



## **Nationell riktlinje**

**2009**

**På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förenings styrelse**

## **IBS – utredning och behandling**

### **Arbetsgruppens medlemmar:**

Hans Törnblom, överläkare  
Gastrocentrum Medicin  
Karolinska Universitetssjukhuset

Susanna Walter, ST-läkare  
EM-kliniken  
Universitetssjukhuset i Linköping

Pontus Karling, överläkare  
Medicinentrum  
Norrlands Universitetssjukhus

Magnus Simrén, överläkare  
Sekt. för gastroenterologi och hepatologi  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset

### **Dokumentet är faktagranskat av:**

Lars Agréus, DL, Öregrund. Professor, KI  
Lotta Tillander, DL, Göteborg  
Claes Ehinger, DL, Härnösand

## Innehåll

Sammanfattning.....	3
<i>Diagnoskriterier för IBS</i> .....	3
<i>Utredningsstrategi vid misstänkt IBS</i> .....	4
<i>Utredningsalgoritm vid IBS</i> .....	5
<i>Behandlingsstrategi</i> .....	5
<i>Behandlingsalgoritm vid IBS</i> .....	6
Introduktion .....	7
IBS prevalens .....	7
Symtom vid IBS .....	7
<i>Buksmärta/obehag i buken</i> .....	8
<i>Avföringsrubbnig</i> .....	8
Tömningsymtom.....	8
Tarmtömningsfrekvens .....	8
<i>Uppkördhet/uppblåsthet i buken</i> .....	9
<i>Intestinal komorbiditet</i> .....	9
<i>Extraintestinal komorbiditet</i> .....	9
Diagnoskriterier vid IBS .....	9
<i>Diagnoskriterier ur allmänläkarperspektivet</i> .....	10
<i>Positiv kriteriediagnostik</i> .....	11
<i>Konklusion</i> .....	12
Alarmsymtom.....	12
Utredning vid IBS symtom .....	13
<i>Blodprover</i> .....	13
<i>Celiakiscreening</i> .....	13
<i>Endoskopisk undersökning</i> .....	13
<i>Fekalt calprotectin</i> .....	14
<i>Transabdominellt ultraljud</i> .....	14
<i>Laktosintolerans</i> .....	14
<i>Gallsaltsmalabsorption</i> .....	15
<i>Övriga diagnostiska överväganden</i> .....	15



Patologisk tunntarmsflora .....	15
Födoämnesallergi.....	15
Gastrointestinal motilitetsundersökning.....	16
Behandling av IBS.....	16
<i>Metod</i> .....	16
<i>Placebo</i> .....	17
<i>Kostbehandling</i> .....	17
<i>Läkemedel</i> .....	18
Bulkmedel .....	18
Spasmolytika .....	19
Loperamid .....	19
Laxativa .....	20
Analgetika .....	20
Antidepressiva.....	20
5HT <sub>4</sub> agonister.....	22
5HT <sub>3</sub> antagonister .....	22
Övriga läkemedel .....	23
<i>Probiotika</i> .....	24
<i>Psykologisk behandling</i> .....	25
Psyko­terapi.....	25
Kognitiv beteende terapi (KBT).....	26
Hypnos .....	26
<i>Alternativ medicin</i> .....	27
Örtmedicin .....	27
Akupunktur .....	27
<i>Övrig behandling</i> .....	28
IBS skola .....	28
Fysisk aktivitet.....	28
Referenslista .....	28



## Sammanfattning

Irritable bowel syndrome (IBS, irritable tarm, colon irritabile) är gastroenterologins vanligaste diagnos där enighet råder avseende dess benigna karaktär. Sjukvårdens och samhällets kostnad för sjukdomen är hög. En rationell och medicinskt säker utredningsstrategi och därefter klokt vald behandling, allt utfört på rätt vårdnivå, är bland annat av denna anledning viktig.

På uppdrag av Svensk Gastroenterologisk Förening (SGF) har undertecknade efter bästa förmåga författat dels detta sammanfattningsdokument samt ett fylligare bakgrundsdokument där det framförallt är det förstnämnda som är tänkt att användas i klinisk vardag, i det senare står referenshänvisningar att finna.

I de algoritmer som presenteras nedan för utredning och behandling av IBS ses en evidensgradering angiven med en siffra inom parentes enligt följande:

**Evidensstyrka 1:** Starkt vetenskapligt underlag

Minst två oberoende studier med högt bevisvärde eller god systematisk översikt.

**Evidensstyrka 2:** Måttligt starkt vetenskapligt underlag

En studie med högt bevisvärde plus minst två studier med medelhögt bevisvärde

**Evidensstyrka 3:** Begränsat vetenskapligt underlag

Minst två studier med medelhögt bevisvärde

**Evidensstyrka 4:** Otillräckligt vetenskapligt underlag

## Diagnoskriterier för IBS

**Det krävs en kombination av buksmärta/bukobehag och en avföringsrubbing som inte är av tillfällig karaktär för att IBS skall övervägas.**

IBS är en av sammanlagt 27 så kallade funktionella gastrointestinala sjukdomar vilka definieras i **Rome III kriterierna**. Alla dessa diagnoser har en gemensam nämnare i att vi idag saknar ett identifierbart organiskt korrelerat som orsak till symtomen. Ett kontinuerligt arbete med kriterierna sker, men idag ser de ut enligt följande för IBS:

Återkommande episoder med **buksmärta/bukobehag**, minst 3 dagar/månad de senaste 3 månaderna, **associerat med minst 2 av följande:**

1. Lindras vid tarmtömning
2. Förändrad tarmtömningsfrekvens
3. Förändrad avföringskonsistens eller form

**Symtomdebut >6 månader innan diagnos**

Utöver själva grunddiagnosen kan ur utrednings- och behandlingssynpunkt en subklassificering baserad på avföringskonsistens vara användbar.

## Utredningsstrategi vid misstänkt IBS

Evidensbasen vid IBS-diagnostik är med vetenskapliga mått att betrakta som låg. Ur en praktisk klinisk synpunkt kan man dock med dagens kunskapsbakgrund förorda följande grundutredning vid så kallad positiv diagnostik (motsats negativ, exklusionsdiagnostik).

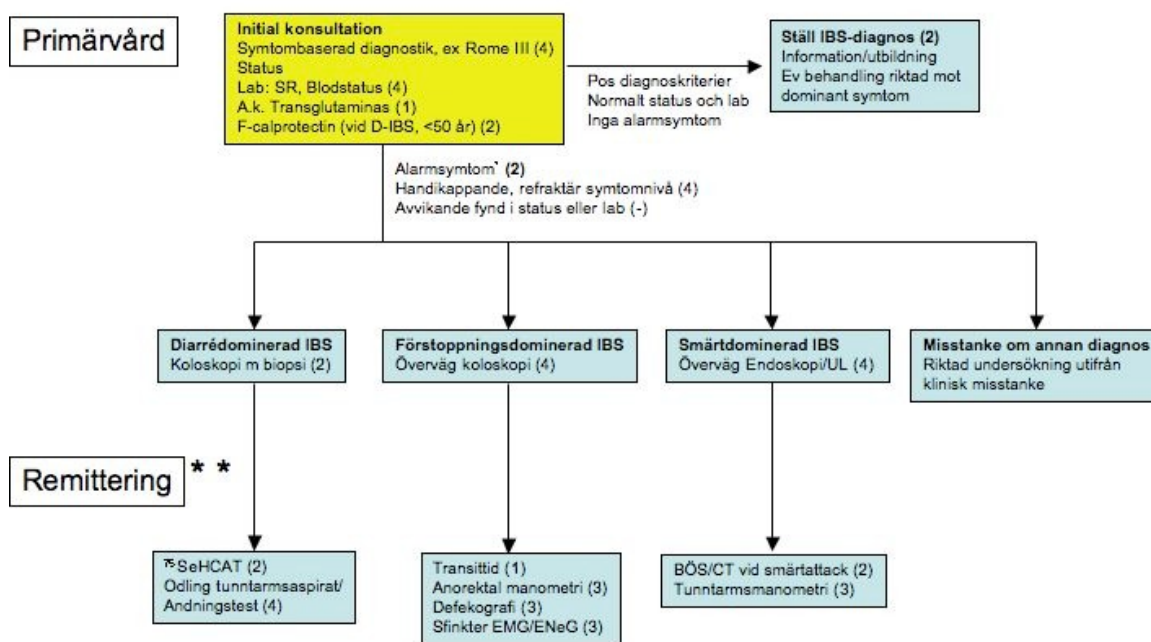
**Anamnes** där symtomkriterier för IBS är uppfyllda på ett för kliniskt bruk praktiskt vis (kombination av buksmärta/bukobehag och en associerad avföringsrubbnings). Tillräcklig tidsduration (>6 månader), liksom aktualitet i symtombilden (aktiva symtom de senaste 3 månaderna). Mjölk/laktosintolerans bedöms lämpligen anamnestiskt utan att objektiva diagnosstrategier som laktosbelastning/DNA-laktas i regel behöver tas i anspråk.

**Statusundersökning** som är normal, eventuellt innefattande rektoskopi vid uttalad avföringsrubbnings (mycket hård eller konsekvent lös)

**Laboratorieprover** där dessa vid huvudmisstanke IBS kan vara på en återhållsam nivå. Kontroll av SR, blodstatus samt antikroppar mot transglutaminas oavsett symtomprofil. Vid diarrédominans kan analys av fekalt calprotectin utgöra grund för selektion av vilka som behöver koloskoperas i den yngre ålderskategorin (förslagsvis <50 år).

**Kompletterande utredning** motiveras av alarmsymtom, handikappande symtomnivå eller avvikande resultat i någon av ovan utförda prover eller åtgärder. Dominerande symtom styr valet av undersökningar.

## Utredningsalgoritm vid IBS



### \* Alarmsymtom

Anamnes på rektal blödning.  
Symtomdebut efter 50 års ålder  
Viktneidgång som inte kan förklaras av minskat kaloriintag

### \*\* Remittering

Osäker diagnos/Second opinion  
Hög symtomnivå/Låg livskvalitet  
Sjukskrivningsbehov pga IBS-symtom

## Behandlingsstrategi

En tydligt förmedlad IBS diagnos utgör den första och sannolikt viktigaste behandlande åtgärden. Hos de patienter där acceptans för diagnosen inte uppnås trots fullgott underlaget i primärvården kan en second opinion utan ytterligare utredningsinsatser hos specialist i internmedicin eller gastroenterologi vara motiverad.

Nivån av **förklaring vad IBS innebär** kan beroende på den enskilde patientens behov innefatta något av följande; informationsbroschyr, grundlig muntlig information via läkaren eller annan för ändamålet utbildad sjukvårdspersonal, eller om denna resurs finns lokalt även IBS-skola.

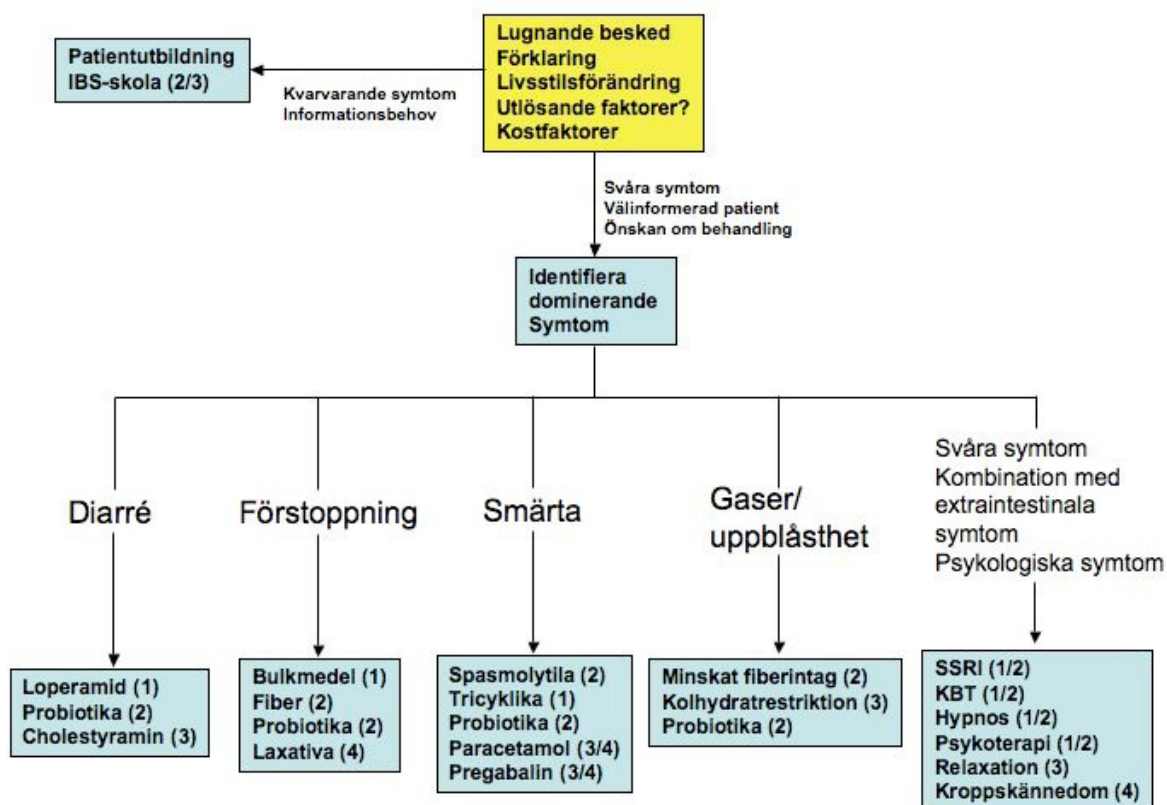
Livsstilsfaktorer/utlösande faktorer efterforskas anamnestiskt och dietistkonsultation kan övervägas i vissa fall där även den praktiska tillgången till denna resurs behöver tas med i beslutsgrunden. Mjölksprodukters roll värderas genom patientstyrd provokation och reduktion utan att den specifika orsaksmekanismen vid klinisk förbättring behöver penetreras.

Hos de patienter som har svåra symtom eller önskar prova behandling väljs denna utifrån dominant symptom.

