Detta är ett svar från SBU:s Upplysningstjänst den 28 april 2014. SBU:s Upplysningstjänst svarar på avgränsade medicinska frågor. Svaret bygger inte på en systematisk litteraturöversikt, varför resultaten av litteratursökningen kan vara ofullständiga. Kvaliteten på ingående studier har inte bedömts. Detta svar har tagits fram av SBU:s kansli och har inte granskats av SBU:s råd eller nämnd.

Åtgärder för att lindra spädbarnskolik

Kolik (även kallad spädbarnskolik eller tremånaderskolik) debuterar ofta under de tre första levnadsveckorna och upphör vanligen vid tre månaders ålder. Det har beräknats att cirka 10 procent av alla spädbarn drabbas av kolik. För att försöka lindra symtomen provar en del ammande mammor att utesluta mjölkprodukter i sin kost. Det finns även bröstmjölksersättning fri från komjölk. Vissa ger barnet probiotika (levande mjölksyrebakterier) i förhoppning att det ska minska eventuella magsmärtor. Vid mycket svåra fall av kolik har dicykloverinklorid provats men på grund av risken för svåra biverkningar krävs licens från Läkemedelsverket.

Fråga:
Kan åtgärder i form av probiotika, läkemedlet dicykloverinklorid eller kost fri från komjölk lindra symtom vid spädbarnskolik?

Sammanfattning:

Upplysningstjänsten har identifierat sex systematiska översikter och ytterligare en randomiserad studie. Tre av de systematiska översikterna har undersökt effekten av probiotika vid kolik, antingen i förebyggande syfte eller som behandling. Flera studier återkommer i översikterna och de skiljer sig åt vad gäller typ av probiotika, doser, population, studielängd och uppföljningstider. Resultaten i studierna skiljer sig också åt, och samtliga översikter drar slutsatsen att det inte går att bedöma effekten av probiotika vid kolik. I den randomiserade studie som publicerats efter översikterna grät barn som fick probiotika i förebyggande syfte kortare tid per dag än de barn som fick placebo. Inga biverkningar har rapporterats i någon av studierna.

De övriga tre systematiska översikterna har utvärderat effekten av mjölkfri kost vid kolik, varav en även utvärderat effekten av läkemedlet dicykloverin. Översikterna bygger på i stort sett samma studier men drar olika slutsatser. Författarna till en översikt menar att lågallergen kost hos mammorna (innefattar olika typer av kostförändringar, inte bara uteslutande av komjölk) samt hydrolyserad bröstmjölkersättning kan minska symtomen på kolik. En annan översikt drar slutsatsen att underlaget är otillräckligt för att bedöma effekten. Den tredje

översikten drar inga klara slutsatser utan är av mer deskriptiv karaktär. Denna översikt har även utvärderat effekten av dicykloverin som baseras på två små studier från 1980-talet. Studierna visar en effekt på koliksymtomen samt biverkningar i form av sömnighet. Det vetenskapliga underlaget är dock begränsat på grund av få antal studier samt att båda studierna hade metodologiska svagheter till exempel i form av oklar beskrivning av randomisering och blindning, vilket kan påverka resultaten.

Bakgrund

Kolik debuterar ofta under de tre första levnadsveckorna och symtomen förekommer framför allt på eftermiddagen/kvällen. Koliken upphör vanligen vid tre månaders ålder (därav benämningen tremånaderskolik). Det uppskattas att cirka tio procent av alla spädbarn drabbas av kolik. Orsakerna till kolik är ännu inte helt klarlagda och man vet inte om barnet skriker på grund av smärtor i buken eller av andra orsaker [1].

Ett barn anses ha diagnosen kolik om det uppfyller de så kallade Wessel-kriterierna, vilket innebär att barnet har utbrott av gråt, gnäll och irritabilitet i över tre timmar per dag, mer än tre dagar i veckan och att detta pågår under mer än tre veckors tid.

