

## Kostintervention som behandling af spædbarnskolik



Sara Gramstrup og Andreas Lund Hattesen

Hold FT 62

Vejleder: Morten Bondo Christensen

## Indholdsfortegnelse

<b>INTRODUKTION</b>	<b>3</b>
<b>METODE</b>	<b>4</b>
LITTERATUR- OG INFORMATIONSSØGNING:	4
SØGESTRATEGI:	4
<b>RESULTATER</b>	<b>5</b>
TABEL 1	5
FIGUR 1:	9
FIGUR 2:	9
<b>DISKUSSION</b>	<b>12</b>
<b>KONKLUSION</b>	<b>14</b>
<b>REFERENCER</b>	<b>16</b>
<b>BILAG 1: RETNINGSLINJE TIL ALMEN PRAKSIS</b>	<b>17</b>

# Introduktion

Spædbarnskolik er et udbredt begreb, som mange af os har stiftet bekendtskab med enten gennem vores sundhedsfaglige virke eller som privatpersoner. Omend det er en ufarlig tilstand, kan det have vidtrækkende konsekvenser i form af bl.a. postpartum depression, ophør af amning samt *shaken baby* syndrom [1].

Selv om det uden tvivl er et udtryk, som er velkendt blandt befolkningen, er det svært at finde eksakte tal om udbredelsen af spædbarnskolik. Ifølge lægehåndbogen.dk ses det hos 8 – 40% af spædbørn [2], mens nogle studier rapporterer, at det forekommer mellem 14 – 30 % [1], 10 – 40 % [3] eller hos hvert 5. spædbarn [4]. Hverken på Dansk Pædiatrisk Selskabs hjemmeside [5] eller hos DSAM [6], har det i skrivende stund været muligt at finde artikler eller vejledninger om emnet.

Spædbarnskolik defineres ud fra Wessels kriterier, som ”skrigen i >3 timer hver dag, >3 timer pr. uge i >3 uger hos et i øvrigt raskt udseende spædbarn med normal vægtstigning” [2] [4] [1], mens nyere kriterier (ROM IV-kriterierne) grupperer tilstanden under funktionelle lidelser og definerer det som ”værende hos et spædbarn under 5 måneder gammel, når symptomerne starter og stopper, tilbagevendende og langvarige perioder med skrigeture oplyst af forældre og som ikke umiddelbart kan forklares, raskt spædbarn med normal og god trivsel, ingen feber eller sygdom, symptomerne har stået på >3 timer, >3 dage pr. uge eller >3 timer pr. 24 timer rapporteret i en prospektiv, 24-timers dagbog af forældre” [2].

Hvis man gennem søger internettet – eller spørger i sin omgangskreds - findes mange, sikkert velmenende, råd til at afhjælpe spædbarnskolik. Urtete, varme bade og monotone lydsignaler er bare nogle af de forslag, som nævnes på lægehåndbogen.dk [2], hvor det dog også understreges, at der er manglende evidens for dette. Som forælder kan man i sin desperation købe sig fattig i alternative behandlinger i forsøget på at mindske hyppighed og styrke af sit spædbarns gråd. Der er samme incidens for drenge og piger, og der ser ikke ud til at være en sammenhæng mellem forekomsten af spædbarnskolik og fx socioøkonomisk status, amning vs. modermælkserstatning (MME), gestationsalder eller årstid [3].

Ætiologien bag spædbarnskolik er ukendt, men menes ofte at være relateret til mavetarmsystemet [1], og en af de mere omfangsrige behandlingsforsøg er da også kostintervention, heriblandt mælkefri kost, hypoallergen diæt eller hydrolyseret MME. Det er omdiskuteret, hvorvidt der er evidens for behandlingsregimerne [2].

I vores opgave ønsker vi derfor at undersøge følgende:

## **Er der evidens for kostintervention som behandling af børn med spædbarnskolik?**

Kostintervention:

1. Maters mad og drikke
2. Modermælkserstatning

# Metode

## Litteratur- og informationssøgning:

Studier inkluderet i dette projekt, herunder indhold og resultater, er hentet fra den videnskabeligt anerkendte database PubMed. I tillæg er der brugt eksterne, sikkert validerede kilder til indhentning af baggrundsinformation, navnlig lægehåndbogen [2]. I tillæg er der forsøgt indhentning af information via diverse nationale behandlingsvejledninger (NBV'er) - heriblandt DSAMs og Dansk Pædiatrisk Selskabs retningslinjer (DPS retningslinjer), dog uden held.

Kun studier, der undersøger kostintervention/kostsammensætningen hos mater eller indholdet af/formuleringen på MME, er medtaget i studiet. Studier, der har andre interventionsmuligheder, er talrige. Studier med andre interventionsmuligheder end ovenfor nævnt er ekskluderet; herunder tilførsel af probiotika (så som *Lactobacillus reuteri*), farmakologisk intervention (såsom præparaterne simethicone eller cimetroprium bromid), akupunktur, manipulerende kiropraktik mv.

Udvælgelsen af artiklerne har taget udgangspunkt i engelsk litteratur, ligesom de seneste 20 års artikler er medtaget (tidsrummet 2004 til 2024) for at indsnævre data og fokusere på nyere data. Følgende in- og eksklusionskriterier fremgår af nedenstående oversigt:

### *Inklusionskriterier:*

- Engelsksprogede artikler
- Artikler omfattende kostintervention ved mater og/eller formuleringen af MME til flaskebørn
- Årstal 2004-2024

### *Eksklusionskriterier:*

- Anden type af behandlingsintervention, herunder probiotika-behandling, kiropraktik, akupunktur og farmakologisk intervention.

