

Ingen nytta av antibiotika vid akut okomplicerad divertikulit

Randomiserad behandlingsstudie ifrågasätter gammal dogm

ABBAS CHABOK, med dr, överläkare abbas.chabok@ltv.se
KENNETH SMEDH, docent, över-

läkare; båda kolorektalsektionen, kirurgkliniken, Västmanlands sjukhus, Västerås

Kolondivertikulos är ett vanligt och godartat tillstånd i västvärlden med stigande prevalens som förekommer hos en tredjedel av befolkningen över 45 år och hos upp till två tredjedelar av dem över 85 år [1]. En divertikel är en säckformad herniering av slemhinnan genom tarmväggen i kolon.

Även om majoriteten av patienterna med divertikulos är väsentligen symtomfria utvecklar 10–25 procent någon form av komplikation under livet [2]. Den vanligaste är divertikulit, dvs inflammation i ett divertikelbärande kolonsegment, som kännetecknas av lågt sittande buksmärta, feber och ömhet i bukens nedre del. 10–15 procent av patienterna med divertikulit får komplikationer i form av perforation, abscess, fistel till olika organ eller tarmobstruktion [3, 4]. Den stora majoriteten av fallen utgörs således av okomplicerad divertikulit, samtidigt som incidensen av akut divertikulit ökar och medelåldern för insjuknande sjunker [5–7].

Antibiotika har blivit standardbehandling

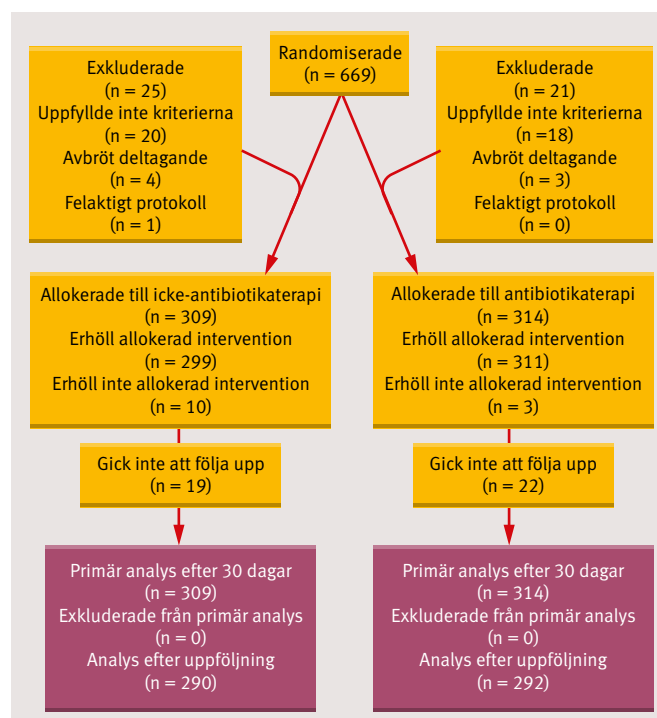
Med en åldrande befolkning i västvärlden kommer divertikelsjukdomen att bli ett allt större och viktigare kliniskt och ekonomiskt problem. Diagnosen akut okomplicerad divertikulit ställs oftast kliniskt med en träffsäkerhet på endast 43–64 procent [8–10]. Därför har diagnostik med DT, ultraljud eller på senare tid magnetkamera använts vid detta tillstånd med relativt likartad diagnostisk säkerhet [11]. Behandlingen har bestått av antibiotikaterapi och tarmvila. Denna behandling har tillämpats ända sedan antibiotika introducerades, då den gängse uppfattningen har varit att tillståndet orsakas av en bakteriell infektion.

Trots avsaknad av vetenskapligt belegg beträffande nyttan av antibiotika har antibiotikabehandling blivit standard vid akut okomplicerad divertikulit [12]. På senare tid har några författare förslagit att divertikulit skulle kunna vara någon form av inflammatorisk tarmsjukdom, vilket skulle ifrågasätta logiken bakom rekommendationen att behandla med antibiotika [13, 14].

