



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Acute appendicitis

Inhoudsopgave

Acute appendicitis	1
Inhoudsopgave	2
startpagina_- acute_appendicitis_update_1e_cyclus	4
Diagnostische strategie bij acute appendicitis	10
Diagnostische strategie bij kinderen met acute appendicitis	11
Diagnostische strategie bij volwassenen met acute appendicitis	24
Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen met acute appendicitis	39
behandeling_van_simpele_appendicitis	53
behandeling_van_simpele_appendicitis_bij_kinderen_en_zwangere_vrouwen	54
behandeling_van_simpele_appendicitis_bij_volwassenen	65
Operatietechniek bij een appendectomie	79
Verzorging van de appendix stomp	103
Wel of niet zuigen en/ of spoelen tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis	117
Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie bij acute appendicitis	125
Antibiotica bij acute appendicitis	127
Antibiotica profylaxe bij acute appendicitis	128
Postoperatieve antibiotica duur bij acute appendicitis	130
Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen	136
Appendectomie à froid bij acute appendicitis	138
Appendectomie à froid bij volwassenen met acute appendicitis	139
Appendectomie à froid (interval appendectomie) bij kinderen	142
Intra-abdominaal abces bij acute appendicitis	144
Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis	145
Intra-abdominaal abces bij kinderen met acute appendicitis	147
Standaard histopathologisch onderzoek na verwijdering appendix	148
Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis zonder negatieve gevolgen	150
Centralisatie van zorg bij acute appendicitis	173
Centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis	174

Zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis	177
Gynaecologisch consult bij verdenking acute appendicitis	184

startpagina_-_acute_appendicitis_update_1e_cyclus

Onderzoek

Op dit moment loopt er een zorgevaluatie (CAPP studie) naar de optimale behandeling van complexe appendicitis bij kinderen. In deze studie wordt onderzoek gedaan naar twee verschillende subgroepen van complexe appendicitis. In subgroep 1 (complexe appendicitis zonder abces/infiltraat) wordt gekeken naar de optimale chirurgische benadering (open of laparoscopisch). In subgroep 2 (complexe appendicitis met abces/infiltraat) wordt gekeken naar de optimale behandelstrategie c.q. non-operatief (met antibiotica en eventueel drainage) of direct operatief. De NVvH adviseert centra om aan deze zorgevaluatie te participeren. Zie ook [CAPP](#).

Deze richtlijn valt onder het cluster gastro-enterologische chirurgie (GE-chirurgie).

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn geeft een leidraad voor wat volgens de huidige maatstaven de beste diagnostiek en behandeling is bij patiënten met een acute appendicitis. Er zijn verschillende behandelstrategieën beschreven in geval van simpele en complexe appendicitis.

In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Welke onderzoeken worden aanbevolen bij patiënten met (een verdenking op) acute appendicitis?
- De mogelijke behandelingen van appendicitis.
- Chirurgisch technische aspecten (laparoscopie of open, verzorging appendix stomp, spoelen tijdens de operatie).
- Behandeling met antibiotica na de operatie.
- Het nut van het histologisch laten nakijken van een verwijderde appendix.
- Blindedarmontsteking tijdens de zwangerschap of bij kinderen.
- De toegevoegde waarde van het raadplegen van een gynaecoloog.
- De organisatie van de zorg.

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acute appendicitis, zowel bij kinderen als bij volwassenen.

Voor patiënten

Acute appendicitis is de medische term voor blindedarmontsteking. Omdat een ontsteking van de blindedarm meestal vrij plotseling ontstaat, wordt het vaak acute blindedarmontsteking genoemd. Er zijn verschillende oorzaken voor een blindedarmontsteking, meestal is sprake van een verstopping van de binnenkant. De meest voorkomende klacht die optreedt is plotseling beginnende buikpijn, de pijn kan rond de navel beginnen en 'afzakken' naar rechtsonder in de buik. Vaak is er gebrek aan eetlust en kan er temperatuurverhoging zijn. De kans om een blindedarmontsteking in het leven te krijgen is tussen de zeven en negen procent, het komt iets vaker voor bij mannen dan bij vrouwen.

Meer informatie over blindedarmontsteking is te vinden op www.thuisarts.nl.

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde (NVvH). De richtlijn is in 2010 opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderchirurgen, chirurgen, kinderartsen, gynaecologen, radiologen en klinisch chemici. In 2019 is het merendeel van de modules herzien, behalve voor de modules waarvan de aanbevelingen nog steeds aansluiten bij de huidige wetenschappelijke inzichten. De richtlijn is herzien door een multidisciplinaire richtlijnwerkgroep bestaande uit vertegenwoordigers van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde, Nederlandse Vereniging voor Radiologie, Nederlandse Vereniging voor Spoedeisende Hulpartsen, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie, en de Patiëntenfederatie Nederland. Vanaf 2021 wordt de richtlijn modulair herzien door het cluster 'GE-chirurgie'. Bij de 'samenstelling van het cluster' kunt u lezen welke organisaties hebben deelgenomen aan het cluster. Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door participatie van 'Stichting Kind & Ziekenhuis'. Bij de verantwoording kunt u lezen welke organisaties aan de modules hebben meegewerkt. De procesmatige en methodologische ondersteuning is geleverd door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

Modulair onderhoud

De richtlijnen in het cluster 'GE-chirurgie' worden modulair onderhouden. Onder de 'samenstelling van het cluster' (zie verantwoording) staat beschreven welke organisatie deelnemen aan het cluster. Meer informatie over werken in clusters en modulair onderhoud vindt u [hier](#).

Tabel 1. Onderhoudsplan van de richtlijn

Richtlijnmodule	Geautoriseerd in	Laatst beoordeeld in[1]	Geplande herbeoordeling[2]	Wijzigingen meest recente versie
1. Startpagina – Acute appendicitis	Volgt	01-04-2024	01-04-2025	Geüpdatet
2. Diagnostische strategie				N.v.t.
2.1 Diagnostische strategie bij kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.2 Diagnostische strategie bij volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
2.3 Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
3. Behandeling van simpele appendicitis				N.v.t.

3.1 Behandeling van
simpele appendicitis bij
kinderen en zwangere
vrouwen

01-07-2019

01-04-2021

01-04-2024

De module
'behandeling van
simpele appendicitis'
bestond uit drie
deelvragen/PICO's:

1. Welke
behandeling
heeft de
voorkeur bij
kinderen met
acute simpele
appendicitis?
2. Welke
behandeling
heeft de
voorkeur bij
patiënten
volwassenen
met acute
simpele
appendicitis?
3. Welke
behandeling
heeft de
voorkeur bij
zwangere
vrouwen met
acute simpele
appendicitis?

In de 1^e cyclus van het
cluster GE-chirurgie is
alleen
deelvraag/PICO 2 van
een update voorzien.
De naam van de
huidige module is
gewijzigd naar
'Behandeling van
simpele appendicitis
bij kinderen en
zwangere vrouwen'

				en er is daarnaast een aparte submodule toegevoegd aan de richtlijndatabase met de naam 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen'.
3.2 Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen	Volgt	01-04-2024	01-04-2025	Geüpdatet en als aparte submodule toegevoegd aan de richtlijn met de naam 'Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen' 1 ^e cyclus cluster GE-chirurgie.
4. Operatietechniek bij een appendectomie	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
5. Verzorging van de appendix stomp	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
6. Wel of niet zuigen en/of spoelen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
7. Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
8. Antibiotica bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
8.1 Antibioticaprofylaxe	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
8.2 Postoperatieve antibiotica duur	01-07-2019	2023	01-04-2024	N.v.t.

9. Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10. Appendectomie à froid	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10.1 Volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
10.2 Kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11. Intra-abdominaal abces	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11.1 Volwassenen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
11.2 Kinderen	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
12. Standaard histopathologisch onderzoek appendix	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
13. Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14. Centralisatie van zorg bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14.1 Zorg bij kinderen met acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
14.2 Zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.
15. Gynaecologisch consult bij acute appendicitis	01-07-2019	01-04-2021	01-04-2024	N.v.t.

[1] Jaartal waarin de richtlijnmodule is meegenomen in de need-for-update.

[2] Jaartal waarin de richtlijnmodule weer moet worden meegenomen in de need-for-update.

Definities en begrippen

De gebruikte terminologie in de literatuur betreffende de in de richtlijn besproken ziektebeelden is niet consistent. Daarom heeft de werkgroep definities opgesteld voor de in de richtlijn besproken ziektebeelden:

Acute appendicitis

Een acute ontsteking van de appendix vermiformis, een 'waar' divertikel van het coecum. Histologisch wordt acute appendicitis gedefinieerd als leucocytaire infiltratie door de gehele wand of pus in het lumen.

Simpele appendicitis

Flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015).

Complexe appendicitis

Ernstiger, progressieve variant met necrose en/of perforatie van de appendix, ook wel 'gecompliceerd' genoemd (Bhangu, 2015).

Andere definities die in deze richtlijn gebruikt zijn, worden toegelicht bij de aanverwante items, onder "Achtergrond en toepassen".

Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736. PMID: 26460662.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Diagnostische strategie bij acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie bij patiënten met verdenking van acute appendicitis?

Deze module is onderverdeeld in drie submodules waarin de volgende deelvragen worden behandeld:

1. Wat is de optimale diagnostische strategie bij kinderen met verdenking op acute appendicitis?
2. Wat is de optimale diagnostische strategie bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis?
3. Wat is de optimale diagnostische strategie bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Diagnostische strategie bij kinderen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie bij kinderen met verdenking op acute appendicitis?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Verricht echografie bij ieder kind met verdenking op acute appendicitis.

Aanbeveling 2

Verricht een MRI bij een inconclusieve echografie en een hoge klinische verdenking op acute appendicitis zonder eenduidige alternatieve diagnose.

Overweeg een herbeoordeling met eventueel herhalen van de echografie wanneer klachten persisteren of verergeren bij:

- een negatieve echografie zonder eenduidige alternatieve diagnose of;
- een inconclusieve echografie met een lage(re) klinische verdenking op acute appendicitis.

Verricht bij voorkeur geen CT scan bij kinderen met verdenking op acute appendicitis.

Aanbeveling 3

Verricht een diagnostische laparoscopie bij een inconclusieve MRI en een hoge klinische verdenking op acute appendicitis of wanneer een MRI zonder narcose niet mogelijk is, eventueel na overleg met een kinderchirurgisch centrum.

Overleg met een kinderchirurgisch centrum bij een inconclusieve echografie en een hoge klinische verdenking op acute appendicitis wanneer een MRI logistiek niet mogelijk is.

Zie ook het Stroomschema 'Diagnostiek bij kinderen' bij de aanverwante producten onder 'toepassen'.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Beeldvorming:

De werkgroep is van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek onvoldoende is om de definitieve diagnose acute appendicitis vast te stellen. Aanvullend beeldvormend onderzoek is daarom geïndiceerd voor het stellen van de definitieve diagnose. De accuratesse van beeldvormend onderzoek gaat omhoog naarmate de vooraf kans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek verhoogd de accuratesse van beeldvorming is daarom essentieel.

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis zorgt voor lagere kosten

per patiënt, minder complicaties en minder negatieve appendectomieën (Lahaye, 2015). Bij kinderen lijkt de diagnostische accuratesse van echografie hoger dan bij volwassenen en is er geen verschil aantoonbaar tussen echografie, CT of MRI.

Herbeoordeling:

Onur (2008) vergeleek in een RCT onder patiënten met acute buikpijn, die na beoordeling op de spoedeisende hulp een niet-definitieve diagnose hebben gekregen, of er een verschil is in morbiditeit tussen opname ter observatie (n=50) en herbeoordeling de volgende drie dagen met een tijdsinterval van 8 tot 12 uur (n=55). De totale morbiditeit was 10% in de opname groep en 7,2% in de herbeoordeling groep.

Toorenvliet (2010) keek in een prospectieve studie onder 500 patiënten met acute buikpijn, die na beoordeling op de spoedeisende hulp niet werden opgenomen en binnen 24 uur werden herbeoordeeld. Zes patiënten (1,2%) kregen bij herbeoordeling een diagnose, waarvan je zou willen dat deze bij initiële beoordeling zou zijn gesteld. Drie van deze patiënten hadden een geperforeerde acute appendicitis. De zes patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

De studie van Toorenvliet (2010) was opgezet als een prospectieve studie waarbij het dagelijkse management niet werd beïnvloed door de studie. Gezien slechts bij zes patiënten (1,2%) een snellere diagnose gewenst was, kan gesteld worden dat op basis van klinische evaluatie een goede inschatting gemaakt kan worden of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling.

De werkgroep is daarom van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek voldoende is om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt met acute buikpijn voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling in aanmerking komt.

Bewijskracht

Beeldvorming:

De bewijskracht van de literatuur is laag tot zeer laag. Voor sommige vergelijkingen waren er geen studies beschikbaar die in dezelfde studiepopulatie verschillende testen met elkaar vergeleken. De diagnostische accuratesse is daardoor geëxtraheerd uit verschillende studiepopulaties, waardoor er geen directe vergelijking kan worden gemaakt en er sprake is van indirectheid.

De studies en uitkomsten van de beschikbare literatuur zijn erg heterogeen, wat de bewijskracht van de uitkomstmaten verlaagd. De prevalentie binnen studies varieert en het is vaak onduidelijk hoe patiënten in een studie geselecteerd zijn en welke diagnostiek voorafgaand aan de beeldvorming heeft plaatsgevonden. Daarnaast is het in veel studies onduidelijk hoe lang de follow-up tijd van de referentie test was, met name bij de patiënten die geen operatie ondergingen en welke informatie beschikbaar was bij de beoordeling van een diagnostische test.

Herbeoordeling:

De bewijskracht van de literatuur is niet beoordeeld. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht, omdat er verwacht werd geen vergelijkende studies te vinden die kunnen beantwoorden bij welke patiënten er na klinische evaluatie een indicatie is voor herbeoordeling, dan wel aanvullende diagnostiek, de volgende

dag. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn daarom uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Beeldvorming:

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle diagnose, waarbij onnodige diagnostiek beperkt dient te worden. Geen negatieve appendectomie, maar ook geen onterecht uitgestelde behandeling.

Echografie heeft geen stralingsbelasting en wordt goed verdragen door patiënten. Groot voordeel is dat echografie overal beschikbaar is, ook buiten kantoortijden. Het nadeel is echter de lagere sensitiviteit.

Een nadeel van het gebruik van MRI bij appendicitis is dat deze techniek nog niet wijd verspreid is over alle ziekenhuizen en voornamelijk in nachten en weekenden vooralsnog minder beschikbaar is. Daarnaast vergt het beoordelen van een MRI specifieke training en zijn er veel minder radiologen bekwaam in het beoordelen van een MRI (Leeuwenburgh, 2012). Voor een goede kwaliteit MRI is het noodzakelijk dat de patiënt stil kan liggen. Als een kind niet te instrueren is kan dit problemen opleveren (leeftijd, mentale ontwikkeling). Ook claustrofobie is een potentieel nadeel van MRI.

CT bij kinderen wordt door de werkgroep afgeraden, gezien de hoge stralingsbelasting en de gelijkwaardige resultaten van MRI.

Herbeoordeling:

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces worden meer correcte diagnoses gesteld. 30% van de patiënten krijgt na herbeoordeling binnen 24 uur een andere diagnose dan de initiële diagnose die gesteld was na eerste beoordeling op de spoedeisende hulp. De herbeoordeling leidt in 17% van de gevallen tot verandering van beleid en bij 4% tot operatieve behandeling (Toorenvliet, 2010).

Bij 1,2% van de patiënten die voor herbeoordeling binnen 24 uur komen wordt een diagnose gevonden, waarbij snelle diagnostiek gewenst was geweest. Deze patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces wordt het onnodig gebruik van aanvullende diagnostiek tegen gegaan. Door de factor tijd te benutten kan het natuurlijk beloop van de ziekte worden gevolgd. Milde, zelflimiterende, ziekte zal geen aanvullende diagnostiek behoeven.

