



Ongecompliceerde acute appendicitis behandeld met antibiotica: voordeel op lange termijn ?

Referentie

Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. JAMA 2018;320:1259-65. DOI:10.1001/jama.2018.13201

Duiding

Laura Darchambeau, assistente en Médecine générale, UCLouvain; Michel De Jonghe, Minerva, CAMG UCLouvain

We zien de laatste jaren een toename van het aantal studies over de behandeling van acute appendicitis. Er bestaat discussie over de keuze van chirurgie. Een antibiotische behandeling, meestal intraveneus toegediend, wint terrein. In Minerva bespraken we reeds in 2012 een meta-analyse die de resultaten van 4 RCT's includeerde waarbij men beide behandelingen vergeleek (1,2). Het besluit was dat een antibioticatherapie (intraveneus in 3 van de 4 studies) toeliet om een appendectomie na 1 jaar te vermijden bij 63% van de volwassen patiënten met een niet-gecompliceerde acute appendicitis en geassocieerd was met een laag aantal complicaties naargelang de gebruikte criteria van deze meta-analyse. We stelden eveneens vast dat verschillende meta-analyses over dit onderwerp tegenstrijdige resultaten opleverden naargelang de geïncludeerde studies en de gebruikte uitkomstmaten.

In 2017 analyseerden we in Minerva een door dezelfde auteursgroep gepubliceerde nieuwe meta-analyse met de resultaten van een supplementaire RCT (3,4). Deze liet toe om te besluiten dat een antibiotische behandeling voordelig is (toenemend in de tijd) op het vlak van een daling van complicaties maar niet van de duur van hospitalisatie. Bovendien toonden de resultaten geen toename in de incidentie van complicaties van appendicitis tijdens een recidief na initiële antibioticatherapie dan tijdens een initiële appendectomie. Naast een sterke heterogeniteit op het vlak van diagnostische methodes, gebruikte antibiotica en chirurgische technieken, was de opvolging van slechts 1 jaar na de interventie een ander belangrijke beperking die niet toeliet om eventuele complicaties op langere termijn te evalueren.

Dezelfde auteursgroep publiceerde in 2018 een nieuwe analyse van hun oorspronkelijke gerandomiseerde studie (5,6). Ter herinnering, het ging hier om een open-label multicenter RCT met een opvolging van 1 jaar waarvan de primaire uitkomstmaat bestond uit de afwezigheid van complicaties na 1 jaar. De interventiegroep met antibioticatherapie kreeg ertapenem intraveneus gedurende 3 dagen gevolgd door 7 dagen levofloxacin per os. Van de

530 geïncludeerde patiënten (201 vrouwen en 329 mannen) ondergingen er 273 een appendectomie (mediane leeftijd van 35 jaar, IQR van 27 tot 46) versus 257 een antibioticatherapie (mediane leeftijd van 33 jaar met IQR van 26 tot 47). De primaire uitkomstmaat van de oorspronkelijke studie was de effectiviteit van een behandeling na 1 jaar: ontslag uit het ziekenhuis binnen 10 dagen en geen complicatie na 1 jaar voor de antibioticatherapiegroep.

Vervolgens werd deze cohorte verder opgevolgd tussen 1 en 5 jaar na de interventie met als doel het aantal recidieven en laattijdige complicaties op te sporen. De vooraf bepaalde en toegevoegde secundaire uitkomstmaten in deze studie waren dan ook laattijdige recidieven (na 1 jaar) van acute appendicitis na antibioticatherapie, chirurgische complicaties, duur van hospitalisatie en duur van het ziekteverzuim.