Bakgrunden till studien

Det är ett etablerat faktum att onödig antibiotikaanvändning är en viktig orsak till utveckling av antibiotikaresistenta bakterier, vilket hotar antibiotikas fortsatta effektivitet [15]. Sedan lång tid tillbaka hade vi noterat att patienter som lades in med diagnosen divertikulit ofta blev feberfria och förbättrade snabbt trots att antibiotikabehandlingen knappast hade hunnit verka. Här fanns nu motiv för att vetenskapligt pröva om antibiotikabehandling påverkar utfallet vid akut okomplicerad divertikulit, särskilt eftersom ingen randomiserad studie har utförts.

Detta var bakgrunden till AVOD-studien (Antibiotikabehandling vid okomplicerad divertikulit) med syftet att undersöka om antibiotikabehandling påskyndar tillfrisknande, förebygger komplikationer och förhindrar återinsjuknande vid



Figur 1. Flödesschema över deltagarna i AVOD-studien.

akut okomplicerad divertikulit. Studien godkändes av etikprövningsnämnden i Uppsala.

METOD

Studien bedrevs mellan oktober 2003 och januari 2010 som en multicenterstudie, där tio sjukhus i Sverige och ett på Island deltog (Tabell I) [16]. Patienter med misstänkt akut divertikulit med feber, buksmärta och förhöjda infektionsparametrar undersöktes med DT av buk och bäcken för att verifiera diagnosen och utesluta komplikationer. Om tillståndet bedömdes som okomplicerad divertikulit randomiserades patienterna till behandling med eller utan antibiotika (Figur 1). Inklusionskriterier och exklusionskriterier framgår av Fakta 1.

Data om patienternas tillstånd vid inläggningen och dagligen under vårdtiden insamlades. Beslut om utskrivning base-

SAMMANFATTAT

Riktlinjer från de stora organisationerna för gastroenterologi världen över rekommenderar bredspektrumantibiotika vid akut okomplicerad divertikulit. **Dessa rekommendationer** är dock enbart baserade på tradition, och det finns inte någon kontrollerad studie som utvärderat detta.

AVOD-studien är den första randomiserade studien som utvärderat antibiotikabehandling vid akut okomplicerad divertikulit. **Studien visar** att antibiotikabehandling inte förhindrar komplikationer, förkortar vårdtiden eller förebygger recidiv och därför inte bör användas vid akut okomplicerad divertikulit.

TABELL I. Antal patienter (procent) per sjukhus.

Sjukhus	Ej antibiotika	Antibiotika	Procent av totalt
Västerås	98 (31,7)	98 (31,2)	31,4
Danderyd	50 (16,2)	52 (16,6)	16,4
Norrköping	37 (12,0)	37 (11,8)	11,9
Uppsala	33 (10,7)	29 (9,2)	10,0
Reykjavik	22 (7,1)	21 (6,7)	6,9
Sunderby	17 (5,5)	24 (7,6)	6,6
Linköping	17 (5,5)	16 (5,1)	5,3
Hudiksvall	15 (4,9)	15 (4,8)	4,8
Mora	10 (3,2)	9 (2,9)	3,0
Gävle	5 (1,6)	7 (2,2)	1,9
Örebro	5 (1,6)	6 (1,9)	1,8
Totalt	309 (100)	314 (100)	100

