

Prikkelbaredarmsyndroom: criteria én klinische blik

Henriëtte E. van der Horst, Petra Jellema, Daniëlle A. van der Windt en François G. Schellevis

- De syndroomdiagnose ‘prikkelbaredarmsyndroom’ (PDS) wordt per exclusionem gesteld, maar het is de vraag hoeveel diagnostiek er plaats moet vinden om met een redelijke mate van zekerheid de diagnose te kunnen stellen.
- Wij presenteren op basis van een systematische review de diagnostische waarde voor het uitsluiten van PDS op basis van de verschillende PDS-criteria.
- Het vermogen van de verschillende criteria om PDS te onderscheiden van organische aandoeningen is erg variabel en valt tegen. Patiënten die aan die criteria voldoen blijken een lagere kans op een organische aandoening te hebben dan patiënten met buikklachten die daar niet aan voldoen.
- Dat geldt ook voor de diagnostische waarde van afzonderlijke alarmsymptomen. Die blijken frequent voor te komen bij PDS patiënten zonder dat er sprake is van een onderliggende organische darmaandoening.
- Een organische aandoening kan niet goed worden uitgesloten op basis van symptoomcriteria. Maar de lage prior-kans op een organische aandoening bij huisartspatiënten die voldoen aan PDS-criteria pleit tegen het verrichten van uitputtend diagnostisch onderzoek.

Het stellen van een syndroomdiagnose zoals het ‘prikkelbaredarmsyndroom’ (PDS) is niet eenvoudig. Voor een syndroomdiagnose is geen ‘gouden standaard’ beschikbaar; een dergelijke diagnose kan alleen per exclusionem gesteld worden. De vraag is hoe ver de huisarts moet gaan bij het uitsluiten van een mogelijke organische verklaring voor deze veelvoorkomende, niet-acute buikklachten. Als de patiënt in de tweede lijn belandt, is opnieuw de vraag hoe ver de maagdarmlieverarts moet gaan bij het uitsluiten van organische aandoeningen. In de NHG-standaard (die momenteel herzien wordt als onderdeel van een nieuwe multidisciplinaire richtlijn voor het PDS) staat dat de huisarts de diagnose ‘PDS’ kan stellen op basis van het kenmerkende klachtenpatroon als de anamnese en het lichamelijk onderzoek geen alarmsignalen aan het licht brengen. Als dat laatste wel het geval is, dient de huisarts aanvullend onderzoek te doen of te laten doen.¹ Over dit onderwerp hebben wij een systematische review verricht.² De belangrijkste bevindingen presenteren wij hier als Stand van zaken. Het onderzoek spitste zich toe op de vraag wat de diagnostische waarde is van de verschillende PDS-criteria en van de afzonderlijke symptomen van de patiënt.

ZOEKACTIE IN DE LITERATUUR

Een aantal auteurs betogen in al dan niet systematische-reviewartikelen dat het niet zinvol is om routinematig aanvullend onderzoek te doen bij patiënten die voldoen aan de criteria voor PDS en die geen alarmsymptomen vertonen.³⁻⁵ Het verrichten van aanvullend onderzoek zonder goede indicatie is duur,^{3,6} en het kan de ongerustheid van patiënten vergroten.⁷

VU Medisch Centrum, Amsterdam.

Afd. Huisartsgeneeskunde, EMGO-instituut:

prof.dr. H.E. van der Horst en

prof.dr. F.G. Schellevis (tevens: NIVEL, Utrecht),

huisartsen; dr. P.Jellema, epidemioloog.Keele

University, Keele, Staffordshire, United Kingdom.

The Arthritis Research Campaign National

Centre for Primary Care:

prof.dr. D.A. van der Windt, epidemioloog.

Contactpersoon: prof.dr. H.E. van der Horst

(he.vanderhorst@vumc.nl).

