

# Nicht zu früh «prophylaktisch» resezierieren

Pathogenese der Divertikulitis offenbar komplexer als gedacht

**Lange schien sich die Fachwelt darin einig, dass sich eine Divertikulitis als Konsequenz einer ballaststoffarmen Ernährung entwickelt. Diese Hypothese gerät nun durch jüngste Studiendaten vermehrt ins Wanken. Den aktuellen Kenntnisstand zu Entstehung und Risikofaktoren, zu Erscheinungsformen sowie Behandlungsmöglichkeiten dieses zunehmend gesehenen gastroenterologischen Erkrankungsbildes haben US-amerikanische Wissenschaftler in einem Übersichtsartikel zusammengefasst.**

## Curr Opin Gastroenterol

Eine Divertikulitis ist kein seltener Befund bei einer Koloskopie und zählt zu den häufigsten gastrointestinalen Ursachen für eine Spitaleinweisung. Die Inzidenz der Erkrankung scheint in den USA wie auch in Europa weiter anzusteigen, was auch die Gesundheitssysteme zunehmend belasten wird.

### Pathogenese

Die Entstehung einer Divertikulitis ist ein multifaktorieller Prozess, der allerdings noch nicht abschliessend verstanden ist. Die bereits vor mehr als 40 Jahren aufgestellte Hypothese, derzufolge eine ballaststoffarme Diät das Risiko für eine Divertikulitis erhöht, ist zwar nach wie vor allgemein akzeptiert, wurde in jüngster Zeit jedoch auch angezweifelt. So gab es vereinzelt Studien, in denen entgegen den Erwartungen

eine Zunahme des Erkrankungsrisikos unter einer ballaststoffreichen Ernährung auftrat. Ebenso in Frage gestellt wurde zuletzt auch der vermutete Zusammenhang zwischen Obstipation und der Entwicklung einer Divertikulitis, nachdem in Studien beobachtet wurde, dass bei Divertikulitispatienten eher eine erhöhte und keine verminderte Darmtätigkeit vorlag.

Auf der anderen Seite häufen sich allerdings Daten, die darauf hindeuten, dass nicht nur umweltbedingte, sondern auch genetische und vererbare Faktoren für die Krankheitsentstehung eine entscheidende Rolle spielen. So ermittelte eine dänische Studie bei Geschwistern von sowohl ambulanten als auch stationären Divertikulitispatienten im Vergleich mit der allgemeinen Bevölkerung ein relatives Risiko (RR) von 2,92, ebenfalls die Krankheit zu entwickeln. Bei eineiigen Zwillingen betrug die Odds Ratio (OR) 14,5 gegenüber 5,5 bei dizygoten Zwillingen.

### NSAID/ASS und Divertikularisrisiko

Divertikuläre Blutungen sind die häufigste Form von Darmblutungen und werden ursächlich mit Adipositas, Bluthochdruck, Einnahme von Antikoagulanzen, Diabetes mellitus und ischämischen Herzerkrankungen in Verbindung gebracht. Für eine Assoziation des Gebrauchs von nichtsteroidalen Entzündungshemmern (NSAID) und Acetylsalicylsäure (ASS) mit der Entstehung divertikulärer Blutungen, die bereits seit mehr als zwanzig Jahren vermutet wird, sprechen auch die Ergebnisse aktueller Studien, darunter eine Metaanalyse (RR: 2,48; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 1,86–3,31). Eine andere Metaanalyse, die das Auftreten divertikulärer Perforationen und Blutungen mit der Einnahme diverser Medikamente in Beziehung stellte, wies ebenfalls erhöhte OR-Werte für Perforationen und Abzessbildung unter NSAID (2,49), Steroiden (9,08) und Opioiden (2,52) nach; auch die OR für divertikuläre Blutungen waren unter NSAID (2,69), ASS (3,24) und Kalziumkanalblockern (2,5) erhöht. In einer japanischen Single-Center-Studie konnten neben NSAID und ASS auch andere Thrombozytenaggregationshemmer, Alkoholkonsum und Tabakrauchen als unabhängige Risikofaktoren für divertikuläre Blutungen nachgewiesen werden. Ausserdem war das Risiko unter einer dualen gegenüber einer Monotherapie nochmals erhöht.

