

Statusartikel

Ugeskr Læger 2021;183:V01210081

Ukompliceret akut divertikulitis kan behandles uden antibiotika

Marie-Louise Dichman & Daniel Mønsted Shabanzadeh

Gastroenheden, Kirurgisk Sektion, Københavns Universitetshospital – Hvidovre Hospital

Ugeskr Læger 2021;183:V01210081

Akut divertikulitis er en følgetilstand til den hyppigt forekommende tilstand divertikulose. Prævalensen af divertikulose stiger med alderen og er 35% for personer < 50 år, 40% for aldersgruppen 51-60 år og 58% for personer > 60 år [1]. De fleste lever med tilstanden uden symptomer, men hos 4% udvikles der akut divertikulitis [2]. Ukompliceret akut divertikulitis er karakteriseret ved forekomsten af lokaliseret inflammation med eller uden små intramurale abscesser i colonvæggen, typisk sigmoideum [3]. I kompliceret divertikulitis indgår derimod perikoliske abscesser, peritonitis, obstruktion og fistulering. Progression fra ukompliceret til kompliceret divertikulitis forekommer hos 12% af patienterne. Recidiv af akut divertikulitis sker i 22% af tilfældene, men er oftest ukompliceret [4]. Tidligere har det været opfattelsen, at divertikulitis var en progredierende sygdom, men nyere studier har vist, at komplikationer oftere forekommer ved første tilfælde end ved recidiv [5].

HOVEDBUDSKABER

- Klassisk behandles akut ukompliceret divertikulitis med antibiotika (AB).
- I tre randomiserede studier har man fundet det sikkert og uden øget risiko for komplikationer at behandle akut ukompliceret divertikulitis uden AB.
- Akut ukompliceret divertikulitis bør ikke behandles rutinemæssigt med AB.

Akut divertikulitis er traditionelt blevet behandlet med antibiotika (AB), da tilstanden klassisk er anset for at være af infektiøs genese, men det er efterhånden ved at være en udbredt klinisk praksis på kirurgiske afdelinger, at ukompliceret divertikulitis behandles uden AB. Vi ønsker at skabe fokus på den nyeste forskning på området og henvender os til både primær- og sekundærsektoren. I denne artikel gives en oversigt over den eksisterende evidens inden for behandling af ukompliceret divertikulitis samt en gennemgang af diagnosens ætiologi, patofysiologi, epidemiologiske risikofaktorer og diagnosticering.

ÆTIOLOGI OG PATOFYSIOLOGI

Diverticulæ er herniering af colons mucosa gennem lamina muscularis [3]. Sygdommens ætiologi er ikke fuldkommen forstået, og der indgår formentlig komplekse interaktioner mellem genetiske faktorer, livsstil og mikrobiomet [6]. Akut divertikulitis formodes at være forårsaget af fækal obstruktion af ét enkelt divertikel – dette er den herskende teori, selvom den aldrig er blevet bevist. Obstruktionen medfører skader på mucosa, hvilket fører til inflammation, overvækst af colons bakterieflora, lokaliseret iskæmi og i sidste ende perforation [7].

Akut divertikulitis menes at være associeret til kronisk inflammation pga. de mange epidemiologiske associationer til risikofaktorer, der skyldes eller involverer kronisk inflammation. Heriblandt kan nævnes fedme [8], fysisk inaktivitet [9], vestlig kost med højt indtag af rødt kød, forarbejdede kulhydrater og fedt [10] samt rygning [11]. Alle disse risikofaktorer øger niveauet af inflammatoriske risikomarkører [12]. Et ugentligt forbrug af aspirin og nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID) er ligeledes associeret til akut divertikulitis [13]. NSAID påvirker tarmens mucosa og forringer barrierefunktionen, så bakterierne har lettere adgang til lamina propria, hvor den inflammatoriske proces aktiveres [6]. På baggrund af disse observationer er det for nylig foreslået, at patofysiologien bag akut divertikulitis nærmere er inflammatorisk end infektiøs [14].



CT-billede af ukompliceret divertikulitis i colon sigmoideum med lokal inflammation og stranding omkring et divertikel (pil).

KLINISK PRÆSENTATION

Den typiske kliniske præsentation af akut divertikulitis er akutte mavesmerter i nedre venstre kvadrant. Objektivt er abdomen direkte øm, sommetider med lokal peritoneal reaktion og ledsaget af feber og forhøjede infektionstal [15].