UITLEG

Manning-criteria voor de diagnose 'prikkelbare darmsyndroom'

1. begin van de pijnklachten hangt samen met een toegenomen defecatiefrequentie
2. begin van de pijnklachten hangt samen met brijger ontlasting
3. pijn wordt minder als ontlasting geproduceerd wordt
4. zichtbaar opgezet buik
5. het gevoel dat ontlasting is achtergebleven bij meer dan een kwart van de keren dat ontlasting geproduceerd wordt
6. diarree met slijm bij meer dan een kwart van de keren dat ontlasting geproduceerd wordt

Kruis-criteria In engere zin is er geen sprake van criteria, maar van een scoringsstelsel. Kruis gebruikt een korte vragenlijst om de klachten van de patiënt vast te stellen (buikpijn, winderigheid, onregelmatig ontlastingspatroon, duur van de klachten, aard van de pijnklachten, afwisselend obstipatie en diarree) en een lijst met 5 alarmsymptomen die de arts moet invullen: bloed bij de ontlasting in voorgeschiedenis; afwijkende bevindingen bij lichamelijk onderzoek; BSE > 20 mm/1e uur; leukocytose > $10 \times 10^9/l$; Hb < 7,5 mmol/l (♀) of < 8,7 mmol/l (♂). Aan alle vragen en symptomen wordt een score toegekend, bij een afkappunt van 44 of hoger is er sprake van PDS.

Rome II-criteria In de voorafgaande 12 maanden tenminste 12 weken continue of recidiverende klachten van buikpijn of een onaangenaam gevoel in de buik, afnemend na defecatie en/of samengaand met een verandering van de defecatiefrequentie en/of met een verandering van de consistentie van de feces waarbij de volgende symptomen de diagnose ondersteunen:

- abnormale defecatiefrequentie (> 3 maal per dag of < 3 maal per week)
- abnormale vorm van de feces (harde keutels, zacht of waterig)
- abnormale fecespassage (abnormaal persen, loze aandrang of het gevoel van onvolledige ontlediging)
- slijm bij de feces
- een opgeblazen gevoel of een gevoel dat de buik opgezet is

Criteria voor de diagnose prikkelbare darmsyndroom uit de NHG-standaard 'prikkelbare darmsyndroom' Intermitterend of continu buikpijn, met daarbij één of meer van de volgende klachten of bevindingen:

- een opgeblazen gevoel in de buik
- een wisselend ontlastingspatroon
- slijm bij de ontlasting
- flatulentie
- bij onderzoek een drukpijnlijk colon

niet beoordeeld. In veel reviews wordt geen onderscheid gemaakt tussen patiënten die in de eerste, tweede of zelfs derde lijn terecht zijn gekomen. Op basis daarvan is het niet mogelijk om betrouwbare uitspraken te doen over de diagnostische waarde van anamnese en lichamelijk onderzoek. Ook staat niet vast hoe goed de verschillende PDS-criteria die gebruikt worden – zoals de criteria van Rome en van Manning (zie uitlegkader) –, het mogelijk maken om patiënten met een PDS te onderscheiden van patiënten met een organische aandoening.

In het reeds genoemde onderzoek hebben wij de diagnostische waarde van de verschillende PDS-criteria voor de kans op een onderliggende gastro-intestinale aandoening (inflammatoire darmziekte, coeliakie, darmcarcinoom) nagegaan bij patiënten die voldoen aan de criteria voor PDS.² Ook hebben we de diagnostische waarde bestudeerd van afzonderlijke klachten en symptomen die zouden kunnen differentiëren tussen PDS en organische darmaandoeningen. Daarbij hebben we gekeken of verschillen in setting, onderzoekspopulatie en onderzoeksopzet invloed hadden op de testeigenschappen van de bestudeerde testen.

Bij de zoekactie hebben telkens 2 auteurs onafhankelijk van elkaar alle artikelen beoordeeld die aan onze inclusiecriteria (buikklachten > 2 weken; patiënten > 18 jaar, huisarts- of poliklinische patiënten; cohortonderzoek of genest patiënt-controleonderzoek) voldeden. Voor het beantwoorden van onze eerste vraag – wat is de diagnostische waarde van verschillende PDS-criteria? – hebben we alleen onderzoeken gebruikt, waarin patiënten minimaal 1 jaar gevolgd werden of uitgebreide diagnostische testen hadden ondergaan. Voor het beantwoorden van de tweede vraag – wat is de diagnostische waarde van afzonderlijke symptomen? – hebben we alleen de onderzoeken gebruikt waarin de diagnose 'PDS' gesteld was op basis van extern gevalideerde PDS-criteria. We hebben de methodologische kwaliteit van alle onderzoeken beoordeeld met behulp van de Quadaslijst.⁸ Waar mogelijk, dat wil zeggen als de onderzoeken niet al te heterogeen waren in klinisch of statistisch opzicht, hebben we de resultaten voor sensitiviteit en specificiteit van verschillende onderzoeken gepoold door middel van 'random effects'-bivariate-analyse.

