fra pattedyr. I én bestemt utførelsesform er de glykosylerte immunglobulinene utledet fra dyr slik som en kanin, en geit, en ku eller et hamster.
- I én utførelsesform av oppfinnelsen har i det minste en del av nevnte glykosylerte immunglobulin affinitet mot antigendeterminanter tilstede på overflaten av gramnegative bakterier. Systemet ifølge oppfinnelsen er spesielt anvendelig for behandlingen av infeksjoner med gramnegative bakterier, slik som gramnegative staver og gramnegative kokker. Selvfølgelig kan oppfinnelsen også anvendes for infeksjoner med mer enn én mikrobe, slik som en kombinasjon av gramnegative staver og kokker. De aerobe kokker som tilhører de gramnegative bakterier er slektene som inkluderer artene *N. meningitidis* og *N. gonorrhoeae*. De gramnegative stavene inkluderer enterobacteriaceae-familien som tilhører slekten *Eschericia coli*, slekten *Shigella* inkludert i Serotypen A- *S. dysenteriae*, Serotypen B- *S. flexneri*, Serotypen C- *S. boydii*, Serotypen D- *S. sonnei*, slekten *Edwardsiella* (f.eks. *Edwardsiella tarda*), slekten *salmonella* (f.eks. *S. typhimurium* og *S. enteritidis*), slekten *citrobacter* (f.eks. *C. diversus*, *C. freundii*), slekten *klebsiella* (f.eks. *Klebsiella pneumoniae*), slekten *enterobacter* (f.eks. *E. aerogenes* og *E. cloacae*), slekten *serratia* (f.eks. *Serratia marcescens*), slekten *proteus* (f.eks. *P. mirabilis* og *P. vulgaris*), slekten *Morganella* (f.eks. *Morganella morganii*), slekten *providencia* (f.eks. *P. alcalifaciens*, slekten *yersina* (f.eks. *Y. enterocolitica* og *Y. pestis*). De pleiomorske gramnegative stavene inkluderer slekten *Haemophilus* (f.eks. *H. influenzae*, *H. aegyptius*, *H. ducreyi*), slekten *Bordetella* (f.eks. *B. pertussis*, *B. parapertussis*), slekten *Brucella* (f.eks. *B. abortus*, *B. suis*, *B. melitensis*, *B. canis*), slekten *Pasteurella* (f.eks. *P. multocida*), slekten *Legionella* (f.eks. *L. pneumophila* og *L. micdadei*). Gruppen *miscellaneose* gramnegative staver inkluderer slekten *Vibrio* (f.eks. *V. cholerae*, *V. parahaemolyticus*, *V. vulnificus*), *Campylobacter* (f.eks. *C. jejuni*), *Heliobacter* (f.eks. *Helibacter pylori*). Andre gramnegative bakterier inkluderer slekten *Pseudomonas* (f.eks. *P. aeruginosa*, *B. cepacia*), *Acinetobacter* (f.eks. *A. baumannii*, *A. Iwoffii*), *Flavobacterium* (f.eks. *F.*

meningosepticum). Andre gramnegative bakterier inkluderer slekten *Gardenerella* (f.eks. *G. vaginalis*), og *Chlamydia* (f.eks. *C. psittaci*, *C. trachomatis*).

Mengden glykosylerte immunglobuliner er fortrinnsvis i området 0,1 til 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden glykosylerte immunglobuliner i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som minst 0,2 vekt% av preparatet, slik som minst 0,3 vekt% av preparatet, slik som minst 0,375 vekt% av preparatet, slik som minst 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylerte immunglobuliner i området fra 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylerte immunglobuliner 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene av klassene IgG, IgA, IgM, dimer-IgA og/eller IgY. Fortrinnsvis er IgG-klassen av de samlede immunglobulinene i området 50-90 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 55 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 60 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 65 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 70 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 72,5 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 75 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 77 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 90 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 85 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 82,5 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 80 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 77 vekt% av immunglobulinene. Fortrinnsvis utgjør IgG-klassen omtrent 77 vekt% av immunglobulinene.

Det er ønskelig at IgA-klasseinnholdet i de samlede immunglobulinene er i området 1-20 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 2 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 3 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 4 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 5 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 6 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 7 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 7,5 vekt% av immunglobulinene. Fortrinnsvis er IgA-klasseinnholdet av de samlede immunglobulinene omtrent 7,6 vekt% av immunglobulinene.

IgM-klasseinnholdet av de samlede immunglobulinene er fortrinnsvis i området fra 5-30 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 5 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 6 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 7 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 8 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 9 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 10 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 11 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 12 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 13 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 14 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 14,5 vekt% av immunglobulinene, slik som i det minste 15 vekt% av immunglobulinene. Fortrinnsvis er IgM-klasseinnholdet av de samlede immunglobulinene omtrent 15,4 vekt% av immunglobulinene av preparatet.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene kun av IgG-klassen, hvorved ekstraherte glykosylerte IgG anvendes som det eneste immunglobulin i det antimikrobielle preparatet. Glykosylert IgG i en ren form kan videre blandes med samlede immunglobuliner i det antimikrobielle preparatet. IgG i en ren form betyr at IgG er oppnådd gjennom rensing eller at IgG er syntetisert kjemisk, eller at IgG er syntetisert ved hjelp av molekylær teknikk. De glykosylerte IgG utgjør i området 0,1-90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden glykosylert IgG i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,375 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylert IgG i området fra 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylert IgG 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene kun av IgM-klassen, hvorved ekstraherte glykosylerte IgM anvendes som det eneste immunglobulin i det antimikrobielle preparatet. Videre kan glykosylert IgM i en ren form blandes med samlede immunglobuliner i det antimikrobielle preparatet. IgM i

en ren form betyr at IgM er oppnådd ved hjelp av rensing eller at IgM er syntetisert kjemisk eller at IgM er syntetisert etter molekylære teknikker. De glykosylerte IgM utgjør i området fra 0,1-90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden glykosylert IgM i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,375 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylert IgM i området 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylert IgM 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.

I enda en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunoglobulinene kun av IgA-klassen, hvorved ekstrahert glykosylert IgA anvendes som det eneste immunglobulin i det antimikrobielle preparatet. Videre kan glykosylert IgA i en ren form blandes med samlede immunglobuliner i det antimikrobielle preparatet. IgA i en ren form betyr at IgA er oppnådd ved hjelp av rensing eller at IgA er syntetisert kjemisk eller at IgA er syntetisert etter molekylære teknikker. Det glykosylerte IgA utgjør i området fra 0,1-90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er

mengden glykosylert IgA i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,375 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylert IgA i området fra 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylert IgA 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene kun av dimer-IgA-klassen, hvorved ekstrahert glykosylert dimer-IgA anvendes som det eneste immunglobulin i det antimikrobielle preparatet. Videre kan glykosylert dimer-IgA i ren form blandes med samlede immunglobuliner i det antimikrobielle preparatet. Dimer-IgA i en ren form betyr at dimer-IgA er oppnådd ved hjelp av rensing eller at dimer-IgA er syntetisert kjemisk eller at dimer-IgA er syntetisert etter molekylære teknikker. Den glykosylerte dimer-IgA utgjør i området fra 0,1-90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden glykosylert dimer IgA i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,375 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylert dimer-IgA i området fra 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylert dimer-IgA 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er de glykosylerte immunglobulinene kun av IgY-klassen, hvorved ekstrahert, glykosylert IgY anvendes som det eneste immunglobulin i det antimikrobielle preparatet. Glykosylert IgY i en ren form kan videre blandes med samlede immunglobuliner i det antimikrobielle preparatet. IgY i en ren form betyr at IgY er oppnådd ved hjelp av rensing eller at IgY er syntetisert kjemisk, eller at IgY er syntetisert etter molekylære teknikker. Det glykosylerte IgY utgjør i området fra 0,1-90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 90 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 80 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 70 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 60 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 50 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 40 vekt% av preparatet, slik

- som ikke mer enn 30 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 20 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,4 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden glykosylert IgY i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,375 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden glykosylert IgY i området 0,4-1,2 vekt% av preparatet, spesielt er mengden glykosylert IgY 0,4 eller 1,2 vekt% av preparatet.
- Lysozym finnes i et antall biologiske væsker slik som spytt, eggehvite, tårer, blod og melk. Lysozym kløyver proteoglykaner i peptidoglykanlaget til bakteriecellevegger slik som mellom N-acetylmuraminsyre og N-acetylglukosamin hvorved celleveggstrukturen brytes, en prosess som er kjent som lysis eller bakteriolysis.
- I én utførelsesform av oppfinnelsen er lysozym ekstrahert fra biologiske væsker som beskrevet ovenfor, slik som ekstrahert fra hønseegg hvite. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er lysozym oppnådd ved hjelp av genteknikk som et rekombinant protein.
- Videre kan lysozymet i det antimikrobielle preparatet være nativt, hvorved uttrykket nativt betyr ikke-konjugert. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er lysozymet konjugert. I en bestemt utførelsesform kan lysozymet være konjugert til et monosakkarid for å muliggjøre binding av lysozymet til bakterier. Et spesielt foretrukket monosakkarid er mannose.
- I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden lysozym i området 0,05-10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet. I en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden lysozym i det minste 0,05 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik

som i det minste 0,4 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,5 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden lysozym 0,5 vekt% av preparatet.

- 5 Preparatet ifølge oppfinnelsen kan formuleres til enhver egnet formulering. I én utførelsesform er det antimikrobielle preparatet for lokal anvendelse på slimhinne-
membraner. Formuleringen velges fra gruppen av en pastill, en tablett som skal
tygges, tyggegummi, en krem, en gel, et vått vev, en pasta, en lotion, en salve, eller
en salve. Spesielt er formuleringen en pastill. En annen foretrukket formulering er
tyggegummi.
- 10 Det er videre foretrukket at formuleringen er valgt fra gruppen av en krem, en gel,
et vått stoff, en pasta, en lotion, en salve og et liniment. I en spesielt foretrukket
utførelsesform er formuleringen valgt fra gruppen av en krem, en gel og et vått
stoff.
- I en annen utførelsesform er formuleringen for forbruk og er valgt fra gruppen
bestående av brystmelkerstatning, fôr for menneskelig forbruk og dyrefôr.
- 15 I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen er det antimikrobielle preparatet for
lokal anvendelse på hud. For anvendelse på hud er følgelig formuleringen valgt fra
gruppen av en krem, en gel, et vått stoff, en pasta, en lotion, en salve og et liniment.
I én bestemt foretrukket utførelsesform er formuleringen valgt fra gruppen av en
krem, en gel og et vått stoff.
- 20 Et annet aspekt ved oppfinnelsen angår et antimikrobielt preparat som omfatter
lysozym konjugert til et monosakkarid for å muliggjøre bindingen av lysozym til
bakterier. Det er ønskelig at lysozymet er konjugert til mannose.
- 25 Lysozym finnes i et antall biologiske væsker slik som spytt, eggehvite, tårer, blod
og melk. Lysozym kløyver proteoglykaner i peptidoglykanlaget til bakterie-
celleveggen slik som mellom N-acetylmuraminsyre og N-acetylglukosamin
hvorved celleveggstrukturen brytes, en prosess kjent som lysis eller bakteriolyse.
- I én utførelsesform av oppfinnelsen ekstraheres lysozymet fra biologiske væsker
slik som beskrevet ovenfor. I en annen utførelsesform av oppfinnelsen oppnås
lysozym ved hjelp av genteknologi som et rekombinant protein.
- 30 I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden konjugert lysozym i
området 0,05-10 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 10 vekt% av
preparatet, slik som ikke mer enn 9 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 8
vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 7 vekt% av preparatet, slik som ikke
mer enn 6 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 5 vekt% av preparatet, slik
35 som ikke mer enn 4 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 3 vekt% av
preparatet, slik som ikke mer enn 2 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1,5
vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 1 vekt% av preparatet, slik som ikke
mer enn 0,75 vekt% av preparatet, slik som ikke mer enn 0,5 vekt% av preparatet. I
en annen foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er mengden lysozym i det

minste 0,05 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,1 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,2 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,3 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,4 vekt% av preparatet, slik som i det minste 0,5 vekt% av preparatet. Fortrinnsvis er mengden lysozym 0,5 vekt% av preparatet.

- 5 I én utførelsesform er det antimikrobielle preparatet for lokal anvendelse på slimhinnemembraner. Formuleringen velges fra gruppen av en pastill, en tablett som skal tygges, tyggegummi, en krem, en gel, et vått stoff, en pasta, en lotion, en salve, og et liniment. Spesielt er formuleringen en pastill. En annen foretrukket formulering er tyggegummi. Det er ytterligere foretrukket at formuleringen er valgt fra gruppen av en krem, en gel, et vått stoff, en pasta, en lotion, en salve og et liniment. I én bestemt foretrukket utførelsesform er formuleringen valgt fra gruppen av en krem, en gel og en vått stoff.

I en annen utførelsesform er formuleringen for forbruk og er valgt fra gruppen brystmelkerstatning, mat for menneskelig forbruk eller dyrefôr.

- 15 I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen er det mikrobielle preparatet for lokal anvendelse på hud. For anvendelse på hud velges følgende formuleringen fra gruppene av en krem, en gel, et vått stoff, en pasta, en lotion, en salve og et liniment. I en spesielt foretrukket utførelsesform velges formuleringen fra gruppen av en krem, en gel, og et vått stoff.

20 **Fremgangsmåter for fremstilling av det antimikrobielle preparatet**

Det antimikrobielle preparatet ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av enhver egnet metode. Et aspekt av oppfinnelsen angår følgende en fremgangsmåte for å fremstille preparatet ved å blande lysozym som beskrevet ovenfor med de glykosylerte immunglobulinene og deretter blande

- 25 lysozym/immunglobulinblandingen med additiver som er relevante for den aktuelle formuleringen som diskutert ovenfor. I en annen utførelsesform blandes alle ingrediensene samtidig.

Glykosyleringen av immunglobulinene kan utføres på en hvilken som helst egnet måte. I én utførelsesform løses immunglobulinene i en løsning omfattende det aktuelle disakkaridet eller monosakkaridet. I en foretrukket utførelsesform løses immunglobulinene i en glukoseløsning og inkuberes i et på forhånd bestemt tidsrom for å tillat at immunglobulinene glykosyleres. Eksempler på andre monosakkarider og disakkarider er diskutert ovenfor.

- 35 I én utførelsesform konjugeres lysozymet til en annen enhet. Et fjerde aspekt ved oppfinnelsen angår følgende en fremgangsmåte for å fremstille det mikrobielle preparatet omfattende konjugert lysozym, hvori lysozymet er konjugert forut for blandingen med de andre ingrediensene. Den andre enheten er fortrinnsvis en enhet som kan dirigere lysozymet mot den aktuelle mikroben. I én utførelsesform er følgende lysozymet konjugert til mannose.

Det antimikrobielle preparatet kan formuleres i en hvilken som helst egnet formulering avhengig av lokaliseringen av infeksjonen som skal behandles og/eller forebygges. Infeksjonene er forårsaket av gramnegative bakterier.

- 5 Det antimikrobielle preparatet kan administreres i det minste én gang om dagen, slik som i det minste to ganger om dagen. Hver dosering omfatter fortrinnsvis i det minste 0,1 mg lysozym og i det minste 0,01 mg immunglobulin, slik som i det minste 0,5 mg lysozym og i det minste 0,05 mg immunglobulin, slik som i det minste 1,0 mg lysozym og i det minste 0,1 mg immunglobulin.

Anvendelse

- 10 Et sjette aspekt av oppfinnelsen angår anvendelsen av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat som beskrevet ovenfor. Spesielt angår oppfinnelsen anvendelsen av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat for å forebygge og/eller behandle en infeksjon forårsaket av en gramnegativ bakterie.

15 Eksempler

Ikke-klassifiserte gramnegative staver og gramnegative kokker ble anvendt i laboratorieeksperimenter. Det anvendte lysozym er ekstrahert fra hønssegg hvite og immunglobulinene er isolert fra bovin melk og råmelk.

Eksempel 1

- 20 Eksperiment 1a
suspensjonen av bakterier (100000 bakterier pr. ml) ble inkubert i en halv time i nærværet av 5 mg pr. ml lysozym ved 37°C. Påfølgende dyrking på en agarplate viste ingen døde bakterier.

Eksperiment 1b

- 25 Suspensjonen av bakterier (100000 bakterier pr. ml) ble inkubert en halv time i nærværet av 5 mg. pr. ml lysozym + 40 µg pr. ml agglutinerte native antistoffer ved 37°C. Påfølgende dyrking på en agarplate viste ingen dreping av bakterier.

Eksperiment 1c

- 30 Suspensjonen av bakterier (100000 bakterier pr. ml) ble inkubert en halv time i nærværet av 5 mg. pr. ml lysozym + 40 µg pr. ml agglutinerte glykosylerte antistoffer ved 37°C. Påfølgende dyrking på en agarplate viste 100 % bakteriell dreping.

Eksempel 2

Eksperiment 2a

- 35 Suspensjonen av bakterier bestod av to ulike typer gramnegative bakterier som ble inkubert i en halv time ved 37°C i nærværet av 5 mg pr. ml lysozym + 40 µg pr. ml agglutinerte native antistoffer spesifikke for én av bakterietypene. Påfølgende dyrking på en agarplate viste ingen bakteriell dreping.

Eksperiment 2b

Suspensjonen av bakterier bestod av to ulike typer gramnegative bakterier som ble inkubert i en halv time ved 37°C i nærværet av 5 mg pr. ml lysozym + 40 µg pr. ml agglutinerende, glykosylerte antistoffer spesifikke for én av bakterietypene.

- 5 Påfølgende dyrking på en agarplate viste 100 % bakteriell dreping av den bakterietypen som antistoffene var rettet mot og ingen effekt på bakterien som ikke agglutinerende med de anvendte antistoffene.

- 10 For å sammenligne in vitro-eksperimentene med in vivo-situasjonen ble suspensjonen av bakterier et vekstmedium slik at de eksogent bakterielle enzymene var tilstede.

Eksempler på preparater omfattende systemet ifølge oppfinnelsen er vist nedenfor. Prosentene er alle i vektprosent.