FAKTA 1**Inklusionskriterier**

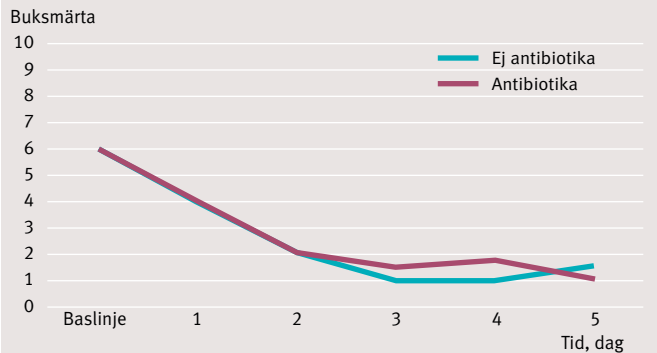
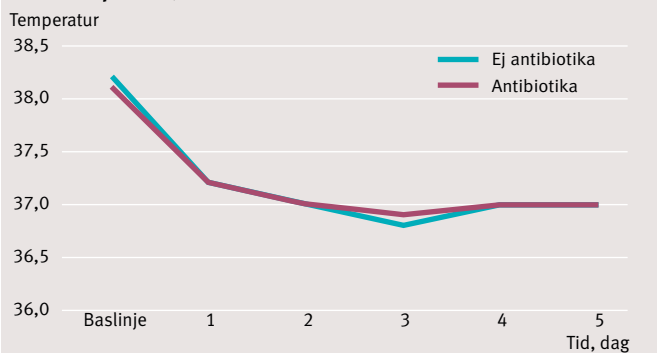
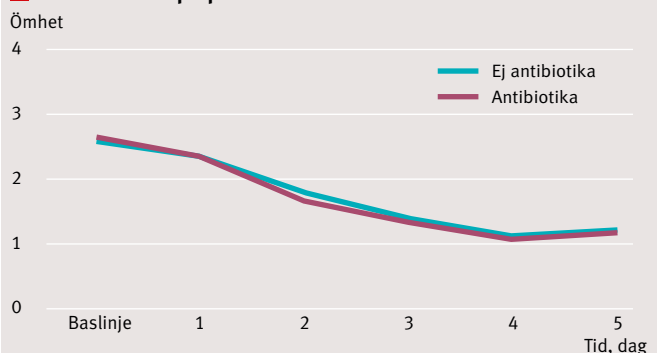
- Vuxna >18 års ålder
- Akut lågt sittande buksmärtä och palpationsömheter
- Feber ≥ 38 °C mätt vid ankomst eller under 12 timmar före ankomst
- Förhöjd nivå av vita blodkroppar och CRP, eller åtminstone av vita blodkroppar vid kort anamnes
- Tecken till divertikulit på DT-buk

Exklusionskriterier

- DT-tecken på komplikationer till divertikulit med abscess, fistel eller fri gas i buken eller bäckenet
- DT-tecken på annan sjukdom
- Nedsatt immunförsvar
- Graviditet
- Pågående antibiotikabehandling
- Generell peritonit, sepsis och abscess, dvs komplikationer till divertikulisjukdomen där invasiva metoder inklusive kirurgi är indicerade

TABELL II. Demografiska data och patientkaraktäristika.

	Ej antibiotika, n = 309	Antibiotika, n = 314	P-värde
Ålder, medel \pm SD	57,1 \pm 13,2	57,4 \pm 12,8	0,853 ^a
Kön, kvinna, antal (procent)	199 (64,4)	204 (65,0)	0,882 ^c
Samsjuklighet ^b (procent)	91 (29,4)	92 (29,5)	0,992 ^c
Tidigare divertikulit, antal (procent)	137 (44,8)	110 (35,6)	0,020 ^c
BMI, kg/m ² , medel \pm SD	28,2 \pm 4,4	27,9 \pm 4,4	0,437 ^a
LPK $\times 10^9$ /l, medel \pm SD	12,3 \pm 3,3	12,6 \pm 3,1	0,276 ^a
CRP, mg/l, medel \pm SD	91 \pm 61,1	100 \pm 61,7	0,070 ^a
Temperatur, °C, medel \pm SD	38,1 \pm 0,6	38,1 \pm 0,6	0,350 ^a
Smärta, VAS, median (Q ¹ -Q ³)	6 (4 ^{Q1} -8 ^{Q3})	6 (5 ^{Q1} -8 ^{Q3})	0,503 ^d
Palpationsömheter ^e , median (Q ¹ -Q ³)	3 (2 ^{Q1} -3 ^{Q3})	3 (2 ^{Q1} -3 ^{Q3})	0,950 ^d

