

# Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie?

## Klinische vraag

Wat zijn de werkzaamheid en de veiligheid van antibiotica in vergelijking met appendectomie voor de behandeling van acute, ongecompliceerde appendicitis bij volwassenen?

## Achtergrond

Een tijdige appendectomie blijft de standaardbehandeling van een acute appendicitis. Antibiotica kunnen een alternatief zijn bij ongecompliceerde appendicitis. De werkzaamheid en veiligheid van antibiotica zijn reeds in verschillende studies (o.a. RCT's) onderzocht. Minerva duidde één RCT hierover en gaf in deze duiding ook commentaar op twee andere studies<sup>1</sup>. In 2012 verscheen de hier besproken meta-analyse die alle tot dan gepubliceerde RCT's over dit onderwerp includeert.

## Duiding

Pierre Chevalier, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

## Referentie

Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e2156.

## Samenvatting van de studie

### Methodologie

Systematische review en meta-analyse

### Geraadpleegde bronnen

- MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library databases en Cochrane Controlled Trials Register, voor gerandomiseerde, gecontroleerde studies (van januari 1966 tot december 2011)
- raadplegen van referentielijsten van de gevonden artikels en opzoeken van gerelateerde artikels
- geen taalrestrictie.

### Geselecteerde studies

- RCT's die het effect van antibiotica vergeleken met het effect van appendectomie bij ongecompliceerde appendicitis
- exclusie van niet-gerandomiseerde studies, retrospectieve studies, **patiëntenseries**, en studies bij patiënten met gecompliceerde appendicitis
- inclusie van vier RCT's; exclusie van één RCT waarvan de publicatie ingetrokken werd en van een andere RCT wegens onduidelijke randomisatieprocedure
- gemiddelde follow-up van één jaar.

### Bestudeerde populatie

- 900 volwassen patiënten met vermoeden van acute ongecompliceerde appendicitis; 470 patiënten kregen antibiotica (cefuroxim + metronidazol of tinidazol, of amoxicilline + clavulaanzuur, meestal intraveneus tijdens de eerste dagen) en 430 patiënten ondergingen een appendectomie
- diagnostiek op basis van anamnese en klinische tekenen, samen met biologische testen voor het bepalen van ontstekingsmarkers, en bevestigd met echografie (N=1) en met CT-scan bij alle patiënten (N=1) of bij sommige patiënten (1 studie) of alleen om gecompliceerde appendicitis uit te sluiten (N=1)
- drie multicenter studies en één studie in één centrum.

### Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: complicaties zoals vermeld in de oorspronkelijke studies, maar beperkt tot de relevante complicaties: geperforeerde appendicitis, peritonitis en infectie van de operatiewonde bij wie initieel een appendectomie onderging of bij appendectomie na falen van de behandeling met antibiotica; resultaten uitgedrukt als relatief risico
- secundaire uitkomstmaten: primaire hospitalisatieduur, heropname, incidentie van perforaties, lichaamstemperatuur; de systematische review evalueerde het effect van de behandeling in de antibioticagroep als de patiënten die succesvol behandeld waren met antibiotica (zonder falen van de antibioticatherapie of heropflakking van de symptomen waardoor een appendectomie noodzakelijk was en zonder complicaties als gevolg van de antibioticatherapie of postoperatief); in de appendecto-

miegroep evalueerde men het effect op basis van de patiënten met een succesvolle ingreep (zonder aanwezigheid van appendicitis bij histologisch onderzoek en zonder complicaties na de behandeling of na de ingreep (incl. heropname))

- intention to treat analyse en analyse met het **random effects model** in het geval van heterogeniteit; per protocol analyse in één studie met een grote **crossover** tussen beide studie-armen<sup>2</sup>.

### Resultaten

- primaire uitkomstmaat voor werkzaamheid (complicaties): RR 0,69 (95% BI van 0,54 tot 0,89;  $p=0,004$ ;  $I^2=0\%$ ) in het voordeel van antibiotica; geen verschil tussen de gebruikte antibiotica
- secundaire uitkomstmaten:
  - ~ duur van de primaire hospitalisatie: geen significant verschil voor de gepoolde resultaten ( $p=0,20$ ;  $I^2=48\%$ ); in één studie was de hospitalisatieduur korter in de antibioticagroep<sup>2</sup>
  - ~ werkzaamheid van de behandeling:
    - uitkomsten in de originele studies: 100% succesvolle behandeling in beide onderzoeksgroepen
    - uitkomsten in de hier besproken systematische review: 78% succes na initiële behandeling met antibiotica, 63% na één jaar versus 93% in de appendectomiegroep
  - ~ geen significant verschil voor complicaties van appendicitis (12% in de antibioticagroep, 20% in de appendectomiegroep; RR 0,58; 95% BI van 0,18 tot 1,90;  $I^2=74\%$ ,  $p=0,37$ )
  - ~ heropnames: 20% (68/345) van de patiënten in de antibioticagroep; drie van hen konden succesvol behandeld worden met een ander antibioticum; 65 patiënten ondergingen een appendectomie (vier patiënten hadden een normale appendix)
  - ~ pijn en koorts: tegenstrijdige resultaten.

### Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat antibiotica werkzaam en veilig zijn als initiële behandeling van patiënten met acute, ongecompliceerde appendicitis. Als primaire behandelingsoptie is het initieel toedienen van antibiotica te overwegen bij een beginnende, ongecompliceerde appendicitis.

### Financiering van de studie

Eén auteur ontving financiële ondersteuning van een onderzoeksfonds van het Nottingham Digestive Diseases Centre NIHR Biomedical Research Unit (V.K.) dat in geen enkel stadium van de studie tussenkwam.

### Belangenconflicten

De auteurs verklaren geen belangenconflicten te hebben.

Referenties: zie [www.minerva-ebm.be](http://www.minerva-ebm.be)

## Methodologische beschouwingen

De auteurs onderzochten nauwkeurig de methodologische kwaliteit van de studies op het vlak van randomisatie, **concealment of allocation**, blinding, studie-uitval, stopzetten van de behandeling, intention to treat analyse en duur van de opvolging. Ze wijzen op de geringe kwaliteit van de studies. Voor sommige criteria verbeterde de kwaliteit na uitsluiting van de studie met belangrijke crossover<sup>2</sup>. Geen enkele geïncludeerde studie is blind uitgevoerd en de auteurs vermelden niet of de analyse van de resultaten gebeurde door iemand die niet op de hoogte was van de behandeling. Ze spoorden de statistische heterogeniteit op aan de hand van Chi<sup>2</sup>- en I<sup>2</sup>-testen; behalve voor de uitkomstmaat 'complicaties' was er een hoog risico van statistische heterogeniteit. De auteurs deden een sensitiviteitsanalyse in functie van het type antibioticum en voerden een funnel plot uit voor de uitkomstmaat 'complicaties' in de studies; ze vermelden dat publicatiebias mogelijk is, maar deze uitspraak is niet erg valide gezien het zeer kleine aantal studies. Rekening houdende met al deze beperkingen kan een meta-analyse in dit geval maar heel weinig waarde hebben.

## Interpretatie van de resultaten

Deze meta-analyse toont aan dat een initiële antibioticumtherapie na één jaar succesvol is bij 63% van de patiënten met ongecompliceerde appendicitis en dat bij 20% van de patiënten in de antibioticumgroep de symptomen terugkeren. Op basis van deze studies kunnen we vaststellen dat het risico van een gecompliceerde appendicitis niet hoger is bij de patiënten die aanvankelijk niet geopereerd werden. De auteurs vermelden zelf verschillende beperkingen van hun studie. Alleen in de recentste studie (Vons et al.<sup>3</sup>) gebeurde de diagnosestelling van appendicitis systematisch op basis van een CT-scan. In een andere studie (Styrud et al.<sup>4</sup>) was er geen diagnostische beeldvorming vereist en includeerden de onderzoekers geen vrouwen. De kleine studie van Eriksson et al.<sup>5</sup> (n=40) gebruikte echografie en de studie van Hansson et al.<sup>2</sup> soms echografie en soms CT-scan. In drie van de vier studies was de diagnose van ongecompliceerde appendicitis dus verre van bevestigd. Nochtans kunnen echografie (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 80%) en nog meer CT-scan (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 90%) bijdragen aan een preciezere diagnosestelling<sup>6</sup>. De hoge mate van blootstelling aan straling bij CT-scan (8 tot 10 mSv) kan tevens verminderd worden (tot 2 mSv), zonder te raken aan de diagnostische precisie<sup>7</sup>.

In alle studies diende men de antibiotica intraveneus toe in de eerste 24 tot 48 uur (behalve in de studie van Vons et al. waar men alleen intraveneus toediende in het geval van braken of nausea), en nadien oraal gedurende acht tot tien dagen. Patiënten mochten blijkbaar het ziekenhuis sneller verlaten na appendectomie. Het postoperatief toedienen van antibiotica bij gecompliceerde appendicitis kan de resultaten van de appendectomiegroep beïnvloeden hebben. Vons et al. dienden systematisch intraveneus een dosis amoxicilline + clavulaanzuur (2 g) toe bij het inleiden van de algemene verdoving<sup>3</sup>.