Eksempel 3

1) Preparat for hudinfeksjoner og infeksjoner i slimhinne-membraner (gel)

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner (samlet IgM, IgG, IgA)	0,4 %
Resingel	<u>99,1 %</u>
	100,0 %

- 15 Eksempel 4

2) Preparat for hudinfeksjoner og infeksjoner i slimhinne-membraner (krem)

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner (samlet IgM, IgG, IgA)	0,4 %
Krembase	<u>99,1 %</u>
	100,0 %

Eksempel 5

3) Preparat for hudinfeksjoner og infeksjoner i slimhinne-membraner (våtvev)

- 20

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner (samlet IgM, IgG, IgA)	0,4 %
Peppermynteolje	0,1 %
Sterilt vann	<u>99,0 %</u>
	100,0 %

Eksempel 6

3) Pastiller for infeksjoner i munn, svelg og farynks

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner	0,4 %
Smakstilsetninger og tablett-additiver	<u>99,1 %</u>
	100,0 %

Eksempel 7

5 4) Tabletter som skal tygges for infeksjoner i gastrointestinalkanalen

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner	1,2 %
Smakstilsetninger og tablett-additiver	<u>98,3 %</u>
	100,0 %

Eksempel 8

Tyggegummi med antimikrobielt preparat

Lysozym	0,5 %
Glykosylert immunglobuliner	0,4 %
Tyggegummi	<u>99,1 %</u>
	100,0 %

Eksempel 9

Tyggegummibasis

Gummibasis	19,0 %
Sukkerpulver	61,4 %
Glukose	18,0 %
Glyserin	1,0 %
Smak	<u>0,6 %</u>
	100,0 %

10 Eksempel 10

Sukkerfri tyggegummibase

Gummibase	32,0 %
Sorbitolpulver	47,8 %
Sorbitol 70 %	13,0 %

20

Mannitol	4,0 %
Glyserin	2,0 %
Soyalecitin	0,2 %
Smak	<u>1,0 %</u>
	100,0 %

Eksempel 11

Preparat for infeksjoner i slimhinne­membraner (vaginagel)

Hydroksyetylcellulose	2,0 %
Lysozym	0,5 %
Glykosylerte immunglobuliner	0,4 %
Vann	<u>97,1 %</u>
	100,0 %

Eksempel 12

Brystmelkerstatning

Protein	1,5 %
Fett	3,5 %
Karbohydrater	7,5 %
Lysozym	0,5 %
Glykosylerte immunglobuliner	0,6 %
Vitaminer	q.s.
Mineraler	q.s.
Vann	<u>q.s</u>
	100,0 %

5 Eksempel 13

Supplement for dyrefrtilskudd

Lyofilisert kultur av bifido- og acidophilus-bakterier	7,2 %
Lysozym	0,8 %
Glykosylerte immunglobuliner	1,0 %
Glukose	<u>91,0 %</u>
	100,0 %

PATENTKRAV

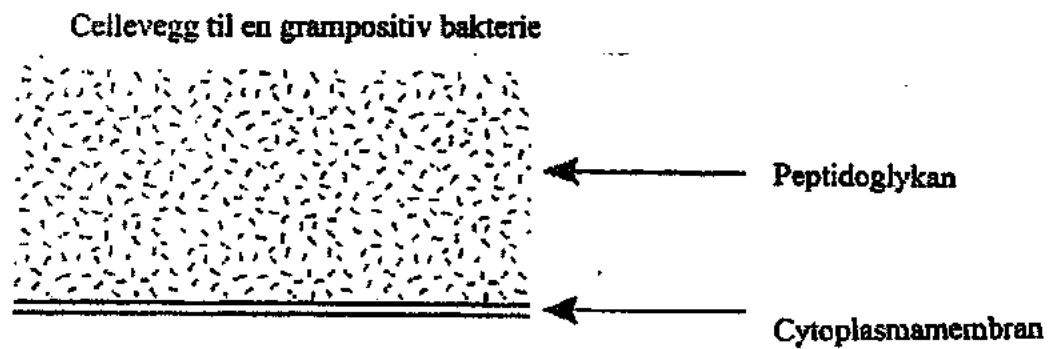
1. Antimikrobielt preparat omfattende lysozym og glykosylerte immunglobuliner rettet mot antigener tilstede på overflaten av Gram-negative bakterier, hvori nevnte glykosylerte immunglobulin er produsert ved oppløsning i en løsning omfattende disakkarid eller monosakkarid.
5
2. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, for lokal anvendelse på slimhinne­membraner og/eller hud.
3. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de gramnegative bakteriene er staver og/eller kokker eller en kombinasjon derav.
- 10 4. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene har affinitet for antigendeterminanter på celleveggen til Gram-negative bakterier.
5. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene er av monoklonal eller polyklonal opprinnelse.
- 15 6. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene er av monoklonal og/eller polyklonal opprinnelse eller en kombinasjon derav.
7. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene er av klassene IgM, IgG, IgY, IgA eller dimer-IgA.
- 20 8. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene er av IgG-klassen og/eller IgY-klassen.
9. Antimikrobielt preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav, hvori de glykosylerte immunglobulinene er intakte og/eller resistente mot proteaser slik som bakterielle proteaser og/eller pankreatiske proteaser.
- 25 10. Antimikrobielt preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvori de glykosylerte immunglobulinene er intakte og/eller resistente for proteolytiske enzymer slik som papain og/eller bromelain og/eller pepsin.
11. Antimikrobielt preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvori de glykosylerte immunglobulinene er intakte og/eller resistente for sure betingelser slik som i magesaft.
30
12. Antimikrobielt preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvori de glykosylerte immunglobulinene har mistet sin evne til komplementfiksering.
13. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunglobulinene er utledet fra en biologisk væske slik som melk, myse, blod, plama, råmelk, eggeplomme eller serum.
35

14. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immunoglobulinene er utledet fra en biologisk væske slik som melk og/eller råmelk og/eller eggeplomme og/eller en kombinasjon derav.
15. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori de glykosylerte immun-
5 globulinene er utledet fra immuniserte dyr og/eller ikke-immuniserte dyr.
16. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori lysozymet er nativt eller konjugert.
17. Antimikrobielt preparat ifølge krav 16, hvori lysozymet er konjugert til et monosakkarid.
- 10 18. Antimikrobielt preparat ifølge krav 17, hvori lysozymet er konjugert til mannose.
19. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori lysozymet er ekstrahert fra eggehvite.
20. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori det antimikrobielle preparatet er
15 valgt fra gruppen bestående av en krem, en salve, en gel, et vått stoff, en tablett som tygges, en pastill og tyggegummi.
21. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori det antimikrobielle preparatet er i form av en pastill eller tyggegummi.
22. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori nevnte lysozym utgjør i området
20 0,05-10 vekt% av preparatet.
23. Antimikrobielt preparat ifølge krav 1, hvori nevnte glykosylerte immunglobulin utgjør i området fra 0,1-10 vekt% av preparatet.
24. Fremgangsmåte for fremstillingen av det antimikrobielle preparatet ifølge
25 hvilket som helst av kravene 1-23,
karakterisert ved at fremgangsmåten omfatter trinnene
- a) oppnå immunglobuliner
 - b) glykosylere immunglobulinene
 - c) oppnå nativt eller konjugert lysozym
 - d) blande de glykosylerte immunglobulinene og lysozymet og eventuelt
30 tilsette additiver for derved å oppnå det antimikrobielle preparatet.
25. Anvendelse av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat som definert ifølge hvilket som helst av kravene 1-23.
- 35 26. Anvendelse av lysozymer og glykosylerte immunglobuliner for fremstillingen av et antimikrobielt preparat som definert ifølge hvilket som helst av kravene 1-23 for forebyggingen og/eller behandlingen av en infeksjon.

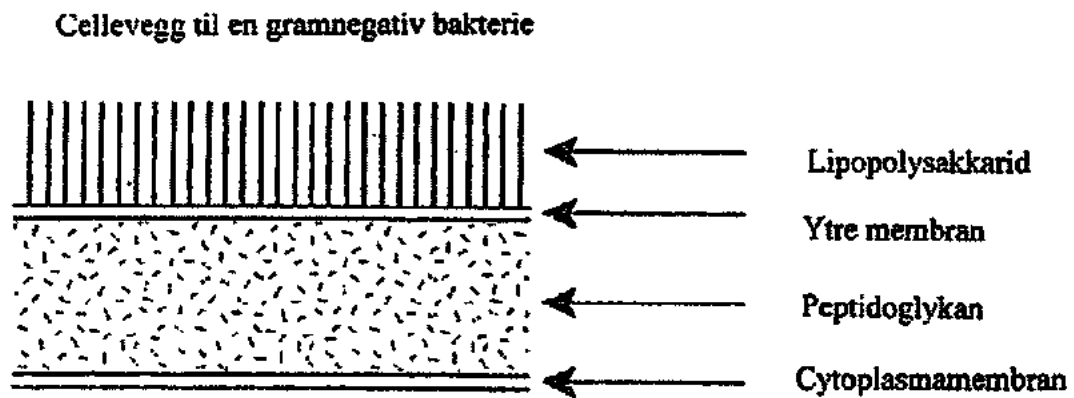
27. Preparat i følge hvilket som helst av kravene 1-23 for anvendelse som et medikament.

1/2

Figur 1



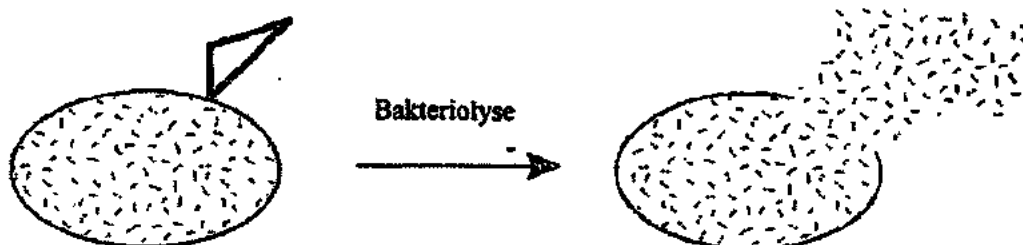
Figur 2



2/2

Figur 3

Grampositiv bakterie lyses ved anvendelse av lysozym



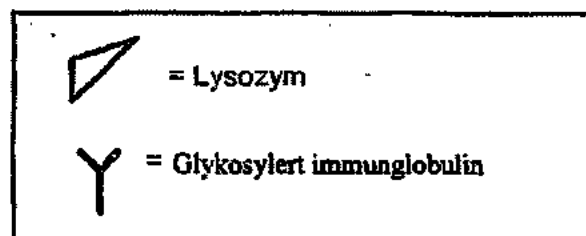
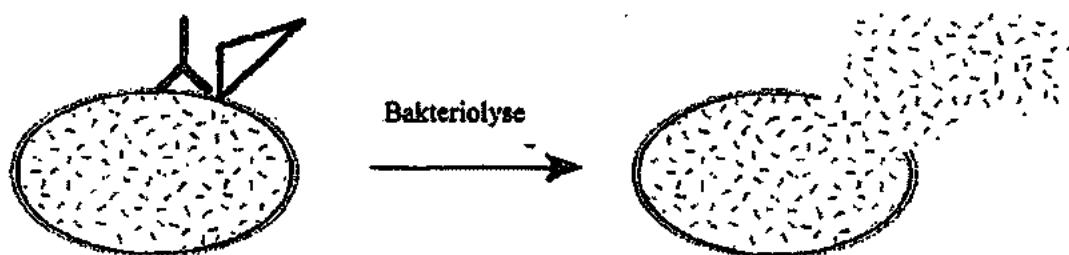
Figur 4

Gramnegativ bakterie kan ikke lyses ved anvendelse av lysozym alene



Figur 5

Gramnegativ bakterie lyses ved anvendelse av glykosylert immunglobulin og lysozym





PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 8

The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency

Türkan Patiroğlu¹ and Meda Kondolot²

¹ Department of Pediatrics, Division of Pediatric Hematology and Immunology, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

² Department of Pediatrics, Division of Social Pediatrics, Faculty of Medicine, Erciyes University, Kayseri, Turkey

Abstract

Introduction: Immunoglobulin A (IgA)-deficient patients predominantly suffer from respiratory and gastrointestinal infections since secretory IgA has important functions to protect mucosal surfaces.

Objective: To evaluate the effect of bovine colostrum, rich in IgA, on the treatment of viral upper respiratory tract (URT) infections in IgA-deficient children.

Methods: Thirty-one IgA-deficient children with viral URT infections were included in this double-blind, placebo-controlled study, and randomly oral bovine colostrum or placebo was given three times a day for 1 week. Samples of saliva IgA were collected before treatment, after the administration of the first dose, and after the last dose. Mothers of the children completed a daily questionnaire regarding the severity of the infection and any adverse effects.

Results: The bovine colostrum group had a lower infection severity score than the placebo group after 1 week (respectively 0.81 ± 0.83 , 3.00 ± 1.85 ; $P = 0.000$), but there was no difference between the salivary IgA levels of the groups.

Conclusion: This is the first study to evaluate the effect of bovine colostrum in IgA-deficient children, and no adverse effects were observed. However, further studies are needed to confirm the efficacy and safety of bovine colostrum in IgA-deficient patients.

Please cite this paper as: Patiroğlu T and Kondolot M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency. *Clin Respir J* 2013; 7: 21–26.

Key words

bovine colostrum – immunoglobulin A deficiency – salivary IgA – viral upper respiratory tract infection

Correspondence

Meda Kondolot, MD, Department of Pediatrics, Division of Social Pediatrics, Faculty of Medicine, Erciyes University, 38010 Kayseri, Turkey.

Tel: +90 437 49 37

Fax: +90 352 437 58 25

email: medakondolot@yahoo.com

Received: 15 February 2011

Revision requested: 23 June 2011

Accepted: 17 July 2011

DOI:10.1111/j.1752-699X.2011.00268.x

Authorship and contributorship

Türkan Patiroğlu designed the study and collected data. Meda Kondolot performed the study, collected and analysed data and wrote the paper.

Ethics

This study was approved by the Erciyes University School of Medicine Ethics Committee.

Conflict of interest

The authors have stated explicitly that there are no conflicts of interest in connection with this article.

Introduction

Immunoglobulin A (IgA) deficiency is the most common primary immunoglobulin deficiency that is caused by a defect of terminal lymphocyte differentiation. Although most individuals with IgA deficiency are deemed to be clinically asymptomatic, symptomatic patients may suffer from recurrent infections, allergic disorders, autoimmune disorders or malignancies. Secretory IgA serves a variety of functions, to protect the vast mucosal surfaces, such as the linings of

the respiratory, gastrointestinal and genitourinary tracts (1–6). Therefore, respiratory system infections are the most common findings in IgA-deficient patients; antibiotics are prescribed in those with bacterial infections. However, there is no specific treatment for IgA-deficient patients (1, 5).

Mothers' milk contains secretory IgA against a wide variety of microbial antigens, and these antibodies are able to neutralise toxins and viruses (7). The presence of closely homologous bioactive components in bovine colostrum has led to the use of bovine colostrum to

treat and prevent infectious diseases in humans (8, 9). Some studies have been initiated about the use of bovine colostrum, rich in IgA, for the prevention or treatment of respiratory and gastrointestinal infections (8–16). It has been showed that there is a direct relationship between salivary IgA levels and resistance to upper respiratory tract (URT) infections. Salivary IgA is important as a host defence against certain viruses that are not carried in the blood, especially those causing URT infections (17). These antibodies could help maintain the integrity of the oral surfaces by limiting microbial adherence to epithelial surfaces by neutralising enzymes, toxins and viruses. They may also prevent the penetration of antigens in the oral mucosa (18). Previous studies showed that bovine colostrum includes factors that are able to reduce chronic diarrhoea in immunodeficient subjects (9, 12, 19), reduce diarrhoea in children (8, 11, 16) and improve symptoms of URT infections in adults (17). Recently, it was reported that bovine colostrum was highly effective in the prophylactic treatment of recurrent URT infections and diarrhoea in children (10).

These results suggest that bovine colostrum might treat URT infections in children with IgA deficiency, but no study has evaluated the effect of bovine colostrum on these children. This is the first study to evaluate the local effect of bovine colostrum on the treatment of viral URT infections in IgA-deficient children.

Materials and methods

Patients

IgA-deficient children with acute respiratory symptoms were evaluated from January 2009 to February 2010 at the Erciyes University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Immunology (Kayseri, Turkey). Selective or partial IgA-deficient children who were diagnosed with viral URT infections were

included in the study after obtaining informed written consent from their parents.

Patients younger than 5 years old, who had any known chronic or serious illness, bacterial infection and malnutrition, who had taken any colostrum products, antibiotics or immunomodulators, or who had been vaccinated with seasonal or pandemic influenza were excluded.

Selective IgA deficiency was diagnosed in a male or female patient more than 4 years of age who has a serum IgA of less than 7 mg/dL (0.07 g/L) but has normal serum IgG and IgM. Patients who have serum IgA concentrations of at least two standard deviations below mean normal concentrations for their age were diagnosed as having partial IgA deficiency (20). Viral URT infection was diagnosed by the same paediatrician according to the presence of commonly accepted symptoms and/or signs for cold/flu-like illness, such as runny nose, nasal congestion, cough, fever, sore throat, sneezing, conjunctivitis, malaise, headache, myalgia, redness of the pharynx and tonsils without exudate.

Patients were included in the study again if they presented with another viral URT infection. This study was approved by the Ethics Committee for Medical, Surgical and Drug Research at Erciyes University Faculty of Medicine. Patients' characteristics are shown in Table 1.

First samples of saliva IgA were collected before treatment. Then the children were randomised by a single study nurse to receive an unmarked bovine colostrum sucking tablet that contains 14 mg of colostrum and 2.2 mg of lysozyme (Igazym®; ASSOS Ltd, Vejle, Denmark) or a placebo sucking tablet (prepared as a candy that is identical with the bovine colostrum sucking tablet) three times a day for 1 week. Simple randomisation was used (21). Second samples of saliva IgA were collected immediately after the first tablet at

Table 1. Patients' characteristics ($n = 31$)*

	Bovine colostrum group ($n = 16$)	Placebo group ($n = 15$)
Age (years), median (min–max)	8.60 (4.10–16.7)	7.20 (5.00–15.7)
Gender, n (%)		
Male	10 (62.5)	8 (53.3)
Female	6 (37.5)	7 (46.7)
Serum IgA level (mg/dl), median (min–max)	6.67 (5.33–67.00)	6.67 (6.60–49.60)
Salivary IgA level ($\mu\text{g/mL}$), median (min–max)	40.00 (0–1185.00)	55.00 (0–4439.00)
Severity score of the infection† (mean \pm SD)	5.95 \pm 1.95	6.00 \pm 1.81

* $P > 0.05$.

†Mothers evaluated the severity of infection by a visual scale from 1 to 10 points.

IgA, immunoglobulin A; SD, standard deviation.