Kosten (middelenbeslag)

Beeldvorming:

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met de verdenking op appendicitis zorgt voor lagere kosten per patiënt (Lahaye, 2015). Echografie is goedkoper en beter beschikbaar dan CT en MRI. Omdat bij een aantal patiënten volstaan kan worden met echografie alleen wordt hiermee een kostenreductie bereikt vergeleken met een diagnostisch traject waarbij echografie overgeslagen wordt.

Herbeoordeling:

Het gebruik van herbeoordeling in het diagnostisch proces zorgt voor minder aanvullende diagnostiek en beperkt het aantal opnames. Herbeoordeling is goedkoper dan opname. Bij herbeoordeling is bij een aantal patiënten geen aanvullende diagnostiek nodig, omdat het natuurlijk beloop uitwijst dat het om milde, zelflimiterende aandoening gaat.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het gebruik van beeldvorming en herbeoordeling in het diagnostisch proces van een patiënt met een verdenking acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd.

Bijkomende beslissende factor voor herbeoordeling kan zijn dat het niet in ieder ziekenhuis mogelijk is om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over directe beschikbaarheid van echografie, CT of MRI.

Haalbaarheid en implementatie

Beeldvorming:

Het gebruik van echografie bij verdenking op acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd. De expertise met MRI voor appendicitis is wisselend. Ook zal het niet in ieder ziekenhuis mogelijk zijn om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over personeel dat bekwaam is in het maken en beoordelen van een MRI.

Herbeoordeling:

De diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek is voldoende om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling in aanmerking komt.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De lagere kosten, brede beschikbaarheid en de afwezigheid van stralenbelasting maken echografie het onderzoek van eerste keus bij kinderen met een verdenking op appendicitis.

Wanneer een echografie inconclusief is en er een hoge klinische verdenking op acute appendicitis is, is vervolg onderzoek nodig. De accuratesse van echografie gevolgd door MRI is gelijk aan die van echografie gevolgd door CT. MRI geeft net als echografie geen stralingsbelasting, maar is minder goed beschikbaar (expertise, beschikbare middelen). Een CT scan geeft een hoge stralingsbelasting en wordt daarom door de werkgroep afgeraden bij kinderen. "

In principe wordt geadviseerd om bij een inconclusieve echo altijd een MRI te vervaardigen met als doel een onnodige operatie (en dus narcose) te voorkomen. Hiervan kan in bepaalde omstandigheden worden afgezien. Bijvoorbeeld wanneer het kind onder narcose moet voor de MRI is het te overwegen om dit over te slaan en over te gaan tot een diagnostische laparoscopie. Er kan tevens worden overwogen te overleggen met een kinderchirurgisch centrum en het kind over te plaatsen voor verdere diagnostiek.

Onderbouwing

Achtergrond

De diagnostiek bij appendicitis bestaat uit klinische evaluatie, laboratorium onderzoek en beeldvorming (echografie, CT-scan, MRI-scan). Bij lage verdenking op acute appendicitis kan na klinische evaluatie gekozen worden om de patiënt de volgende dag te herbeoordelen in plaats van aanvullende diagnostiek te doen. Patiënten met acute appendicitis zijn over het algemeen goed te identificeren, maar patiënten die zich in het beginstadium van de ziekte presenteren zijn moeilijker te onderscheiden van patiënten met andere (self-limiting) oorzaken van de buikklachten. De betrouwbaarheid van beeldvorming is in het beginstadium van ziekte ook lager. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie vergeleken met MRI of contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Aspelund, 2014; Dibble, 2018; Epifanio, 2016; Kim, 2018; Krishnamoorthi, 2011; Löfvenberg, 2016; Petkovska, 2016; Thirumoorthi, 2012; Zhang, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI vergeleken met contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen (tussen de 12 en 20 jaar) met verdenking op acute appendicitis <i>Bronnen: (Kinner, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van een work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) vergeleken met MRI of CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Dibble, 2018; Epifanio, 2016; Krishnamoorthi, 2011; Thirumoorthi, 2012)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van een work-up echografie plus contrast CT vergeleken work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Dibble, 2018; Epifanio, 2016; Krishnamoorthi, 2011; Thirumoorthi, 2012)</i>

- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de uitkomstmaat inconclusieve resultaten rapporteerden voor MRI of contrast CT. <i>Bronnen: (-)</i>
---------------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in totaal twee systematische reviews (Kim, 2018; Zhang, 2018) en 8 aanvullende studies (Aspelund, 2014; Dibble, 2018; Epifanio, 2016; Kinner, 2017; Krishnamoorthi, 2011; Löfvenberg, 2016; Petkovska, 2016; Thirumoorthi, 2012) geïncludeerd voor de subgroep kinderen.

Echografie versus contrast CT of MRI

De review van Zhang (2017) includeerde 19 cohort studies met 9168 patiënten die een echografie kregen en 4 studies met 756 patiënten die een CT met contrastmiddel kregen. De overall prevalentie was 46,8% bij de echografie studies en 26,6% bij de CT studies. Aanvullend beschreef Löfvenberg (2016) de accuratesse van echografie bij 438 patiënten, de prevalentie van acute appendicitis was 29%. De referentietest werd niet beschreven.

De review van Kim (2018) includeerde 13 cohort studies met totaal 1948 patiënten die de accuratesse van MRI rapporteerden. Hiervan beschreven 9 studies het gebruik van MRI als eerste beeldvormende diagnostiek, 3 studies onderzochten de accuratesse van MRI voor inconclusieve echo's en 1 studie includeerde patiënten die een MRI, ongeacht of dit voor eerste diagnostiek als voor inconclusieve echo's was. De prevalentie van de studiepopulatie werd niet beschreven. Petkovska (2016) rapporteerde de resultaten van MRI bij 403 patiënten, waarvan 150 kinderen met een prevalentie van 17%. Het verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden bij de meeste studies als referentietest beschouwd. Bij enkele studies werden patiënten nog nagebeld.

MRI versus contrast CT

De studie van Kinner (2017) vergeleek de accuratesse van MRI versus CT bij dezelfde 48 patiënten tussen de 12 en 20 jaar, los van elkaar beoordeeld door radiologen. De prevalentie binnen de studiepopulatie was 47%. De (pathologische) uitkomsten na een appendectomie werden als referentietest gebruikt. Indien een kind niet geopereerd werd, werd het patiëntendossier bekeken en werden patiënten na 1 maand telefonisch geïnterviewd.

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of

Work-up echografie plus contrast CT versus echografie plus MRI

Aspelund (2014) vergeleek de accuratesse in de jaren waarin de CT scan als eerste beeldvorming in het protocol stond (n=265) versus jaren waarin het protocol aangepast was naar echografie eventueel gevolgd door MRI bij inconclusieve echo's (n=397 kinderen). De prevalentie van acute appendicitis in de CT groep was 51%, in de work-up groep was dit 41%.

Dibble (2018) (n=1982 kinderen, prevalentie acute appendicitis 20,5%) en Epifanio (2016) (n=166 kinderen, prevalentie acute appendicitis 47%) rapporteerde de accuratesse van een work-up, waarbij patiënten een

echografie kregen en een MRI gedaan werd bij een inconclusieve echografie. Dibble (2017) gebruikte (pathologische) uitkomsten na een operatie of klinische informatie als referentie test. Epifanio (2016) gebruikte (pathologische) uitkomsten na een operatie of klinische follow-up van 30 dagen als referentietest bij kinderen die niet geopereerd werden.

Thirumoorthi (2012) (n=275 kinderen, prevalentie 45,8%) en Krishnamoorthi (2011) (n=631 kinderen, prevalentie 45,8%) rapporteerde de accuratesse van een work-up approach, waarbij patiënten een echografie kregen en aanvullend een CT met contrastmiddel bij een inconclusieve echo. De operatie werd gebruikt als referentietest, patiënten die niet geopereerd waren werden telefonisch geïnterviewd in de studie van Thirumoorthi (2012). Krishnamoorthi (2011) gebruikte pathologische uitkomsten na de operatie en klinische uitkomsten van patiënten zonder operatie als referentietest.

Resultaten

Echografie versus contrast CT of MRI

Door afwezigheid van studies bij kinderen die echografie direct vergeleken met CT of MRI zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van echografie, CT en MRI als indirect bewijs beschreven.

Echografie

De meta-analyse van Zhang (2017) poolde 19 studies met een echografie bij 9168 kinderen en vond een gepoolde sensitiviteit (het percentage terecht positieve uitslagen onder kinderen met acute appendicitis) was 89% (95% BI 87% tot 100%). De gepoolde specificiteit (het percentage terecht negatieve testuitslagen onder kinderen zonder acute appendicitis) van 97% (95% BI 96% tot 97%) voor echografie. De gepoolde en de positief voorspellende waarde (percentage onderzochte personen met een positieve testuitslag die daadwerkelijk acute appendicitis heeft) 98%. De negatief voorspellende waarde (percentage onderzochte personen met een negatieve testuitslag die geen acute appendicitis heeft) was 98,7%. In de populatie van Zhang (2017) was de prevalentie van acute appendicitis 46,8%. Met deze vooraf kans werden er per 1000 kinderen 16 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 51 kinderen onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief). Resultaten van de studies waren heterogeen (I^2 83,9%).

Löfvenberg (2016) rapporteerde de accuratesse van echografie bij 438 patiënten met een studieprevalentie van 29% en vond een sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van respectievelijk 82%, 97%, 92% en 93%.

Bovenstaande studies rapporteerden niet het aantal inconclusieve resultaten na een echo. Het aantal inconclusieve echo's werd wel gerapporteerd in de studies die een work-up approach beschreven met echografie en eventueel een MRI of een CT bij inconclusieve echo's. In de studie van Dibble (2018) (n=1982) kregen 77 (3,4%) kinderen een MRI na een inconclusieve echo. In de studie van Epifanio (2016) kregen 102 kinderen kregen een echo, van wie er 8 (7,8%) een MRI kregen vanwege een inconclusieve echo. In de studie van Thirumoorthi (2012) kregen 172 van de 275 (62,5%) kinderen een echografie plus een CT na een

inconclusieve echo. In de studie van Krishnamoorthi (2011) (n=631 kinderen) kregen 298 (47,2%) kinderen een echografie plus een CT na een inconclusieve echo. Het percentage inconclusieve echo's varieerde in deze studies tussen de 1,4 tot 62,5%.

MRI

De review van Kim (2018) poolde 10 studies met MRI bij 1736 kinderen waarbij de MRI als eerste diagnostiek werd gebruikt (9 studies) of MRI zowel met als zonder inconclusieve echografie werd gebruikt (1 studie). De sensitiviteit was 97% (95% BI 95% tot 99%) en de specificiteit was 96% (95% BI 92% tot 99%). De positief en negatief voorspellende waarden en werden niet gerapporteerd, net als de prevalentie, waardoor deze waarden niet berekend konden worden. Wel werd het gepoolde percentage van negatieve appendectomieën uit 9 studies gerapporteerd, dit was 4,5% (95% BI 1,9% tot 7,1%). In de studie van Petkovska (2016) kregen 150 kinderen een MRI. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de MRI was respectievelijk 96,9% (95% BI 83,8% tot 99,9%), 99,2% (95% BI 95,4% tot 100%), 96,9% (95% BI 83,3% tot 99,9%) en 99,2% (95% BI 95,4% tot 100%) met een studieprevalentie van 16,6%.

Contrast CT

De review van Zhang (2017) includeerde 4 studies met 756 patiënten die een CT met contrastmiddel kregen en vond een gepoolde sensitiviteit was 96% (95% BI 94% tot 98%) en een gepoolde specificiteit van 94% (95% BI 92% tot 96%) voor CT. De positief voorspellende waarde was 90,7% en de negatief voorspellende waarde was 98,6%. In de populatie van Zhang (2017) was de prevalentie van acute appendicitis 26,6% in de CT groep. Met deze vooraf kans werden er per 1000 kinderen 11 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 44 kinderen onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief). Resultaten van de studies waren heterogeen (I^2 61,7%).

Aspelund (2014) vergeleek de accuratesse in de jaren waarin de CT scan als eerste beeldvorming in het protocol stond (n=265) versus jaren waarin het protocol aangepast was naar echografie eventueel gevolgd door MRI bij inconclusieve echo's (n=397 kinderen). De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de CT was respectievelijk 100% (95% BI 97% tot 100%), 98% (95% BI 93% tot 99%), 98% (95% BI 96% tot 100%) en 100% (95% BI 96% tot 100%) met een studieprevalentie van 51%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en inconclusieve resultaten voor echografie versus MRI of CT is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test), indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies).

MRI versus contrast CT

Eén studie (Kinner, 2017) vergeleek de accuratesse van MRI versus CT bij dezelfde 48 patiënten tussen de 12 en 20 jaar. De MRI en CT werden los van elkaar beoordeeld door radiologen. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI zonder contrast, MRI met contrast

en CT met contrast staan in tabel 2. Inconclusieve resultaten werden niet gerapporteerd.

Tabel 2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI versus contrast

Beeldvorming	Sensitiviteit, % (95% CI)	Specificiteit, % (95% CI)	Positief voorspellende waarde, % (95% CI)	Negatief voorspellende waarde, % (95% CI)
MRI zonder contrast	94,7 (90,7 tot 97,3)	93 (89,7 tot 96,7)	83,8 (73,8 tot 91,1)	85,9 (76,2 tot 92,7)
MRI met contrast	94,4 (94,4 tot 99,2)	94,3 (90,2 tot 97)	85,9 (76,6 tot 92,5)	93,6 (85,6 tot 97,9)
CT met contrast	93,6 (85,6 tot 97,9)	94,3 (90,2 tot 97)	85,9 (76,6 tot 92,5)	97,5 (94,4 tot 99,2)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor MRI versus CT is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test) en twee niveaus vanwege imprecisie (gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen). Vanwege de afwezigheid van studies die inconclusieve resultaten beschrijven is de bewijskracht voor inconclusieve resultaten is niet beoordeeld.

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of

Work-up echografie plus contrast CT versus echografie plus MRI

Door afwezigheid van studies bij kinderen die een MRI of een CT direct vergeleken met een work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van de work-up echografie plus MRI en echografie plus CT als indirect bewijs beschreven.

Work-up: echografie met MRI na inconclusieve echo

De review van Kim (2018) poolde 3 studies die de accuratesse van MRI voor inconclusieve echo's bij 211 kinderen rapporteerden. De sensitiviteit was 98% (95% CI 94% tot 100%) en de specificiteit was 99% (95% BI 96% tot 100%). De positief en negatief voorspellende waarden en werden niet gerapporteerd, net als de prevalentie, waardoor deze waarden niet berekend konden worden.

Dibble (2018) (n=1982 kinderen) rapporteerde de accuratesse van de complete work-up, waarbij patiënten een echografie kregen en een MRI gedaan werd bij een inconclusieve echografie. In de studie van Dibble (2018) kregen 77 (3,4%) kinderen een MRI na een inconclusieve echo. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de work-up was respectievelijk 98,3% (95% BI 96,4% tot 99,2%), 97,1% (95% BI 96,2% tot 97,9%), 89,9% (95% BI 86,7% tot 92,4%) en 99,5% (95% BI 99,1% tot 99,8%). In de populatie van Dibble (2018) was de prevalentie van acute appendicitis 20,5%. Met deze voorafkansen werden er per 1000 kinderen 4 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout negatief) en 24 kinderen onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout positief).

Epifanio (2016) rapporteerde de accuratesse van een work-up met klinische evaluatie, echo, MRI bij inconclusieve echografie en klinische observatie van 24 uur. 102 kinderen kregen een echo, van wie er 8 ook

een MRI kregen. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van deze work-up was respectievelijk 96,1% (95% BI 89,9% tot 99,0%), 100% (95% BI 96,7% tot 100%), 100% (95% BI 96,1% tot 100%) en 96,7% (95% BI 91,3% tot 99,2%). Van de 8 kinderen die een echografie plus een MRI kregen waren bij 5 kinderen de resultaten inconclusief. Na 24 uur klinische observatie waren er geen kinderen meer met inconclusieve resultaten.