Man bör begränsa antalet farmakologiska behandlingsinsatser till en åt gången och med bestämt avstämningsintervall. Tydlig behandlingseffekt bör eftersträvas vid fortsatt läkemedelsbehandling. Oftast kan farmakologisk terapi ske på intermitterant bas.

Hos de patienter som har allra högst symtombörda, psykologiska symtom eller extraintestinala symtom kan psykologiska behandlingsmodeller användas ensamt eller i kombination med andra behandlingsinsatser. Eftersom det inte finns hållpunkter för att någon av dessa behandlingsformer är överlägsen de andra, så kan man med gott samvete välja den terapiform som finns lokalt och där man har god kontakt med och förtroende för terapeuten.

## Behandlingsalgoritm vid IBS



Mer utförliga data både för utrednings- och medicineringsförslag kan återfinnas i bakgrundsdokumentet.

## Introduktion

Irritable bowel syndrome (IBS, irritable tarm, colon irritabile) kännetecknas av kronisk eller återkommande smärta och/eller obehag i buken i kombination med en avföringsrubbing. Besvären ska inte vara tillfälliga utan uppvisa en kronicitet innan diagnosen kan misstänkas. IBS är en av flera diagnoser inom den större familjen funktionella mag-tarm sjukdomar inom vuxensjukvården. Även inom pediatriken förekommer IBS, denna diagnos- och behandlingsrekommendation gäller dock endast handläggning av IBS hos vuxna.

Ur ett historiskt perspektiv tillskrivs Da Costa ofta den första beskrivningen av IBS i slutet av 1800-talet <sup>1</sup>. Han publicerade 7 fall som benämndes membranös enterit. Man kan dock ifrågasätta om detta verkligen är IBS i dagens bemärkelse utifrån symtom som “attacks of abdominal pain, followed by the discharge of what looks like skins or membranes, sometimes coming off in moulds or long tubes”. Tidigt fick diagnosen ett ”neurotiskt” stigma, något som Bockus 1928 påpekade kunde förklara det relativa ointresset för tillståndet. Trots detta namngav han det nu som neurogen mukös kolit <sup>2</sup>. White och Jones beskrev 1940 definitivt något som liknar det vi idag kallar IBS och påpekade att mer än hälften erhöll fel diagnos till att börja med <sup>3</sup>. Spastisk kolit eller irritable kolon dyker upp när smärtkomponenten alltmer uppfattas som central <sup>4</sup>.

Framväxten av dagens kriteriebaserade diagnostik beskrivs nedan.

## IBS prevalens

Prevalensen av IBS är svår att bedöma p.g.a. mycket divergerande resultat i epidemiologiska studier. Rome II kriterierna är mera restriktiva än Rome I kriterierna eller Manning kriterierna <sup>5</sup> vilket resulterar i extremt varierande prevalenssiffror, mellan 1.1% och 25% <sup>5-15</sup>. Andra faktorer som till exempel hur frågeformulär är översatta eller kulturella aspekter kan säkerligen bidra till de varierande resultaten. Oftast ligger prevalensen mellan 5-15%. I en stor europeisk befolkningsstudie där över 40 000 personer fyllde i frågeformulär fann man en IBS prevalens på 6.5% enligt Manning kriterierna, 4.2% enligt Rom I och 2.9% enligt Rom II. I en svensk studie där man använde egna kriterier var IBS prevalensen 12.5% <sup>10</sup>.

## Symtom vid IBS

Idag råder enighet om att förekomst av kronisk eller återkommande buksmärta/obehag i buken är ett obligat symtom vid IBS. Definitionen av avföringsrubbingen och



tidsperspektivet på buksmärtan vid IBS är fortfarande omdiskuterade och sedan 1970-talet har flera olika diagnoskriterier formulerats <sup>11, 16-20</sup>.

Symtompresentationen och intensiteten vid IBS kan variera över längre tidsperioder <sup>21, 22</sup> men har funnits vara tämligen stabila över en 6-veckors period. <sup>23</sup>

## **Buksmärt/orbehag i buken**

Förekomst av buksmärt och/eller obehag i buken är ett obligat symptom vid IBS. <sup>20</sup>

Buksmärtans lokalisation kan variera och smärtutbredningen hos IBS patienter är större och mera diffus jämfört med friska när man blåser upp en ballong i tarmen <sup>24</sup>.

Buksmärtan börjar eller förvärras ofta efter matintag (hos ca 50% av smärteepisoderna). Det är mindre vanligt att buksmärtan lindras efter tarmtömning (hos ca 10% av smärteepisoderna) och enligt en prospektiv symptomstudie var det minst lika vanligt att smärtorna förvärrades som lindrades efter tarmtömning <sup>23</sup>. Naturliga smärteepisoder är ovanliga <sup>23</sup>. Smärtan brukar vara mera uttalad precis före och under menstruationen och då ökar också känsligheten i tarmen <sup>25</sup>.

## **Avföringsrubbnig**

Avföringsrubbnig är ett obligat symptom vid IBS. Majoriteten av patienter har en växlande avföringskonsistens men graden av hur mycket den växlar är stor <sup>26, 27</sup>. Konsistensen kan variera mellan lös, normal och hård eller bara mellan lös och normal eller hård och normal. Växlingen kan ske snabbt inom samma dygn eller från en dag till nästa. Det förekommer mera sällan att en patient uteslutande har lös avföringskonsistens <sup>28, 29</sup>.

## **Tömningsymtom**

Det är vanligt att IBS patienter upplever en känsla av att inte bli färdiga på toaletten (ofullständig tarmtömning), att de har bråttom till toaletten och/eller att de behöver krysta mycket vid tarmtömning. Det är speciellt typiskt för IBS att dessa symptom förkommer oberoende av avföringskonsistensen. Så kan till exempel en patient behöva krysta trots att konsistensen är lös, eller ha bråttom till toaletten trots att konsistensen är mycket hård <sup>30, 27, 31</sup>.

## **Tarmtömningsfrekvens**

Majoriteten av IBS patienter har en normal avföringsfrekvens, mellan 3 tömningar per dag och 3 per vecka <sup>32</sup>. Samma individ kan dock ha en ökad avföringsfrekvens vid skov jämfört med symptomfria perioder.

## Uppkördhet/uppblåsthet i buken

Majoriteten av IBS patienter lider av uppkördhet och/eller uppblåsthet i buken <sup>16, 11, 33 - 35</sup>. Patienterna beskriver ofta känslan av uppkördhet som mycket besvärande och hos en del patienter blir buken påtagligt och mätbart uppblåst <sup>36</sup>.

## Intestinal komorbiditet

Det finns en betydande överlappning mellan IBS och andra funktionella gastrointestinala sjukdomar som t ex funktionell dyspepsi, gastroesofageal refluxsjukdom samt anal inkontinens <sup>37</sup>. I en svensk studie fann man att 87% av IBS patienterna också uppfyllde kriterierna för dyspepsi <sup>10</sup>.

## Extraintestinal komorbiditet

Hos många IBS patienter förekommer extraintestinala symtom som t ex trötthet, sömnstörningar, huvudvärk, ryggvärk eller hjärtklappning och det finns dessutom en betydande överlappning mellan IBS och andra somatiska syndrom som migrän, fibromyalgi, kronisk bäckensmärta, dysuri, interstitiell cysit, premenstruellt syndrom (PMS), dysmenorré, dyspareni, nedsatt libido, bronkiell hyperreaktivitet och kroniskt trötthetssyndrom <sup>37, 38</sup>. Psykiska symtom som ångest, depression och dysfunktionell coping är också associerade till IBS <sup>39-41</sup>.

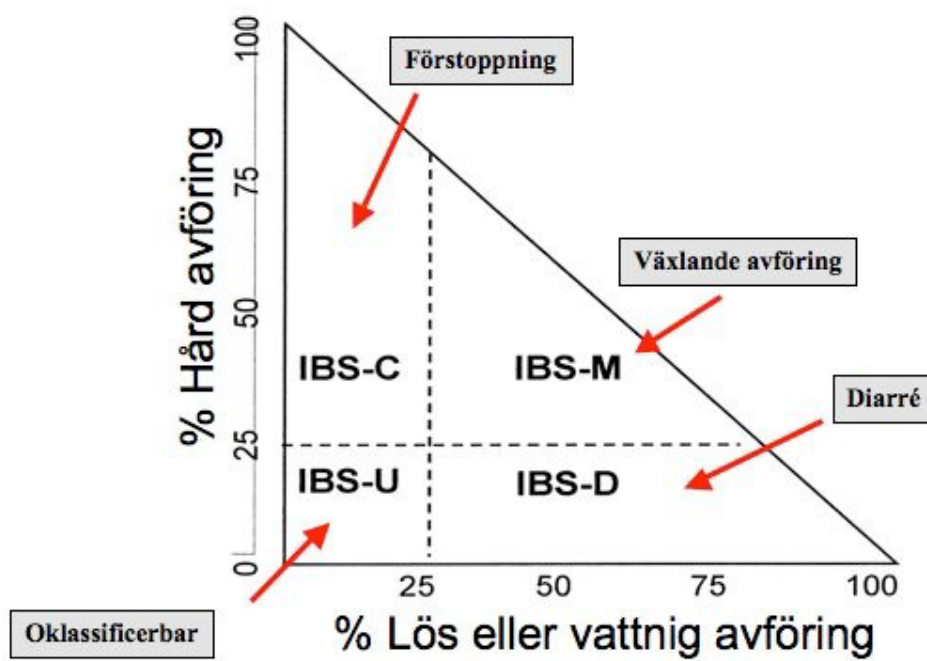
Det finns en positiv korrelation mellan IBS-symtomens svårighetsgrad och förekomsten av IBS-relaterad komorbiditet. Komorbiditet är också relaterat till nedsatt livskvalitet och ökad sjukvårdskonsumtion <sup>42, 43</sup>.

## Diagnoskriterier vid IBS

De första diagnoskriterierna för IBS kom på 1970-talet (Manningkriterierna) och baserades på 15 ovaliderade frågor om tarmfunktion som besvarades av 32 IBS patienter och 33 patienter med annan gastrointestinal sjukdom (huvudsakligen ulcussjukdom). Man har med Manningkriterierna, som hittills är mest studerade av dem alla, försökt avgränsa IBS mot organisk sjukdom och då har sensitiviteten varierat mellan 42 och 90% och specificiteten mellan 67 och 85% beroende på val av studiepopulationerna <sup>44-47</sup>.

Rome-kriterierna, som numera är de internationellt mest använda diagnoskriterierna för inklusion av IBS patienter i studier, är främst baserade på expertkonsensus och Manningkriterierna, inte på prospektiva symtomstudier vilket gör att evidensvärdet är lågt. Rome-kriterierna har senast reviderats 2006 (Figur, Rome III kriterier). Till skillnad från Rome II

har man i Rome III specificerat tidsaspekten på buksmärtan mera exakt. I övrigt är Rome II och III snarlika avseende huvudkriterierna men skiljer sig betydligt i definitionen av subgrupper. Tarmsymtomen kan se väldigt olika ut hos enskilda IBS patienter varför patientgruppen blir heterogen<sup>30,27</sup>. Indelning i subgrupper blir därför viktig, speciellt inför användning av läkemedel som påverkar avföringskonsistensen. I Rome III är numera subgrupperna baserade på enbart avföringskonsistens och inte längre på tömningsfrekvens och tömningssymtom.



## Diagnoskriterier ur allmänläkarperspektivet

Rome II kriterierna är mer restriktiva än allmänläkarnas IBS diagnostik<sup>48</sup> och ett strikt användande av Rome II kriterierna för diagnossättning innebär därmed risk för att en betydande andel patienter med kroniskt återkommande buksmärtor och tarmsymtom kan bli både onödigt mycket utredda<sup>49</sup> och/eller i slutändan förbli utan diagnos.

Överensstämmelsen mellan Rome II kriterier och allmänläkarnas diagnostik har i studier varit låg, i en norsk studie 58%<sup>50</sup> och i en holländsk studie bara 18%<sup>51</sup>. Således identifierar allmänläkare inte samma IBS patienter som Rome II kriterierna. Detta kan vara en osäkerhetsfaktor när IBS-läkemedel som är testade på basen av Rome II kriterierna tillämpas inom primärvården. En internationell sammanslutning av allmänläkare har bildat alternativa diagnoskriterier för IBS vilka i likhet med Rome kriterierna har lågt evidensvärde<sup>52</sup>. Obligatoriska symtom för IBS är enligt dessa konsensuskriterier

buksmärta/obehag, växlande avföringsvanor, uppkördhet och/eller uppblåsthet och symtomfria intervall. Stödjande faktorer för diagnosen skulle vara att symtomen förvärras efter födointag, och att smärtan i någon form är associerad med tarmtömningen. Dessutom inkluderas andra för diagnosen stödjande faktorer i kriterierna som kvinnligt kön, hereditet, frekventa besök hos läkare, nyligen genomgången stor livshändelse och somatiseringsbeteende <sup>52</sup>.

## Positiv kriteriediagnostik

Historiskt betonades länge behovet av att utreda en patient med misstänkt IBS på sådant vis att risken för annan somatisk sjukdom minimerades. Detta har fortsatt att vara en av orsakerna till överdriven diagnostik. Om man utgår från dagens symtombaserade kriterier för IBS, bedömer om alarmsymtom föreligger samt en periods klinisk uppföljning kan vi med god precision ställa en diagnos som är stabil över tid utan att ta överdrivna utredningsresurser i anspråk <sup>53-55</sup>.

Rome-kriterier *per se* har visat sig fungera dåligt för att skilja mellan IBS och organisk sjukdom. Specificiteten för Rome I kriterierna, utan hänsynstagande till alarmsymtom, har i en studie varit enbart 35% jämfört med klinisk utredning och läkarbedömning. Adderade man avsaknad av alarmsymtom till Rome-kriterierna så ökade dock specificiteten dramatiskt till 100%. Alarmsymtomen i studien var dokumenterad viktnedgång, nattliga symtom, blodtillblandad avföring, antibiotikabehandling, hereditet för koloncancer och onormalt fynd i status. I denna studie inkluderades bara selekterade patienter som var remitterade till gastroenterologisk klinik på grund av IBS liknande symtom, men patienter som remitterades för kolonutredning eller hade onormala blodprover ingick inte i studien <sup>56</sup>.

