

De effectiviteit van behandelingen van excessief huilen bij zuigelingen

Een systematische review

P.L.B.J. LUCASSEN
W.J.J. ASSENDELFT
J.W. GUBBELS
ET AL.

Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Knuistingh Neven A. De effectiviteit van behandelingen van excessief huilen bij zuigelingen: een systematische review. *Huisarts Wet* 2000;43(1): 12-9.

Vraagstelling Wat is de effectiviteit van behandelingen van excessief huilen bij zuigelingen.

Methode Systematisch literatuuronderzoek in Medline, Embase en het Cochrane Controlled Trials Register naar effectiviteitsonderzoek bij zuigelingen <6 maanden. Artikelen werden door twee onderzoekers onafhankelijk van elkaar geselecteerd en op kwaliteit beoordeeld. Effecten werden berekend als percentage succes. Uitkomstmaten van onderzoek naar identieke interventies werden samengevat met behulp van een *random effects*-model.

Resultaten In totaal werden 27 publicaties geselecteerd. Elimineren van koemelk is effectief, indien de voeding vervangen wordt door hypo-allergene voeding (effect 0,22, 95%-BI 0,09-0,34). Goed onderzoek naar het gebruik van soja laat geen duidelijk effect zien. Het elimineren van koemelk is ook effectief in eerstelijns populaties. Dicyclomine is effectief (effect 0,46, 95%-BI 0,33-0,60), maar heeft ernstige bijwerkingen. Het advies het aantal stimuli te reduceren is eveneens effectief (effect 0,48, 95%-BI 0,23-0,74). Daarentegen is het advies het kind meer te dragen en wiegen niet succesvol. Van simethicone, voeding met een laag lactosegehalte, geluid in combinatie met ritmisch bewegen, chiropraxie en het gebruik van een speen is de effectiviteit niet aangetoond.

Conclusie Excessief huilen bij zuigelingen moet bij voorkeur behandeld worden met het advies aan ouders het aantal stimuli gericht op het kind te verminderen, en met proefbehandeling met hypo-allergene voeding.

Correspondentie: dr. P.L.B.J. Lucassen,
Akkerroosstraat 18, 5761 EX Bakel;
e-mail lucassen@knmg.nl.

Dit artikel is eerder – in het Engels – gepubliceerd in de *British Medical Journal*; zie ook de verantwoording op pag. 17.

Inleiding

Excessief huilen bij gezonde, goed groeiende zuigelingen is een veel voorkomend probleem in de eerste levensmaanden. Het begint meestal in de eerste weken en stopt na vier tot vijf maanden.¹ Om excessief huilen te onderscheiden van normaal huilen, wordt de 'regel van 3' gebruikt: excessief huilen is elk huilen van minstens 3 uur per dag op minstens 3 dagen per week gedurende minimaal 3 weken.² Er is echter discussie over dit criterium.³ Andere termen voor excessief huilen zijn 'kolieken', 'darmkrampjes' of 'huilbaby'.

De etiologie van excessief huilen is onduidelijk en waarschijnlijk spelen verschillende oorzakelijke factoren in wisselende combinaties een rol. Sommige onderzoekers zien excessief huilen als een 'darmprobleem', waarbij het huilen veroorzaakt wordt door pijnlijke contracties van glad spierweefsel ten gevolge van koemelkallergie, lactose-intolerantie of overmatige hoeveelheden gas in het darm lumen.⁴ Anderen zien het excessieve huilen als een gedragsprobleem, waarbij de interactie tussen ouder en kind en het temperament van het kind een rol spelen.⁵ Het is echter ook mogelijk dat excessief huilen het uiterste is van normaal huilgedrag⁶ of een verzameling aandoeningen met een gemeenschappelijk symptoom.⁷

Als gevolg van de verschillende visies op het probleem 'excessief huilen' zijn vele verschillende interventies bestudeerd: voedingsverandering (vervangen van koemelk door hypo-allergene voeding of sojamelk, door vezelrijke voeding, door voeding met een laag lactosegehalte), kruidenthe, medicamenten (dicyclomine, simethicone), beïnvloeden van de ouder-kind interactie, geluid en beweging, chiropraxie en het gebruik van een foppeen.

Ondanks het gunstige beloop van excessief huilen zoeken vele ouders medische hulp. Bovendien voelen artsen en verpleegkundigen zich vaak genooddaakt iets te doen bij de confrontatie met de problemen van het gezin. Het is echter onvoldoende duidelijk of er effectieve behande-

lingen bestaan. Bovendien is onduidelijk of er subgroepen kinderen bestaan die beter op een bepaalde interventie reageren. Wij verrichtten daarom een systematisch literatuuronderzoek naar de effectiviteit van in de literatuur beschreven interventies bij excessief huilende zuigelingen jonger dan zes maanden.

Methode

Selectie

Door een sensitieve zoekstrategie in Medline (1966-1996),⁸ Embase en het Cochrane Controlled Trials Register⁹ werd effectonderzoek opgespoord. 'Colic' en 'crying' werden gebruikt als MESH-zoektermen. Bovendien werden deze termen gebruikt voor het zoeken in titel en samenvattingen van artikelen (free textwords). Bij het zoeken gold de leeftijdsbeperking <2 jaar. Deze zoekstrategie werd aangevuld met publicaties uit de literatuurlijsten van opgespoorde artikelen. Samenvattingen van artikelen of brieven werden niet geselecteerd voor de review.

De aldus verkregen artikelen werden door twee beoordelaars (Knuistingh Neven en Lucassen) onafhankelijk van elkaar beoordeeld op in- en exclusiecriteria. Ingesloten werden alle artikelen over de behandeling van excessief huilen bij zuigelingen waarbij reductie van huilen of kolieken werd gebruikt als primaire uitkomstmaat. Publicaties over normaal huilgedrag, onderzoek met zuigelingen >6 maanden, onderzoek met een interventie <3 dagen en onderzoek zonder controlegroep werden uitgesloten.