Det finns ingen specifik medicinsk behandling vid spädbarnskolik men tillståndet kan vara mycket krävande för familjen [2, 3] och det finns olika åtgärder för att försöka lindra symtomen [4, 5]. De flesta åtgärder bygger på antagandet att kolik orsakas av gaser i tarmarna som i sin tur leder till kramper och magsmärta. För de barn som helt eller delvis ges bröstsmjölksersättning brukar man rekommendera att under en tid gå över till ersättning fri från komjölk, så kallad hypoallergen ersättning baserat på komjölkshydrolysat. Mammor som ammar kan föreslås utesluta komjölk i sin kost. Man kan också ge barnet droppar av oljelösning innehållande mjölksyrabakterier (probiotika) som kan köpas receptfritt på Apoteket.

Vid mycket svåra fall av kolik, och när ingen annan behandling haft effekt, kan en läkare skriva ut dicykloverinklorid som har en kramplösande effekt i mag-tarmkanalen. Dicykloverin är inte godkänt som läkemedel i Sverige och får endast användas med särskilt tillstånd från Läkemedelsverket (så kallad enskild licens) [6, 7]. Anledningen till detta är att läkemedlet har rapporterats kunna orsaka svåra biverkningar, bland annat andningsuppehåll.

Avgränsningar

Vi har bara tagit hänsyn till kliniska kontrollerade studier samt systematiska översikter i svaret. Studier på prebiotika (dvs olika sockerarter så som fruktos, laktos, oligo- eller polysackarider som ger näring till bakteriefloran i mag-tarmkanalen) är exkluderade samt studier på sojabaserad bröstmjölksersättning. Vi har inte heller inkluderat studier på olika typer av nappflaskor för att lindra kolik.

Resultat

Litteratursökningen identifierade 296 abstrakt, varav 18 artiklar lästes i fulltext. Av dessa inkluderades fem systematiska översikter [8-12] (Tabell 1), ett icke systematiskt konsensusutlåtande [13] (Tabell 1) och en randomiserad studie [14] (Tabell 2).

Probiotika

Tre systematiska översikter [8, 11, 12] och en randomiserad studie identifierades [14] som undersökt effekten av probiotika vid kolik, antingen i förebyggande syfte eller som behandling. Vissa studier återkommer i flera av översikterna. Generellt gäller att studierna skiljer sig åt vad gäller typ av probiotika, doser, studielängd och uppföljningstider.

I översikten av Sung och medarbetare inkluderades tolv randomiserade studier [12]. I sju av de inkluderade studierna undersöktes om probiotika kan förebygga kolik hos nyfödda barn och fem studier om spädbarn med kolik kan behandlas med probiotika jämfört med placebo eller ingen behandling.

I två av de studier som undersökte förebyggande effekt grät barnen mindre om de fick probiotika. Varken barnen i interventions- eller placebogruppen uppfyllde dock Wessel-kriterierna[1] för kolik i någon av dessa studier (medelvärde 32 jämfört med 88 minuter gråt per dag i den ena studien och 76 jämfört med 89 minuter per dag vid en månads ålder i den andra studien). Det går därför inte att dra någon slutsats om probiotika har en förebyggande effekt hos spädbarn som gråter mer än genomsnittet. Övriga fem studier som ingick i översikten kunde inte visa någon statistiskt signifikant skillnad mellan nyfödda barn som fått probiotika och de som fått placebo eller ingen behandling. Av dessa inkluderade en studie endast ammande mammor, tre studier spädbarn som fick bröstmjölksersättning och en studie både och.

De sju studier som tog upp förebyggande effekt hade enligt författarna kvalitetsbrister och alla utom två bedömdes ha måttlig eller hög risk för systematiska fel som kan ha påverkat resultaten. Författarna menar därför att det inte går att dra några säkra slutsatser om effekten av probiotika som förebyggande åtgärd.

