

Colon Irritabile

En misbrugt diagnose

Af speciallæge i intern medicin, Karen Merete Olesen, Medicinsk Afdeling F, Københavns Amts Sygehus, Gentofte, overlæge i medicinsk gastroenterologi, dr.med., Eivind Gudmand-Høyer, Medicinsk Afdeling F, Københavns Amts Sygehus i Gentofte.

Introduktion

Colon irritabile (CI) er, ligesom forkølelse et omfattende sundhedsmæssigt problem. Det er generende for de mennesker, der lider af det, koster et ikke ubetydeligt antal sygedage, medfører mange kontakter til den primære og sekundære sundhedstjeneste.

Definition:

Colon irritabile (CI) er, som de øvrige funktionelle gastroenterologiske diagnoser, en eksklusionsdiagnose, defineret ved tilstedeværelsen af en række subjektive symptomer og fraværet af objektive fund. Der er ingen specifikke sygdomsmarkører, og symptomerne er heller ikke specifikke for colon irritabile, men overlapper med symptomerne fra en række organiske gastroenterologiske lidelser.

P.g.a. omkostningerne forbundet med at stille en eksklusionsdiagnose i form af et intensivt udredningsprogram, er der gjort forsøg på at redefinere diagnosen CI, fra en eksklusionsdiagnose til en diagnose baseret på veldefinerede subjektive symptomer. I 1978 blev de såkaldte Manning-kriterier (1) for diagnosticering af CI udformet på basis af symptomer sammenholdt med objektive fund. Manning et al. sammenholdt den diagno-

stiske værdi af en detaljeret anamnese med den endelige diagnose stillet af uafhængige gastroenterologer. Veksellende afføringsmønster, abdominal distension, abdominalsmerter, der letter ved defækation viste sig at have en høj prædiktiv værdi for diagnosen CI. Den aktuelle standard definition af CI er udarbejdet af en international ekspert gruppe, og er kendt som Rom-kriterierne (2) (tabel 1).

Uheldigvis inkluderer Manning – (og Rom-)kriterierne også et ikke ubetydeligt antal patienter med organisk sygdom. Et væsentligt problem

ved at stille gastro-intestinale diagnoser baseret på subjektive symptomer uden ledsagende objektive fund er, at de fleste symptomer fra gastro-intestinal-kanalen er ukarakteristiske. Erfarne klinikere kan ofte på basis af symptomerne alene stille diagnosen (3), men da funktionelle lidelser er langt hyppigere end organisk sygdom, vil enhver diagnostisk strategi med stor sandsynlighed have en høj positiv prædiktiv værdi. I medicinsk gastroenterologisk afdeling, KAS Gentofte, har vi foretaget en opgørelse af henviste patienter med abdominal-

Tabel 1

Rom-kriterier for colon irritabile

Mindst 3 måneders kontinuerlige eller recidiverende symptomer med abdominal smerter, der:

- enten letter ved defækation
- eller er associeret med en ændring i fæces konsistens
- eller er associeret med en ændring i defæktationsfrekvens

Samtidig med mindst to af følgende kriterier:

- Forstyrret defæktationsfrekvens (>3 gange dagligt eller <3 gange ugentligt)
- Veksellende afføringsmønster
- Forstyrret defækation (»straining, urgency, incomplete evacuation«)
- Passage af mucus per rectum
- Abdominal distension.

symptomer, 100 patienter endte med diagnosen CI, 96 med andre diagnoser. Fordelingen af CI-symptomer i henhold til Manning-kriterierne fremgår af figur 1. Som det fremgår af figuren er symptomerne ikke specifikke for CI.

Epidemiologi:

CI-symptomer er hyppigt forekommende. I flere studier er der fundet prævalenser fra 5-25% (4-6), i et dansk studie en prævalens på 6,6% (7). CI-symptomer optræder ca. dobbelt så hyppigt hos kvinder som hos mænd, og de kan optræde i alle aldre.