Methodologische kwaliteit

De methodologische kwaliteit van alle ingesloten onderzoeken werd bepaald aan de hand van de schaal van Jadad.¹⁰ Hierbij worden van elk onderzoek de onderdelen 'randomisatie', 'blinderen' en 'uitval' beoordeeld. De beoordelingslijst van Jadad heeft een minimum van 0 en een maximum van 5. Onderzoek met een kwaliteitsscore van 0 of 1 werd a priori beschouwd als slecht en daarom niet betrokken bij de beoordeling van het totale be-

wijsmateriaal. Als maat voor de gemiddelde kwaliteit per onderdeel van alle onderzoeken samen werd voor elk onderdeel het percentage van de maximumscore berekend.

Alle onderzoeken werden door twee beoordelaars (Van Geldrop en Lucassen) onafhankelijk van elkaar beoordeeld. De beoordelaars waren niet geblindeerd voor auteurs en tijdschriften. De mate van over-

eenstemming tussen beiden werd uitgedrukt als percentage overeenstemming en als kappa.^{11,12}

Presentatie

Van elk onderzoek werden gegevens gepresenteerd over leeftijd, man-vrouwratio, leeftijd waarop het excessieve huilen begon, huiluur bij aanvang van het onderzoek, percentage kinderen met borstvoeding, percentage eerstgeborenen, aantal zuigelingen die het onderzoek voltooiden, percentage uitvallers, grootte van het effect, en percentage zuigelingen met een positieve gezinsanamnese voor atopie.

Statistiek

De primaire uitkomstmaat van alle onderzoeken was de huiluur of de aanwezigheid van kolieken, gemeten op een dichotome, ordinale of continue schaal. Van elk onderzoek werden de effecten (met 95%-betrouwbaarheidsintervallen, 95%-BI) berekend als percentage succes, met modificaties voor cross-overstudies en voor verschillende meetniveaus (*kader*). Van onderzoek waarbij de resultaten alleen in een figuur werden gegeven, werd het effect geschat. De uitkomsten van onderzoeken met eenzelfde interventie (eliminatie van koemelk, lactose-arme voeding, behandeling met dicyclomine en simethicone) werden gepooled. In verband met klinische heterogeniteit werd hierbij gebruik gemaakt van een *random effects*-model.¹³

Resultaten

Opbrengst

Het zoeken in Medline leverde 187 treffers op, in Embase 312, en in het Cochrane Controlled Trials Register 220. Uit deze artikelen werden 34 onderzoeken geselecteerd over de behandeling van excessief huilen. Zoeken in literatuurlijsten van reeds gevonden artikelen leverde nog eens 16 publicaties op.

Van deze in totaal 50 complete onderzoeksverslagen werden er 23 uitgesloten: zestien omdat een controlegroep ontbrak,¹⁴⁻²⁹ vijf omdat het onderzoek betrek-

Berekenen van effecten en standaardfouten, rekening houdend met vijf verschillende combinaties van onderzoeksopzet en meetniveau

- 1 Cross-over onderzoek met nominale uitkomstmaat.
- 2 Parallel onderzoek met nominale uitkomstmaat.
- 3 Cross-over onderzoek met continue uitkomstmaat zonder baseline registratie.
- 4 Cross-over onderzoek met continue uitkomstmaat met baseline registratie.
- 5 Parallel onderzoek met continue uitkomstmaat met baseline registratie.

Ad 1 Het effect wordt berekend als:
$$\frac{(Nc - e+) - (Nc + e-)}{N}$$

Hierbij is (Nc-e+) het aantal kinderen dat geen baat heeft bij de controlebehandeling, maar wel bij de experimentele behandeling; (Nc+e-) het aantal kinderen dat wel baat heeft bij de controlebehandeling, maar niet bij de experimentele behandeling; N is het totaal aantal kinderen dat het onderzoek voltooide.

De standaard-fout wordt berekend als

$$\sqrt{\frac{(Nc - e+) - (Nc + e-) - N \cdot \left(\frac{(Nc - e+) - (Nc + e-)}{N} \right)^2}{N - 1}}$$

Ad 2 Het effect wordt berekend als:
$$\frac{Ne+}{Ne} - \frac{Nc+}{Nc}$$

Hierbij is Ne+ het aantal kinderen dat baat heeft bij de experimentele behandeling; Nc+ het aantal kinderen dat baat heeft bij de controlebehandeling; Ne het aantal kinderen dat de experimentele behandeling krijgt; sNc het aantal kinderen met de controlebehandeling.

De standaard-fout wordt berekend als:
$$\sqrt{\frac{Pe(1-Pe)}{Ne} + \frac{Pc(1-Pc)}{Nc}}$$

Hierbij geldt $Pe = \frac{Ne+}{Ne}$ en $Pc = \frac{Nc+}{Nc}$.

Ad 3 Het effect wordt berekend als:
$$\frac{\text{gem. E} - \text{gem. C}}{\text{gem. C}}$$

Hierbij zijn gemiddelde E en gemiddelde C de gemiddelde uitkomst in respectievelijk experimentele en controlegroep.

De standaard-fout wordt berekend als:
$$\sqrt{\frac{SD^2_e}{Ne} + \frac{SD^2_c}{Nc}}$$

Hierbij zijn SDe en SDc de standaard-deviaties in experimentele en controlegroep.

Ad 4 Het effect wordt berekend als:

$$\frac{(\text{gem. baseline C} - \text{gem. outcome C}) - (\text{gem. baseline E} - \text{gem. outcome E})}{\text{gem. C}}$$

De standaard-fout wordt berekend als in 3.

Ad 5 Het effect en de standaard-fout worden berekend als in 4.

king had op normaal huilgedrag,³⁰⁻³⁴ drie omdat de interventie korter duurde dan drie dagen^{15,16,35} en één omdat deelnemende kinderen ouder waren dan 6 maanden³⁶. De uitgesloten onderzoeken hadden betrekking op het effect van voedingsverandering (6×), gedragsbeïnvloeding (6×), medicamenteuze therapie (5×), geluid in combinatie met beweging (3×), chiropraxie (2×) en een speen (1×).

