



Wie soll eine akute unkomplizierte Divertikulitis behandelt werden?

How to Treat an Uncomplicated Diverticulitis

Andreas Sönnichsen

Frage

Eine 67-jährige Patientin kommt mit seit einem Tag bestehenden linksseitigen Unterbauchschmerzen in die Praxis. Aus einer vorangegangenen Vorsorgekoloskopie ist eine Sigmadivertikulose bereits bekannt. Im Untersuchungsbefund findet sich ein Druckschmerz im linken Unterbauch, aber kein Hinweis auf eine floride Peritonitis. Die Temperatur ist mit 37,7° C leicht erhöht. Das CRP ist mit 60 mg/l erhöht. Es besteht eine mäßiggradige Leukozytose.

- Ist weitere Diagnostik erforderlich?
- Muss eine antibiotische Therapie eingeleitet werden?

Antwort

Bei klinisch eindeutiger Anamnese und entsprechendem Befund kann die Diagnose einer akuten Divertikulitis klinisch gestellt werden. Die eingeschränkte Sensitivität bei unklarer Klinik und der Verdacht auf Komplikationen erfordern eine weitere (bildgebende) Diagnostik. Die Übersichtsaufnahme kann nur ein Pneumoperitoneum und einen Darmverschluss zuverlässig detektieren. Die Computertomografie weist vor dem Ultraschall die höchste Sensitivität für den Nachweis der akuten Divertikulitis und assoziierter Komplikationen auf. Beide Untersuchungen verfügen über eine hohe Spezifität.

In den meisten gängigen Leitlinien wird eine antibiotische Therapie der akuten Divertikulitis empfohlen, die in unkomplizierten Fällen oral und ambulant erfolgen kann. In einem 2012 publizierten RCT wird die Notwendigkeit der Antibiotikatherapie infrage gestellt, da sich kein signifikanter Unterschied zwischen Antibiotikatherapie und Behandlung ohne Antibiotika nachweisen ließ. Die Studie war aber möglicherweise nicht ausreichend gewertet und stellt als negative Überlegenheitsstudie keinen Beweis für Gleichwertigkeit dar.

Question

A 67 year old female patient approaches her family physician with left sided lower abdominal pain which started a day ago. Diverticular disease is already known from a recent colonoscopy. Physical examination reveals a tender lower left quadrant without overt signs of peritonitis. Her body temperature is slightly elevated (37.7°C). CRP is elevated (60 mg/l) and her blood count shows moderate leucocytosis.

- Is there a necessity for further diagnostic procedures?
- Is there a recommendation for antibiotic therapy?

Answer

In cases of typical clinical presentation and physical examination the diagnosis of acute diverticulitis can be made on a clinical basis. Limited sensitivity of unclear clinical presentation and suspicion of complications require further imaging diagnostics. Plain x-ray examinations can reliably detect pneumoperitoneum and ileus. Computerized tomography (CT) possesses the highest sensitivity (better than ultrasound) to detect acute diverticulitis and related complications. Both CT and ultrasound (US) have a high specificity.

Most practice guidelines recommend antibiotic therapy of acute diverticulitis which can be administered orally and in the ambulatory setting. In a randomized controlled trial published in 2012 the necessity of antibiotic treatment was challenged, because no significant difference could be shown between antibiotic treatment and control regarding complications. However, this negative superiority trial may possibly have been insufficiently powered and thus does not prove equivalence.

Hintergrund

Die Divertikulose des Kolons ist in der westlichen Bevölkerung eine sehr häufige Erkrankung, die sich im mittleren bis höheren Lebensalter manifestiert. Zwei Drittel aller über 80-Jährigen sind betroffen, Frauen leiden etwas häufiger an der Erkrankung als Männer. Etwa 70 % der Betroffenen entwickeln mindestens einmal Symptome, bei 15–25 % der Patienten kommt es zu einer akuten Divertikulitis und in 5–15 % der Fälle ist rektaler Blutabgang zu beobachten. In 95 % der Fälle ist das Colon sigmoideum betroffen [1]. Die Wahrscheinlichkeit ist also hoch, dass man in der hausärztlichen Versorgung immer wieder mit der Abklärung und Behandlung der Erkrankung konfrontiert wird und es stellt sich die Frage nach der derzeit verfügbaren Evidenz für ein optimales Management. Die nachfolgende Recherche und Evidenzbeurteilung werden auf die akute Divertikulitis fokussiert.

