



Vorbeugende Maßnahmen bei chronischer, unkomplizierter Divertikulose/ Divertikelkrankheit

Preventive Measures in Chronic, Uncomplicated Diverticular Disease

Nik Koneczny¹, Andreas Sönnichsen²

Frage

Eine 64-jährige adipöse Patientin klagt über rezidivierende linksabdominale Schmerzschübe. Die körperliche Untersuchung, Entzündungsdiagnostik und die Abdomensonografie sprechen für eine chronische, unkomplizierte Divertikelkrankheit. Sie fragt, was sie selber tun könne, um den immer wieder auftretenden entzündlichen Schüben und Beschwerden vorzubeugen, oder ob es eine medikamentöse Behandlung gäbe.

Antwort

Eine belastbare Evidenzbasis für vorbeugende Maßnahmen bei Divertikulose liegt nicht vor. Zur Primärprophylaxe der Divertikulitis werden regelmäßige körperliche Aktivität, Anstreben von Normalgewicht und ballaststoffreiche, vegetarische Kost empfohlen. Auch für eine Sekundärprophylaxe der rekurrenden Divertikulitis (Ernährung, Lebensstil, körperliche Aktivität, Ballaststoffe, Medikamente [Mesalazin, Probiotika, Rifaximin]) fehlt belastbare Studienevidenz. Dennoch können diese Interventionen individuell und probatorisch im hausärztlichen Bereich angewandt werden, insbesondere, bevor eine chirurgische Behandlung in Erwägung gezogen wird.

Question

A 64 year old obese woman complains about recurring left-abdominal pain. Physical examination, ultrasound and laboratory findings allow the diagnosis of a chronic, non-complicated diverticulitis. She asks what she can do to ease the symptoms or whether specific drugs could be recommended.

Answer

There is no clear evidence for a useful intervention. As a primary prophylaxis physical activity, normalization of BMI and vegetarian diet rich of fibers are recommended. In secondary prophylaxis of recurring diverticulitis different interventions (such as lifestyle changes, nutrition, fiber supplementation, physical activity or drugs [mesalazine, probiotics, rifaximin]) can be tried, but reliable evidence from studies is lacking. Nevertheless these interventions can be tried out on an individual base in a primary care setting, especially before surgical interventions are considered.

Hintergrund

Die **Prävalenz** der Divertikulose scheint zuzunehmen. Auch jüngere Menschen sind häufiger betroffen als früher. In den westlichen Industriena-

tionen sind zwischen 28–45 % der Gesamtbevölkerung und über 60 % der über 70-Jährigen betroffen [1]. Die S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis aus dem Jahr 2014 unterscheidet mehrere Typen der Divertikelkrank-

heit mit Entzündung und Symptomen oder ohne diese [1]:

- Divertikulose (Typ 0): asymptomatische Pseudodivertikel im Dickdarm
- Unkomplizierte akute Divertikulitis (Typ 1a und 1b)

¹ Institut für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Universität Witten/Herdecke

² Abteilung für Allgemeinmedizin und Familienmedizin, Zentrum für Public Health, Medizinische Universität Wien

- Komplizierte akute Divertikulitis (Typ 2a, 2b und 2c)
- Divertikelkrankheit (Typ 3a): Divertikulose mit klinischen Symptomen ohne Komplikationen (*symptomatic uncomplicated diverticular disease – SUDD*). Entzündungszeichen (z.B. erhöhtes CRP) können, müssen aber nicht vorhanden sein.
- Rezidivierende Divertikulitis ohne Komplikationen (Typ 3b)
- Rezidivierende Divertikulitis mit Komplikationen (Typ 3c)
- Divertikelblutung (Typ 4)

Anamnese und Befund der oben beschriebenen Patientin sprechen für eine chronische, bisher unkomplizierte Divertikelkrankheit (Typ 3a SUDD oder 3b). Neben den typischen **Symptomen** mit schmerzhaften Schüben im linken Unterbauch („Linksseiten-Appendizitis“, Linderung durch Stuhlgang, Flatulenz) kommt es oft zu einer Ausstrahlung in den Rücken und zu Zeichen einer begrenzten peritonealen Reizung bzw. Peritonitis mit Fieber, Übelkeit, Erbrechen sowie zu einer Veränderung des Stuhlverhaltens von Durchfall bis Verstopfung mit Eiter und Schleim im Stuhl. Im Verlauf können weitere **Komplikationen** auftreten: Offene oder gedeckte Perforation, Stenosen, Fisteln oder intestinale Blutungen. In diesen Fällen ist in der Regel eine chirurgische Intervention indiziert. Zuvor kann ein Behandlungsversuch mit Antibiotika erfolgen. **Diagnostisch** richtungsweisend sind Entzündungsparameter im Labor und der Nachweis des entzündeten Divertikels und/oder Darmabschnitts in der Abdomen-Sonografie bzw. in unklaren Fällen in der Computertomografie. Als **Risikofaktoren** für die Divertikulose bzw. Divertikelkrankheit gelten: ballaststoffarme Ernährung, Übergewicht und Bewegungsmangel. Eine uneindeutige Datenlage besteht hinsichtlich des Konsums von rotem Fleisch, Alkohol und des Tabakrauchens. Der Verzehr von Nüssen, Körnern, Mais oder Popcorn wirkt sich, entgegen früherer Überzeugungen, nicht negativ aus [2].

