

Klinische vraag

Wat is de voorspellende waarde van de huidige klinische predictieregels voor de diagnose van appendicitis bij kinderen met acute buikpijn?

Referentie Kulik DM, Uleryk EM, Maguire JL. Does this child have appendicitis? A systematic review of clinical prediction rules for children with acute abdominal pain. *J Clin Epidemiol* 2013;66:95-104.

Guiding Gilles Henrard, Département Universitaire de Médecine Générale, Université de Liège

Tekst onder de verantwoordelijkheid van de Franstalige redactie

Samenvatting van de studie

Methodologie

Systematische review zonder meta-analyse

Geraadpleegde bronnen

- databanken: MEDLINE en EMBASE (1950-2012)
- referentielijsten van gevonden artikels
- geen taalrestrictie.

Geselecteerde studies

- inclusiecriteria: prospectieve of retrospectieve studies met evaluatie van klinische predictieregels voor de diagnostiek van appendicitis bij kinderen en adolescenten tussen 0 en 18 jaar met acute buikpijn (<1 week), of bij volwassenen en kinderen indien een afzonderlijke analyse gebeurde voor kinderen; studies met als doel klinische predictieregels af te leiden (**derivatiestudies**), te valideren (**validatiestudies**) of studies die de impact evalueerden van klinische predictieregels; een klinische predictieregel is gedefinieerd als een instrument voor klinische besliskunde dat minstens 3 predictieve variabelen bevat (op basis van anamnese, klinisch onderzoek of eenvoudige diagnostische testen), met de kans op een uitkomst of uitmondend in een reeks diagnostische of therapeutische handelingen bij een specifieke patiënt; de klinische predictieregel is geen besliskundige analyse en geen praktijkrichtlijn
- geen exclusiecriteria vermeld
- 12 van de 369 relevante publicaties voldeden aan de inclusiecriteria (5 derivatie- en 7 validatiestudies), analyse van 6 verschillende klinische predictieregels.

Bestudeerde populatie

- 4201 kinderen, variabele leeftijd naargelang de studies, met vermoeden van appendicitis, mediaan aantal kinderen: 192 (range van 70 tot 1170)
- setting: ziekenhuismilieu (11 studies: spoeddienst)
- frequentie van appendicitis bij kinderen die appendectomie ondergingen: van 0,14 tot 0,80 naargelang de studies
- geëvalueerde predictieregels: MANTRELS/Alvarado (Migration, Anorexia, Nausea/vomiting, Tenderness in the right lower quadrant, Rebound pain, Elevation in temperature, Leukocytosis > 103/mcl (neutrophilia >75%), Shift to the left); Modified MANTRELS/Alvarado (- neutrotrophilia), PAS (Pediatric Appendicitis Score: - tenderness, + cough/percussion/hopping tenderness); en 3 andere predictieregels.

Achtergrond

Acute appendicitis is een frequente aandoening. Zeven tot negen procent van de totale bevolking loopt risico om ooit appendicitis te krijgen¹, met een piekincidentie bij adolescenten². De morbiditeit van appendicitis bij kinderen is hoog met perforaties bij 12,5% tot 30% van de kinderen en adolescenten tot 18 jaar³ en bij 74% van de kinderen tot 5 jaar⁴. De diagnostiek van appendicitis blijft nog steeds moeilijk en de medische beeldvorming biedt zeker in de huisartsgeneeskunde maar een gedeeltelijke oplossing. In deze context is er nood aan een snelle en niet-invasieve diagnostische methode zoals klinische predictieregels.

Uitkomstmeting

- evaluatie van de methodologische kwaliteit van de studies op basis van 17 items
- evaluatie van de performantie van een klinische predictieregel: sensitiviteit, specificiteit en **negatieve likelihood ratio** (met 95% BI); drempelwaarden: sensitiviteit >95% en negatieve likelihood ratio <0,1
- hiërarchie van de validatie van een klinische predictieregel: alleen ontwikkelen van een klinische predictieregel zonder validatie (niveau 4, zwakste niveau van bewijs); validatie bij 1 steekproef (niveau 3); grootschaligere validatie in verschillende contexten (niveau 2); impactanalyse met gunstig resultaat bij toepassing (niveau 1).