Fem studier uppfyllde inklusionskriterierna för probiotika som behandling av kolik i översikten av Sung och medarbetare. Tre av dessa, totalt 209 spädbarn med kolik, sammanvägdes i en metaanalys. Samtliga barn ammades och fick lika dos probiotika (*L reuteri*). Hos de barn som fick probiotika minskade gråttiden signifikant. Dock fanns det betydande skillnader i resultaten mellan studierna vilket ger en större osäkerhet till analysen. Övriga två studier kunde inte inkluderas i metaanalysen.

Samtliga studier av probiotika som behandling av kolik bedömdes av författarna ha måttlig eller hög risk för systematiska fel. Det fanns även skillnader i studiernas upplägg som gör det svårt att väga samman resultaten. Till exempel åt mammorna mjölkfri kost i två av de studier som ingick i metaanalysen.

I översikten av Mugambi och medarbetare inkluderades sex studier på friska, fullgångna spädbarn som fick bröstmjölksersättning med probiotika eller synbiotika (kombination av pre- och probiotika) och dess effekt på koliksymtom [11]. I översikten hanteras koliksymtom som ett sekundärt utfallsmått och innefattar

[1] Gråt i över tre timmar per dag, mer än tre dagar i veckan under mer än tre veckors tid

uppstötningar, kräkningar och skrik (primärt utfallsmått var olika typer av tillväxtsförändringar). Studierna visade ingen skillnad i koliksymtom mellan studiegrupperna, varken med probiotika eller synbiotika. Samtliga studier hade metodologiska svagheter. Den här översikten är den enda som presenterar evidensstyrka, dvs en bedömning av hur starkt det sammanlagda vetenskapliga underlaget är för att besvara en viss fråga på ett tillförlitligt sätt. Dock presenteras inte evidensstyrka för de sekundära utfallsmåtten.

Översikten av Braegger och medarbetare inkluderade studier på friska, fullgångna spädbarn som fick bröstmjölksersättning som tillsatts med probiotika eller synbiotika under tillverkningsprocessen [8]. I tre studier var barnen yngre än fyra månader vid studiestart och i två studier var barnen i åldern tre till 24 månader. Endast en studie visade en förbättring av koliksymtom. Samtliga studier hade försvagande faktorer eller var för få för att författarna skulle kunna dra några säkra slutsatser om effekten av probiotika. Tre studier på synbiotika inkluderades också varav två återfinns i översikten av Mugambi och medarbetare. Även i detta fall anser författarna att underlaget var alltför begränsat för att kunna dra säkra slutsatser.

Upplysningstjänsten har också identifierat en RCT som publicerats efter översikterna. I den fördelades 554 nyfödda barn slumpmässigt till att antingen få probiotika (*L reuteri*) eller placebo dagligen under tre månader [14] (Tabell 2). Studien var dubbelblindad, dvs varken föräldrarna eller vårdpersonalen kände till vilken behandling barnen fick. Både barn som ammandes och barn som fick ersättning ingick i studien. I studien hade barnen som fick probiotika färre antal minuter av gråt både efter en och tre månader. Inte heller i denna studie uppfyllde dock kontrollgruppen kriterierna för kolik (medelvärde 45 jämfört med 96 minuter gråt per dag vid en månads ålder och 38 jämfört med 71 minuter per dag vid tre månaders ålder). Det kan därför vara svårt att dra slutsatser av resultaten vad gäller att förebygga kolik.

Inga biverkningar rapporterades i någon av studierna (tillväxt, infektioner, glukostolerans). Två av studierna kunde inte identifiera några biverkningar medan övriga studier inte rapporterade biverkningar alls.

Pågående studier

En sökning i Clinicaltrials.gov (2014-03-17) med sökorden (probiotics OR synbiotics) AND colic, gav 20 träffar. Av dessa var sex studier relevanta för vår frågeställning; NCT01887444, NCT01541046, NCT01869426, NCT01721850, NCT01279265, NCT01849991.