Diagnostisches Vorgehen

Die Divertikulose verläuft in vielen Fällen asymptomatisch oder mit unspezifischen abdominalen Beschwerden und wird entweder als mögliche Erklärung vorhandener Beschwerden oder als Zufallsbefund durch eine endoskopische Untersuchung des Kolons diagnostiziert. Ein Screening auf Divertikulose bei asymptomatischen Personen ist mangels Konsequenzen nicht zu empfehlen.

Die akute Divertikulitis kann in vielen Fällen klinisch diagnostiziert werden. Diagnostische Studien im hausärztlichen Setting liegen nicht vor. In einer diagnostischen Studie wurden 802 konsekutive Patienten einer Notaufnahme mit akuten Bauchschmerzen hinsichtlich der diagnostischen Kenngrößen Sensitivität und Spezifität sowie bezüglich der positiven und negativen Vorhersagewerte untersucht [2]. Sensitivität und Spezifität der klinischen Diagnosestellung einer Divertikulitis werden mit 68 bzw. 98 % angegeben, wobei in die klinische Diagnosestellung Anamnese, körperlicher Untersuchungsbefund und Basislaborwerte (CRP, Leukozyten) einfließen. Als Referenzstandard diente die Entscheidung eines Expertenkomitees unter Berücksichtigung aller Untersuchungsbefunde einschließlich Opera-

tionsbefund und Histologie (falls vorhanden) oder (bei den nicht operierten Patienten) des Koloskopiebefunds sechs Wochen nach Abklingen der Beschwerden. In einer weiteren diagnostischen Studie konnten Boermeester et al. zeigen, dass die Trias aus Bauchschmerzen, begrenzt auf den linken unteren Quadranten, CRP > 50 mg/l und Abwesenheit von Erbrechen einen positiven prädiktiven Wert von 97 % besitzt. Allerdings liegt auch hier der negative prädiktive Wert aufgrund mangelhafter Sensitivität bei nur 47 % [3].

Aufgrund der hohen Spezifität kann die Diagnose demnach bei typischer Klinik mit ausreichender Wahrscheinlichkeit als gesichert angenommen werden und weitere Untersuchungen sind in Abwesenheit von Hinweisen auf Komplikationen nicht erforderlich. Bei nicht eindeutiger Klinik weisen Ultraschall und CT eine höhere Sensitivität bei gleichfalls hoher Spezifität auf. Für Ultraschall wird die Sensitivität mit 91 % [2] bzw. 61 % [4] bei einer Spezifität von 99 % angegeben. Die Computertomografie ist dem Ultraschall überlegen (Sensitivität 95 %, Spezifität 99 %) [4]. Je nach Quelle wird die Computertomografie als Standarduntersuchung [5], mögliche Untersuchung [6] oder aufgrund der Strahlenbelastung nur bei klinischem Verdacht auf Komplikationen empfohlen (z.B. Zeichen einer Peritonitis, Blutung, Abszess, hohes Fieber, Fistelbildung, Obstruktion, Perforation) [7]. Zur Frage, ob eine konsequente computertomografische Abklärung das Outcome verbessert (indem beispielsweise Komplikationen frühzeitiger entdeckt werden), liegen keine Studien vor. Es handelt sich bei den Empfehlungen also um Expertenmeinungen. Wahrscheinlich kann auch eine Übersichtsaufnahme im Stehen eine Perforation (Pneumoperitoneum) oder einen Ileus (Spiegelbildung) bei geringerer Strahlenbelastung und geringeren Kosten mit hinreichender Sicherheit diagnostizieren. Studien zum Vergleich mit der Computertomografie fehlen.

Bei Abwesenheit von Warnsymptomen und fehlenden Hinweisen auf eine mögliche Komplikation erscheint im hausärztlichen Setting ein ambulanter Therapieversuch auf der Basis der klinischen Diagnose gerechtfertigt, um dem Patienten unnötige Untersuchungen und eine stationäre Einweisung zu

ersparen und im Gesundheitssystem nicht unnötig Ressourcen zu vergeuden.