^a Students t-test^b Kardiovaskulär sjukdom, lungsjukdom, njursvikt, diabetes mellitus.^c Pearsons χ^2 -test.^d Mann-Whitneys test^e Palpationsömheter, skala: 0 = ingen, 1 = lindrig lokal, 2 = måttlig lokal, 3 = svår lokal, 4 = lokal peritonit.**A. Buksmärta enligt VAS****B. Temperatur, °C****C. Ömhet vid bukpalpation****Figur 2.** Medelvärden för buksmärtä enligt VAS (0–10), A, kroppstemperatur i grader Celsius, B, och ömhet i buken vid palpation (0–4), C.

rades på klinisk förbättring och objektiva parametrar, som sjunkande infektionsprov och kroppstemperatur. Patienterna genomgick kolonutredning 6–8 veckor efter utskrivningen för att bekräfta diagnosen och utesluta malignitet. Uppföljning gjordes efter tolv månader.

RESULTAT

Vi inkluderade 623 patienter (403 kvinnor) med DT-verifierad akut okomplicerad divertikulit, 309 i icke-antibiotikagrupperna och 314 i antibiotikagrupperna. Medianåldern var 58 (23–88) år och median-BMI var 27,7 (18,4–44,1) (Tabell II).

Vid inklusion (alla hade anamnes på buksmärtä och feber) hade 97 procent lågsittande vänstersidig buksmärtä och 90 procent en temperatur på ≥ 38 °C. Förändrade avföringsvanor med diarré eller förstoppning förekom hos 34 procent, medan 8 procent hade symtom från urinvägar. Det fanns inga statistiska skillnader mellan grupperna beträffande dessa symtom. Avseende ålder, kön, samsjuklighet, BMI, LPK, CRP och temperatur var grupperna välbalanserade, likaså för buksmärtä

TABELL III. Komplikationer, kirurgi, recidiv och vårdtid.

	Ej antibiotika, n = 309	Antibiotika, n = 314	P-värde
Perforationer och abscesser, antal (procent)	6 (1,9)	3 (1,0)	0,302 ^a
Perforationer, antal (procent)	3 (1,0)	3 (1,0)	0,985 ^a
Abscesser, antal (procent)	3 (1,0)	0 (0,0)	0,080 ^a
Sigmoideumresektioner, antal (procent)	7 (2,3)	5 (1,6)	0,541 ^a
Sigmoideumresektion under vårdtiden, antal (procent)	1 (0,3)	3 (1,0)	0,324 ^a
Sigmoideumresektion under uppföljningen, antal (procent)	6 (1,9)	2 (0,6)	0,148 ^a
Vårdtid, dagar, medel ± SD	2,9 ± 1,6	2,9 ± 1,9	0,717 ^b
Recidiv, antal (procent)	47 (16,2)	46 (15,8)	0,881 ^a

^a Pearsons χ^2 -test. ^b Students t-test.

enligt VAS och palpabel bukömhet. Tidigare genomgången divertikulit var dock mer frekvent i icke-antibiotikgruppen ($P = 0,02$) (Tabell II).

Totalt drabbades nio patienter (1,4 procent) av komplikationer: perforation i sex fall och abscess i tre. Fyra patienter genomgick akut operation och åtta opererades akut eller elektivt under uppföljningstiden. Medianvårdtiden var tre dagar i bägge grupperna (variationsvidd 0–25). Det fanns ingen signifikant skillnad avseende komplikationer, operationer eller vårdtid mellan grupperna (Tabell III). Beträffande patienternas smärtupplevelse, feber och palpationsömhet i buken vid inläggning och under vårdtiden sågs ingen skillnad mellan grupperna (Figur 2).

Tio patienter allokerade till icke-antibiotikgruppen fick antibiotikabehandling under vårdtiden på grund av stigande infektionsparametrar, feber eller buksmärta. Inga komplikationer uppträdde hos dessa patienter. Tre patienter i antibiotikagruppen drabbades av allergiska reaktioner och avslutade sin antibiotikabehandling. I en logistisk regressionsmodell justerad för ålder, kön, feber, LPK, CRP, BMI, tidigare genomgången divertikulit, buksmärta, grad av ömhet vid bucpalpation, samsjuklighet och antibiotikabehandling fanns det ingen statistisk relation till förekomst av komplikationer.