Work-up: echografie met CT na inconclusieve echo

Thirumoorthi (2012) (n=275 kinderen) en Krishnamoorthi (2011) (n=631 kinderen) rapporteerden de accuratesse van een step-up approach, waarbij patiënten een echografie kregen en bij een inconclusieve echografie aanvullend een CT met contrastmiddel.

In de studie van Thirumoorthi (2012) kregen 197 (71,6%) kinderen een echografie en 78 (28,4%) kinderen een echografie plus een CT. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van deze work-up was respectievelijk 94,5%, 97,5%, 95,2% en 97%. De negatieve appendectomie rate was 1,8% en de gemiste appendicitis rate was 0%.

In de studie van Krishnamoorthi (2011) (n=631 kinderen) kregen 333 (52,8%) kinderen een echografie en 298 (47,2%) kinderen een echografie plus een CT. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van deze work-up was respectievelijk 98,6% (95% BI 96% tot 100%), 90,6% (95% BI 87% tot 93%), 99,2% en 99,2%. De negatieve appendectomie rate was 8,1% (19 of 235 patiënten) en de gemiste appendicitis rate was minder dan 0,5% (1 van de 631 patiënten).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) versus echografie, MRI of CT is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test) en indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties). Vanwege de afwezigheid van studies die inconclusieve resultaten beschrijven is de bewijskracht voor inconclusieve resultaten is niet beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

PICO 1

Wat is de diagnostische accuratesse van de echografie vergeleken met MRI of een contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (kinderen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): echografie;

C (Comparison): MRI of contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 2

Wat is de diagnostische accuratesse van MRI vergeleken met CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (kinderen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): MRI;

C (Comparison): contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 3

Wat is de diagnostische accuratesse van een work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) vergeleken met MRI of contrast CT of een work-up echografie plus CT vergeleken met work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij kinderen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (kinderen) met een acute appendicitis

I (Interventie): work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI);

C (Comparison): MRI, contrast CT of work-up (anders dan bij I);

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit en negatief voorspellende waarde (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en specificiteit, positief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Tabel 1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

Uitkomsten	Gevolgen	Relevantie
Terecht positieven (TP)	Patiënt wordt terecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt behandeling.	Cruciaal
Terecht negatieven (TN)	Patiënt wordt terecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt terecht geen behandeling.	Belangrijk
Fout positieven (FP)	Patiënt wordt onterecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt een onnodige behandeling. De klachten persisteren.	Belangrijk
Fout negatieven	Patiënt wordt onterecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt onterecht geen behandeling. Er vindt vervolgonderzoek plaats naar de oorzaak van de symptomen.	Cruciaal
Inconclusieve uitkomsten	Vervolgonderzoek (MRI of CT) met vertraging van de uiteindelijke diagnose.	Belangrijk

De werkgroep definieerde 10% verschil in sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies en cohort studies die rapporteerden over diagnostische accuratesse van echografie, MRI, CT of een step-up approach, waarbij een MRI of CT scan werd gedaan na een inconclusieve echografie voor de diagnostiek van acute appendicitis gepubliceerd vanaf 2008. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 479 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies die ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten. Wanneer deze studies niet beschikbaar waren werden ook niet-vergelijkende studies geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 107 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 72 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 35 studies definitief geselecteerd. 35 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 2 systematische reviews en 8 aanvullende studies resultaten voor de subgroep kinderen rapporteerden. De belangrijkste studiekenmerken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorthi A, Oh PS, Behr G, Chen S, Lampl B, Middlesworth W, Kandel J, Ruzal-Shapiro C. Ultrasonography/MRI versus CT for diagnosing appendicitis. *Pediatrics*. 2014 Apr;133(4):586-93. doi: 10.1542/peds.2013-2128. Epub 2014 Mar 3. PubMed PMID: 24590746.
- Dibble EH, Swenson DW, Cartagena C, Baird GL, Herliczek TW. Effectiveness of a Staged US and Unenhanced MR Imaging Algorithm in the Diagnosis of Pediatric Appendicitis. *Radiology*. 2018 Mar;286(3):1022-1029. doi: 10.1148/radiol.2017162755. Epub 2017 Nov 20. PubMed PMID: 29156146.
- Epifanio M, Antonio de Medeiros Lima M, Corrêa P, Baldisserotto M. An Imaging Diagnostic Protocol in Children with Clinically Suspected Acute Appendicitis. *Am Surg*. 2016 May;82(5):390-6. PubMed PMID: 27215717.
- Kim JR, Suh CH, Yoon HM, Jung AY, Lee JS, Kim JH, Lee JY, Cho YA. Performance of MRI for suspected appendicitis in pediatric patients and negative appendectomy rate: A systematic review and meta-analysis. *J Magn Reson Imaging*. 2018 Mar;47(3):767-778. doi: 10.1002/jmri.25825. Epub 2017 Aug 17. PubMed PMID: 28815859.
- Kinner S, Pickhardt PJ, Riedesel EL, Gill KG, Robbins JB, Kitchin DR, Ziemlewicz TJ, Harringa JB, Reeder SB, Repplinger MD. Diagnostic Accuracy of MRI Versus CT for the Evaluation of Acute Appendicitis in Children and Young Adults. *AJR Am J Roentgenol*. 2017 Oct;209(4):911-919. doi: 10.2214/AJR.16.17413. Epub 2017 Aug 10. PubMed PMID: 28796552; PubMed Central PMCID: PMC5639901.
- Krishnamoorthi R, Ramarajan N, Wang NE, Newman B, Rubesova E, Mueller CM, Barth RA. Effectiveness of a staged US and CT protocol for the diagnosis of pediatric appendicitis: reducing radiation exposure in the age of ALARA. *Radiology*. 2011 Apr;259(1):231-9. doi: 10.1148/radiol.10100984. Epub 2011 Jan 28. PubMed PMID: 21324843.
- Lahaye MJ, Lambregts DM, Mutsaers E, Essers BA, Breukink S, Cappendijk VC, Beets GL, Beets-Tan RG. Mandatory imaging cuts costs and reduces the rate of unnecessary surgeries in the diagnostic work-up of patients suspected of having appendicitis. *Eur Radiol*. 2015 May;25(5):1464-70. doi: 10.1007/s00330-014-3531-0. Epub 2015 Jan 16. PubMed PMID: 25591748.
- Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Bipat S, Nio CY, Bollen TL, Kardux JJ, Jenssch S, Bossuyt PM, Boermeester MA, Stoker J. Acute appendicitis on abdominal MR images: training readers to improve diagnostic accuracy. *Radiology*. 2012 Aug;264(2):455-63. doi: 10.1148/radiol.12111896. Epub 2012 Jun 14. PubMed PMID: 22700556.
- Löfvenberg F, Salö M. Ultrasound for Appendicitis: Performance and Integration with Clinical Parameters. *Biomed Res Int*. 2016;2016:5697692. doi: 10.1155/2016/5697692. Epub 2016 Dec 1. PubMed PMID: 28044133; PubMed Central PMCID: PMC5156797.
- Onur OE, Guneyse O, Unluer EE et al (2008) Outpatient follow-up or active clinical observation in patients with nonspecific abdominal pain in the emergency department. A randomized clinical trial. *Minerva Chir* 63:915
- Petkovska I, Martin DR, Covington MF, Urbina S, Duke E, Daye ZJ, Stolz LA, Keim SM, Costello JR, Chundru S, Arif-Tiwari H, Gilbertson-Dahdal D, Gries L, Kalb B. Accuracy of Unenhanced MR Imaging in the Detection of Acute Appendicitis: Single-Institution Clinical Performance Review. *Radiology*. 2016 May;279(2):451-60. doi: 10.1148/radiol.2015150468. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26807893.
- Reuvers JR, Rijbroek A. Acute appendicitis: liever tweede echo dan CT of MRI. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:A9603 en D64.
- Thirumoorthi AS, Fefferman NR, Ginsburg HB, Kuenzler KA, Tomita SS. Managing radiation exposure in children--reexamining the role of ultrasound in the diagnosis of appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2012 Dec;47(12):2268-72. doi:10.1016/j.jpedsurg.2012.09.018. PubMed PMID: 23217887.
- Zhang H, Liao M, Chen J, Zhu D, Byanju S. Ultrasound, computed tomography or magnetic resonance imaging - which is preferred for acute appendicitis in children? A Meta-analysis. *Pediatr Radiol*. 2017;47: 186. <https://doi.org/10.1007/s00247-016-3727-3>

Diagnostische strategie bij volwassenen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie bij volwassenen met verdenking van acute appendicitis?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Verricht echografie bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis.

Aanbeveling 2

Verricht bij een negatieve of inconclusieve echografie en een hoge klinische verdenking op acute appendicitis zonder eenduidige alternatieve diagnose:

- een CT met intraveneus contrast of;
- een MRI bij jongvolwassenen, met name bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Overweeg bij een lage(re) klinische verdenking op acute appendicitis zonder eenduidige alternatieve diagnose bij een negatieve of inconclusieve echografie een herbeoordeling met eventueel herhalen van de echografie wanneer klachten persisteren of verergeren.

Verricht een diagnostische laparoscopie bij een hoge klinische verdenking op acute appendicitis en een inconclusieve MRI of CT scan.

Aanbeveling 3

Overweeg aanvullend een CT met intraveneus contrast bij patiënten met verdenking op een abces of groot ontstekingsinfiltraat op echografie.

Zie ook het Stroomschema 'Diagnostiek bij volwassenen' bij de aanverwante producten onder 'toepassen'.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

De werkgroep is van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek voldoende is om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt met acute buikpijn voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling vanwege verdenking op appendicitis in aanmerking komt.

Om de definitieve diagnose acute appendicitis vast te stellen is aanvullend beeldvormend onderzoek geïndiceerd. De accuratesse van beeldvormend onderzoek gaat omhoog naarmate de vooraf kans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van de anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek verhoogd de accuratesse van beeldvorming en is daarom essentieel.

Beeldvorming

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis zorgt voor lagere kosten per patiënt, minder complicaties en minder negatieve appendectomieën (Lahaye, 2015). De studie van Leeuwenburgh (2013) toonde aan dat de sensitiviteit en negatief voorspellende waarde van echografie gevolgd door CT of MRI is hoger dan die voor echografie alleen. De studie van Reuvers (2016) beschreef de resultaten van klinische herbeoordeling in plaats van direct aanvullende beeldvorming, welke in geselecteerde patiënten met goed resultaat toegepast kan worden.

Meerdere studies tonen aan dat de positief voorspellende waarde en specificiteit van echografie voor het aantonen van appendicitis hoog is. Bij een positieve echografie kan worden volstaan met alleen echografie. Bij een negatieve of inconclusieve echo moet overleg plaatsvinden over de vervolgstappen. Echografie gevolgd door CT zorgt voor een hogere negatief voorspellende waarde. Er kan echter ook gekozen worden voor herbeoordeling.

Herbeoordeling

Onur (2008) vergeleek in een RCT onder patiënten met acute buikpijn, die na beoordeling op de spoedeisende hulp een niet-definitieve diagnose hebben gekregen, of er een verschil is in morbiditeit tussen opname ter observatie (n=50) en herbeoordeling de volgende drie dagen met een tijdsinterval van 8 tot 12 uur (n=55). De totale morbiditeit was 10% in de opname groep en 7,2% in de herbeoordeling groep.

Toorenvliet (2010) keek in een prospectieve studie onder 500 patiënten met acute buikpijn, die na beoordeling op de spoedeisende hulp niet werden opgenomen en binnen 24 uur werden herbeoordeeld. Zes patiënten (1,2%) kregen bij herbeoordeling een diagnose waarvan je zou willen dat deze bij initiële beoordeling zou zijn gesteld. Drie van deze patiënten hadden een geperforeerde acute appendicitis. De zes patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

De studie van Toorenvliet (2010) was opgezet als een prospectieve studie waarbij het dagelijkse management niet werd beïnvloed door de studie. Gezien slechts bij zes patiënten (1,2%) een snellere diagnose gewenst was, kan gesteld worden dat op basis van klinische evaluatie een goede inschatting gemaakt kan worden of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling.

Beeldvorming:

De bewijskracht van de literatuur is laag tot zeer laag. Voor sommige vergelijkingen waren er geen studies beschikbaar die in dezelfde studiestudiepopulatie verschillende testen met elkaar vergeleken, bijvoorbeeld echografie versus MRI. De diagnostische accuratesse van echografie en MRI is daardoor geëxtraheerd uit verschillende studiestudiepopulaties, waardoor er geen directe vergelijking kan worden gemaakt en er sprake is van indirectheid.

De studies en uitkomsten van de beschikbare literatuur zijn erg heterogeen, wat de bewijskracht van de uitkomstmaten verlaagd. De prevalentie binnen studies varieert en het is vaak onduidelijk hoe patiënten in een studie geselecteerd zijn en welke diagnostiek voorafgaand aan de beeldvorming heeft plaatsgevonden. Daarnaast is het in veel studies onduidelijk hoe lang de follow-up tijd van de referentie test was, met name bij de patiënten die geen operatie ondergingen en welke informatie beschikbaar was bij de beoordeling van een diagnostische test.

Herbeoordeling:

De bewijskracht van de literatuur is niet beoordeeld. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht, omdat er verwacht werd geen vergelijkende studies te vinden die kunnen beantwoorden bij welke patiënten er na klinische evaluatie een indicatie is voor herbeoordeling, dan wel aanvullende diagnostiek, de volgende dag. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn daarom uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)Beeldvorming:

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle diagnose, waarbij onnodige diagnostiek voorkomen moet worden. En waarbij aandacht is voor de belasting en belastbaarheid van de patiëntengroep. Geen negatieve appendectomie, maar ook geen onterecht uitgestelde behandeling.

Echografie heeft geen stralingsbelasting of risico op contrastnefropathie en wordt goed verdragen door patiënten, het nadeel is echter de lagere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde. Groot voordeel is dat echografie overal beschikbaar is, ook buiten kantooruren. Wanneer CT of MRI wordt toegevoegd aan het diagnostisch traject bij een negatieve of inconclusieve echo nemen sensitiviteit en negatief voorspellende waarde toe.

Nadelen van het gebruik van CT zijn stralingsbelasting en het gebruik van intraveneus contrast, waarbij risico is op nierschade en allergische reacties.

Nadeel van het gebruik van MRI bij appendicitis is dat deze techniek nog niet wijdverspreid is over alle ziekenhuizen en voornamelijk in nachten en weekenden voornamelijk minder beschikbaar is. Daarnaast vergt het beoordelen van een MRI specifieke training en zijn er veel minder radiologen bekwaam in het beoordelen van een MRI (Leeuwenburgh, 2012). Een ander nadeel van MRI is de krappe ruimte, waardoor patiënten met claustrofobie en/of ernstig obese patiënten geen MRI kunnen ondergaan. Ook patiënten met een neurostimulator of pacemaker kunnen geen MRI ondergaan, of alleen met voorzorgsmaatregelen. Het grote voordeel van MRI ten opzichte van CT is het ontbreken van stralingsbelasting.

Herbeoordeling:

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces worden meer correcte diagnoses gesteld. 30% van de patiënten krijgt na herbeoordeling binnen 24 uur een andere diagnose kreeg dan de initiële diagnose die gesteld was na eerste beoordeling op de spoedeisende hulp. De herbeoordeling leidt in 17% van de gevallen tot verandering van beleid en bij 4% tot operatieve behandeling (Toorenvliet, 2010).

Bij 1,2% van de patiënten die voor herbeoordeling binnen 24 uur komen wordt een diagnose gevonden, waarbij snelle diagnostiek gewenst was geweest. Deze patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces wordt het onnodig gebruik van aanvullende diagnostiek tegen gegaan. Door de factor tijd te benutten kan het natuurlijk beloop van de ziekte worden gevolgd. Milde, zelflimiterende, ziekte zal geen aanvullende diagnostiek behoeven.

