

# Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie?

- **Klinische vraag** Zijn antibiotica een effectieve en veilige eerstekeuzebehandeling voor acute appendicitis bij patiënten ouder dan 18 jaar?
- **Achtergrond** Bij acute appendicitis is een urgente appendectomie de standaardbehandeling. Aan deze interventie zijn echter een aantal risico's verbonden: darmobstructie bij 1,3% van de geopereerde patiënten over 30 jaar en 0,24% mortaliteit over 20 dagen (gegevens uit de jaren 1990)<sup>1,2</sup>. Het nut van antibiotica als alternatief voor chirurgie was de laatste jaren onderwerp van onderzoek in verschillende kleinere studies. Een RCT met meer deelnemers vergeleek het effect van antibiotica met chirurgie bij mannen tussen 18 en 50 jaar<sup>3</sup>. De resultaten waren veelbelovend, maar het niveau van bewijskracht (GRADE) was gering. Kunnen we dit mogelijke positieve effect bevestigen voor mannen en vrouwen, ouder dan 18 jaar?

**Analyse**  
P. Chevalier

**Referentie**  
Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.

## Bestudeerde populatie

- inclusie van 369 opeenvolgende patiënten, ouder dan 18 jaar
- die zich aanboden in één van drie Zweedse ziekenhuizen (waarvan twee universitaire) in de regio van Göteborg
- met vermoeden van appendicitis (op basis van anamnese, kliniek, labo-onderzoek, en in sommige gevallen ultrasonografie, CT-scan en gynaecologisch onderzoek).

## Onderzoeksofzet

- prospectieve, gecontroleerde studie
- randomisatie volgens oneven of even geboortedatum in een groep met antibiotica (n=202) intraveneus en een groep met appendectomie (n=167)
- intraveneuze antibioticumbehandeling: cefotaxim 1 gram tweemaal per dag, plus metronidazol 1,5 gram eenmaal per dag gedurende minstens 24 uur; patiënten die klinisch verbeterden kregen verdere behandeling met orale antibiotica (ciprofloxacin 500 mg tweemaal per dag en metronidazol 400 mg driemaal per dag) gedurende tien dagen
- open of laparoscopische appendectomie met een pre-operatieve monodosis antibioticum en met een postoperatieve antibioticumbehandeling in het geval van gangreneuze of geperforeerde appendicitis
- mogelijkheid voor de patiënt om de andere behandeling te kiezen of voor de chirurg om de voorkeur te geven aan een operatie
- geopereerde patiënten van één van de deelnemende ziekenhuizen dienden als referentiegroep voor de vergelijking met de onderzoeks- en controlegroepen van de twee andere ziekenhuizen.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten: effect van de behandeling en majeure complicaties
- effect van de behandeling met een antibioticum: verbetering zonder noodzaak over te gaan tot appendectomie binnen een mediane periode van één jaar

- effect van appendectomie: appendicitis of andere chirurgische indicatie bevestigd tijdens de operatie
- majeure complicaties: heringreep, abscesvorming, darmobstructie, wondbreuk of littekenhernia, ernstig cardiaal of anesthesiegerelateerd probleem
- secundaire uitkomstmaten: mineure complicaties, duur van de antibioticumbehandeling, abdominale pijn na ontslag uit het ziekenhuis, hospitalisatie- en ziekte duur, totale kostprijs van het ziekenhuisverblijf voor iedere patiënt
- analyse volgens **intention to treat** en **per protocol**.