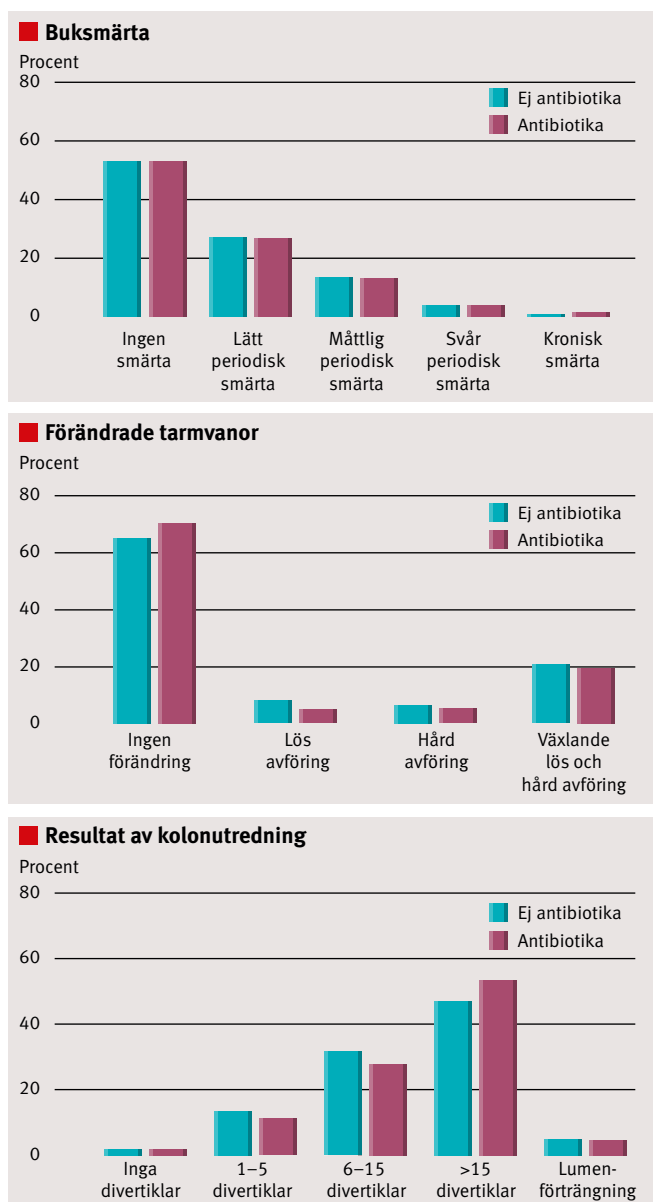
I en subgruppsanalys selekterades patienter med allvarigare symtom och högre inflammatoriska parametrar (CRP >150 mg/l, LPK >15 × 10⁹/l, feber ≥38,5 °C, VAS för smärta >8 och för palpationsömhet ≥3). Bland dem med mest uttalad inflammatorisk aktivitet sågs fortfarande ingen statistisk skillnad mellan grupperna beträffande komplikationer eller recidiv.

582 patienter kunde följas upp efter ett år och av dessa blev 93 (16 procent) återinlagda på grund av recidiv, lika i båda grupperna (Tabell III). I en logistisk regressionsmodell justerad för ålder, kön, feber, LPK, CRP, BMI, tidigare divertikulit, buksmärta, grad av palpationsömhet över buken, samsjuklighet och antibiotikabehandling fanns ett samband mellan tidigare divertikulit och recidiv (oddskvot 2,78; 95 procents konfidensintervall 1,76–4,41; $P = 0,009$). Inga andra variabler hade någon relation till förekomst av recidiv.

Vid ett års uppföljning fanns det inga statistiska skillnader mellan grupperna beträffande buksmärta eller förändrade avföringsvanor (Figur 3). Kolonutredningen visade ingen skillnad mellan grupperna avseende fynd och grad av divertikulos.