Til trods for den godartede natur af CI, kan symptomer som abdominal distension, smerter, »urgency«-diaré, flatulens medføre et ikke ubetydeligt tab af livskvalitet. Mange patienter undgår rejser, selskabelighed, seksuelle aktiviteter etc. I en opgørelse fra USA er det fundet, at det gennemsnitlige sygefravær for personer med funktionelle tarmlidelser var 14,8 dage/år versus 8,7 dage hos alle andre(8). I en anden opgørelse (9) blev det fundet, at patienter med selvrapporterede CI-lignende symptomer i gennemsnit forbrugte US.D. 742/år i den primære sundhedstjeneste, mens alle andre patienter brugte gennemsnitligt US.D. 429. Mere end 80% af patienter med selvrapporterede CI-lignende symptomer havde inden for et år haft kontakt til den primære sundhedstjeneste.

Ætiologi:

Postinfektøs enterocolitis: 10-20% af patienter med CI kan relatere symptomdebut til en akut gastrointestinal infektion. De har sædvanligvis et godartet forløb, symptomerne aftager inden for et år.

Fødemiddelallergi: Mange patienter er meget opmærksomme på deres kost, hvilket kan føre til bizarre spisevaner. Fødemiddelallergi manifesterer sig sædvanligvis også i ekstraintestinale symptomer som astma, urticaria, rhinitis, men kan også manifestere sig alene i gastrointestinale symptomer, overvejende abdominalsmerter, opkastning, diarré. De hyppigst involverede fødemidler er: æg, skaldyr, fisk, nødder(10).

Laktoseintolerans: findes hos ca.

10% af danske patienter (11) med CI-symptomer, men langt hyppigere hos patienter med anden etnisk baggrund. Nyere undersøgelser tyder på, at også fruktoseintolerans kan være af betydning (12). Sorbitol, der anvendes som sukkererstatning i »light« produkter kan også provokere CI-symptomer.

Fødemiddelintolerans: på trods af, at mange patienter mener at symptomer forværres af specifikke fødeemner, har forsøg med eliminationsdiæt og efterfølgende provokation i det store og hele været skuffende. De fødeemner, patienter hyppigst angiver problemer med er: hvede, mælkeprodukter, kaffe, løg.

Abdominal luftudvikling: luftudvikling varierer meget, og det kan antage groteske former, men det har ikke været muligt at relatere det til abdominale symptomer i kontrollerede undersøgelser.

Tarm motilitet: i større gastroenterologiske lærebøger (13) beskrives colon irritabile som en motilitetsforstyrrelse. Resultaterne er dog modstridende, og nogen sikker sammenhæng mellem motilitet og CI har det ikke været muligt at påvise. Transitstudier(14) har generelt vist hurtig oro-coecal transit hos CI-patienter, både diarré- og obstipations-domineret CI. Vi har foretaget en undersøgelse af transittider gennem tyndtarmen for CI-patienter versus patienter med andre gastro-intestinale lidelser, transittiden bedømt ved ankomst af kontrast til coecum efter en per oral tyndtarmspassage. Resultaterne er præsenteret i figur 2. Vi fandt en signifikant hurtigere tyndtarmstransit hos CI-patienter end hos de øvrige patientkategorier.

Visceral hypersensitivitet: adskillige studier har påvist øget følsomhed og nedsat smertetærskel for ballondilatation i øvre og nedre gastro-intestinal-kanal hos CI-patienter. Nyere studier peger på, at denne forskel skyldes en ændret cerebral procesering af stimuli hos CI-patienter. Om dette er et led i det kroniske smerte syndrom, eller om det er specifikt for en undergruppe af CI-patienter mangler endnu at blive belyst.

Psykisk stress: adskillige studier, udgået fra hospitalsafdelinger, finder en høj incidens af psykiske symptomer og psykiatrisk sygdom blandt CI-patienter. Det drejer sig om socialt betinget stress, søvnproblemer, angst, anamnestic psykisk og fysisk misbrug, regelret depression. I denne gruppe findes også de patienter, der har andre funktionelle symptomer som kronisk træthedssyndrom, fibromyalgi, dyspareuni. De fleste men-

Figur 1.

