

**SAMENVATTING
IN HET
NEDERLANDS**

Diverticulose van de dikke darm is een van de meest voorkomende aandoeningen van de tractus digestivus. Diverticulitis is de meest voorkomende complicatie van diverticulose en vormt een belangrijke ziektelast voor het gezondheidssysteem. Er bestaat geen universeel geaccepteerd classificatiesysteem voor diverticulitis en er bestaat nog steeds veel verschil van inzicht over de beste behandeling. Verder is de ontstaanswijze van diverticulitis nog steeds onduidelijk, zeker in relatie tot het microbiom van het colon. Dit proefschrift beantwoordt een aantal onderzoeksvragen betreffende de etiologie, de huidige behandeling en het gebruik van antibiotica bij de behandeling van diverticulitis.

DEEL I: ETIOLOGIE VAN DIVERTICULITIS

Hoe ziet het microbiom van het colon eruit in individuen met diverticulosis in vergelijking tot een controle groep van individuen zonder diverticulosis?

In **hoofdstuk 2** worden de resultaten van de PADIFLORA studie gepresenteerd. Als een eerste stap in het verder begrijpen van het ontstaan van diverticulitis hebben we het microbiom van patiënten met divertikels, maar zonder klachten, vergeleken met een controle groep van patiënten zonder divertikels. Een "high-throughput" polymerase chain reaction (PCR) profiling technique (IS-PRO) werd gedaan op DNA isolaten van mucosale bipten. Het blijkt dat het microbiom van het colon niet anders is in individuen met diverticulosis vergeleken met een controle groep.

Zijn er histologische veranderingen zichtbaar in de darm mucosa van individuen met diverticulosis?

Hoofdstuk 2 beschrijft de evaluatie van de mucosa van de dikke darm van een patiënten groep met en een zonder diverticulosis. Er zijn aanwijzingen dat het ontstaan van diverticulitis wordt voorafgegaan door een stadium van laag-gradige mucosale inflammatie zonder dat individuen hier klachten van ondervinden. Om dit te onderzoeken zijn mucosale bipten genomen van een groep individuen zonder divertikels en een groep met divertikels. Het blijkt dat er geen verschillen zijn in gemiddelde lymfocyten dichtheid tussen deze twee groepen. Dit geldt zowel voor de bodem van de crypten als voor de hele crypt.

Is het microbiom van het colon anders in patiënten met diverticulitis dan in een gezonde populatie?

In **hoofdstuk 3** worden de resultaten van de DIBIOTA studie beschreven. Eenendertig patiënten met Computer Tomografie (CT) bewezen diverticulitis werden geïncludeerd en vergeleken met 25 controle individuen. Een "high-throughput" polymerase chain reaction (PCR) profiling technique (IS-PRO) werd gedaan op DNA isolaten van feces monsters. De resultaten laten zien dat patiënten met diverticulitis meer diversiteit in het microbiom van hun colon hebben dan de controle populatie en dat het phylum Proteobacteriën het verschil voornamelijk definieert. De analyse van intestinale microbiota vormt een nieuwe manier om diverticulitis te diagnosticeren en kan een rol spelen in het verder ontrafelen van de ontstaanswijze van diverticulitis.

Concluderend blijft er nog veel onduidelijkheid over de ontstaanswijze van diverticulitis en de rol van het microbiom van de dikke darm hierin.

DEEL II: HUIDIGE BEHANDELING VAN DIVERTICULITIS

Welke classificatiesystemen bestaan er voor diverticulitis?

Hoofdstuk 4 geeft een overzicht van de huidige classificatiesystemen voor diverticulitis en beschrijft een voorstel voor een nieuw classificatiesysteem dat meer in lijn is met de huidige inzichten van behandeling en welke alle aspecten van divertikelziekte en zijn mogelijke complicaties behelst.

Wat is de huidige behandeling van diverticulitis in Nederland?

Hoofdstuk 5 beschrijft de resultaten van een enquête betreffende de diagnostiek en behandeling van diverticulitis die naar alle Nederlandse chirurgen en maag-darm-leverartsen is gestuurd. Er werd een groot verschil in behandeling gezien in diagnose en behandeling zowel tussen chirurgen als tussen chirurgen en maag-darm-leverartsen voor alle stadia van diverticulitis. Verder bleek dat de behandeling aanzienlijk verschilde van internationale richtlijnen. Achttien procent van de maag-darm-lever arts en 39% van de chirurgen vonden een CT scan een vereiste in de diagnostiek van diverticulitis. Een CT scan wordt echter aanbevolen in alle internationale richtlijnen. De meerderheid van zowel maag-darm-leverartsen als chirurgen behandelt diverticulitis zonder antibiotica, hoewel alle internationale richtlijnen dit wel aanbevelen. De meerderheid van maag-darm leverartsen en chirurgen behandelt patiënten poliklinisch en doet een coloscopie in de follow-up. Voor Hinchey 3 diverticulitis wordt 78% van de chirurgen een resectie en primaire anastomose overwogen. Laparoscopische lavage wordt door 30% van de gastro-intestinale chirurgen en 2% van de niet gastro-intestinale chirurgen als een alternatief gezien. Bij een Hinchey 4 diverticulitis zou 46% van de gastro-intestinaal chirurgen en 72% van de niet gastro-intestinaal chirurgen een Hartmann procedure uitvoeren.