Resultaten

- methodologische kwaliteit van de studies: grote variabiliteit (studies voldeden aan 4 tot 16 van de 17 kwaliteitscriteria); betere methodologische kwaliteit in de validatiestudies en in de studies gepubliceerd in de laatste 5 jaar
- validatie: de PAS- en de Alvarado-scores behalen een niveau 2, de andere predictieregels een niveau 4
- performantie: sensitiviteit van 65 tot 99% en negatieve likelihood ratio van 0 tot 0,344; slechts 3 derivatie studies en 1 validatiestudie (PAS-score) behaalden 1 van de 2 vooropgestelde performantie-drempels (sensitiviteit >95 % en negatieve likelihood ratio <0,1), maar geen enkele studie behaalde de 2 criteria.

Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat de PAS- en de Alvaradoscores het best gevalideerd zijn, maar niet voldoen aan de huidige norm voor performantie. Er kon geen goed gevalideerde en consistent performante predictieregel van hoge kwaliteit gevonden worden. Verder onderzoek is nodig vooraleer men in de dagelijkse praktijk een klinische predictieregel kan gebruiken bij kinderen met vermoeden van appendicitis.

Financiering van de studie niet vermeld.

Belangenconflicten van de auteurs niet vermeld.

Methodologische beschouwingen

De auteurs volgden een strikte methodologie en gebruikten o.m. een schema voor de evaluatie van klinische predictieregels in de pediatrie dat in 2011 gepubliceerd werd door Maguire et al.⁵ Specifieke MESH-termen voor klinische predictieregels bestaan niet en daarom gebruikten de auteurs de zoekstrategie van Maguire et al. Omwille van de heterogeniteit van de studies op het vlak van leeftijd en van onderzochte predictieve variabelen, konden de auteurs geen meta-analyse uitvoeren. Ze wijzen op de vele beperkingen in de studies: tekort aan power, geen adequate beschrijving van de predictieve variabelen, geen test voor de reproduceerbaarheid van de predictieve variabelen, geen blinde evaluatie van de predictieve variabelen of van de uitkomst en ten slotte een inadequate rapportering van de resultaten.

Er bestaat geen algemeen aanvaarde referentietest voor de diagnostiek van appendicitis vóór operatie waarmee we het gebruik van klinische predictieregels kunnen vergelijken. Nochtans kunnen echografie (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 80%) en nog meer CT-scan (sensitiviteit en specificiteit van ongeveer 90%) bijdragen aan een preciezere diagnosestelling⁶. Ook een lage dosis CT lijkt performant te zijn⁷. Het formele diagnostische criterium is (post)operatorie histologie.

De hier besproken klinische predictieregels zijn ontwikkeld en/of gevalideerd in een ziekenhuiscontext (biologische test bij 5 van de 6 predictieregels).

Interpretatie van de resultaten en resultaten in perspectief

De verschillende studies includeren niet dezelfde populatie. Soms gaat het over 'alle kinderen die zich op een spoeddienst aanmelden met acute buikpijn', soms over 'kinderen die door de huisarts doorverwezen worden met vermoeden van appendicitis' en soms over kinderen die geopereerd worden voor appendicitis (6 studies op 12). In dit laatste geval zijn de predictieve regels afgeleid van een populatie waarmee de clinicus die moet beslissen over de diagnostische aanpak niet geconfronteerd wordt, een fictieve populatie dus.

De frequentie van appendicitis verschilt van studie tot studie (van 14 tot 80%). De verschillende onderzoekspopulaties kunnen hierin een rol spelen, maar ook de leeftijd van de kinderen en het seizoen of de geografische regio waarin de studie plaatsvond. Een test is performanter naarmate de prevalentie hoger is. De auteurs dringen aan op verder nauwkeuriger onderzoek: inclusie en opvolging van niet-gehospitaliseerde kinderen in de plaats van alleen kinderen die een appendectomie ondergingen. Bij acute appendicitis is appendectomie aanbevolen als eerste-keuzebehandeling. In een Minervabespreking (2012) stelden we de vraag of antibiotica een alternatief kunnen zijn bij ongecompliceerde appendicitis⁸. De auteurs stellen ook voor om in verder onderzoek alle kinderen op te nemen van 0 tot 18 jaar met een vermoeden van appendicitis sinds minder dan 1 week en om de studies over één jaar te laten lopen.