Verschil van mening tussen de beoordelaars over de exclusiecriteria bestond bij 10 van de 200 onderdelen (50 publicaties, vier exclusiecriteria per publicatie; 95%-overeenstemming). Uiteindelijk werd consensus bereikt op alle criteria.

Van de 27 ingesloten onderzoeken hadden twaalf een parallelle en vijftien een cross-over-opzet.³⁷⁻⁶³ De basisgegevens van de patiënten van elk onderzoek zijn weergegeven in de tabel. De in dit onderzoek opgenomen publicaties gaan over kinderen met de typische eigenschappen van excessief huilende zuigelingen (leeftijd, huiduur, leeftijd waarop het probleem begint). Informatie over de aanwezigheid van atopische kenmerken of een positieve gezinsanamnese voor atopie werd in vier onderzoeken gegeven.^{37-39,60} Twaalf van 27 onderzoeken werden uitgevoerd in de huisartspraktijk of op consultatiebureaus. In tien onderzoeken werd een voedingsverandering of kruidenthee vergeleken met placebo, in tien onderzoeken een geneesmiddel met placebo, en in vier onderzoeken een gedragsinterventie met een standaardbehandeling. In drie onderzoeken werden twee interventies met elkaar vergeleken. De gepoolde effecten en de invloed van de kwaliteitsscore hierop worden weergegeven in de figuur.

Methodologische kwaliteit

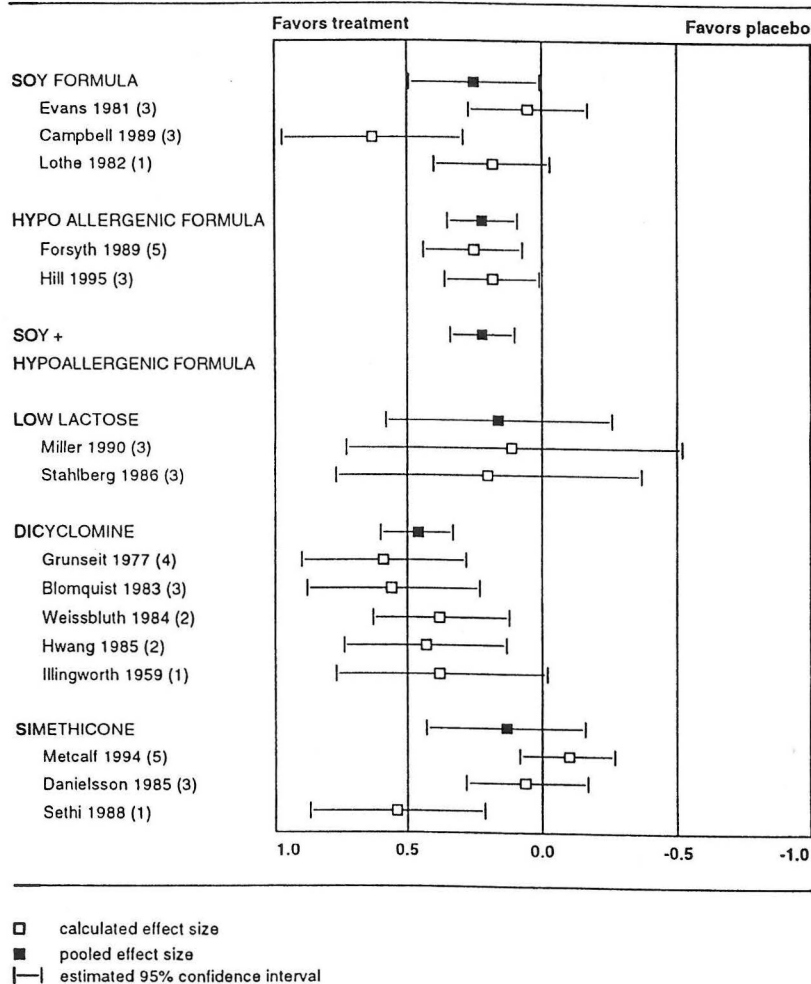
De kwaliteit van de geïncludeerde onderzoeken varieerde van 0 (zeer slecht) tot 5 (zeer goed) met een mediaan van 3. Negen onderzoeken scoorden niet meer dan 0 of 1.^{38,44,47,53,55,56,60,61,63} Gemiddeld werd op het onderdeel 'randomisatie' 61 procent gescoord, op het onderdeel 'blinden' 31 procent en op het onderdeel 'uitval' 31 procent.

De interbeoordelaar-overeenstemming

ten aanzien van de kwaliteit was goed (overeenstemming 86%, kappa 0,71). De meeste verschillen in beoordeling berustten op kleine verschillen in interpretatie en konden gemakkelijk worden opgelost. Uiteindelijk werd op alle punten overeenstemming bereikt. Er bestond geen correlatie tussen kwaliteitsscore en effectgrootte ($r = -0,02$, $P = 0,92$).