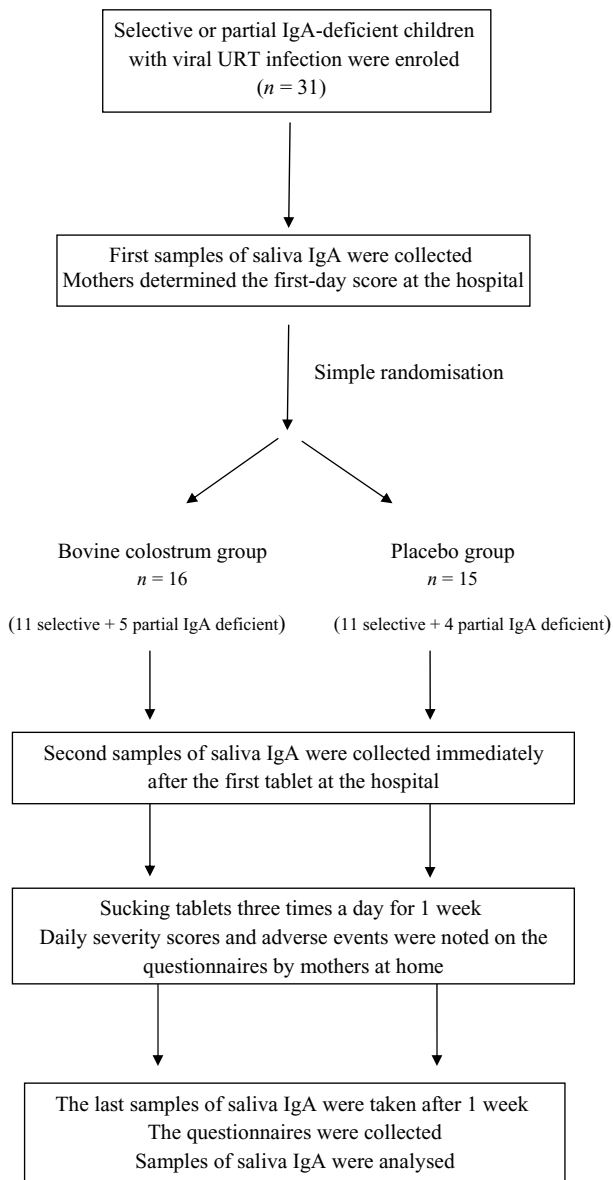


Figure 1. Follow-up scheme of the study. IgA, immunoglobulin A; URT, upper respiratory tract.

the hospital. Figure 1 shows the follow-up scheme of the study.

The mothers of the patients completed a questionnaire regarding the severity of the infection and any adverse events every day during the 1 week. In the questionnaire, we used a 10-point visual scale to grade infection severity. We explained to the mothers how to grade the severity of the infection on the first day using this scale from 1 to 10 points (mild to severe infection). Mothers determined the first-day score at the hospital in this way, and then they noted daily scores at night by themselves according to the child's progress.

After 1 week, the patients were re-evaluated to determine whether they had recovered from symptoms, and the questionnaires where the mothers noted daily scores were collected. The last samples of saliva IgA were also taken at the end of the treatment. Patients, parents and investigators were kept blinded to the randomisation until completion of the study.

Salivary IgA analysis

Unstimulated saliva samples were collected from patients at the hospital and, to avoid variation in secretory IgA content, samples were taken at the same time of day. No food or liquid intake was allowed for at least 30 min before sample collection. Each patient was asked to sit upright with his head tilted forward and to expectorate saliva for over 5 min into 10-mL tubes. The samples were centrifuged at 3000 rpm for 10 min. The supernatant was stored at -20°C . A secretory IgA enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Immundiagnostik, Bensheim, Germany) was used for quantitative determination of secretory IgA in saliva samples. Secretory IgA levels were measured as micrograms per milliliter ($\mu\text{g}/\text{mL}$). The normal range of secretory IgA in saliva in the children was 18–237 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (mean 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$) (22). Sensitivity was 13.4 ng/mL, and intra-assay and inter-assay variations of the Immundiagnostik anti-secretory IgA ELISA test were 5% and 8%, respectively.

Statistical analysis

All analyses were performed using SPSS for Windows 16.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The difference between the groups was analysed by using Mann-Whitney *U* and chi-squared tests. The Wilcoxon signed-rank test was used to analyse any changes in the groups. The Spearman's rank correlation coefficient was used to measure the strength of the association between serum IgA and salivary IgA levels. *P* values < 0.05 were considered significant.

Results

Thirty-one patients whose ages ranged between 5 and 16.5 (median 8.5) years were included in this double-blind placebo-controlled study, and 58.1% of the patients ($n = 18$) were male. Patients' characteristics are shown in Table 1. There was no difference in terms of age, gender, serum IgA levels, salivary IgA levels and severity of the infection on admission between the groups.

Table 2. Salivary IgA levels and severity score of infection after treatment

	Bovine colostrum group (n = 16)	Placebo group (n = 15)	P
Severity score of infection after treatment (mean ± SD)	0.81 ± 0.83	3.00 ± 1.85	0.000
Salivary IgA level after first tablet (µg/mL) median (min–max)	320.00 (0–2435.00)	28.50 (0–1906.00)	0.26
Salivary IgA level after 1 week (µg/mL) median (min–max)	15.65 (0–1964.00)	30.10 (0–1389.00)	0.40

IgA, immunoglobulin A; SD, standard deviation.

The mean duration between the onset of symptoms and treatment was similar in both groups (bovine colostrum group: 2.00 ± 2.25 days, placebo group: 2.80 ± 2.37 days; $P > 0.05$).

No correlation was found between the serum IgA levels and salivary IgA levels (Spearman's correlation analysis, $P = 0.066$). Twenty-two of the patients had selective IgA deficiency, and nine patients had partial IgA deficiency. According to the normal range, 37.5% ($n = 6$) of the patients in the bovine colostrum group and 46.7% ($n = 7$) of the patients in the placebo group had lower secretory IgA levels in their saliva. No significant difference was found between the groups ($P > 0.05$).

After 1 week, the mothers of children in the bovine colostrum group reported a lower severity score than the mothers in the placebo group ($P = 0.000$). Although saliva IgA levels were higher in the bovine colostrum group immediately after the first tablet, no statistically significant difference was found between the groups after both the first and the last dose (Table 2). After 1 week, 43.8% ($n = 7$) of the patients in the bovine colostrum group and 13.3% ($n = 2$) of the patients in the placebo group reported no symptoms, but the difference was not significant between the groups ($P = 0.07$). Only one patient in the placebo group was diagnosed with sinusitis after the 1-week trial period; the other patients did not need any further treatment. No adverse effects were observed in the patients. One patient was included two times and one patient was included three times in our study for different infections. Two of the infections were in the placebo group, while one of the infections was in the bovine colostrum group.

Discussion

Secretory IgA acts as a blocking and neutralising antibody, and it also inhibits potential harmful activation of pro-inflammatory B pathway in the epithelium and enhances stromal clearance of antigens that have breached the mucosal barrier (3, 23). Recurrent respiratory infections are therefore the most common illnesses associated with IgA deficiency, usually cause

frequent problems in general paediatric practice and are responsible for school absence. Local protection in the form of bovine antibodies has been shown to be an effective means of providing local protection against gastrointestinal tract diseases (10, 11, 16). In this study, we investigated the local effect of bovine colostrum on the treatment of viral URT infections in IgA-deficient children. This is the first study to examine the effect of bovine colostrum on IgA deficiency.

Patel *et al.* reported that bovine colostrum was highly effective in the prophylactic treatment of recurrent URT infections and diarrhoea by reducing not only the episodes but also the number of hospitalisations resulting from them. They used oral bovine colostrum once daily (3 g) for a period of 12 weeks and showed that episodes of URT infection and diarrhoea were reduced significantly by 91.19% and 86.60%, respectively (10). It is also probable that some of the children they included in their study had IgA deficiency, but their immune status was not clear. In this study we used oral bovine colostrum (42 mg/day) for a 1-week period to treat viral URT infections when symptoms were apparent. Although the dosage we used in this study seems to be low, the dosage of bovine colostrum needed to obtain therapeutic efficacy and the ideal duration of treatment are not yet known. In our study, the mean duration between the onset of symptoms and treatment was 2 days. After 1 week, the severity of infection was significantly lower in the bovine colostrum group, but the reporting of 'no symptoms' was not significantly different between the groups. Bovine colostrum might have been more effective if it was used at an earlier stage of the infection or as a prophylactic.

The bovine colostrum tablet we used contains 14 mg of colostrum (≥ 4 mg of gammaglobulin) and also 2.2 mg of lysozyme that is capable of destroying bacteria and viruses. Colostrum contains lysozyme (13), but we do not know the exact amount of lysozyme in the bovine colostrum products. However, this product also contains added lysozyme, and this may contribute to its protective effect against infections. Therefore, in this study, the effect of bovine colostrum may not be attributed only to immunoglobulins that it contains.

No randomised controlled trial has evaluated the role of bovine colostrum in respiratory illness in children. However, Brinkworth *et al.* conducted a double-blind placebo-controlled study in adult males. They aimed to determine whether supplementation with concentrated bovine colostrum protein had any effect on the incidence and/or duration of self-reported symptoms of URT infection in otherwise healthy young adult men. They reported that there was a significant reduction in the number of subjects reporting symptoms of URT infection during the subsequent 7 weeks in the group taking concentrated bovine colostrum, but symptom duration did not differ. Consistent with our study, they concluded that bovine colostrum supplementation had no effect on the duration of symptoms once they had developed (17).

The diagnosis of IgA deficiency depends on the measurement of IgA concentration in serum. Secretory IgA level is not determined; therefore, it is possible that the individuals diagnosed with selective IgA deficiency may still have some IgA in the mucosal systems enough to provide some protective functions (1). This may be an explanation why some IgA-deficient patients are asymptomatic. It would be better to enrol patients with IgA deficiency diagnosed by both serum and saliva levels. Although all patients included in our study had URT symptoms, only 37.5% ($n = 6$) of the patients in the bovine colostrum group and 46.7% ($n = 7$) of the patients in the placebo group had lower secretory IgA levels in their saliva. We did not detect a correlation between serum IgA levels and first saliva IgA levels; this may be because of the limited number of patients in our study.

Mero *et al.* showed that bovine colostrum supplementation significantly increased the saliva IgA levels of adult athletes during training. They administered 20 g of dynamic colostrum supplement four parts during each day of a 2-week trial period and detected a 33% increase in salivary IgA concentrations (24). In our study, although saliva IgA levels were higher in the bovine colostrum group immediately after the first tablet, no statistically significant difference was found between the groups. When we compared only selective IgA-deficient patients [placebo group ($n = 11$), bovine colostrum group ($n = 11$)] we found also no difference for salivary IgA levels after the first tablet and after 1 week ($P = 0.74$ and 0.35 , respectively). This may be related to the amount of bovine colostrum supplements that were used in these studies. Secretory IgA concentration in the colostrum supplements and duration of the treatment are also important.

IgA-deficient individuals are reported to have anti-IgA antibodies in their serum. If the anti-IgA antibodies

are of the IgE type, there may be fatal anaphylactic reactions after the transfusion of blood or blood products that contain trace amounts of IgA (25). Therefore, hypersensitivity reactions to oral bovine colostrum in these patients may be a theoretical risk. However, no study has evaluated the absorption of mucosal colostrum immunoglobulins in humans (26). It has been suggested that titres of anti-IgA antibodies do not distinguish healthy IgA-deficient blood donors from those with a history of anaphylactic transfusion reaction (27). Some reports indicate safe and effective therapy in this group of patients requiring immunoglobulin therapy, including those with anti-IgA antibodies (28, 29). In this study we did not observe any adverse reactions. Our patients had no history of any blood or blood product transfusion. One patient was included two times and one patient was included three times in our study for different infections. No adverse reactions also occurred in the patient who had two or three courses of treatment with bovine colostrum.

As a limitation of the study, viral URT infections were diagnosed according to the clinical symptoms or signs. It would be much better to confirm with a laboratory and to document viral pathogens. The evaluation method of the infection severity by mothers was also subjective. Mothers determined the first-day score at the hospital, and then they noted daily scores at night during the 1 week by themselves according to the child's progress.

In conclusion, bovine colostrum supplementation reduced the severity of viral URT infections in our patients, and no adverse effects were observed. Although saliva IgA levels were higher in the bovine colostrum group immediately after the first tablet, no statistically significant difference between the groups was found. Further studies with a larger number of patients are needed to clarify the efficacy and safety of bovine colostrum in IgA-deficient patients.

Acknowledgement

Bovine colostrum and placebo tablets were supplied by ASSOS Ltd.

References

1. Yel L. Selective IgA deficiency. *J Clin Immunol.* 2010;30:10–6.
2. Woof JM, Kerr MA. The function of immunoglobulin A in immunity. *J Pathol.* 2006;208: 270–82.
3. Brandtzaeg P. Induction of secretory immunity and memory at mucosal surfaces. *Vaccine.* 2007;25: 5467–84.

4. [Cunningham-Rundles C. Physiology of IgA and IgA deficiency. J Clin Immunol. 2001;21: 303–9.](#)
5. [Janzi M, Kull I, Sjöberg R, et al. Selective IgA deficiency in early life: association to infections and allergic diseases during childhood. Clin Immunol. 2009;133: 78–85.](#)
6. [Latiff AH, Kerr MA. The clinical significance of immunoglobulin A deficiency. Ann Clin Biochem. 2007;44: 131–9.](#)
7. [Ogra SS, Ogra PL. Immunological aspects of human colostrum and milk. J Pediatr. 1978;92: 546–9.](#)
8. [Davidson GP, Whyte PB, Daniels E, et al. Passive immunization of children with bovine colostrum containing antibodies to human rotavirus. Lancet. 1989;2: 709–12.](#)
9. [Greenberg PD, Cello JP. Treatment of severe diarrhea caused by *Cryptosporidium parvum* with oral bovine immunoglobulin concentrate in patients with AIDS. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1996;13: 348–54.](#)
10. [Patel K, Rana R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea – the Indian experience – the pride study. Indian J Pediatr. 2006;73: 585–91.](#)
11. [Sarker SA, Casswall TH, Mahalanabis D, et al. Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulins from immunized bovine colostrum. Pediatr Infect Dis J. 1998;17: 1149–54.](#)
12. [Nord J, Ma P, DiJohn D, Tzipori S, Tacket CO. Treatment with bovine hyperimmune colostrum of cryptosporidial diarrhea in AIDS patients. AIDS. 1990;4: 581–4.](#)
13. [Thapa BR. Therapeutic potentials of bovine colostrums. Indian J Pediatr. 2005;72: 849–52.](#)
14. [Aabakken L, Sagen T, Thom E, Larsen S. Bovine colostrum for acute pharyngitis? A placebo-controlled study. Norg Apot Tidsskr. 1990;22: 535–8.](#)
15. [Kelly GS. Bovine colostrums: a review of clinical uses. Altern Med Rev. 2003;8: 378–94.](#)
16. [Ashraf H, Mahalanabis D, Mitra AK, Tzipori S, Fuchs GJ. Hyperimmune bovine colostrum in the treatment of shigellosis in children: a double-blind, randomized, controlled trial. Acta Paediatr. 2001;90: 1373–8.](#)
17. [Brinkworth GD, Buckley JD. Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adults males. Eur J Nutr. 2003;42: 228–32.](#)
18. [Marcotte H, Lavoie MC. Oral microbial ecology and role of salivary immunoglobulin A. Microbiol Mol Biol Rev. 1998;62: 71–109.](#)
19. [Plettenberg A, Stoehr A, Stellbrink HJ, Albrecht H, Meigel W. A preparation from bovine colostrum in the treatment of HIV-positive patients with chronic diarrhea. Clin Invest. 1993;71: 42–5.](#)
20. [Conley ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. Clin Immunol. 1999;93: 190–7.](#)
21. [Beller EM, GebSKI V, Keech AC. Randomisation in clinical trials. Med J Aust. 2002;177: 565–7.](#)
22. [Hoffman LF, Le T. Preliminary pediatric reference range for secretory IgA in saliva using an enzyme immunoassay. Clin Chem. 2002;48\(Suppl.\): A169.](#)
23. [Tomasi TB, Plaut AG. Humoral aspects of mucosal immunity. In: Gallin JI, Fauci AS, editors. *Advances in Host Defence Mechanism*. New York, Raven Press, 1985: 31–61.](#)
24. [Mero A, Kähkönen J, Nykänen T, et al. IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. J Appl Physiol. 2002;93: 732–9.](#)
25. [Cunningham-Rundles C, Zhou Z, Mankarious S, Courter S. Long-term use of IgA-depleted intravenous immunoglobulin in immunodeficient subjects with anti-IgA antibodies. J Clin Immunol. 1993;13: 272–8.](#)
26. [Elizabeth KE. Bovine colostrum in those with immunodeficiency. Indian Pediatr. 2009;46: 817–8.](#)
27. [Sandler SG, Mallory D, Malamut D, Eckrich R. IgA anaphylactic transfusion reactions. Transfus Med Rev. 1995;9: 1–8.](#)
28. [Gustafson R, Gardulf A, Granert C, Hansen S, Hammarström L. Prophylactic therapy for selective IgA deficiency. Lancet. 1997;350: 865.](#)
29. [Sundin U, Nava S, Hammarstrom L. Induction of unresponsiveness against IgA in IgA-deficient patients on subcutaneous immunoglobulin infusion therapy. Clin Exp Immunol. 1998;112: 341–6.](#)



PEDERSEN's

LABORATORIUM

Reference 9

Clinical applications of bovine colostrum therapy: a systematic review

Mathias Rathe, Klaus Müller, Per Torp Sangild, and Steffen Husby

Bovine colostrum, the first milk that cows produce after parturition, contains high levels of growth factors and immunomodulatory components. Some healthy and diseased individuals may gain health benefits by consuming bovine colostrum as a food supplement. This review provides a systematic, critical evaluation of the current state of knowledge in this area. Fifty-one eligible studies were identified from the following databases: Medline, Embase, Global Health, the Cochrane Library, and the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature. Studies were heterogeneous with regard to populations, outcomes, and methodological quality, as judged by the Jadad assessment tool. Many studies used surrogate markers to study the effects of bovine colostrum. Studies suggesting clinical benefits of colostrum supplementation were generally of poor methodological quality, and results could not be confirmed by other investigators. Bovine colostrum may provide gastrointestinal and immunological benefits, but further studies are required before recommendations can be made for clinical application. Animal models may help researchers to better understand the mechanisms of bovine colostrum supplementation, the dosage regimens required to obtain clinical benefits, and the optimal methods for testing these effects in humans.