I en annan retrospektiv studie fann man att alarmsymtomen inte hade någon avgörande betydelse för att förbättra Rome-kriteriernas positiva prediktiva värde. I denna studie var dock bara patienter med klinisk IBS diagnos inkluderade (både från primärvård och gastroenterologisk klinik) och inga patienter med organisk sjukdom vilket gör det svårt att dra tillförlitliga slutsatser. Man jämförde här Rome II diagnosen med klinikerns diagnos och fann att specificiteten av Rome II kriterierna var 54% när man inte tog hänsyn till alarmsymtom och 56% efter exklusion av patienter med alarmsymtom <sup>57</sup>.

En senare studie bekräftar att Manningkriterierna *per se* inte heller är tillförlitliga. Enligt denna studie fick man en korrekt IBS diagnos i 96% av fallen om minst 3 positiva Manningkriterier var uppfyllda och alarmsymtom saknades. Enbart avsaknad av alarmsymtom gav en korrekt IBS diagnos i 92% av fallen. Även i denna studie inkluderades bara patienter som var remitterade till gastroenterolog och därmed redan selekterade inom

primärvården. Alarmsymtomen som diskriminerade IBS från organisk sjukdom var ålder >50 år, manligt kön, blodtillblandad avföring och blod på toalettpappret <sup>29</sup>.

Rome II och III kriterierna har inte validerats avseende deras förmåga att avgränsa IBS mot organisk sjukdom.

## Konklusion

Diagnoskriterier fungerar (Rome I) för att sätta en positiv IBS diagnos om man tar hänsyn till alarmsymtom (se nedan). Rome II och III kriterierna är mera restriktiva än Rome I, vilket resulterar i en lägre sensitivitet. Specificiteten för Rome II och III kriterierna är ännu inte studerad.

## Alarmsymtom

Hos patienter som uppfyller Rome-kriterier bör något av dessa symtom eller fynd utgöra anledning till en mer grundlig utredning:

- Anamnes på rektal blödning eller positivt F-Hb test.
- Symtomdebut efter 50 års ålder.
- Blodprovsvärde som faller utanför referensområdet där ett kliniskt rimligt övervägande utifrån anamnes och statusundersökning ska utgöra grunden för provtagningens omfattning.
- Viktnedgång som inte kan förklaras av minskat kaloriintag. Värdera möjligheten av ett minskat matintag som självbehandling av IBS-symtom i dessa sammanhang.
- Hereditet för gastrointestinal cancer eller inflammatorisk tarmsjukdom. Avvikande statusfynd.

Evidenbasen för att använda alarmsymtom specifikt vid IBS med dagens definition är inte stark. I en studie av Hammer et al var ålderskriteriet (OR 2.65) samt blod på toalettpapperet (OR 2.7) kopplat till en ökad förekomst av organisk mag-tarm sjukdom vid genomgång av 217 IBS-patienter <sup>29</sup>. Vid en värdering av om alarmsymtom skulle användas som exkluderande grund i Rome-kriterierna var det positiva prediktiva värdet av det enskilda alarmsymtomets förmåga att identifiera organisk sjukdom 7-9%. Konklusionen var i denna studie att de var användbara som selektionsgrund för utvidgade diagnostiska test men inte som exkluderande diagnoskriterier då detta lämnar en för stor patientgrupp utan diagnos <sup>57</sup>.

## Utredning vid IBS symtom

### Blodprover

Utan att det finns robust grund för rekommendationen utförs vanligen en grundläggande blodprovsbaserad bedömning hos tidigare outhärlade patienter med IBS-symtom. Detta är i sammanhanget inte speciellt dyrbart eller resurskrävande när vi talar om hemoglobinvärde (Hb), sänkereaktion (SR), C-reaktivt protein (CRP) vid diarrédominans, screeningprov avseende celiaki (antikroppar mot transglutaminas eller endomysium) eller tumörsjukdom i kolon (F-Hb). Diagnostiska utfallet är dock lågt<sup>58</sup> där celiakiscreeningen utgör ett undantag.

### Celiakiscreening

Celiaki uppskattas förekomma hos cirka 1% av befolkningen även om det i Sverige i dagsläget inte finns någon uppdaterad prevalensstudie hos vuxna att luta sig emot. Existerande data talar för en något lägre siffra<sup>59</sup>. Inom definierade riskgrupper är prevalensen betydligt högre (ex diabetes mellitus typ I, osteoporos, thyroideasjukdom, Downs- och Turners syndrom, förstegradssläkting med celiaki). Bortsett från dessa riskgrupper där IBS-symtom definitivt utgör grund för både serologisk och histopatologisk diagnostik, föreligger bra evidens för att vid IBS definierat enligt Rome II kriterierna frukostigt screena för celiaki<sup>60, 61</sup> med den serologiska metod som lokalt finns tillgänglig, vilket idag oftast innebär antikroppar mot transglutaminas. I den vuxna populationen skall antikroppar mot gliadin undvikas. Vid prevalenser som kan antas gälla för Sverige (>1%) finns stöd för att denna rekommendation också är kostnadseffektiv<sup>62</sup>.

### Endoskopisk undersökning

Det finns idag en rad studier som visar att det diagnostiska utfallet av sigmoideo- eller koloskopi är magert hos patienter som uppfyller symtomkriterier för IBS. MacIntosh et al rapporterade 1992 att man efter undersökning av 89 patienter som uppfyllde Rome I eller Manningkriter inte ändrade diagnosen i något fall och att rektalbiopsi också saknade diagnostiskt tilläggsvärde<sup>63</sup>. Två studier har värderat utfallet av kolonröntgen eller koloskopi/sigmoideoskopi där Hamm et al fann patologi som kunde förklara symtomen hos 4 av 306 patienter definierade med Rome I kriterier<sup>58</sup> och Tolliver et al hittade ett fall av IBD samt en koloncancer bland 196 patienter med samma diagnosgrund<sup>64</sup>. I dessa studier beskrivs som vid de flesta diagnostiska åtgärder fynd som saknar, eller har tveksam relevans ur IBS synpunkt, exempelvis polyper och divertiklar.

För patienter med D-IBS skall man dock ha i åtanke att vi i Sverige har epidemiologiska data som talar för en viss frikostighet med koloskopisk bedömning, åtminstone i den äldre ålderskategorin (>50 år), där mikroskopisk kolit är vanligast förekommande <sup>65</sup>.

## Fekalt calprotectin

En känslig inflammationsmarkör är intuitivt användbar vid IBS-diagnostik om man med dess hjälp kan värdera den differentialdiagnostiska möjligheten av framförallt inflammatorisk tarmsjukdom. En metod med högt negativt prediktivt värde minskar behovet av koloskopi utan förlorad diagnostisk precision. Av de idag kliniskt tillgängliga är det framförallt fekalt calprotectin som kan sägas uppfylla dessa kriterier. Detta är en neutrofil aktivitetsmarkör och dess nivå i feces korrelerar till inflammatorisk aktivitet vid Mb Crohn och ulcerös kolit <sup>66-68</sup>. Tibble et al beskrev 2002 att calprotectin hade en hög diskriminerande förmåga att skilja IBD från IBS, väsentligt bättre än andra inflammationsmarkörer som CRP och SR <sup>69</sup>. Detta har upprepats och även visats för andra kommersiellt tillgängliga fekala inflammationsmarkörer <sup>70</sup>. Ett observandum i dessa sammanhang är att denna typ av markör inte utesluter celiaki vid normalt värde och att falskt positiva resultat kan uppstå vid användning av NSAID och ASA preparat <sup>71</sup>. Slutligen finns fortfarande möjligheten att en diarrédominerad IBS-bild orsakas av mikroskopisk kolit i de medelålders-äldre ålderskategorierna, även vid normalt fekalt calprotectin då detta vid kollagen kolit kan vara normalt <sup>72</sup>. Avseende lymfocytär kolit saknas idag tillförlitliga data.

## Transabdominellt ultraljud

Märkligt nog kan man idag endast finna en studie som värderar ultraljuds- undersökning vid IBS-diagnostik. Bland 100 kvinnor och 25 män med IBS (Rome I) var gallvägspatologi ett vanligt fynd, framförallt gallstenar. Fyndens relevans för mag-tarm symtomen bedömdes dock vara tveksamma <sup>73</sup>. I detta sammanhang ska man också ha i åtanke den ökade frekvens cholecystektomi som förekommer vid IBS <sup>74</sup> och att söka gallstenssjukdom utan karakteristisk symtombild eller misstänkta lab-fynd bidrar inte till annat än förvirring för både läkaren och patienten.

## Laktosintolerans

Vi har idag inget stöd för antagandet att laktosintolerans skulle vara vanligare hos patienter med IBS än bland populationen i stort <sup>58, 60, 75</sup>. Ur ett skandinaviskt perspektiv utgör en studie från Norge ett illustrativt kliniskt exempel. Farup et al påvisade samma prevalens av laktosintolerans (ca 4%) hos både patienter och kontroller medan mjölkintagsassocierade symtom var signifikant vanligare hos IBS- patienter <sup>76</sup>. Den praktiska slutsatsen av denna

typ av kunskap bör vara att den formella laktosintoleransdiagnostiken i form av laktosbelastning eller DNA-laktas kan minimeras. Ett försök med mjölkrestriktion i kosten kan provas vid anamnestisk misstanke utan att den bakomliggande mekanismen vid symtomlindring behöver kartläggas.

## Gallsaltsmalabsorption

Hos framförallt patienter med diarrédominerad IBS kan gallsaltsmalabsorption vara av värde att bedöma<sup>77</sup>. Det finns även data som antyder att detta kan vara en mekanism att beakta generellt vid IBS<sup>78</sup>. Rent formellt är<sup>75</sup> Se-HCAT test ansett som bästa diagnosmetod, men då detta inte är allmänt tillgängligt väljer de flesta att prova behandling med gallsaltsbindare (ex kolestyramin) som diagnosmetod under 2-4 veckor där dosökning görs med 3-5 dagars intervall inom spannet 4-12 (-32)g.

## Övriga diagnostiska överväganden

### Patologisk tunntarmsflora

Problemen vid detta differentialdiagnostiska övervägande är många. Påtagligast är att normalfloran inte på något bra vis kan definieras med dagens odlingsmetoder. I dagsläget anses odling på aspirat från tunntarm vara standardmetod. Med denna som grund finns idag ingen anledning att misstänka att avvikande tunntarmsflora utgör någon påvisbar orsak till IBS i Sverige<sup>79</sup>.

De data som idag används för att hävda motsatsen grundar sig på indirekt diagnostik med vätgasutandningstest efter intag av icke-absorberade sockerarter, vanligast laktulos. Enstaka studier har påvisat skillnad i patologiskt utfall mellan IBS-patienter och friska kontroller och dessutom en viss symtomlindring efter behandling med icke-absorberade antibiotika som inte finns tillgängliga i Sverige<sup>80,81</sup>. Dessa får dock betraktas ha ett lågt evidensvärde.

Nya diagnostiska metoder är i antågande där vi redan idag kan ana att bakteriefloran hos patienter med IBS kvalitativt skiljer sig från icke-IBS kontroller.

### Födoämnesallergi

Matintag ger hos en stor andel av IBS-patienter en symtomförsämring<sup>82</sup>. Trots detta finns det idag inte underlag för att rekommendera utredning med inriktning på födoämnesallergi. Traditionell IgE-förmedlad allergi förekommer inte i högre utsträckning hos vuxna med IBS än utan denna symtombild. De studier som använt IgG-baserad diagnostik är alltför få och metoderna ännu osäkert validerade för att kunna rekommenderas i vanligt kliniskt bruk<sup>83-85</sup>.



## Gastrointestinal motilitetsundersökning

Även om det idag finns teoretisk patofysiologisk bakgrund som talar för att motilitetsavvikelse ingår hos sub-grupper av patienter med IBS har det inget kliniskt diagnostiskt värde hos den överväldigande majoriteten. Enstaka patienter med uttalad förstoppning där slow-transit kan misstänkas<sup>86</sup> samt en ytterligare mindre skara med uttalat smärtdominerad symtombild där intestinal pseudo-obstruktion kan vara rimligt att värdera<sup>87</sup> har undersökningarnas utfall dock en praktisk klinisk betydelse.

## Behandling av IBS

### Metod

Sökning av PubMed med söktermerna "irritable bowel syndrome" "visceral pain" "food intolerance" "elimination diet" mot "randomized controlled trials". Mest hänsyn har tagits till de metaanalyser som hittats vilka citeras i texten nedan.

En generell begränsning i tolkning av evidens för behandling av IBS är heterogeniteten hos inkluderade patienter som oftast utgår från symtombaserad indelning. En annan nackdel är osäkerheten huruvida de effektmått som oftast används ("Global improvement", "Adequate relief of pain") egentligen speglar behandlingseffekten. Korrelationen mellan effektmåttet "Subjects global assessment of relief" (som inkluderar allmänt välbefinnande samt förbättring av buksmärta/obehag samt tarmfunktion) och antal symptom som förbättras är ca 0.7. Även effektmåttet "adekvat förbättring av smärta" utvärderat en gång per vecka speglar övriga IBS symptom bra<sup>88</sup>.

Olika riktlinjer och mallar för att öka kvaliteten i studier på IBS patienter finns. Nedan visas ett exempel på 14 punkter som bör vara uppfyllda<sup>89</sup>. Om > 10 punkter är uppfyllda så anses studien vara av hög kvalitet (Evidensnivå 1), om studien uppfyller 5-9 punkter så är det en studie med intermediär kvalitet (Evidensnivå 2) samt om < 5 punkter anses det vara en studie med låg kvalitet.

1. Acceptabla inklusionskriterier (ex ROME III)
2. Randomisering
3. Parallell studie design
4. Dubbel blind
5. Komplet uppföljning ("Intention to treat")
6. Ej Placebo "run-in"
7. "Baseline" observation av symtom
8. Behandlingsduration 8-12 veckor
9. Uppföljning efter behandling
10. Mäta "compliance" till behandlingen
11. Adekvat studie sample
12. Primär end-point ska vara förbättring av "global" IBS symtom
13. Primär end-point ska vara baserad på vad patienten rapporterar
14. Validerade mätinstrument för att mäta förbättring av IBS symtom

## Placebo

Behandlingssvaret på placebo i randomiserade kontrollerade läkemedelsstudier på IBS patienter ligger i medeltal på 40%. När strikta ROME kriterier används sjunker det till 37%. Även högkonsumer av sjukvård har lägre placebosvar <sup>90</sup>.