Kosten (middelenbeslag)

Beeldvorming:

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met de verdenking op appendicitis zorgt voor lagere kosten per patiënt (Lahaye, 2015). Echografie is goedkoper en beter beschikbaar dan CT en MRI. Omdat bij een aantal patiënten volstaan kan worden met echografie alleen wordt hiermee een kostenreductie bereikt vergeleken met een diagnostisch traject waarbij echografie overgeslagen wordt.

Herbeoordeling:

Het gebruik van herbeoordeling in het diagnostisch proces zorgt voor minder aanvullende diagnostiek en beperkt het aantal opnames. Herbeoordeling is goedkoper dan opname. Bij herbeoordeling is bij een aantal patiënten geen aanvullende diagnostiek nodig, omdat het natuurlijk beloop van de ziekte uitwijst dat het om milde ziekte gaat.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Het gebruik van beeldvorming en herbeoordeling in het diagnostisch proces van een patiënt met een verdenking acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd.

Bijkomende beslissende factor voor herbeoordeling kan zijn dat het niet in ieder ziekenhuis mogelijk is om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over directe beschikbaarheid van echografie, CT of MRI.

Haalbaarheid en implementatie

Beeldvorming:

Het gebruik van echografie bij verdenking op acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd. Hetzelfde geldt voor CT. De expertise met MRI voor appendicitis is wisselend. Ook zal het niet in ieder ziekenhuis mogelijk zijn om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over personeel dat bekwaam is in het maken en beoordelen van een MRI.

Herbeoordeling:

De diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek is voldoende om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling in aanmerking komt.

De lagere kosten, brede beschikbaarheid en de afwezigheid van stralenbelasting maken echografie het onderzoek van eerste keus bij patiënten met een verdenking op appendicitis.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Wanneer de echografie negatief of inconclusief is en er een hoge klinische verdenking op appendicitis is, is er vervolgonderzoek nodig. De accuratesse van echografie gevolgd door MRI is gelijk aan die van echografie gevolgd door een CT. De MRI geeft geen stralingsbelasting, maar is minder goed beschikbaar (expertise,

beschikbare middelen).

Onderbouwing

Achtergrond

De diagnostiek bij appendicitis bestaat uit klinische evaluatie, laboratorium onderzoek en beeldvorming (echografie, CT-scan, MRI-scan). Bij lage verdenking op acute appendicitis kan na klinische evaluatie gekozen worden om de patiënt de volgende dag te herbeoordelen in plaats van aanvullende diagnostiek te doen. Patiënten met acute appendicitis zijn over het algemeen goed te identificeren, maar patiënten die zich in het beginstadium van de ziekte presenteren zijn moeilijker te onderscheiden van patiënten met andere (self-limiting) oorzaken van de buikklachten. De betrouwbaarheid van beeldvorming is in het beginstadium van ziekte ook lager. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Conclusies / Summary of Findings

Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van contrast CT lijken enigszins hoger vergeleken met echografie voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Van Randen, 2008)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie vergeleken met MRI of CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Giliaca, 2017; Lourenco, 2016; Pare, 2015; Petkovska, 2016; Repplinger, 2016; Ziedses, 2016)</i>
Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI versus contrast CT voor de diagnose van acute appendicitis bij volwassenen lijken vergelijkbaar. <i>Bronnen: (Repplinger, 2018)</i>
- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de uitkomstmaat inconclusieve resultaten rapporteerden voor contrast CT. <i>Bronnen: (-)</i>

Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de work-up echografie plus contrast CT lijken vergelijkbaar met de work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Leeuwenburgh, 2013)</i>
Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de work-up echografie plus contrast CT lijken vergelijkbaar met een contrast CT zonder echografie voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Atema, 2015)</i>
Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de work-up echografie plus contrast CT lijken vergelijkbaar met een MRI zonder echografie voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Leeuwenburgh, 2013)</i>
Laag GRADE	De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de work-up echografie plus MRI lijken vergelijkbaar met een MRI zonder echografie voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Leeuwenburgh, 2013)</i>
- GRADE	Er zijn geen studies gevonden die de uitkomstmaat inconclusieve resultaten rapporteerden voor de work-up echografie plus MRI of echografie versus contrast CT <i>Bronnen: (-)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in totaal drie systematische reviews (Giliaca, 2017, Van Randen, 2008, Repplinger, 2016) en 10 aanvullende studies (Atema, 2015; Leeuwenburgh, 2013; Lourenco, 2016; Pare, 2015; Parida, 2017; Petkovska, 2016; Poortman, 2009; Repplinger, 2018; Toorenvliet, 2010; Ziedses, 2016) geïnccludeerd voor de subgroep volwassenen. De meeste studies waren prospectieve cohort studies. Het verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden bij de meeste studies als referentietest beschouwd.

Echografie versus contrast CT of MRI

De review van Giliaca (2017) includeerde 17 cohort studies met 2,778 patiënten die een echografie kregen. De mediane prevalentie van acute appendicitis in de studies was 76%. Uitkomsten na een operatie of follow-up werden bij de meeste studies als referentietest beschouwd.

Aanvullend beschreef Pare (2015) de accuratesse van echografie bij 451 jonge mannen tussen de 18 en 39 jaar die een operatie hadden ondergaan vanwege de diagnose acute appendicitis. De prevalentie van acute appendicitis was 94%. Ook CT en CT na inconclusieve echografie werden toegepast bij een deel van de patiënten, maar alleen de resultaten van de echografie werden gerapporteerd. Pathologische uitkomsten werden als referentietest gebruikt. Lourenco (2016) beschreef resultaten van echografie bij 354 volwassenen, waarvan 19,8% acute appendicitis had. Als referentietest werd echografie vergeleken met CT, MRI en chirurgische uitkomsten. Patiënten die niet geopereerd waren werden geclassificeerd als negatief voor appendicitis, behalve als ze werden heropgenomen of de eerste hulp bezochten.

De review Van Randen (2008) includeerde 6 vergelijkende studies, waarbij echografie met CT werd vergeleken bij 671 patiënten. De totale prevalentie van acute appendicitis was 50%. Na de zoekdatum van dit review werden er geen studies gevonden die echografie met CT vergeleken. Het verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden bij de meeste studies als referentietest beschouwd. Bij enkele studies werden patiënten nog nagebeld. Eén studie gaf geen informatie over de referentietest.

Repplinger (2016) includeerde 10 studies waarbij de accuratesse van MRI bij 838 patiënten werd gerapporteerd. De gemiddelde prevalentie van acute appendicitis in deze studies was 58%. Het verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden bij de geïncludeerde studies als referentietest beschouwd. De resultaten werden aangevuld met de studie van Ziedses (2016) die de accuratesse van MRI zonder contrast onderzocht bij 112 patiënten met een prevalentie van 26%. De follow-up na 4 maanden of die histologische uitkomsten werden gebruikt als referentiestandaard. Petkovska (2016) rapporteerde de resultaten van MRI bij 403 patiënten, waarvan 253 volwassenen met een prevalentie van 17%. De klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt niet geopereerd werd, werd de patiënt na minimaal 8 weken telefonisch geïnterviewd of werd na minimaal 6 maanden follow-up het medisch dossier bekeken.

MRI versus contrast CT

De studie van Repplinger (2018) vergeleek CT met MRI, waarbij 198 patiënten beide modaliteiten kregen. De prevalentie van acute appendicitis was 32%. Klinische follow-up of de pathologische uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd.

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of

Work-up echografie plus contrast CT versus echografie plus MRI

Een aantal studies onderzochten de accuratesse van een work-up. Leeuwenburgh (2013) onderzocht een work-up, waarbij patiënten een CT scan kregen bij een inconclusieve echo. Daarnaast kregen ook alle patiënten (n=230) een MRI scan. De studieprevalentie was 51%. Als referentietest werden de resultaten gecombineerd van pathologisch onderzoek, chirurgie, klinische informatie, beeldvorming van echografie en CT en minstens 3 maanden follow-up.

De studie van Atema (2015) vergeleek een work-up van een CT na een inconclusieve of negatieve echografie met het direct krijgen een CT scan. Alle patiënten (n=422) kregen zowel een echografie als een CT. De studieprevalentie was 59% en als referentietest werden chirurgische en pathologische uitkomsten of follow-up data gebruikt.

Toorenvliet (2010) includeerde 250 patiënten met verdenking op acute appendicitis, waarvan 117 patiënten een echografie kregen, 2 patiënten een CT en 20 patiënten een CT na een inconclusieve echo. De studieprevalentie was 31%. De definitieve diagnose werd gebaseerd op pathologische en chirurgische bevindingen of klinische en radiologische diagnose in combinatie met klinische follow-up.

Poortman (2009) onderzocht een work-up waarbij patiënten een CT scan kregen bij een inconclusieve echografie of negatieve echo. 151 patiënten kregen een echografie en 60 een echografie met daarna een CT. De studieprevalentie was 61%. De referentietest was chirurgische of conservatieve behandeling.

Resultaten

Echografie versus contrast CT of MRI

In een meta-analyse door Van Randen (2008) zijn 6 studies geïnccludeerd die CT en echografie direct met elkaar hebben vergeleken. Een directe vergelijking binnen dezelfde populatie is methodologisch de beste vergelijking voor test accuratesse. Door afwezigheid van studies bij kinderen die echografie direct vergeleken met MRI zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van echografie en MRI als indirect bewijs beschreven.

Echografie versus CT

In een meta-analyse door Van Randen (2008) zijn 6 studies geïnccludeerd die CT en echografie direct met elkaar hebben vergeleken bij 671. Hiervan werden twee studies die unenhanced CT scans maakten. Een directe vergelijking binnen dezelfde populatie is methodologisch de beste vergelijking voor test accuratesse. Hieruit blijkt dat CT superieur is aan echografie in patiënten met verdenking appendicitis. De gepoolde sensitiviteit was 78% (95% BI 67% tot 86%) voor echografie versus 91% (95% BI 84% tot 95%) voor CT en de gepoolde specificiteit was 83% (95% BI 76% tot 88%) voor echografie versus 90% (95% BI 85 tot 95%) voor CT. De positief voorspellende waarde was 82% voor echografie versus 90% voor CT en de negatief voorspellende waarde was 79% voor echografie versus 91% voor CT. Daarnaast concludeerden de auteurs dat de accuratesse van de test sterk samenhangt met de prevalentie van appendicitis, namelijk hoe lager de prevalentie in de populatie, hoe lager de accuratesse van beeldvorming.

Echografie

De meta-analyse van Giliaca (2017) includeerde 17 cohort studies met 2,778 patiënten die een echografie kregen. De gepoolde sensitiviteit was 69% (95% BI 59 tot 78%) en de gepoolde specificiteit was 81% (95% BI 73 tot 88%). De gepoolde positief en negatief voorspellende waarde werd niet gerapporteerd. Uitgaande van de mediane prevalentie in de studies van 76% zijn de gepoolde positief en negatief voorspellende waarde respectievelijk 82% en 45%. Met een vooraf kans van 76% worden er per 1000 patiënten 7 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 84 patiënten onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief).

Lourenco (2016) rapporteerde de accuratesse van echografie bij 354 patiënten met een studieprevalentie van 20%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde was respectievelijk 48,4%, 97,9%, 83,6% en 89,6%. 288 (81,4%) patiënten hadden een inconclusieve echo.

Pare (2015) de accuratesse van echografie bij 451 jonge mannen tussen de 18 en 39 jaar met een studieprevalentie van 94% en vond een sensitiviteit van 57% (95% BI 46% tot 67,6%) en een positief voorspellende waarde van 98% (95% BI 93,8% tot 100%). De specificiteit en negatief voorspellende waarde werden niet gerapporteerd.

MRI

De review van Repplinger (2016) poolde 10 studies waarbij de accuratesse van MRI bij 838 patiënten werd gebruikt gerapporteerd. De sensitiviteit was 97% (95% BI 92% tot 99%) en de specificiteit was 96% (95% BI 89% tot 98%). De positief en negatief voorspellende waarde was respectievelijk 96% (95% BI 92% tot 99%) en 96% (95% BI 91% tot 98%). De gemiddelde prevalentie in de studiepopulatie was 57,7%. Met deze vooraf kans werden er per 1000 patiënten 17 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 17 patiënten onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief).

Ziedses (2016) onderzocht de accuratesse van MRI zonder contrast onderzocht bij 112 patiënten met een prevalentie van 26%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde was respectievelijk 89%, 100%, 100% en 96%. 9 (8%) patiënten hadden een inconclusieve echo.

Petkovska (2016) rapporteerde de resultaten van MRI bij 403 patiënten, waarvan 253 volwassenen met een prevalentie van 17%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde was respectievelijk 97,1 (95% BI 85,1 tot 99,9), 99,5 (95% BI 97,5 tot 100), 97,1 (95% BI 85,1 tot 99,9) en 99,5 (95% BI 97,5 tot 100).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en inconclusieve resultaten voor echografie versus CT is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test, onduidelijk welke informatie beschikbaar was bij de beoordeling van de echografie of CT) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies, zoals het gebruik van verschillende CT technieken). De bewijskracht voor echografie versus MRI is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test), indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties) en inconsistentie (heterogeniteit tussen studies).

MRI versus contrast CT

Eén studie (Repplinger, 2018) vergeleek de accuratesse van MRI versus contrast CT, waarbij 198 patiënten beide modaliteiten kregen. Hieruit bleek dat de diagnostische accuratesse van MRI en CT voor de diagnose van acute appendicitis vergelijkbaar is. De gepoolde sensitiviteit was 96,9% (95% BI 88,2% tot 99,5%) voor MRI versus 98,4% (95% BI 90,5% tot 99,9%) voor CT en de gepoolde specificiteit was 81,3% (95% BI 73,5%

tot 87,3%) voor MRI versus 89,6% (95% BI 82,8% tot 94,0%) voor CT. De positief voorspellende waarde was 71,3 (95% BI 60,4 tot 80,2) voor MRI versus 81,8 (95% BI 71,0 tot 89,4) voor CT en de negatief voorspellende waarde was 98,2 (95% BI 93,0 tot 99,7) voor MRI versus 99,2 (95% BI 94,8 tot 100) voor CT. Inconclusieve resultaten werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor MRI versus CT is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test) en imprecisie (gering aantal patiënten). Vanwege de afwezigheid van studies die inconclusieve resultaten beschrijven is de bewijskracht voor inconclusieve resultaten niet beoordeeld.

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of

Work-up echografie plus contrast CT versus echografie plus MRI

Work-up: echografie met CT versus echografie met MRI versus direct MRI

Leeuwenburgh (2013) onderzocht een work-up, waarbij patiënten een contrast CT scan kregen bij een inconclusieve of negatieve echo. Daarnaast kregen ook alle patiënten (n=230) een MRI scan. De diagnostische accuratesse van de work-up met CT was vergelijkbaar met de diagnostische accuratesse van de work-up met MRI of het maken van een MRI zonder echografie (tabel 2).

Tabel 2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie, MRI, work-up echografie met CT en work-up echografie met MRI

Beeldvorming	Sensitiviteit, %	Specificiteit, %	Positief voorspellende waarde, %	Negatief voorspellende waarde, %
Echo	70	94	93	80
MRI	97	93	93	96
Work-up echografie met contrast CT	97	91	91	97
Work-up echografie met MRI	98	88	88	98

Work-up: echografie met CT versus CT

De studie van Atema (2015) vergeleek een work-up van een contrast CT na een inconclusieve of negatieve echografie met het direct krijgen een CT scan. Alle patiënten (n=422) kregen zowel een echografie als een CT. De studieprevalentie was 59%. Inconclusieve resultaten werden niet gerapporteerd. De diagnostische accuratesse van de work-up met CT was vergelijkbaar met de diagnostische accuratesse van een CT zonder echografie (tabel 3).