## Søgestrategi:

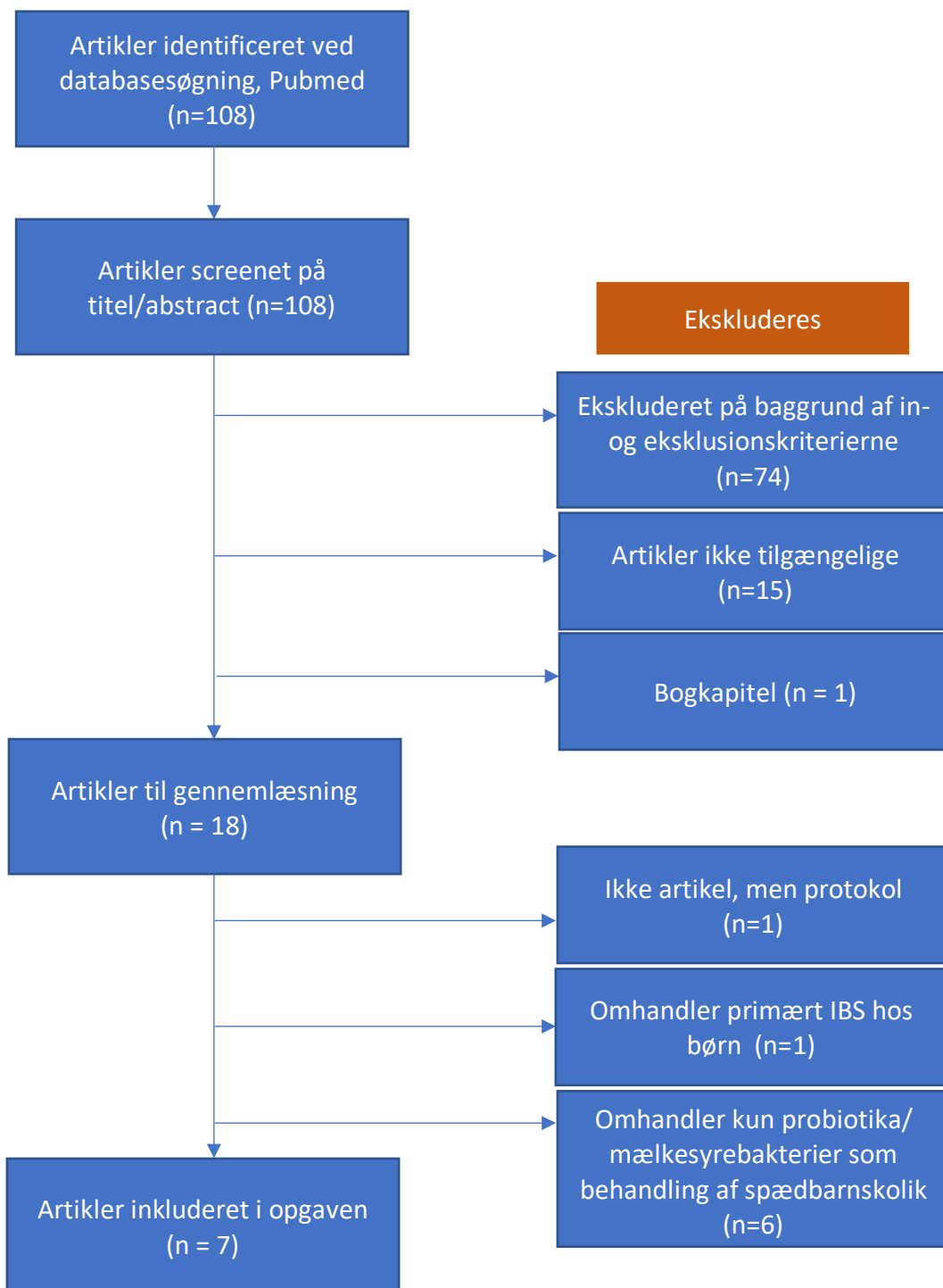
Dette litteraturreview tager udgangspunkt i søgning på databasen PubMed. Den endelige søgestreng blev fastlagt 5. maj 2024. Søgestrengen var formuleret således:

*"infantile colic" OR "infant colic" AND ("diet" OR "food" OR "food consumption").*

Søgeperioden var som tidligere nævnt fastsat til 2004 til 2024. Dette gav 108 hits. På baggrund af in- og eksklusionskriterierne blev 74 artikler ekskluderet ved gennemlæsning af overskrifter og abstracts. Yderligere 15 artikler var ikke tilgængelige og udgik. Ét studie udgik, da dette var et bogkapitel og ikke en artikel. Tilbage var 19 artikler, hvoraf studierne mere minutiøst blev gennemgået. Her blev yderligere 12 artikler frasorteret på baggrund af interventionstype, særligt studier ved probiotika-intervention. Slutteligt var 7 studier relevante for endelig inklusion.