Fordeling af Colon irritabile –symptomer i henhold til Manning-kriterierne blandt 100 patienter afsluttet fra gastroenterologisk specialafdeling og 96 patienter afsluttet fra samme afdeling, men med anden endelig diagnose:

Abdominalsmerter	75%	50%
Vekslende afføring	56%	24%
Diarré	61%	68%
Obstipation	7%	-
Meteorisme	68%	28%
Borborygmi	14%	8%
Forekomst af antal Manning-kriterier/patient:		
1:	4%	42%
2:	50%	38%
3 eller flere:	46%	20%
<u>Ingen signifikante forskelle.</u> Der er ingen symptomer, som er diagnostiske for colon irritabile.		

nesker, der konsulterer almen praksis med CI-symptomer adskiller sig ikke psykologisk fra andre mennesker.

Diagnosen Colon Irritabile:

Funktionelle gastroenterologiske forstyrrelser er overordentlig almindelige. Udredning bør omfatte de nødvendige og tilstrækkelige undersøgelser. I de senere år er der publiceret en række reviews, hvis hovedsigte har været at reducere udredning af patienter med CI-symptomer til et minimum (15-20).

En omhyggelig anamnese, omfattende både psykologiske, sociale og somatiske aspekter er 1. trin. Alder <45år, vekslende symptomer gennem længere tid, ledsagesymptomer i form af psykologisk eller socialt stress, samt ledsagende somatiske symptomer som træthed, muskelsmerter, søvnforstyrrelser, peger alt sammen på en funktionel tarmlidelse. På den anden side kan en række organiske tarmlidelser manifestere sig på samme vis. Det drejer sig eksempelvis om Coeliaki, Mb Crohn, Laktoseintolerans, Collagen colitis. Kort anamnese, vægttab, blødning per rectum, natlig diarré er alt sammen alarm-symptomer, der kræver hurtig udredning.

Hvis symptomerne er typiske, generne kun har været til stede i kortere tid, og der er normal objektiv undersøgelse, uden tegn til hverken vægttab eller anæmi, kan den praktiserende læge berolige patienten, vejlede om behandling og primært følge patienten uden yderligere undersøgelser.

Faresignaler, der bør medføre yderligere udredning:

Hvis symptomer er uændrede eller progredierer over måneder bør patienten udredes nærmere.

De vigtigste differentialdiagnoser over for CI kan belyses ved nedestående sygehistorier, hentet fra vores afdeling en gastroenterologisk specialafdeling.

Endelig diagnose: Mb Crohn, præsentierende symptomer:

- 1) Kvinde, 30 år: træthed, vægttab, abdominalsmerter, vekslende afføring siden barsel 6 mdr. forud for henvisning.
- 2) Kvinde, 60 år: 6 mdr. varende diarré, postprandiale smerter i toppen af epigastriet.
- 3) Mand, 19 år: rec. abdominalsmerter, fødeprovokerede, meteorisme, nytillkommet vægttab, hvilket forårsagede henvisning.
- 4) Kvinde, 75 år: gn. 1/2 år tiltagende

diarré, veksl. afføring, borborygmi. Tdl. opereret for colo-vaginal fistel.

Endelig diagnose: Coeliaki, præsentierende symptomer:

- 1) Mand, 66 år: 3 mdr. varende diarré, meteorisme.
- 2) Mand, 57 år: gn. 28 år intermitterende diarré, vekslende afføring, meteorisme. Henvist pga nytillkommet dermatitis herpetiformis.
- 3) Kvinde, 65 år: gn 4 år vekslende afføring, diarré, smerter i toppen af epigastriet.
- 4) Kvinde, 28 år: 4 år varende kronisk diarré, henvist pga nytillkommet vægttab.

Endelig diagnose: Collagen colitis, præsentierende symptomer:

- 1) Mand, 65 år: diarré gn 1 år, lille vægttab.
- 2) Kvinde, 62 år: diarré gn 10 mdr., abdominalsmerter, meteorisme.
- 3) Kvinde, 58 år: 7 år varende vekslende afføring.

Herudover er det naturligvis vigtigt at være opmærksom på colitis ulcerosa og colon-cancer.

Videre udredning af patienter med persisterende eller progredierende symptomer må afhænge af de dominerende symptomer, kan omfatte:

En grundig diæt- og medicin-anamnese. Et øget diætært fiberindtag, især hvedeklid, kan medføre forværrede abdominalsmerter (21). Indtag af store mængder ikke-absorberbare sukkeralkoholer kan medføre diarré og flatulens. Mange forskellige farmaka giver gastro-intestinale bivirkninger, eksempelvis: ACE-inhibitorer, B-blokkere, Ca-antagonister, NSAID's, antibiotika, proton pumpeinhibitorer, morfika, antidepressiva.