## Resultaten

- 52,5% van de patiënten geselecteerd voor antibioticumbehandeling en 92,2% van de patiënten geselecteerd voor appendectomie, kregen effectief de toegewezen behandeling
- resultaten volgens intention to treat analyse met tussen haakjes deze van de per protocolanalyse: tijdens het eerste ziekenhuisverblijf waren antibiotica effectief bij 48% (90,8%) en chirurgie bij 85% (89,2%) van de patiënten; na één jaar was dit respectievelijk 41,1% (78,2%) en 85% (89,2%)
- recidief van appendicitis: 13,9% over een mediane duur van een jaar, waarvan 1/3 zich voordeed binnen de tien dagen en 2/3 binnen de drie tot zestien maanden
- mineure complicaties: evenveel in beide groepen
- majeure complicaties: bij intention to treat analyse tweemaal meer (5,4% versus 10,8%), en bij per protocolanalyse vier maal meer (2,5% versus 10,0%) (p<0,050) voor appendectomie versus antibioticumbehandeling.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica een veilige eerstelijnsbehandeling lijken bij niet-geselecteerde patiënten met acute appendicitis.

**Financiering:** Regio Västra Götaland

**Belangenconflicten:** de auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

1. Andersson RE. Small bowel obstruction after appendectomy. *Br J Surg* 2001;88:1387-91.
2. Blomqvist PC, Andersson RE, Cranath F, et al. Mortality after appendectomy in Sweden 1987-1996. *Ann Surg* 2001;233:455-60.
3. Styrd J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.

4. Humes D, Speake W, Simpson J. Appendicitis. *Clinical Evidence online*. Search date November 2006.
5. Eriksson S, Cranstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-9.

## Methodologische beschouwingen

In deze RCT waren voldoende patiënten opgenomen om met een gekozen power van 80% een verschil van 10 tot 15% aan te tonen tussen antibiotica en chirurgie op het vlak van werkzaamheid en complicaties. **Concealment of allocation** was onvoldoende gegarandeerd omdat de toewijzing gebeurde op basis van een even of oneven geboortedatum. De studie is evenmin dubbelblind uitgevoerd en patiënten konden wisselen van onderzoeksgroep indien ze dit wensten of indien de chirurg besliste te opereren ook als de patiënt tot de antibioticagroep behoorde. De auteurs voerden een per protocolanalyse en een intention to treat analyse uit, wat toeliet om de resultaten nauwkeuriger te interpreteren. De resultaten verschilden nogal naargelang de toegepaste analyse. Gezien veel factoren de resultaten konden beïnvloeden, hadden de resultaten van een regressie-analyse hier verheldering kunnen brengen.

## Interpretatie van de resultaten

In het abstract vermelden de auteurs alleen de resultaten van de per protocolanalyse. Deze resultaten waren iets gunstiger maar niet significant voor antibiotica (90,8% versus 89,2%) tijdens de eerste ziekenhuisopname. Na één jaar was er zowel in de per protocolanalyse als in de intention to treat analyse een voordeel voor chirurgie (resp. 78,2% versus 89,2% en 41,1% versus 85%). Dit verschil in resultaten illustreert goed het verschil in analysetechniek: enerzijds de werkzaamheid van een interventie 'op zich' (per protocolanalyse) en anderzijds de werkzaamheid van een interventie in studiecontext (intention to treat analyse), die dan ook nog verschilt met de dagelijkse praktijk. De rol van de chirurgen in deze studie was belangrijk. Bij 32% van de patiënten in de antibioticagroep beslisten zij om de patiënt toch te opereren. Dertien procent van de patiënten in deze groep koos zelf voor operatie. Bij 70% van de patiënten motiveerde de chirurg zijn beslissing om toch te opereren niet. Door deze vaststelling kunnen we ons afvragen of het voor patiënten wel mogelijk is om buiten een onderzoeksetting dergelijke therapeutische keuzes te maken. De complicaties van een noodzakelijke latere operatie zijn niet in rekening genomen. Om het effect (baten/risico's) van een therapeutische interventie te meten, hadden de auteurs deze eventuele latere complicaties wel moeten opnemen in de evaluatie. Nu beschikken we enkel over informatie op korte termijn. Al deze opmerkingen zetten aan tot terughoudendheid bij de besluiten van de auteurs. Op korte termijn kan een antibioticumbehandeling in het ziekenhuis, initieel intraveneus bij 91% van de patiënten, een chirurgische interventie vermijden gedurende minstens één jaar. Over welke patiënten het hier precies gaat, is slecht beschreven. Daarom is het ook moeilijk richtlijnen te geven voor de praktijk. Chirurgie onmiddellijk uitgevoerd of uitgesteld, leidde tot meer risico's van majeure complicaties bij 9% van de patiënten die