Therapie der unkomplizierten Divertikulitis

Die meisten Leitlinien empfehlen auch für die unkomplizierte ambulant zu behandelnde Divertikulitis eine antibiotische Therapie [5, 6, 8]. Die NICE-Leitlinie und die Leitlinie der World Gastroenterology Organisation (WGO) empfehlen Amoxiclavulan oder eine Kombination aus Ciprofloxacin und Metronidazol für mindestens sieben Tage [5, 6]. Als Evidenzbasis für diese Empfehlung werden publizierte Expertenmeinungen angegeben [9–11]. Die EBM-Guidelines für Klinik und Praxis führen Cephalosporine plus Metronidazol als Alternative an [8]. Das norwegische elektronische Handbuch für Hausärzte gibt ohne nähere Spezifizierung „Breit-spektrumantibiotika“ an, allerdings mit einem Fragezeichen versehen, mit Verweis auf einen kürzlich publizierten Cochrane-Review, der feststellte, dass es keinen belastbaren Nutznachweis für den Einsatz von Antibiotika gibt [12, 13]. NICE verweist zwar nicht in der Empfehlung selbst, aber in der abrufbaren Begründung für die Empfehlung auf eine systematische Übersichtsarbeit von de Korte et al. aus dem Jahr 2011, die letztendlich zu einem ähnlichen Ergebnis kommt wie der Cochrane Review [14].

De Korte fand nur eine retrospektive Kohortenstudie, in der sich kein signifikanter Unterschied zwischen Antibiotikabehandelten und Patienten ohne Antibiotikatherapie nachweisen ließ. Des Weiteren fand sich in randomisierten kontrollierten Studien minderer Qualität auch kein Unterschied zwischen intravenöser und oraler Antibiotikagabe sowie zwischen unterschiedlichen intravenösen Therapieschemata. Eine weitere retrospektive Studie zeigte keinen Unterschied zwischen Antibiotikatherapie mit und ohne Abdeckung anaerober Keime.

Im Jahr 2012 wurde schließlich die erste randomisiert kontrollierte Studie publiziert, die eine Antibiotikatherapie von Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis mit einer antibiotikafreien Behandlung direkt verglich [15]. Allerdings handelte es sich um stationäre Pa-

tienten, bei denen als Einschlusskriterium für die Studie eine komplizierte Divertikulitis durch Computertomografie ausgeschlossen worden war. Die Ergebnisse der Studie sind also nur bedingt auf das hausärztliche Setting übertragbar, in dem gegebenenfalls bewusst auf die computertomografische Abklärung verzichtet wird. In der Studie wurden 623 Patienten randomisiert, 314 erhielten unverblindet unterschiedliche intravenöse Antibiotikakombinationen (Cephalosporin plus Metronidazol oder ein Carbapenem-Antibiotikum oder Piperacillin-Tazobactam). Nach unterschiedlich langer Behandlung wurden die Patienten auf ein orales Cephalosporin oder auf Ciprofloxacin plus Metronidazol umgesetzt. Insgesamt wurden mindestens sieben Tage lang Antibiotika verabreicht. Die Patienten der Kontrollgruppe erhielten eine antibiotikafreie intravenöse Infusionsbehandlung.

Als primärer Endpunkt der Studie wurden Divertikulitis-assoziierte Komplikationen definiert. In der Antibiotikagruppe traten drei Komplikationen (Perforationen) auf, in der Kontrollgruppe sechs (drei Abszesse, drei Perforationen). Der Unterschied war nicht signifikant ($p = 0,302$). Bei zehn Patienten der Kontrollgruppe wurde während der Beobachtungszeit wegen zunehmenden Fiebers oder Bauchschmerzen eine Antibiotikabehandlung begonnen.

