



# Acute ongecompliceerde appendicitis behandeld met antibiotica: welke patiëntkenmerken zijn geassocieerd met latere appendectomie?

### Referentie

Writing Group for the CODA Collaborative, Monsell SE, Voldal EC, Davidson GH, et al. Patient factors associated with appendectomy within 30 days of initiating antibiotic treatment for appendicitis. *JAMA Surg* 2022;157:e216900.  
DOI: 10.1001/jamasurg.2021.6900

### Duiding

Annick Nonneman, pharmacienne, Centre Académique de Médecine Générale  
UCLouvain  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat zijn de kenmerken van patiënten met ongecompliceerde appendicitis die geassocieerd zijn met een appendectomie binnen 30 dagen na opstart van een antibioticabehandeling?

## Achtergrond

Sinds een tiental jaar wordt chirurgie als eerstekeuzebehandeling voor acute ongecompliceerde appendicitis in vraag gesteld en onderzocht in verschillende studies en meta-analyses. Minerva publiceerde sinds 2010 vier duidingen over het onderwerp (1-8). In 2017 analyseerde Minerva een meta-analyse van 5 RCT's die de 2 benaderingen vergeleken. Minerva concludeerde dat deze meta-analyse een winst (toenemend in de tijd) aantoonde van een antibioticabehandeling versus initiële appendectomie bij een acute ongecompliceerde appendicitis. Die winst had vooral betrekking op de vermindering van complicaties en niet op de duur van de hospitalisatie. De incidentie van complicaties van appendicitis was niet groter bij recidieven na een initiële antibioticabehandeling dan na een initiële appendectomie (3,4). In 2020 bevestigde een multicenter open-label RCT het voordeel van een antibioticabehandeling versus initiële appendectomie bij acute ongecompliceerde appendicitis, met een statistisch significante afname van heelkundige complicaties. Minerva concludeerde in haar duiding van deze studie dat verder onderzoek nodig is om beter te kunnen bepalen welke patiënten het meest baat hebben bij een antibioticabehandeling (7,8).

## Samenvatting

### Bestudeerde populatie

- volwassen patiënten (gemiddelde leeftijd 38,3 jaar (SD 13,4 jaar); 63% man), met een klinische diagnose van ongecompliceerde appendicitis bevestigd door beeldvorming, gerekruteerd via de spoedgevallendiensten van 25 medische centra in de Verenigde Staten
- exclusiecriteria: patiënten met een ernstig abces of flegmone.

### Studieopzet

- retrospectieve cohortstudie van september 2020 tot juli 2021 (9) die gebruikmaakt van gegevens uit de CODA (Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy), een gerandomiseerd niet-geblindeerd non-inferioriteitsonderzoek dat deelnemers rekruteerde tussen 3 mei 2016 en 5 februari 2020 (10)

- de reden voor appendectomie werd bepaald aan de hand van informatie over de deelnemers verzameld via geplande bevestigingen en na inzage van het medische dossier; men groepeerde de redenen in drie algemene categorieën: acuut klinisch (d.w.z. ontwikkeling van diffuse peritonitis of verergering van pijn), niet-acuut klinisch (d.w.z. vermoeden van de clinicus van appendiculaire mucocela), en niet-klinisch (d.w.z. bezorgdheid van de deelnemer over recidieven).
- identificatie van patiëntkenmerken geassocieerd met appendectomie binnen 30 dagen na de opstart van de antibiotica.

### **Uitkomstmeting**

- de kenmerken van patiënten die een appendectomie ondergingen om een acute klinische reden binnen 30 dagen na de opstart van de antibiotica werden in drie categorieën ingedeeld:
  - fysiologisch, inclusief demografische gegevens (leeftijd, geslacht, body mass index (BMI), duur van de symptomen, gemiddelde pijnscore over de voorbije 7 dagen, leucocytose, koorts, misselijkheid, braken of anorexie)
  - radiologische bevindingen, inclusief diameter van de appendix, aanwezigheid van abces, perforatie of vetophoping; aan- of afwezigheid van appendicolieten
  - ras en etniciteit werden bepaald aan de hand van de zelfrapportage van de deelnemers, aangevuld met informatie uit hun elektronisch medisch dossier in geval van ontbrekende gegevens, op het moment van registratie
- statistische analyse met **conditionele logistische regressie**.