Tabel 3 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van CT en work-up echografie met CT

Beeldvorming	Sensitiviteit, % (95% BI)	Specificiteit, % (95% BI)	Positief voorspellende waarde, % (95% BI)	Negatief voorspellende waarde, % (95% BI)
CT	95 (91 tot 97)	87 (81 tot 92)	92 (87 tot 95)	92 (86 tot 95)
Work-up echografie met contrast CT	96 (93 tot 98)	77 (70 tot 83)	86 (81 tot 90)	93 (87 tot 96)

Work-up: echografie met CT na inconclusieve echo

Toorenvliet (2010) en Poortman (2009) rapporteerde de diagnostische accuratesse van een CT na een echografie.

Toorenvliet (2010) includeerde 250 patiënten met verdenking op acute appendicitis, waarvan 117 patiënten een echografie kregen, 2 patiënten een CT en 20 patiënten een CT na een inconclusieve echo. De studieprevalentie was 31%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van deze work-up was respectievelijk 91%, 98%, 94% en 97% voor echografie zonder CT versus 93%, 99%, 98% en 98% voor een CT na een inconclusieve echo.

Poortman (2009) onderzocht een work-up waarbij patiënten een CT scan kregen bij een inconclusieve of negatieve echo. 151 patiënten kregen een echografie en 60 CT na een inconclusieve of negatieve echo. De studieprevalentie was 61%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van deze work-up was respectievelijk 91%, 86%, 90% en 71% voor echografie zonder CT versus 93%, 86%, 92% en 100% voor een CT na een inconclusieve of negatieve echo. 29 (19,2%) echo's waren inconclusief.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de work-up (echografie plus CT/ echografie plus MRI) versus MRI, CT of een andere work-up (echografie plus CT/ echografie plus MRI) is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test) en vanwege imprecisie (brede betrouwbaarheidsintervallen). Vanwege afwezigheid van studies die inconclusieve resultaten rapporteerden voor de work-up echografie plus MRI of echografie versus contrast CT kon de bewijskracht voor deze uitkomstmaat niet beoordeeld worden.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

PICO 1

Wat is de diagnostische accuratesse van de echografie vergeleken met MRI of een contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (volwassenen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): echografie;

C (Comparison): MRI of contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 2

Wat is de diagnostische accuratesse van MRI vergeleken met CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (volwassenen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): MRI;

C (Comparison) : contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 3

Wat is de diagnostische accuratesse van een work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) vergeleken met MRI of contrast CT of een work-up echografie plus CT vergeleken met work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij volwassenen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (volwassenen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI);

C (Comparison): MRI, contrast CT of work-up (anders dan bij I);

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit en negatief voorspellende waarde (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en specificiteit, positief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Tabel 1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

Uitkomsten	Gevolgen	Relevantie
Terecht positieven (TP)	Patiënt wordt terecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt behandeling.	Cruciaal
Terecht negatieven (TN)	Patiënt wordt terecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt terecht geen behandeling.	Belangrijk
Fout positieven (FP)	Patiënt wordt onterecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt een onnodige behandeling. De klachten persisteren.	Belangrijk
Fout negatieven	Patiënt wordt onterecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt onterecht geen behandeling. Er vindt vervolgonderzoek plaats naar de oorzaak van de symptomen.	Cruciaal
Inconclusieve uitkomsten	Vervolgonderzoek (MRI of CT) met vertraging van de uiteindelijke diagnose.	Belangrijk

De werkgroep definieerde 10% verschil in sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies en cohort studies die rapporteerden over diagnostische accuratesse van echografie, MRI, CT of een step-up approach, waarbij een MRI of CT scan werd gedaan na een inconclusieve echografie voor de diagnostiek van acute appendicitis gepubliceerd vanaf 2008. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 479 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies die ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten. Wanneer deze studies niet beschikbaar waren werden ook niet-vergelijkende studies geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 107 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 72 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 35 studies definitief geselecteerd. 35 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 3 systematische reviews en 10 aanvullende studies resultaten voor de subgroep volwassenen rapporteerden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Atema JJ, Gans SL, Van Randen A, Laméris W, van Es HW, van Heesewijk JP, van Ramshorst B, Bouma WH, Ten Hove W, van Keulen EM, Dijkgraaf MG, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA. Comparison of Imaging Strategies with Conditional versus Immediate Contrast-Enhanced Computed Tomography in Patients with Clinical Suspicion of Acute Appendicitis. *Eur Radiol.* 2015 Aug;25(8):2445-52. doi: 10.1007/s00330-015-3648-9. Epub 2015 Apr 24. PubMed PMID: 25903701; PubMed Central PMCID: PMC4495262.
- Giljaca V, Nadarevic T, Poropat G, Nadarevic VS, Stimac D. Diagnostic Accuracy of Abdominal Ultrasound for Diagnosis of Acute Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg.* 2017 Mar;41(3):693-700. doi: 10.1007/s00268-016-3792-7. Review. PubMed PMID: 27864617.
- Lahaye MJ, Lambregts DM, Mutsaers E, Essers BA, Breukink S, Cappendijk VC, Beets GL, Beets-Tan RG. Mandatory imaging cuts costs and reduces the rate of unnecessary surgeries in the diagnostic work-up of patients suspected of having appendicitis. *Eur Radiol.* 2015 May;25(5):1464-70. doi: 10.1007/s00330-014-3531-0. Epub 2015 Jan 16. PubMed PMID: 25591748.
- Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Wiezer MJ, Vrouwenraets BC, Gratama JW, Spilt A, Richir MC, Bossuyt PM, Stoker J, Boermeester MA; OPTIMAP Study Group. Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study. *Radiology.* 2013 Jul;268(1):135-43. doi: 10.1148/radiol.13121753. Epub 2013 Mar 12. PubMed PMID: 23481162.
- Lourenco P, Brown J, Leipsic J, Hague C. The current utility of ultrasound in the diagnosis of acute appendicitis. *Clin Imaging.* 2016 Sep-Oct;40(5):944-8. doi: 10.1016/j.clinimag.2016.03.012. Epub 2016 Apr 2. PubMed PMID: 27203288.
- Onur OE, Guneysele O, Unluer EE et al (2008) Outpatient follow-up or active clinical observation in patients with nonspecific abdominal pain in the emergency department. A randomized clinical trial. *Minerva Chir* 63:915
- Pare JR, Langlois BK, Scalera SA, Husain LF, Douriez C, Chiu H, Carmody K. Revival of the use of ultrasound in screening for appendicitis in young adult men. *J Clin Ultrasound.* 2016 Jan;44(1):3-11. doi: 10.1002/jcu.22282. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26178008.
- Parida S, Nayak B, Mohanty J. Determination of sensitivity and specificity of ultrasonography in acute appendicitis: comparison with per-operative findings and histopathological report. *Asian journal of pharmaceutical and clinical research.* 2017;10(9):151-5. doi: http://dx.doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i9.18873
- Petkovska I, Martin DR, Covington MF, Urbina S, Duke E, Daye ZJ, Stolz LA, Keim SM, Costello JR, Chundru S, Arif-Tiwari H, Gilbertson-Dahdal D, Gries L, Kalb B. Accuracy of Unenhanced MR Imaging in the Detection of Acute Appendicitis: Single-Institution Clinical Performance Review. *Radiology.* 2016 May;279(2):451-60. doi: 10.1148/radiol.2015150468. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26807893.
- Poortman P, Oostvogel HJ, Bosma E, Lohle PN, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, Hamming JF. Improving diagnosis of acute appendicitis: results of a diagnostic pathway with standard use of ultrasonography followed by selective use of CT. *J Am Coll Surg.* 2009 Mar;208(3):434-41. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.003. PubMed PMID: 19318006.
- Repplinger MD, Levy JF, Peethumnongsin E, Gussick ME, Svenson JE, Golden SK, Ehlenbach WJ, Westergaard RP, Reeder SB, Vannest DJ. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of MRI to diagnose appendicitis in the general population. *J Magn Reson Imaging.* 2016 Jun;43(6):1346-54. doi: 10.1002/jmri.25115. Epub 2015 Dec 22. Review. PubMed PMID: 26691590; PubMed Central PMCID: PMC4865442.
- Repplinger MD, Pickhardt PJ, Robbins JB, Kitchin DR, Ziemelewiecz TJ, Hetzel SJ, Golden SK, Harringa JB, Reeder SB. Prospective Comparison of the Diagnostic Accuracy of MR Imaging versus CT for Acute Appendicitis. *Radiology.* 2018 Aug;288(2):467-475. doi: 10.1148/radiol.2018171838. Epub 2018 Apr 24. PubMed PMID: 29688158; PubMed Central PMCID: PMC6067821.
- Reuvers JR, Rijbroek A. Acute appendicitis: liever tweede echo dan CT of MRI. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2016;160:A9603 en D64.

- Toorenvliet BR, Bakker RFR, Flu HC et al (2010) Standard Outpatient Re-Evaluation for Patients Not Admitted to the Hospital After Emergency Department Evaluation for Acute Abdominal Pain. *World J Surg* 34:480-486. DOI 10.1007/s00268-009-0334-6
- Toorenvliet BR, Wiersma F, Bakker RF, Merkus JW, Breslau PJ, Hamming JF. Routine ultrasound and limited computed tomography for the diagnosis of acute appendicitis. *World J Surg*. 2010 Oct;34(10):2278-85. doi: 10.1007/s00268-010-0694-y. PubMed PMID: 20582544; PubMed Central PMCID: PMC2936677.
- Van Randen A, Bipat S, Zwinderman AH, Ubbink DT, Stoker J, Boermeester MA. Acute appendicitis: meta-analysis of diagnostic performance of CT and graded compression US related to prevalence of disease. *Radiology*. 2008 Oct;249(1):97-106. doi: 10.1148/radiol.2483071652. Epub 2008 Aug 5. PubMed PMID: 18682583.
- Ziedses des Plantes CMP, van Veen MJF, van der Palen J, Klaase JM, Gielkens HAJ, Geelkerken RH. The Effect of Unenhanced MRI on the Surgeons' Decision-Making Process in Females with Suspected Appendicitis. *World J Surg*. 2016 Dec;40(12):2881-2887. doi: 10.1007/s00268-016-3626-7. PubMed PMID: 27495315; PubMed Central PMCID: PMC5104813.

Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale diagnostische strategie bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis?

Aanbeveling

Aanbeveling 1

Verricht echografie bij iedere zwangere patiënt met verdenking op een appendicitis.

Aanbeveling 2

Verricht bij een inconclusieve echografie een MRI.

Verwijs bij een negatieve echografie en/ of MRI de patiënt naar een gynaecoloog voor verder beleid.

Neem de patiënt op bij een inconclusieve MRI en maak beleid in samenspraak met een gynaecoloog.

Zie ook het Stroomschema 'Diagnostiek bij zwangere vrouwen' bij de aanverwante producten onder 'toepassen'.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Beeldvorming:

De werkgroep is van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk en laboratorium onderzoek onvoldoende is om de definitieve diagnose acute appendicitis vast te stellen. Aanvullend beeldvormend onderzoek is daarom geïndiceerd voor het stellen van de definitieve diagnose. De accuratesse van beeldvormend onderzoek gaat omhoog naarmate de vooraf kans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van de anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek verhoogd de accuratesse van beeldvorming en is daarom essentieel.

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis zorgt voor lagere kosten per patiënt, minder complicaties en minder negatieve appendectomieën (Lahaye, 2015). De sensitiviteit en specificiteit van echografie zijn hoog. Er is bij zwangere vrouwen echter een aanzienlijk aantal inconclusieve resultaten, veel hoger dan bij kinderen en volwassenen – in studies van Konrad (2012) en Lehnert (2015) was dit zelfs meer dan 90%.

Herbeoordeling:

Onur (2008) vergeleek in een RCT onder patiënten met acute buikpijn, die na beoordeling op de spoedeisende hulp een niet-definitieve diagnose hebben gekregen, of er een verschil is in morbiditeit tussen opname ter observatie (n=50) en herbeoordeling de volgende drie dagen met een tijdsinterval van 8 tot 12 uur (n=55). De totale morbiditeit was 10% in de opname groep en 7,2% in de herbeoordeling groep.

Toorenvliet (2010) keek in een prospectieve studie onder 500 patiënten met acute buikpijn, die na

beoordeling op de spoedeisende hulp niet werden opgenomen en binnen 24 uur werden herbeoordeeld. Zes patiënten (1,2%) kregen bij herbeoordeling een diagnose, waarvan je zou willen dat deze bij initiële beoordeling zou zijn gesteld. Drie van deze patiënten hadden een geperforeerde acute appendicitis. De zes patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

De studie van Toorenvliet (2010) was opgezet als een prospectieve studie waarbij het dagelijkse management niet werd beïnvloed door de studie. Gezien slechts bij zes patiënten (1,2%) een snellere diagnose gewenst was, kan gesteld worden dat op basis van klinische evaluatie een goede inschatting gemaakt kan worden of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling.

De werkgroep is daarom van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek voldoende is om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt met acute buikpijn voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling vanwege verdenking op appendicitis in aanmerking komt.

Bewijskracht

Beeldvorming:

De bewijskracht van de literatuur is laag tot zeer laag. Voor sommige vergelijkingen waren er geen studies beschikbaar die in dezelfde studiestudiepopulatie verschillende testen met elkaar vergeleken. De diagnostische accuratesse deze testen is daardoor geëxtraheerd uit verschillende studiestudiepopulaties, waardoor er geen directe vergelijking kan worden gemaakt en er sprake is van indirectheid.

De studies en uitkomsten van de beschikbare literatuur zijn erg heterogeen, wat de bewijskracht van de uitkomstmaten verlaagd. De prevalentie binnen studies varieert en het is vaak onduidelijk hoe patiënten in een studie geselecteerd zijn en welke diagnostiek voorafgaand aan de beeldvorming heeft plaatsgevonden. Daarnaast is het in veel studies onduidelijk hoe lang de follow-up tijd van de referentie test was, met name bij de patiënten die geen operatie ondergingen en welke informatie beschikbaar was bij de beoordeling van een diagnostische test.

Herbeoordeling:

De bewijskracht van de literatuur is niet beoordeeld. Er is geen systematisch literatuuronderzoek verricht, omdat er verwacht werd geen vergelijkende studies te vinden die kunnen beantwoorden bij welke patiënten er na klinische evaluatie een indicatie is voor herbeoordeling, dan wel aanvullende diagnostiek, de volgende dag. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn daarom uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Beeldvorming:

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle diagnose. Geen negatieve appendectomie, maar ook geen onterecht uitgestelde behandeling.

Echografie heeft geen stralingsbelasting en wordt goed verdragen door patiënten. Een ander voordeel is dat ook andere oorzaken van de klachten (galstenen, cholecystitis, pyelonefritis, nierstenen) goed beoordeeld kunnen worden tijdens echografie. Nadeel is het hoge percentage inconclusieve onderzoeken.

Een nadeel van het gebruik van MRI bij appendicitis is dat deze techniek nog niet wijdverspreid is over alle ziekenhuizen en voornamelijk in nachten en weekenden vooralsnog minder beschikbaar is. Daarnaast vergt het beoordelen van een MRI specifieke training en zijn er veel minder radiologen bekwaam in het beoordelen van een MRI (Leeuwenburgh, 2012). Een ander nadeel van MRI is de krappe ruimte, waardoor patiënten met claustrofobie en/of ernstig obese patiënten geen MRI kunnen ondergaan. Ook patiënten met een neurostimulator of pacemaker kunnen geen MRI ondergaan, of alleen met voorzorgsmaatregelen. Voor een goede kwaliteit MRI is het noodzakelijk dat de patiënt stil kan liggen. Ook kan de beweging van het ongeboren kind zorgen voor artefacten die de beoordeling bemoeilijken.

CT wordt door de werkgroep afgeraden, gezien de hoge stralingsbelasting en het gebruik van intraveneus contrast en de mogelijke gevolgen hiervan voor het ongeboren kind.

Herbeoordeling:

Het belangrijkste doel voor de patiënt is een correcte en snelle diagnose en behandeling, waarbij onnodige diagnostiek beperkt dient te worden. Het gebruik van CT als diagnosticum zorgt voor stralenbelasting.