CT er den primære diagnostiske modalitet for akut divertikulitis [16]. Den radiologiske sværhedsgrad er typisk graderet efter modificerede Hinchey-kriterier, hvor grad I kategoriseres som ukompliceret divertikulitis og defineres ved en lokal inflammation af et colonssegment med vægfortykkelse og yderligere inddeles i IA ved fravær af abscesser og IB ved perikoliske abscesser i det inflammære colonssegment. Der findes yderligere tre Hinchey-graderinger, der beskriver kompliceret divertikulitis med pelviske eller fjerntliggende intraabdominale abscesser (II), tegn til perforation med generaliseret purulent peritonitis (III) og i værste tilfælde fækal peritonitis (IV) [17].

BEHANDLING

Rutinemæssigt er akut ukompliceret divertikulitis blevet behandlet med AB, uagtet at evidensen har været sparsom og af lav kvalitet [18]. De seneste år er tendensen ændret, og studier har vist, at behandling uden AB af akut ukompliceret divertikulitis virker sikker og uden øget risiko for komplikationer.

AB har flere ulemper: udgift til behandlingen, risiko for allergiske reaktioner og *Clostridium difficile*-superinfektion, der i værste tilfælde kan medføre toksisk megacolon og død [19]. AB-resistens er forsat et stigende problem og en global trussel med uoverskuelige fremtidige konsekvenser. F.eks. kan nævnes manglen på effektive behandlinger mod simple bakterieinfektioner samt konsekvenser for kirurgiske interventioner og kemoterapi [20]. Der er derfor et stort incitament til at reducere brugen af AB ved akut ukompliceret divertikulitis i Danmark.

Der er for nuværende publiceret tre randomiserede kliniske forsøg (RCT), hvor man i alle har randomiseret patienter med akut ukompliceret divertikulitis til konservativ (ikke-AB) eller AB-behandling. For to af studierne har man udgivet data om langtidsopfølgning. I de følgende afsnit bliver studierne gennemgået, og i **Tabel 1** opsummeres resultaterne.

TABEL 1 De tre gennemgåede randomiserede kliniske forsøgs outcomes gengivet fra originalartiklerne.

	Studie 1		Studie 2		Studie 3
	Chabok et al [21]	Isacson et al [24]	Daniels et al [22]	van Dijk et al [25]	Jaung et al [23]
Komplikationsandel, n/N (%):					
Ikke-AB	6/309 (1,9)		3/262 (1,1)		0/94 (0)
AB	3/314 (1,0)		6/266 (2,3)		1/84 (1,2)
p-værdi	0,3		0,39		-
Akutte operationer, n/N (%):					
Ikke-AB	1/309 (0,3)		2/262 (0,8)		0/94 (0)
AB	3/314 (1,0)		3/266 (1,1)		1/84 (1,2)
p-værdi	0,32		0,55		-
Indlæggelsestid:					
Ikke-AB	2,9 dage		2 dage		40 t.
AB	2,9 dage		3 dage		45,8 t.
p-værdi	0,71		0,006		0,2
<i>Opfølgning</i>					
Recidivandel, n/N (%):					
Ikke-AB		86/275 (31,2)		35/227 (15,4)	
AB		88/281(31,2)		36/241 (15,0)	
p-værdi		0,99		0,89	
Komplikationsandel, n/N (%):					
Ikke-AB		12/275 (4,4)		11/227 (4,8)	
AB		14/281 (5,0)		8/241 (3,3)	
p-værdi		0,74		0,4	
Akutte operationer, n/N (%):					
Ikke-AB		8/275 (2,9)		3/227 (1,3)	
AB		6/281 (2,1)		2/241 (0,8)	
p-værdi		0,56		-	
Elektive operationer, n/N (%):					
Ikke-AB		9/275 (3,3)		17/227 (7,5)	
AB		14/281 (5,0)		10/241 (4,2)	
p-værdi		0,31		-	

AB = antibiotika.

EKSPERIMENTELLE STUDIER

Det første RCT af *Chabok et al* [21], hvor man sammenligner ikke-AB- og AB-behandling, er et multicenterstudie fra 2012. Der blev inkluderet patienter fra ti hospitaler i Sverige og ét i Island i perioden 2003-2010, i alt 669 patienter med CT-verificeret venstresidig, akut, ukompliceret divertikulitis, temperatur over 38 °C og leukocytose. Det primære outcome var komplikationsandel (tarmperforation med fri luft, abscesser eller fistulering) og andelen af akutte operationer pga. ukompliceret divertikulitis under indlæggelsen. Man fandt ingen signifikant forskel i hverken komplikationsandel eller antal akutte operationer. Ti patienter, der var allokeret til ikke-AB-gruppen, endte med at få AB alligevel pga. tiltagende mavesmerter, feber eller stigende niveau af C-reaktivt protein. *Isacson et al* [24] har publiceret et tiårsopfølgingsstudie. Her blev kun de svenske patienter inkluderet, og lost to follow-up var ligeligt fordelt mellem grupperne (ikke-AB-gruppen 11% vs. AB-gruppen 10,5%). Studiets oprindelige resultater blev bekræftet, og der blev forsat ikke fundet signifikant forskel mellem ikke-AB- og AB-behandling på recidivandel, komplikationsandel samt akutte og elektive operationer ved ukompliceret divertikulitis. Det blev konkluderet, at behandling af akut ukompliceret divertikulitis uden AB er sikker ved langtidsopfølgning. Begge studier har lav risiko for selektions-, frafalds- og rapporteringsbias, men nedgraderes til moderat kvalitet pga. manglende blinding ved vurdering af outcome.