Primär- und Sekundärprophylaxe der Divertikulose bzw. Divertikulitis

Prospektive bevölkerungsbasierte Studien zeigten u.a. bei Übergewicht bzw.

Adipositas und **geringer körperliche Aktivität** ein erhöhtes Risiko für die Entstehung einer Divertikulose und Divertikulitis [3]. Auch **Rauchen** scheint mit einem erhöhten Risiko für Divertikulose assoziiert zu sein [4]. **Vegetarische und ballaststoffreiche Kost** sowie regelmäßige körperliche Aktivität sind hingegen mit einem reduzierten Divertikulose- und Divertikulitis-Risiko assoziiert [5]. Die Evidenz für all diese Zusammenhänge ist aber schwach. Wenn schon die epidemiologischen Zusammenhänge wenig gesichert sind, so stellt sich natürlich erst recht die Frage, ob therapeutische Empfehlungen zur Sekundärprophylaxe einer Divertikulitis oder zur Behandlung chronischer Beschwerden bei vorhandener Divertikelkrankheit oder rezidivierenden Divertikulitiden gegeben werden kann. Dieser Frage gingen wir mittels nicht systematischer Literaturrecherche in der Cochrane-Datenbank sowie in Medline/Pubmed nach.

Cochrane-Reviews

Die Cochrane-Recherche mit dem Suchterminus (*diverticulitis or diverticulosis or diverticular disease*) ergab zwei relevante, aktuelle Reviews und ein Protokoll.

Antibiotics for uncomplicated diverticulitis [6]

Nur drei einschlägige RCTs wurden identifiziert, die allerdings drei unterschiedliche Fragestellungen bearbeiteten. Eine Arbeit verglich zwei unterschiedliche Antibiotika-Schemata (Cefoxitin versus Gentamycin + Clindamycin). Es fand sich kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Erfordernis notfallmäßiger Operationen (RR 0,70, 95%-KI 0,11–4,48). Die Fallzahl (30 versus 21 Fälle) der Studie war aber so gering, dass eine sinnvolle Aussage nicht möglich war.

Die zweite Arbeit untersuchte eine i.v.-Antibiotika-Gabe über 24–48 Std. versus eine einwöchige Gabe. Hinsichtlich der Komplikationsrate fand sich kein signifikanter Unterschied (RR 1,00, 95%-KI 0,07–15,0). Auch in dieser Studie wurden aber in jeder Gruppe nur 22 Patienten untersucht.

Nur die dritte Studie verglich Antibiotika versus keine Antibiotika. Auch hier

zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, weder hinsichtlich Komplikationen oder der Notwendigkeit einer Operation noch hinsichtlich der Rezidivrate. Die Komplikationsrate war allerdings in der Gruppe ohne Antibiotika doppelt so hoch wie mit Antibiotika (RR 2,03, 95%-KI 0,51–8,05), und es stellt sich die Frage, ob die Fallzahl von 300 Patienten pro Gruppe nicht ausgereicht hat, um das Signifikanzniveau zu erreichen. Das absolute Risiko lag bei 1 % in der Antibiotika-Gruppe und bei 2 % in der Gruppe ohne Antibiotika. Bei allen Patienten war zuvor mittels CT eine (drohende) Komplikation ausgeschlossen worden.

Mesalazine (5-ASA) for the prevention of recurrent diverticulitis

In diesen Review wurden sieben randomisiert kontrollierte Studien mit insgesamt 1805 Teilnehmern inkludiert. Die Studienqualität wird aufgrund von unklarem oder hohem Bias-Risiko als insgesamt niedrig eingestuft. In der Metaanalyse fand sich kein signifikanter Effekt für Mesalazin in der Prophylaxe von Divertikulitis-Schüben (Relatives Risiko 0,69, 95%-KI 0,43–1,09). Der scheinbar positive Effekt (obgleich nicht signifikant) wird lediglich durch zwei nicht placebokontrollierte Studien vorgetäuscht. Eine Metaanalyse nur der vier placebokontrollierten Studien ergab ein RR von 1,08, 95%-KI 0,87–1,35. Die Cochrane-Autoren schließen aus ihren Ergebnissen, dass der Nutzen von 5-ASA zur Rezidivprophylaxe bei Divertikulitis unklar bleibt bzw. derzeit keine belastbare Studienevidenz hierfür vorliegt.