Obwohl der Unterschied zwischen Antibiotikagruppe und Kontrollgruppe nicht signifikant war, mahnen ein Kommentar im gleichen Heft des Journals [16] und auch der Cochrane-Review, der diese neue Studie im Gegensatz zum Review von de Korte beinhaltet, zur Vorsicht. Zum einen müsste man analog zu den Einschlusskriterien der Studie fordern, dass bei allen Patienten, die nicht antibiotisch behandelt werden, mittels CT eine Komplikation ausgeschlossen wird. Zum zweiten stellt sich die Frage, ob die Studie ausreichend gepowert war, um den Unterschied zwischen Antibiotikabehandlung und Therapie ohne An-

tibiotika (immerhin mit einem relativen Risiko von 2,03!) zu detektieren. Würde man den gleichen Unterschied bei 2300 Patienten detektieren, so wäre das Ergebnis signifikant und würde – bei einer number needed to treat von etwa 100 – in Anbetracht des Schweregrads der Komplikationen möglicherweise einen relevanten Nutzen der Antibiotikatherapie nahelegen. Zum Dritten war die Studie als Überlegenheitsstudie konzipiert, mit einer Fallzahlberechnung, die erst einen absoluten Unterschied von 4 % in der Komplikationsrate als Beweis für die Überlegenheit der Antibiotikatherapie annahm. Das würde aber einer NNT von 25 entsprechen. Der Nichtnachweis von Überlegenheit kann in diesem Fall also

kaum als Gleichwertigkeit beider Therapieoptionen gewertet werden.

Die Cochrane-Autoren kommen denn auch in ihrer Schlussfolgerung zu der Empfehlung, dass „diese neue Evidenz in weiteren randomisiert kontrollierten Studien bestätigt werden muss, bevor eine für den Patienten sichere Verankerung in den Leitlinien erfolgen kann.“

Die Norweger preschen hier also forscher voran, während NICE und EbM-Guidelines zurückhaltender agieren und noch keinen Handlungsbedarf sehen, die gängigen Leitlinien umzuschreiben. Es ist schwer zu sagen, wer recht hat. Das müssen erst zukünftige Studien entscheiden.

Literatur

1. Young-Fadok TM, Roberts PL, Spencer MP, Wolff BG. Colonic diverticular disease. *Curr Probl Surg* 2000; 37: 457–514
2. Toorenvliet BR, Bakker RE, Breslau PJ, Merkus JW, Hamming JF. Colonic diverticulitis: a prospective analysis of diagnostic accuracy and clinical decision-making. *Colorectal Dis* 2010; 12: 179–86
3. Boermeester MA, Stoker J. [Accurate predictors for acute diverticulitis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2011; 155: A2848
4. van Randen A, Laméris W, van Es HW, et al. A comparison of the accuracy of ultrasound and computed tomography in common diagnoses causing acute abdominal pain. *Eur Radiol* 2011; 21: 1535–45
5. Murphy T, Hunt RH, Fried M, Krabs-huis JH. Diverticular Disease. World Gastroenterology Organisation Practice Guidelines, 2007
6. NICE Diverticular Disease. National Institute of Health and Care Excellence, 2013. <http://cks.nice.org.uk/diverticular-disease#!diagnosis> (letzter Zugriff am 20.01.2014)
7. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004; 363: 631–9
8. Kunnamo I, Rabaday S, Sönnichsen A. EbM-Guidelines für Klinik und Praxis. www.ebm-guidelines.at. Wien: Verlagshaus der Ärzte, 2014
9. Salzman H, Lillie D. Diverticular disease: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2005; 72: 1229–34
10. Janes SE, Meagher A, Frizelle FA. Management of diverticulitis. *BMJ* 2006; 332: 271–5
11. Jacobs DO. Clinical practice. Diverticulitis. *N Engl J Med* 2007; 357: 2057–66
12. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012; 11: CD009092
13. Norsk elektronisk Legehandbok 2014, Artikel „Divertikulitt“, <http://legehandboka.no/sok?query=divertikulitt> (letzter Zugriff am 20.1.2014)
14. de Korte N, Unlu C, Boermeester MA, Cuesta MA, Vrouenreets BC, Stockmann HB. Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2011; 98: 761–7
15. Chabok A, Pählman L, Hjern E, Haapaniemi S, Smedh K; AVOD Study Group. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012; 99: 532–9
16. Eglinton TW. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis (*Br J Surg* 2012; 99: 532–9). *Br J Surg* 2012; 99: 540