### Symptomatische unkomplizierte Divertikulitis

Historisch wurde bei der divertikulären Erkrankung zwischen entweder einer asymptomatischen oder aber einer klinisch offensichtlichen Divertikulitis unterschieden. Neuere

## MERKSÄTZE

- ❖ Die Inzidenz divertikulärer Erkrankungen nimmt offenbar zu.
- ❖ Die Rolle von Nahrungsfasern in der Pathogenese der Divertikulitis ist komplex und nicht abschliessend verstanden.
- ❖ Studiendaten zum möglichen positiven Effekt einer Behandlung einer Divertikulitis mit Mesalazin sind bis anhin inkonsistent.
- ❖ NSAID und Acetylsalicylsäure sind wahrscheinlich mit einem erhöhten Divertikularisrisiko assoziiert.
- ❖ Eine elektive «prophylaktische» chirurgische Resektion bei rezidivierender Divertikulitis wird zunehmend hinausgeschoben.

Daten deuten allerdings darauf hin, dass bei Patienten mit symptomatischer Divertikulitis auch eine gering ausgeprägte chronische Entzündung vorliegen kann, die keine schweren und akuten Symptome, sondern eher schmerzlose Beschwerden nach sich zieht – eine Form, die als SUDD (symptomatic uncomplicated diverticular disease) bezeichnet wurde. Die Prävalenz der SUDD bleibt jedoch bislang unklar, vermutlich aufgrund ihrer klinischen Ähnlichkeiten mit dem Reizdarmsyndrom und möglicherweise auch wegen einer ähnlichen Pathophysiologie.

### Therapie

Bei der Suche nach neuen Optionen zur Behandlung der Divertikulitis rückt die chronische geringgradige Entzündung als therapeutisches Target zunehmend in den Fokus. Die diesbezügliche Forschung konzentriert sich dabei insbesondere auf den Einsatz von Mesalazin, sowohl zur Behandlung der symptomatischen Divertikulitis als auch zur Rezidivprävention.

Die bis anhin vorliegenden Daten zu Mesalazin sind allerdings nicht überzeugend. In einer randomisierten, plazebo-kontrollierten, doppelblinden Parallelgruppenstudie aus Deutschland beispielsweise liess sich hinsichtlich abdomineller Beschwerden kein statistisch signifikanter Nutzen des Einsatzes von Mesalazin bei SUDD-Patienten nachweisen. Die tägliche Dosis von 3 g Mesalazin wurde allerdings gut vertragen und ist möglicherweise in der Lage, bisweilen mit SUDD einhergehende Schmerzen zu lindern.

Eine kleinere plazebokontrollierte Pilotstudie zum potenziellen präventiven Effekt von Mesalazin bei Patienten mit stattgehabter Episode einer unkomplizierten Divertikulitis konnte im Hinblick auf die Rezidivraten nach 12 und 24 Monaten keine statistische Signifikanz erreichen, wobei sich nach Evaluation der physischen Verfassung und der Lebensqualität durchaus leichte Vorteile unter Mesalazin ergeben hatten. Weitere Studien zur Wirksamkeit von Mesalazin zur Divertikulitistherapie oder zur Rezidivprävention waren entweder ähnlich enttäuschend oder aber mit Design-bedingten Schwächen oder Limitationen behaftet.

Auch in der bis dato umfangreichsten und von ihrer Konzeption her besten Untersuchung auf der Basis zweier grosser Phase-II-Studien (PREVENT1, n = 590; PREVENT2, n = 592) zur Wirksamkeit und Sicherheit von Mesalazin zur Prävention von Divertikularrezidiven war unter dem Verum (1,2, 2,4 oder 4,8 g 1-mal täglich) nach 104 Wochen Langzeitbeobachtung gegenüber Plazebo weder eine Reduktion der Rate noch der Zeit bis zum Auftreten von Rezidiven eingetreten.