Flowchart visende litteraturgennemgangen er illustreret herunder:

## FLOWCHART



## Resultater

Tabel 1

<b><i>Tabel 1, Karakteristika for de enkelte studier</i></b>
--

<i>Studie</i>	<i>n</i>	<i>Land</i>	<i>Dato (årstal)</i>	<i>Studiedesign</i>	<i>Resultat</i>
Savino et al	•	Italien	2014	Review / Letter (open access)	Hypoallergen diæt til ammende mødre, med undgåelse af komælk og mælkeprodukter. Hos flaskeernærede anbefales delvist eller alternativt højt hydrolyseret MME.
Iacovou et al	14 spædbørn (2-12 uger gamle)	Australien	2018	RCT med cross-over	Median tid for gråd faldt 32% for interventionsgruppen, sammenlignet med kontrolgruppen. Stress, angst og ubehag faldt signifikant i kontrolgruppen. Modermælk og fæcesprøver hos spædbørn var uændret ml. grupperne.
Sarasu et al	-	Indien	2018	Review	Gennemgår et RCT, hvor der som secondary outcome fandtes færre tilfælde af kolik ved ernæring med fermenteret MME samt oligosaccharider (8% af 75 spædbørn) sammenlignet med de grupper, der fik erstatning med enten fermenteret MME (20% af 70 spædbørn, $p=0,036$ ) eller oligosaccharider (20% af 75 spædbørn, $p=0,034$ )
Okan et al	59 spædbørn	Tyrkiet	2016	Prospektivt	Ved gennemgang af kostdagbøger vurderes det, at mødre til børn uden spædbarnskolik spiste signifikant flere vindruer og citroner (48% uden kolik, 20% med kolik, $p=0,044$ ). Desuden fandtes en positiv korrelation mellem indtag af banan ( $R=0,44$ , $p=0,01$ ) og negative korrelationer mellem procentdelen af protein i maters diæt ( $R= -0,45$ , $p=0,01$ ) samt indtaget af kartofler ( $R= -0,38$ , $p=0,034$ ) hos børn med spædbarnskolik.
Johnson et al	-	Hawai	2015	Statusartikel	RCT: Udelukkelse af mælkeprodukter, soja, hvede, æg, peanuts, nødder og fisk reducerede spædbarnsgråd med 137 min. dagligt

					sammenlignet med 51 min. dagligt i kontrol-armen Review: Der findes signifikant reduktion i gråd efter 14 dage ved skift fra alm. MME til delvist eller helt hydrolyseret MME
Gordon et al	1121 spædbørn (2-16 uger gamle)	Italien	2019	Cochrane systematisk review	15 RCT studier inkluderet. Divergerende resultater. Generelt vurderes de inkluderede studier som havende meget lav kvalitet, hvorfor resultaterne må tages med nogen forbehold. Det primære resultat der muligvis viser en forskel er hos en fuldt eller delvist hydrolyseret formulering af MME eller en mælke- og soyafri formulering - <i>muligvis</i> nedsættes varigheden af gråd pr 24 timer
JN Critch et al		Canada	2011	Narrativt review/holdningsspapir	Ingen sikker sammenhæng mellem hypoallergen diæt og reduktion i koliksymptomer. Soyabaseret MME frarådes. Mulig association mellem højt hydrolyseret casein MME og reduktion i koliksymptomer.

Johnson et al: Infantile Colic: Recognition and treatment [3]: Her gennemgås litteratur angående forskellige behandlingsmuligheder for spædbarnskolik, heriblandt medicin, probiotika, fysisk manipulation (kiropraktik m. fl.) og endelig kostintervention. Der diskuteres et RCT [7], hvor mødre blev randomiserede til enten at ekskludere alle mælkeprodukter, soja, hvede, æg, peanuts, andre nødder og fisk, mens mødre i kontrolarmen blev opmuntret til at fortsætte deres normale kostindtag samt supplere med en drik bestående af både soja- og komælk. Resultatet blev en reduktion i spædbarnsgråd på 137 minutter dagligt for case-gruppen sammenlignet med 51 minutters reduktion i gråd for kontrolgruppen. Det understreges i Johnson et al., at det ved sådanne diætreguleringer er vigtigt med rådgivning, således at barnet ernæres tilstrækkeligt.

Endvidere nævnes i artiklen et systematisk review, hvor der findes en statistisk signifikant reduktion i spædbarnsgråd efter 14 dage ved at skifte til delvist eller fuldstændigt hydrolyseret MME. Dog er hydrolyseret MME dyrere, hvilket kan være en udfordring. Til gengæld fandtes der ikke evidens for at skifte til soyabaseret MME.

Sarasu et al: Infantile Colic: An Update [8]: Sarasu et al. er et indisk review, som ligesom Johnson et al gennemgår forskellige behandlingsmodaliteter. Den fokuserer bl.a. på, at såfremt spædbarnet har komælksallergi, skal det have enten hydrolyseret

MME (hvis barnet er flaskeernæret), alternativt skal moders diæt reguleres, men undersøger desværre ikke artikler omhandlende diætintervention som behandling af spædbarnskolik, hvor man ikke er sikker på, hvorvidt barnet har komælksallergi. I artiklen nævnes dog et RCT, hvor man fandt en reduktion i forekomsten af spædbarnskolik hos den gruppe, der blev ernæret med en specifik formular med fermenteret MME samt oligosaccharider sammenlignet med den gruppe, der blev ernæret alene med enten fermenteret MME eller oligosaccharider. Førnævnte er dog et sekundært outcome af RCT'et, hvis primære outcome er nævnt i en helt anden artikel af samme forfattere, og omhandler vægtøgning i gram pr. dag fra inklusion indtil 17 uger [9] i forbindelse med brug af denne særlige type MME. Der er i *Sarasu et al.* intet beskrevet om, hvorvidt spædbørnene havde fået diagnosticeret kolik ved inklusion og i *Sarasu et al.* nævnes heller ikke, at fundene er et sekundært outcome af RCT'et.