© 2014 International Life Sciences Institute

INTRODUCTION

Colostrum is the first milk that mammals produce after parturition, and its composition differs markedly from that of milk produced later in lactation. This fluid has evolved under selective pressure to care for highly sensitive mammalian neonates and is believed to contribute significantly to initial immunological defense in the neonatal period as well as to the growth, development, maturation, and integrity of the neonatal gastrointestinal (GI) tract. Certain effects of colostrum may be species specific, whereas other effects may be shared across species.^{1,2} Hence, the unique nutritional and biological activities of bovine colostrum that benefit neonatal calves may also benefit specific groups of humans.

Antimicrobial, immunomodulatory, and growth-stimulating factors in bovine colostrum

Bovine colostrum may have direct antimicrobial and endotoxin-neutralizing effects throughout the alimentary tract as well as other bioactivities that suppress gut inflammation and promote mucosal integrity and tissue repair under various conditions related to tissue injury. Constituents of bovine colostrum may not only have local effects but may also contribute to immunological events, resulting in systemic effects after contact with the gut mucosa. Bovine colostrum contains numerous factors attributable to the acquired and innate immune systems, including a range of peptides and proteins with direct antimicrobial effects.³

Affiliations: *M Rathe* and *S Husby* are with the Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Odense, Denmark. *K Müller* is with the Pediatric Clinic and Institute of Inflammation Research, Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. *PT Sangild* is with the Clinical and Experimental Nutrition, University of Copenhagen, Faculty of Science, Frederiksberg, Denmark.

Correspondence: *M Rathe*, Hans Christian Andersen Children's Hospital, Odense University Hospital, Sdr. Boulevard 29, Odense C DK-5000, Denmark. E-mail: mathias.rathe@rsyd.dk. Phone: +45-30296665.

Key words: bovine colostrum, dietary supplements, dietetics, gastrointestinal tract, nutrition

doi:10.1111/nure.12089

Nutrition Reviews®

In contrast to maternal immunoglobulin in humans, which is transferred across the placenta to the fetus, maternal immunoglobulin in cattle does not cross the placenta. Thus, the newborn calf is dependent on the intestinal absorption of immunoglobulin, which is present in large quantities in bovine colostrum and provides passive immunity after birth.⁴ Immunoglobulin concentrations are nearly 100-fold higher in colostrum than in mature milk and are critical for immunological defense in a calf's early days of life.⁵

Components of bovine colostrum attributable to the innate immune system include antimicrobial peptides, such as lactoferrin and lactoperoxidases, which have additive antibacterial effects.⁵ Lactoferrin is a glycoprotein with antibacterial as well as antiviral, lipopolysaccharide-binding, and growth-regulating effects. Lactoperoxidase is an antibacterial enzyme that inhibits bacterial metabolism and has been shown to be toxic to a range of gram-positive and gram-negative bacteria; it also possesses antiviral activities. Lysozyme is a lytic enzyme that plays a role in the innate immune system by attacking peptidoglycan cell constituents found primarily in gram-positive bacteria, leading to bacterial lysis.⁵

Bovine colostrum contains a range of immune-regulating and inflammatory cytokines, such as interleukins (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-17), tumor necrosis factor- α , interferon- γ , and other nonantimicrobial compounds that contribute to the control of infection and inflammation through cytokine-facilitated crosstalk, pathogen recognition, and immune cell recruitment. In addition, specific microRNA with immune-regulating potential is present in microvesicles, is stable under the degradative conditions of the GI tract, and may have the potential to reach the immune cells of gut-associated lymphoid tissues.⁶⁻⁸ Bioactive oligosaccharides may be important in protecting against pathogens and promoting the growth of beneficial microflora in the colon.⁹

Bovine colostrum has growth-promoting effects on human intestinal tissue, probably attributable to the combination of several growth factors.¹⁰ The role of luminal growth factors in the healthy adult gut has not been established, as the receptors for many trophic factors are not present lumenally. However, these luminal ligands may be able to reach target receptors on the basolateral membranes of mucosal cells in the damaged gut, and detrimental gut conditions may result in the modification of receptor distribution to include apical membranes.¹¹ Colostrum contains high amounts of the insulin-like growth factors (IGFs) IGF-1 and IGF-2. These hormones are heat and acid stable and are able to withstand dairy processing and the degradative conditions of the GI tract. They facilitate cellular growth, differentiation, and development and may have local effects or be absorbed into the circulation, mediating systemic effects. Bovine colostrum

contains vascular endothelial and basic fibroblast growth factors.¹² Platelet-derived growth factor, also present in bovine colostrum, is believed to be an important mitogen for fibroblasts and to serve in wound healing. Transforming growth factor- β , which is present in high concentrations in colostrum, has anti-inflammatory effects, and regulates proliferation, differentiation, and repair in different tissues, is essential in the induction of regulatory T cells. Transforming growth factor- α , on the other hand, is a peptide involved in maintaining epithelial function and integrity.^{5,11}

Although many of these compounds are considered labile and may be influenced by different dairy processes, they are present in standardized colostrum derivatives,^{12,13} and evidence of the recovery and preserved bioactivity of bovine immunoglobulin after GI transit has been documented.^{14,15} However, the effects of more labile components like cytokines may be questionable, and products of different origin, milking times, and formulation may fall under the general term of colostrum.

The aim of this review is to provide a complete evaluation of the current state of knowledge and evidence regarding the effects of enteral supplementation with bovine colostrum. In addition to presenting and discussing previous research, this review highlights remaining challenges and possible future research areas. Other reviews of specific aspects of bovine colostrum supplementation have been published,^{11,16-21} but this is the first systematic review providing a comprehensive overview of the field.

METHODS

Search strategy

Electronic literature searches of the Medline PubMed interface, Embase, Cochrane Library, Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL), and Global Health databases were conducted using the key words (colostrum OR colostrums) AND (bovine OR cow OR cows OR cattle) as MeSH terms and free text. Searches were limited to human trials published in English from the date of database inception through March 6, 2013. An additional search of Medline records from the previous 6 months (March 6, 2013–September 6, 2012) using identical terms without the human trial limitation was conducted to account for any delay in key word assignment. Bibliographies of the papers identified were scanned to identify additional relevant publications.

Inclusion and exclusion criteria

Following the PRISMA statement,²² titles and abstracts of identified studies were reviewed using the following

inclusion and exclusion criteria, according to the population, intervention, comparison, and outcome format. Abstracts, single case reports, and letters were not included. Because bovine colostrum may have the capacity to benefit a wide range of the population, all studies of its use as a dietary supplement (food, pill, powder, extract) in healthy and/or diseased humans were considered for inclusion. The use of a control group was not a criterion for inclusion. Studies using a single compound extracted from bovine colostrum were not included. The analysis was restricted to studies of standard or “natural” bovine colostrum preparations and excluded studies of hyperimmune bovine colostrum, which contains large amounts of specific antibodies due to prior immunization of cows with specific microorganisms. Any quantifiable change in a health- or performance-related clinical or paraclinical parameter was accepted as an eligible outcome. Selected reviews and animal and in vitro studies were used as supporting literature.

Quality assessment

The methodological quality of the included studies was evaluated using the three-item Jadad scale,²³ which has been used extensively in clinical research and has shown a high degree of inter-rater reliability.^{24,25} It is used to evaluate three domains of study quality: randomization, blinding, and withdrawals/dropouts. Scores range from 0 to 5, with higher scores indicating better quality (≥ 3 = methodologically sound). Studies that did not employ a comparative methodology, such as those evaluating the effect of an intervention without a control group or crossover design, were given a default score of 0. The 2011 impact factor (in Journal Citation Reports) of the journal in which each study was published was recorded, if available.

RESULTS

Literature search

The initial literature search identified 1,366 publications (Embase, $n = 427$; CINAHL, $n = 32$; Global Health, $n = 359$; Cochrane Library, $n = 60$; Medline, $n = 488$). Four additional papers were identified through other sources. After the removal of duplicates ($n = 581$), 789 papers remained eligible for screening. Screening identified 49 papers that reported on 51 studies of the effect of bovine colostrum supplementation that met the eligibility criteria. Figure 1 is a flowchart of the study selection process.

Trial characteristics

The 51 studies included in the analysis were conducted in Europe ($n = 24$, 47%), the United States ($n = 8$, 16%), Asia

($n = 4$, 8%), Australia or New Zealand ($n = 13$, 25%), and Africa ($n = 2$, 4%). A total of 2,326 patients (range, 3–605 patients/trial; mean, $n = 47.5$; median, $n = 29$) were collectively enrolled. Table 1 provides an overview of the included studies. Briefly, the analysis identified the following trial types: two double-blind, crossover, randomized trials (RTs) of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced GI toxicity, reported in one article²⁶; five trials examining HIV-associated diarrhea and immunosuppression, including one case series,²⁷ three open-label, uncontrolled, observational studies,^{28–30} and one open-label, uncontrolled, randomized study³¹; two placebo-controlled RTs investigating the effects of bovine colostrum supplementation on inflammatory responses and microbial translocation after surgery^{32,33}; two double-blind, placebo-controlled, crossover RTs investigating the effects of bovine colostrum supplementation on intestinal function and adaptation in short bowel syndrome (SBS)^{34,35}; one observational study of the effects of bovine colostrum supplementation in patients with type II diabetes³⁶; seven trials concerning the prevention and/or treatment of upper respiratory tract infection (URTI) or gastroenteritis^{37–42}; four trials concerning the modulation of innate or adaptive immunological responses^{43–46}; one single-blind, uncontrolled RT evaluating the effect of bovine colostrum in infants and children with nonorganic failure to thrive⁴⁷; two RTs evaluating the effects of bovine colostrum on irritable bowel syndrome⁴⁸ and juvenile idiopathic arthritis⁴⁹; a case series evaluating the effect of bovine colostrum in chronic pain syndrome⁵⁰; and 24 trials investigating athletic performance, body composition, nutrient absorption, and endocrinological or immune functions during exercise in healthy subjects.^{51–74}

Methodological quality

Jadad scale scores ranged from 0 to 5 (mean, 2.8). Sixteen trials (31%) were of poor methodological quality (score ≤ 2). Only two trials obtained maximum scores. The median journal impact factor for the included studies was 2.48 (range, 0.521–5.43). Impact factor was not associated with the assigned methodological ratings.

Ineligible studies

The literature search identified several studies that were not eligible for inclusion in this review, including two trials that used lactoferrin from bovine colostrum^{75,76}; one study investigating the use of a colostrum-containing mouth hygiene product in Sjögren’s syndrome and oral lichen planus⁷⁷; one study investigating the effect of colostrum-containing eye drops for the treatment of eye dryness⁷⁸; one study investigating the effect of topical

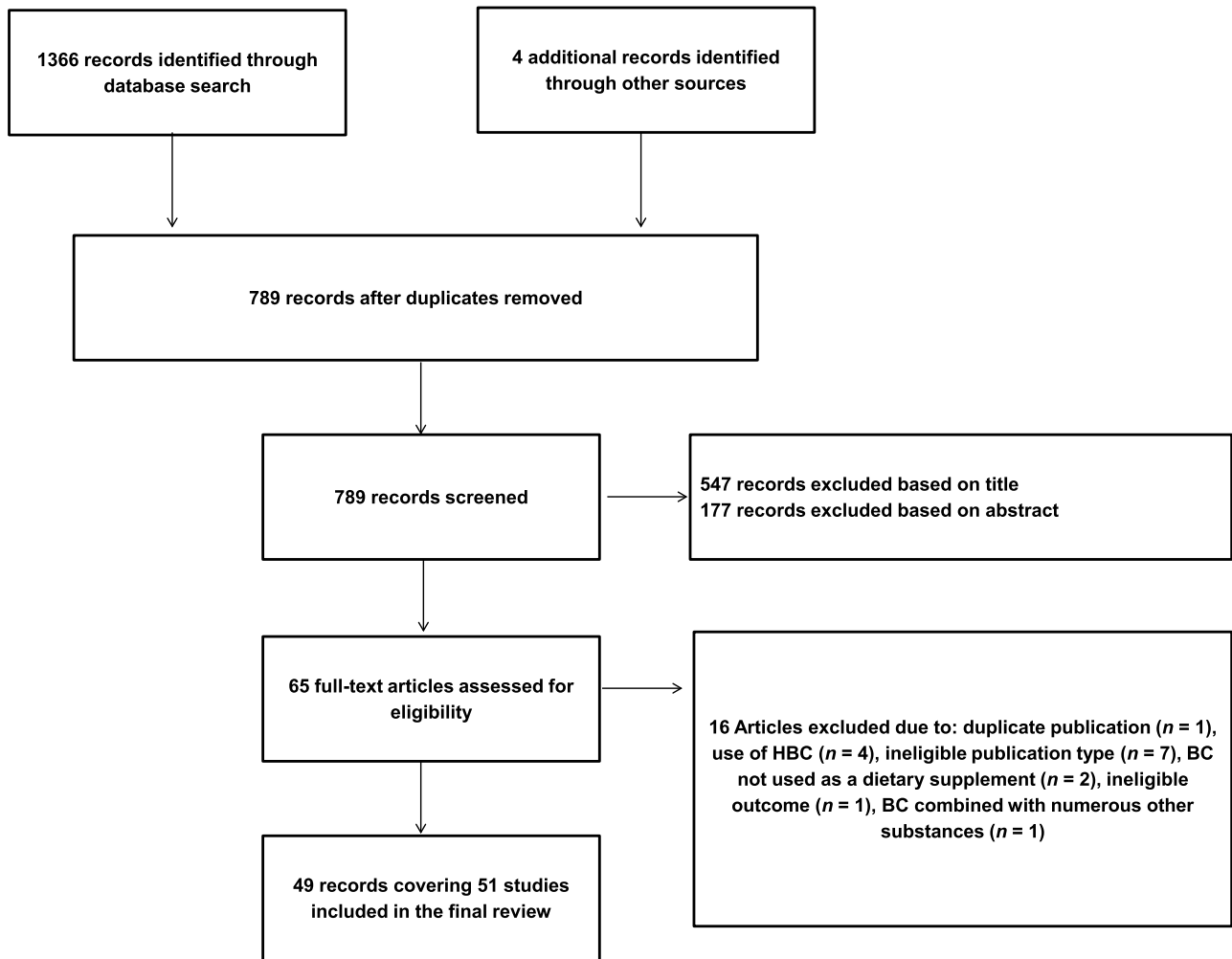


Figure 1 Flowchart of the study selection process.
Abbreviations: BC, bovine colostrum; HBC, hyperimmune bovine colostrum.

colostrum on dental plaque⁷⁹; and two studies of inflammatory bowel disease, comprising one double-blind, placebo-controlled RT of colostrum enemas⁸⁰ and one small case study investigating the use of a dietary supplement containing a range of different substances that included, among others, bovine colostrum. In this last study, however, it would be impossible to attribute an effect to bovine colostrum.⁸¹

DISCUSSION AND SUMMARY OF STUDIES

NSAID- and surgery-induced gut damage

NSAIDs are widely prescribed due to their analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic effects. Their use, however, may have severe adverse effects, such as gastric ulceration and injury to the small and large intestines. The results of

in vitro, animal, and human studies have suggested that bovine colostrum supplementation protects against the adverse effects of these drugs in the gut.^{26,82–85} Playford et al.⁸² found that bovine colostrum supplementation resulted in a dose-dependent reduction in gastric injury after indomethacin administration in a rat model and prevented villus shortening in a mouse model of indomethacin-induced small intestinal injury. Other authors found that bovine colostrum alone or in combination with glutamine reduced NSAID-induced declines in serum total protein and albumin levels as well as the NSAID-induced increase in intestinal permeability, resulting in reduced bacterial overgrowth and less bacterial translocation to the mesenteric lymph nodes, liver, spleen, and peripheral blood.^{83,86} Bovine colostrum has also effectively reduced bacterial translocation in rats with carrageenan-induced intraperitoneal inflammation.⁸⁷

Table 1 Overview of the studies included in the review.

Reference	Population	No. of subjects (M/F)	Study design	Exposure or condition	Dosage and duration	Endpoints	Jadad score	Outcomes
NSAID- and surgery-induced gut damage								
Playford et al. (2001) ²⁶	Healthy volunteers	7 (7/0)	R; DB; PC; CRO	Indometacin 50 mg t.i.d.	125 mL t.i.d. for 7 days	Intestinal permeability	4	↓Intestinal permeability
Playford et al. (2001) ²⁶	NSAID users	15 (7/8); 14 finished	R; DB; PC; CRO	NSAID use for ≥1 year	125 mL t.i.d. for 7 days	Intestinal permeability	4	No significant effect
Bolke et al. (2002) ³²	Coronary bypass patients	60 (54/6)	R; PC; level of blinding NS	Coronary bypass	42 g 2 days preoperatively	Endotoxin; ENC; CRP; IL-6	3	No significant effect
Bolke et al. (2002) ³³	Abdominal surgery patients	40 (22/18)	R; PC; level of blinding NS	Abdominal surgery	56 g 3 days preoperatively	Endotoxin; ENC; CRP; IL-6	2	↓Endotoxin; ↑ENC
HIV-associated diarrhea and immunosuppression								
Saxon & Weinstein (1987) ²⁷	2 AIDS patients, 1 other	3 (3/0)	Case series	<i>Cryptosporidium</i>	1, 3, or 5 L for 5–7 days	Diarrhea	0	No significant effect
Rump et al. (1992) ²⁸	27 adult HIV patients, 2 pediatric HIV patients, 8 others	37 (31/6)	OBS; UC	Diarrhea (>4 stools/day) for >2 weeks	10 g daily for 10 days	Stool frequency; body weight	0	↓Stool frequency; body weight stable
Plettnerberg et al. (1993) ²⁹	HIV-positive adults	25 (25/0)	OBS; UC	Diarrhea (≥3 stools/day) for ≥1 month	10 g daily for 10 days	Stool frequency	0	↓Stool frequency
Flóren et al. (2006) ³⁰	HIV-positive adults	30 (15/15)	OBS; UC	Diarrhea (≥4 stools/day) for ≥5 days	16 g b.i.d. for 4 weeks	Stool frequency; self-reported fatigue; CD4 ⁺ count; body weight	0	↓Stool frequency; ↓ fatigue; ↑ CD4 ⁺ count; ↓ body weight
Kaducu et al. (2011) ³¹	HIV-positive adults not receiving ARV	87 (27/60)	R; open	Diarrhea (≥4 stools/day) for ≥7 days	16 g b.i.d. for 4 weeks	Stool frequency; self-reported fatigue; CD4 ⁺ count; body weight	3	↓Stool frequency; ↓ fatigue; ↑ CD4 ⁺ count; ↑ body weight
Sports nutrition and exercise								
Antonio et al. (2001) ⁵¹	Recreational athletes	22 (14/8); 21 finished	DB; PC	Maintain habitual level of exercise	20 g daily for 8 weeks	1-RM; maximum repetitions; TTE; LBM	2	↑LBM
Coombes et al. (2002) ⁵⁴	Competitive cyclists	42 (42/0); 28 finished	R; DB; PC	Habitual level of exercise	20 or 60 g daily for 8 weeks	VO _{2max} ; test; time trial; IGF-1; body composition	3	↑Time trial results
Buckley et al. (2002) ⁵⁶	Recreational athletes	30 (30/0)	R; DB; PC	Three 45-min runs/week	60 g for 8 weeks	Peak running speed in 2 consecutive runs; IGF-1	3	↑Peak running speed in 2 nd run
Hofman et al. (2002) ⁷⁴	Elite field hockey players	35 (18/17); 28 finished	R; DB; PC	Habitual level of exercise	60 g for 8 weeks	Sprint test; suicide test; shuttle run; vertical jump; anthropometrics	3	↑Sprint test performance
Brinkworth et al. (2002) ⁵⁹	Elite rowers	13 (0/13)	R; DB; PC	Rowing and strength-plyometric training	60 g for 9 weeks	Mechanical work in 2 consecutive rows; body composition; blood buffering	4	↑Blood buffering capacity
Kuipers et al. (2002) ⁷³	Endurance athletes	9 (9/0)	OBS; UC	Tested before and after	60 g for 4 weeks	IGF-1; IGF-BP3; urine drug test	0	No significant effect
Fry et al. (2003) ⁶²	Recreational athletes	19 (13/6)	R; DB; PC	Heavy-resistance exercise 4 days/week	60 g for 12 weeks (4 groups)	1-RM; fiber type percentage; fiber type area; myosin heavy chain; body composition	3	No significant effect
Buckley et al. (2003) ⁵⁷	Recreational athletes	51 (51/0)	R; DB; PC	Resistance training 3x/week, nonresistance exercises	60 g daily for 8 weeks	Vertical jump; cycling power; alactic work capacity; 1-RM; IGF-1	4	↑Vertical jump; ↑ cycling power
Brinkworth & Buckley (2003) ⁶⁰	Healthy males	12 (12/0)	R; DB; PC	OGTT; OATT	60 g for 8 weeks	OGTT; OATT	4	No significant effect
Brinkworth & Buckley (2004) ⁶¹	Elite rowers	13 (0/13) ^a	R; DB; PC	Rowing and strength-plyometric training	60 g for 9 weeks	Plasma buffering capacity	4	No significant effect