Voedingsinterventies

De duur van de interventie bij onderzoek naar het effect van hypo-allergene voeding, soja of lactose-arme voeding was 6-8 dagen; de totale duur van het onderzoek was in parallelle trials 6-8 dagen, in cross-over-trials 12-16 dagen. In drie onderzoeken werd niets vermeld over uitval; vier onderzoeken rapporteerden 20-47



Figuur Interventies bij excessief huilen. Effectmaten (met 95%-betrouwbaarheidsinterval) van trials met koemelkeliminatie (soja of hypo-allergene voeding), lactose-arme voeding, dicyclomine en simethicone. Onderzoeken gepresenteerd naar aflopende kwaliteit (scores 0-5)

Tabel Baseline-karakteristieken, effectmaten en kwaliteitsscores van de ingesloten onderzoeken

Eerste auteur	Interventie*	Aantal dat trial voltooid	Uitval (%)	Percentage jongens	Gem. leeftijd in weken (spreiding)	Leeftijd bij begin klachten (weken)	Borstvoeding (%)†	Eerstgeborene (%)	Huiduur bij aanvang onderzoek (u/d)	Effect size (%) met 95% BI	Kwaliteits-score (0-5)
Evans ³⁷	soja	20	NR	40	7 (3-18)	3	100			0.05 (-0.17-0.27)	3
Lothe ³⁸	soja	60	8	38	(2-13)		8			0.18 (-0.03-0.40)	1
Campbell ³⁹	soja	19	NR	58	7 (3-14)	2	0	21		0.63 (0.29-0.97)	3
Forsyth ⁴⁰	hypoallergene voeding	17	47	65	5 (<8)		0		3-4	0.25 (0.07-0.44)	5
Hill ⁴¹	hypoallergene voeding	115	24		7 (4-16)‡	2	67	51		0.18 (0.01-0.36)	3
Ståhlberg ⁴²	laag lactose	10	NR		12	4	0			0.20 (-0.37-0.77)	3
Miller ⁴³	laag lactose	12	20	42	7-8 (3-9)‡		0			0.11 (-0.59-0.80)	3
Jain ⁴⁴	kruiden	100	NR							0.76 (0.62-0.89)	0
Treem ⁴⁵	vezelrijk	27	18	48	5 (1-8)	2	0	56	5-6	0.26 (-0.11-0.63)	3
Weizman ⁴⁶	kruidenthee	68	6	38	3 (2-8)‡		69	63	3-4§	0.32 (0.10-0.54)	5
Illingworth ⁴⁷	dicyclomine	16	20							0.38 (-0.02-0.77)	1
Grunseit ⁴⁸	dicycloverine	22	12	41	5 (3-12)			73		0.59 (0.28-0.90)	4
Blomquist ⁴⁹	dicyclomine	18	NR	44	(2-14)		89	33		0.56 (0.23-0.88)	3
Weissbluth ⁵⁰	dicyclomine	48	13	58	5	2	50	50		0.38 (0.12-0.63)	2
Hwang ⁵¹	dicyclomine	30	NR		4.5				4.9	0.43 (0.13-0.74)	2
Danielsson ⁵²	simethicone	27	16	44	5 (2-8)		96		6.3	0.06 (-0.17-0.28)	3
Sehti ⁵³	simethicone	26	10	38	(1-12)					0.54 (0.21-0.87)	1
Metcalfe ⁵⁴	simethicone	83	NR	49	(2-8)‡		49			-0.10 (-0.27-0.08)	5
Illingworth ⁵⁵	andere medicatie	40	NR	55	5		80	63		-0.10 (-0.37-0.17)	1
O'Donovan ⁵⁶	andere medicatie	97	12	49	(2-6)‡		7			-0.15 (-0.39-0.09)	1
Barr ⁵⁷	advies	66	7	36	3		68	77	3.4 (SD 1.7)	0.12 (-0.03-0.27)	3
McKenzie ⁵⁸	advies	42	7		10¶					0.48 (0.23-0.74)	3
Parkin ⁵⁹	advies	38	16	68	7		55	66	5.7 (SD 2.4)	-0.37(-0.69- -0.05)	3
Wolke ⁶⁰	advies	92	0	50	13 (26)‡		39	59	5.8	0.16 (0.02-0.30)	1
Westphal ⁶¹	simethicone en andere medicatie	24	8		6-7		54			0.33 (0.11-0.56)	1
Taubman ⁶²	advies en hypoallergene voeding	20	5		6 (<12)‡		35	30	3.2	0.30 (0.06-0.55)	3
Oggero ⁶³	dicyclomine, soja of hypoallergene voeding	120	NR		7 (3-12)		26		>3	-0.42 (-0.58- -0.26)	1

NR = niet gerapporteerd.

* Alle onderzoeken vergeleken de interventie met placebo behalve de referenties 61-63.

† Geheel of gedeeltelijk borstvoeding.

‡ Leeftijd niet vermeld bij de resultaten, maar afgeleid van de insluitcriteria.

§ Resultaten uit ingezonden brief van de auteurs.⁶⁹

¶ Mediaan

procent uitval. Coïnterventies werden niet genoemd.

In vijf onderzoeken werd het effect van koemelkeiwit-eliminatie op excessief huilen onderzocht; in drie onderzoeken werd soja gebruikt als koemelkvervanger,³⁷⁻³⁹ in twee een hypo-allergene voeding (caseïnehydrolysaat).^{40,41} Het gepoolde effect van het elimineren van koemelkeiwit was 0,22 (95%-BI 0,10-0,34 – *figuur*).

Het maakt verschil of het koemelkeiwit vervangen wordt door soja of door hypo-allergene voeding: vervangen door hypo-allergene voeding heeft een duidelijk effect (effect 0,22, 95%-BI 0,09-0,35), terwijl vervangen door soja alleen effect lijkt te hebben als geen rekening wordt gehouden met de kwaliteit van het onderzoek (effect 0,25, 95%-BI 0,00-0,50). Dit significante effect verdwijnt bij berekeningen waarbij alleen de twee methodologisch goede onderzoeken worden gebruikt (effect 0,32, 95%-BI -0,17-0,81). Er is geen effect aantoonbaar van moedermelk vergeleken met standaard-zuigelingenvoeding bij reeds gespeende zuigelingen (effect -0,40, 95%-BI -0,83-0,03).⁴²

Medicijnen

De duur van de behandeling was in alle onderzoeken op één na 1 week. Uitval werd niet gerapporteerd in drie studies; vijf onderzoeken meldden percentages uitval tussen 10 en 20 procent. Coïnterventies werden niet vermeld.