De 2 best gevalideerde klinische predictieregels (PAS en Alvarado) bevatten een biologische test (leukocytose/neutrofielen), wat een beperking kan zijn voor hun toepassing in de eerste lijn. Kharbanda et al. evalueerden hun predictieregel alleen in een derivatiestudie, volgens de auteurs van de hier besproken publicatie dus het zwakste niveau van bewijskracht⁹. Hun evaluatie is gebaseerd op de volgende criteria: migrerende rechter fossapijn, nausea/braken, gevoeligheid kwadrant rechtsonder, loslaatspijn, neutrofielen ($\geq 6,75 \times 10^3/\text{mcl}$), pijn bij hoest/percussie/springen, niet mogelijk om te stappen. Dit is de meest performante test waarvan de predictieve factoren vastgelegd zijn in een

studie van goede methodologische kwaliteit. Deze test verdient validatie in andere studies.

Uit de resultaten van deze goed opgezette systematische review kunnen we vooral leren dat klinische predictieregels de diagnostische competenties van de arts kunnen aanscherpen en de vaardigheid om risico's in te schatten kunnen versterken. Vanuit het standpunt van de huisarts zou een klinische predictieregel voor acuut chirurgisch abdomen door eender welke oorzaak ook relevant zijn.

De klinische predictieregels in de 'derivation' studie van Kharbanda et al. en in de validatiestudies voor de Alvarado- en de PAS-score lijken performant. Toch is geen enkele van deze 3 predictieregels onderzocht in een impactstudie om het eventuele voordeel voor de patiënt en/of de maatschappij aan te tonen (het niveau met de hoogste bewijskracht ('1') volgens de auteurs). Daarom is het raadzaam om in de dagelijkse praktijk voorzichtig om te springen met deze klinische predictieregels.

Besluit van Minerva

Dit systematisch overzicht laat niet toe om een voldoende performante en gevalideerde klinische predictieregel vast te leggen voor de diagnose van acute appendicitis bij kinderen in de eerste lijn.

Voor de praktijk

Een Amerikaanse richtlijn van goede methodologische kwaliteit geeft aan dat de kliniek (tekenen en symptomen) een risicostratificatie toelaat van patiënten met eventuele appendicitis, met het oog op al dan niet verder onderzoek of al dan niet behandeling (niveau van aanbeveling B, niveau van bewijskracht 2 (diagnostisch retrospectief observationeel onderzoek))¹⁰. Bij kinderen met vermoeden van appendicitis laat een positieve echografie toe om de diagnose van appendicitis te bevestigen; een negatieve echografie kan de diagnose niet uitsluiten. Een CT-scan met bijhorende stralenbelasting kan de diagnose van appendicitis bevestigen of uitsluiten (niveau van aanbeveling B, niveau van bewijskracht 2). Deze systematische review brengt geen argumenten aan om de huidige aanbevelingen te wijzigen, maar wijst op het belang van de validatie van klinische predictieregels voor de huisartspraktijk, onder andere voor de diagnose van appendicitis.

Referenties

- Henderson J, Goldacre MJ, Fairweather JM, Marcovitch H. Conditions accounting for substantial time spent in hospital in children aged 1-14 years. *Arch Dis Child* 1992;67:83-6.
- Kömer H, Söndena K, Söreide JA, et al. Incidence of acute nonperforated and perforated appendicitis: age-specific and sex-specific analysis. *World J Surg* 1997;21:313-7.
- Cadomski A, Jenkins P. Ruptured appendicitis among children as an indicator of access to care. *Health Serv Res* 2001;36:129-42.
- Nance ML, Adamson WT, Hedrick HL. Appendicitis in the young child: a continuing diagnostic challenge. *Pediatr Emerg Care* 2000;16:160-2.
- Maguire JL, Kulik DM, Laupacis A, et al. Clinical prediction rules for children: a systematic review. *Pediatrics* 2011;128:e666-77.
- Imagerie des appendicites ; mettre en balance les performances diagnostiques et les risques propres à chaque technique. *Rev Prescr* 2011;31:757-60.
- Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2012;366:1596-605.
- Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie? *Minerva* 2012;11(8):93-4.
- Kharbanda AB, Taylor GA, Fishman SJ, Bachur RC. A clinical decision rule to identify children at low risk for appendicitis. *Pediatrics* 2005;116:709-16.
- Howell JM, Eddy OL, Lukens TW, et al. Clinical policy: Critical issues in the evaluation and management of emergency department patients with suspected appendicitis. *Ann Emerg Med* 2010;55:71-116.