Placeboresponser tycks även öka ju mer insatser man gör för patienten. Till exempel så ökade placeboresponser då man lade till ett varmt bemötande vid sham akupunktur från 44% till 62% <sup>91</sup>.

## Kostbehandling

Fibrer är bäst studerat. Alla dessa studier är gjorda på gastroenterologiska kliniker och ingen i primärvård. En marginell positiv effekt av fibrer har setts på totala IBS symtom, och lite bättre effekt på dem med IBS-C. De symtom som förbättrats är framförallt avföringskonsistens och avföringsfrekvens. Däremot har man inte kunnat påvisa positiva effekter avseende buksmärta där till och med marginell försämring noterats. Lösliga fibrer (psyllium, ispaghula husk, calcium polycarbophil) är effektivare än olösliga fibrer (korn, vetekli) som till och med kan försämra symtomen <sup>92-94</sup>. En nyligen publicerad metaanalys med noggrann sökmetodologi <sup>95</sup> kom dock fram till att det förefaller finnas en positiv effekt av fibertillskott jämfört med placebo alternativt en lågfiber diet med ett NNT på 11. Vidare

kom man fram till att vetekli inte hade någon positiv effekt, utan att denna var begränsad till ispaghula.

Det finns visst stöd för att oligofruktos inte försämrar IBS symtom <sup>96,97</sup>.

I övrigt är det sparsamt med evidens för dietbehandling vid IBS <sup>98</sup>. Tillgängliga studier gjorda på eliminationsdiet är generellt bristfälliga <sup>99</sup>. En kontrollerad studie av hög kvalitet, där kostråden styrdes av förhöjda IgG nivåer mot specifika födoämnen, visade en signifikant positiv effekt av eliminationsdiet jämför med sham-diet (intention to treat, NNT 9, per protocol NNT 2.5). Effekten var i denna studie bättre hos de individer som hade IgG-titrar mot flera födoämnen <sup>83</sup>. En stor italiensk studie jämförde eliminationsdiet mot natriumkromoglikat per os (1.5 g) på patienter med IBS-D och fann då ingen skillnad mellan behandlingarna <sup>100</sup>.

Det är ofta dålig överensstämmelse mellan de födoämnen som patienten identifierar som skyldiga till symtomen och positiva, dubbelblinda födoämnes-provokationer <sup>101,102</sup>. Inte heller IBS patienter (laktosintoleranta och icke laktosintoleranta) som upplever att laktos försämrar symtomen, uppvisar vid dubbelblind provokation med laktos (7-24 g, eller ca ett glas mjölk) mer symtom av laktos än av placebo <sup>103,104</sup> och laktastillskott ger ingen behandlingsvinst över placebo <sup>105</sup>.

Experimentella studier talar för att patienter med IBS är fettintoleranta, till exempel ger fett ökad gasretention <sup>106</sup> och accentuerar visceral hypersensitivitet <sup>107,108</sup>. Detta används ofta som underlag för att ge råd om fettreducerad kost till IBS patienter, men vetenskapligt stöd för att detta fungerar saknas.

Sammanfattningsvis finns det få tungt vägande studier som stödjer den allmänna rekommendationen att ge kostråd till IBS patienter. Emellertid finns det starka vetenskapliga belägg för att olika näringsämnen påverkar motorik och sensorik i mag-tarmkanalen ogynnsamt hos patienter med IBS med symtom som följd. Baserat på detta kan rekommendationer om mindre portioner, fettreduktion och undvikande av alltför stora mängder icke absorberbara kolhydrater anses ha visst indirekt stöd i litteraturen.

## Läkemedel

### Bulkmedel

Det finns flertalet små RCT som sammantaget visar att bulkmedel inte har någon övertygande effekt på globala IBS symtom, buksmärta eller övriga symtom <sup>89,109-111</sup>. Det finns viss evidens för att Isphagula husk förbättrar avföringskonsistensen och avföringsfrekvensen samt förkortar transittiden <sup>112</sup> vid IBS-C <sup>113</sup>. I metaanalysen som nämns ovan visades det att Isphagula stod för den svagt positiva effekt som sågs av fibertillskott vid IBS <sup>95</sup>. Däremot kan vissa bulkmedel försämra uppblåsthet och gasbesvär <sup>93,114</sup>.

Bulkmedel har få och inga allvarliga biverkningar och detta gör att de ofta används tidigt i behandlingsarsenalen vid IBS.

Sammantaget har bulkmedel tveksamt positiv effekt till huvuddelen av IBS patienter, även om en viss positiv effekt med största sannolikhet finns hos dem med dominerande förstoppning.

### **Spasmolytika**

Det finns inga kontrollerade studier på de i Sverige tillgängliga perorala spasmolytiska läkemedlen (Egazil<sup>®</sup>, Papaverin<sup>®</sup>). Däremot finns studier på Buscopan<sup>®</sup> som dock bara finns som injektionsbehandling.

Spasmolytika som grupp har i ett flertal metaanalyser visat sig ha en signifikant positiv effekt på buksmärtan<sup>89, 93, 109-111, 113-115</sup>. En metaanalys visade en OR på 2.1 och global förbättring hos 56% jämfört med 38% vid placebobehandling (NNT 5.5) och för lindring av buksmärtan i 53% jämfört med 41% (NNT 8.3)<sup>115</sup>. Flera invändningar mot metaanalyserna av spasmolytika finns, såsom att det är en rad olika läkemedel, att det är stor heterogenitet i de studier som gjorts och att studierna ofta är relativt små. Den största studien är på Buscopan<sup>®</sup> i tablettform, som visar en signifikant, men ganska måttlig effekt på buksmärtan<sup>116</sup>. En senare studie i primärvården med Floroglucinol/trimetylfloroglucinol visar en liten effektfördel vid behandling av IBS-skov<sup>117</sup>. Ett bifynd i alosetronstudierna (se nedan) var att mebeverin som kontroll inte överträffade numeriska effekten av placebo<sup>118</sup>. Förutom de förväntade antikolinerga biverkningarna hos de spasmolytiska läkemedlen med antikolinerg effekt, ses inga allvarliga biverkningar i preparatgruppen<sup>109</sup>.

Sammantaget finns stöd i litteraturen för en positiv effekt av spasmolytika som grupp på symtom vid IBS, framförallt på smärta, men tyvärr finns inga studier på de perorala preparat som finns för förskrivning i Sverige. Även den senast publicerade meta-analysen kom fram till slutsatsen att spasmolytika som grupp är bättre än placebo till IBS patienter med NNT 5<sup>95</sup>. Även pepparmyntsolja befanns i den meta-analysen vara effektivare än placebo till IBS patienter<sup>95</sup>.

### **Loperamid**

5 RCT visar alla effekt på symtomet diarré<sup>119-123</sup>. Däremot har inte loperamid bevisad effekt på globala IBS symtom, buksmärtan och bloating<sup>89</sup>. I en studie ökade buksmärtan nattetid<sup>120</sup>. Den positiva effekten av loperamid vid diarré, men avsknaden av säker effekt på smärta har bekräftats i en meta-analys<sup>110</sup>.

## Laxativa

Det saknas studier som analyserar effekten av laxativa på patienter med IBS.

## Analgetika

Analgetika är dåligt studerat på IBS patienter. En stor tysk stor RCT visade att **paracetamol** 500 mg x 3 var signifikant bättre än placebo på buksmärta, och lika bra som Buscopan® i tablettform <sup>116</sup>.

## Antidepressiva

Den största RCT gjorda på tricykliska antidepressiva är en högkvalitativ amerikansk studie med **desipramin** 150 mg <sup>124</sup> och en studie på trimipramin i olika doser kontrollerade mot placebo <sup>125</sup>. I Drossmans studie sågs ingen signifikant fördel för desipramin i ITT analysen; 60% jämfört med 47% som svarade på behandling respektive placebo. Däremot fick man i per protocol analysen en signifikant positiv behandlingseffekt till desipramins fördel (73% jämfört med 49%, NNT 5.2). Om man dessutom exkluderade de i aktiva behandlingsgruppen som inte hade uppmätbar förekomst av läkemedlet i blodet blev effekten större (NNT 4.3). En nackdel med Drossmans studie som ofta påpekats var att man använde relativt höga doser av desipramin med risk för ”unblinding” och bristande behandlingsföljsamhet. Myrens studie togs inte med i en Cochrane analys <sup>111</sup> på grund av kritik mot de redovisade behandlingsmått. I den studien rapporterar författarna att alla trimipraminarmarna förbättrades signifikant jämfört med placebo, men att trötthet var ett problem med den högsta dosen, vilket återigen inger misstanke om problem med ”unblinding”.

En två månaders iransk RCT med 10 mg **amitryptilin** till patienter med IBS-D visade gränssignifikant positivt behandlingssvar (70% jämfört med 41%, p=0.054) och komplett respons var signifikant vanligare i behandlingsgruppen (63% jämfört med 26%). Symtomen ofullständig tarmtömning och lös avföring var de som svarade bäst och man såg ingen skillnad i biverkningar <sup>126</sup>. Även i en studie på tonåringar med IBS såg man positiv effekt på IBS-D symtom och på smärta <sup>127</sup> samt i en RCT på vuxna såg man effekt på buksmärta av amitryptilin <sup>128</sup>.

En norsk studie med **mianserin** i dygnsdoser av 120 mg mot placebo i 7 veckor visade god lindring av buksmärta och förbättrad allmän funktion <sup>129</sup>. Studien bar till stor del upp en tidigare gjord metaanalys där antidepressivas fördel över placebo påvisades <sup>130</sup>. Tanum har dock kritiserats för att ha haft en placebo ”run in” fas där placeboresponders exkluderades,

att ha ökat doserna med risk för att avslöja aktiva läkemedlet på grund av biverkningar. Studien är ej accepterad av Cochrane <sup>111</sup>.

En 6 veckors crossover RCT med **citalopram** 20 respektive 40 mg <sup>131</sup> påvisades signifikant förbättring avseende buksmärtor, uppblåsthet, avföringsfrekvens och globala IBS symtom med citalopram jämfört med placebo. Ytterligare en RCT försökte jämföra effekten av 40 mg citalopram med 50 mg **imipramin** samt med placebo. Ingen skillnad sågs mellan behandlingarna, dock var bortfallet stort, speciellt i imipramingruppen. I en subgruppsanalys fann man att imipramingruppen hade bättre effekt på psykiska symtom samt var mindre störda av sina tarmsymtom <sup>132</sup>.

En 12 veckors RCT på IBS-C med **fluoxetin** 20 mg visade signifikant förbättring av fluoxetin på bukobehag, uppblåsthet och avföringsfrekvens jämfört med placebo <sup>133</sup>. Ytterligare en 6 veckors RCT med 20 mg fluoxetin på icke deprimerade IBS patienter visade en icke signifikant trend avseende förbättring av IBS smärtor till fluoxetins fördel, och i en subanalys av de patienter med visceral hypersensitivitet såg man en signifikant förbättring avseende buksmärtor <sup>134</sup>. I en annan studie visade sig **paroxetin** ha positiv effekt på livskvalitet men man fick ingen signifikant skillnad på buksmärtor eller uppblåsthet <sup>135</sup>. Paroxetin har också jämförts med psykoterapi där man inte fann någon skillnad mellan terapierna <sup>136</sup>.

Inga studier finns än på serotonin-noradrenalin återupptagshämmare (SNRI). En nyligen publicerad studie <sup>137</sup> visade ingen effekt av venlafaxin på patienter med funktionell dyspepsi.

Flera tidigare metaanalyser <sup>89, 110, 111</sup> har inte funnit att antidepressiva skulle vara säkert effektiva mot IBS symtom. De inkluderade studierna i dessa metaanalyser är gamla, ofta små och av dålig kvalitet. Däremot finns det en meta-analys från 2000 med något liberalare inklusionskriterier som kommer fram till att antidepressiva är effektiva vid IBS med NNT på 3,2 <sup>130</sup>. En metaanalys hävdar att det finns evidensnivå 2 för att tricykliska antidepressiva minskar buksmärtor men att det inte finns evidens för att det skulle ge en global förbättring av IBS symtom <sup>89</sup>. Flera nyproducerade studier av god kvalitet var dock inte med i dessa tidigare metaanalyser <sup>124, 126, 127, 132-136, 138</sup>, och en nyligen publicerad, mycket välgjord meta-analys slår fast att antidepressiva är effektivt vid IBS och att effekten är likvärdig mellan tricykliska antidepressiva och SSRI, med NNT på 4 <sup>139</sup>.

Sammantaget finns det nu relativt goda evidens som stödjer antidepressiva läkemedels positiva effekt vid behandling av IBS och både tricykliska och SSRI-preparat verkar vara effektiva.

## 5HT<sub>4</sub> agonister

**Tegaserod** är väl dokumenterad med högkvalitativa studier<sup>140</sup>. Tegaserod har studerats på kvinnor med IBS och ökar avföringsfrekvens och global förbättring. Effekten är bäst på symtomet förstoppning, mindre effekt ses på buksmärtor och uppblåsthet. Global förbättring av IBS symtom på 6 mg x 2, RR 1.19 (1.09-1.29); NNT 14 och på 2mg x2 RR 1.15 (1.02-1.13), NNT 20 anses dock av EMEA för liten för att registrera läkemedlet inom EU. Till exempel ger tegaserod 9% bättre effekt jämfört med placebo på adekvat lindring av buksmärtor och 14.4% bättre effekt jämfört med placebo på adekvat lindring av förstoppning. Tegaserod har även visats kunna öka livskvaliteten och ge en liten ökning i arbets- och aktivitetsförmåga<sup>38</sup>.

Tegaserod är också det enda läkemedlet som har dokumenterad effekt vid återinsättning<sup>141</sup>. Det amerikanska läkemedelsverket (FDA) rekommenderar att tegaserod bara ska förskrivas till kvinnor under 55 år<sup>140</sup>, då en liten risk för ischemisk hjärtsjukdom har setts<sup>38</sup>. Eftersom tegaserod förkortar transit-tid så är diarré en vanlig biverkan (NNH 20) och även huvudvärk är något vanligare än vid placebobehandling (15% jämfört med 12% vid placebobehandling)<sup>142</sup>.