De anticholinergica dicyclomine en dicycloverine (beide in Nederland niet in de handel) hadden een duidelijk gunstig effect op excessief huilen (effect 0,46, 95%-BI 0,33-0,60). Dit effect veranderde nauwelijks wanneer alleen de resultaten van onderzoek van goede kwaliteit werd gebruikt. In totaal werd aan 177 zuigelingen een van de medicamenten gegeven. Ongeveer 5 procent van de kinderen (9/177) had bijwerkingen (verwarde gelaatsuitdrukking, gevolgd door slaap, vreemde bewegingen, obstipatie, sufheid). Bij geen van deze kinderen waren de bijwerkingen het gevolg van het gebruiken van een te hoge dosering.

Het oppervlaktespansingsverlagende middel simethicone (in Nederland niet in

de handel) was niet effectief, ook niet als alleen de resultaten van methodologisch goede onderzoeken gebruikt werden.

Gedraginterventies

De onderzoeksduur bij onderzoek naar de effecten van gedragsinterventies was twee weken tot drie maanden. De percentages uitval varieerden van 0 tot 16 procent. Bijwerkingen noch coïnterventies werden gemeld.

Meer wiegen en dragen van het kind verminderde het huilen niet.⁵⁷ Daarentegen was het advies om het aantal stimuli te verminderen wel effectief.⁵⁸ Specifieke verzorgingsadviezen (snel reageren op huilen, rustig wiegen om te troosten, vermijden van onrust, gebruik van een speen, preventief meer wiegen en dragen, het gebruik van een rugzakje of sling, oriëntatie op het dag-nachtritme) in combinatie met algemene informatie en geruststelling waren minder effectief dan de controle-interventie van algemene informatie en geruststelling alleen.⁵⁹

Twee actieve behandelingen

Het vergroten van de responsiviteit van ouders bleek beter te helpen bij excessief huilende zuigelingen dan het vervangen van koemelk door hypo-allergene voeding.⁶² De overige twee onderzoeken waren van dermate lage kwaliteit dat ze buiten beschouwing zijn gelaten.^{61,63}

Beschouwing

De conclusie van deze review is dat eliminatie van koemelk, bepaalde gedragsinterventies en dicyclomine effectief zijn bij de behandeling van excessief huilen bij zuigelingen. De klinische relevantie van de gerapporteerde effecten kan geschat worden aan de hand van het onderzoek van *Hill et al.*, waarbij een effect van hypo-allergene voeding van 0,18 correspondeert met een *number needed to treat* (NNT) van 6.⁴¹ Voor het advies het aantal stimuli te verminderen betekent dit een NNT van 3.

Er zijn geen aanwijzingen dat lactose-arme voedingen, vezelrijke voedingen, si-

methicone, en meer wiegen/dragen effectief zijn. De aantallen in de onderzoeken naar de effectiviteit van lactose-arme voedingen zijn echter laag. Over de effectiviteit van kruidentheo kan geen definitieve uitspraak gedaan worden, omdat het effect slechts is aangetoond in één onderzoek. Over de effectiviteit van beweging in combinatie met geluid, van chiropraxie of het gebruik van een speen kunnen geen uitspraken worden gedaan, omdat het gepubliceerde onderzoek niet valide is.

Eliminatie van koemelkeiwit is niet alleen effectief in sterk geselecteerde populaties, maar ook in relatief ongeselecteerde groepen zuigelingen in de eerste lijn. Het geëlimineerde koemelkeiwit moet niet worden vervangen door soja, omdat dit niet effectief is. Bovendien veroorzaakt soja bij een deel van de kinderen (5-15%) met koemelkallergie een allergie voor soja.⁶⁴

Koemelkeiwit kan vervangen worden door een weihydrolysaat of een caseïnehydrolysaat. Van caseïnehydrolysat is de effectiviteit in deze review aangetoond. Daarentegen zijn weihydrolysaten goedkoper en smaken zij minder slecht. Er zijn weinig redenen om aan te nemen dat weihydrolysaten minder effectief zijn. Waarschijnlijk – maar bewezen is dit niet – hebben bepaalde subgroepen kinderen (kinderen met een positieve gezinsanamnese voor atopie of met atopische kenmerken) meer baat bij eliminatie van koemelkeiwit. Bij excessief huilende zuigelingen die borstvoeding krijgen, is eliminatie van koemelkeiwit uit de voeding van de moeder waarschijnlijk eveneens effectief.

De effectiviteit van het reduceren van prikkels bij excessief huilende zuigelingen, die in het onderzoek van *McKenzie* werd vastgesteld,⁵⁸ is in overeenstemming met het ontbreken van effectiviteit van het stimuleren van dragen en wiegen van de zuigeling in het onderzoek van *Barr*.⁵⁷ Of het ontbreken van effectiviteit van de door *Parkin*⁵⁹ toegepaste interventie hiermee in overeenstemming is, is onduidelijk in het licht van de inhoud ervan: mogelijk bevatten de specifieke verzorgingsadviezen vele elementen die leiden tot overprikke-

ling van de zuigeling. Behalve het verminderen van stimuli bevatten de genoemde onderzoeken nog andere, mogelijk effectieve elementen: het sensitief en gedifferentieerd reageren op excessief huilende zuigelingen door de ouders, en het bevorderen van voldoende rust voor de ouders zelf.

Dicyclomine is effectief bij de behandeling van excessief huilende zuigelingen, maar heeft – waarschijnlijk zeldzame – ernstige bijwerkingen. Daarom wordt gebruik van dit medicament afgeraden bij excessief huilende zuigelingen, een aanpak die immers vanzelf geneest zonder lichamelijke complicaties.

Op het eerste gezicht zijn de geselecteerde onderzoeken erg heterogeen in onderzoekopzet, uitkomstmaten, type interventie, grootte van het effect en kwaliteit. Daarom hebben wij reeds bij de start van het onderzoek besloten alleen onderzoek met identieke interventies te poolen en het *random effects*-model te gebruiken, omdat dit een conservatieve schatting van het effect geeft.