Möglicherweise spielen auch Veränderungen der intestinalen Mikroflora und dadurch verursachte chronische Entzündungen oder Infektionen in der Pathogenese der SUDD eine Rolle. Unter dieser Prämisse wurde der Einsatz von Rifaxamin mit zunächst vielversprechenden Ergebnissen untersucht. Zuletzt zeigten sich aber auch mit diesem Wirkstoff hinsichtlich der Rezidivprophylaxe inkonsistente Ergebnisse.

### Antibiotika bei Divertikulitis

Obwohl nur wenige Studiendaten für einen Nutzen sprechen, werden Antibiotika bei akuter Divertikulitis standardmässig eingesetzt. In einer randomisierten Multizenterstudie aus

Schweden liessen sich unter einer Antibiotikabehandlung gegenüber Plazebo nach einem einjährigen Follow-up weder eine kürzere Spitalverweildauer noch ein Rückgang von einer Spitaleinweisung erfordernden Rezidiven nachweisen. Zwar traten im Antibiotika-Arm der Studie zahlenmässig weniger Komplikationen wie Perforationen oder Abszessbildung auf, diese Ergebnisse waren jedoch statistisch nicht signifikant.

### Chirurgische Behandlung

In früheren Zeiten wurde dazu geraten, bereits nach Auftreten einer zweiten Attacke einer diagnostisch gesicherten Divertikulitis eine prophylaktische Darmresektion ins Auge zu fassen. Die aktuellen Leitlinien der American Society for Colon and Rectal Surgery (ASCRS) empfehlen inzwischen, eine elektive sigmoide Kolektomie nach überstandener akuter Divertikulitis nur noch von Fall zu Fall zu erwägen. Aus den verfügbaren entsprechenden Studiendaten, die nicht selten ein Persistieren von chronischen Symptomen nach Darmresektion belegen, lässt sich derzeit allenfalls eine zurückhaltende Herangehensweise hinsichtlich einer prophylaktischen chirurgischen Behandlung ableiten.

### Koloskopie nach akuter Divertikulitis

Auch die Durchführung einer Darmspiegelung wurde in der Vergangenheit durch die Guidelines bei Vorliegen einer diagnostizierten akuten Divertikulitis zum Ausschluss potenzieller Neoplasien in jedem Fall empfohlen. Die jüngste vorliegende Evidenz aus Studien spricht allerdings dafür, lediglich bei komplizierter Divertikulitis eine Koloskopie nach wie vor offensiv zu befürworten; Patienten mit unkomplizierter Divertikulitis dagegen profitieren demnach kaum von solchen Untersuchungen.

### Fazit

Die Pathogenese der Divertikulitis ist nach neuesten Erkenntnissen multifaktoriell und komplexer als bis anhin angenommen. Die Rolle von Nahrungsfasern und der Darmmotilität wird derzeit neu bewertet; die Autoren der hier referierten Arbeit sprechen sich allerdings trotzdem zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gegen eine ballaststoffreiche Ernährung aus, die generell von gesundheitlichem Nutzen sein dürfte.

Obwohl der Einsatz von Mesalazin zunächst vielversprechende Resultate lieferte, konnten neuere und grössere Studien dagegen keinen Nutzen belegen. Mit zunehmendem Verständnis der Erkrankung könnte es in Zukunft gelingen, neue Behandlungsoptionen und Medikamente zur Therapie der symptomatischen unkomplizierten Divertikulitis zu etablieren. Bis dahin werden sich im Management der Erkrankung wahrscheinlich ein eher vorsichtiger Einsatz von chirurgischen Interventionen und auch ein besonnenerer Umgang mit Antibiotika durchsetzen. ❖

### Ralf Behrens

Mosadeghi S et al.: Diverticular disease: evolving concepts in classification, presentation, and management. *Curr Opin Gastroenterol* 2015; 31:(1): 50–55.

Interessenkonflikte: keine deklariert