Den objektive undersøgelse bør suppleres med: rødt og hvidt blodbillede, Ery-folater, Cobalamin, Jern, Transferrin, Ferritin, CRP eller SR, Gliadin-og Endomysieantistoffer, TSH, Ca++, Mg++, Zn++, opsamling af fæces i tre døgn til volumen- og fedtbestemmelse, sigmoideoskopi, evt. coloskopi, inklusive biopsier, evt. rtg. undersøgelse af colon, tyndtarmspassage, evt. gastroskopi m biopsi fra duodenum.

UL-scanning kan bidrage, især hvis patienterne mistænkes for at have en kronisk pancreatitis, men den kan og-

Tabel 2.

Rekommanderet udredningsprogram for patienter med colon-irritabile-lignende symptomer.

- 1) Unge patienter (<45 år) med typiske symptomer, uden alarm-symptomer, ingen familiær anamnese til colon-cancer eller inflammatorisk tarmsygdom, normal objektiv undersøgelse: arbejdsdiagnose Colon irritabile uden yderligere undersøgelser. Response på beroligelse afventes.
- 2) Langvarige symptomer, manglende respons på ovennævnte, eller progredierende symptomer: Yderligere undersøgelser: Hb, rødt blodbillede, leucocytal, CRP, sigmoideoskopi/coloskopi, evt. rtg. colon.
- 3) Patienter med diarré bør yderligere udredes med: Ery-folat, Cobalamin, Jern, Transferrin, Ferritin, CA++, Mg++, Zn++, Amylase, Albumin, TSH, Coeliakiantistoffer, fæces undersøgelse for volumen og fedt, coloskopi med biopsier, tyndtarmspassage, laktose-belastning (fruktosebelastning) (udredes for kronisk diarré).
- 4) Ældre patienter med en kort anamnese eller yngre patienter med en familiær anamnese omfattende colon-cancer bør udredes med coloskopi eller rtg. af colon.
Progredierende symptomer i alle aldre må medføre fornyet evaluering, inklusive vurdere behov for yderligere eller nye undersøgelser.

Figur 2.

Gennemsnitstidspunkt for ankomst af kontrast til coecum efter tyndtarmspassage, fordelt på endelige diagnoser, P-værdier i forhold til gennemsnitstid for alle 116: 77 min, SD 68 min.

Diagnose	Colon irr.	Øvre dyspepsi	Mb Crohn	Colitis ulc.	Dumping	Enteritis
Antal ptt.	25	12	27	25	2	4
gn, snits tid (M)	44 min.	120 min.	92 min.	74 min.	150 min.	11 min.
SD	33 min.	70 min.	92 min.	49 min.	21 min.	6 min.
P-værdi	0,02	0,03	0,3	0,8	-	0,04

så bidrage til at vildlede, idet den hyppigt vil vise galdesten, og patient og læge vil derefter være usikre på, hvorvidt disse bidrager til de aktuelle symptomer.

Prognose

Patienter med colon irritabile vil til stadighed have vekslende symptomer. I en dansk undersøgelse (7) var kun 5% af patienterne symptomfri efter 5 år.

Til gengæld vil patienter, der én gang på basis af grundige undersøgelser har fået stillet diagnosen colon irritabile, kun ekstremt sjældent ved senere gentagne undersøgelser få stillet en anden betydende diagnose (22), og det er derfor vigtigt, at disse patienter én gang for alle gennemgår et grundigt udredningsprogram, og ikke efterfølgende sendes fra den ene speciallæge til den anden.

Behandling

Det vigtigste element i behandlingen er forklaring og beroligelse. Det er vigtigt at få en fornemmelse af, hvad patienten selv tror, og indrette forklaringerne herefter.

Af mere specifikke tiltag er der ikke så mange. Livsstilsvejledning er populært, men der findes ikke kontrollerede undersøgelser til dokumentation af effekten. Motion, regelmæssige toiletbesøg, ophør/reduktion af tobaksrygning, regulation af kostfiberindtag, kaffe, the er alt sammen populære råd uden dokumenteret effekt.