**Renzaprid**, som är en kombinerad 5HT<sub>4</sub> agonist/5HT<sub>3</sub> antagonist har visat sig öka avföringsfrekvens och förkorta kolontransit<sup>143, 144</sup>. Trots detta var en fas II studie i primärvården på patienter med IBS-C negativ avseende global förbättring<sup>145</sup>.

Sammantaget kan sägas att 5HT<sub>4</sub> agonister har en dokumenterad positiv effekt vid IBS med dominerande förstoppning men idag finns inga preparat registrerade i Sverige. Viss licensförskrivning sker.

## 5HT<sub>3</sub> antagonister

Högkvalitativa studier är genomförda på IBS-patienter med både alosetron och cilansetron. **Alosetron** har bevisad behandlingseffekt avseende global förbättring, buksmärtor och att lindra IBS-D symtom hos kvinnor med IBS-D och non-IBS-C (OR 2.2 (1.9-2.6); NNT 7)<sup>38, 146</sup>. Förstoppning är en vanlig biverkan och det föreligger även risk för ischemisk kolit (0.2% av behandlade patienter). Åtta dödsfall i USA hos patienter som behandlats med alosetron gjorde att läkemedlet först blev indraget, men senare återintroducerat på den amerikanska marknaden med vissa restriktioner. Risken för förstoppning är störst hos dem som inte har IBS-D<sup>146</sup>. Den positiva effekten av alosetron är förmodligen inte bara i tarmen utan även via påverkan på CNS<sup>147</sup> och en parallell förbättring i psykiska symtom har påvisats<sup>148</sup>. En annan 5HT<sub>3</sub> antagonist, **cilansetron**, har ännu inte blivit registrerad och utvecklingen av detta läkemedel har stoppats, men det har visat liknade effekt som alosetron<sup>146</sup>. Den totala effekten av alosetron + cilansetron ger poolad RR för global förbättring 1.60

(1.49-1.72), för förbättring av buksmärta 1.30 (1.22-1.39), för förstoppning 4.28 (3.28-5.60)<sup>146</sup>. Både alosetron och cilansetron har även effekt på män med IBS<sup>146</sup>.

5HT<sub>3</sub> antagonisten **ondansetron** som finns på den svenska marknaden har inte samma grad av evidens avseende effekt vid IBS. En RCT på patienter med IBS-D visade effekt på avföringsfrekvens och konsistens men inte på buksmärta<sup>149</sup>.

Sammanfattningsvis verkar 5HT<sub>3</sub> antagonister ha god klinisk effekt på IBS med dominerande diarré och avsaknad av förstoppning, men biverkningsprofilen har lett till indragning och/eller stopp för fortsatt utveckling.

### Övriga läkemedel

Tre små RCT med 3 mg **melatonin** till natten jämfört med placebo visar signifikant förbättring av IBS score<sup>150, 151</sup>, buksmärta<sup>152</sup>, visceral hypersensitivitet<sup>152</sup>, livskvalitet samt extraintestinala symtom<sup>151</sup>. Däremot såg man ingen förbättring i sömnparametrar<sup>152</sup>.

Två små RCT med **natriumkromoglikat** (Lomudal<sup>®</sup>) visade effekt på IBS-D patienter<sup>153</sup> och på IBS patienter med förmodad födoämnesintolerans<sup>154</sup>.

**Prednisolon** har prövats på patienter med post-infektiös IBS men utan effekt<sup>155</sup>. Andra anti-inflammatoriska läkemedel, till exempel mesalazin, ingår nu i kliniska prövningsprogram vid IBS.

**Cisaprid** (Prepulsid<sup>®</sup>) har inte visat sig ha effekt på patienter med IBS<sup>113, 156</sup>.

**Lubiproston**, en lokalt verkande kloridkanalsaktivator som har en positiv effekt på kronisk förstoppning<sup>157</sup>, har visat sig förbättra förstoppningssymtom även hos patienter med IBS-C jämfört med placebo<sup>158</sup>. Ansökan för godkännande inom EU för detta läkemedel är inne för bedömning.

En högkvalitativ studie med bensodiazepinanalogen **dextofisopam** visade en signifikant effekt på globala symtom under första behandlingsmånaden (73% vs 49%), men effekten försvann med tiden och vid tre månader var det ingen skillnad jämfört med placebo<sup>159</sup>.

De perifera  $\kappa$ -receptor agonisterna **fedotozin** och **asimadolin** har i experimentella studier visat sig ha god effekt att minska visceral hypersensitivitet<sup>160</sup>. Fedotozin 30 mg x 3 gav signifikant lindring av buksmärta och uppblåsthet jämfört med placebo<sup>161</sup>, men utvecklingen av detta läkemedel har stoppats. En högkvalitativ studie med asimadolin kunde inte påvisa någon effekt i sin ITT analys, men i subgruppsanalysen av IBS-D patienter fann man en effekt på smärta och globala IBS symtom<sup>162</sup>.

**Octreotid** (Sandostatin<sup>®</sup>) har visat sig minska visceral hypersensitivitet<sup>163, 164</sup> men har inte visat effekt på globala IBS symtom<sup>163</sup>.



**Leuoprolid** (GNRH agonist) har effekt på kvinnor med IBS premenstruellt med signifikant förbättring av IBS besvär och livskvalitet<sup>165</sup> och har även effekt på buksmärter och illamående hos patienter med funktionell tarmsjukdom<sup>166-168</sup>.

$\alpha_2$ -agonisterna **klonidin** (0.1 mg) och **lidamidin** visar positiv effekt på IBS-D patienter<sup>169</sup> och avföringsfrekvens på IBS patienter<sup>170</sup>. Lidamidin hade ingen effekt på buksmärter och uppblåsthet<sup>170</sup>.

En liten studie på **domperidon** (dopamin<sub>2</sub>-antagonist) visade positiv effekt på IBS symtom<sup>171</sup>, men detta kunde sen inte konfirmeras i två mindre studier<sup>172, 173</sup>.

Baserat på studier som visat avvikande bakterieflora vid IBS har antibiotikabehandling prövats. Antibiotika kurer med rifaximin<sup>174</sup> och neomycin<sup>81</sup> hade positiva effekter på IBS patienter och framförallt var det symtomet uppblåsthet som minskade<sup>174</sup>.

## Probiotika

Det finns preliminära bevis för att probiotika som grupp kan vara av nytta vid behandling av IBS. Den sammanställda relativa risken för global förbättring är 0.77 (0.62-0.94) och lindring av buksmärtor 0.78 (0.69-0.88) är till probiotikas fördel jämfört med placebo<sup>175</sup>. Behandlingen verkar riskfri. Vissa probiotika har även befunnits påverka cytokinprofilen i en gynnsam riktning, men det är av vikt att understryka att olika probiotikastammar har olika effekt<sup>176</sup>. Fler studier behövs där man undersöker samma probiotikakategori, större grupper, har längre behandlingstid och uppföljning, intention to treat analys och använder sig av standardiserade effektmått<sup>175</sup>. I en nypublicerad långtidsstudie (L.rhamnosus GG, L.rhamnosus LC705, Bifid breve Bp99, Prop.freud) hade patienterna i probiotikagruppen signifikant bättre total IBS score vid 20 veckor<sup>177</sup>. Symtomen buksmärtor och bloating har svarat gynnsammast på probiotika<sup>175, 178, 179</sup>. I tabellen nedan presenteras 8 studier med hög studiekvalitet enligt en nyligen publicerad meta-analys. En annan nyligen publicerad meta-analys fastslog att probiotika verkar vara effektivt vid IBS, men hur stor nyttan är och vilka som är de mest effektiva bakteriestammarna är fortfarande oklart<sup>180</sup>.

*Bifidobacterium animalis* som i studier visat viss positiv effekt på symtomen hos patienter med IBS-C<sup>181</sup> har förutom den positiva effekten på symtom även minskat bukombåset hos patienterna, samt accelererat transit genom tunn- och tjocktarm<sup>182</sup>.

Sammantaget finns relativt goda evidens för att probiotika kan ha en positiv effekt på symtom vid IBS, men hur effektiva de är, hur länge man skall behandla och vilka stammar som är mest potenta är fortfarande oklart.

		n	”Global improvement”	Buksmärta
Maupas	Saccharomyces cerevisiae boulardii lyo	34	81% vs 72%	
Bausserman	Lacto rhamnosus GG	50		44% vs 40%
Gade	Strept faecalis	54	81% vs 41%*	78% vs 45%*
Kim	VSL#3	25	34% vs 35%	
Kajander	L.rhamnosus GG, L rhamnosus LC705, Bifid breve Bb99, Prop.freud	81	76% vs 43%*	66% vs 43%*
Enck	E.coli, Strept faecalis	297	68% vs 38%*	72% vs 45%*
Gawronska	Lacto rhamnosus GG	37		33% vs 5%*
Marteau	Bifido longum, L acidophilus, Lactococcus lactis, Strept thermophilus	99	42% vs 42%	

## Psykologisk behandling

Studier med psykologisk behandling av IBS är svåra att utvärdera på grund av problemet att välja en lämplig kontrollgrupp<sup>89</sup>. Flertalet av studierna är utförda på symptomrefraktära patienter, eller patienter på en gastroenterologisk klinik där också komorbiditet med psykiatriska sjukdomar är större<sup>38</sup>. I klinisk praxis begränsas användbarheten av psykologisk behandling ofta av bristande tillgänglighet i den offentliga sjukvården.

## Psykoterapi

4 ganska stora randomiserade studier visar alla positiv effekt av psykoterapi på både IBS symtom och psykiska symtom<sup>136, 183-185</sup>, som även verkar bestående<sup>185</sup>. Som kontrollgrupp

användes vanlig medicinsk behandling<sup>183, 185</sup>, stödjande lyssning<sup>186</sup> eller placebo tabletter<sup>136</sup>. Kvinnliga patienter hade bättre effekt, liksom patienter med intermittenta buksmärtor jämfört med dem som hade mer kroniska smärtor<sup>186</sup>. Psykoterapi var likvärdigt med SSRI (paroxetin) i en studie<sup>136</sup>.

### **Kognitiv beteende terapi (KBT)**

Resultaten avseende KBT förefaller något mer motstridiga. Individuell KBT samt KBT på terapirefraktära patienter verkar ha bäst effekt. Den största studien av Drossman på refraktära patienter visade i ITT analysen 70% svar på KBT jämfört med 37% i en kontrollgrupp som fick gå IBS-skola (NNT 3.1)<sup>124</sup>. Även två mindre studier har visat positiv effekt av KBT. I dessa studier användes symtomregistrering<sup>187</sup> samt självhjälp i stödgrupp<sup>188</sup> som kontrollgrupper. Studier med KBT i grupp<sup>189</sup>, KBT på IBS patienter i primärvården<sup>190</sup> samt på icke refraktära patienter<sup>191</sup> visade ingen signifikant behandlingsfördel av KBT. Ytterligare en studie med KBT utförd av tränad sjuksköterska visade ingen effekt<sup>192</sup>. I ett försök att förenkla KBT vid IBS har självadministrerad behandling försökts med goda resultat<sup>193</sup> och i Sverige pågår studier med KBT via Internet.

### **Hypnos**

En metaanalys av Cochrane<sup>194</sup> inkluderade 4 studier, alla utförda på terapirefraktära IBS-patienter. Den största studien där kontrollgruppen var aktiv uppföljning visade effekt vid 3 månader på globala symtom samt buksmärtor, men vid 12 månader var det ingen skillnad<sup>195</sup>. I en studie var hypnoterapi bättre än placebo + psykoterapi<sup>196</sup>.

Cochrane-analysen konkluderade att evidensen för hypnoterapi är liten på grund av små studier med mindre bra kvalitet, samt att långtidseffekten verkar dålig<sup>194</sup>. En betydligt liberalare metaanalys där över hälften av studierna var utan kontroller, kom fram till att hypnos har den högsta nivå av evidens för att behandla IBS<sup>197</sup> och till liknande slutsatser kom man i en annan nyligen publicerad genomgång av befintliga hypnosstudier vid IBS<sup>198</sup>. Ej inkluderade i dessa meta-analyser är en holländsk studie på tonåringar med IBS som visade mycket bra resultat med 85% jämfört med 25% i remission efter ett år<sup>199</sup>.

Kontrollerna i den studien fick standard terapi + stödjande läkarbesök. En pilotstudie visar ingen skillnad mellan hypnos individuellt och i grupp<sup>200</sup>, vilket kan underlätta spridningen av denna kostsamma behandlingsform.

Under hypnos har man påvisat effekter på puls och andningsfrekvens, kolonmotilitet samt en höjd sensorisk tröskel vid rektal distention<sup>25, 201</sup>. Även relaxationsterapi i grupp<sup>202</sup> liksom meditation med relaxation<sup>203</sup> har visat sig signifikant minska IBS- symtom. Dock var kontrollerna i dessa studier patienter på väntelista respektive standardterapi.

Sammanfattningsvis finns det evidens för att psykologisk behandling av IBS är effektiv. En meta-analys kom fram till att de är mycket effektiva med NNT på 2<sup>204</sup>, men denna studie är gjord av en av de starkaste förespråkarna för KBT och annan psykologisk behandling. En annan nyligen publicerad meta-analys kom till slutsatsen att psykologisk behandling vid IBS verkar vara effektiv, men att högkvalitativa studier är relativt få, vilket begränsar viljan att rekommendera detta rutinmässigt till stora grupper av patienter idag<sup>139</sup>. Inga säkra belägg finns för signifikanta skillnader mellan dynamisk psykoterapi, KBT eller hypnos, utan valet av terapeut som man är förtrogen med är nog viktigare än typen av psykologisk behandling<sup>205</sup>.

## Alternativ medicin

### Örtmedicin

I en nyligen publicerad metaanalys<sup>206</sup> inkluderades 4 studier (se tabell nedan) med hög kvalitet<sup>207-210</sup>. Sammanfattningsvis var 4 blandningar (kombinationer av örter) effektiva medan enskilda örter ensamt var ineffektiva. Författarnas konklusion är att örtmediciner verkar lovande och har få biverkningar men att större kontrollerade studier behövs.