Okan et al: Does maternal diet affect infantile colic? [10]: Dette prospektive studie inkluderede 59 spædbørn i alt, hvoraf 30 var diagnosticerede med kolik og 29 var uden koliksygdom. Spædbørnsmødrene noterede deres fødeindtag i en dagbog gennem 1 uge uden interventioner eller andre restriktioner. Endvidere udfyldte mødrene skemaer omhandlende børnenes gråd samt uro gennem 1 uge. En sygeplejerske scorede sidstnævnte skemaer, mens en diætist gennemgik mødrenes diæt og brugte et særligt dataprogram til at klassificere typerne af mad, kalorieindhold samt analysere 72 forskellige fødevarer i 7 fødegrupper (kødprodukter, mælkeprodukter, grøntsager og frugt, morgenmadsprodukter, bælgfrugter, fedt, sukker). Man undersøgte, hvorvidt der var en sammenhæng mellem maters fødeindtag samt varighed af spædbarnsgråd i de spædbørn, som havde kolik. Desuden blev kostindholdet mellem de to grupper sammenlignet. Man fandt, at mødrene til børn uden spædbarnskolik spiste signifikant flere vinduer og citroner (48% uden kolik, 20% med kolik,  $p=0,044$ ). Hos spædbørnene med kolik blev der fundet en positiv korrelation mellem indtag af banan ( $R=0,44$ ,  $p=0,01$ ) og negative korrelationer mellem procentdelen af protein i maters diæt ( $R= -0,45$ ,  $p=0,01$ ) samt indtaget af kartofler ( $R= -0,38$ ,  $p=0,034$ ) og studiet konkluderer derfor, at det muligvis kan afhjælpe koliksymptomer at fjerne banan fra diæten, mens det muligvis kan beskytte mod kolik at indtage vindruer, citroner, kartofler samt en proteinrig diæt.

JN Critch: Is there a role for dietary interventions? [11]: Er et holdningspapir/narrativt review fra Canadas pædiatriske selskab, udgivet 2011. Det opfylder ikke kriterierne for et systematisk review, men må betragtes som et nedslag i litteraturen om kost- og interventionsmuligheder hos børn med kolik. Der fokuseres på: hypoallergen diæt hos ammende, hypoallergen MME hos flaskebørn, soyabaseret MME, probiotika og laktaseindtag. Hypoallergen diæt bliver i artiklen defineret som eksklusion af følgende fødevarer (på tværs af forskellige studier): Mælkeprodukter, æg, hvede, nødder, soya og fisk. Nogle studier finder en sammenhæng med hypoallergen diæt og reduktion af koliksymptomer, mens andre ikke gør. Hos de flaskeernærede børn



fandt man en mulig association mellem et højt hydrolyseret casein (mælkeprotein type) MME og reduktion i koliksymptomer. Soyabaseret MME frarådes, da soya typisk er et direkte allergen hos spædbørn. Der fandtes ej heller evidens for behandling med laktase.

Savino et al: Looking for new treatments in Infantile Colic [4]: Er et scoping review. Der fokuseres i dette scoping review på litteraturens overordnede tilgang til behandlingen af kolik hos spædbørn. Dette omfatter andre elementer end omfattet af denne opgave (farmakologisk behandling, probiotika, alternativ behandling, herunder kosttilskud, akupunktur og kiropraktik). Hvad angår kostintervention hos den ammende, anbefales lavallergen diæt til mater med undgåelse af komælk og mælkeprodukter samt tilføjelse af en tilfredsstillende mængde vitaminer og mineraler. Hos de flaskeernærede børn på MME, anbefales der delvist hydrolyseret valleprotein, og alternativt til børn med svær kolik anbefales højt hydrolyseret protein, enten på casein eller valle. *Savino et al* drister sig ud i en flowchart-baseret tilgang til behandlingen, afhængig af om barnet er ammet eller flaskebarn (figur 1 og 2). Disse er skitseret nedenfor:

Figur 1:

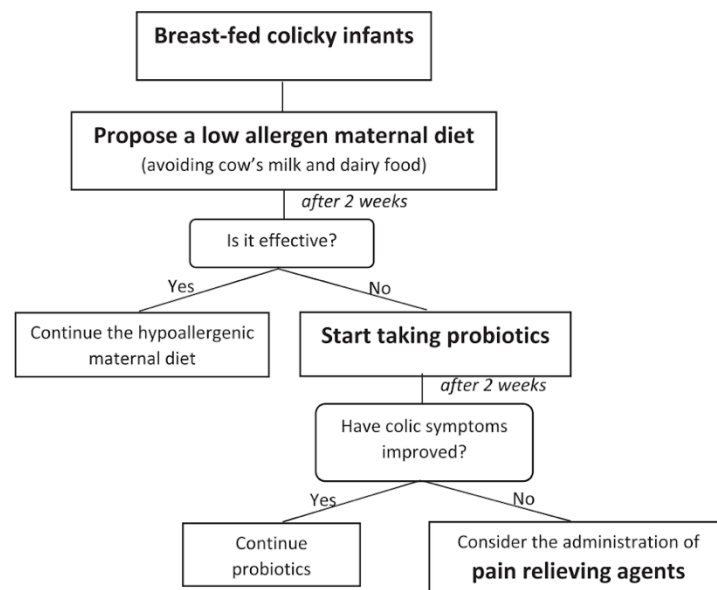


Figure 1 Treatment in breast-fed colicky infants.