### **Resultaten**

- 21% van de studiedeelnemers onderging uiteindelijk een appendectomie
- de kenmerken van patiënten met een statistisch significant verhoogd risico van appendectomie na 30 dagen, na controle voor andere fysiologische en radiologische factoren, waren: vrouwelijk geslacht (OR 1,53 met 95% BI van 1,01 tot 2,31), toegenomen diameter van de appendix (OR per 1 mm toename 1,09 met 95% BI van 1,00 tot 1,18), en aanwezigheid van een appendicoliet (OR 1,99 met 95% BI van 1,28 tot 3,10)
- de kenmerken waarop artsen in de praktijk vaak vertrouwen gaven geen statistisch significante toename aan van het risico van een appendectomie na 30 dagen:
  - koorts: OR van 1,28 met 95% BI van 0,82 tot 1,98
  - BMI tussen 25 en 35 versus minder dan 25: OR 1,60 met 95% BI van 0,99 tot 2,60
  - gemiddelde pijnscore in de voorbije 7 dagen: OR van 1,03 met 95% BI van 0,99 tot 1,14.

### **Besluit van de auteurs**

Uit deze cohortstudie blijkt dat de aanwezigheid van een appendicoliet gepaard gaat met een bijna twee keer zo groot risico van een appendectomie binnen 30 dagen na opstart van de antibioticabehandeling. Klinische kenmerken die vaak worden gebruikt om de ernst van appendicitis te beschrijven, waren niet geassocieerd met het risico van een appendectomie binnen 30 dagen.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd gefinancierd door subsidie nr. 1409-240099 van het Patient-Centered Outcomes Research Institute, dat in geen enkele fase van de studie betrokken was.

### **Belangenvermeniging van de auteurs**

Een auteur verklaarde dat hij adviseur was van Kerecis, Acera en Medline, een andere voor het Shriner's Research Fund en dat hij persoonlijke vergoedingen ontving van UpToDate, een derde meldde persoonlijke vergoedingen te hebben ontvangen van Tetrphase Pharmaceuticals buiten het ingediende werk, een vierde meldde persoonlijke vergoedingen van Stryker; er werden geen andere mededelingen gedaan.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Deze retrospectieve cohortstudie met gegevens van één studiearm van een RCT met 776 patiënten is goed uitgevoerd, relevant en beantwoordt belangrijke vragen vanuit het oogpunt van de volksgezondheid. Het Franse Haute Autorité de Santé (HAS) heeft namelijk in 2012 al aanbevolen om RCT's te verrichten om subgroepen van patiënten te identificeren die baat zouden kunnen hebben bij een antibioticabehandeling (11). De deelnemers aan deze RCT gaven vaak meerdere redenen aan om een appendectomie te willen ondergaan; daarbij bleek het moeilijk om te achterhalen of de deelnemer de appendectomie uitsluitend vroeg vanwege zijn symptomen of dat die beslissing ook werd beïnvloed door de voorkeur van de chirurg.

Er is gekozen voor een follow-upperiode van 30 dagen in plaats van 90 dagen; zo'n korte termijn laat niet toe om recidieven uit te sluiten. Ten slotte werden perforatie, abces en flegmone gecombineerd in één enkele variabele, wat het individuele risico dat met een of meer van deze kenmerken samenhangt, kan hebben gemaskeerd.

### Beoordeling van de resultaten

Er werden zwakke associaties gevonden met het vrouwelijk geslacht (ondergrens van de 95% BI van 1,01) en diameter van de appendix (OR per 1 mm toename van 1,09, maar ondergrens van de 95% BI is 1,00). Er werd geen verband aangetoond met leeftijd, comorbiditeiten of klinische ernst van de appendicitis. Mogelijk heeft het geen rekening houden met multicollineariteit en het niet uitvoeren van een factoranalyse het resultaat beïnvloed. In de gerandomiseerde CODA-studie was de meest aangehaalde reden voor appendectomie een acute klinische reden (116 deelnemers [77%]), waarbij verergering van tekenen en symptomen van appendicitis de meest voorkomende redenen waren voor een chirurgische behandeling. De meest voorkomende motieven van personen die om niet-klinische redenen een appendectomie ondergingen, waren de bezorgdheid of de angst voor recidieven en het raadplegen van een vriend of familielid. De auteurs erkennen zelf dat ze geen onderscheid konden maken tussen de appendectomieën als gevolg van een falen van de antibioticabehandeling en deze als gevolg van andere, niet-gemeten redenen, zoals onvoldoende pijncontrole. De auteurs melden verschillende bronnen van belangenvermenging, maar deze lijken de resultaten niet te hebben beïnvloed. Ten slotte is deze studie wellicht alleen relevant voor personen die niet beantwoorden aan de exclusiecriteria van de gerandomiseerde CODA-studie (abces en ernstige flegmone) en vooral voor die patiënten bij wie een CT-scan van het abdomen werd gemaakt om de status van de appendicitis vast te stellen.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