Prophylactic antibiotics for preventing recurrent symptomatic episodes of acute diverticulitis [7]

In diesem bisher nur als Protokoll vorliegenden Cochrane-Review soll untersucht werden, ob es belastbare Studienevidenz gibt, die eine prophylaktische Antibiotikagabe zur Verhinderung von Divertikulitis-Schüben oder Rezidiven rechtfertigt. In dem Protokoll wird bereits darauf hingewiesen, dass derzeit keine belastbare Evidenz für die Akutbehandlung der Divertikulitis mit Antibiotika vorliegt, obwohl die Antibiotikatherapie seit vielen Jahren als Standard der Behandlung gilt.

Pubmed-Recherche nach RCTs der letzten Jahre

Unter Verwendung des Suchterminus ((diverticulitis OR diverticulosis OR diverticular disease) AND prevention [5 years, clinical trials, human]) identifizierten wir Studien, die in die oben besprochenen Cochrane-Reviews nicht eingeschlossen worden waren.

Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study [8]

In dieser multizentrischen, doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden 210 Patienten mit „SUDD“ (*symptomatic, uncomplicated diverticular disease*, Typ 3a oder 3b) untersucht. Die Patienten erhielten entweder Mesalazin oder *Lactobacillus casei* subsp. DG oder beides oder Placebo für zehn Tage pro Monat, zwölf Monate lang. In der Placebogruppe traten signifikant häufiger SUDD-Episoden auf als in den drei anderen Gruppen (Mesalazin plus *Lactobacillus* 0 % der Patienten, nur Mesalazin 13,7 %, nur *Lactobacillus* 14,5 %, Placebo 46,0 %). Die Autoren folgern, dass sowohl Mesalazin als auch Probiotika (*Lactobacillus casei* subsp. DG) dem Placebo überlegen sind, um Rezidive einer chronischen unkomplizierten Divertikelkrankheit zu verhindern.

Randomised clinical trial: mesalazine versus placebo in the prevention of diverticulitis [9]

In dieser Publikation werden zwei randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte, multizentrische Studien zusammengesfasst. In der ersten Studie

wurden 345 Teilnehmer mit rezidivierender unkomplizierter Divertikulitis über 48 Wochen entweder mit 3 g Mesalazin oder mit Placebo behandelt. In der zweiten Studie wurden 330 Patienten über 96 Wochen entweder mit 1,5 g Mesalazin oder mit 3 g Mesalazin oder mit Placebo therapiert. Als primärer Endpunkt wurde der Anteil der Patienten, bei denen keine erneuten Divertikulitis-Episoden aufgetreten waren, gewertet. In beiden Studien zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Placebo (74,4 % bzw. 58,0 % ohne erneute Divertikulitis) und Mesalazin (67,9 % bzw. 46,0 % unter 1,5 g und 52 % unter 3 g ohne erneute Divertikulitis).

Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease [10]

In dieser Studie wurden nicht-randomisiert zwei Patientengruppen mit SUDD verglichen, die über fünf Jahre entweder an zehn Tagen pro Monat 800 mg Mesalazin oder keine besondere prophylaktische Therapie erhielten. In der Mesalazin-Gruppe erlitten 4 % der Patienten akute Divertikulitiden, in der unbehandelten Gruppe 10,4 %. Der Unterschied war aber wegen der zu geringen Fallzahl nicht signifikant.

One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study [11]

Diese einzige bisher vorliegende randomisiert kontrollierte Studie zum Effekt von Rifaximin bei SUDD wurde wegen unzureichender Rekrutierung vorzeitig abgebrochen. Obwohl die angestrebte Anzahl an Patienten nicht erreicht wurde (es konnten nur 165 Patienten rekrutiert werden), zeigte sich ein leichter

Vorteil für die Behandlung mit 3,5 g Ballaststoffen zweimal tgl. plus Rifaximin zweimal 400 mg tgl. über eine Woche pro Monat (OR 3,2, 95%-KI 1,16–8,82). Die Autoren der Studie fordern aber selbst eine größere randomisiert kontrollierte Studie, um diesen Effekt unter Beweis zu stellen.