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces worden meer correcte diagnoses gesteld. 30% van de patiënten krijgt na herbeoordeling binnen 24 uur een andere diagnose kreeg dan de initiële diagnose die gesteld was na eerste beoordeling op de spoedeisende hulp. De herbeoordeling leidt in 17% van de gevallen tot verandering van beleid en bij 4% tot operatieve behandeling (Toorenvliet, 2010).

Bij 1,2% van de patiënten die voor herbeoordeling binnen 24 uur komen wordt een diagnose gevonden, waarbij snelle diagnostiek gewenst was geweest. Deze patiënten werden geopereerd en na herstel van de operatie uit het ziekenhuis ontslagen zonder complicaties.

Door herbeoordeling te gebruiken in het diagnostisch proces wordt het onnodig gebruik van aanvullende diagnostiek tegen gegaan. Door de factor tijd te benutten kan het natuurlijk beloop van de ziekte worden gevolgd. Milde, zelflimiterende, ziekte zal geen aanvullende diagnostiek behoeven.

Kosten (middelenbeslag)

Beeldvorming:

Het gebruik van beeldvorming bij iedere patiënt met de verdenking op appendicitis zorgt voor lagere kosten per patiënt (Lahaye, 2015). Echografie is goedkoper en beter beschikbaar dan CT en MRI. Omdat bij een aantal patiënten volstaan kan worden met echografie alleen wordt hiermee een kostenreductie bereikt vergeleken met een diagnostisch traject waarbij echografie overgeslagen wordt.

Herbeoordeling:

Het gebruik van herbeoordeling in het diagnostisch proces zorgt voor minder aanvullende diagnostiek en beperkt het aantal opnames. Herbeoordeling is goedkoper dan opname. Bij herbeoordeling is bij een aantal

patiënten geen aanvullende diagnostiek nodig, omdat het natuurlijk beloop van de ziekte uitwijst dat het om milde ziekte gaat.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Herbeoordeling:

Het gebruik van beeldvorming en herbeoordeling in het diagnostisch proces van een patiënt met een verdenking acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd. Bijkomende beslissende factor voor herbeoordeling kan zijn dat het niet in ieder ziekenhuis mogelijk is om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over directe beschikbaarheid van echografie, CT of MRI.

Haalbaarheid en implementatie

Beeldvorming:

Het gebruik van echografie bij verdenking op acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd. De expertise met MRI voor appendicitis is wisselend. Ook zal het niet in ieder ziekenhuis mogelijk zijn om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over personeel dat bekwaam is in het maken en beoordelen van een MRI.

Herbeoordeling:

De diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel laboratoriumonderzoek is voldoende om een goede inschatting te kunnen maken of een patiënt voor aanvullende diagnostiek, opname of herbeoordeling in aanmerking komt.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

De lagere kosten, brede beschikbaarheid en de afwezigheid van stralenbelasting maken echografie het onderzoek van eerste keus bij zwangere vrouwen met verdenking op een appendicitis.

De diagnostische accuratesse van MRI bij zwangere vrouwen is hoog. CT wordt door de werkgroep afgeraden, gezien de hoge stralingsbelasting en het gebruik van intraveneus contrast en de mogelijke gevolgen hiervan voor het ongeboren kind.

Onderbouwing

Achtergrond

De diagnostiek bij appendicitis bestaat uit klinische evaluatie, laboratorium onderzoek en beeldvorming (echografie, CT-scan, MRI-scan). Bij lage verdenking op acute appendicitis kan na klinische evaluatie gekozen worden om de patiënt de volgende dag te herbeoordelen in plaats van aanvullende diagnostiek te doen. Patiënten met acute appendicitis zijn over het algemeen goed te identificeren, maar patiënten die zich in het beginstadium van de ziekte presenteren zijn moeilijker te onderscheiden van patiënten met andere (self-limiting) oorzaken van de buikklachten. Bij zwangere vrouwen wordt de identificatie van acute appendicitis bemoeilijkt, doordat de appendix verplaatst in de loop van de zwangerschap en appendicitis kan daarmee pijnklachten op een andere locatie geven wat leidt tot een atypische presentatie. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Conclusies / Summary of Findings

Laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie vergeleken met MRI of contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis. Echografie lijkt te resulteren in een groot aantal inconclusieve resultaten bij zwangere vrouwen. <i>Bronnen: (Basaran, 2009; Burke, 2015; Burns, 2017; Duke, 2016; Israel, 2008; Kazemini, 2017; Kereshi, 2018; Konrad, 2015; Petkovska, 2016; Segev, 2016; Wi, 2018)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI vergeleken contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Basaran, 2009; Burke, 2015; Duke, 2016; Kereshi, 2018; Petkovska, 2016; Wi, 2018)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van een work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) vergeleken met MRI of CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Amitai, 2016; Burns, 2017; Konrad, 2015; Patel, 2017; Shetty, 2010)</i>
Zeer laag GRADE	Het is niet duidelijk of er verschil is tussen de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van een work-up echografie plus contrast CT vergeleken work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis. <i>Bronnen: (Amitai, 2016; Burns, 2017; Konrad, 2015; Patel, 2017; Shetty, 2010)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Er werden in totaal twee systematische reviews (Duke, 2015; Basaran, 2009) en 13 aanvullende studies (Amitai, 2016; Burke, 2015; Burns, 2017; Israel, 2008; Kazemini, 2017; Kereshi, 2018; Konrad, 2015; Lehnert, 2012; Patel, 2017; Petkovska, 2016; Segev, 2016; Shetty, 2010; Wi, 2018) geïnccludeerd voor de subgroep zwangere vrouwen. De meeste studies waren retrospectieve cohort studies, waarbij door middel van dossieronderzoek gekeken werd naar de accuratesse van beeldvormend onderzoek. Het verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie werden bij bijna alle studies als referentietest beschouwd.

Echografie versus contrast CT of MRI

De review van Duke (2016) includeerde 30 cohort studies, waarvan 12 studies met 933 zwangere vrouwen die een MRI kregen. Een deel van deze studies rapporteerde het gebruik van de MRI na een inconclusieve echo. De gemiddelde prevalentie van acute appendicitis in de studies onder zwangere vrouwen was 10,5% en klinische follow-up of pathologische bevindingen werden als referentietest gebruikt. Aanvullend beschreef Wi (2018) de accuratesse van MRI bij 125 patiënten, de prevalentie van acute appendicitis was 19,2% en patiëntendossiers of pathologische resultaten werden als referentietest gebruikt. Kereschi (2018) beschreef resultaten van MRI's bij 204 zwangere vrouwen waarvan 7,4% acute appendicitis had. Echter wanneer de patiënt voorafgaand in een andere instelling een echografie had gehad, werd de echografie meegenomen bij de beoordeling. Informatie uit patiëntendossiers over chirurgische en pathologische bevindingen, bezoek aan de eerste hulp gedurende de work-up of een bezoek aan de gynaecoloog werd gebruikt als referentietest.

Burke (2015) rapporteerde resultaten van 709 zwangere vrouwen die een MRI kregen, 9,3% had acute appendicitis. Petkovska (2016) rapporteerde de resultaten van MRI bij 403 patiënten, waarvan 48 zwangere vrouwen met een prevalentie van 17%. Voor de referentietest werd informatie uit patiëntendossiers gehaald, zoals de pathologische uitkomsten.

De review van Basaran (2009) includeerde 3 studies met totaal 173 patiënten die de accuratesse van de CT rapporteerden. Twee studies includeerden zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis, één studie includeerde zwangere vrouwen met verschillende indicaties. De prevalentie van acute appendicitis was 37% en de referentietest was chirurgische (pathologische) uitkomsten of klinische follow-up. De review beoordeelde niet de methodologische kwaliteit van de studies. Deze resultaten werden aangevuld met Shetty (2010) die vrouwen met een CT (n=4), echografie (n=12) of beide (n=23) includeerde, waarvan 12,8% acute appendicitis had. Voor de referentietest werd informatie uit patiëntendossiers gehaald, zoals de pathologische uitkomsten of klinische verloop.

Israel (2008) vergeleek echografie met MRI bij 33 zwangere vrouwen, waarvan 5 (15%) acute appendicitis hadden. De radiologen die de MRI beoordeelden waren op de hoogte van de klinische bevindingen en de echografie. Voor de referentietest werd informatie uit patiëntendossiers gehaald, zoals de pathologische uitkomsten of alternatieve diagnoses.

De studie van Kazemini (2017) rapporteerde de accuratesse van echografie bij 58 zwangere vrouwen, die een appendectomie hadden ondergaan. De prevalentie was 65,5% acute appendicitis en de pathologische uitkomsten werden gebruikt als referentietest. Segev (2016) vergeleek de accuratesse van echografie bij zwangere vrouwen met niet-zwangere vrouwen, die allen een appendectomie hadden gehad. Pathologische uitkomsten werden gebruikt als referentietest. Alleen de resultaten van 92 zwangere vrouwen werden geëxtraheerd voor het beantwoorden van deze onderzoeksvraag. De prevalentie was 29%.

Lehnert (2012) rapporteerde het aantal inconclusieve echo's bij 99 vrouwen, de prevalentie was 7,1%. De (pathologische) uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt niet werd geopereerd, werd het medische dossier bekeken.

MRI versus contrast CT

Door afwezigheid van studies bij zwangere vrouwen die MRI direct vergeleken met CT zijn de testeigenschappen van CT en MRI als indirect bewijs beschreven (zie CT of MRI onder het kopje echografie versus MRI of contrast CT).

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of een work-up

De studie van Burns (2017) rapporteerde de accuratesse van MRI bij 63 vrouwen, waarvan er 52 ook een echografie voorafgaand aan de MRI hadden gehad. De prevalentie was 20,6%. De (pathologische) uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt geen appendectomie had gehad, werd appendicitis uitgesloten als de vrouw zich gedurende de zwangerschap niet meer gemeld had met symptomen van appendicitis.

Konrad (2015) onderzocht de accuratesse van MRI en echografie, van de 140 vrouwen kregen 117 vrouwen een echografie en 114 vrouwen een MRI; 8 vrouwen ter bevestiging van de resultaten van de echografie, 83 vrouwen omdat de appendix niet zichtbaar was op de echografie en 23 vrouwen kregen een MRI als eerste beeldvorming. 11% werd gediagnosticeerd met acute appendicitis. De (pathologische) uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt niet werd geopereerd, werd het medische dossier bekeken.

Patel (2017) rapporteerde de accuratesse van echografie met daarna een MRI bij 42 vrouwen. Beiden werden gebruikt voor het diagnosticeren van acute appendicitis (prevalentie 11,9%). De (pathologische) uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt niet werd geopereerd, werd het medische dossier bekeken voor relevante opnames met een follow-up van 6 maanden.

In de studie van Amitai (2016) hadden alle vrouwen (n=49) zowel echografie als MRI gehad, waarvan 10% werd gediagnosticeerd met acute appendicitis. Shetty (2010) rapporteerde resultaten van 39 vrouwen, van wie 23 een echografie plus CT hadden gehad. De uitkomsten na een operatie werden als referentietest beschouwd. Als een patiënt niet werd geopereerd, werd de klinische follow-up gebruikt.

-

Resultaten

Echografie versus contrast CT of MRI

Israel (2008) vergeleek echografie met MRI bij 33 zwangere vrouwen, waarvan 5 (15%) acute appendicitis hadden. Echter, de radiologen die de MRI beoordeelden waren op de hoogte van de klinische bevindingen en de echografie, waardoor er geen directe vergelijking werd gemaakt tussen echografie en MRI. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie waren respectievelijk 20%, 100%, 100% en 99%. Voor MRI was dit respectievelijk 80%, 100%, 100% en 97%. Bij 29 (88%) patiënten met een echografie werd de appendix niet gezien, in de MRI groep was bij 16 vrouwen (48%) de appendix niet te zien.

Door afwezigheid van studies bij zwangere vrouwen die echografie direct vergeleken met CT of MRI zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van echografie, CT en MRI als indirect bewijs beschreven.

Echografie

De studie van Kazemini (2017) rapporteerde de accuratesse van echografie bij 58 zwangere vrouwen, van wie 65,5% acute appendicitis. Konrad (2015) onderzocht de accuratesse van MRI en echografie, van de 140 vrouwen kregen 117 vrouwen een echografie. De studie van Burns (2017) rapporteerde de accuratesse van MRI bij 63 vrouwen, waarvan er 52 ook een echografie voorafgaand aan de MRI hadden gehad. Segev (2016) rapporteerde over 92 zwangere vrouwen van wie er 29% acute appendicitis had. Lehnert (2012) rapporteerde het aantal inconclusieve echo's bij 99 vrouwen. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende en inconclusieve of niet zichtbare echo's van deze studies staan in tabel 2.

Tabel 2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van studies met een echografie

Studie	Sensitiviteit	Specificiteit	Positief voorspellende waarde	Negatief voorspellende waarde	Inconclusief/ niet zichtbaar
Kazemini, 2017 (n=58)	94% (95% BI 87 tot 98)	97% (95% BI 96 tot 98)	81%	99%	4 (6,9%, inconclusief)
Konrad, 2015 (n=117)	100%	95%	96%	100%	109 (93,2%, niet zichtbaar)
Burns, 2017 (n=52)	100%	99,5%	93,3%	100%	Niet gerapporteerd
Segev, 2016 (n=92)	86,8%	99,2%	94,4%	99,7%	Niet gerapporteerd
Lehnert, 2012	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	Niet gerapporteerd	96 (97%, inconclusief)

MRI

De review van Duke (2016) includeerde 30 cohort studies, waarvan 12 studies met 933 zwangere vrouwen die een MRI kregen. Een deel van deze studies rapporteerde het gebruik van de MRI na een inconclusieve echo. De gepoolde sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 94% (95% BI 87 tot 98), 97% (95% BI 96 tot 98), 81% en 99%. De prevalentie van acute appendicitis in de studiepopulatie was 10,5%. Met deze vooraf kans werden er per 1000 zwangere 27 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 6 zwangere vrouwen onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief). Resultaten van de studies waren homogeen (I^2 0,2% voor sensitiviteit en 19,1% voor specificiteit).

Aanvullend rapporteerden Wi (2018), Kereshi (2018) Burke (2015) en Petkovska (2016) de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van de MRI (tabel 3). Echter bij Kereshi (2018) werd een echografie meegenomen bij de beoordeling van de MRI wanneer de patiënt voorafgaand aan de MRI een echografie in een andere instelling had gehad. Kereshi (2018) vond 6 MRI's waarbij de resultaten inconclusief waren. Bij Burke (2015) was op 207 (29,2%) van de MRI's de appendix niet te zien.

Tabel 3 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van studies met een MRI

Studie, n	Sensitiviteit, % (95% BI)	Specificiteit, % (95% BI)	Positief voorspellende waarde, % (95% BI)	Negatief voorspellende waarde, % (95% BI)	Inconclusieve resultaten, n (%)
Duke, 2016 (review, 12 studies, n=933)	94 (87 tot 98)	97 (96 tot 98)	81	99	Niet gerapporteerd
Wi, 2018 (n=125)	100	95	96	100	Niet gerapporteerd
Kereshi, 2018 (n=204)	100	99,5	93,3	100	6 (2,9%)
Burke, 2015 (n=709)	86,8	99,2	94,4	99,7	207 (29,2%)
Petkovska, 2016 (n=48)	85,7 (42,1 tot 99,6)	100 (91,4 tot 100)	100 (54,1 tot 100)	97,6 (87,4 tot 99,9)	Niet gerapporteerd

Contrast CT

De review van Basaran (2009) includeerde 3 studies met totaal 173 patiënten die de accuratesse van de CT rapporteerden en vond een gepoolde sensitiviteit was 86% (95% BI 64% tot 97%) en een gepoolde specificiteit van 97% (95% BI 86% tot 100%). De positief voorspellende waarde was en de negatief voorspellende waarde werd niet gerapporteerd. Op basis van de gemiddelde prevalentie van 37% werden deze waardes berekend, de positief voorspellende waarde was 94% en de negatief voorspellende waarde 93%.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en inconclusieve resultaten voor echografie versus MRI of CT is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test en indextesten die in aanwezigheid van andere testen beoordeeld zijn) en indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties).