Mjölkfri kost

Två systematiska översikter och ett icke systematiskt konsensusutlåtande identifierades som utvärderat effekten av mjölkfri kost vid kolik [9, 10, 13].

I översikten av Iacovou och medarbetare [10] inkluderades två systematiska översikter samt 13 studier på olika typer av hydrolyserad ersättning (delvis eller helt sönderspjälkad) till spädbarn och sex studier på kostförändring hos mammor till ammande barn (till exempel uteslutande av komjölk, ägg, nötter och fisk). Författarnas bedömning av studiekvalitet är inte utförligt beskriven och det saknas sammanläggning av resultaten, till exempel i form av metaanalyser och bedömning av studiernas samstämmighet (heterogenitet). Det är också oklart vilka studier som är tillräckligt lika (till exempel vad gäller typ av kostförändring hos mamman) för att resultaten ska kunna vägas samman. I översikten inkluderades, förutom randomiserade studier och observationsstudier, även fall-kontrollstudier, icke-randomiserade studier och tvärsnittsstudier. Författarna drar slutsatsen att både hydrolyserad ersättning och lågallergen kost hos mamman kan minska symtomen på kolik.

I översikten av Hall och medarbetare [9] inkluderades två systematiska översikter, fyra studier på bröstmjölksersättning fri från komjölk och tre studier på lågallergen kost hos mamman. Alla studier utom en är också inkluderade i översikten av Iacovou och medarbetare.

Studierna på barn som fick bröstmjölksersättning skiljer sig åt vad gäller typ av ersättning (kasein- eller vassleprotein) och ålder på barnen (2 veckor till 6 månader). Tre av fyra studier visade att mjölkfri ersättning minskade koliksymtomen. Resultaten bör dock tolkas med försiktighet då studierna till exempel hade oklar randomisering och blindning. Två studier hade få deltagare (32 och 22) och det var överlag många barn som inte fullföljde studierna (till exempel var det ett bortfall på 60 av 98 barn i en av studierna).

Två av de tre studierna på lågallergen kost hos mammorna visade en förbättring i koliksymtom. I den ena studien var det en hög andel barn som inte fullföljde studien. I den andra studien var randomiseringen (lottningen av patienter till behandlingsgrupp) oklar och föräldrarna kände till vilken behandling barnen fick (oblindad studie). I den tredje studien, som inte visade någon skillnad mellan grupperna, fick barnen i kontrollgruppen läkemedlet dicykloverin. Det var oklart om studien var randomiserad och blindad. Baslinjedata var inte angivna och inte heller hur många som fullföljt studien.

Enligt författarna är resultaten i utvärderingen samstämmiga med de två systematiska översikter som inkluderades men det saknas bedömning av kvaliteten av dessa. Ingen sammanvägd analys av studierna är gjord och eventuella intressekonflikter hos författarna är inte angivna.

I översikten av Lucassen [13] inkluderades två systematiska översikter samt ytterligare en studie. Utvärderingen bygger på samma studier som även ingår i de andra två översikterna av Iacovou och Hall. Översikten är dock inte helt systematiskt genomförd, vilket gör det svårt att tolka resultaten. Endast en granskare har utvärderat studierna som även är författare till den inkluderade studien. Det finns inte heller någon förteckning över inkluderade och exkluderade studier och

eventuella intressekonflikter är inte angivna. Författarna har använt GRADE för att bedöma evidensstyrka och drar slutsatsen att det vetenskapliga underlaget är otillräckligt för att bedöma om mjölkfri kost hos mammor eller hypoallergen bröstmjölksersättning (kasein- eller vassleprotein) kan minska symtomen på kolik.

Pågående studier

En sökning i Clinicaltrials.gov (2014-03-17) med sökorden (hydrolysate OR formula OR milk OR diet OR "cows milk" OR "low-allergenic") AND colic, gav 33 träffar. Av dessa var en studie relevant för vår frågeställning (NCT01721850).