Fazit

Mit unterschiedlichen Maßnahmen (ballaststoffreiche Ernährung, Mesalazin, Rifaximin, Probiotika) wird versucht, das Auftreten akuter Divertikulitiden bei Patienten mit Divertikelkrankheit zu verhindern bzw. die Symptomatik bei vorhandener SUDD zu lindern. Die Studienlage hierzu ist insgesamt unbefriedigend. Überzeugende, belastbare Studienevidenz liegt für keine der genannten Maßnahmen vor. Die antibiotische Behandlung akuter Divertikulitisschübe scheint keinen wesentlichen Vorteil zu bringen, wobei unklar bleibt, ob die einzige Studie zu diesem Thema ausreichend gepowert war, um mögliche Vorteile wirklich zu zeigen. Die vorhandenen Studien zu den Effekten von Ballaststoffen, Probiotika, Mesalazin und Rifaximin weisen alle erhebliche Qualitätsmängel und zu niedrige Fallzahlen auf, um belastbare Schlüsse zu ziehen. Bei Patienten mit rezidivierenden Schüben und Beschwerden erscheinen dennoch konservative Therapieversuche mit den aufgeführten Maßnahmen gerechtfertigt, bevor man sich zu einer chirurgischen Vorgehensweise entschließt. Qualitativ hochwertige, randomisiert kontrollierte Studien zum belastbaren Nachweis möglicher Therapieeffekte sind in Anbetracht der epidemiologischen Wichtigkeit der Erkrankung und der für den Patienten schwerwiegenden möglichen Folgen dringlich geboten.

Literatur

1. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechsellkrankheiten. S2k-Leitlinie Divertikelkrankheit/Divertikulitis. 2014. www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-020L_S3_Divertikelkrankheit_Divertikulus_2014-05.pdf (letzter Zugriff am 16.10.2018)
2. Strate LL, Liu YL, Syngal S, Aldoori WH, Giovannucci EL. Nut, corn, and popcorn consumption and the incidence of diverticular disease. *JAMA* 2008; 300: 907–14
3. Aune D, Sen A, Leitzmann MF, Norat T, Tonstad S, Vatten LJ. Body mass index and physical activity and the risk of diverticular disease: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Nutr* 2017; 56: 2423–38
4. Wijarnpreecha K, Boonpheng B, Thongprayoon C, Jaruvongvanich V, Ungprasert P. Smoking and risk of colonic diverticulosis: A meta-analysis. *J Postgrad Med* 2018; 64: 35–9

5. Aldoori W, Ryan-Harshman M. Preventing diverticular disease. Review of recent evidence on high-fibre diets. *Can Fam Physician* 2002; 48: 1632–7
6. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012; 11. www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009092.pub2/abstract (letzter Zugriff am 16.10.2018)
7. Thomas K, Jackson A, Bell R. Prophylactic antibiotics for preventing recurrent symptomatic episodes of acute diverticulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 7. www.cochrane.library.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010635/abstract (letzter Zugriff am 16.10.2018)
8. Tursi A, Brandimarte G, Elisei W, et al. Randomised clinical trial: mesalazine and/or probiotics in maintaining remission of symptomatic uncomplicated diverticular disease – a double-blind, randomised, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 741–51
9. Kruis W, Kardalinos V, Eisenbach T, et al. Randomised clinical trial: mesalazine versus placebo in the prevention of diverticulitis recurrence. *Aliment Pharmacol Ther* 2017; 46: 282–91
10. Gatta L, Di Mario F, Curlo M, et al. Long-term treatment with mesalazine in patients with symptomatic uncomplicated diverticular disease. *Intern Emerg Med* 2012; 7: 133–7
11. Lanas A, Ponce J, Bignamini A, Mearin F. One year intermittent rifaximin plus fibre supplementation vs. fibre supplementation alone to prevent diverticulitis recurrence: a proof-of-concept study. *Dig Liver Dis* 2013; 45: 104–9



DEGAM-Leitlinien frei im Netz

Die Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) stehen frei im Internet zur Verfügung. Die wissenschaftlich fundierten und vor der Veröffentlichung in Praxen erprobten DEGAM-Leitlinien richten sich nicht nur an Hausärztinnen und Hausärzte, sondern auch an Patientinnen und Patienten und Praxismitarbeiter/innen. Neben der Langversion gibt es zu jeder Leitlinie eine Kurzfassung für die Anwendung im Praxisalltag. Mehrere tausend Leitlinien-Sets werden in Praxen und Universitäten in der täglichen Arbeit mit Patienten eingesetzt. Alle Module können auf der DEGAM-Leitlinien-Homepage (www.degam-leitlinien.de) oder auf der Homepage der AWMF (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, <http://leitlinien.net/>) bei Bedarf heruntergeladen und ausgedruckt werden.

Kontakt:

Dr. Philipp Leson
 DEGAM-Bundesgeschäftsstelle
 Friedrichstraße 133
 10117 Berlin
 Tel.: 030 209669800
 Fax: 030 209669899
 E-Mail: presse@degam.de
 Homepage: www.degam.de

PD Dr. med. Anne Barzel
 DEGAM-Geschäftsstelle Leitlinien
 c/o Institut für Allgemeinmedizin
 Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
 Martinistraße 52
 20246 Hamburg
 Tel.: 040 741059769
 Fax: 040 741053681
 E-Mail: leitlinien@degam.de