Kostfibre har i mange år været hjørnестenen i kostvejledning for CI.

Dette selvom adskillige kontrollerede undersøgelser har vist, at kostfibre ingen effekt har ved colon irri-

tabile, men kun ved obstipation.

Hvedekliid er det billigste, og det øger også afføringsvolumen/frekvens, men der er også risiko for, at det forværrer abdominalsmerterne (21). Isphagula (HUSK) tolereres hyppigt bedre, men i en nyligt publiceret kommentar er der påpeget en risiko for, at regelmæssigt indtag af isphagula kan øge risikoen for adenomrecidiv i colon (23).

Magnesia, 1/2-1 g dagligt er billig og vil ofte afhjælpe en del af problemerne for patienter med obstipationsdomineret CI. Patienter med diarrédomineret CI har hyppigst et normalt afføringsvolumen, og disse patienter kan have gavn af både et øget fiberindtag, men også supplerende magnesia. Hvad patienten oplever som diarré er ikke sjældent ledsaget af højre-sidig colon-obstipation (stercoral diarré).

Patienter, hvis vigtigste symptom er »urgency« diarré, kan hjælpes med loperamid p.n., op til 12 mg dagligt. Ved utilstrækkelig effekt kan suppleres med kodein-mikstur, men under hensyntagen til den sløvende effekt, og med opmærksomhed på, at kodein kan bidrage til udtalt obstipation, jf. at disse patienter ikke sjældent har højre-sidig colon-obstipation (dette bør undersøges inden behandling f.eks. med opsamling af fæces til volumenbestemmelse, øget volumen må medføre udredning for kronisk diarré).

Abdominalsmerter kan forsøges afhjulpet med spasmolytika, men effekten er tvivlsom. Tricykliske antidepressiva i lille dosis er også testet i kontrollerede undersøgelser, og de er vist at have nogen effekt. Vi har tidligere påvist effekt af pebermynteolie på CI-betingede abdominalsmerter. Pebermynteolie er ikke registreret her

i landet på denne indikation, men i flere andre lande (handelsnavn: Colpermin).

For nylig blev en 5HT-3 antagonist markedsført i USA til behandling af CI-betinget diarré. Det blev kort efter introduktionen fjernet fra markedet igen p.g.a. helt uacceptable bivirkninger (svær obstipation og et ikke ubetydeligt antal tilfælde af ischæmisk colitis). Et andet præparat, en 5HT-4 agonist er blevet testet i kontrollerede forsøg mod obstipationsdomineret CI. Det vil ikke blive markedsført til dette brug p.g.a. en for ringe effekt i den aktivt behandlede gruppe sammenlignet med placebo-gruppen. Et alvorligt problem ved placebo-kontrollerede studier af CI er, at 40-70% bedres spontant inden for observationsperioden (24), og det er derfor meget vanskeligt at vurdere, om nogle af de præparater, der i tidens løb er testet, faktisk har en positiv virkning på disse patienter. Vi har selv, i en placebo-kontrolleret undersøgelse testet effekten af pligosakkarider på CI-symptomer, og vi måtte konkludere, at effekten ikke adskilte sig signifikant fra effekten af placebo (25).

Konklusion

Colon irritabile er et stort problem for patienter, der lider af det. Det koster betydeligt både i sygefravær og tab af livskvalitet. P.g.a. problemets omfang, ca. 5-20% af befolkningen i de fleste vestlige lande lider af det, er det også et betydeligt samfundsmæssigt problem, både i form af sygedage og i forbrug af både den primære og sekundære sundhedstjeneste.

Diagnosen colon irritabile stilles på basis af en række karakteristiske symptomer, men disse overlapper i

betydeligt omfang med symptomer, der opstår som følge af en række organiske lidelser i gastro-intestinal-kanalen, og ved persisterende symptomer bør patienterne udredes for disse organiske lidelser.

Til gengæld er det tilstrækkeligt, at patienterne udredes én gang.