Dicykloverin

I översikten av Hall och medarbetare inkluderades två små studier från 1980-talet som undersökt effekten av dicykloverin jämfört med placebo vid kolik [9]. Den ena studien var svensk och visade en minskning i gråttid hos de barn som fick läkemedlet. Trots minskningen uppfyllde barnen dock fortfarande kriterierna för kolik. Randomiseringen var inte beskriven och det var oklart om föräldrar och vårdpersonal kände till vilken behandling barnen fick. Den andra studien visade att en större andel barn som fick dicykloverin blev symtomfria jämfört med placebo. Även denna studie hade metodologiska svagheter. Båda studierna rapporterade biverkningar i form av dåsighet.

Sammantaget gör detta att det är svårt att dra slutsatser om effekten av behandling med dicykloverin.

Pågående studier

Inga pågående studier identifierades.

Tabell 1. Systematiska översikter

Författare	Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Sung 2013 Australien [12]	**Probiotika i förebyggande syfte** 7 RCT **Probiotika som behandling** 5 RCT	Spädbarn 3 månader eller yngre som antingen fått tillskott av probiotika eller placebo/ingen behandling. Både barn som ammades respektive fick bröstmjölksersättning inkluderades	Gråt (tid och antal episoder), kolikdiagnos
	Författarens slutsatser: ”Although L reuteri may be effective as treatment for crying in exclusively breastfed infants with colic, there is still insufficient evidence to support probiotic use to manage colic, especially in formula-fed infants, or to prevent infant crying. Results from larger rigorously designed studies applicable to all crying infants will help draw more definitive conclusions.”		

Författare	Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
Mugambi 2012 Sydafrika [11]	**Probiotika i förebyggande syfte** 6 RCT (2 synbiotika, 4 probiotika)	Friska fullgångna spädbarn (0–12 månader) som fått bröstmjölksersättning med tillskott av probiotika, prebiotika eller synbiotika jämfört med ersättning med eller utan placebo	Uppstötningar, kräkningar och gråt (redovisas som sekundärt utfallsmått i översikten)
	Författarens slutsatser: ”There is not enough evidence to state that supplementation of term infant formula with synbiotics, probiotics or prebiotics does result in improved growth or clinical outcomes in term infants. There is no data available to establish if synbiotics are superior to probiotics or prebiotics.”		
Braegger 2011 Schweiz [8]	**Probiotika i förebyggande syfte** 8 RCT (5 probiotika, 3 synbiotika)	Friska, fullgångna spädbarn som fått bröstmjölksersättning med tillskott av probiotika, synbiotika eller prebiotika under tillverkningsprocessen	Kolik, gråt, irritabilitet
	Författarens slutsatser: ”The administration of *B lactis*, BL999 and LPR, *L reuteri*, or LGG was not associated with lower frequency of colic, crying, or irritability. However, the Committee considers that there is too much uncertainty to draw reliable conclusions from the available data.(…) One RCT found that the administration of *B lactis* and *S thermophilus*, regardless of the studied dose, was associated with a lower frequency of colic or irritability. No such effect was observed when *B lactis* alone or *L reuteri* ATCC 55730 or *L salivarius* were used. The Committee considers that data are too limited to draw reliable conclusions from the results.(…) Only a limited number of synbiotic preparations administered in infant formulae have been studied in the context of a formal RCT. The Committee considers that although the available data suggest that the products are safe, the limited data call for caution in overinterpretation of these results. In the future, the efficacy and safety of each synbiotic product should be established.”		
Iacovou 2012 Australien [10]	**Hypoallergen bröstmjölksersättning** 2 systematiska översikter, 13 studier (11 RCT, 2 interventionsstudier) **Hypoallergen kost hos mamman** 2 systematiska översikter, 6 studier (4 RCT, 1 tvärsnittsstudie)	Spädbarn med koliksymtom	Gråttid, Wessel kriterier, andra koliksymtom