Daniels et al [22] har publiceret et multicenter-RCT, hvor de inkluderede 528 patienter med CT-verificeret venstresidigt divertikulitis fra 22 hospitaler i Holland i perioden 2010-2012. Til forskel fra *Chabok et al* inkluderedes kun patienter med førstegangstilfælde af akut ukompliceret divertikulitis. Primært outcome var tid til helbredelse, hvor der blev fundet en signifikant forskel med kortere indlæggelsestid ved ikke-AB-behandling, da AB-gruppens behandling initieredes med minimum 48 timers intravenøst givet AB. Derudover rapporterede man i studiet om flere sekundære outcomes uden signifikant forskel herunder komplikationsandel og akutte operationer pga. akut divertikulitis. *van Dijk et al* har ligeledes publiceret et opfølgingsstudie [25], der dog kun er baseret på en toårsopfølgingsperiode. Her fandt man forsat ingen forskel mellem ikke-AB- og AB-behandling vurderet på recidiv- og komplikationsandel samt akutte og elektive operationer. Disse studier er ligeledes af moderat kvalitet pga. manglende blinding.

For nylig publicerede *Jaung et al* et tredje RCT [23], som er endnu et multicenterstudie, der dog er noget mindre og inkluderer 180 patienter med CT-verificeret venstresidigt ukompliceret divertikulitis i New Zealand og Australien. Til forskel fra *Chabok et al* [21] ekskluderede *Jaung et al* [23] patienter, der havde mere end ét symptom på systematisk inflammatorisk respons, herunder feber over 38 °C, puls over 90 slag/min, respirationsfrekvens over 20 åndedrag/min og leukocytose over 12 mio./l. Man fandt ingen forskel i komplikationsandel eller akutte operationer pga. divertikulitis. Ændringer i inflammatoriske biomarkører og patientrapporterede smertescorer blev opgjort, og her fandtes heller ingen forskel mellem grupperne. Studiet er modsat de øvrige beskrevne RCT af høj kvalitet, da det var tripelblindet (patienter, sundhedspersonale og dem, der vurderede outcome var alle blindede).

METAANALYSER

Der er også publiceret metaanalyser, hvor både RCT'er og observationelle studier er inkluderet, resultaterne er opsummeret i **Tabel 2**. *Mege et al* [26] inkluderede syv studier (2.321 patienter), og metaanalysen viste, at der ikke var forskel på recidivandel eller antal akutte og elektive operationer, når patienter med CT-verificeret akut ukompliceret divertikulitis blev behandlet med eller uden AB. I en anden metaanalyse af *Desai et al* [27] inkluderede man næsten samme studier som *Mege et al* [26]. *Desai et al* fandt ligeledes ingen signifikant forskel på outcomes ved ikke-AB- og AB-behandling af akut ukompliceret divertikulitis for hverken recidivandel, komplikationsandel eller antal colonresektioner.

TABEL 2 Gennemgåede metaanalyseres outcomes gengivet fra originalartiklerne.

	Studie 1: Mege et al [26]	Studie 2: Desai et al [27]	Studie 3: Van Dijk et al [28]
Inkluderede studier, n	7	7	2
<i>Komplikationsandel, total</i>			
Ikke-AB, n/N (%)	-	26/1.310 (2,0)	22/545 (4,0)
AB, n/N (%)	-	24/863 (2,8)	12/564 (2,1)
OR (95% CI)	-	1,99 (0,66-6,01)	-
p-værdi	-	-	0,08
<i>Recidivandel</i>			
Ikke-AB, n/N (%)	152/1.358 (11,3)	150/1.310 (11,5)	47/545 (8,6)
AB, n/N (%)	109/865 (12,6)	109/863 (12,6)	54/564 (9,6)
OR (95% CI)	0,86 (0,65-1,14)	1,27 (0,90-1,79)	-
p-værdi	-	-	0,61
<i>Akutte operationer</i>			
Ikke-AB, n/N (%)	9/1310 (0,7)	-	8/545 (1,5)
AB, n/N (%)	12/843 (1,4)	-	4/564 (0,7)
OR (95% CI)	0,47 (0,20-1,14)	-	-
<i>Elektive operationer</i>			
Ikke-AB, n/N (%)	14/571 (24,5)	13/857 (7,5)	19/545 (3,5)
AB, n/N (%)	5/580 (1,0)	25/516 (4,2)	10/564 (1,8)
OR (95% CI)	2,89 (1,03-8,09)	3,37 (0,65-17,34)	-