MRI versus contrast CT

Door afwezigheid van studies bij zwangere vrouwen die MRI direct vergeleken met CT zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van CT en MRI als indirect bewijs beschreven (zie echografie versus MRI of contrast CT).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde en inconclusieve resultaten voor MRI versus CT is met twee niveaus verlaagd naar laag

vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test en indextesten die in aanwezigheid van andere testen beoordeeld zijn), indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties) en imprecisie (weinig patiënten met een CT scan).

Work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI) versus MRI, CT of

Work-up echografie plus contrast CT versus echografie plus MRI

Door afwezigheid van studies bij zwangere vrouwen die een MRI of een CT direct vergeleken met een work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) zijn accuratesse studies geïnccludeerd en worden de testeigenschappen van de work-up echografie plus MRI en echografie plus CT als indirect bewijs beschreven. In de meeste studies werd zowel een echografie als een MRI of een CT gedaan.

Work-up: echografie met MRI

De studie van Burns (2017) rapporteerde de accuratesse van MRI bij 63 vrouwen, waarvan er 52 ook een echografie voorafgaand aan de MRI hadden gehad. De prevalentie was 20,6%. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 75%, 100%, 100% en 93,2%. Konrad, 2015 onderzocht de accuratesse van MRI en echografie, van de 140 vrouwen kregen 117 vrouwen een echografie en 114 vrouwen een MRI; 8 vrouwen ter bevestiging van de resultaten van de echografie, 83 vrouwen omdat de appendix niet zichtbaar was op de echografie en 23 vrouwen kregen een MRI als eerste beeldvorming. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI met of zonder echografie waren respectievelijk 100%, 98%, 89% en 100%. 23 (20%) appendices werden niet gezien op de MRI. Patel (2017) rapporteerde de accuratesse van echografie met daarna een MRI bij 42 vrouwen. De sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde waren respectievelijk 60%, 91,9%, 50% en 94,4%. In de studie van Amitai (2016) hadden alle vrouwen (n=49) zowel echografie als MRI gehad, waarvan 10% werd gediagnosticeerd met acute appendicitis. De positief voorspellende waarde was 83,3% en de negatief voorspellende waarde 100%.

Work-up: echografie met CT

Shetty (2010) rapporteerde resultaten van 39 vrouwen, waarvan 4 een CT en 23 een echografie plus CT hadden gehad. De sensitiviteit van de CT (met of zonder echo) was 100%, de andere uitkomstmaten werden niet gerapporteerd.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde voor de work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) versus echografie, MRI of CT is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege risico op bias (onduidelijke selectie van patiënten, onduidelijke follow-up tijd van de referentie test en indextesten die in aanwezigheid van andere testen beoordeeld zijn), indirectheid (diagnostische accuratesse als tussenstap voor patiënt relevante consequenties) en imprecisie (weinig patiënten waarbij een work-up gedaan is). Vanwege de afwezigheid van studies die inconclusieve resultaten beschrijven is de bewijskracht voor inconclusieve resultaten is niet beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

PICO 1

Wat is de diagnostische accuratesse van de echografie vergeleken met MRI of een contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (zwangere vrouwen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): echografie;

C (Comparison): MRI of contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 2

Wat is de diagnostische accuratesse van MRI vergeleken met CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (zwangere vrouwen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): MRI;

C (Comparison): contrast CT;

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

PICO 3

Wat is de diagnostische accuratesse van een work-up (echografie plus CT of echografie plus MRI) vergeleken met MRI of contrast CT of een work-up echografie plus CT vergeleken met work-up echografie plus MRI voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking van acute appendicitis?

P (Patiënten): patiënten (zwangere vrouwen) met een acute appendicitis;

I (Interventie): work-up (echografie plus contrast CT of echografie plus MRI);

C (Comparison): MRI, contrast CT of work-up (anders dan bij I);

Referentie test: verloop van de klachten of de (pathologische) uitkomsten na een operatie;

O (Outcomes): sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte sensitiviteit en negatief voorspellende waarde (een) voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en specificiteit, positief voorspellende waarde, inconclusieve uitkomsten (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

Tabel 1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

Uitkomsten	Gevolgen	Relevantie
Terecht positieven (TP)	Patiënt wordt terecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt behandeling.	Cruciaal
Terecht negatieven (TN)	Patiënt wordt terecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt terecht geen behandeling.	Belangrijk
Fout positieven (FP)	Patiënt wordt onterecht gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt een onnodige behandeling. De klachten persisteren.	Belangrijk
Fout negatieven	Patiënt wordt onterecht niet gediagnostiseerd met acute appendicitis en krijgt onterecht geen behandeling. Er vindt vervolgonderzoek plaats naar de oorzaak van de symptomen.	Cruciaal
Inconclusieve uitkomsten	Vervolgonderzoek (MRI of CT) met vertraging van de uiteindelijke diagnose.	Belangrijk

De werkgroep definieerde 10% verschil in sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten als een klinisch (patiënt) relevant verschil.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies en cohort studies die rapporteerden over diagnostische accuratesse van echografie, MRI, CT of een step-up approach, waarbij een MRI of CT scan werd gedaan na een inconclusieve echografie voor de diagnostiek van acute appendicitis gepubliceerd vanaf 2008. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 479 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: systematische reviews (SR), randomized controlled trials (RCTs), observationele vergelijkende studies die ten minste één van de volgende uitkomstmaten rapporteerden: de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde, negatief voorspellende waarde of inconclusieve uitkomsten. Wanneer deze studies niet beschikbaar waren werden ook niet-vergelijkende studies geïnccludeerd.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 107 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 72 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 35 studies definitief geselecteerd. 35 onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse, waarvan 2 systematische reviews en 12 aanvullende studies resultaten voor de subgroep zwangere vrouwen rapporteerden. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Amitai MM, Katorza E, Guranda L, Apter S, Portnoy O, Inbar Y, Konen E, Klang E, Eshet Y. Role of Emergency Magnetic Resonance Imaging for the Workup of Suspected Appendicitis in Pregnant Women. *Isr Med Assoc J.* 2016 Oct;18(10):600-604. PubMed PMID: 28471619.
- Basaran A, Basaran M. Diagnosis of acute appendicitis during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2009 Jul;64(7):481-8; quiz 499. doi: 10.1097/OGX.0b013e3181a714bf. Review. PubMed PMID: 19545456.
- Burke LM, Bashir MR, Miller FH, Siegelman ES, Brown M, Alobaidy M, Jaffe TA, Hussain SM, Palmer SL, Garon BL, Oto A, Reinhold C, Ascher SM, Demulder DK, Thomas S, Best S, Borer J, Zhao K, Pinel-Giroux F, De Oliveira I, Resende D, Semelka RC. Magnetic resonance imaging of acute appendicitis in pregnancy: a 5-year multiinstitutional study. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Nov;213(5):693.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2015.07.026. Epub 2015 Jul 26. PubMed PMID: 26215327.
- Burns M, Hague CJ, Vos P, Tiwari P, Wiseman SM. Utility of Magnetic Resonance Imaging for the Diagnosis of Appendicitis During Pregnancy: A Canadian Experience. *Can Assoc Radiol J.* 2017 Nov;68(4):392-400. doi: 10.1016/j.carj.2017.02.004. Epub 2017 Jul 18. PubMed PMID: 28728903.
- Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, Daye ZJ, Gilbertson-Dahdal D, Keim SM, Martin DR. A Systematic Review and Meta-Analysis of Diagnostic Performance of MRI for Evaluation of Acute Appendicitis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Mar;206(3):508-17. doi: 10.2214/AJR.15.14544. Review. PubMed PMID: 26901006.
- Israel GM, Malguria N, McCarthy S, Copel J, Weinreb J. MRI versus ultrasound for suspected appendicitis during pregnancy. *J Magn Reson Imaging.* 2008 Aug;28(2):428-33. doi: 10.1002/jmri.21456. PubMed PMID: 18666160.
- Kazemini A, Reza Keramati M, Fazeli MS, Keshvari A, Khaki S, Rahnemai-Azar A. Accuracy of ultrasonography in diagnosing acute appendicitis during pregnancy based on surgical findings. *Med J Islam Repub Iran.* 2017 Aug 29;31:48. doi: 10.14196/mjiri.31.48. eCollection 2017. PubMed PMID: 29445677; PubMed Central PMCID: PMC5804447.
- Keresi B, Lee KS, Siewert B, Morteale KJ. Clinical utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of pregnant females with suspected acute appendicitis. *Abdom Radiol (NY).* 2018 Jun;43(6):1446-1455. doi: 10.1007/s00261-017-1300-7. PubMed PMID: 28849364.
- Konrad J, Grand D, Lourenco A. MRI: first-line imaging modality for pregnant patients with suspected appendicitis. *Abdom Imaging.* 2015 Oct;40(8):3359-64. doi: 10.1007/s00261-015-0540-7. PubMed PMID: 26338256.
- Lehnert BE, Gross JA, Linnau KF, Moshiri M. Utility of ultrasound for evaluating the appendix during the second and third trimester of pregnancy. *Emerg Radiol.* 2012 Aug;19(4):293-9. doi: 10.1007/s10140-012-1029-0. Epub 2012 Feb 28. PubMed PMID: 22370694.
- Patel D, Fingard J, Winters S, Low G. Clinical use of MRI for the evaluation of acute appendicitis during pregnancy. *Abdom Radiol (NY).* 2017 Jul;42(7):1857-1863. doi: 10.1007/s00261-017-1078-7. PubMed PMID: 28194513.
- Petkovska I, Martin DR, Covington MF, Urbina S, Duke E, Daye ZJ, Stolz LA, Keim SM, Costello JR, Chundru S, Arif-Tiwari H, Gilbertson-Dahdal D, Gries L, Kalb B. Accuracy of Unenhanced MR Imaging in the Detection of Acute Appendicitis: Single-Institution Clinical Performance Review. *Radiology.* 2016 May;279(2):451-60. doi: 10.1148/radiol.2015150468. Epub 2016 Jan 25. PubMed PMID: 26807893.
- Onur OE, Guneyssel O, Unluer EE et al (2008) Outpatient follow-up or active clinical observation in patients with nonspecific abdominal pain in the emergency department. A randomized clinical trial. *Minerva Chir* 63:915
- Shetty MK, Garrett NM, Carpenter WS, Shah YP, Roberts C. Abdominal computed tomography during pregnancy for suspected appendicitis: a 5-year experience at a maternity hospital. *Semin Ultrasound CT MR.* 2010 Feb;31(1):8-13. doi: 10.1053/j.sult.2009.09.002. Epub 2010 Jan 14. PubMed PMID: 20102691.
- Segev L, Segev Y, Rayman S, Nissan A, Sadot E. The diagnostic performance of ultrasound for acute appendicitis in pregnant and young nonpregnant women: A case-control study. *Int J Surg.* 2016 Oct;34:81-85. doi: 10.1016/j.ijssu.2016.08.021. Epub 2016 Aug 20. PubMed PMID: 27554180.
- Wi SA, Kim DJ, Cho ES, Kim KA. Diagnostic performance of MRI for pregnant patients with clinically suspected appendicitis.

Abdom Radiol (NY). 2018 Jun 4. doi: 10.1007/s00261-018-1654-5. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29869102.

behandeling_van_simpele_appendicitis

Deze module is onderverdeeld in twee submodules:

- Behandeling van simpele appendicitis bij kinderen en zwangere vrouwen
- Behandeling van simpele appendicitis bij volwassenen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

behandeling_van_simpele_appendicitis_bij_kinderen_en_zwangere_vrouwen

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij kinderen en zwangere vrouwen met acute simpele appendicitis?

Aanbeveling

Kinderen

Verricht in principe een appendectomie bij kinderen met acute simpele appendicitis. Conservatieve behandeling met antibiotica wordt enkel aanbevolen in studieverband.

Zwangere vrouwen

Verricht een appendectomie bij zwangere patiënten met een acute simpele appendicitis.

Simpele appendicitis

Flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015).

Overwegingen

Voor de gedefinieerde subgroepen zijn echter afwijkende en/of aanvullende overwegingen van belang met betrekking tot de voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs. Deze afwijkende en/of aanvullende overwegingen worden bij de betreffende aspecten expliciet benoemd. Daarnaast zijn voor deze subgroepen afzonderlijke aanbevelingen geformuleerd. Hierbij is specifiek aangegeven welke voor- en/of nadelen van de interventie een rol speelden in de besluitvorming omtrent de richting en de sterkte van de aanbeveling, en wat de rationale/ balans tussen voor- en nadelen is voor deze specifieke subgroep.

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Op basis van de huidige literatuur kan er (nog) geen uitspraak worden gedaan of conservatieve behandeling tot minder complicaties leidt vergeleken met operatieve behandeling.

Voor volwassen patiënten lijkt conservatieve therapie te leiden tot minder ernstige complicaties. Wel gaat conservatieve therapie gepaard met meer additionele interventies. Dit is inherent aan de behandeling en komt door de kans op een recidief appendicitis of het niet aanslaan van de initiële antibiotische behandeling. Gezien het ontbreken van onderzoek met voldoende bewijskracht blijft operatieve behandeling de gouden standaard. Echter kan de keuze van de behandeling voorkeursgevoelig zijn en kan er in samenspraak met de patiënt door middel van gedeelde besluitvorming besloten worden een simpele appendicitis conservatief te behandelen. De arts maakt hierbij duidelijk dat er een keuze is tussen verschillende mogelijkheden, wat de voor- en nadelen zijn en helpt de patiënt om de afwegingen te maken afhankelijk van wat belangrijk is voor de patiënt. Daarbij is er ook nog geen duidelijkheid over de risico's op een maligniteit. Bij conservatieve therapie wordt de appendix niet verwijderd en kan een maligniteit niet worden uitgesloten. Daarnaast is het onbekend of een appendicitis als gevolg van een maligniteit wel reageert op conservatieve therapie. Hier moet in toekomstig onderzoek meer duidelijkheid over komen.

Gezien de bewijskracht van de huidige literatuur bij kinderen nog lager ligt dan bij volwassenen is er nog meer voorzichtigheid geboden met het aanbieden van conservatieve behandeling met antibiotica voor appendicitis aan kinderen. Wel is de kans op een maligniteit bij een kind dermate verwaarloosbaar dat het niet kunnen verkrijgen van weefsel voor pathologisch onderzoek geen argument is voor operatieve behandeling.

Bij zwangere vrouwen is er pas zeer beperkte ervaring met conservatieve behandeling met antibiotica, waardoor vooralsnog operatieve behandeling de voorkeur heeft.

Bij patiënten met een verhoogd operatie risico kan conservatieve behandeling met antibiotica worden overwogen is samenspraak met de patiënt.

Bewijskracht

Door grote heterogeniteit in studies bij volwassenen is de bewijskracht laag. Verder is het gebrek aan de mogelijkheden om met zekerheid onderscheid te maken tussen simpele en complexe appendicitis voor het kiezen tussen conservatieve behandeling met antibiotica of operatieve behandeling een beperking.

Voor kinderen ontbreekt het aan een RCT met adequate sample size. Tevens zijn er nog te weinig gegevens bekend over de (lange termijn) effecten op kwaliteit van leven, ziektedagen et cetera.

Eén op één vergelijken van conservatieve therapie met een appendectomy is lastig; beide behandelingen brengen andere risico's en voordelen met zich mee. De kans op recidief na een appendectomy is praktisch nihil wat het lastig vergelijkbaar maakt met conservatieve therapie. Daar staat tegenover dat patiënten die operatief worden behandeld worden blootgesteld aan de risico's die anesthesie en chirurgie met zich meebrengen. Een voorkeur voor een van beide behandelingen lijkt dan ook afhankelijk van de weging van de secundaire voor- en nadelen, welke moeten worden afgewogen aan de hand van individuele voorkeuren van de patiënt.