Opbrengst van de zoekactie Onze zoekactie leverde 858 citaties op, waarvan 25 diagnostische onderzoeken geschikt bleken voor de review. Bij 6 onderzoeken was er gedeeltelijk sprake van een eerstelijns onderzoekspopulatie;⁹⁻¹⁴ bij 3 onderzoeken bestond de onderzoekspopulatie geheel uit eerstelijnspatiënten met niet-acute buikklachten.¹⁵⁻¹⁷ De manning- en de kruiscriteria zijn het meest onderwerp van onderzoek geweest, respectievelijk 11 en 7 keer. De diagnostische waarde van de rome-criteria is 4 maal bestudeerd. In de meeste onderzoeken is

De tot nu toe verschenen reviews over de diagnostiek van het PDS vertonen een aantal gebreken: vaak hebben de auteurs geen systematische zoekstrategie gevolgd om alle relevante onderzoeken op te sporen of hebben ze de methodologische kwaliteit van de gevonden onderzoeken

jammer genoeg niet gekeken naar de aan- of afwezigheid van alarmsymptomen, dat wil zeggen dat de auteurs daarover niets vermelden in hun publicatie. De methodologische kwaliteit varieerde nogal. Slechts 5 onderzoeken voldeden aan 8 of meer quadascriteria.^{14,18-21} Als pluspunt kunnen we vermelden dat er in de meeste onderzoeken wel sprake was van geblindeerd beoordelen van de indextest en van een geschikte referentietest.

DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN PDS-CRITERIA

In 20 onderzoeken werd nagegaan of met behulp van een bepaalde set PDS-criteria patiënten met PDS onderscheiden kunnen worden van patiënten met een organische aandoening; in 9 onderzoeken ging het gedeeltelijk om de vraag of de PDS-criteria bruikbaar zijn voor het onderscheid tussen PDS en een specifieke aandoening, bijvoorbeeld darmkanker. Voor nagenoeg alle criteria liepen de schattingen van de verschillende testeigenschappen (sensitiviteit, specificiteit en predictieve waarden) erg uiteen waardoor statistische pooling niet mogelijk was. Een vergelijking van de testeigenschappen van de verschillende criteria met elkaar leverde eveneens een heel gevarieerd beeld.

Manning-criteria De kans dat iemand die aan de manning-criteria voldeed toch een organische aandoening had, varieerde van 14-44%. Bij patiënten die niet aan de manning-criteria voldeden, liep de kans dat er een organische aandoening was die de buikklachten zou kunnen verklaren, op van 21 tot 95%.

Kruis-criteria De kruis-criteria deden het iets beter in de onderzoeken in onze review. De kans op een organische aandoening bij patiënten die aan de kruis-criteria voldeden, varieerde van 3-40%, terwijl die kans bij patiënten die niet aan de criteria voldeden, in de onderzoeken uiteenliep van 31-91%. De sensitiviteit van de kruis-criteria lag hoger voor eerstelijns populaties,^{9,15} dan voor tweedelijns populaties, maar de specificiteit lag weer lager.^{12,18,22-24}

Rome II-criteria De rome-criteria deden het in tweedelijns populaties^{25,26} beter dan in eerstelijns populaties.^{14,15} Bij gebruik van deze criteria varieerde de kans dat er een organische aandoening aan de klachten ten grondslag lag van 5-39% wanneer ook patiënten met alarmsymptomen werden geïnccludeerd. In die onderzoeken varieerde de kans op een organische aandoening bij patiënten die niet aan de rome II-criteria voldeden van 7-71%. Indien patiënten met een alarmsymptoom uitgesloten werden, presteerden de rome-criteria beter: de kans op een organische aandoening bedroeg bij patiënten die aan de criteria voldeden slechts 0-9%. Bij de patiënten die niet aan die criteria voldeden, varieerde de kans op een organische aandoening van 2-77%.