Författare	Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
	Författarens slutsatser: ”When both level of evidence and study quality is considered, it appears that changing the maternal diet to reduce the burden of allergy-associated foods can provide some benefit in reducing infantile colic in breastfed infants.”(…) Overall, the evidence strongly suggests that use of partially, extensively, or completely hydrolysed infant formula can be effective in reducing the symptoms of infantile colic in formula-fed infants.”		
Hall 2011 Australien [9]	**Hypoallergen bröstmjölksersättning** 2 systematiska översikter, 4 RCT **Hypoallergen kost hos mamman** 2 systematiska översikter, 3 studier (2 RCT, 1 interventionsstudier) **Dicykloverin** 2 RCT	Spädbarn med koliksymtom	Gråttid, Wessel kriterier
	Författarens slutsatser: <u>*Hypoallergen kost*</u> ”Results from several studies on nutritional interventions for infantile colic suggest that the use of casein hydrolysate is beneficial in formula-fed infants. Only one study provided results favouring the use of a whey hydrolysate formula. Another study used a modified whey hydrolysate formula with several other modified ingredients which makes it difficult to ascertain the effects of whey hydrolysate alone. Two out of three studies supported the use of a low-allergen maternal diet for infantile colic in breastfed infants. (…) There were several problems with methodological rigour in many of these nutritional intervention studies that may have altered the validity of the above findings.” <u>*Dicykloverin*</u> “Although results from studies on Dicyclomine hydrochloride found this drug to be effective for infantile colic, there were a limited number of studies. Plus in Danielson and Hwang crying time was reduced to 3.3 h but clinically, this still fits the Wessel definition of infantile colic. There were also reported side effects in both studies on this drug. These side effects are consistent with reported cases of infants where symptoms including apnoea resulted after the ingestion of Dicyclomine. The use of this drug is now contraindicated in infants under six months of age.”		
Lucassen 2009 Nederländerna [13]	**Hypoallergen bröstmjölksersättning** 2 systematiska översikter, 1 RCT **Hypoallergen kost hos mamman** 2 systematiska översikter	Spädbarn med koliksymtom	Gråttid

Författare	Inkluderade studier	Population	Utfallsmått
	Författarens slutsatser: ”Casein hydrolysate milk or hypoallergenic diet for breastfeeding mother compared with cows' milk or control diet for mother: Giving casein hydrolysate milk to bottle-fed babies, or a hypoallergenic diet for breastfeeding mothers, may be more effective at reducing the duration of crying compared with giving bottle-fed babies cows' milk-based formulae or a control diet for breastfeeding mothers (very low-quality evidence). (…) Whey hydrolysate milk may be more effective at reducing the duration of crying (low-quality evidence) (…) There is insufficient evidence of a difference in effect of different formulas of bottle milk on colic in infants. If a baby is thriving on standard formula milk, the consensus is that there is no need to change milks. An exception to this general rule is that infants with colic in atopic families might benefit from a change to a hypoallergenic formula. Breastfeeding mothers should generally be advised to continue breastfeeding.”		

Tabell 2. Randomiserade kontrollerade studier, probiotika jämfört med placebo i förebyggande syfte

Författare	Studiedesign	Population	Intervention	Utfallsmått (primära)
Indrio 2014 Italien [14]	RCT, multicenter *n* = 554 (bortfall 86)	Nyfödda barn (friska, fullgångna)	*L reuteri* DSM 17938 i oljelösning. 5 droppar dagligen motsvarande $1x10^8$ CFU (colony-forming units) jämfört med placebo (oljedroppar utan probiotika)	Föräldrarna förde dagbok över perioder av otröstlig gråt, antal uppstötningar och avföringar under 3 månader
	Författarens slutsatser: ”Prophylactic use of L reuteri DSM 17938 during the first 3 months of life reduced the onset of functional gastrointestinal disorders and reduced private and public costs for the management of this condition.”			