Het risico dat onderzoeken niet zijn opgespoord, is klein omdat een zeer sensitieve zoekstrategie is gebruikt, in combinatie met een uitgebreide controle van literatuurlijsten bij opgespoord onderzoek. Publicatiebias kon door ons niet worden aangetoond, gezien de niet-significante correlatie tussen onderzoeksgrootte en grootte van het effect ($r = -0,34$, $p = 0,08$).⁶⁵ In het algemeen was de kwaliteit van het onderzoek laag, met name ten aanzien van blinderen en uitval. Omdat bij onderzoek naar gedragsinterventies blinding niet mogelijk is, is de kwaliteit lager en de gevoeligheid voor vertekening dus groter.

Het gebruiken van een controlegroep in interventieonderzoek bij excessief huilende zuigelingen is essentieel, omdat dit probleem meestal binnen enkele maanden vanzelf geneest. Zonder controlegroep lijkt elke behandeling succesvol. Het criterium van de minimale duur van de interventie (>3 dagen) is gebaseerd op het gegeven dat er een grote intra-individuele variatie is in de huilduur. Daarom kan noch de werkzaamheid noch de effectiviteit

adequaat bepaald worden bij een te korte duur van de interventie. Op grond van dit criterium zijn drie onderzoeken uitgesloten; in twee daarvan werd bovendien geen controlegroep gebruikt.

Aanbevelingen voor de praktijk

Het beleid bij een excessief huilende zuigeling begint met lichamelijk onderzoek en urine-onderzoek bij het kind, gevolgd door algemene uitleg over het beeld en geruststelling van de ouders.

Vervolgens is een proefbehandeling van minimaal één week met een weihydrolysaat (Nutrilon Pepti, Frisopep 1) geïndiceerd. Om deze eliminatie beter te laten sporen met de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid bij Zuigelingen⁶⁶ en de Landelijke Standaard voor voedselovergevoeligheid bij zuigelingen op het consultatiebureau,⁶⁷ kan eigenlijk beter een periode van twee weken worden aangehouden. Om echt de diagnose voedselovergevoeligheid te stellen is bovendien een provocatie met de oorspronkelijke koemelkeiwithoudende voeding nodig. Een positieve provocatietest is overigens de voorwaarde voor vergoeding van een weihydrolysaat door de zorgverzekeraar.

Daarnaast moeten ouders gestimuleerd worden het kind niet te veel te prikkelen: bij het begin van een huilepisode moet gecontroleerd worden op honger, kou/warmte, natte luier en dergelijke, maar ouders moeten niet onmiddellijk reageren op elk begin van een huilbui. Tevens moet zoveel mogelijk getracht worden een dag-nachtritme te vestigen; ouders moeten er hierbij voor zorgen zelf zoveel mogelijk rust te krijgen. Het kan soms moeilijk zijn de adviezen ten aanzien van de verzorging goed op te volgen, omdat veel ouders van excessief huilende zuigelingen last hebben van angst die scheiding van de baby oproept.

Aanbevelingen voor verder onderzoek

Er is meer onderzoek nodig naar de behandeling met hydrolysaten. Enerzijds moeten caseïnehydrolysaten worden vergeleken met weihydrolysaten. Hierbij zou speciale aandacht moeten worden besteed aan de effectiviteit bij kinderen uit atopische

gezinnen in vergelijking met kinderen uit niet-atopische gezinnen. Anderzijds moet de duur van de interventie in onderzoek verlengd worden tot minimaal twee weken. Uit het onderzoek van Forsyth⁴⁰ bleek immers dat het effect van de initiële behandeling vaak uitdooft.

De in één onderzoek vastgestelde werkzaamheid van kruidentheet zou bevestigd moeten worden in volgend onderzoek. Verder onderzoek naar verzorgingsadviezen zou zich moeten richten op de precieze inhoud van deze adviezen en op de problemen bij de implementatie ervan. Het ontwikkelen van op dicyclomine lijkende medicamenten, maar zonder ernstige bijwerkingen, zou eveneens een stap vooruit zijn.

Toekomstig onderzoek naar effecten van behandelingen van excessief huilen bij zuigelingen zou bij voorkeur gedaan moeten worden met parallelle gerandomiseerde experimenten, en niet met cross-over-onderzoek. Cross-over-onderzoek is immers geschikt voor chronische, stabiele aandoeningen,⁶⁸ terwijl het huilen bij de excessief huilende zuigeling juist een aanzienlijke variatie van dag tot dag vertoont.

Dankbetuiging

Met dank aan H. Rothuis-ter Haar en Anja van Guluck van de medische bibliotheek in het Elkerliek ziekenhuis te Helmond voor de uitstekende service en de hulp bij het zoeken in de geautomatiseerde databestanden, en het Praeventiefonds voor de financiële ondersteuning (projectnummer 002824560).

Verantwoording

Dit artikel is een vertaalde versie van: Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Knuistingh Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *BMJ* 1998; 316:1563-9.

dr. P.L.B.J. Lucassen, huisarts;
dr. W.J.J. Assendelft, huisarts;
J.W. Gubbels, statisticus;
prof.dr. J.Th.M. van Eijk, hoogleraar
huisartsgeneeskunde Vrije Universiteit;
dr. W.J. van Geldrop, huisarts;
dr. A. Knuistingh Neven, huisarts.