Het onderscheidend vermogen van de PDS-criteria valt

duis tegen, en dat geldt ook voor de rome-criteria die de laatste jaren gepropageerd worden.

DIAGNOSTISCHE WAARDE VAN AFZONDERLIJKE KLACHTEN EN VERSCHIJNSELEN

De afwezigheid van alarmsymptomen zou de diagnose 'PDS' waarschijnlijker kunnen maken, of zelfs bevestigen, maar alarmsymptomen blijken frequent voor te komen bij PDS-patiënten zonder dat er sprake is van een onderliggende organische darmaandoening. Uit 2 onderzoeken in onze review waarin naar de waarde van afzonderlijke klachten en verschijnselen werd gekeken, komen percentages naar voren van 27-93%; bij dat laatste percentage heeft dus bijna iedereen minimaal 1 alarmsymptoom. De alarmsymptomen zijn: diarree > 2 weken, met ernstig ziekzijn of rectaal bloedverlies (verdenking op inflammatoire darmziekte), voor de eerste maal klachten bij een oudere patiënt, bloedverlies bij defecatie, onbedoeld gewichtsverlies (> 3 kg in 1 maand), linkszijdige weerstand bij palpatie of rectaal toucher, het vóórkomen van een colorectaal carcinoom bij eerstegraadsfamilieleden (verdenking op een colorectale maligniteit).¹

Symptomen als bloed bij de ontlasting, nachtelijke klachten en gewichtsverlies hebben niet alleen een lage sensitiviteit, maar ook een lage specificiteit. Dat betekent dat ze niet goed in staat zijn om patiënten met PDS van patiënten met een organische aandoening te onderscheiden.

Ook niet-alarmsymptomen blijken weinig diagnostische waarde te hebben; de specificiteit varieert van 42-88%. Alleen het symptoom 'een lage defecatiefrequentie' (minder dan 3 maal per week) lijkt bruikbaar voor het stellen van de diagnose 'PDS'. Dat symptoom had als enige een hoge specificiteit en is dus geschikt om patiënten met een PDS te detecteren; als ze dat symptoom hebben, is de kans groot dat er PDS aanwezig is, dat wil zeggen dat de patiënt voldoet aan PDS-criteria. De sensitiviteit ligt echter laag: rond de 20%. Het symptoom identificeert niet alle patiënten met een PDS.

HET BELANG VAN KENNIS OVER DE PRIORKANS

Geen enkele set PDS-criteria blijkt geschikt te zijn om patiënten met een PDS betrouwbaar te onderscheiden van patiënten met een organische darmaandoening. Betekent dat nu dat we alle patiënten met niet-acute buikklachten toch maar moeten onderwerpen aan aanvullend, invasief onderzoek zoals een coloscopie?

Bij de beslissing om al dan niet aanvullend onderzoek te laten doen speelt de priorkans een grote rol.⁴ Cash et al.⁵ zijn nagegaan wat de prevalentie is van inflammatoire darmziekten, colonkanker, lactosemalabsorptie, coeliakie en schildklieraandoeningen bij patiënten die aan PDS-criteria voldeden. Zij concluderen dat de prevalentie

LEERPUNTEN

- Als patiënten met niet-acute buikklachten voldoen aan criteria voor prikkelbare darmsyndroom (PDS) uit de NHG-standaard, en geen enkel alarmsymptoom hebben, dan kan men de diagnose 'PDS' veilig stellen.
- Als er sprake is van meer dan één alarmsymptoom dan is een verwijzing naar de tweedelij geïndiceerd.
- Als het gaat om een enkel alarmsymptoom, dan dient het klinisch oordeel de doorslag te geven, gebaseerd op eigen expertise en kennis van de patiënt.