Projektgrupp

Detta svar är sammanställt av Stella Jacobson, Jessica Dagerhamn och Jan Liliemark vid SBU.

Litteratursökning

PubMed via NLM 3 October 2013 **Infantile colic**		
	Search terms	**Items found**
1.	"Colic"[Mesh:NoExp] AND infant*[tiab]	548

PubMed via NLM 3 October 2013 **Infantile colic**		
2.	(infant*[Title/Abstract]) AND colic*[Title/Abstract]	770
Final	1 OR 2	833

Cochrane Library via Wiley online **Infantile colic**		
	Search terms	**Items found**
1.	MeSH descriptor: [Colic] this term only	279
2.	infant*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	32 967
3.	1 AND 2	77
4.	infant*:ti,ab,kw and colic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	126
Final	3 OR 4	126 CDSR\3 DARE\7 HTA\2

Embase via embase.com 3 October 2013 **Infantile colic**		
	Search terms	**Items found**
1.	'colic'/exp AND infant*:ab,ti AND [embase]/lim	624
2.	(infant* NEAR/5 colic*):ab,ti AND [embase]/lim	492
Final	1 OR 2	704

CINAHL via EBSCO **Infantile colic**		
	Search terms	**Items found**
1.	(MH "Infant Colic")	311
2.	TI infant* AND TI colic*	191
3.	AB infant* AND AB colic	173
Final	1 OR 2 OR 3	414

Referenser

1. Jörn Delvert, R.J. *Spädbarnskolik*. 2011; Available from: http://www.rikshandboken-bhv.se/Texter/Allmant/Spadbarnskolik/.
2. Landgren, K., A. Lundqvist, and I. Hallstrom, *Remembering the Chaos - But Life Went on and the Wound Healed. A Four Year Follow Up with Parents having had a Baby with Infantile Colic.* Open Nurs J, 2012. **6**: p. 53-61.
3. Landgren, K. and I. Hallstrom, *Parents' experience of living with a baby with infantile colic--a phenomenological hermeneutic study.* Scand J Caring Sci, 2011. **25**(2): p. 317-24.
4. *Management of infantile colic.* Bmj, 2013. **347**: p. f4102.
5. Internetmedicin. Available from: http://www.internetmedicin.se/page.aspx?id=3432.
6. Läkemedelsverket. *Dicykloverin vid spädbarnskolik – förskrivning ex tempore ersätts med licensförskrivning.* 2008; Available from: http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2008/Dicykloverin-vid-spadbarnskolik--forskrivning-ex-tempore-ersatts-med-licensforskrivning/.
7. Läkemedelsverket, *http://www.lakemedelsverket.se/Alla-nyheter/NYHETER-2008/Dicykloverin-vid-spadbarnskolik--Lakemedelsverket-forordar-vaksamhet/*. 2008.
8. Braegger, C., et al., *Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: A systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition.* Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, 2011. **52**(2): p. 238-250.
9. Hall, B., J. Chesters, and A. Robinson, *Infantile colic: a systematic review of medical and conventional therapies.* J Paediatr Child Health, 2012. **48**(2): p. 128-37.
10. Iacovou, M., et al., *Dietary management of infantile colic: a systematic review.* Matern Child Health J, 2012. **16**(6): p. 1319-31.
11. Mugambi, M.N., et al., *Synbiotics, probiotics or prebiotics in infant formula for full term infants: a systematic review.* Nutr J, 2012. **11**: p. 81.
12. Sung, V., et al., *Probiotics to prevent or treat excessive infant crying: Systematic review and meta-analysis.* JAMA Pediatrics, 2013.
13. Lucassen, P., *Colic in infants.* Clin Evid (Online).**2010**.
14. Indrio, F., et al., *Prophylactic use of a probiotic in the prevention of colic, regurgitation, and functional constipation: A randomized clinical trial.* JAMA Pediatrics, 2014.