Table 1 Continued

Reference	Population	No. of subjects (M/F)	Study design	Exposure or condition	Dosage and duration	Endpoints	Jadad score	Outcomes
Brinkworth et al. (2004) ⁵⁸	Recreational athletes	34 (34/0)	R; DB; PC	4 days/week, resistance training of elbow flexors in nondominant arm	60 g for 8 weeks	Limb circumference; limb CSA; maximum voluntary isometric strength; 1-RM	4	↑Limb circumference; ↑limb CSA
Mero et al. (2005) ⁶³	Recreational athletes	12 (12/0)	R; DB; PC; CRO	Heavy strength training session	20 g for 2 weeks	IGF-1; strength performance; S-amino acids; protein balance; muscle biopsy	4	↑S-essential amino acids; ↑protein synthesis and breakdown
Shing et al. (2006) ⁵³	Highly trained cyclists	29 (29/0)	R; DB; PC	Habitual level of exercise and 5 days of HIT	10 g for 8 weeks and 1 day	40-km time trial; VO _{2max} test; TTE	3	Improved 40-km time trial after HIT; ↑ventilatory threshold
Kerksick et al. (2007) ⁶⁶	Recreational athletes	49 (36/13)	R; DB; PC	Total-body resistance training	60 g for 12 weeks (4 groups)	FFM; 1-RM and 80% of 1-RM; 30-sec sprint tests	4	↑FFM
Immune functions in sport and exercise								
Mero et al. (1997) ⁶⁴	Recreational athletes	9 (9/0)	R; DB; PC; CRO	8 days strength and speed training; 13 days washout	125 or 25 mL for 8 days	IGF-1; IgA; IgG; countermovement jump; hormones; amino acids	3	↑IGF-1 for 125 mL
Mero et al. (2002) ⁶⁵	Recreational athletes	30 (16/14)	R; DB; PC	Habitual level of exercise	20 g for 2 weeks	IGF-1; IgA; IgG	4	↑IGF-1; ↑secretory IgA
Crooks et al. (2006) ⁶⁹	Recreational distance runners	39 (22/17); 35 analyzed	R; DB; PC	Habitual level of exercise	26 g (10 g colostrum) for 12 weeks	Salivary IgA; self-reported URTS	4	↑Salivary IgA
Shing et al. (2007) ⁵²	Elite cyclists	29 (29/0)	R; DB; PC	Habitual level of exercise and 5 days of HIT	10 g for 8 weeks and 1 day	NK cell toxicity; salivary IgA; cytokines; IgG; CRP; lymphocyte and neutrophil surface markers; URTS	4	↑IgG2; ↑sTNF-1; ↑cytotoxic T cells
Buckley et al. (2009) ⁵⁵	Recreational athletes	30 (30/0)	R; DB; PC	Running at lactate threshold 3 days/week	60 g for 8 weeks	Intestinal permeability; body mass; peak oxygen uptake; TTE; heart rate	3	↑Intestinal permeability
Davison & Diment (2010) ⁶⁸	Recreational athletes	20 (20/0)	R; DB; PC	2 h of exercise at 64% VO _{2max}	20 g for 28 days	In vitro neutrophil degranulation; salivary IgA; lysozyme; blood lactate; blood glucose; P-cortisol	3	↑Speed of neutrophil degranulation; ↑lysozyme concentration and secretion
Crooks et al. (2010) ⁷⁰	Elite swimmers, nonexercising controls	25 (12/13); 28 (9/10)	R; DB; PC	12 weeks swim training	50 g for 10 weeks corresponding to 20 g of colostrum	Saliva and blood IgA; IgM; IgG; URTS	4	No significant effect
Marchbank et al. (2011) ⁶⁷	Recreational athletes	12 (12/0)	DB; PC; CRO	20-min run at 80% VO _{2max}	20 g for 14 days	Gut hormones; intestinal permeability	2	↓Intestinal permeability; ↓GLP-1
Carol et al. (2011) ⁷¹	Well-trained athletes	10 (10/0); 9 analyzed	R; DB; PC; CRO	Glycogen depletion trial; endurance trial	25 g for 10 days	Plasma glucose; lactate; serum cortisol; cell counts; Ig; CRP and cytokines	4	No significant effect
Appukutty et al. (2011) ⁷²	Adolescent athletes	40 (40/0)	R; DB; PC	Habitual level of exercise	20 g daily for 6 weeks	In vitro IFN- γ	4	↓In vitro IFN- γ
Infection and immune responses								
McClead et al. (1988) ³⁷	Males >16 years with <i>V. cholera</i> diarrhea	45 (45/0)	R; PC	BC, HBC, or water	2 g twice	Stool volume; stool IgG and IgA; toxin-neutralizing activity	1	No effect on stool volume; ↑stool IgG; ↑stool IgA
McClead et al. (1988) ³⁷	Males >16 years with <i>V. cholera</i> diarrhea	20 (20/0)	R; PC	BC, HBC, or water	2 g × 8	Stool volume; stool IgG and IgA; toxin-neutralizing activity	1	No effect on stool volume; ↑stool IgG; ↑stool IgA
Huppertz et al. (1999) ⁴²	Children with diarrheagenic <i>E. coli</i>	27 (13/14)	R; DB; PC	Infection with diarrheagenic <i>E. coli</i>	21 g for 14 days	Stool frequency; elimination of strains expressing virulence factors	4	↓Stool frequency
He et al. (2001) ⁴⁴	Healthy adult volunteers	18 (9/9)	R; PC; level of blinding NS	Oral vaccine against <i>S. typhi</i> Ty21a	100 mL for 7 days	Antibody-secreting cells; CR6 IgG receptors	2	No significant effect
Brinkworth & Buckley (2003) ³⁸	Healthy volunteers	174 (174/0)	R; DB; PC ^c	Participants in earlier trials	60 g for 8 weeks	Self-reported URTS	4	↓Self-reported URTS
Patel & Rana (2006) ³⁹	Patients aged 1–8 years	605 (341/210); 551 finished	Open; UC	Recurrent URTI or diarrhea	3 g for 12 weeks	Self-reported URTS; diarrhea; hospitalization	0	↓Self-reported URTS; ↓diarrhea; ↓hospitalization

Lindbaek et al. (2006) ⁴⁰	Male soldiers	NS	R; DB; PC	Nonstreptococcal sore throat	NS	Illness duration	2	No significant effect
Wolvers et al. (2006) ⁴⁵	Healthy adult volunteers	138 (42/89); 131 finished	R; DB; PC	Tetanus toxoid vaccine; typhoid vaccine	1.2 g daily	DTH: leukocyte subsets; phagocytosis; oxidative burst; lymphocyte proliferation	3	No significant effect
Patrioglu & Kondolot (2013) ⁴¹	Children with IgA deficiency	31 (18/13)	R; DB; PC	Clinically established URTI	14 mg i.i.d. for 1 week	Self-reported severity score; URTS duration; salivary IgA	5	↓Self-reported severity score
Mikic et al. (2012) ⁴³	Healthy adult volunteers	20 (6/14)	R; no placebo		480 mg b.i.d. for 30 days	Salivary IgA	3	↓Salivary IgA
Jensen et al. (2012) ⁴⁶	Healthy adult volunteers	12 (6/6)	R; DB; PC; CRO		150 mg once	Phagocytic activity; leukocyte counts and subsets; T and NK cell counts	4	↑Phagocytic activity, ↓NK cells
Short bowel syndrome								
Lund et al. (2012) ³⁴	Adult patients with SBS	12 (7/5); 8 analyzed	R; DB; PC; CRO	SBS in clinically stable phase	500 mL daily	Grip strength; lung function; body composition; intestinal function	3	No significant effect
Aunsholt et al. (2014) ³⁵	Children with SBS	9 (5/4)	R; DB; PC; CRO	SBS in clinically stable phase	20% enteral intake for 4 weeks	Intestinal energy absorption; wet weight; growth; IGF-1; IGF-BP3	5	No significant effect
Growth and metabolic disorders								
Kim et al. (2009) ³⁶	Adults with type 2 diabetes	18 (9/9)	OBS; UC	Type 2 diabetes	10 g daily	Postprandial blood glucose; triglycerides; cholesterol; ketone bodies	0	↓Postprandial blood glucose; ↓triglycerides; ↓cholesterol; ↓ketone bodies
Panahi et al. (2010) ⁴⁷	Children with failure to thrive	120 (71/49)	R; SB; UC	Nonorganic failure to thrive	40 mg/kg/day	Gomez and Waterlow indices	2	↑Gomez index of growth insufficiency
Juvenile idiopathic arthritis								
Malin et al. (1997) ⁴⁹	Children with JIA	30 (13/17)	R; C; DB	JCA	10 g	TNF- α ; ISC; sACS fecal enzymes; TNF- α and α -1-antitrypsin	4	↑Fecal urease
Chronic pain syndrome and irritable bowel syndrome								
Ragab et al. (2007) ⁴⁸	Adults with IBS	110 (85/25) ^c	R; PC; DB	Adults with IBS	10 mL daily for 2 weeks, followed by 20 mL daily for 10 weeks	IBS symptoms	4	No effect at end of treatment
Waaga-Gasser et al. (2009) ⁵⁰	Adults with CPS	4 (2/2)	Case series	CPS with good response to BC therapy	20 g-1 g daily	Flow cytometry; cytokine analysis; IGF-1; apoptosis	0	Apoptotic effect on monocytes

Abbreviations and symbols: ↓, decrease; ↑, increase; 1-RM, one-repetition maximum; ARV, anti-retroviral therapy; BC, bovine colostrum; C, controlled; CPS, chronic pain syndrome; CR, complement receptor; CRO, crossover; CRP, C-reactive protein; CSA, cross-sectional area; DB, double-blind; DTH, delayed-type hypersensitivity; ENC, endotoxin-neutralizing capacity; F, female; FFM, fat-free mass; GLP-1, glucagon-like peptide 1; HBC, hyper-immune bovine colostrum; HIT, high-intensity training; IBS, irritable bowel syndrome; IFN- γ , interferon gamma; Ig, immunoglobulin; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IGF-BP3, insulin-like growth factor binding protein 3; IGF-1, insulin-like growth factor 1; IL-6, interleukin-6; ISC, immunoglobulin-secreting cells; JIA, juvenile idiopathic arthritis; JCA, juvenile chronic arthritis; LBM, lean body mass; M, male; NK, natural killer; NS, not stated; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; OATT, oral L-alanine tolerance test; OBS, observational; OGTT, oral D-glucose tolerance test; PC, placebo-controlled; R, randomized; sACS, specific antibody-secreting cells; SB, single-blind; SBS, short bowel syndrome; sTNF-1, soluble tumor necrosis factor 1; TNF- α , tumor necrosis factor α ; TTE, time to exhaustion; UC, uncontrolled; URTI, upper respiratory tract infection; URTS, upper respiratory tract symptoms; VO_{2max}, maximal oxygen uptake.

^a Data collected in previous study.³⁹

^b Pooled retrospective data from earlier trials.

^c Contradiction between text and table.

Although the mechanisms of such beneficial effects of bovine colostrum remain undetermined, the presence of growth factors is thought to contribute to the maintenance of equilibrium of mucosal mass and integrity in the GI tract.¹¹ This proposal is supported by *in vitro* evidence that bovine colostrum increases proliferation and migration of human colonic carcinoma cells and rat intestinal cells, suggesting that it has the ability to stimulate growth and repair in the GI tract.⁸² Furthermore, the C-terminal half of the colostrum protein lactoferrin has the ability to sequester unbound NSAIDs in the GI tract and may thus protect against NSAID-induced gastropathy.⁸⁵ A mouse model of C-lobe and NSAID coadministration showed significant reduction of gastric bleeding and inflammation.⁸⁴

Despite the promising results in animal models, few human trials on this topic have been undertaken. Playford et al.²⁶ conducted two crossover RTs evaluating the effects of bovine colostrum on NSAID-induced intestinal damage. In the first study, 7 healthy male volunteers received colostrum (125 mL, 3 times per day for 7 days) or an isoproteinaceous milk whey protein solution. Following microfiltration (0.2 µm pore), the colostrum (Bioenergi; Viable Bioproducts, Turku, Finland) was free of fat and lactose and reduced in major proteins such as casein and lactalbumin, with the remaining protein being relatively rich in immunoglobulin and growth factors. Subjects also received indomethacin (50 mg, 3 times per day) for the last 5 days. Intestinal permeability was assessed at baseline and after 7 days. Bovine colostrum supplementation significantly reduced the NSAID-induced increase in intestinal permeability. In the second study, 15 patients who had taken nonselective NSAIDs for at least 1 year received 125 mL of the same colostrum preparation or a milk whey protein solution 3 times per day for 7 days, with a 2-week washout period between study arms. Bovine colostrum supplementation had no significant direct effect on gut permeability, but baseline gut permeability in patients taking NSAIDs was similar to or lower than that in control subjects not receiving NSAIDs.²⁶ These studies provided evidence that bovine colostrum or a derivative thereof may protect the GI tract from NSAID-induced injury. However, further clinical studies of sufficient power evaluating outcomes in patients who have taken NSAIDs for longer periods of time are warranted.

Two placebo-controlled RTs investigating the effects of bovine colostrum supplementation on inflammatory responses and microbial translocation after surgery were included in this review.^{32,33} Both studies used Lactobin (Biotest Pharma, Dreieich, Germany), a spray-dried immunoglobulin-enriched powder.⁸⁸ The placebo product was an identical mix of formula and raspberry flavor without the colostrum preparation. The first

study³³ included 40 patients undergoing intra-abdominal surgery who received the immunoglobulin-enriched colostrum preparation (56 g) or placebo for 3 days preoperatively. Endpoints included serial evaluation of endotoxin levels during the first 7 days postsurgery. Compared with patients receiving placebo, those receiving the colostrum preparation had significantly lower endotoxin levels, indicating that the loss of endotoxin-neutralizing capacity was reduced.³³ In a similar study,³² 60 patients undergoing coronary bypass surgery were randomized to receive the colostrum preparation (42 g for 2 days) or placebo. Colostrum supplementation did not reduce the amount of endotoxin in the bloodstream or shorten the duration of postoperative endotoxemia.³² Notable differences in the designs of these studies, other than the type of surgery, were the colostrum dose and the duration of supplementation. Neither study found any effect of colostrum supplementation on the clinical course of patients.

Available evidence suggests that bovine colostrum supplementation may reduce microbial translocation across the gut mucosa in patients undergoing abdominal surgery. Such an effect may be attributable to direct antimicrobial and endotoxin-neutralizing effects as well as to the suppression of gut inflammation and the promotion of mucosal integrity and tissue repair.

HIV-associated diarrhea and immunosuppression

Diarrhea is a common complication of HIV infection, with a multifactorial etiology that may include common pathogens, opportunistic agents, or noninfectious factors. HIV infection may lead to the loss of gut-mucosal CD4⁺ cells, thereby compromising the epithelial barrier function of the gut mucosa and enabling microbial translocation, resulting in GI and systemic immune activation. Thus, HIV-associated diarrhea may not only result in discomfort and malnutrition but may also affect the immunological and inflammatory status of patients.^{16,89}

This review includes five studies of the role of bovine colostrum in HIV-associated diarrhea.²⁷⁻³¹ Although the studies are generally of poor methodological quality (Table 1), they collectively suggest a positive effect of bovine colostrum supplementation. In an open, uncontrolled, observational study, Rump et al.²⁸ administered 10 g of bovine colostrum concentrated for immunoglobulin to 27 adults and 2 children with HIV infection. The colostrum product was a casein-precipitated, fat-free, spray-dried powder.⁸⁸ This treatment led to transient or long-lasting normalization of stool frequency in the majority of patients. Plettenberg et al.²⁹ performed an open, uncontrolled study in 25 HIV-infected patients with chronic diarrhea with no demonstrable pathogen ($n = 18$) or cryptosporidiosis ($n = 7$). Ten days

of supplementation with 10 g of bovine colostrum (Lactobin)⁸⁸ led to complete remission in 40% (10/25) of patients.