Kunnen we uit deze meta-analyse besluiten welke patiëntgroepen a priori beter of integendeel minder goed zullen reageren op de antibioticumbehandeling? Vons et al. deden systematisch een CT-scan<sup>3</sup> en stelden vast dat 30 tot 40% van de patiënten met een appendiculair fecaloom een gecompliceerde appendicitis had. De aanwezigheid van fecalomen zou dus eerder een contra-indicatie kunnen betekenen voor een antibioticumtherapie dan voor een appendectomie. Met een CT-scan is een fecaloom steeds opspoorbaar, maar orale toediening van een contrastmiddel kan fecalomen wel maskeren. Echografie is minder betrouwbaar, vermits deze de appendix noch geheel noch gedeeltelijk kan visualiseren.

## Andere studies

Minerva duidde in 2010 een studie over antibiotica bij appendicitis<sup>1,2</sup> en becommentarieerde daarbij twee andere studies<sup>4,5</sup>, alle geïncludeerd in de hier besproken meta-analyse. De meta-analyse includeert één nieuwe studie (Vons et al.<sup>3</sup>) en de auteurs geven ook commentaar op eerder gepubliceerde literatuuroverzichten. Wilms et al. voerden voor de Cochrane Collaboration een systematische review uit met meta-analyse van vijf studies<sup>8</sup>. Deze auteurs excludeerden de studie van Hanson et al. omwille van de te geringe methodologische kwaliteit. Daarentegen includeerden ze de studie van Malik et al.<sup>9</sup> waarvan de publicatie later werd teruggetrokken door het tijdschrift, en ook de studie van Turhan et al.<sup>10</sup>, in de hier besproken meta-analyse geëxcludeerd omwille van de onduidelijkheid over de randomisatieprocedure. Wilms et al. besluiten dat het niet mogelijk is om conclusies te formuleren voor de primaire uitkomstmaat 'genezing binnen de twee weken zonder complicaties' (incl. recidief). De ondergrens van het betrouwbaarheidsinterval lag immers lager dan de vooropgestelde drempelwaarde voor non-inferioriteit, nl. 20%. De auteurs van de Cochrane meta-analyse melden ook dat de methodologische kwaliteit van de studies gering tot matig is... terwijl ze verder ook wijzen op het feit dat 4 van de 6 studies niets zeggen over hun randomisatieprocedure! Er zijn heel wat verschillen tussen de Cochrane meta-analyse en de hier besproken review: keuze van de studies, complicaties zijn majeur of mineur naargelang het oordeel van de auteurs, maar vooral wel of geen inclusie van recidieven bij de complicaties in de antibioticagroep. Het zijn vooral de resultaten van de studie van Vons et al., de studie met de grootste diagnostische zekerheid (systematische CT-scan), die in de Cochrane review geleid hebben tot de afwezigheid van non-inferioriteit: in het totaal 37% appendectomieën (in de eerste 30 dagen en de volgende 11 maanden). Vons et al. stelden eveneens een afwezigheid van non-inferioriteit vast (drempelwaarde 10%) van antibiotica versus appendectomie voor de primaire uitkomstmaat 'peritonitis binnen de 30 dagen na de initiële behandeling' (diagnose via appendectomie of postoperatief via CT-scan): verschil van 5,8% (95% BI van 0,3 tot 12,1). Bij de operatie ontdekten Vons et al. bij 18% van de patiënten een peritonitis die niet via CT-scan opgespoord was.

### Besluit Minerva

Deze meta-analyse toont aan dat een behandeling met antibiotica (intraveneus in drie van de vier studies) toelaat om binnen het jaar een appendectomie te vermijden bij 63% van de volwassenen met ongecompliceerde, acute appendicitis, met een kleiner aantal complicaties naargelang de gebruikte uitkomstmaten in deze meta-analyse.

### Voor de praktijk

Bij acute appendicitis is appendectomie steeds aanbevolen als eerstekeuzebehandeling. In verschillende studies is onderzocht of antibiotica (over het algemeen intraveneus bij de start van de behandeling) een alternatief kunnen zijn bij patiënten met ongecompliceerde acute appendicitis, goed of minder goed gedocumenteerd naargelang de studies. De resultaten van deze studies zijn reeds in verschillende meta-analyses samengebracht, waaronder deze die hier besproken is. De resultaten van deze meta-analyses wijken van elkaar af naargelang de geïncludeerde studies en de uitkomstmaten waarmee het effect van antibiotica vergeleken werd met onmiddellijke appendectomie. De resultaten van de meest recente RCT met de beste diagnosestelling (systematische CT-scan) zetten aan om het effect van antibioticatherapie nog beter te evalueren, vooraleer deze als optie aan te bevelen.