Figur 2:

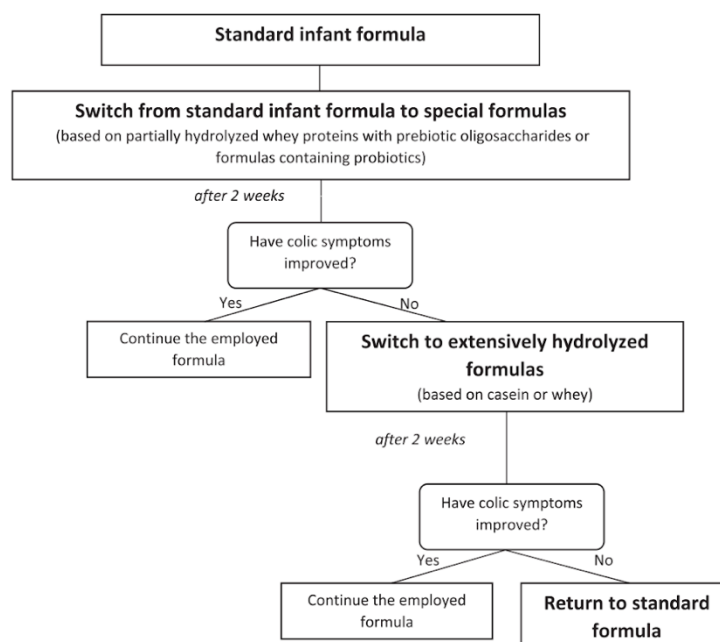


Figure 2 Treatment in formula fed colicky infants.

Iacovou et al: Reducing dietary FODMAP intake in breastfeeding mothers [1]: Studiet er et randomiseret, dobbeltblindet crossover-studie fra Australien. Studiet inkluderede i perioden 2014-2016. Deltagerne var ammende mødre med spædbørn  $\leq 9$  uger gamle på inklusionstidspunktet. Børnene skulle møde Wessels kriterier for kolik. Initialt identificerede studiet 180 potentielle deltagere, hvoraf 163 udgik primært fordi de ikke mødte inklusionskriterierne. Der blev rekrutteret 17 deltagere, hvoraf 3 udgik, hvorfor det totale antal inkluderede var 14. Disse blev inddelt i 2 grupper af 7, hvoraf én yderligere udgik (endeligt antal inkluderede var derfor 13). Interventionen var 10 dages behandling med low-FODMAP diæt (eliminationsdiæt, der udelukker specifikke kulhydrattyper) sammenlignet med en typisk australsk kost. Derefter var der cross-over af grupperne uden nogen washout periode (uden ophør i behandling mellem cross-over).

Endepunkterne var:

- gråd/utlilpashed ved børnene, målt ved såkaldt 'Barr diary' - primært endepunkt
- psykologisk status hos mater (stress, angst, utryghed)
- brystmælksprøver (man undersøgte den for low-FODMAPs)
- fæcesprøver hos spædbørnene (pH og fæces-calprotectin-målinger).

Det primære endepunkt blev målt med det såkaldte Barr diary, hvor 'tid med gråd' hos spædbarnet blev målt. Når man sammenlignede low-FODMAP gruppen med den australske, typiske kost, faldt median tiden 32% sammenlignet med 20%, hvilket studiet angiver som signifikant med en p-værdi på 0,03.

Stress, angst og utryghed faldt hos gruppen der indtog typisk, australsk kost sammenlignet med gruppen der indtog low-FODMAP diæten, hvor disse parametre forblev stabile i hele interventionsperioden. I brystmælksprøverne kunne der ikke måles en lavere forekomst af low-FODMAP fødevarer i interventionsgruppen,

sammenlignet med kontrolgruppen, ligesom fæces calprotectin og pH forblev uændrede i fæcesprøverne fra spædbørnene, hvorfor ændringer i 'tid med gråd' ikke kunne kobles/associeres til disse parametre. Studiet angav høj compliance hos begge grupper.

Gordon et al: Dietary modifications for infantile colic [12]: Er et systematisk review, Cochrane-baseret. Omfanget af dette Cochrane review egner sig ikke til komplet gennemgang i denne opgave, hvorfor hovedresultaterne og udvalgte RCT'er er fremhævede. Studiet har brugt CENTRAL, EMBASE og 17 andre databaser samt 2 trial registre. I tillæg har studiet søgt Google, checket referencer og kontaktet relevante studieforfattere. De har inkluderet 15 RCT studier med den totale sum af 1121 spædbørn med kolik i alderen 2-16 uger. Forud var foregået en selektion blandt de ikke-dupliserede 3575 artikler. 49 artikler blev gennemlæst fuldt, hvoraf 15 studier blev udvalgt som inkluderbare. Alle studiers evidens blev vurderet på baggrund af det anerkendte scoringssystem GRADE [13] ("Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation"- med 4 graderingsniveauer, bestående af; høj kvalitet, moderat kvalitet, lav kvalitet og meget lav kvalitet). Studiet kiggede på diæt-interventioner/modifikationer hos enten mater eller i form af ændret MME-formulering sammenlignet med en anden form for intervention eller sammenlignet med placebo.

Det primære endepunkt var: varighed af gråd. De sekundære endepunkter var: responsraten hos spædbarnet på interventionen, hyppighed af gråd, forældre/familie livskvalitet, sovetid for spædbørnene, forældretilfredshed og uønskede effekter/bivirkninger.