DISKUSSION

Efter mer än 50 års massiv användning av antibiotika vid divertikulit är detta den första randomiserade studien som försökt utvärdera antibiotikabehandling vid akut okomplicerad divertikulit. Resultatet visar på låg risk för komplikationer med perforation eller abscesser (1,4 procent) utan någon statistisk skillnad mellan patienter behandlad med eller utan antibiotika. Det fanns dessutom ingen skillnad mellan grupperna beträffande operationer, vårdtid, minskning av feber eller buksmärta under vårdtiden eller beträffande recidiv,



Figur 3. Buksmärta ($P = 0,959$) och förändrade tarmvanor ($P = 0,275$) vid ett års uppföljning samt resultat av kolonutredning ($P = 0,247$).

buksmärta och förändrade avföringsvanor under ett års uppföljningstid.

De stora organisationerna för gastroenterologi världen över (Society for Surgery of the Alimentary Tract, American Society of Colon and Rectal Surgeons, European Association for Endoscopic Surgery, American College of Gastroenterology

KLINIK & VETENSKAP ORIGINALSTUDIE

och Gastroenterology Organisation, National Health Service) rekommenderar 7–10 dagars behandling med bredspektrum-antibiotika vid okomplicerad divertikulit. Dessa rekommendationer är dock enbart baserade på tradition och sk expertutlåtanden. Det finns inte en enda hänvisning till någon kontrollerad studie [12].

Den eskalerande antibiotikaresistensen

Samtidigt har vi ett eskalerande problem världen över med antibiotikaresistenta bakterier bland tarmpatogener [17, 18]. Då antibiotikaanvändning generellt leder till utveckling av resistens kräver en preventiv policy rationell antibiotikaanvändning. Försök till restriktivt antibiotikabruk har lett till en halvering av antibiotikaförskrivningen vid vissa diagnoser [19]. En liknande policy med strikta indikationer kan tillämpas för vissa kirurgiska tillstånd, som okomplicerad divertikulit, kolecystit och appendicit, där operation inte krävs.

Antibiotikabehandling är också associerad med, förutom allergiska reaktioner, biverkningar som antibiotikainducerad buksmärta, illamående och diarré, med eller utan Clostridium difficile-infektion. Man bör alltid kalkylera med risken för dessa biverkningar vid beräkning av nyttan av antibiotika vid olika tillstånd.

Sjukdomen kan skötas polikliniskt

Med tanke på den låga risken för komplikationer och den korta vårdtiden kan man ställa sig frågan om det är nödvändigt att exponera patienterna för sjukhusmiljön. Våra data visar att akut okomplicerad divertikulit är ett harmlöst tillstånd

som skulle kunna skötas polikliniskt för majoriteten av patienterna, under förutsättning att de inte behöver inläggande vård av andra orsaker, t ex intorkning.

För att ta fram underlag för denna policy har vi initierat en prospektiv multicenterstudie (P-VOD) för att utvärdera poliklinisk handläggning utan antibiotika vid okomplicerad divertikulit.

AVOD-studien är unik då den har ifrågasatt en gammal dogm. Frågan är om vi inte ska fortsätta med att kritiskt granska andra tillstånd där det inte finns evidens för antibiotikaterapi. Två av dessa kirurgiska diagnoser är appendicit som inte kräver operation, som i dag behandlas med antibiotika, och kolecystit som också behandlas med antibiotika på många håll.

KONKLUSION

AVOD-studien indikerar att patienter med akut okomplicerad divertikulit har låg risk för utveckling av komplikationer som perforationer eller abscess. Den visar dessutom att antibiotikabehandling inte förhindrar komplikationer, behov av kirurgi eller recidiv och inte förkortar vårdtiden. Antibiotikaterapi bör därför reserveras huvudsakligen för patienter med komplicerad divertikulit.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