Behandling af colon irritabile er

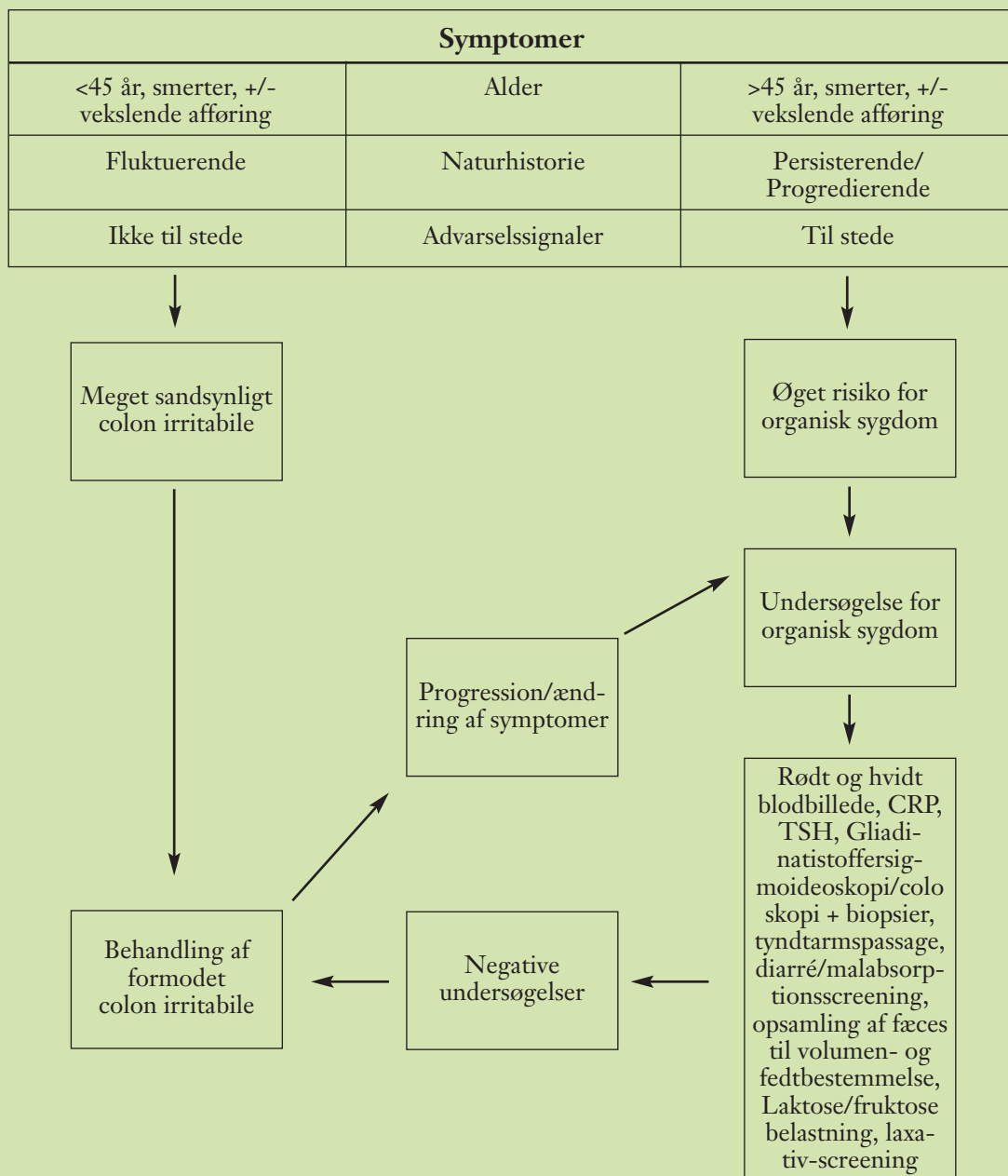
utaknemlig. Heldigvis er forløbet meget fluktuerende, og de fleste patienter har ingen eller kun få symptomer det meste af tiden. Det vigtigste element i behandlingen er beroligelse. Dette kan understøttes af regulation af defækationen, gerne i form af f.eks. tilskud af magnesia. »Urgency« diaré kan behandles med en kombination af

magnesia og loperamid p.n. Abdominalsmerter og meteorisme er vanskeligt at behandle. Spasmolytika og evt. tricykliske antidepressiva i lille dosering kan prøves.