6 studier kiggede på varighed af gråd, men målingen af gråd var meget heterogen på tværs af studierne. Ingen af de 6 studier kunne finde signifikant forskel i gråd, hverken for diætændringer hos mater eller ved MME-formuleringer. 2 studier kiggede på antallet af grådepisoder pr. 24 timer, hvoraf der kun blev inkluderet studier på MME-ernærede spædbørn. Studierne viste, at en fuldt eller delvist hydrolyseret formulering af MME eller en mælke - og soya fri formulering *muligvis* nedsætter varigheden af gråd pr 24 timer. Der var ingen data på hverken livskvalitet i familie eller hos forældre, varighed af søvn hos spædbarnet eller forældretilfredshed. Kun 6 studier rapporterede om bivirkninger eller uønsket effekt af behandlingen. Disse var generelt dårligt belyst i mange af studierne. 3 studier angav ingen bivirkninger, mens flertallet af studierne ikke angav eventuelle bivirkninger. 3 studier kiggede på responsraten af behandlingerne, men resultaterne var divergerende og samlet set inkonklusive, hvad angår intervention på maters diæt og respons hos spædbarnet på behandlingen. Generelt blev alle hhv. primære som sekundære endepunkter i det systematiske review vurderet med lavest mulige evidens (meget lav kvalitet).

## Diskussion

Fællesnævneren for alle vores inkluderede studier/artikler må være, at det er svært at konkludere noget entydigt ud fra dem. Vi er endt med 7 forskellige artikler fra forskellige lande, og har både inkluderet reviews, letters, RCT og et prospektivt studie. Flere af de inkluderede artikler gennemgår forskellige behandlingsmuligheder (fx manuel behandling, probiotika, medicin) udover de interventioner, vi har valgt at fokusere på, hvorfor disse resultater ikke tages med i vores opgave. Generelt må det siges om de inkluderede studier, at studierne udviser stor heterogenitet, hvilket gør dem svært generaliserbare. Mange af studierne har små sample sizes (små studiepopulationer), er single center studier og der er ikke replikationer på tværs af de inkluderede studier. Samlet set har studierne formentlig også lav sandsynlighed for reproducerbarhed, hvilket må betragtes som en væsentlig svaghed i vurderingen af studierne og muligheden for overførbare. I tillæg må en af de særlige svagheder ved studierne være sikringen af og korrekt rapportering af parameteren 'varigheden af gråd'.

Et andet centralt punkt må være at selve definitionen af kolik er forskellig. Igennem arbejdet med opgaven er vi stødt på minimum 3 definitioner, herunder Hymans, Wessels og Drosmann (Rom IV kriterierne) definition.

Herunder er studierne forsøgt diskuteret enkeltvis:

I Johnson et al. [3] beskrives det, at man i et RCT [7] fandt, hvordan en lavallergensdiæt med udelukkelse af mælkeprodukter, soja, hvede, æg, peanuts, nødder og fisk fra kosten reducerede varigheden af spædbarnsgråd hos kolikbørn. Der er desværre ikke diskuteret styrker og svagheder ved RCT'et hos Johnson et al., men læser man det igennem, ser det ud til at være et større studie (90 inkluderede spædbørn), hvor primære endpoint var en reduktion i gråd på 25% eller mere sammenlignet med baseline. De inkluderede mødre blev forinden informeret om, at man i studiet ville sammenligne to diæter, som tidligere havde vist sig at afhjælpe kolik. Forsøget varede i 7 dage og forskellige svagheder kunne bl.a. være selve varigheden, risiko for recall bias (diætdagbøger), risiko for placebo-effekt (studiet var ikke dobbeltblindet) og idet studiet stoppede efter 1 uge, er man ikke klar over, hvorvidt tilbagevenden til vanlig kost igen forværede symptomerne.

Under diskussionsdelen i Okan et al. [10] nævnes selvsamme RCT, men yderligere også et andet studie, hvor man netop ikke fandt evidens for, at man ved eksklusion af mælkeprodukter, fisk og æg reducerede symptomerne hos spædbørn med kolik. Okan et al. [10] har med sit prospektive studie en del svagheder, heriblandt stor risiko for confounding samt manglende power (59 inkluderede), og det viser sig da også i resultaterne. Forfatterne konkluderer forsigtigt, at der "kan" være en sammenhæng i fundene - og de foreslår yderligere undersøgelser.

Sarasu et al [8] omtaler et RCT, hvor der ved brug af fermenteret erstatning inklusive oligosaccharider ses reduktion af gråd. Som nævnt i resultatafsnittet, er der dog tale

om et sekundært outcome, idet primære outcome var, hvorvidt børnene tog tilstrækkeligt på ved brug af den specielle MME, som er lavet af firmaet Nutricia, der udover MME bl.a. laver proteindrikke. Sarasu et al. nævner slet ikke, at firmaet Nutricias research-afdeling finansierer studiet, hvilket er problematisk. Årsagen til, at der er tilsat oligosaccharider, nævnes heller ikke, men kan skyldes, at man ønsker at efterligne sammensætningen af modermælk. Det er som tidligere nævnt ikke klart, hvorvidt børnene ved inklusion var diagnosticeret med spædbarnskolik og umiddelbart er der for store svagheder ved studiet til at kunne konkludere, at den særlige erstatning med oligosaccharider tilsat kan behandle spædbarnskolik. Det ser ved en hurtig googlesøgning heller ikke ud til, at produkterne kan købes hverken i danske butikker eller online.

Iacovou et al studiet [1] er delvist betinget af rapportering via dagbog fra mødre i studiepopulationen. Dagbogsrapportering giver risiko for recall bias (forkert husket oplevelse af tingene). I tillæg vil der kunne opstå selektionsbias, såfremt de deltagende mødre er mødre, som er villige til at føre en dagbog, og at det dermed kun er mødre som kan/vil det, som vælger at deltage. Studiet er overordentligt lille med deltagelse af kun 13 mødre og spædbørnspar, og med en inklusionsperiode på 2 år og initialt 180 inkluderede, har der været et uforholdsvismæssigt stor frafald fra inkluderede til fuldt indrullede. Studiet har valgt at bruge wilcoxon signed rank test, hvilket egentlig må betragtes som fornuftigt, da studiepopulationen er lille og forventes ikke normalfordelt.