■ *Artikeln är svensk version av referens 16.*

REFERENSER

1. Roberts P, Abel M, Rosen L, et al. Practice parameters for sigmoid diverticulitis. The Standards Task Force American Society of Colon and Rectal Surgeons. *Dis Colon Rectum*. 1995;38(2):125-32.
2. Parks TG, Connell AM. The outcome in 455 patients admitted for treatment of diverticular disease of the colon. *Br J Surg*. 1970;57(10):775-8.
3. Haglund U, Hellberg R, Johnsen C, et al. Complicated diverticular disease of the sigmoid colon. An analysis of short and long term outcome in 392 patients. *Ann Chir Gynaecol*. 1979;68(2):41-6.
4. Parks TG. Natural history of diverticular disease of the colon. *Clin Gastroenterol*. 1975;4(1):53-69.
5. Etzioni DA, Mack TM, Beart RW, et al. Diverticulitis in the United States: 1998–2005: changing patterns of disease and treatment. *Ann Surg*. 2009;249(2):210-7.
6. Kang JY, Hoare J, Tinto A, et al. Diverticular disease of the colon – on the rise: a study of hospital admissions in England between 1989/1990 and 1999/2000. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(9):1189-95.
7. Papagrigroriadis S, Debrah S, Koreli A, et al. Impact of diverticular disease on hospital costs and activity. *Colorectal Dis*. 2004;6(2):81-4.
8. Hiltunen KM, Kolehmainen H, Vuorinen T, et al. Early water-soluble contrast enema in the diagnosis of acute colonic diverticulitis. *Int J Colorectal Dis*. 1991. 6(4):190-2.
9. Rao PM, Rhea JT, Novelline RA, et al. Helical CT with only colonic contrast material for diagnosing diverticulitis: prospective evaluation of 150 patients. *AJR Am J Roentgenol*. 1998;170(6):1445-9.
10. Werner A, Diehl SJ, Farag-Soliman M, et al. Multi-slice spiral CT in routine diagnosis of suspected acute left-sided colonic diverticulitis: a prospective study of 120 patients. *Eur Radiol*. 2003;13(12):2596-603.
11. Liljegren G, Chabok A, Wickbom M, et al. Acute colonic diverticulitis: a systematic review of diagnostic accuracy. *Colorectal Dis*. 2007; 9(6):480-8.
12. de Korte N, Unlü C, Boemeester C, et al. Use of antibiotics in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2011;98(6):761-7.
13. Floch MH. A hypothesis: is diverticulitis a type of inflammatory bowel disease? *J Clin Gastroenterol*. 2006;40 Suppl 3:S121-5.
14. Tursi A, Brandimarte G, Giorgetti G, et al. The clinical picture of uncomplicated versus complicated diverticulitis of the colon. *Dig Dis Sci*. 2008;53(9):2474-9.
15. European Centre for Disease Prevention and Control. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net). <http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/EARS-Net/publications/page/documents.aspx>
16. Chabok A, Pählman L, Hjern F, et al. Randomized clinical trial of antibiotics in acute uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg*. 2012;99(4):532-9.
17. World Health Organization (WHO). http://www.who.int/tpics/drug_resistance/en/
18. Chabok A, Tärnberg M, Smedh K, et al. Prevalence of fecal carriage of antibiotic-resistant bacteria in patients with acute surgical abdominal infections. *Scand J Gastroenterol*. 2010;45(10):1203-10.
19. Strama. SWEDRES 2005: a report on Swedish antibiotic utilisation and resistance in human medicine.

■ SUMMARY. No benefit with antibiotic treatment for acute uncomplicated diverticulitis

The AVOD study (*Br J Surg*. 2012 Apr; 99(4):532-9) was a multicentre randomized study performed to investigate the need of antibiotic treatment in acute uncomplicated diverticulitis. Six hundred and twenty-three patients were randomized to treatment with (314 patients) or without (309 patients) antibiotics. Complications were found in six patients (1.9%) in the no antibiotic and three (1.0%) in the antibiotic group ($p=0.302$). The median hospital stay was three days in both groups. Recurrent diverticulitis follow-up was similar in both groups (16%, $p=0.895$). We conclude that antibiotic treatment for acute uncomplicated diverticulitis neither accelerated recovery nor prevented complications or recurrence. Based on the results, antibiotics should therefore be reserved mainly for the treatment of complicated diverticulitis.