In 2022 blijft een appendectomie algemeen aanbevolen als eerstekeuzebehandeling van een acute appendicitis (12). Chirurgische behandeling is meestal gerechtvaardigd wanneer op CT-scan een appendicoliet of vochtophoping rond de appendix wordt vastgesteld. Richtlijnen nuanceren deze aanpak in geval van een ongecompliceerde appendicitis die via een CT-scan in het ziekenhuis werd bevestigd. In die gevallen is het mogelijk dat een behandeling met breed spectrumantibiotica (bijvoorbeeld piperacilline/tazobactam 4 g 3-maal daags) volstaat indien de symptomen van de appendicitis beperkt zijn (12). Internationale richtlijnen verduidelijken dat een antibioticabehandeling zonder chirurgie versus met chirurgie geassocieerd is met een verhoogd recidief risico en moet worden voorbehouden voor patiënten die geen ingreep willen of kunnen ondergaan (13).

In 2017 riep de American Association for Trauma Surgery (AAST) op tot gedeelde besluitvorming tussen chirurg en patiënt rekening houdend met de individuele omstandigheden, kenmerken en voorkeuren (14). De AAST stelt bovendien dat een niet-chirurgische behandeling een redelijke aanpak is bij acute ongecompliceerde appendicitis, maar dat patiënten moeten worden geïnformeerd over de mogelijkheid van recidieven.

## Besluit van Minerva

Deze goed uitgevoerde retrospectieve cohortstudie toont dat de aanwezigheid van een appendicoliet geassocieerd is met een bijna twee keer zo groot risico van appendectomie binnen 30 dagen na toediening van antibiotica. De klinische kenmerken die vaak worden gebruikt om de ernst van de appendicitis te bepalen, blijken niet significant geassocieerd met het risico van een appendectomie binnen 30 dagen. De duur van de follow-up, de exclusiecriteria en de onzekerheid over het motief voor een appendectomie in deze studie leveren slechts verkennende gegevens op die verder onderzocht moeten worden teneinde de klinische kenmerken die tot appendectomie leiden nauwkeuriger te kunnen bepalen.

### Referenties

1. Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica een alternatief voor appendectomie? *Minerva* 2010;9(1):2-3.
2. 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. DOI: 10.1002/bjs.6482
3. Chevalier P. Appendicitis bij volwassenen: antibiotica versus appendectomie. *Minerva Duiding* 15/06/2017.
4. 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
5. Chevalier P. Acute appendicitis: antibiotica of appendectomie? *Minerva* 2012;11(8):93-4.
6. 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
7. Darchambeau L, De Jonghe M. Ongecompliceerde acute appendicitis behandeld met antibiotica: voordeel op lange termijn ? *Minerva Duiding* 15/02/2020.
8. 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
9. Writing Group for the CODA Collaborative, Monsell SE, Voldal EC, Davidson GH, et al. Patient factors associated with appendectomy within 30 days of initiating antibiotic treatment for appendicitis. *JAMA Surg* 2022;157:e216900. DOI: 10.1001/jamasurg.2021.6900
10. The CODA Collaborative. A randomized trial comparing antibiotics with appendectomy for appendicitis. *N Engl J Med* 2020;383:1907-19. DOI: 10.1056/NEJMoa2014320
11. HAS. Appendectomie : éléments décisionnels pour une indication pertinente. Novembre 2012.
12. Acute appendicitis. *Ebpracticenet*. Duodecim Medical Publications. Bijgewerkt door de producent: 30/03/2017. Gescreend door *Ebpracticenet*: 2019.
13. Di Saverio S, Podda M, De Simone B, et al. World Society of Emergency Surgery (WSES). Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg* 2020;15:27. DOI: 10.1186/s13017-020-00306-3
14. Schuster KM, Holena DN, Salim A, et al. American Association for the Surgery of Trauma emergency general surgery guideline summaries 2018: acute appendicitis, acute cholecystitis, acute diverticulitis, acute pancreatitis, and small bowel obstruction. *Trauma Surg Acute Care Open* 2019;4:e000281. DOI: 10.1136/tsaco-2018-000281