AB = antibiotika; CI = konfidensinterval; OR = oddsratio.

I metaanalyserne og de tre RCT'er kommer man til samme konklusion, dog har metaanalyserne den metodiske inferioritet, at der er inkluderet både observationelle studier og RCT'er. Da RCT er den overlegne undersøgelse til vurdering af behandlingseffekter, er en metaanalyse, hvor man kun inkluderer RCT'er at foretrække. *van Dijk et al* [28] har lavet metaanalyse på to af de tre RCT'er: *Daniels et al* [22], hvor man har inkluderet patienter med både ukompliceret divertikulitis Hinchey-gradering IA og ukompliceret divertikulitis Hinchey-gradering IB, og *Chabok et al* [21], hvor man kun har inkluderet patienter med Hinchey-gradering IA. I et forsøg på at harmonisere patientgrupperne og outcomes er 42 patienter med ukompliceret divertikulitis Hinchey-klasse IB ekskluderet fra *Daniels et al* [22]. Resultaterne fra opfølgingsstudierne blev ikke medtaget, og der blev kun inkluderet étårsopfølgning. I metaanalysen (1.109 patienter) fandt man ingen statistisk signifikant forskel ved étårsopfølgning på recidivandel, komplikationsandel eller sigmoideumresektioner efter ukompliceret divertikulitis, og man konkluderede, at behandling af akut ukompliceret divertikulitis uden AB er sikker. I 2012 publicerede *Shabanzadeh et al* [29] et systematisk review om AB-behandling ved ukompliceret divertikulitis, de fandt på det tidspunkt kun ét RCT (*Chabok et al* [21]) og konkluderede ligeledes, at der ikke var signifikant forskel på ikke-AB- og AB-behandling af akut ukompliceret divertikulitis.

De nuværende RCT'er og metaanalyser tegner et billede af, at behandling af ukompliceret divertikulitis uden AB er sikker. RCT-studierne er ikke styrkeberegnet til analyse af sekundære outcomes, som primært vurderes i dette

review, og der kan derfor være risiko for type 2-fejl. Der mangler fortsat flere RCT'er, optimalt med blindet outcomevurdering, for at afklare, om AB har en effekt i behandlingen af akut ukompliceret divertikulitis. Dog er den gennemgåede evidens nok til, at man i de danske guidelines, der er udarbejdet i samarbejde med Dansk Kirurgisk Selskab, angiver, at der ikke er evidens for AB-behandling ved ukompliceret divertikulitis, men at AB-behandling kan retfærdiggøres ved sepsis, eksisterende immunsuppression, andre signifikante komorbiditeter eller graviditet [30]. Ligeledes er man i flere kirurgiske selskaber og nationale retningslinjer enige om at anbefale en selektiv tilgang til AB-behandling af ukompliceret divertikulitis.

KONKLUSION

På baggrund af denne artikel kan det konkluderes, at der ikke er en behandlingsmæssig fordel ved at behandle akut ukompliceret divertikulitis med AB, hvad angår indlæggelsesvarighed, komplikationer, akutte eller elektive operationer. Da eksisterende studier har få outcome events, efterspørges der fortsat flere RCT'er, optimalt med blindet outcomevurdering.

Korrespondance Marie-Louise Dichman. E-mail: mldichman@gmail.com

Antaget 11. maj 2021

Publiceret på ugeskriftet.dk 12. juli 2021

Interessekonflikter ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på ugeskriftet.dk

Referencer findes i artiklen publiceret på ugeskriftet.dk

Artikelreference Ugeskr Læger 2021;183:V01210081

SUMMARY

Acute diverticulitis can be treated without antibiotics

Marie-Louise Dichman & Daniel Mønsted Shabanzadeh

Ugeskr Læger 2021;183:V01210081

Diverticulitis is a complication to the common condition diverticulosis. Uncomplicated diverticulitis has traditionally been treated with antibiotics. Risk factors for diverticulitis, however, may suggest, that the condition is inflammatory rather than infectious. The evidence on antibiotic treatment for uncomplicated acute diverticulitis suggests, that antibiotics have no effect on complications, emergency surgery, recurrence, elective colonic resections and long-term complications. The evidence is based on three randomised clinical trials on the need for antibiotics, which is summarised in this review.