		N (andel män)	veckor	”global improvement”
Bensoussan 1998	1. Individuell CHM 2. Standard formula	116 (35%)	16	1. RR 1.51 (0.83-2.73)* 2. RR 2.15 (1.26-3.65)*
Sallon 2002	Padma Lax (Tibitansk örtmedicin)	80 (38%)	12	Förbättrad förstoppning RR 7.24 (2.3-22.2)*
Madish 2004	1. STW 5 2. STW 5-II 3. Bitter Candytuft	208 (40%)	4	1. RR 1.68 (1.13-2.51)* 2. RR 1.90 (1.30-2.78)* 3. RR 1.23 (0.78-1.92)
Brinkhaus 2005	3. Curcuma 4. Fumitory	106 (37%)	18	1. RR 0.97 (0.66-1.55) 2. RR 1.13 (0.74-1.72)

### Akupunktur

I alla studier man använt sham akupunktur som kontrollgrupp har man inte kunnat visa någon behandlingsfördel av akupunktur<sup>211, 212</sup>. Inte heller reflexologi har visat effekt<sup>213</sup>.

## Övrig behandling

### IBS skola

Utbildning i kombination med muskelavslappning och KBT inslag jämfört med standardbehandling gav signifikant förbättring i IBS symtom och livskvalitet<sup>214</sup>. Även stresshanteringskola<sup>215</sup> liksom självhjälsprogram<sup>193</sup> har visat effekt.

Strukturerad patientutbildning har studerats och i vissa studier har detta varit bättre än effekten i en kontrollgrupp<sup>150-152</sup>. Svenska och norska studier med adekvat kontrollgrupp har genomförts med preliminärt positiva resultat, men dessa studier har ännu inte publicerats i full form.

### Fysisk aktivitet

Fysisk aktivitet i 12 veckor jämfört med vanlig terapi kunde ej visa effekt på livskvalitet men på förstoppningssymtom<sup>216</sup>. Även här finns en svensk randomiserad studie där en positiv effekt på flera mag-tarmsymtom noterades, men inte heller dessa har publicerats i full form.

## Referenslista

1. Da Costa J. Membranous enteritis. *Am. J. Med. Sci.* 1871;62:321-335.
2. Bockus H, Bank J, Wilkinson S. Neurogenic mucous colitis. *Am. J. Med. Sci.* 1928;176:813-829.
3. White B, Jones C. Mucous colitis: a delineation of the syndrome with certain observations on its mechanisms and on the role of emotional tension as a precipitating factor. *Ann. Int. Med.* 1940;14:854-872.
4. Chaudhary NA, Truelove SC. The irritable colon syndrome. A study of the clinical features, predisposing causes, and prognosis in 130 cases. *Q J Med* 1962;31:307-22.
5. Boyce PM, Koloski NA, Talley NJ. Irritable bowel syndrome according to varying diagnostic criteria: are the new Rome II criteria unnecessarily restrictive for research and practice? *Am J Gastroenterol* 2000;95:3176-83.
6. Bommelaer G, Poynard T, Le Pen C, Gaudin AF, Maurel F, Priol G, Amouretti M, Frexinos J, Ruszniewski P, El Hasnaoui A. Prevalence of irritable bowel syndrome (IBS) and variability of diagnostic criteria. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:554-61.
7. Jones R, Lydeard S. Irritable bowel syndrome in the general population. *Bmj* 1992;304:87-90.
8. Thompson WG, Heaton KW. Functional bowel disorders in apparently healthy people. *Gastroenterology* 1980;79:283-8.
9. Drossman DA, Sandler RS, McKee DC, Lovitz AJ. Bowel patterns among subjects not seeking health care. Use of a questionnaire to identify a population with bowel dysfunction. *Gastroenterology* 1982;83:529-34.

10. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995;109:671-80.
11. Kay L, Jorgensen T. Redefining abdominal syndromes. Results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:469-75.
12. Mearin F, Badia X, Balboa A, Baro E, Caldwell E, Cucala M, Diaz-Rubio M, Fueyo A, Ponce J, Roset M, Talley NJ. Irritable bowel syndrome prevalence varies enormously depending on the employed diagnostic criteria: comparison of Rome II versus previous criteria in a general population. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:1155-61.
13. Hungin AP, Whorwell PJ, Tack J, Mearin F. The prevalence, patterns and impact of irritable bowel syndrome: an international survey of 40,000 subjects. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:643-50.
14. Hungin AP, Chang L, Locke GR, Dennis EH, Barghout V. Irritable bowel syndrome in the United States: prevalence, symptom patterns and impact. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1365-75.
15. Vandvik PO, Lydersen S, Farup PG. Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:650-6.
16. Manning AP, Thompson WG, Heaton KW, Morris AF. Towards positive diagnosis of the irritable bowel. *Br Med J* 1978;2:653-4.
17. Kruis W, Thieme C, Weinzierl M, Schussler P, Holl J, Paulus W. A diagnostic score for the irritable bowel syndrome. Its value in the exclusion of organic disease. *Gastroenterology* 1984;87:1-7.
18. Drossman DA, Thompson WG, Talley NJ, Funch-Jensen P, Janssens J, Whitehead WE. Identification of sub-groups of functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology* 1990;3:159-172.
19. Rome I. Rome II: A Multinational Consensus Document on Functional Gastrointestinal Disorders. *Gut* 1999;45.
20. Longstreth GF, Thompson WG, Chey WD, Houghton LA, Mearin F, Spiller RC. Functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2006;130:1480-91.
21. Mearin F, Baro E, Roset M, Badia X, Zarate N, Perez I. Clinical patterns over time in irritable bowel syndrome: symptom instability and severity variability. *Am J Gastroenterol* 2004;99:113-21.
22. Halder SL, Locke GR, 3rd, Schleck CD, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd, Talley NJ. Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology* 2007;133:799-807.
23. Ragnarsson G, Bodemar G. Pain is temporally related to eating but not to defaecation in the irritable bowel syndrome (IBS). Patients' description of diarrhea, constipation and symptom variation during a prospective 6-week study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998;10:415-21.
24. Swarbrick ET, Hegarty JE, Bat L, Williams CB, Dawson AM. Site of pain from the irritable bowel. *Lancet* 1980;2:443-6.
25. Houghton LA, Calvert EL, Jackson NA, Cooper P, Whorwell PJ. Visceral sensation and emotion: a study using hypnosis. *Gut* 2002;51:701-4.



26. Guilera M, Balboa A, Mearin F. Bowel habit subtypes and temporal patterns in irritable bowel syndrome: systematic review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1174-84.
27. Walter SA, Skagerstrom E, Bodemar G. Subgroups of irritable bowel syndrome: a new approach. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:991-4.
28. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Lymphocytic colitis: a retrospective clinical study of 199 Swedish patients. *Gut* 2004;53:536-41.
29. Hammer J, Eslick GD, Howell SC, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004;53:666-72.
30. Heaton KW, Ghosh S, Braddon FEM. How bad are the symptoms and bowel dysfunction of patients with the irritable bowel syndrome? A prospective, controlled study with emphasis on stool form. *Gut* 1991;32:73-79.
31. Walter SA, Ragnarsson G, Bodemar G. New criteria for irritable bowel syndrome based on prospective symptom evaluation. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2598-9.
32. Ragnarsson G, Bodemar G. Division of the irritable bowel syndrome into subgroups on the basis of daily recorded symptoms in two outpatients samples. *Scand J Gastroenterol* 1999;34:993-1000.
33. Ragnarsson G, Hallbook O, Bodemar G. Abdominal symptoms and anorectal function in health and irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:833-42.
34. Tuteja AK, Talley NJ, Joos SK, Tolman KG, Hickam DH. Abdominal bloating in employed adults: prevalence, risk factors, and association with other bowel disorders. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1241-8.
35. Bellentani S, Baldoni P, Petrella S, Tata C, Armocida C, Marchegiano P, Saccoccio G, Manenti F. A simple score for the identification of patients at high risk of organic diseases of the colon in the family doctor consulting room. The Local IBS Study Group. *Fam Pract* 1990;7:307-12.
36. Houghton LA, Lea R, Agrawal A, Reilly B, Whorwell PJ. Relationship of abdominal bloating to distention in irritable bowel syndrome and effect of bowel habit. *Gastroenterology* 2006;131:1003-10.
37. Riedl A, Schmidtman M, Stengel A, Goebel M, Wisser AS, Klapp BF, Monnikes H. Somatic comorbidities of irritable bowel syndrome: a systematic analysis. *J Psychosom Res* 2008;64:573-82.
38. Spiller R, Aziz Q, Creed F, Emmanuel A, Houghton L, Hungin P, Jones R, Kumar D, Rubin G, Trudgill N, Whorwell P. Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 2007;56:1770-98.
39. Hillila MT, Siivola MT, Farkkila MA. Comorbidity and use of health-care services among irritable bowel syndrome sufferers. *Scand J Gastroenterol* 2007;42:799-806.
40. Karling P, Danielsson A, Adolfsson R, Norrback KF. No difference in symptoms of irritable bowel syndrome between healthy subjects and patients with recurrent depression in remission. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:896-904.
41. Whitehead WE, Palsson O, Jones KR. Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* 2002;122:1140-56.



42. Longstreth GF, Wolde-Tsadik G. Irritable bowel-type symptoms in HMO examinees. Prevalence, demographics, and clinical correlates. *Dig Dis Sci* 1993;38:1581-9.
43. Vandvik PO, Wilhelmsen I, Ihlebaek C, Farup PG. Comorbidity of irritable bowel syndrome in general practice: a striking feature with clinical implications. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:1195-203.
44. Dogan UB, Unal S. Kruis scoring system and Manning's criteria in diagnosis of irritable bowel syndrome: is it better to use combined? *Acta Gastroenterol Belg* 1996;59:225-8.
45. Jeong H, Lee HR, Yoo BC, Park SM. Manning criteria in irritable bowel syndrome: its diagnostic significance. *Korean J Intern Med* 1993;8:34-9.
46. Rao KP, Gupta S, Jain AK, Agrawal AK, Gupta JP. Evaluation of Manning's criteria in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *J Assoc Physicians India* 1993;41:357-8, 363.
47. Talley NJ, Phillips SF, Melton LJ, Mulvihill C, Wiltgen C, Zinsmeister AR. Diagnostic value of the Manning criteria in irritable bowel syndrome. *Gut* 1990;31:77-81.
48. Lea R, Hopkins V, Hastleton J, Houghton LA, Whorwell PJ. Diagnostic criteria for irritable bowel syndrome: utility and applicability in clinical practice. *Digestion* 2004;70:210-3.
49. Corsetti M, Tack J. Are symptom-based diagnostic criteria for irritable bowel syndrome useful in clinical practice? *Digestion* 2004;70:207-9.
50. Vandvik PO, Aabakken L, Farup PG. Diagnosing irritable bowel syndrome: poor agreement between general practitioners and the Rome II criteria. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:448-53.
51. Bijkerk CJ, de Wit NJ, Stalman WA, Knottnerus JA, Hoes AW, Muris JW. Irritable bowel syndrome in primary care: the patients' and doctors' views on symptoms, etiology and management. *Can J Gastroenterol* 2003;17:363-8; quiz 405-6.
52. Rubin G, De Wit N, Meineche-Schmidt V, Seifert B, Hall N, Hungin P. The diagnosis of IBS in primary care: consensus development using nominal group technique. *Fam Pract* 2006;23:687-92.
53. Harvey RF, Mauad EC, Brown AM. Prognosis in the irritable bowel syndrome: a 5-year prospective study. *Lancet* 1987;1:963-5.
54. Owens DM, Nelson DK, Talley NJ. The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* 1995;122:107-12.
55. Svendsen JH, Munck LK, Andersen JR. Irritable bowel syndrome--prognosis and diagnostic safety. A 5-year follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:415-8.
56. Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, DaCosta LR, Groll AG, Simon JB, Djurfeldt M. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2912-7.
57. Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, M VONK, Turner MJ, Drossman DA. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:137-46.



58. Hamm LR, Sorrells SC, Harding JP, Northcutt AR, Heath AT, Kapke GF, Hunt CM, Mangel AW. Additional investigations fail to alter the diagnosis of irritable bowel syndrome in subjects fulfilling the Rome criteria. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1279-82.
59. Ivarsson A, Persson LA, Juto P, Peltonen M, Suhr O, Hernell O. High prevalence of undiagnosed coeliac disease in adults: a Swedish population- based study. *J Intern Med* 1999;245:63-8.
60. Cash BD, Schoenfeld P, Chey WD. The utility of diagnostic tests in irritable bowel syndrome patients: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2812-9.
61. Sanders DS, Carter MJ, Hurlstone DP, Pearce A, Ward AM, McAlindon ME, Lobo AJ. Association of adult coeliac disease with irritable bowel syndrome: a case-control study in patients fulfilling ROME II criteria referred to secondary care. *Lancet* 2001;358:1504-8.
62. Spiegel BM, DeRosa VP, Gralnek IM, Wang V, Dulai GS. Testing for celiac sprue in irritable bowel syndrome with predominant diarrhea: a cost- effectiveness analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1721-32.
63. MacIntosh DG, Thompson WG, Patel DG, Barr R, Guindi M. Is rectal biopsy necessary in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1992;87:1407-9.
64. Tolliver BA, Herrera JL, DiPalma JA. Evaluation of patients who meet clinical criteria for irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 1994;89:176-8.
65. Olesen M, Eriksson S, Bohr J, Jarnerot G, Tysk C. Microscopic colitis: a common diarrhoeal disease. An epidemiological study in Orebro, Sweden, 1993-1998. *Gut* 2004;53:346-50.
66. Roseth AG, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N. Assessment of disease activity in ulcerative colitis by faecal calprotectin, a novel granulocyte marker protein. *Digestion* 1997;58:176-80.
67. Roseth AG, Fagerhol MK, Aadland E, Schjonsby H. Assessment of the neutrophil dominating protein calprotectin in feces. A methodologic study. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:793-8.
68. Tibble J, Teahon K, Thjodleifsson B, Roseth A, Sigthorsson G, Bridger S, Foster R, Sherwood R, Fagerhol M, Bjarnason I. A simple method for assessing intestinal inflammation in Crohn's disease. *Gut* 2000;47:506-13.
69. Tibble JA, Sigthorsson G, Foster R, Forgacs I, Bjarnason I. Use of surrogate markers of inflammation and Rome criteria to distinguish organic from nonorganic intestinal disease. *Gastroenterology* 2002;123:450-60.
70. Schoepfer AM, Trummler M, Seeholzer P, Seibold-Schmid B, Seibold F. Discriminating IBD from IBS: comparison of the test performance of fecal markers, blood leukocytes, CRP, and IBD antibodies. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:32-9.
71. Carroccio A, Iacono G, Cottone M, Di Prima L, Cartabellotta F, Cavataio F, Scalici C, Montalto G, Di Fede G, Rini G, Notarbartolo A, Averna MR. Diagnostic accuracy of fecal calprotectin assay in distinguishing organic causes of chronic diarrhea from irritable bowel syndrome: a prospective study in adults and children. *Clin Chem* 2003;49:861-7.