van deze aandoeningen in de PDS-groep lager is dan in de algemene bevolking, met uitzondering van de prevalentie van coeliakie – die lag juist wat hoger. Daar moeten we bij aantekenen dat in hun review onderzoeken waren opgenomen waarin de diagnose 'PDS' op basis van een set criteria was gesteld, waarschijnlijk nadat er min of meer uitgebreid aanvullend onderzoek had plaatsgevonden. De prevalentiecijfers die zij vermelden kunnen daarom een onderschatting zijn. De prevalentiecijfers uit de onderzoeken die we in onze review hebben bestudeerd, zijn waarschijnlijk weer te hoog omdat het daarbij grotendeels gaat over geselecteerde, naar de tweedelij verwezen, patiënten. Een andere belangrijke overweging is dat er ook sprake kan zijn van 'toevallige' comorbiditeit, omdat PDS zo vaak voorkomt.²⁷

DE BEPERKTE WAARDE VAN ALARMSYMPTOMEN

Uit onze review blijkt dat de voorspellende waarde van alarmsymptomen erg laag is: ze ontbreken nogal eens bij patiënten die een organische aandoening blijken te hebben, en ze zijn vaak aanwezig bij patiënten bij wie er uiteindelijk toch alleen sprake blijkt te zijn van PDS. Als we alle patiënten met buikklachten die ook een alarmsymptoom hebben, verwijzen naar de tweedelij, dan zouden we de meerderheid moeten verwijzen. In Nederland verwijzen huisartsen nu slechts een klein percentage van de patiënten met niet-acute buikklachten en er zijn geen aanwijzingen dat er op grote schaal ernstige aandoeningen worden gemist. Deense onderzoekers vonden dat vertraging bij de patiënt ('patients' delay) een belangrijker factor was dan vertraging bij de arts, in casu de huisarts, in het diagnostisch proces bij patiënten die uiteindelijk darmkanker bleken te hebben.²⁸ In een recente meta-analyse kwamen de onderzoekers tot de conclusie

dat er voor de gehele groep van colorectale carcinomen geen relatie is tussen vertraging, dat wil zeggen een uitgestelde diagnose om welke reden dan ook, en de uiteindelijke overlevingskansen.²⁹

In een ander onderzoek was er bij 84% van de onderzoekspopulatie sprake van alarmsymptomen, terwijl uiteindelijk maar 6% een organische aandoening bleek te hebben,¹⁴ en ook elders blijkt dat de voorspellende waarde van afzonderlijke alarmsymptomen erg matig is.^{30,31} Een combinatie van alarmsymptomen is waarschijnlijk beter in staat om patiënten met een hoge kans op organische aandoeningen op te sporen. Een multivariaat model waarin zowel alarmsymptomen als andere symptomen waren opgenomen in combinatie met 3 of meer Manning-criteria, bleek in een onderzoek het beste in staat om patiënten met PDS te onderscheiden van patiënten met een organische darmaandoening.³² In Engeland heeft men verwijsindicaties voor darmkanker ontwikkeld waarin rectaal bloedverlies alleen in combinatie met een blijvende verandering in defecatiepatroon als alarmsymptoom wordt gedefinieerd.³³

CONCLUSIE: HET KLINISCH OORDEEL BLIJFT VAN BELANG

Totdat er onderzoek gedaan is naar multivariabele diagnostische modellen in een voor de eerstelij representatieve onderzoekspopulatie,^{32,33} kunnen we op basis van onze systematische review de diagnostische onzekerheid alleen maar enigszins reduceren.

Als patiënten met niet-acute buikklachten voldoen aan criteria voor PDS (zoals die in de NHG-standaard vermeld staan (zie uitlegkader) en geen enkel alarmsymptoom hebben, dan kan men de diagnose 'PDS' veilig stellen. Als er sprake is van meer dan één alarmsymptoom dan is een verwijzing naar de tweedelij geïndiceerd.³³ Als het gaat om een enkel alarmsymptoom, dan dient het klinisch oordeel de doorslag te geven, gebaseerd op eigen expertise en kennis van de patiënt.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: ZonMw project 945-06-001.