In an open-label observational study, Florén et al.³⁰ investigated the effect of a porridge containing 32% bovine colostrum powder (ColoPlus; ColoPlus AB, Malmö, Sweden). Consumption of this preparation reduced HIV-associated diarrhea, with a significant decrease in the daily number of bowel evacuations. Fatigue decreased by 81% during the study period. Furthermore, patients showed concomitant increases in hemoglobin and albumin concentrations, CD4⁺ counts, and body weight. These findings were confirmed in a 2011 open-label RT involving 87 adult patients with HIV who were not receiving antiretroviral therapy. The patients were randomized to colostrum supplementation for 28 days (porridge containing 32% bovine colostrum powder, ColoPlus) or standard care. Patients receiving supplementation showed a significant reduction in diarrhea, with a decrease in daily stool frequency from 7.3 to 1.3, and an 85% decrease in self-reported fatigue, which was significantly greater than that reported by controls. CD4⁺ counts increased by 14% and body weight increased by 11% in colostrum-treated patients.³¹ Because these studies used porridges containing 32% bovine colostrum and no placebo, improved nutritional status may have contributed significantly to the observed effects.^{30,31} Current evidence, however, suggests that bovine colostrum can effectively ameliorate HIV-associated diarrhea, possibly due to direct antimicrobial and endotoxin-neutralizing effects and the suppression of gut inflammation as well as to the promotion of mucosal integrity and tissue repair. These findings must be confirmed in future placebo-controlled RTs.

Sports nutrition and exercise

The effect of bovine colostrum supplementation on athletic performance has received considerable attention, primarily based on the hypothesis that bovine colostrum may improve nutrient absorption and body composition. The high levels of growth factors known to stimulate protein synthesis, in addition to early findings that bovine colostrum supplementation increased IGF-1 concentrations in male sprinters,⁶⁴ have prompted interest in the possible effects of bovine colostrum on body composition, muscle strength, and endurance in active individuals.

This review includes studies conducted with competitive-level^{53,54,59,74} and recreational^{51,57,58,62,63,66} athletes. Several studies found that bovine colostrum had positive effects on various aspects of athletic performance,^{53,54,56,57,74} whereas others were not able to confirm these findings.^{51,58,59,61–64,66,73} The majority of the studies

used the same standardized, low-heat, low-fat, low-lactose, concentrated bovine colostrum powder (Intact; Numico Research Australia Pty Ltd, Adelaide, Australia) and a whey-protein-based control supplement.^{53,54,56–62,73,74} Mero et al.⁶³ used a freeze-dried colostrum product (Dynamic colostrum; Hi-Col, Oulu, Finland) and a maltodextrin placebo, while Antonio et al.⁵¹ used powdered whole colostrum (Symbiotics, Sedona, AZ, USA) and a whey protein concentrate placebo. Kerssick et al.⁶⁶ used a colostrum powder not further specified and an isocaloric and isonitrogenous blend of whey and casein placebo in addition to creatine.

In a placebo-controlled RT conducted in 29 male elite cyclists, Shing et al.⁵³ found that supplementation with 10 g of colostrum daily improved cycling performance after 5 days of high-intensity training while reducing the decrease in the ventilatory threshold. Similarly, a double-blind placebo-controlled trial in 35 elite field hockey players randomized to receive 60 g of bovine colostrum daily or whey protein concentrate for 8 weeks showed that colostrum improved sprint performance and significantly reduced sprint times compared with the whey protein group.⁷⁴ Buckley et al.⁵⁷ found that supplementation with 60 g of bovine colostrum daily had significant beneficial effects on peak cycling and vertical jumping powers after 8 weeks, but not after 4 weeks, suggesting that the duration of supplementation may be important.

The findings of animal studies have suggested that the effect of bovine colostrum on athletic performance is related to better recovery after exercise.⁹⁰ In humans, Buckley et al.⁵⁶ tested peak speed in two consecutive runs separated by a 20-min recovery period. Colostrum supplementation (60 g daily) for 8 weeks did not improve performance in the first run but significantly increased peak speeds in the second run. These findings were supported in a study of 28 male competitive cyclists.⁵⁴ Eight weeks of bovine colostrum supplementation (20 g or 60 g) significantly improved the amount of work completed in a second bout of exercise after 2 hours of cycling at 65% maximal oxygen uptake compared with placebo, but no significant difference between doses was detected. These results suggest an improved ability to recover after exercise, independent of colostrum dosage.⁵⁴

Some studies have found that colostrum affects body composition,^{51,58,66} whereas others have not.^{54,59,62,74} The IGF-1 in bovine colostrum is structurally identical to that in humans,⁹¹ and an increase in the serum IGF-1 level induced by bovine colostrum supplementation may have positive effects on protein synthesis and body composition. Some authors have found that bovine colostrum supplementation increases serum IGF-1 levels,^{64,65} whereas others have been unable to confirm these findings.^{35,54,56,57,73} Similarly, the effect on nutrient absorption

capacity demonstrated by some authors⁶³ has not been confirmed by others.^{60,64} No impact of bovine colostrum supplementation has been found on plasma cortisol, growth hormone, or testosterone level.^{64,68,71}

In a randomized controlled trial,⁶⁶ 49 healthy subjects received supplements of 60 g of colostrum, casein/whey, creatine, or combinations thereof. The two combinations of whey/casein protein plus creatine and colostrum plus creatine both led to greater increases in fat-free mass. This result, however, may have been due to the addition of creatine. Thus, no conclusion regarding the effect of colostrum can be drawn from this study.⁶⁶ A double-blind, placebo-controlled trial in 22 recreational athletes supplemented with 20 g of colostrum for 8 weeks documented significantly increased lean body mass as measured by dual-energy X-ray absorptiometry, leading the authors to suggest that colostrum supplementation had an anabolic effect.⁵¹ This proposal was supported by the findings that supplementation with 60 g daily for 8 weeks during resistance training increased limb circumference and cross-sectional area compared with placebo⁵⁸ and that 2 weeks of supplementation with 20 g of colostrum increased serum levels of essential amino acids.⁶³ In a study of 12 healthy adult males, however, 8 weeks of colostrum supplementation had no effect on intestinal nutrient absorption.⁶⁰ Thus, while evidence supports continuous research on the effects of bovine colostrum on sports performance, body composition, and nutrient absorption, these data are not unequivocal. Studies in this area have generally been of acceptable methodological quality but are often limited by a small number of participants. Moreover, studies have used heterogeneous endpoints, producing contradictory results, many of which remain unconfirmed.

Immune function in sport and exercise

Strenuous exercise may cause immunosuppression that affects the innate and adaptive immune systems, increasing athletes' susceptibility to infection, particularly URTI. While prolonged intense exercise may increase the risk of infection, moderate exercise, on the other hand, may improve the ability to resist URTI, illustrating the complexities of these mechanisms.⁹² Although the relationship between exercise and URTI is poorly understood and may depend on several individual determinants, the identification of several immune-activating and antimicrobial factors in colostrum has led to the hypothesis that colostrum intake may support or stimulate immune functions in athletes.¹⁹

Several studies have investigated the potential of bovine colostrum supplementation to prevent postexercise immune suppression.^{38,52,55,64,65,67-72} Mucosal defenses and levels of secretory immunoglobulin (Ig) A (IgA) have

received particular attention, although numerous other immune variables have been investigated.

In a double-blind RT, Shing et al.⁵² found that, compared with a whey-protein-based control supplement, 10 g of colostrum (Intact) per day prevented postexercise reduction in IgG2 levels and cytotoxic/suppressor CD3⁺CD8⁺ T cells in 29 male cyclists. These effects were demonstrated after a period of prolonged stress-inducing exercise. In contrast, Carol et al.⁷¹ compared 25 g of skimmed freeze-dried colostrum and a skimmed milk placebo and found no effect of colostrum on measured immune variables after short-term intense exercise in 10 healthy male athletes.

Secretory IgA is known to serve as the first line of defense in protecting mucosal surfaces from enteric toxins and pathogenic microorganisms, thereby playing a key role in the protection of the respiratory, GI, and genitourinary tracts.⁹³

In a study of 20 healthy subjects, Davison and Diment⁶⁸ found increased stimulated neutrophil degranulation speed in vitro 1 hour after exercise and reduced exercise-induced alterations in lysozyme concentration and secretion in subjects who received a bovine colostrum powder supplement (Neovite, London, UK) versus an isocaloric isomacronutrient mix of milk protein concentrate and skimmed milk powder. In agreement with the findings of other studies, these authors found no effect on IgA concentration.^{64,70} Other authors, however, have documented significantly increased salivary IgA levels after bovine colostrum supplementation.^{65,69} Mero et al.⁶⁵ reported a 33% increase in salivary IgA levels in healthy athletes after 2 weeks of daily supplementation with 20 g of freeze-dried colostrum (Dynamic colostrum) versus a maltodextrin placebo. This finding was supported by the study of Crooks et al.,⁶⁹ who found that 12 weeks of bovine colostrum supplementation (Immunolac; NZMP Ltd, Auckland, New Zealand) significantly increased salivary IgA levels compared with a skimmed milk placebo in 39 long-distance runners. In a subsequent study of 25 elite swimmers and 28 students randomly assigned to receive bovine colostrum or placebo, however, Crooks et al.⁷⁰ found that a low-protein colostrum powder had no effect on salivary immunoglobulin levels compared with an isocaloric placebo of skimmed milk powder and milk protein concentrate.

Another aspect of comprised immunity in athletes is the exercise-induced increase in gut permeability. In a placebo-controlled crossover RT in 12 healthy male subjects, bovine colostrum powder reduced the exercise-induced increase in intestinal permeability compared with an isoenergetic isomacronutrient mix of milk protein concentrate and skimmed milk powder. In vitro investigations suggested that this effect was due to reduced temperature-induced apoptosis in HT29 cells

and enhanced induction of heat-shock protein.⁶⁷ Of further interest, bovine colostrum was shown to significantly reduce heat-induced gut hyperpermeability in a rat model. In rats whose core body temperature was raised, significantly less 51Cr-EDTA transferred into the bloodstream of colostrum-fed rats compared with rats fed a control diet.⁹⁴ Another study in 30 healthy male subjects⁵⁵ found increased intestinal permeability in those who consumed 60 g of bovine colostrum daily (Intact) compared with those who received a whey-protein-based control supplement. There was, however, no increase in intestinal permeability due to the exercise protocol; thus, these results are inconclusive with respect to the effects of exercise on gut permeability.

Exercise-induced immune depression is of multifactorial origin. Prolonged intense training may have measurable effects on leukocyte counts, oxidative burst activity, natural killer cell activity, mucosal immunoglobulin levels, and proinflammatory cytokine release, but no correlation between these surrogate markers and immunocompetence has been established and thus the effect of a change in one or more parameters with regard to in vivo immune capability is unclear. Overall, exercise studies have not provided conclusive evidence for the effects of colostrum on immunity, but observations of humoral immunity are of potential interest and deserve further investigation and confirmation.

Infection and immune responses

This review included nine articles reporting on 7 adult^{37,38,40,52,69,70} and 3 pediatric^{39,41,42} studies of the treatment and prevention of URTI and diarrhea. In a double-blind, placebo-controlled RT, Brinkworth and Buckley³⁸ retrospectively pooled data from several previous studies examining self-reported URTI symptoms in 174 healthy adult males receiving bovine colostrum (Intact) or a whey-protein-based control supplement. Significantly fewer subjects receiving bovine colostrum reported URTI symptoms within 7 weeks after discontinuation of the intervention compared with those receiving placebo. Bovine colostrum had no effect on symptoms once they had developed.³⁸ Shing et al.⁵² reported a trend toward a reduced incidence of upper respiratory illness in a study of 29 male cyclists. Crooks et al.^{69,70} observed similar trends. Lindbaek et al.⁴⁰ performed a randomized placebo-controlled study comparing the effects of bovine colostrum and placebo on illness duration in patients with nonstreptococcal sore throat, but results were presented for a single cohort and few details of the trial were provided.

Patel and Rana³⁹ conducted an open-label, noncomparative study of 3 g of daily bovine colostrum supplementation in 551 children after recurrent episodes

of URTI or diarrhea during the previous 6 months. Colostrum was supplied as a powder (Pedimune; Merck Ltd, Mumbai, India). The number of URTI episodes was reduced by 73.0%, 83.3%, and 91.2% at 4, 8, and 12 weeks, respectively, compared with the number of episodes in the first 6 months prior to enrollment. The number of diarrhea episodes and the frequency of hospitalization for URTI or diarrhea were also significantly reduced.³⁹ Other authors, however, have pointed out the numerous limitations and poor methodological quality of this study.⁹⁵ First, it used an open, uncontrolled design that relied only on self-reported symptoms. Second, the authors appear to have compared the rates of URTI and diarrhea at 4, 8, and 12 weeks with baseline values collected over 6 months without converting them to monthly rates, which unsurprisingly yielded results indicating significantly fewer episodes. Thus, the results of this study require cautious interpretation.

Patiroglu and Kondolot⁴¹ investigated the administration of an oral lozenge (Igazym; ASSOS Ltd, Vejle, Denmark) containing 14 mg of colostrum and 2.2 mg of lysozyme or a placebo lozenge 3 times per day for 1 week in 31 children aged 5–16 years with known IgA deficiency and clinical signs of URTI. The presence of viral infection was determined clinically, and etiologies were not confirmed by laboratory investigation. No difference in serially tested salivary IgA levels was observed between groups, but 1 week of colostrum supplementation reduced infection severity scores compared with placebo. Similarly, 43.8% of patients in the colostrum group and 13.3% in the placebo group reported cessation of symptoms, but this difference was not significant.⁴¹ Finally, McClead et al.³⁷ observed no difference in stool frequency in adult males infected with *Vibrio cholerae* who received defatted, casein-precipitated bovine colostrum, hyperimmune bovine colostrum, or water, while Huppertz et al.⁴² demonstrated a significant reduction in stool frequency in an RT of 30 children with diarrhea caused by *E. coli* expressing Shiga toxin (Stx) 1, Stx2, both Stx1 and Stx2, intimin, or enterohemorrhagic *E. coli* (EHEC) hemolysin. The colostrum preparation used, Lactobin,⁸⁸ was compared with placebo. The composition of the placebo was not specified in the paper.

These data suggest that bovine colostrum has a prophylactic effect against URTI, which may correspond to the findings of increased salivary IgA levels in athletes receiving colostrum supplementation. These data, however, are primarily self-reported and were obtained by pooling study results that were not individually significant. The studies are heterogeneous with regard to population, colostrum dosage and formulation, methodological quality, and results. Thus, this effect of bovine colostrum must be confirmed in further well-designed, prospective, placebo-controlled studies.

Two studies investigating the effect of bovine colostrum on the immune response to immunization in healthy subjects were identified.^{44,45} He et al.⁴⁴ conducted a randomized study in 18 healthy subjects receiving 100 mL of sterile filtered bovine colostrum (Bioenergi) per day for 7 days or water colored with riboflavin food color. On days 1, 3, and 5, the volunteers received oral vaccines against *Salmonella typhi* Ty21a. No significant difference in IgA, IgG, IgM, Fc γ , or complement receptor expression on neutrophils and monocytes was observed between groups. The authors noted a trend toward a greater increase in specific IgA among subjects receiving bovine colostrum.

In a double-blind, placebo-controlled RT,⁴⁵ 138 healthy volunteers receiving 1.2 g of bovine colostrum, a mixture of micronutrients, bovine colostrum plus micronutrients, or placebo were given tetanus toxoid and typhoid vaccines after 6 weeks of supplementation. Supplementation with bovine colostrum had no effect on the immune parameters assessed. The bovine colostrum concentrate (Proventra; GalaGen Inc., Minnetonka, MN, USA) was a spray-dried, sterile filtered powder from the whey fraction of nonspecific bovine colostrum, and the placebo was an isocaloric powdered drink based on skim milk powder, sugar, and maltodextrin. In another randomized study,⁴³ supplementation with 480 mg of colostrum 2 times per day significantly reduced secretory IgA levels in 20 healthy volunteers. These contradictory results may be attributable to the use of test subjects with good health and nutritional status and without exercise-induced immune perturbation. In a recent single-dose crossover RT, Jensen et al.⁴⁶ tested the effect of a low-molecular-weight immunoglobulin-depleted fraction of bovine colostrum or a rice flour placebo in 12 healthy subjects, finding increased phagocytic activity of monocytes and polymorphonuclear cells, an increased white blood cell count, and a transient decrease in the circulation of natural killer cells, while Appukutty et al.⁷² found modulated in vitro interferon- γ activity after 6 weeks of colostrum supplementation in adolescent athletes. These results suggest that bovine colostrum may, after contact with the gut mucosa, trigger immunological events that are followed by systemic effects.

Short bowel syndrome

SBS is characterized by malabsorption and consequent malnutrition in patients devoid of parts of the small intestine as the result of massive surgical resection or congenital defects. Intestinal adaptation after small bowel resection is believed to be pivotal in the ability of patients to sufficiently absorb fluid, electrolytes, and nutrients and may be influenced by several factors, including peptide

growth factors, growth hormones, and luminal nutrients.⁹⁶ The high amounts of intestinotrophic factors in colostrum have generated research interest in the hope that colostrum supplementation might improve intestinal adaptation and absorption in patients with SBS.

In an animal study of 4-week-old piglets that underwent small bowel resection, colostrum feeding increased villus height and crypt depth.⁹⁷ In similar studies using a preclinical piglet model of SBS, investigators found that colostrum supplementation increased circulating levels of glucagon-like peptide 2, IGF-1, and IGF binding protein 2 and resulted in weight gain and muscle hypertrophy, leading them to suggest the possibility of enhanced post-operative intestinal adaptation in colostrum-fed pigs.^{98,99} Nevertheless, while some studies have suggested that colostrum improves intestinal adaptation after small bowel resection, others have not been able to confirm this finding.¹⁰⁰

Two studies, one in adults³⁴ and one in children,³⁵ examining the possible beneficial effect of bovine colostrum in SBS were identified. In both studies, the investigators used whole colostrum sterilized by electron beam irradiation. The placebo was prepared as a nutrient-matched mix of semi-skimmed milk, cream, and whey protein powder. Lund et al.³⁴ investigated the effects of 250 mL of colostrum and control supplementation twice per day on intestinal function and adaptation in adult patients with SBS using a randomized, double-blind, crossover design. The treatments were separated by a 4-week washout period. Complete datasets were obtained from 8 of 12 patients, and colostrum was not superior to the control supplement.³⁴ In another placebo-controlled crossover RT in 9 clinically stable children with SBS,³⁵ 20% of the daily enteral fluid intake was replaced with bovine colostrum and a milk-mix control diet, separated by a 4-week washout period. Colostrum did not improve energy or wet-weight absorption in metabolic balance studies, growth evaluated by knemometry (a noninvasive technique of lower leg length measurement used for the study of short-term growth), or levels of IGF-1 or IGF binding protein 3. After colostrum supplementation, all subjects reported firmer feces and less frequent daily defecation. However, the mean weight of feces did not differ between the two diets.³⁵

Although few human studies have examined the effects of colostrum on SBS, and the results are thus inconclusive, no evidence of a marked effect on intestinal function has been documented in this patient group. Evidence from animal studies showing the beneficial properties of colostrum in SBS is based on studies in newly operated animals, suggesting that intestinal adaptation leading to functional and structural changes is more plausible.⁹⁸ The capacity of bovine colostrum to facilitate such changes in the human intestine has yet to be determined.