Den hyppigt rekommanderede behandling med kostfibre, væske, motion og livsstils ændringer er der ikke videnskabeligt belæg for. Kostfibre

Figur 3.

Udredning af patienter med Colon Irritabile symptomer. Venstre søjle kan foregå hos praktiserende læge, højre lettest hos speciallæge i gastroenterologi.



afhjælper kun obstipationen hos patienterne. Behandling bør være individuel.

Referencer

- 1) Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards a positive diagnosis of the irritable bowel. *BMJ*, 1978; 2: 653-54.
- 2) Thompson WG, Dotevall G, Drossman DA, Heaton KW, Krus W. Irritable bowel syndrome: guidelines for the diagnosis. *Gastroenterol Internat.*, 1989; 2: 92-95.
- 3) Friis H, Hansen SW, Binder V, Riis P, Wulff HR. Den diagnostiske beslutningsproces hos ambulante gastroenterologiske patienter. *Ugeskr. læger*, 1979; 141: 1640-43.
- 4) Talley NJ, Zinsmeister AR, Van Dyke C, Melton LJ III. Epidemiology of colonic symptoms and the irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.*, 1991; 101: 927-34.
- 5) Heaton KW, O'Donnell LJD, Bradon FEM, Mountford RA, Hughes AO, Cripps PJ. Symptoms of irritable bowel syndrome in a British urban community: consulters and non-consulters. *Gastroenterol.*, 1992; 102: 1962-67.
- 6) Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Br Med J.*, 1992; 304: 87-90.
- 7) Kay L, Jørgensen T, Jensen KH. The epidemiology of irritable bowel syndrome in a random population: prevalence, incidence, natural history and risk factors. *J intern Med.*, 1994; 236: 23-30.
- 8) Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziani E, et al. US householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci.* 1993; 38: 1569-80.
- 9) Talley NJ, Gabriel SE, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Evans RW. Medical costs in community subjects with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol.*, 1995; 109: 1736-41.
- 10) AGA. Technical review on the evaluation of food allergy in gastrointestinal disorders. *Gastroenterol.*, 2001; 120: 1026-40.
- 11) Gudmand-Hoyer E, Riis P, Wulff HR. The significance of lactose malabsorption in the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol.*, 1973; 8: 273-78.
- 12) Rumessen JJ, Gudmand-Hoyer E. Functional bowel disease: malabsorption and abdominal distress after ingestion of fructose, sorbitol, and fructose-sorbitol mixtures. *Gastroenterol.*, 1988; 95: 694-700
- 13) Sleisinger MH, Fordtran JS. eds. *Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis/management*. 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993
- 14) Hutchinson R, Notghi A, Smith NB, Harding LK, Kumar D. Scintigraphic measurement of ileocaecal transit in irritable bowel syndrome and chronic idiopathic constipation. *Gut*, 1995; 36: 585-89
- 15) Camilleri M, Prather CM. The irritable bowel syndrome: Mechanisms and a practical approach to management. *Ann Int Med*, 1992; 116: 1001-1008.
- 16) Drossman DA, Thompson WG. The irritable bowel syndrome: Review and a graduated multicomponent treatment approach. *Ann Int Med*, 1992; 116: 1009-16.
- 17) Moriarty KJ. The irritable bowel syndrome. *BMJ*, 1992; 304: 1166-69.
- 18) Lynn RB, Friedman LS. Irritable bowel syndrome. *NEJM*, 1993; 329: 1940-45.
- 19) Drossman DA, Whitehead WE, Camilleri M. Irritable bowel syndrome: A technical review for practice guideline development. *Gastroenterol.*, 1997; 112: 2120-37.
- 20) The British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of the irritable bowel syndrome. *Gut*, 2000; 47: suppl. no 11.
- 21) Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994; 344: 39-40.
- 22) Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: A 5-year prospective study. *Lancet*, 1987; I: 963-65.
- 23) Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study group. *Lancet*, 2000; 356: 1286-87.
- 24) Klein KB. Controlled treatment trials in the irritable bowel syndrome: a critique. *Gastroenterol.*, 1988; 95: 232-41.
- 25) Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety and tolerability of fructooligosaccharides in patients suffering from the irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr.*, 2000; 72: 1570-75.

Colon Irritabile