Literatuur

- 1 Illingworth RS. Infantile colic revisited. *Arch Dis Child* 1985;60:981-5.
- 2 Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, et al. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called 'colic'. *Pediatrics* 1954;14:421-34.
- 3 St James-Roberts I. Persistent infant crying. *Arch Dis Child* 1991;66:653-5.
- 4 Miller AR, Barr RG. Infantile colic. Is it a gut issue? *Pediatr Clin North Am* 1991;38:1407-23.
- 5 Carey WB. 'Colic' - Primary excessive crying as an infant-environment interaction. *Pediatr Clin North Am* 1984;31:993-1005.
- 6 Barr RG. Colic and Gas. In: Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, editors. *Pediatric gastrointestinal disease: pathophysiology, diagnosis and management*. Volume 1. Burlington: Decker, 1991: 55-61.
- 7 Treem WR. Infant colic. A pediatric gastroenterologist's perspective. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:1121-38.
- 8 Dickersin K, Scherer R, Lefebvre C. Identifying relevant studies for systematic reviews. *BMJ* 1994;309:1286-91.
- 9 The Cochrane Controlled Trials Register. The Cochrane Library (database on CD-Rom). The Cochrane Collaboration: issue 1. Oxford: Update Software, 1997.
- 10 Jadad AR, Moore RA, Carroll D, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Controlled Clin Trials* 1996;17:1-12.
- 11 Altman DG. *Practical statistics for medical research*. London: Chapman & Hall, 1991: 404-8.
- 12 Brennan P, Silman A. Statistical methods for assessing observer variability in clinical measures. *BMJ* 1992;304:1491-4.
- 13 Shadish WR, Haddock CK. Combining estimates of effect size. In: Cooper H, Hedges LV, editors. *The handbook of research synthesis*. New York: Russell Sage Foundation, 1994:261-81.
- 14 Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk as a cause of infantile colic in breast-fed infants. *Lancet* 1978; 2:437-9.
- 15 Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1983;71: 268-71.
- 16 Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1989;83:262-6.
- 17 Fouts GT. Elimination of an infant's crying through response prevention. *Percept Mot Skills* 1974;38:225-6.
- 18 Taubman B. Clinical trial of the treatment of colic by modification of parent-infant interaction. *Pediatrics* 1984;74:998-1003.
- 19 Larson K, Ayllon T. The effects of contingent music and differential reinforcement on infantile colic. *Behav Res Ther* 1990;28:119-25.
- 20 Clark RL, Ganis FM, Bradford WL. A study of the possible relationship of progesterone to colic. *Pediatrics* 1963;31:65-71.
- 21 Beauregard WG. Dexpanthenol with choline bitartrate in the treatment of infantile colic. *J Louisiana State M Soc* 1968;120:142-5.
- 22 Becker N, Lombardi P, Sidoti E, et al. Mylicon drops in the treatment of infant colic. *Clin Therapeutics* 1988;10:401-5.
- 23 Gomirato G, Bonomi A, Bensi G, et al. Effetto di cimetropio bromuro nel trattamento delle coliche del primo trimestre. Studio randomizzato. *Minerva Pediatr* 1989;41:259-62.
- 24 Elliot MR, Fisher K, Ames EW. The effect of rocking on the state and respiration of normal and excessive cryers. *Can J Psychol* 1988;42:163-72.
- 25 Mailman-Sosland J, Christophersen ER. Does Sleeptight work? A behavioral analysis of the effectiveness of Sleeptight for the management of infant colic. *J Applied Behavior Analysis* 1991; 24:161-6.
- 26 Levine MI, Bell AI. The treatment of 'colic' in infancy by use of the pacifier. *J Pediatr* 1950; 37:750-5.
- 27 Nilsson N. Infantile colic and chiropractic. *Eur J Chiropractic* 1985;33:264-5.
- 28 Klougart N, Nilsson N, Jacobsen J. Infantile colic treated by chiropractors: a prospective study of 316 cases. *J Manipulative Physiol Ther* 1989;12: 281-8.
- 29 Bäckström L, Hirmives A, Kolmen kunkauden koliikki vertaileva tutkimus. Lastentautilien tutkimussäätiö 1977;30:182-7.
- 30 Barr RG, Wooldridge J, Hanley J. Effects of formula change on intestinal hydrogen production and crying and fussing behavior. *J Dev Behav Pediatr* 1991;12:248-53.
- 31 Oberlander TF, Barr RG, Young SN, et al. Short-term effects of feed composition on sleeping and crying in newborns. *Pediatrics* 1992;90:733-40.
- 32 Hunziker UA, Barr RG. Increased carrying reduces infant crying: a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1986;77:641-8.
- 33 Barr RG, Elias MF. Nursing interval and maternal responsiveness: effect on early infant crying. *Pediatrics* 1988;81:529-36.
- 34 Gatts JD, Fernbach SA, Wallace DH, et al. Reducing crying and irritability in neonates using a continuously controlled early environment. *J Perinatology* 1995;15:215-21.
- 35 Iacono G, Carroccio A, Montalto G, et al. Severe infantile colic and food intolerance: a long-term prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:332-5.
- 36 Rickert VI, Johnson CM. Reducing nocturnal awakening and crying episodes in infants and young children: a comparison between scheduled awakenings and systematic ignoring. *Pediatrics* 1988;81:203-12.
- 37 Evans RW, Fergusson DM, Allardyce RA, et al. Maternal diet and infantile colic in breast-fed infants. *Lancet* 1981;1:1340-2.
- 38 Lothe L, Lindberg T, Jakobsson I. Cow's milk formula as a cause of infantile colic: a double-blind study. *Pediatrics* 1982;70:7-10.
- 39 Campbell JPM. Dietary treatment of infant colic: a double-blind study. *J Royal Coll Gen Pract* 1989;39:11-4.
- 40 Forsyth BWC. Colic and the effect of changing formulas: a double-blind, multiple-crossover study. *J Pediatr* 1989;115:521-6.
- 41 Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, et al. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:886-92.
- 42 Ståhlberg MR, Savilahti E. Infantile colic and feeding. *Arch Dis Child* 1986;61:1232-3.
- 43 Miller JJ, McVeagh P, Fleet GH, et al. Effect of yeast lactase enzyme on 'colic' in infants fed human milk. *J Pediatr* 1990;117:261-3.
- 44 Jain SL, Tripathi SN. Clinical assessment of El-carim drops on colics, regurgitation, griping pain and constipation in infants in the age group below six months. *Med Surg* 1987;27:13-5.
- 45 Treem WR, Hyams JS, Blankschen E, et al. Evaluation of the effect of a fiber-enriched formula on infantile colic. *J Pediatr* 1991;119:695-701.
- 46 Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, et al. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. *J Pediatr* 1993;122:650-2.
- 47 Illingworth RS. Evening colic in infants. A double-blind trial on dicyclomine hydrochloride. *Lancet* 1959;2:1119-20.
- 48 Grunseit F. Evaluation of the efficacy of dicyclomine hydrochloride ('Merbentyl') syrup in the treatment of infantile colic. *Curr Med Res Opin* 1977;5:258-61.
- 49 Blomquist HK, Mjörndal T, Tiger G. Dicykloverinkloridlösning - hjälp vid svår spädbarnskolik. *Läkartidningen* 1983;80:116-8.
- 50 Weissbluth M, Christoffel KK, Davis AT. Treatment of infantile colic with dicyclomine hydrochloride. *J Pediatr* 1984;104:951-5.
- 51 Hwang CP, Danielsson B. Dicyclomine hydrochloride in infantile colic. *BMJ* 1985;291:1014.
- 52 Danielsson B, Hwang CP. Treatment of infantile colic with surface active substance (Simethicone). *Acta Paediatr Scand* 1985;74:446-50.
- 53 Sehti KS, Sehti JK. Simethicone in the management of infantile colic. *Practitioner* 1988;232: 508.
- 54 Metcalf TJ, Irons TG, Sher LD, et al. Simethicone in the treatment of infantile colic: a randomized, placebo-controlled, multicenter trial. *Pediatrics* 1994;94:29-34.
- 55 Illingworth RS. Three month's colic. Treatment by methylscopolamine nitrate ('Skopyl'). *Acta Paediatr* 1955;44:203-8.
- 56 O'Donovan JC, Bradstock AS. The failure of conventional drug therapy in the management of infantile colic. *Am J Dis Child* 1979;133:999-1001.
- 57 Barr RG, McMullan SJ, Spiess H, et al. Carrying as colic 'therapy': a randomized controlled trial. *Pediatrics* 1991;87:623-30.
- 58 McKenzie S. Troublesome crying in infants: effect of advice to reduce stimulation. *Arch Dis Child* 1991;66:1416-20.
- 59 Parkin PC, Schwartz CJ, Manuel BA. Randomized controlled trial of three interventions in the management of persistent crying of infancy. *Pediatrics* 1993;92:197-201.
- 60 Wolke D, Gray P, Meyer R. Excessive infant crying: a controlled study of mothers helping mo-