The absence of a beneficial effect in clinically stable patients with SBS is in line with the notion that bovine colostrum supplementation may be most beneficial during inflammation and/or mucosal damage¹⁷ and corresponds to the findings of earlier studies demonstrating that bovine colostrum does not affect intestinal nutrient absorption in healthy adults.⁶⁰

Disorders of growth and metabolism

In a recent study conducted in mice with streptozotocin-induced diabetes, an IGF-rich bovine colostrum fraction significantly reduced blood glucose and improved organ weights, suggesting that this fraction may be valuable in the treatment of patients with diabetes.¹⁰¹ This review identified one study examining metabolic control in patients with diabetes.³⁶ Sixteen patients with type 2 diabetes ingested 5 g of pasteurized, powdered bovine colostrum (Immuno-Dynamics, Inc., Fennimore, WI, USA) twice daily for 4 weeks and were followed longitudinally; the same patients served as pre- and postinterventional controls. The authors found a continuous decrease in postprandial blood glucose levels throughout the study period. Total cholesterol, triglyceride, and ketone body levels also decreased significantly. Although these findings suggest that bovine colostrum has a positive effect on metabolic control in type 2 diabetes, the mechanisms and actual benefit remain unestablished.

The possible anabolic effect and the potential ability of colostrum to improve nutrient absorption have led to speculation about the usefulness of colostrum supplementation in managing failure to thrive. In a single-blind clinical RT in 120 children diagnosed with nonorganic failure to thrive, subjects received 40 mg/kg/day bovine colostrum for 3 months or standard care. Colostrum was supplied as capsules containing pasteurized lyophilized bovine colostrum. Supplementation significantly improved the Gomez, but not the Waterlow, index of growth insufficiency.⁴⁷ The study is inconclusive with regard to the possible role of bovine colostrum supplementation in nonorganic failure to thrive because the results are contradictory and the study has obvious weaknesses, such as the single-blind design and the lack of a placebo group.

Juvenile idiopathic arthritis

One randomized, placebo-controlled study evaluating the effect of sterile, filtered, freeze-dried bovine colostrum versus a human *Lactobacillus* strain GG or hyperimmune bovine colostrum on juvenile chronic arthritis showed no clinical effect or paraclinical outcomes relevant for disease control. It did show increased urease activity in

colostrum-treated patients,⁴⁹ but the implication of this finding is not clear.

Irritable bowel and chronic pain syndromes

One RT evaluating the effect of bovine colostrum (Immuno-Dynamics) on irritable bowel syndrome was identified. The study was placebo controlled, but the nature of the placebo was not stated. The study included 110 adult patients and showed no significant effect of colostrum supplementation at the end of the study period.⁴⁸

One case series evaluated the effect of bovine colostrum (Lactobin⁸⁸) on chronic pain syndrome.⁵⁰ The authors suggested that colostrum induced apoptosis regulation in monocytes in these patients, but this conclusion relied on in vitro evidence from four patients and should be interpreted cautiously.

Dosage and formulation of supplementation

The optimal dosage and duration of bovine colostrum supplementation have not been established. Most studies have been conducted in healthy adults using doses that range from 14 mg 3 times per day to 60 g daily. Few studies have directly compared different dosage regimens.^{54,64} Furthermore, standardization of bioactivity, which is influenced by breed, herd, milking times, and formulation, is complicated and has not been attempted consistently.^{12,13} Thus, simple expressions of dosage in weight units are not sufficiently informative with regard to the bioactivity of the constituents of colostrum.

Several commercial colostrum products are available,⁵ a number of which were used in the studies reviewed here, including Lactobin (Biotest Pharma), a spray-dried immunoglobulin-enriched powder⁸⁸; Intact (Numico Research Pty Ltd), a low-heat, low-fat, low-lactose concentrated bovine colostrum powder; Pedimune colostrum powder (Merck); ColoPlus (ColoPlus AB), a porridge containing 32% bovine colostrum; Dynamic colostrum (Hi-Col), a freeze-dried colostrum powder; a powdered whole colostrum (Symbiotics); Bioenervi (Viable Products), a sterile, filtered, colostrum-based product; a pasteurized, powdered bovine colostrum (Immuno-Dynamics); IgG Plus (Smart-Naco, Kuala Lumpur, Malaysia); and Igazym (ASSOS Ltd), a lozenge containing bovine colostrum and lysozyme.

Some studies used a complete colostrum product, whereas others used fractions or concentrated formulations, with concentrations consisting primarily of protein and IgG. Most authors have reported the protein and/or IgG content of formulations, rendering this the only comparable operational parameter among studies. However,

different dairy processes, such as heat treatment, ultrafiltration, freeze-drying, and the removal of lipid, casein, lactose, and salts, affect the bioactive components of bovine colostrum. An overview of the effect of different processing steps can be found in the work of Elfstrand et al.¹³ The use of concentrated formulations may preclude the inclusion of other possibly bioactive and immunologically active substances. Thus, formulation and sterilization methods should be considered and reported.

Bioactive compounds of interest may vary with the focus of research. Although the effect of bovine colostrum may depend on the concentration of a specific constituent for a particular condition, possible benefits may also rely on the combined effects of various factors. Thus, the effective dose may depend on the condition or outcome as well as the subjects or population studied. Table 2 compares the colostrum dosage and the protein and IgG contents in studies included in this review. It may serve as a guide for determining such contents and dosage in future studies.

Furthermore, when reading or planning studies that evaluate the effects of bovine colostrum, considerations about the optimal choice of control supplement may be important. In the majority of the studies included in this review, the investigators used either whey protein powder or a mix of milk powder and protein powder. It seems important that, with regard to macronutrient composition, control supplements either be similar or isocaloric and matched.

Safety and adverse effects

There were no reports of serious side effects or toxicities in the 51 studies, which included a total of 2,326 participants. Reported side effects were mild and included complaints of an unpleasant taste, nausea, flatulence, diarrhea, skin rash, and unspecified abdominal discomfort.^{28,29,34,39,66,69} Nine studies specifically reported an absence of side effects.^{26,30,33,41,42,47,55,74} In general, bovine colostrum is considered safe and well tolerated.^{21,102}

FUTURE PERSPECTIVES

Many questions about the effects and mechanisms of action of bovine colostrum remain unanswered. Currently available data suggest that most benefits of bovine colostrum derive from its immune-modulating capabilities, which are utilized in the maintenance or improvement of host defenses under different detrimental conditions or immune system exposures, or its ability to aid in the maintenance of GI mucosal integrity by suppressing gut inflammation and promoting mucosal

tissue repair.^{26,28–31,33,38,41} Among the numerous future applications of bovine colostrum, some have been highlighted as warranting additional attention.¹¹

Necrotizing enterocolitis (NEC) is a common and devastating disease in the preterm neonate that compromises GI integrity and function. Nutrition is considered important in the prevention and management of NEC.¹⁰³ In the present review, no eligible study examining the use of bovine colostrum in patients with NEC or neonatal septicemia was identified. However, such treatment may become an area of interest,¹¹ as animal studies using bovine colostrum and human trials using bovine lactoferrin have been conducted.^{1,5,75,76,104–106} Most convincingly, the beneficial effects of bovine colostrum have been demonstrated repeatedly in a well-established piglet model of preterm infants. Colostrum was superior to infant formula as the initial diet because it improved both gut maturation and resistance against bacterial infection and NEC.^{1,104,106,107} Thus, bovine colostrum or derivatives thereof should be considered when developing novel therapeutic strategies for the prevention of NEC and sepsis in preterm infants. When planning studies using bovine colostrum in infants, there may be concern that exposure to cow milk protein before the age of 6 months increases the risk of cow milk allergy, particularly in predisposed infants. All protocols should ask for parental heredity, as the majority of the allergic babies have one or two parents who have atopic disease, and infants positive for this variable should not be given the product.¹⁰⁸ The use of colostrum at this age should preferably be restricted to infants with specific symptoms or circumstances, such as prematurity.

Furthermore, when considering nutritional interventions in full-term and premature infants, the aspect of growth is important because the optimal feeding strategy may influence not only growth but also neurocognitive outcomes.¹⁰⁹ Colostrum contains a mixture of proteins, such as immunoglobulin, and a range of growth factors. This mixture does not necessarily promote rapid growth, but its potential to accelerate growth needs further study.

Bovine colostrum has been proposed to play a role in the treatment or prevention of chemotherapy-induced mucositis, and evidence suggests possible beneficial effects on the oral mucosa.¹¹ Intestinal trophic factors in bovine colostrum may promote epithelial integrity and tissue repair, and antimicrobial proteins and peptides may have direct antimicrobial and endotoxin-neutralizing capabilities and reduce gut inflammation and microbial translocation. Administration of cheese whey extract to methotrexate-treated rats improved intestinal morphology and function in the treated animals. Similar results were seen in colostrum-fed, busulfan-treated, and cyclophosphamide-treated piglets.^{110,111} A study designed to investigate the effect of bovine colostrum on GI

Table 2 Overview of colostrum dosage and corresponding protein and IgG content in studies of enterally ingested bovine colostrum.

Reference	Ratio of protein/IgG	Dosage	Protein content	IgG content	Effect (Y/N)
NSAID- and surgery-induced gut damage					
Playford et al. (2001) ²⁶	4.3 g/L ⁻	375 mL	1.6 g	–	Y
Playford et al. (2001) ²⁶	4.3 g/L ⁻	375 mL	1.6 g	–	N
Bolke et al. (2002) ³²	80/65 ^a	42 g	33.6 g	27.3 g	N
Bolke et al. (2002) ³³	80/65 ^a	56 g	44.8 g	36.4 g	Y
HIV-associated diarrhea and immunosuppression					
Saxon and Weinstein (1987) ²⁷	–/–	1–5 L	–	–	N
Rump et al. (1992) ²⁸	–/60	10 g	–	6 g	Y
Plettenberg et al. (1993) ²⁹	–/45	10 g	–	4.5 g	Y
Flóren et al. (2006) ³⁰	23 ^b /7.4	32 g	23 g	7.4 g	Y
Kaducu et al. (2011) ³¹	23 ^b /7.4	32 g	23 g	7.4 g	Y
Sports nutrition and exercise					
Antonio et al. (2001) ⁵¹	79/–	20 g	15.8 g	–	Y
Coombes et al. (2002) ⁵⁴	75/15 ^c	20 g or 60 g	15/45 g	3/9 g	Y
Buckley et al. (2002) ⁵⁶	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Hofman et al. (2002) ⁷⁴	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Brinkworth et al. (2002) ⁵⁹	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Kuipers et al. (2002) ⁷³	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	N
Fry et al. (2003) ⁶²	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	N
Buckley et al. (2003) ⁵⁷	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Brinkworth & Buckley (2003) ⁶⁰	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	N
Brinkworth & Buckley (2004) ⁶¹	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	N
Brinkworth et al. (2004) ⁵⁸	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Mero et al. (2005) ⁶³	30/22.5	20 g	6 g	4.5 g	Y
Shing et al. (2006) ⁵³	75/15 ^c	10 g	7.5 g	1.5 g	Y
Kerksick et al. (2007) ⁶⁶	–/–	60 g	–	–	Y
Immune functions in sport and exercise					
Mero et al. (1997) ⁶⁴	–/0.39 g/L	125/25 mL	–	0.05 g/0.01 g	Y
Mero et al. (2002) ⁶⁵	30/22.5	20 g	6 g	4.5 g	Y
Crooks et al. (2006) ⁶⁹	33/– ^d	10 g	8.6 g	–	Y
Shing et al. (2007) ⁵²	–/20	10 g	–	2 g	Y
Buckley et al. (2009) ⁵⁵	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Davison & Diment (2010) ⁶⁸	52/–	20 g	10.4 g	–	Y
Crooks et al. (2010) ⁷⁰	31.6/2.9 ^d	20 g	6.32 g	0.58 g	N
Marchbank et al. (2011) ⁶⁷	80/15–20	20 g	16 g	3–4 g	Y
Carol et al. (2011) ⁷¹	–/–	25 g	–	–	N
Appukutty et al. (2011) ⁷²	–/–	20 g	–	–	Y
Infection and immune responses					
McCleod et al. (1988) ³⁷	–/–	4 g	–	–	N
McCleod et al. (1988) ³⁷	–/–	16 g	–	–	N
Huppertz et al. (1999) ⁴²	80/65 ^a	21 g	16.8 g	13.7 g	Y
He et al. (2001) ⁴⁴	–/–	–	–	–	N
Brinkworth & Buckley (2003) ³⁸	75/15 ^c	60 g	45 g	9 g	Y
Patel & Rana (2006) ³⁹	–/–	3 g	–	–	Y
Lindbaek et al. (2006) ⁴⁰	–/–	–	–	–	N
Wolters et al. (2006) ⁴⁵	–/–	1.2 g	–	≈0.5 g	N
Patiroglu & Kondolot (2013) ⁴¹	–/– ^e	0.042 g	–	–	Y
Mikic et al. (2012) ⁴³	–/–	0.96 g	–	–	Y
Jensen et al. (2012) ⁴⁶	–/–	–	–	–	Y
Short bowel syndrome					
Lund et al. (2012) ³⁴	106/50 g/L ^f	500 mL	53 g	25 g	N
Aunsholt et al. (2012) ³⁵	110/35 g/L ^g	20% of intake	–	–	N
Growth and metabolic disorders					
Kim et al. (2009) ³⁶	56.6/26	10 g	5.66 g	2.6 g	Y
Panahi et al. (2010) ⁴⁷	–/–	40 mg/kg	–	–	Y
Juvenile idiopathic arthritis					
Malin et al. (1997) ⁴⁹	–/39	10 g	–	3.9 g	Y
Chronic pain syndrome and irritable bowel syndrome					
Ragab et al. (2007) ⁴⁸	–/–	–	–	–	N
Waaga-Gasser et al. (2009) ⁵⁰	–/–	1–20 g	–	–	Y

Abbreviations and symbols: –, Not stated; N, no; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; Y, yes.

^a Total immunoglobulin content, not only IgG.

^b Protein content of full product containing 32% bovine colostrum.

^c Not stated in all manuscripts, but referenced here.¹⁸

^d Also contains protein from other sources.

^e Also contains lysozyme.

^f IgG content stated to >50 mg/mL.

^g IgG content stated to >3.5%. In some manuscripts, it may not be clear whether the IgG content is expressed as an absolute value or as a percentage of the total protein content.

toxicity in children receiving chemotherapy is currently under way (www.clinicaltrials.gov, identification number: NCT01766804).

Studies of primary Sjögren's syndrome and oral lichen planus have provided support for the role of topically applied bovine colostrum in oral mucosa maintenance.⁷⁷ Such topical application, although not considered in this review, may be a novel approach to alleviate oral manifestations of these diseases. The use of bovine colostrum in the treatment of inflammatory bowel disease has received little attention, and this review identified no such eligible trial, but colostrum enemas ameliorated symptoms of distal colitis in one trial.⁸⁰ These data support the role of topical bovine colostrum application in inflammatory bowel disease and point to the need for further randomized controlled studies of sufficient power.

CONCLUSION

In the present review, 49 publications reporting on 51 clinical studies in which bovine colostrum was used as a dietary supplement were identified. The studies are heterogeneous with regard to methodological quality, colostrum dosage and preparation, populations, and outcomes studied, and most studies focused on improving performance or immunological status in healthy populations. Most studies used surrogate markers to study the effects of bovine colostrum, and little evidence supports an actual clinical benefit of colostrum supplementation. Studies suggesting clinical benefits were generally of poor methodological quality, and most findings remain unconfirmed.

Evidence suggests that bovine colostrum has immune-modulating capabilities that may be utilized in maintaining or improving host defenses under different detrimental conditions or immune system exposures. Bovine colostrum also appears to play a role in the maintenance of GI mucosal integrity via antimicrobial and endotoxin-neutralizing effects, the suppression of gut inflammation, and the promotion of mucosal tissue repair. Furthermore, after contact with the gut mucosa, bovine colostrum may trigger immunological events that lead to systemic effects. Thus, even though no conclusion regarding clinical benefit can be drawn, there is a need to conduct more studies with colostrum, which appears to provide benefit in some conditions. Further preclinical and translational research utilizing animal models may expand current knowledge regarding the importance of measurable immunological and GI outcomes and aid the selection of relevant populations and interventions for clinical studies. Well-controlled, sufficiently powered clinical studies aimed at establishing a clinical benefit of bovine colostrum supplementation are warranted.

Acknowledgments

Funding. This work was funded in part by a research grant from the Danish Child Cancer Foundation and by Odense University Hospital research funds.

Declaration of interest. The authors have no relevant interests to declare.

Authors' contributions. MR and SH conceived the idea and designed the study. MR performed the literature search, carried out quality assessment, and drafted and finalized the manuscript. SH, PTS, and KM critically reviewed the manuscript. All authors approved the final version submitted for publication.