Wat is de beste manier om diverticulitis te diagnosticeren?

Hoofdstuk 6 beschrijft met behulp van een klinische casus de huidige literatuur met betrekking tot de beste manier om diverticulitis aan te tonen.

Een strategie waarbij eerst een echo wordt gemaakt en alleen een CT scan bij een niet conclusieve echo is een veilige strategie die leidt tot de minste stralenbelasting. De rol van Magnetic Resonance Imaging (MRI) bij het diagnosticeren van diverticulitis is nog onduidelijk.

Welke risicofactoren voorspellen het niet slagen van een conservatieve behandeling van diverticulitis?

In hoofdstuk 7 wordt een cohort patiënten beschreven welke conservatief zijn behandeld in verband met een diverticulitis van het sigmoid. Het blijkt dat NSAID gebruik, ASA score en abces vorming onafhankelijke risicofactoren zijn voor het falen van een conservatief

beleid. Als het conservatieve beleid bij deze groep faalt, is de mortaliteit 30%. In patiënten met deze risicofactoren lijkt een meer agressievere benadering bij het dreigen te falen van het conservatieve beleid te rechtvaardigen.

DEEL III: BEHANDELING VAN DIVERTICULITIS MET ANTIBIOTICA

Wat is de waarde van antibiotica bij de behandeling van diverticulitis?

Hoofdstuk 8 is een systematische review naar de waarde van antibiotica bij de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis. Het blijkt dat er zeer weinig bewijs is voor de noodzaak tot het toedienen van antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis.

Hoofdstuk 9 beschrijft een cohort patiënten met ongecompliceerde diverticulitis waarvan een deel met en een deel zonder antibiotica is behandeld. Totaal werden 191 patiënten met en 81 zonder antibiotica behandeld. De groepen waren vergelijkbaar wat betreft leeftijd, geslacht, comorbiditeit, NSAID gebruik, steroïd gebruik en aspirine gebruik. Alle patiënten hadden met beeldvorming bewezen diverticulitis. Er bleek geen verschil te zijn tussen de twee groepen voor wat betreft het falen van de behandeling of het voorkomen van complicaties.

Hoofdstuk 10 is het protocol van de DIABOLO studie, een RCT welke de behandeling van diverticulitis met antibiotica vergelijkt met alleen observatie.

Hoofdstuk 11 beschrijft de uitkomsten van de DIABOLO studie. Het blijkt dat er geen verschil is in tijd tot volledig herstel tussen beide groepen. 570 patiënten zijn uiteindelijk gerandomiseerd. Volledig herstel trad op bij 234 (89.3 %) patiënten in de observatiegroep en bij 248 (93.2%) van de patiënten in de antibiotica groep. Bij een mediane follow-up van 731 dagen waren er geen significante verschillen in primaire en secundaire uitkomstmaten. Het verblijf in het ziekenhuis was duidelijk korter bij de groep die geen antibiotica kreeg.

Concluderend blijkt het achterwege laten van antibiotica bij de behandeling van ongecompliceerde diverticulitis een veilige behandelstrategie. In het licht van de almaar groeiende antibioticaresistentie is dit een zeer belangrijke vinding. Op basis van het huidige beschikbare bewijs zouden internationale richtlijnen moeten worden aangepast.

Welke controversen spelen er bij de behandeling van diverticulitis?

In hoofdstuk 12 worden in een review de huidige behandelstrategieën besproken. Het gebruik van antibiotica bij ongecompliceerde diverticulitis is controversieel en is waarschijnlijk niet noodzakelijk. Bij gecompliceerde diverticulitis is er verschil van inzicht over de beste manier van het behandelen van Hinchey 3 (purulente peritonitis) en 4 (fecale peritonitis) diverticulitis. Resectie en anastomose lijken veilige opties, evenals laparoscopische lavage in sommige gevallen. Een minder agressieve aanpak van alle stadia van ziekte wordt gepropageerd.