72. Wildt S, Nordgaard-Lassen I, Bendtsen F, Rumessen JJ. Metabolic and inflammatory faecal markers in collagenous colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19:567-74.
73. Francis CY, Duffy JN, Whorwell PJ, Martin DF. Does routine abdominal ultrasound enhance diagnostic accuracy in irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1996;91:1348-50.
74. Longstreth GF, Yao JF. Irritable bowel syndrome and surgery: a multivariable analysis. *Gastroenterology* 2004;126:1665-73.
75. Tolliver BA, Jackson MS, Jackson KL, Barnett ED, Chastang JF, DiPalma JA. Does lactose maldigestion really play a role in the irritable bowel? *J Clin Gastroenterol* 1996;23:15-7.
76. Farup PG, Monsbakken KW, Vandvik PO. Lactose malabsorption in a population with irritable bowel syndrome: prevalence and symptoms. A case- control study. *Scand J Gastroenterol* 2004;39:645-9.
77. Smith MJ, Cherian P, Raju GS, Dawson BF, Mahon S, Bardhan KD. Bile acid malabsorption in persistent diarrhoea. *J R Coll Physicians Lond* 2000;34:448- 51.
78. Bajor A, Kilander A, Fae A, Galman C, Jonsson O, Ohman L, Rudling M, Sjovall H, Stotzer PO, Ung KA. Normal or increased bile acid uptake in isolated mucosa from patients with bile acid malabsorption. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:397-403.
79. Posserud I, Stotzer PO, Bjornsson ES, Abrahamsson H, Simren M. Small intestinal bacterial overgrowth in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2007;56:802-8.
80. Pimentel M, Chatterjee S, Chow EJ, Park S, Kong Y. Neomycin improves constipation-predominant irritable bowel syndrome in a fashion that is dependent on the presence of methane gas: subanalysis of a double-blind randomized controlled study. *Dig Dis Sci* 2006;51:1297-301.
81. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome. a double- blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:412-9.
82. Simren M, Mansson A, Langkilde AM, Svedlund J, Abrahamsson H, Bengtsson U, Bjornsson ES. Food-related gastrointestinal symptoms in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 2001;63:108-15.
83. Atkinson W, Sheldon TA, Shaath N, Whorwell PJ. Food elimination based on IgG antibodies in irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Gut* 2004;53:1459-64.
84. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Food-specific serum IgG4 and IgE titers to common food antigens in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1550-7.
85. Zar S, Mincher L, Benson MJ, Kumar D. Food-specific IgG4 antibody-guided exclusion diet improves symptoms and rectal compliance in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:800-7.
86. Bharucha AE. Constipation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007;21:709- 31.
87. Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R, Barbara G, Salvioli B, Corinaldesi R. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. *Neurogastroenterol Motil* 2007;19:440-52.

88. Mangel AW, Hahn BA, Heath AT, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D. Adequate relief as an endpoint in clinical trials in irritable bowel syndrome. *J Int Med Res* 1998;26:76-81.
89. Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, Locke GR, Olden K, Peterson W, Quigley E, Schoenfeld P, Schuster M, Talley N. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol* 2002;97:S7-26.
90. Patel SM, Stason WB, Legedza A, Ock SM, Kaptchuk TJ, Conboy L, Canenguez K, Park JK, Kelly E, Jacobson E, Kerr CE, Lembo AJ. The placebo effect in irritable bowel syndrome trials: a meta-analysis. *Neurogastroenterol Motil* 2005;17:332-40.
91. Kaptchuk TJ, Kelley JM, Conboy LA, Davis RB, Kerr CE, Jacobson EE, Kirsch I, Schyner RN, Nam BH, Nguyen LT, Park M, Rivers AL, McManus C, Kokkotou E, Drossman DA, Goldman P, Lembo AJ. Components of placebo effect: randomised controlled trial in patients with irritable bowel syndrome. *BMJ* 2008;336:999-1003.
92. Bijkerk CJ, Muris JW, Knottnerus JA, Hoes AW, de Wit NJ. Systematic review: the role of different types of fibre in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:245-51.
93. Francis CY, Whorwell PJ. Bran and irritable bowel syndrome: time for reappraisal. *Lancet* 1994;344:39-40.
94. Rees G, Davies J, Thompson R, Parker M, Liepins P. Randomised-controlled trial of a fibre supplement on the symptoms of irritable bowel syndrome. *J R Soc Health* 2005;125:30-4.
95. Ford AC, Talley NJ, Spiegel BM, Foxx-Orenstein AE, Schiller L, Quigley EM, Moayyedi P. Effect of fibre, antispasmodics, and peppermint oil in the treatment of irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Bmj* 2008;337:a2313.
96. Hunter JO, Tuffnell Q, Lee AJ. Controlled trial of oligofructose in the management of irritable bowel syndrome. *J Nutr* 1999;129:1451S-3S.
97. Olesen M, Gudmand-Hoyer E. Efficacy, safety, and tolerability of fructooligosaccharides in the treatment of irritable bowel syndrome. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1570-5.
98. Wächtershäuser A, Stein JM. [Nutritional factors and nutritional therapy for irritable bowel syndrome--what is worthwhile?]. *Z Gastroenterol* 2008;46:279-91.
99. Niec AM, Frankum B, Talley NJ. Are adverse food reactions linked to irritable bowel syndrome? *Am J Gastroenterol* 1998;93:2184-90.
100. Stefanini GF, Saggiaro A, Alvisi V, Angelini G, Capurso L, di Lorenzo G, Dobrilla G, Dodero M, Galimberti M, Gasbarrini G, et al. Oral cromolyn sodium in comparison with elimination diet in the irritable bowel syndrome, diarrheic type. Multicenter study of 428 patients. *Scand J Gastroenterol* 1995;30:535-41.
101. Bentley SJ, Pearson DJ, Rix KJ. Food hypersensitivity in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983;2:295-7.
102. Young E, Stoneham MD, Petrukevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994;343:1127-30.
103. Savaiano DA, Boushey CJ, McCabe GP. Lactose intolerance symptoms assessed by meta-analysis: a grain of truth that leads to exaggeration. *J Nutr* 2006;136:1107-13.



104. Suarez FL, Savaiano DA. Lactose digestion and tolerance in adult and elderly Asian-Americans. *Am J Clin Nutr* 1994;59:1021-4.
105. Lisker R, Solomons NW, Perez Briceno R, Ramirez Mata M. Lactase and placebo in the management of the irritable bowel syndrome: a double-blind, cross-over study. *Am J Gastroenterol* 1989;84:756-62.
106. Serra J, Salvioli B, Azpiroz F, Malagelada JR. Lipid-induced intestinal gas retention in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2002;123:700-6.
107. Caldarella MP, Milano A, Laterza F, Sacco F, Balatsinou C, Lapenna D, Pierdomenico SD, Cucurullo F, Neri M. Visceral sensitivity and symptoms in patients with constipation- or diarrhea-predominant irritable bowel syndrome (IBS): effect of a low-fat intraduodenal infusion. *Am J Gastroenterol* 2005;100:383-9.
108. Simren M, Abrahamsson H, Bjornsson ES. An exaggerated sensory component of the gastrocolonic response in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* 2001;48:20-7.
109. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in the European Union. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2007;19 Suppl 1:S11-37.
110. Jailwala J, Imperiale TF, Kroenke K. Pharmacologic treatment of the irritable bowel syndrome: a systematic review of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2000;133:136-47.
111. Quartero AO, Meineche-Schmidt V, Muris J, Rubin G, de Wit N. Bulking agents, antispasmodic and antidepressant medication for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD003460.
112. Prior A, Whorwell PJ. Double blind study of ispaghula in irritable bowel syndrome. *Gut* 1987;28:1510-3.
113. Akehurst R, Kaltenthaler E. Treatment of irritable bowel syndrome: a review of randomised controlled trials. *Gut* 2001;48:272-82.
114. Snook J, Shepherd HA. Bran supplementation in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1994;8:511-4.
115. Poynard T, Regimbeau C, Benhamou Y. Meta-analysis of smooth muscle relaxants in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:355-61.
116. Mueller-Lissner S, Tytgat GN, Paulo LG, Quigley EM, Bubeck J, Peil H, Schaefer E. Placebo- and paracetamol-controlled study on the efficacy and tolerability of hyoscine butylbromide in the treatment of patients with recurrent crampy abdominal pain. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1741-8.
117. Chassany O, Bonaz B, Bruley DESVS, Bueno L, Cargill G, Coffin B, Ducrotte P, Grange V. Acute exacerbation of pain in irritable bowel syndrome: efficacy of phloroglucinol/trimethylphloroglucinol. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1115-23.
118. Jones RH, Holtmann G, Rodrigo L, Ehsanullah RS, Crompton PM, Jacques LA, Mills JG. Alosetron relieves pain and improves bowel function compared with mebeverine in female nonconstipated irritable bowel syndrome patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:1419-27.
119. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD, Barends D. Role of loperamide and placebo in management of irritable bowel syndrome (IBS). *Dig Dis Sci* 1984;29:239-47.

120. Efskind PS, Bernklev T, Vatn MH. A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:463-8.
121. Halpern GM, Prindiville T, Blankenburg M, Hsia T, Gershwin ME. Treatment of irritable bowel syndrome with Lacteol Fort: a randomized, double-blind, cross-over trial. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1579-85.
122. Hovdenak N. Loperamide treatment of the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;130:81-4.
123. Lavo B, Stenstam M, Nielsen AL. Loperamide in treatment of irritable bowel syndrome--a double-blind placebo controlled study. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;130:77-80.
124. Drossman DA, Toner BB, Whitehead WE, Diamant NE, Dalton CB, Duncan S, Emmott S, Proffitt V, Akman D, Fruscianta K, Le T, Meyer K, Bradshaw B, Mikula K, Morris CB, Blackman CJ, Hu Y, Jia H, Li JZ, Koch GG, Bangdiwala SI. Cognitive-behavioral therapy versus education and desipramine versus placebo for moderate to severe functional bowel disorders. *Gastroenterology* 2003;125:19-31.
125. Myren J, Lovland B, Larssen SE, Larsen S. A double-blind study of the effect of trimipramine in patients with the irritable bowel syndrome. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:835-43.
126. Vahedi H, Merat S, Momtahan S, Kazzazi AS, Ghaffari N, Olfati G, Malekzadeh R. Clinical trial: the effect of amitriptyline in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:678-84.
127. Bahar RJ, Collins BS, Steinmetz B, Ament ME. Double-blind placebo- controlled trial of amitriptyline for the treatment of irritable bowel syndrome in adolescents. *J Pediatr* 2008;152:685-9.
128. Rajagopalan M, Kurian G, John J. Symptom relief with amitriptyline in the irritable bowel syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:738-41.
129. Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with mianserin. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:318-25.
130. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000;108:65-72.
131. Tack J, Broekaert D, Fischler B, Van Oudenhove L, Gevers AM, Janssens J. A controlled crossover study of the selective serotonin reuptake inhibitor citalopram in irritable bowel syndrome. *Gut* 2006;55:1095-103.
132. Talley NJ, Kellow JE, Boyce P, Tennant C, Huskic S, Jones M. Antidepressant therapy (imipramine and citalopram) for irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Dig Dis Sci* 2008;53:108-15.
133. Vahedi H, Merat S, Rashidioon A, Ghoddoosi A, Malekzadeh R. The effect of fluoxetine in patients with pain and constipation-predominant irritable bowel syndrome: a double-blind randomized-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:381-5.
134. Kuiken SD, Tytgat GN, Boeckstaens GE. The selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine does not change rectal sensitivity and symptoms in patients with irritable

- bowel syndrome: a double blind, randomized, placebo- controlled study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:219-28.
135. Tabas G, Beaves M, Wang J, Friday P, Mardini H, Arnold G. Paroxetine to treat irritable bowel syndrome not responding to high-fiber diet: a double- blind, placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2004;99:914-20.
  136. Creed F, Fernandes L, Guthrie E, Palmer S, Ratcliffe J, Read N, Rigby C, Thompson D, Tomenson B. The cost-effectiveness of psychotherapy and paroxetine for severe irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 2003;124:303-17.
  137. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, Witteman BJ, Jansen JB. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:746-52; quiz 718.
  138. Tack J, Fried M, Houghton LA, Spicak J, Fisher G. Systematic review: the efficacy of treatments for irritable bowel syndrome--a European perspective. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:183-205.
  139. Ford AC, Talley NJ, Schoenfeld PS, Quigley EM, Moayyedi P. Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* 2009;58:367-78.
  140. Evans BW, Clark WK, Moore DJ, Whorwell PJ. Tegaserod for the treatment of irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD003960.
  141. Tack J, Muller-Lissner S, Bytzer P, Corinaldesi R, Chang L, Viegas A, Schneckebuehl S, Dunger-Baldauf C, Rueegg P. A randomised controlled trial assessing the efficacy and safety of repeated tegaserod therapy in women with irritable bowel syndrome with constipation. *Gut* 2005;54:1707-13.
  142. Schoenfeld P. Review article: the safety profile of tegaserod. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20 Suppl 7:25-30.
  143. Camilleri M, McKinzie S, Fox J, Foxx-Orenstein A, Burton D, Thomforde G, Baxter K, Zinsmeister AR. Effect of renzapride on transit in constipation- predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:895-904.
  144. Tack J, Middleton SJ, Horne MC, Piessevaux H, Bloor JS, Meyers NL, Palmer RM. Pilot study of the efficacy of renzapride on gastrointestinal motility and symptoms in patients with constipation-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1655-65.
  145. George AM, Meyers NL, Hickling RI. Clinical trial: renzapride therapy for constipation-predominant irritable bowel syndrome--multicentre, randomized, placebo-controlled, double-blind study in primary healthcare setting. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:830-7.
  146. Andresen V, Montori VM, Keller J, West CP, Layer P, Camilleri M. Effects of 5-hydroxytryptamine (serotonin) type 3 antagonists on symptom relief and constipation in nonconstipated irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:545-55.
  147. Berman SM, Naliboff BD, Chang L, Fitzgerald L, Antolin T, Camplone A, Mayer EA. Enhanced preattentive central nervous system reactivity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2791-7.

148. Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2000;355:1035-40.
149. Maxton DG, Morris J, Whorwell PJ. Selective 5-hydroxytryptamine antagonism: a role in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:595-9.
150. Lu WZ, Gwee KA, Moochhalla S, Ho KY. Melatonin improves bowel symptoms in female patients with irritable bowel syndrome: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:927-34.
151. Saha L, Malhotra S, Rana S, Bhasin D, Pandhi P. A preliminary study of melatonin in irritable bowel syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2007;41:29-32.
152. Song GH, Leng PH, Gwee KA, Moochhalla SM, Ho KY. Melatonin improves abdominal pain in irritable bowel syndrome patients who have sleep disturbances: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Gut* 2005;54:1402-7.
153. Bolin TD. Use of oral sodium cromoglycate in persistent diarrhoea. *Gut* 1980;21:848-50.
154. Lunardi C, Bambara LM, Biasi D, Cortina P, Peroli P, Nicolis F, Favari F, Pacor ML. Double-blind cross-over trial of oral sodium cromoglycate in patients with irritable bowel syndrome due to food intolerance. *Clin Exp Allergy* 1991;21:569-72.
155. Dunlop SP, Jenkins D, Neal KR, Naesdal J, Borgaonker M, Collins SM, Spiller RC. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of prednisolone in post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:77-84.
156. Ziegenhagen DJ, Kruis W. Cisapride treatment of constipation-predominant irritable bowel syndrome is not superior to placebo. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:744-9.
157. Johanson JF, Morton D, Geenen J, Ueno R. Multicenter, 4-week, double-blind, randomized, placebo-controlled trial of lubiprostone, a locally-acting type-2 chloride channel activator, in patients with chronic constipation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:170-7.
158. Johanson JF, Drossman DA, Panas R, Wahle A, Ueno R. Clinical trial: phase 2 study of lubiprostone for irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:685-96.
159. Leventer SM, Raudibaugh K, Frissora CL, Kassem N, Keogh JC, Phillips J, Mangel AW. Clinical trial: dextofisopam in the treatment of patients with diarrhoea-predominant or alternating irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:197-206.
160. Delvaux M, Louvel D, Lagier E, Scherrer B, Abitbol JL, Frexinos J. The kappa agonist fedotozine relieves hypersensitivity to colonic distention in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1999;116:38-45.
161. Dapoigny M, Abitbol JL, Fraitag B. Efficacy of peripheral kappa agonist fedotozine versus placebo in treatment of irritable bowel syndrome. A multicenter dose-response study. *Dig Dis Sci* 1995;40:2244-9.
162. Mangel AW, Bornstein JD, Hamm LR, Buda J, Wang J, Irish W, Urso D. Clinical trial: asimadoline in the treatment of patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;28:239-49.

163. Klooker TK, Kuiken SD, Lei A, Boeckxstaens GE. Effect of long-term treatment with octreotide on rectal sensitivity in patients with non-constipated irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:605-15.
164. Schwetz I, Naliboff B, Munakata J, Lembo T, Chang L, Matin K, Ohning G, Mayer EA. Anti-hyperalgesic effect of octreotide in patients with irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:123-31.
165. Palomba S, Orio F, Jr., Manguso F, Russo T, Falbo A, Lombardi G, Doldo P, Zullo F. Leuprolide acetate treatment with and without coadministration of tibolone in premenopausal women with menstrual cycle-related irritable bowel syndrome. *Fertil Steril* 2005;83:1012-20.
166. Mathias JR, Clench MH, Abell TL, Koch KL, Lehman G, Robinson M, Rothstein R, Snape WJ. Effect of leuprolide acetate in treatment of abdominal pain and nausea in premenopausal women with functional bowel disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Dig Dis Sci* 1998;43:1347-55.
167. Mathias JR, Clench MH, Reeves-Darby VG, Fox LM, Hsu PH, Roberts PH, Smith LL, Stiglich NJ. Effect of leuprolide acetate in patients with moderate to severe functional bowel disease. Double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994;39:1155-62.
168. Mathias JR, Clench MH, Roberts PH, Reeves-Darby VG. Effect of leuprolide acetate in patients with functional bowel disease. Long-term follow-up after double-blind, placebo-controlled study. *Dig Dis Sci* 1994;39:1163-70.
169. Camilleri M, Kim DY, McKinzie S, Kim HJ, Thomforde GM, Burton DD, Low PA, Zinsmeister AR. A randomized, controlled exploratory study of clonidine in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:111-21.
170. Prior A, Wilson KM, Whorwell PJ. Double-blind study of an alpha 2 agonist in the treatment of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 1988;2:535-9.
171. Milo R. Use of the peripheral dopamine antagonist, domperidone, in the management of gastro-intestinal symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Curr Med Res Opin* 1980;6:577-84.
172. Cann PA, Read NW, Holdsworth CD. Oral domperidone: double blind comparison with placebo in irritable bowel syndrome. *Gut* 1983;24:1135-40.
173. Fielding JF. Domperidone treatment in the irritable bowel syndrome. *Digestion* 1982;23:125-7.
174. Pimentel M, Park S, Mirocha J, Kane SV, Kong Y. The effect of a nonabsorbed oral antibiotic (rifaximin) on the symptoms of the irritable bowel syndrome: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2006;145:557-63.
175. McFarland LV, Dublin S. Meta-analysis of probiotics for the treatment of irritable bowel syndrome. *World J Gastroenterol* 2008;14:2650-61.
176. O'Mahony L, McCarthy J, Kelly P, Hurley G, Luo F, Chen K, O'Sullivan GC, Kiely B, Collins JK, Shanahan F, Quigley EM. Lactobacillus and bifidobacterium in irritable bowel syndrome: symptom responses and relationship to cytokine profiles. *Gastroenterology* 2005;128:541-51.



177. Kajander K, Hatakka K, Poussa T, Farkkila M, Korpela R. A probiotic mixture alleviates symptoms in irritable bowel syndrome patients: a controlled 6-month intervention. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:387-94.
178. Drouault-Holowacz S, Bieuvelet S, Burckel A, Cazaubiel M, Dray X, Marteau P. A double blind randomized controlled trial of a probiotic combination in 100 patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:147-52.
179. Kajander K, Myllyluoma E, Rajilic-Stojanovic M, Kyronpalo S, Rasmussen M, Jarvenpaa S, Zoetendal EG, de Vos WM, Vapaatalo H, Korpela R. Clinical trial: multispecies probiotic supplementation alleviates the symptoms of irritable bowel syndrome and stabilizes intestinal microbiota. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:48-57.
180. Moayyedi P, Ford AC, Talley NJ, Cremonini F, Foxx-Orenstein A, Brandt L, Quigley E. The efficacy of probiotics in the therapy of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Gut* 2008.
181. Guyonnet D, Chassany O, Ducrotte P, Picard C, Mouret M, Mercier CH, Matuchansky C. Effect of a fermented milk containing *Bifidobacterium animalis* DN-173 010 on the health-related quality of life and symptoms in irritable bowel syndrome in adults in primary care: a multicentre, randomized, double-blind, controlled trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:475-86.
182. Agrawal A, Houghton LA, Morris J, Reilly B, Guyonnet D, Goupil Feuillerat N, Schlumberger A, Jakob S, Whorwell PJ. Clinical trial: the effects of a fermented milk product containing *Bifidobacterium lactis* DN-173-010 on abdominal distension and gastrointestinal transit in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2008.
183. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A controlled trial of psychological treatment for the irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1991;100:450-7.
184. Guthrie E, Creed F, Fernandes L, Ratcliffe J, Van der Jagt J, Martin J, Howlett S, Read N, Barlow J, Thompson D, Tomenson B. Cluster analysis of symptoms and health seeking behaviour differentiates subgroups of patients with severe irritable bowel syndrome. *Gut* 2003;52:1616-1622.
185. Svedlund J, Sjodin I, Ottosson JO, Dotevall G. Controlled study of psychotherapy in irritable bowel syndrome. *Lancet* 1983;2:589-92.
186. Guthrie E, Creed F, Dawson D, Tomenson B. A randomised controlled trial of psychotherapy in patients with refractory irritable bowel syndrome. *Br J Psychiatry* 1993;163:315-21.
187. Greene B, Blanchard EB. Cognitive therapy for irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1994;62:576-82.
188. Payne A, Blanchard EB. A controlled comparison of cognitive therapy and self-help support groups in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Consult Clin Psychol* 1995;63:779-86.
189. Blanchard EB, Lackner JM, Sanders K, Krasner S, Keefer L, Payne A, Gudleski GD, Katz L, Rowell D, Sykes M, Kuhn E, Gusmano R, Carosella AM, Firth R, Dulgar-Tulloch L. A controlled evaluation of group cognitive therapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *Behav Res Ther* 2007;45:633-48.

190. Kennedy TM, Chalder T, McCrone P, Darnley S, Knapp M, Jones RH, Wessely S. Cognitive behavioural therapy in addition to antispasmodic therapy for irritable bowel syndrome in primary care: randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2006;10:iii-iv, ix-x, 1-67.
191. Boyce PM, Talley NJ, Balaam B, Koloski NA, Truman G. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy, relaxation training, and routine clinical care for the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2209-18.
192. Corney RH, Stanton R, Newell R, Clare A, Fairclough P. Behavioural psychotherapy in the treatment of irritable bowel syndrome. *J Psychosom Res* 1991;35:461-9.
193. Heitkemper MM, Jarrett ME, Levy RL, Cain KC, Burr RL, Feld A, Barney P, Weisman P. Self-management for women with irritable bowel syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:585-96.
194. Webb AN, Kukuruzovic RH, Catto-Smith AG, Sawyer SM. Hypnotherapy for treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005110.
195. Roberts L, Wilson S, Singh S, Roalfe A, Greenfield S. Gut-directed hypnotherapy for irritable bowel syndrome: piloting a primary care-based randomised controlled trial. *Br J Gen Pract* 2006;56:115-21.
196. Whorwell PJ, Prior A, Faragher EB. Controlled trial of hypnotherapy in the treatment of severe refractory irritable-bowel syndrome. *Lancet* 1984;2:1232- 4.
197. Tan G, Hammond DC, Joseph G. Hypnosis and irritable bowel syndrome: a review of efficacy and mechanism of action. *Am J Clin Hypn* 2005;47:161-78.
198. Wilson S, Maddison T, Roberts L, Greenfield S, Singh S. Systematic review: the effectiveness of hypnotherapy in the management of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:769-80.
199. Vlioger AM, Menko-Frankenhuis C, Wolfkamp SC, Tromp E, Benninga MA. Hypnotherapy for children with functional abdominal pain or irritable bowel syndrome: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2007;133:1430-6.
200. Harvey RF, Hinton RA, Gunary RM, Barry RE. Individual and group hypnotherapy in treatment of refractory irritable bowel syndrome. *Lancet* 1989;1:424-5.
201. Whorwell PJ, Houghton LA, Taylor EE, Maxton DG. Physiological effects of emotion: assessment via hypnosis. *Lancet* 1992;340:69-72.
202. van der Veek PP, van Rood YR, Masclee AA. Clinical trial: short- and long- term benefit of relaxation training for irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:943-52.
203. Keefer L, Blanchard EB. The effects of relaxation response meditation on the symptoms of irritable bowel syndrome: results of a controlled treatment study. *Behav Res Ther* 2001;39:801-11.
204. Lackner JM, Mesmer C, Morley S, Dowzer C, Hamilton S. Psychological treatments for irritable bowel syndrome: a systematic review and meta- analysis. *J Consult Clin Psychol* 2004;72:1100-13.
205. Svedlund J. [Functional gastrointestinal diseases. Psychotherapy is an efficient complement to drug therapy]. *Lakartidningen* 2002;99:172-4.

206. Shi J, Tong Y, Shen JG, Li HX. Effectiveness and safety of herbal medicines in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *World J Gastroenterol* 2008;14:454-62.
207. Bensoussan A, Talley NJ, Hing M, Menzies R, Guo A, Ngu M. Treatment of irritable bowel syndrome with Chinese herbal medicine: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1585-9.
208. Brinkhaus B, Hentschel C, Von Keudell C, Schindler G, Lindner M, Stutzer H, Kohnen R, Willich SN, Lehmacher W, Hahn EG. Herbal medicine with curcuma and fumitory in the treatment of irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:936-43.
209. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:271-9.
210. Sallon S, Ben-Arye E, Davidson R, Shapiro H, Ginsberg G, Ligumsky M. A novel treatment for constipation-predominant irritable bowel syndrome using Padma Lax, a Tibetan herbal formula. *Digestion* 2002;65:161-71.
211. Fireman Z, Segal A, Kopelman Y, Sternberg A, Carasso R. Acupuncture treatment for irritable bowel syndrome. A double-blind controlled study. *Digestion* 2001;64:100-3.
212. Forbes A, Jackson S, Walter C, Quraishi S, Jacyna M, Pitcher M. Acupuncture for irritable bowel syndrome: a blinded placebo-controlled trial. *World J Gastroenterol* 2005;11:4040-4.
213. Tovey P. A single-blind trial of reflexology for irritable bowel syndrome. *Br J Gen Pract* 2002;52:19-23.
214. Heymann-Monnikes I, Arnold R, Florin I, Herda C, Melfsen S, Monnikes H. The combination of medical treatment plus multicomponent behavioral therapy is superior to medical treatment alone in the therapy of irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* 2000;95:981-94.
215. Shaw G, Srivastava ED, Sadlier M, Swann P, James JY, Rhodes J. Stress management for irritable bowel syndrome: a controlled trial. *Digestion* 1991;50:36-42.
216. Daley AJ, Grimmett C, Roberts L, Wilson S, Fatek M, Roalfe A, Singh S. The effects of exercise upon symptoms and quality of life in patients diagnosed with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. *Int J Sports Med* 2008;29:778-82.