REFERENCES

1. Bjornvad CR, Thymann T, Deutz NE, et al. Enteral feeding induces diet-dependent mucosal dysfunction, bacterial proliferation, and necrotizing enterocolitis in preterm pigs on parenteral nutrition. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2008;295:G1092–G1103.
2. Jensen ML, Sangild PT, Lykke M, et al. Similar efficacy of human banked milk and bovine colostrum to decrease incidence of necrotizing enterocolitis in preterm piglets. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2013;305:R4–R12.
3. Stelwagen K, Carpenter E, Haigh B, et al. Immune components of bovine colostrum and milk. *J Anim Sci.* 2009;87(Suppl 1):3–9.
4. Hurley WL, Theil PK. Perspectives on immunoglobulins in colostrum and milk. *Nutrients.* 2011;3:442–474.
5. Pakkanen R, Aalto J. Growth factors and antimicrobial factors of bovine colostrum. *Int Dairy J.* 1997;7:285–297.
6. Izumi H, Kosaka N, Shimizu T, et al. Bovine milk contains microRNA and messenger RNA that are stable under degradative conditions. *J Dairy Sci.* 2012;95:4831–4841.
7. Hata T, Murakami K, Nakatani H, et al. Isolation of bovine milk-derived microvesicles carrying mRNAs and microRNAs. *Biochem Biophys Res Commun.* 2010;396:528–533.
8. Sun Q, Chen X, Yu J, et al. Immune modulatory function of abundant immune-related microRNAs in microvesicles from bovine colostrum. *Protein Cell.* 2013;4:197–210.
9. Gopal PK, Gill HS. Oligosaccharides and glycoconjugates in bovine milk and colostrum. *Br J Nutr.* 2000;84(Suppl 1):S69–S74.
10. Purup S, Vestergaard M, Pedersen O, et al. Biological activity of bovine milk on proliferation of human intestinal cells. *J Dairy Res.* 2007;74:58–65.
11. Playford RJ, MacDonald CE, Johnson WS. Colostrum and milk-derived peptide growth factors for the treatment of gastrointestinal disorders. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:5–14.
12. Sacerdote P, Mussano F, Franchi S, et al. Biological components in a standardized derivative of bovine colostrum. *J Dairy Sci.* 2013;96:1745–1754.
13. Elfstrand L, Lindmark-Månsson H, Paulsson M, et al. Immunoglobulins, growth factors and growth hormone in bovine colostrum and the effects of processing. *Int Dairy J.* 2002;12:879–887.
14. Roos N, Mahe S, Benamouzig R, et al. ¹⁵N-labeled immunoglobulins from bovine colostrum are partially resistant to digestion in human intestine. *J Nutr.* 1995;125:1238–1244.
15. Kelly CP, Chetham S, Keates S, et al. Survival of anti-*Clostridium difficile* bovine immunoglobulin concentrate in the human gastrointestinal tract. *Antimicrob Agents Chemother.* 1997;41:236–241.
16. Elfstrand L, Flören CH. Management of chronic diarrhea in HIV-infected patients: current treatment options, challenges and future directions. *HIV AIDS (Auckl).* 2010;2:219–224.
17. Shing CM, Hunter DC, Stevenson LM. Bovine colostrum supplementation and exercise performance: potential mechanisms. *Sports Med.* 2009;39:1033–1054.
18. Kelly GS. Bovine colostrums: a review of clinical uses. *Altern Med Rev.* 2003;8:378–394.
19. Davison G. Bovine colostrum and immune function after exercise. *Med Sport Sci.* 2012;59:62–69.
20. Struff WG, Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review. Part I: biotechnological standards, pharmacodynamic and pharmacokinetic characteristics and principles of treatment. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2007;45:193–202.

21. Struff WG, Sprotte G. Bovine colostrum as a biologic in clinical medicine: a review – Part II: clinical studies. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2008;46:211–225.
22. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1–e34.
23. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17:1–12.
24. Moher D, Jadad AR, Nichol G, et al. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Control Clin Trials.* 1995;16:62–73.
25. Oremus M, Wolfson C, Perrault A, et al. Interrater reliability of the modified Jadad quality scale for systematic reviews of Alzheimer's disease drug trials. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2001;12:232–236.
26. Playford RJ, MacDonald CE, Calnan DP, et al. Co-administration of the health food supplement, bovine colostrum, reduces the acute non-steroidal anti-inflammatory drug-induced increase in intestinal permeability. *Clin Sci (Lond).* 2001;100:627–633.
27. Saxon A, Weinstein W. Oral administration of bovine colostrum anti-cryptosporidia antibody fails to alter the course of human cryptosporidiosis. *J Parasitol.* 1987;73:413–415.
28. Rump JA, Arndt R, Arnold A, et al. Treatment of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients with immunoglobulins from bovine colostrum. *Clin Investig.* 1992;70:588–594.
29. Plettenberg A, Stoehr A, Stellbrink HJ, et al. A preparation from bovine colostrum in the treatment of HIV-positive patients with chronic diarrhea. *Clin Investig.* 1993;71:42–45.
30. Florén CH, Chinenye S, Elfstrand L, et al. ColoPlus, a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhoea. *Scand J Gastroenterol.* 2006;41:682–686.
31. Kaducu FO, Okia SA, Openyho G, et al. Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial. *Indian J Gastroenterol.* 2011;30:270–276.
32. Bolke E, Orth K, Jehle PM, et al. Enteral application of an immunoglobulin-enriched colostrum milk preparation for reducing endotoxin translocation and acute phase response in patients undergoing coronary bypass surgery – a randomized placebo-controlled pilot trial. *Wien Klin Wochenschr.* 2002;114:923–928.
33. Bolke E, Jehle PM, Hausmann F, et al. Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery. *Shock.* 2002;17:9–12.
34. Lund P, Sangild PT, Aunsholt L, et al. Randomised controlled trial of colostrum to improve intestinal function in patients with short bowel syndrome. *Eur J Clin Nutr.* 2012;66:1059–1065.
35. Aunsholt L, Jeppesen PB, Lund P, et al. Bovine colostrum to children with short bowel syndrome: a randomized, double-blind, crossover pilot study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:99–106.
36. Kim JH, Jung WS, Choi NJ, et al. Health-promoting effects of bovine colostrum in Type 2 diabetic patients can reduce blood glucose, cholesterol, triglyceride and ketones. *J Nutr Biochem.* 2009;20:298–303.
37. McCleod RE Jr, Butler T, Rabbani GH. Orally administered bovine colostrum anti-cholera toxin antibodies: results of two clinical trials. *Am J Med.* 1988;85:811–816.
38. Brinkworth G, Buckley J. 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.
39. Patel K, Rana R. Pedimune in recurrent respiratory infection and diarrhoea – the Indian experience – the PRIDE study. *Indian J Pediatr.* 2006;73:585–591.
40. Lindbaek M, Francis N, Cannings-John R, et al. Clinical course of suspected viral sore throat in young adults: cohort study. *Scand J Prim Health Care.* 2006;24:93–97.
41. Patiroglu T, Kondolot M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency. *Clin Respir J.* 2013;7:21–26.
42. Huppertz HI, Rutkowski S, Busch DH, et al. Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1999;29:452–456.
43. Mikic IM, Davidovic BL, Matijevic J, et al. Mikic IM, Davidovic BL, Matijevic J, et al. A pilot study of effects of colostrum on salivary IgA [in Croatian and English]. *Acta Stomatol Croat.* 2012;46:111–116.
44. He F, Tuomola E, Arvilommi H, et al. Modulation of human humoral immune response through orally administered bovine colostrum. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2001;31:93–96.
45. Wolvers DA, van Herpen-Broekmans WM, Logman MH, et al. 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. doi: 10.1186/1475-2891-5-28.
46. Jensen GS, Patel D, Benson KF. A novel extract from bovine colostrum whey supports innate immune functions. II. Rapid changes in cellular immune function in humans. *Prev Med.* 2012;54(Suppl):S124–S129.
47. Panahi Y, Falahi G, Falahpour M, et al. Bovine colostrum in the management of nonorganic failure to thrive: a randomized clinical trial. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:551–554.
48. Ragab SS, Fouad MA, Yamama GA. Efficacy, safety, and tolerability of bovine colostrum in treatment of irritable bowel syndrome. Paper presented at: 10th Egyptian Conference for Dairy Science and Technology; Nov. 19–21, 2007; Cairo, Egypt.
49. Malin M, Verronen P, Korhonen H, et al. Dietary therapy with *Lactobacillus GG*, bovine colostrum or bovine immune colostrum in patients with juvenile chronic arthritis: evaluation of effect on gut defence mechanisms. *Inflammopharmacology.* 1997;5:219–236.
50. Waaga-Gasser AM, Gasser M, Stock M, et al. Oral immunoglobulin induces mononuclear cell apoptosis in patients suffering from idiopathic chronic pain syndrome: results from a pilot study. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2009;47:421–433.
51. Antonio J, Sanders MS, Van Gammeren D. The effects of bovine colostrum supplementation on body composition and exercise performance in active men and women. *Nutrition.* 2001;17:243–247.
52. Shing CM, Peake J, Suzuki K, et al. Effects of bovine colostrum supplementation on immune variables in highly trained cyclists. *J Appl Physiol.* 2007;102:1113–1122.
53. Shing CM, Jenkins DG, Stevenson L, et al. The influence of bovine colostrum supplementation on exercise performance in highly trained cyclists. *Br J Sports Med.* 2006;40:797–801.
54. Coombes JS, Conacher M, Austen SK, et al. Dose effects of oral bovine colostrum on physical work capacity in cyclists. *Med Sci Sports Exerc.* 2002;34:1184–1188.
55. Buckley JD, Butler RN, Southcott E, et al. Bovine colostrum supplementation during running training increases intestinal permeability. *Nutrients.* 2009;1:224–234.
56. Buckley JD, Abbott MJ, Brinkworth GD, et al. Bovine colostrum supplementation during endurance running training improves recovery, but not performance. *J Sci Med Sport.* 2002;5:65–79.
57. Buckley J, Brinkworth G, Abbott M. Effect of bovine colostrum on anaerobic exercise performance and plasma insulin-like growth factor I. *J Sports Sci.* 2003;21:577–588.
58. Brinkworth GD, Buckley JD, Slavotinek JP, et al. Effect of bovine colostrum supplementation on the composition of resistance trained and untrained limbs in healthy young men. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91:53–60.
59. Brinkworth GD, Buckley JD, Bourdon PC, et al. Oral bovine colostrum supplementation enhances buffer capacity but not rowing performance in elite female rowers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12:349–365.
60. Brinkworth GD, Buckley JD. Bovine colostrum supplementation does not affect nutrient absorptive capacity in healthy young men. *Nutr Res.* 2003;23:1619–1629.
61. Brinkworth GD, Buckley JD. Bovine colostrum supplementation does not affect plasma buffer capacity or haemoglobin content in elite female rowers. *Eur J Appl Physiol.* 2004;91:353–356.
62. Fry AC, Schilling BK, Chiu LZ, et al. Muscle fiber and performance adaptations to resistance exercise with MyoVive, colostrum or casein and whey supplementation. *Res Sports Med.* 2003;11:109–127.
63. Mero A, Nykanen T, Keinanen O, et al. Protein metabolism and strength performance after bovine colostrum supplementation. *Amino Acids.* 2005;28:327–335.
64. Mero A, Miikkulainen H, Riski J, et al. Effects of bovine colostrum supplementation on serum IGF-I, IgG, hormone, and saliva IgA during training. *J Appl Physiol.* 1997;83:1144–1151.
65. Mero A, Kahkonen J, Nykanen T, et al. IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training. *J Appl Physiol.* 2002;93:732–739.
66. Kerkick CM, Rasmussen C, Lancaster S, et al. Impact of differing protein sources and a creatine containing nutritional formula after 12 weeks of resistance training. *Nutrition.* 2007;23:647–656.
67. Marchbank T, Davison G, Oakes JR, et al. The nutraceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2011;300:G477–G484.
68. Davison G, Diment BC. Bovine colostrum supplementation attenuates the decrease of salivary lysozyme and enhances the recovery of neutrophil function after prolonged exercise. *Br J Nutr.* 2010;103:1425–1432.
69. Crooks CV, Wall CR, Cross ML, et al. The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2006;16:47–64.
70. Crooks C, Cross ML, Wall C, et al. Effect of bovine colostrum supplementation on respiratory tract mucosal defenses in swimmers. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2010;20:224–235.

71. Carol A, Witkamp RF, Wichers HJ, et al. Bovine colostrum supplementation's lack of effect on immune variables during short-term intense exercise in well-trained athletes. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2011;21:135–145.
72. Appukutty M, Radhakrishnan AK, Ramasamy K, et al. Modulation of interferon gamma response through orally administered bovine colostrum in active adolescent boys. *Biomed Res.* 2011;22:18–22.
73. Kuipers H, Van Breda E, Verlaan G, et al. Effects of oral bovine colostrum supplementation on serum insulin-like growth factor-I levels. *Nutrition.* 2002;18:566–567.
74. Hofman Z, Smeets R, Verlaan G, et al. The effect of bovine colostrum supplementation on exercise performance in elite field hockey players. *Int J Sport Nutr Exerc Metab.* 2002;12:461–469.
75. Manzoni P, Stolfi I, Messner H, et al. Bovine lactoferrin prevents invasive fungal infections in very low birth weight infants: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2012;129:116–123.
76. Manzoni P, Rinaldi M, Cattani S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low-birth-weight neonates: a randomized trial. *JAMA.* 2009;302:1421–1428.
77. Pedersen AM, Andersen TL, Reibel J, et al. Oral findings in patients with primary Sjogren's syndrome and oral lichen planus – a preliminary study on the effects of bovine colostrum-containing oral hygiene products. *Clin Oral Investig.* 2002;6:11–20.
78. Chaumeil C, Liotet S, Kogbe O. Treatment of severe eye dryness and problematic eye lesions with enriched bovine colostrum lactoserum. *Adv Exp Med Biol.* 1994;350:595–599.
79. Loimaranta V, Laine M, Soderling E, et al. Effects of bovine immune and non-immune whey preparations on the composition and pH response of human dental plaque. *Eur J Oral Sci.* 1999;107:244–250.
80. Khan Z, Macdonald C, Wicks AC, et al. Use of the “nutriceutical”, bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1917–1922.
81. Slonim AE, Grovit M, Bulone L. Effect of exclusion diet with nutraceutical therapy in juvenile Crohn's disease. *J Am Coll Nutr.* 2009;28:277–285.
82. Playford RJ, Floyd DN, Macdonald CE, et al. Bovine colostrum is a health food supplement which prevents NSAID induced gut damage. *Gut.* 1999;44:653–658.
83. Kim JW, Jeon WK, Kim EJ. Combined effects of bovine colostrum and glutamine in diclofenac-induced bacterial translocation in rat. *Clin Nutr.* 2005;24:785–793.
84. Mir R, Singh N, Vikram G, et al. The structural basis for the prevention of nonsteroidal antiinflammatory drug-induced gastrointestinal tract damage by the C-lobe of bovine colostrum lactoferrin. *Biophys J.* 2009;97:3178–3186.
85. Mir R, Singh N, Vikram G, et al. Structural and binding studies of C-terminal half (C-lobe) of lactoferrin protein with COX-2-specific non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Arch Biochem Biophys.* 2010;500:196–202.
86. Kim JW, Jeon WK, Yun JW, et al. Protective effects of bovine colostrum on non-steroidal anti-inflammatory drug induced intestinal damage in rats. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2005;14:103–107.
87. Dohler JR, Nebermann L. Bovine colostrum in oral treatment of enterogenic endotoxaemia in rats. *Crit Care.* 2002;6:536–539.
88. Stephan W, Dichtelmuller H, Lissner R. Antibodies from colostrum in oral immunotherapy. *J Clin Chem Clin Biochem.* 1990;28:19–23.
89. Feasey NA, Healey P, Gordon MA. Review article: the aetiology, investigation and management of diarrhoea in the HIV-positive patient. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;34:587–603.
90. Appukutty M, Radhakrishnan AK, Ramasamy K, et al. Colostrum supplementation protects against exercise-induced oxidative stress in the skeletal muscle in mice. *BMC Res Notes.* 2012;5:649.
91. Francis GL, Upton FM, Ballard FJ, et al. Insulin-like growth factors 1 and 2 in bovine colostrum. Sequences and biological activities compared with those of a potent truncated form. *Biochem J.* 1988;251:95–103.
92. Moreira A, Delgado L, Moreira P, et al. Does exercise increase the risk of upper respiratory tract infections? *Br Med Bull.* 2009;90:111–131.
93. Mantis NJ, Rol N, Corthesy B. Secretory IgA's complex roles in immunity and mucosal homeostasis in the gut. *Mucosal Immunol.* 2011;4:603–611.
94. Prosser C, Stelwagen K, Cummins R, et al. Reduction in heat-induced gastrointestinal hyperpermeability in rats by bovine colostrum and goat milk powders. *J Appl Physiol.* 2004;96:650–654.
95. Ramesh Menon P, Lodha R, Kabra SK. Bovine colostrum in pediatric respiratory diseases: a systematic review. *Indian J Pediatr.* 2010;77:108–109.
96. Uko V, Radhakrishnan K, Alkhoury N. Short bowel syndrome in children: current and potential therapies. *Paediatr Drugs.* 2012;14:179–188.
97. Nagy ES, Paris MC, Taylor RG, et al. Colostrum protein concentrate enhances intestinal adaptation after massive small bowel resection in juvenile pigs. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:487–492.
98. Paris MC, Fuller PJ, Carstensen B, et al. Plasma GLP-2 levels and intestinal markers in the juvenile pig during intestinal adaptation: effects of different diet regimens. *Dig Dis Sci.* 2004;49:1688–1695.
99. Pereira-Fantini PM, Thomas SL, Taylor RG, et al. Colostrum supplementation restores insulin-like growth factor-1 levels and alters muscle morphology following massive small bowel resection. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32:266–275.
100. Heemskerk VH, van Heurn LW, Farla P, et al. Effect of IGF-rich colostrum on bowel adaptation in neonatal piglets with short bowel syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:47–51.
101. Hwang KA, Hwang YJ, Ha W, et al. Oral administration of insulin-like growth factor-I from colostrum whey reduces blood glucose in streptozotocin-induced diabetic mice. *Br J Nutr.* 2012;108:39–45.
102. Davis PF, Greenhill NS, Rowan AM, et al. The safety of New Zealand bovine colostrum: nutritional and physiological evaluation in rats. *Food Chem Toxicol.* 2007;45:229–236.
103. Fallon EM, Nehra D, Potemkin AK, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of neonatal patients at risk for necrotizing enterocolitis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:506–523.
104. Cilieborg MS, Boye M, Thymann T, et al. Diet-dependent effects of minimal enteral nutrition on intestinal function and necrotizing enterocolitis in preterm pigs. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2011;35:32–42.
105. Puiman PJ, Jensen M, Stoll B, et al. Intestinal threonine utilization for protein and mucin synthesis is decreased in formula-fed preterm pigs. *J Nutr.* 2011;141:1306–1311.
106. Moller HK, Thymann T, Fink LN, et al. Bovine colostrum is superior to enriched formulas in stimulating intestinal function and necrotizing enterocolitis resistance in preterm pigs. *Br J Nutr.* 2011;105:44–53.
107. Siggers RH, Siggers J, Thymann T, et al. Nutritional modulation of the gut microbiota and immune system in preterm neonates susceptible to necrotizing enterocolitis. *J Nutr Biochem.* 2011;22:511–521.
108. Halken S, Host A, Hansen LG, et al. Effect of an allergy prevention programme on incidence of atopic symptoms in infancy. A prospective study of 159 “high-risk” infants. *Allergy.* 1992;47:545–553.
109. Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006;117:1253–1261.
110. Howarth GS, Francis GL, Cool JC, et al. Milk growth factors enriched from cheese whey ameliorate intestinal damage by methotrexate when administered orally to rats. *J Nutr.* 1996;126:2519–2530.
111. Pontoppidan PL, Shen RL, Thymann T, et al. Colostrum against chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity in piglets [abstract]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2011;52:E31. doi: 10.1097/MPG.0b013e318224e326.