- thers. *Pediatrics* 1994;94:322-32.
- 61 Westphal O, Medin S. Behandling av 3-månaderskolik med yaktiv substans. *Läkartidningen* 1972;69:3331-4.
 - 62 Taubman B. Parental counseling compared with elimination of cow's milk or soy milk protein for the treatment of infant colic syndrome: a randomized trial. *Pediatrics* 1988;81:756-61.
 - 63 Oggero R, Garbo G, Savino F, et al. Dietary modifications versus dicyclomine hydrochloride treatment of severe infantile colics. *Acta Paediatr* 1994;83:222-5.
 - 64 American Academy of Pediatrics, Committee on Nutrition. Soy protein formulas: recommendations for use in infant feeding. *Pediatrics* 1983; 72:359-63.
 - 65 Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, et al. Publication bias in clinical research. *Lancet* 1991; 337:867-72.
 - 66 Lucassen PLBJ, De Vries-van Oostveen AS, Niebuur HKM, et al. NHG-Standaard Voedsel-overgevoeligheid bij Zuigelingen. *Huisarts Wet* 1995;38:178-84.
 - 67 Voedingscentrum/LIVO. Landelijke standaard voor de diagnose en behandeling van voedsel-overgevoeligheid bij zuigelingen op het consultatiebureau. Den Haag, 1998.
 - 68 Pocock SJ. Clinical trials. A practical approach. Chichester: John Wiley & Sons, 1988:111.
 - 69 Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, et al. [Letter]. *J Pediatr* 1993;123:670-1.

Abstract

Lucassen PLBJ, Assendelft WJJ, Gubbels JW, Van Eijk JTM, Van Geldrop WJ, Knuistingh Neven A. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. *Huisarts Wet* 2000;43(1):12-9.

Objective To evaluate the effectiveness of diets, medication and behavioral interventions on infantile colic in trials with crying or the presence of colic as primary outcome measure.

Data sources Controlled clinical trials identified by a highly sensitive search strategy in Medline (1966-1996), Embase (1986-1995), and the Cochrane Controlled Trials Register, in combination with checking references for further relevant publications. Keywords: 'crying' and 'colic'.

Study selection Two independent assessors selected controlled trials with interventions of at least 3 days duration that included infants younger than 6 months who cried excessively.

Data synthesis Methodological quality was assessed by two assessors independently with a quality assessment scale (range: 0-5). Effects were calculated as percentage success. Effects of trials using identical interventions were sta-

tistically pooled using a random effects model.

Results 27 controlled trials were identified. Elimination of cow's milk protein is effective when substituted by hypoallergenic formulas (effect = 0.22, 95% CI 0.09-0.34). The effectiveness of substitution by soy formulas remains unclear when only trials of good methodological quality are considered. The benefit of cow's milk protein elimination is not restricted to highly selected populations. Dicyclomine is effective (effect = 0.46, 95% CI 0.33-0.60); however, serious side effects have been reported. The advice to reduce stimulation is beneficial (effect = 0.48, 95% CI 0.23-0.74), whereas the advice to increase carrying and holding seems not to reduce crying. No benefit is shown of simethicone. Uncertainty remains about the effectiveness of low lactose formulas.

Conclusions Infantile colic should preferably be treated with the advice to reduce stimulation and a trial of a hypoallergenic formula.

Correspondence dr. P.L.B.J. Lucassen, Akkerroosstraat 18, 5761 EX Bakel, The Netherlands;