Udover at kigge på gråd/utilpashed ved børnene som primært endepunkt, kiggede studiet også på stress/ubehag hos mater. Overraskende nok faldt denne parameter hos gruppen der blot indtog 'kontrolgruppe' kost / vanlig australsk kost og ikke gruppen, der blev udsat for interventionen.

Savino et al [4] studiet er et scoping review. Det faktum, at det er et scoping review, har nogle væsentlige ulemper. Scoping reviews mangler typisk dybde, sammenlignet med et systematisk review. I tillæg kan der opstå selektionsbias, formidlingsbias og manglende sikkerhed for transparens, da udvælgelsen af studierne ikke er systematisk, men til dels udvalgt af forfatterne selv. Scoping reviews er derfor også at betragte som eksplorative og et nedslag i litteraturen. Når det så er sagt, opleves reviewet som sagligt og udarbejder også to flow charts som vurderes særdeles anvendelige og overførbare til fx almen praksis.

Det fremgår i artiklen også, at forfatteren Savino har modtaget finansiering fra Danone Nutricia (MME firma), hvilket naturligvis svækker studiets interne validitet, men også dens eksterne validitet, da sikkerheden i overførbarehed svækkes.

JN crith et al [11] er et holdningspapir og på mange måder identiske med tankerne bag Savino et al's scoping review. Holdningspapiret er tænkt som en quick guide til de canadiske pædiatere på emnet og fungerer i realiteten også godt som dette. Svagheden er naturligvis manglende dybde og systematik.

Gordon et al [12] er et systematisk review med høj standard for udarbejdelsen. Studiet udviser stor transparens, både i udførelsen, gennemgang af studier og hvad angår forfatterbidrag og den dertilhørende interne validitet. Reviewet er gennemgået efter den højst tænkelige standard, hvorfor det må anses som det stærkeste studie af de inkluderende. Studiet kan derfor bruges med størst sikkerhed, når man skal udtale sig om effekten af de givne behandlingsmodaliteter. Generelt får de 15 inkluderede studier i reviewet den dårligste gradering (jf. GRADE), hvilket naturligvis vanskeliggør mere entydige konklusioner på behandling af spædbarnskolik med hhv. diæt hos mater og MME-formuleringer.

## Konklusion

På trods af adskillige studier omhandlende emnet, har der ikke vist sig nogen oplagt behandling af spædbarnskolik. Der er flere udfordringer; heriblandt at ætiologien bag tilstanden er ukendt, at gråd er en svær parameter at måle på i forhold til resultater af diverse interventioner, og idet at spædbarnskolik ophører med tiden kompliceres fortolkningen af forskellige resultater - for er det i virkeligheden blot barnets alder, som medfører, at gråden mindskes?

Generelt er der svag evidens for de forskellige kostinterventioner og adskillige af artiklerne nævner også behovet for yderligere studier. Det viser sig også, at flere af forfatterne er finansieret af firmaer, der producerer modernælkserstatning, og som derfor må mistænkes for at have funding bias og svækket intern validitet.

Som udgangspunkt kan vi konkludere, at de vigtigste elementer i vurderingen og behandlingen af spædbarnskolik for fagfolk er 1) at udelukke tilgrundliggende sygdomme hos barnet og 2) at berolige forældrene og oplyse om den benigne tilstand samt 3) vurdere, hvorvidt der er risiko for udvikling af depression hos forældrene eller *shaken baby syndrome*.

Når ovenstående er gennemgået, kan der tales eventuelle behandlingsmuligheder med forældrene (se [bilag 1](#) "Retningslinje til almen praksis for behandling af spædbarnskolik"). Vores fokus er som nævnt på kostinterventionsmuligheder, men flere af de gennemlæste studier har også inkluderet medicin, probiotika og manuel behandling, uden at der umiddelbart blev fundet signifikant effekt af disse.

Over for forældrene er det her vigtigt at understrege den manglende evidens for de forskellige behandlingsregimer, og at såfremt disse ikke virker, bør man ophøre med dem. Det bør ligeledes understreges, at der ikke er noget der tyder på, at det gør en forskel på forekomsten af kolik, hvorvidt barnet ernæres ved amning eller flaske. Flaskeernæres barnet, kan man foreslå forældrene at forsøge at skifte til delvist hydrolyseret eller hydrolyseret modernælkserstatning, dog bør det tages i betragtning, at dette er dyrere end almindelig modernælkserstatning. Der ydes kun enkelttilskud til hydrolyseret modernælkserstatning ved påvist mælkeallergi [14].

Ammes barnet, kan mater forsøge sig med mælkefri kost. Dette er også omfattende og omkostningstungt, uden at der er sikker evidens for effekten. Oplever forældrene ikke effekt, bør de gå tilbage til almindelig kost.

Fremtidige studier er nødvendige for at klarlægge alternative og effektive behandlingsmodaliteter for spædbarnskolik, og et randomiseret multicenterstudie med blinding for behandling (allerhelst dobbelt-blindet) kunne være med til at kaste et mere sikkert lys over en eventuel effekt. Såfremt studiet skulle omhandle kostintervention hos mater, kunne man forsøge at eliminere kostvariationer i tilbagerapportering ved at sørge for at maden, der blev indtaget, blev leveret af forskningsgruppen bag projektet, ligesom en større volumen af inkluderede ville skabe større styrke og sikkerhed for den eventuelt målte effekt. I tillæg, såfremt primære endepunkt var gråd pr. tidsenhed, kunne man forsøge at objektivisere gråden ved at måle direkte på den, evt. med lydudstyr eller lign.