aanvankelijk antibiotica kregen. Het eindpunt voor chirurgie, nl. bevestigde appendicitis bij operatie, kon men in iets meer dan 10% van de chirurgische interventies niet aantonen. In dit geval liep de patiënt nutteloze risico's. Een antibioticumtherapie initieel intraveneus gestart in het ziekenhuis, kan dus voorgesteld worden wetende dat in deze streng gecontroleerde onderzoeksetting deze behandeling maar bij de helft van de patiënten toegepast kon worden en er na één jaar minder winst was dan met chirurgie.

## Andere studies

Clinical Evidence geeft een overzicht van de literatuur tot november 2006<sup>4</sup>. Twee RCT's vergelijken antibiotica met chirurgie. In de eerste RCT<sup>5</sup> bij 40 patiënten vergeleken de onderzoekers open appendectomie met 2 gram cefotaxim tweemaal per dag plus tinidazol 800 mg eenmaal per dag intraveneus gedurende twee dagen en nadien twee dagen ofloxacin 200 mg tweemaal per dag plus tinidazol 500 mg tweemaal per dag oraal gedurende acht dagen. De antibiotica hadden meer effect op de pijn. 35% van de patiënten werd heropgenomen voor appendicitis met appendectomie. De tweede RCT is recenter<sup>3</sup> en includeerde 252 mannen tussen 18 en 50 jaar. Open of laparoscopische appendectomie werd hier vergeleken met hetzelfde antibioticumschema als in de eerste RCT, maar de orale behandeling duurde tien dagen. In beide groepen duurde de ziekte en de werkonbekwaamheid even lang. Er waren echter tal van methodologische beperkingen. Twaalf procent van de patiënten in de antibioticumgroep moest binnen de 24 uur geopereerd worden, waarvan ongeveer de helft voor geperforeerde appendicitis. Vijftien procent moest in het daaropvolgende jaar geopereerd worden (tussen de één en tien maanden).

## Voor de praktijk

De resultaten van een intention to treat analyse beantwoorden het beste aan de realiteit van de dagelijkse praktijk. De resultaten van de intention to treat analyse in deze RCT toonden geen voordeel aan van antibiotica, noch voor de initiële verblijfsduur in het ziekenhuis, noch na één jaar. Het aantal majeure complicaties was groter na chirurgie. In absolute cijfers lag het aantal complicaties echter lager dan het aantal recidieven van appendicitis na antibioticumtherapie, met daaropvolgende appendectomie (13,9%) en de daaraan verbonden eventuele complicaties. In vroegere studies was het aantal recidieven 35% en 15% binnen het jaar. De toediening van antibiotica start intraveneus in het ziekenhuis en wordt tien dagen verder gezet. In deze studie waren de keuze van de patiënt die een operatie verkiest en de keuze van de chirurg die beslist om te opereren (dikwijls zonder motivatie van deze keuze) belangrijke beïnvloedende factoren. Gebeurt dit ook niet in de dagelijkse praktijk?

### ● Besluit Minerva

De auteurs van deze studie stellen bij patiënten ouder dan 18 jaar het evenwaardige effect van een antibioticumtherapie (initieel intraveneus in het ziekenhuis, nadien oraal gedurende tien dagen) versus appendectomie in een zeer positief daglicht, met minder complicaties voor de antibioticumtherapie. De intention to treat analyse, die nauwkeuriger is omdat ze meer aansluit bij de dagelijkse praktijk, toont echter aan dat antibiotica vooral over een termijn van één jaar minder gunstig waren. In vroegere studies (van geringe methodologische kwaliteit) is met antibiotica geen duidelijk voordeel aangetoond tegenover de mogelijke risico's. Appendectomie blijft dus de eerstekeuzebehandeling bij acute appendicitis.