REFERENCER

1. Peery AF, Keku TO, Martin CF et al. Distribution and characteristics of colonic diverticula in a united states screening population. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:980-5.
2. Shahedi K, Fuller G, Bolus R et al. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1609-13.
3. Stollman N, Raskin JB. Diverticular disease of the colon. *Lancet* 2004;363:631-9.
4. Bharucha AE, Parthasarathy G, Ditah I et al. Temporal trends in the incidence and natural history of diverticulitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol* 2015;110:1589-96.
5. Humes DJ, West J. Role of acute diverticulitis in the development of complicated colonic diverticular disease and 1-year

- mortality after diagnosis in the UK: population-based cohort study. *Gut* 2012;61:95-100.
6. Humes DJ, Spiller RC. Review article: the pathogenesis and management of acute colonic diverticulitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:359-70.
 7. Jacobs DO. Clinical practice – diverticulitis. *New Engl J Med* 2007;357:2057-66.
 8. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH et al. Obesity increases the risks of diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2009;136:115-22.
 9. Strate LL, Liu YL, Aldoori WH, Giovannucci EL. Physical activity decreases diverticular complications. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1221-30.
 10. Strate LL, Keeley BR, Cao Y et al. Western dietary pattern increases, and prudent dietary pattern decreases, risk of incident diverticulitis in a prospective cohort study. *Gastroenterology* 2017;152:1023-30.
 11. Aune D, Sen A, Leitzmann MF et al. Tobacco smoking and the risk of diverticular disease – a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Colorectal Dis* 2017;19:621-33.
 12. Strate LL, Morris AM. Epidemiology, pathophysiology, and treatment of diverticulitis. *Gastroenterology* 2019;156:1282-98.
 13. Strate LL, Liu YL, Huang ES et al. Use of aspirin or nonsteroidal anti-inflammatory drugs increases risk for diverticulitis and diverticular bleeding. *Gastroenterology* 2011;140:1427-33.
 14. Rezapour M, Stollman N. Antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis: to give or not to give? *Inflamm Intest Dis* 2018;3:75-9.
 15. Roberts P, Abel M, Rosen L et al. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38:125-32.
 16. Francis NK, Sylla P, Abou-Khalil M et al. EAES and SAGES 2018 consensus conference on acute diverticulitis management: evidence-based recommendations for clinical practice. *Surgical Endoscopy*. 2019;33:2726-41.
 17. Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP et al. The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. *Am J Gastroenterol* 2005;100:910-7.
 18. de Korte N, Unlu C, Boermeester MA et al. Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2011;98:761-7.
 19. Goldstein EJ. Beyond the target pathogen: ecological effects of the hospital formulary. *Curr Opin Infect Dis* 2011;24:S21-S31.
 20. World Health Organisation, WHO. Antimicrobial resistance. Fact sheet N° 194 <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance> (x jan 2021).
 21. Chabok A, Pahlman L, Hjern F et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2012;99:532-9.
 22. Daniels L, Ünlü Ç, de Korte N et al. Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg* 2017;104:528;61.
 23. Jaung R, Nisbet S, Gosselink MP et al. Antibiotics do not reduce length of hospital stay for uncomplicated diverticulitis in a pragmatic double-blind randomized trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2021;19:503-10.
 24. Isacson D, Smedh K, Nikberg M, Chabok A. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg* 2019;106:1542-8.
 25. van Dijk ST, Daniels L, Unlu C et al. Long-term effects of omitting antibiotics in uncomplicated acute diverticulitis. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1045-52.
 26. Mege D, Yeo H. Meta-analyses of current strategies to treat uncomplicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:371-8.
 27. Desai M, Fathallah J, Nutalapati V, Saligram S. Antibiotics versus no antibiotics for acute uncomplicated diverticulitis: a systematic review and meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2019;62:1005-12.
 28. van Dijk ST, Chabok A, Dijkgraaf MG et al. Observational versus antibiotic treatment for uncomplicated diverticulitis: an individual-patient data meta-analysis. *Br J Surg* 2020;107:1062-9.
 29. Shabanzadeh DM, Wille-Jørgensen P. Antibiotics for uncomplicated diverticulitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;11:CD009092.
 30. Andersen JC, Bundgaard L, Elbrønd H et al. Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J* 2012;59(5):C4453.