## Referencer

- 1 Iacovou M, Craig SS, Yelland GW, *et al.* Randomised clinical trial: reducing the intake of dietary FODMAPs of breastfeeding mothers is associated with a greater improvement of the symptoms of infantile colic than for a typical diet. *Aliment Pharmacol Ther.* 2018;48:1061–73. doi: 10.1111/apt.15007
- 2 Andersen J, Larsen PE, Øgard CG. Spædbarnskolik, lægehåndbogen. 2021.
- 3 Johnson JD, Cocker K, Chang E. Infantile Colic: Recognition and Treatment. 2015.
- 4 Savino F, Ceratto S, De Marco A, *et al.* Looking for new treatments of Infantile Colic. *Ital. J. Pediatr.* 2014;40.
- 5 Dansk Pædiatrisk Selskab.
- 6 Dansk Selskab for Almen Medicin.
- 7 Hill DJ, Roy N, Heine RG, *et al.* Effect of a low-allergen maternal diet on colic among breastfed infants: A randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2005;116. doi: 10.1542/peds.2005-0147
- 8 Sarasu JM, Narang M, Shah D. Infantile Colic: An Update. 2018.
- 9 Vandenplas Y, Ludwig T, Bouritius H, *et al.* Randomised controlled trial demonstrates that fermented infant formula with short-chain galacto-oligosaccharides and long-chain fructo-oligosaccharides reduces the incidence of infantile colic. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2017;106:1150–8. doi: 10.1111/apa.13844
- 10 Aksoy Okan M, Gunduz M, Okur M, *et al.* Does maternal diet affect infantile colic? *J Matern Neonatal Med.* 2016;29:3139–41. doi: 10.3109/14767058.2015.1115011
- 11 HYPOALLERGENIC FORMULAS (EXTENSIVELY HYDROLYZED CASEIN/WHEY PROTEIN, AND AMINO ACID BASED) IN BOTTLE-FED INFANTS SOY-BASED FORMULAS IN BOTTLE-FED INFANTS.
- 12 Gordon M, Biagioli E, Sorrenti M, *et al.* Dietary modifications for infantile colic. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2018;2018.
- 13 Malmivaara A. Methodological considerations of the GRADE method. *Ann. Med.* 2015;47:1–5.
- 14 laegemiddelstyrelsen.dk.



# Bilag 1: Retningslinje til almen praksis

## Spædbarnskolik - kostintervention

### Definition

**Wessels kriterier:** Skrigen i >3 timer hver dag, >3 timer pr. uge i >3 uger hos et i øvrigt raskt udseende spædbarn med normal vægtstigning *eller*

**ROM IV-kriterier:** < 5 mdr. gammel når symptomerne starter og stopper  
Tilbagevendende og langvarige perioder med skrigeture oplyst af forældre og som ikke umiddelbart kan forklares

Rask spædbarn med normal og god trivsel, ingen feber eller sygdom

Symptomerne har ifølge forældrene stået på <3 timer, <3 dage pr. uge eller ved prospektiv dagbogsregistrering < 3 timer over 24 timer

### Vurdering

- Trives barnet eller er der red flags?
  - Red flags:
    - Feber (infektion)
    - Distenderet abdomen (udfyldninger, Hirschsprungs, intestinal malrotation med volvulus, nekrotiserende enterocolitis)
    - Sløvhed (hydrocephalus, subduralt hæmatom, sepsis, meningit)

### Barn i trivsel, som opfylder kriterierne for spædbarnskolik

- Informér forældrene om, at der er tale om en godartet tilstand, som ophører med tiden
  - Topper som regel omkring 6. leveuge og stopper oftest efter 12.-16. leveuge
  - Ætiologien er ukendt, men kan være relateret til mavetarm-systemet
  - Der er ikke noget, der tyder på, at der er forskel på barnets køn, forældres socioøkonomiske status, rygning hos forældre, amning vs. modermælkeserstatning og udvikling af spædbarnskolik
- Vurder, om der hos forældrene er risiko for post partum-depression eller hos barnet *shaken baby syndrome*
- Informér forældrene om, at der er meget ringe evidens for forskellige behandlingsmuligheder af spædbarnskolik

### Behandlingsmodaliteter

- Manuel behandling, fx kiropraktik/osteopati (ingen evidens)
- Medicinsk behandling (simeticon - flatulensbehandling - anbefales ikke; ingen evidens)
- Mælkesyrebakterier (Bl.a. *Lactobacillus reuteri* DSM 17938, usikker evidens)
- Kostintervention (usikker evidens, se nedenfor)

### Kostintervention hos ammende mødre

- Den ammende mor kan forsøge sig med hypoallergen diæt, dvs. undgåelse af mælkeprodukter og evt. yderligere allergener (æg, fisk, hvede, nødder)
  - Usikker evidens
  - Hvis manglende effekt efter 2 uger, bør man gå tilbage til vanlig kost

#### **Intervention hos flaskeernærede børn**

- Her kan forsøges skift til delvist hydrolyseret modermælkserstatning
- Hvis dette ikke har effekt efter 2 uger, kan skiftes til højt hydrolyseret modermælkserstatning
  - Usikker evidens
  - Hvis manglende effekt efter 2 uger, bør man gå tilbage til vanlig kost

NB! Generelt er der usikker evidens for de forskellige behandlingsmuligheder af spædbarnskolik.