Van de 257 patiënten die behandeld waren met antibiotica, onderging 27,3% (n=70) een appendectomie binnen het eerste jaar na de behandeling. De gecumuleerde incidentie van recidiverende appendicitis na een behandeling met antibiotica binnen 2 jaar bedroeg 34% (met 95% BI van 28,2% tot 40,1%) en 39,1% (met BI 95% van 33,1% tot 45,3%) na 5 jaar (n=100). 85 van deze 100 patiënten werden geopereerd: 76 hadden een ongecompliceerde appendicitis, 2 een gecompliceerde appendicitis en 7... geen appendicitis. Het totale aantal chirurgische complicaties na 5 jaar was 24,4% (met 95% BI van 19,2% tot 30,3%) bij patiënten die initieel chirurgisch behandeld waren en 6,5% (met 95% BI van 3,8% tot 10,4%) in de groep patiënten die initieel met antibiotica behandeld waren (p<0,001). Onder heelkundige complicaties verstonen de auteurs infecties in de geopereerde regio, eventraties, abdominale pijn en symptomen van darmobstructie. De duur van de hospitalisatie bedroeg 3 dagen in beide groepen en de duur van het ziekteverzuim bedroeg 22 dagen na appendectomie en 11 dagen na antibioticatherapie (p<0,001). Zoals de auteurs zelf vermelden, is de belangrijkste tekortkoming van deze studie het ontbreken van een protocol voor beeldvorming of voor antibioticatherapie dat de preciese motieven weergeeft om een chirurgische ingreep uit te voeren bij patiënten met een vermoeden van recidief appendicitis. In feite worden de chirurgische interventies bij

een vermoeden van recidief appendicitis uitgevoerd op basis van het klinisch aanvoelen van de arts en niet op basis van geverifieerde objectieve aanbevelingen.

Besluit

De auteurs besluiten dat het aantal recidieven na 5 jaar 39,1% bedraagt bij patiënten die voor een ongecompliceerde appendicitis initieel behandeld zijn met een antibioticatherapie. Deze opvolging op lange termijn opent perspectieven om antibioticatherapie als enige behandeling en alternatief voor chirurgie aan te bieden aan volwassenen met een acute ongecompliceerde appendicitis.

Voor de praktijk

In 2012 besloot de HAS dat gezien de zwakke bewijskracht een antibiotische behandeling niet gevalideerd kon worden voor de behandeling van ongecompliceerde acute appendicitis (7). Men beval aan om gerandomiseerde gecontroleerde studies uit te voeren om de effectiviteit van antibiotica, vooral op lange termijn, aan te tonen en om op basis van precieze selectiecriteria de subgroepen van patiënten te identificeren die het meeste winst kunnen behalen met deze behandeling. De studie van Salminen et al., die we hier analyseerden, bevestigt de winst van antibioticatherapie versus initiële appendectomie bij ongecompliceerde acute appendicitis, vooral op het vlak van een statistisch significante vermindering van chirurgische complicaties, ook al blijft de gecumuleerde incidentie van recidieven hoog (ongeveer 4 patiënten op 10 na 5 jaar). Verder onderzoek is nodig om de groep patiënten te identificeren die het meest winst met een antibioticatherapie kunnen behalen. De vraag over het risico van een toename in bacteriële resistentie zal eveneens verder uitgeklaard moeten worden.

Referenties

1. 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. DOI: 10.1136/bmj.e2156
2. Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie? *Minerva* 2012;11(8):93-4.
3. Rollins KE, Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Antibiotics versus appendectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis: an updated meta-analysis of randomised controlled trials. *World J Surg* 2016;40:2305-18. DOI: 10.1007/s00268-016-3561-7
4. Chevalier P. Appendicitis bij volwassenen: antibiotica versus appendectomie. *Minerva* bondig 15/06/2017.
5. Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, et al. Five-year follow-up of antibiotic therapy for uncomplicated acute appendicitis in the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:1259-65. DOI: 10.1001/jama.2018.13201
6. Salminen P, Paajanen H, Rautio T, et al. Antibiotic therapy vs appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: the APPAC randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:2340-8. DOI: 10.1001/jama.2015.6154
7. HAS. Appendectomie : éléments décisionnels pour une indication pertinente. Novembre 2012.