Aanvaard op 14 februari 2010

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2010;154:A1871

 [Meer op www.ntvg.nl/klinischepraktijk](http://www.ntvg.nl/klinischepraktijk)

LITERATUUR

- 1 Van der Horst HE, Meijer JS, Muris JWM, et al. NHG-Standaard Prikkelbare darm syndroom (irritable bowel syndrome). *Huisarts Wet.* 2001;44:58-65.
- 2 Jellema P, Van der Windt DAWM, Schellevis FG, Van der Horst HE. Systematic review: accuracy of symptom-based criteria for diagnosis of irritable bowel syndrome in primary care. *Aliment Pharmacol Ther.* 2009;30:695-706.
- 3 Malagelada JR. A symptom-based approach to making a positive diagnosis of irritable bowel syndrome with constipation. *Int J Clin Pract.* 2006;60:57-63.
- 4 Brandt LJ, Bjorkman D, Fennerty MB, et al. Systematic review on the management of irritable bowel syndrome in North America. *Am J Gastroenterol.* 2002;97(Suppl):S7-S26.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 Fitzpatrick R. Telling patients there is nothing wrong. *BMJ.* 1996;313:311-2.
- 8 Whiting P, Rutjes AW, Dinnes J, Reitsma J, Bossuyt PM, Kleijnen J. Development and validation of methods for assessing the quality of diagnostic accuracy studies. *Health Technol Assess.* 2004;8(25):iii,1-234.
- 9 Bellentani S, Baldoni P, Petrella S, et al. 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.
- 10 Mouzas IA, Fragkiadakis N, Moschandreas J, et al. Validation and results of a questionnaire for functional bowel disease in out-patients. *BMC Public Health.* 2002;2:8.
- 11 Poynard T, Couturier D, Frexinos J, et al. French experience of Manning's criteria in the irritable bowel syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1992;4:747-52.
- 12 Starmans R, Muris JW, Fijten GH, Schouten HJ, Pop P, Knottnerus JA. The diagnostic value of scoring models for organic and non-organic gastrointestinal disease, including the irritable-bowel syndrome. *Med Decis Making.* 1994;14:208-16.
- 13 Wasson JH, Sox HC Jr, Sox CH. The diagnosis of abdominal pain in ambulatory male patients. *Med Decis Making.* 1981;1:215-24.
- 14 Whitehead WE, Palsson OS, Feld AD, Levy RL, VON Korff M, Turner MJ et al. Utility of red flag symptom exclusions in the diagnosis of irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;24:137-46.
- 15 Banerjee R, Choung OW, Gupta R, et al. Rome I criteria are more sensitive than Rome II for diagnosis of irritable bowel syndrome in Indian patients. *Indian J Gastroenterol.* 2005;24:164-6.
- 16 Mohamed AS, Khan BA. A more positive diagnosis of irritable bowel syndrome in Saudi patients. *Ann Saudi Med.* 1999;19:459-61.
- 17 Orient JO. Evaluation of abdominal pain: clinicians' performance compared with three protocols. *South Med J.* 1986;79:793-9.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 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.
- 21 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.
- 22 Chalubinski K, Brunner H. [Positive diagnosis of irritable colon: a scored chart or standardized anamnesis?]. *Wien Klin Wochenschr.* 1987;99:819-24.
- 23 Frigerio G, Beretta A, Orsenigo G, Tadeo G, Imperiali G, Minoli G. Irritable bowel syndrome. Still far from a positive diagnosis. *Dig Dis Sci.* 1992;37:164-7.
- 24 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.
- 25 Vanner SJ, Depew WT, Paterson WG, et al. Predictive value of the Rome criteria for diagnosing the irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol.* 1999;94:2912-7.
- 26 Hammer J, Talley NJ. Value of different diagnostic criteria for the irritable bowel syndrome among men and women. *J Clin Gastroenterol.* 2008;42:160-166.
- 27 Longstreth GF. Definition and classification of irritable bowel syndrome: current consensus and controversies. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005;34:173-87.
- 28 Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment of colorectal cancer--a population-based Danish study. *Cancer Detect Prev.* 2008;32:45-51.
- 29 Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer.* 2008;44:510-21.
- 30 Hamilton W, Sharp D. Diagnosis of colorectal cancer in primary care: the evidence base for guidelines. *Fam Pract.* 2004;21:99-106.
- 31 Vakil N, Moayyedi P, Fennerty MB, Talley NJ. Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2006;131:390-401.
- 32 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.
- 33 Thompson MR, Heath I, Ellis BG, Swarbrick ET, Wood LF, Atkin WS. Identifying and managing patients at low risk of bowel cancer in general practice. *BMJ.* 2003;327:263-5.