Recidief kans

Er is beperkt bewijs over de recidief kans op langere termijn na conservatieve behandeling met antibiotica. Bij volwassenen is een gemengde groep (gerandomiseerd en prospectief cohort) van 710 patiënten beschreven die met succes conservatief behandeld zijn met antibiotica, met een gemiddelde follow-up duur van 5,92 jaar (Lundholm, 2017). De cumulatieve kans op een recidief was 0,09, 0,12, 0,12 en 0,13 na respectievelijk 1, 2, 3 en 5 jaar. Daarnaast was 10-23% reeds geopereerd vanwege falen van de conservatieve therapie. Recentelijk is de 5-jaars follow-up van de meeste recente RCT bij volwassenen (Salminen, 2018) gepubliceerd. Deze laat ook zien dat de cumulatieve incidentie van een recidief na 2 jaar fors afneemt. Respectievelijk na 1, 2, 3, 4, en 5 jaar was deze 27,3% na 1 jaar, 34,0% na 2 jaar, 35,2% na 3 jaar, 37,1% na 4 jaar en 39,1% na 5 jaar.

Bij kinderen is er nog minder bekend over de lange termijn uitkomsten. Er is een groep (prospectief cohort) van 78 kinderen beschreven die conservatief zijn behandeld met antibiotica na gemiddelde follow-up van 4,3 jaar (Tanaka, 2015). 22 kinderen (28,6%) werden gediagnostiseerd met een recidief appendicitis met een mediane tijd tot het recidief van 6 maanden. Recidieven na 1 jaar waren beperkt tot 5 kinderen (7,8%).

Met dit beperkte bewijs lijkt de piek van recidieven binnen het jaar te liggen, maar er zal meer lange termijn data nodig zijn om hier definitief uitspraken over te doen. Daarnaast is er een aantal (ernstige) complicaties die zich vaak pas na lange tijd uiten zoals; strengileus of infertiliteit bij vrouwen als het gevolg van adhesies.

Appendicoliet

Een appendicoliet (faecoliet) in de appendix op beeldvorming is zowel bij kinderen als volwassenen geassocieerd met een hoge kans op het falen conservatieve therapie en een hogere recidief kans (Mahida, 2016; Tanaka, 2015; Vons, 2011). Deze groep is dus minder geschikt voor conservatieve therapie.

Kans missen maligniteit

Inherent aan het conservatief behandelen van een appendicitis is dat er geen weefsel wordt verkregen voor histopathologisch onderzoek. Dit zou kunnen leiden tot het missen van een maligniteit in de appendix. Echter is het nog onduidelijk of patiënten met een onderliggende maligniteit zouden reageren op conservatieve behandeling met antibiotica of dat preoperatieve diagnostiek ze al zou excluderen voor conservatieve behandeling.

Bij kinderen is de kans op een maligniteit in de appendix verwaarloosbaar klein (0,2%) (Fallon, 2015). In een analyse van 241 appendixen van kinderen met simpele appendicitis waren er 4 (1,6%) onverwachte uitkomsten (Gorter, 2017), waarvan drie parasitaire infecties en een Walthard cell rest. Al deze bevindingen behoefde geen behandeling.

Bij volwassenen is de incidentie van een maligniteit in de appendix ook gering, 0,7 tot 1,35% (Collins, 1963; Schmutzer, 1975). Dit is echter wel hoger dan bij kinderen. Verder onderzoek of lange termijn follow-up van conservatief behandelde patiënten zal moeten uitwijzen of conservatieve behandeling meer risico's met zich meebrengt met betrekking tot het potentieel missen van een maligniteit.

Advies behandelplan conservatieve behandeling simpele appendicitis volwassenen

Op basis van de tot dusver uitgevoerde studies en op basis van ervaring binnen de werkgroep geven wij de volgende adviezen.

1. Start met IV antibiotica tegen intestinale flora op basis van lokaal antibiotica beleid (SWAB, conform secundaire peritonitis) voor 2 tot 3 dagen.
2. Vervolg klinisch met op indicatie infectieparameters en aanvullende beeldvorming.
3. Bij klinisch goed herstel uitbehandelen met 5 tot 10 dagen orale antibiotica tegen intestinale flora op basis van lokaal antibiotica beleid.
4. In follow-up rekening houden met recidief kans (educatie) en eventuele onderliggende maligniteit.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Invloed op opnameduur. Deze is met een conservatieve behandeling (inclusief recidieven) mogelijk langer.

Vermijden operatie/narcose. Het vermijden van een narcose is voor veel patiënten een belangrijk argument. Zeker bij kinderen. De gevolgen van een eenmalige korte narcose zijn nog niet goed bekend.

Recidief kans. Het grote nadeel van conservatieve therapie is de kans op een recidief. De kans hierop lijkt het hoogst in de eerste 2 jaren na behandeling en tussen de 20 en 40% te zijn. Al lijkt een lager percentage mogelijk bij het excluderen van patiënten met een faecoliet.

Aantal dagen missen werk/school/sport en kwaliteit van leven

Mogelijk brengt conservatieve therapie secundaire voordelen met zich mee. Zo zijn er studies die laten zien dat conservatieve behandeling leidt tot een sneller herstel tot normale activiteit. Over kwaliteit van leven is nog weinig bekend. Verder onderzoek zal dit moeten uitwijzen.

Kosten (middelenbeslag)

Conservatieve behandeling met antibiotica lijkt goedkoper of even duur als operatieve behandeling bij kinderen (Xu, 2017). Voor volwassenen is hier nog beperkt onderzoek naar gedaan, maar ook hierbij lijkt een significante kosten reductie waarschijnlijk (Sippola, 2017). Dit is uiteraard met name afhankelijk van de initiële opnameduur (en dus duur van intraveneuze antibiotica behandeling) en het aantal recidieven. Dit zal verder onderzoek naar de kosten moeten uitwijzen.

Onderbouwing

Achtergrond

Conservatieve behandeling met antibiotica van een simpele appendicitis is de laatste jaren veelvuldig onderzocht met name bij volwassenen en meer recentelijk ook bij kinderen. Hiermee kan (initieel) in een groot aantal gevallen een operatie worden voorkomen. Nadeel is wel de aanzienlijke kans op een recidief appendicitis of het falen van conservatieve therapie waarna een appendectomie alsnog nodig is. Ook kan het lastig zijn om voor behandeling een simpele appendicitis te onderscheiden van een complexe appendicitis. Momenteel wordt er in meerdere landen onderzoek gedaan naar deze behandelmethode.

Conclusies / Summary of Findings

Kinderen

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van conservatieve therapie op morbiditeit ten opzichte van een appendectomie. <i>Bronnen: (Georgiou, 2017; Gorter, 2018; Lee, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Inherent aan de behandeling resulteert conservatieve behandeling in een aantal re-interventies. <i>Bronnen: (Georgiou, 2017; Gorter, 2018; Lee, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	Inherent aan de behandeling resulteert conservatieve behandeling in een wezenlijk aantal recidieven na een initiële succesvolle behandeling. <i>Bronnen: (Georgiou, 2017; Gorter, 2018; Lee, 2017)</i>

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van conservatieve therapie op een succesvolle behandeling (gedefinieerd als geen complicaties en geen recidief binnen 30 dagen) ten opzichte van een appendectomie. <i>Bronnen: (Georgiou, 2017)</i>
----------------------------	--

Zwangere vrouwen

- GRADE	Vanwege het ontbreken studies waarin conservatieve behandeling wordt vergeleken met appendectomie bij zwangere vrouwen was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor de uitkomsten foetale en perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling <24 weken, intra-uterien vruchtdood en vroeggeboorte.
--------------------	---

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Kinderen

Het systematische review van Georgiou (2017) is geïnccludeerd en als uitgangspunt genomen bij kinderen. De systematische reviews gepubliceerd na Georgiou (2017) includeerden geen nieuwe artikelen die voldeden aan de PICO. Georgiou (2017) includeerde 10 studies die rapporteerden over antibioticagebruik bij kinderen met acute simpele appendicitis, waarvan zes studies werden geëxcludeerd voor deze literatuuranalyse (Abeş, 2017; Armstrong, 2014; Gorter, 2015; Kaneko, 2004; Koike, 2014 en Steiner, 2015), omdat ze niet voldeden aan de inclusiecriteria; 4 studies waren niet-vergelijkende studies en twee studies waren retrospectief. De overige 4 studies, waarvan 1 RCT (Svensson, 2015) en 3 prospectieve niet-gerandomiseerde vergelijkende studies (Hartwich, 2015; Minneci, 2014; Tanaka, 2015), werden geïnccludeerd in deze literatuuranalyse. Daarnaast werden twee vergelijkende cohortonderzoeken geïnccludeerd (Gorter, 2018; Lee, 2017).

Deze 6 studies vergeleken conservatieve behandeling (antibiotica) met een operatie (appendectomie) bij 417 kinderen, waarvan 239 (46%) de conservatieve behandeling kregen en 278 (54%) een appendectomie. De studies gebruikten verschillende typen antibiotica, in verschillende doseringen en toedieningsvormen (zie tabel 2.1). Daarnaast werden er verschillende definities van uitkomstmaten gebruikt, verschillende in- en exclusiecriteria tussen studies met betrekking tot de duur van de klachten en comorbiditeiten en varieerde follow-up duur van 12 maanden tot 4,5 jaar.

Tabel 1 Beschrijving van conservatieve behandeling

Studie	Intraveneuze antibiotica	Duur	Orale antibiotica	Duur
Hartwich, 2015	Piperacilline-tazobactam	8 uur	Amoxicilline-clavulaanzuur	7 dagen
Minneci, 2014	Piperacilline-tazobactam; of ciprofloxacin, metronidazol	1 dag of meer	Amoxicilline-clavulaanzuur; of ciprofloxacin, metronidazol	9 dagen
Svensson, 2015	Meropenem, metronidazol	2 dagen of meer	Ciprofloxacin, metronidazol	8 dagen
Tanaka, 2015	Cefmetazol gedurende 2 dagen; bij <25% verlaging van witte bloedlichamen: ampicilline-sulbactam, ceftazidim of meropenem of imipenem-cilastatine, gentamicine	Gemiddeld 6,6 dagen	Niet gerapporteerd	-
Lee, 2017	Ceftriaxon/metronidazol of ciprofloxacin/metronidazol bij penicilline allergie	Minstens 1 dosering	Amoxicilline-clavulaanzuur, ciprofloxacin/metronidazol, of cefdinir/metronidazol	10 dagen
Gorter, 2018	Amoxicilline-clavulaanzuur 250/25 mg/kg 4 maal daags; maximum 6,000/600 mg/d en gentamicine 7 mg/kg eenmaal daags	≥48 uur	Wanneer na 48 uur bleek dat de patiënt voldoende verbeterd was werd overgegaan op orale amoxicilline-clavulaanzuur acid 500/125 mg	4 dagen na ontslag

Zwangere vrouwen

Er zijn geen vergelijkende studies gevonden waarin zwangere vrouwen zijn geïncordeerd.

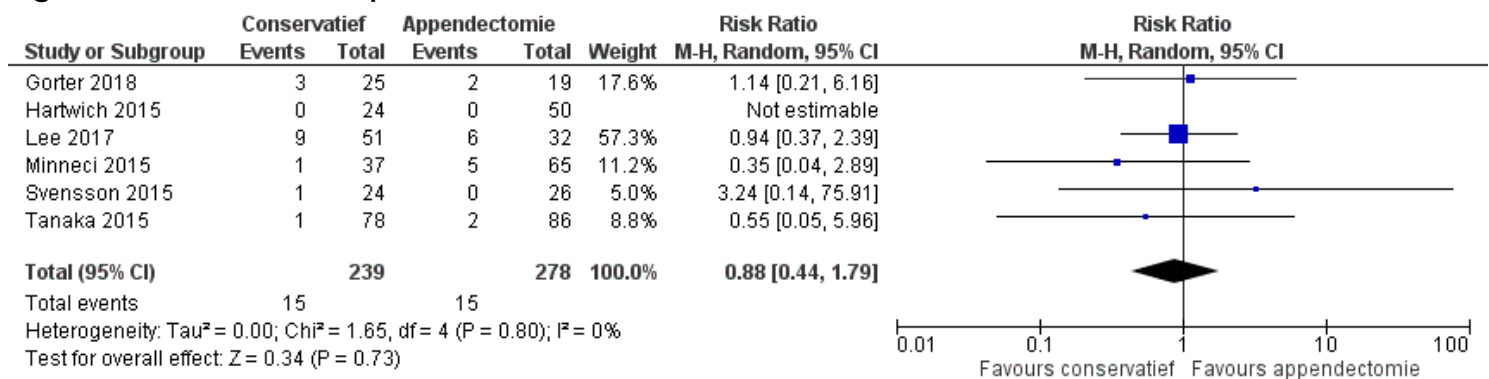
Resultaten

Kinderen

1. Morbiditeit (cruciaal)

Alle studies (n=6) rapporteerden morbiditeit bij totaal 473 kinderen (Georgiou, 2017; Lee, 2017). Dit werd gedefinieerd complicaties waaronder complexe appendicitis en postoperatieve complicaties. Lee (2017) rapporteerde ook negatieve appendectomieën als complicaties. Gorter (2018) definieerde complicaties als: een allergische reactie door de antibiotica, heropname gerelateerd aan appendicitis (maar geen recidief), ondergaan van een invasieve interventie gerelateerd aan appendicitis (maar geen appendectomie) of complicaties geassocieerd met onmiddellijke of uitgestelde appendectomie.

Vijftien kinderen (6,3%) in de antibioticagroep hadden complicaties versus 15 kinderen (5,4%) die een appendectomie ondergaan (RR 0,88; 95% BI 0,44 tot 1,79) (figuur 1). Dit is geen klinisch relevant verschil. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

Figuur 1 Morbiditeit (complicaties)

Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor morbiditeit is verlaagd naar zeer laag vanwege risk-of-bias (waaronder geen correctie voor potentiële confounders), inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies) en imprecisie (gering aantal patiënten en grote betrouwbaarheidsintervallen).

2. Re-interventies (cruciaal)

Alle studies ($n=6$) rapporteerden het aantal kinderen in de conservatieve groep die alsnog een appendectomie nodig hadden (follow-up minimaal 1 jaar). Dit varieerde tussen studies tussen de 24% en 49% (tabel 3). Totaal hadden 79 (33%) van de 236 kinderen opnieuw een behandeling nodig. Dit zijn ongeveer 33 re-interventies per 100 patiënten (number needed to harm (NNH) is 3).

Tabel 3 Aantal re-interventies per studie

Studie	Aantal re-interventies (%)
Hartwich, 2015	7 (33,3%) (7 appendectomieën)
Minnecci, 2014	9 (24,3%) (9 appendectomieën)
Svensson, 2015	9 (37,5%) (9 appendectomieën)
Tanaka, 2015	23 (29,5%) (sommige patiënten kregen verdere conservatieve behandeling, 17 appendectomieën)
Lee, 2017	25 (49%) (1 behandeld met antibiotica, 24 appendectomieën)
Gorter, 2018	6 (24%) (6 appendectomieën)

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor re-interventie is verlaagd naar zeer laag vanwege risk-of-bias (waaronder geen correctie voor potentiële confounders), inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies) en imprecisie (gering aantal patiënten en grote betrouwbaarheidsintervallen).

3. Recidief na initiële succesvolle behandeling

Alle studies (n=6) rapporteerden het aantal kinderen in de conservatieve groep die na een initieel succesvolle behandeling toch een recidief kregen (follow-up minimaal 1 jaar). Dit varieerde tussen studies (van 8,7 tot 28,6%, tabel 4). Totaal kregen 45 (19,4%) van de 232 kinderen een recidief. Dit zijn ongeveer 19 recidieven per 100 patiënten (NNH is 5,3).

Tabel 4 Aantal recidieven na initieel succesvolle behandeling per studie

Studie	Aantal recidieven (%)
Hartwich, 2015	2 (9,5%)
Minneci, 2014	7 (20%)
Svensson, 2015	2 (8,7%)
Tanaka, 2015	22 (28,6%)
Lee, 2017	9 (17,6%)
Gorter, 2018	3 (12%)

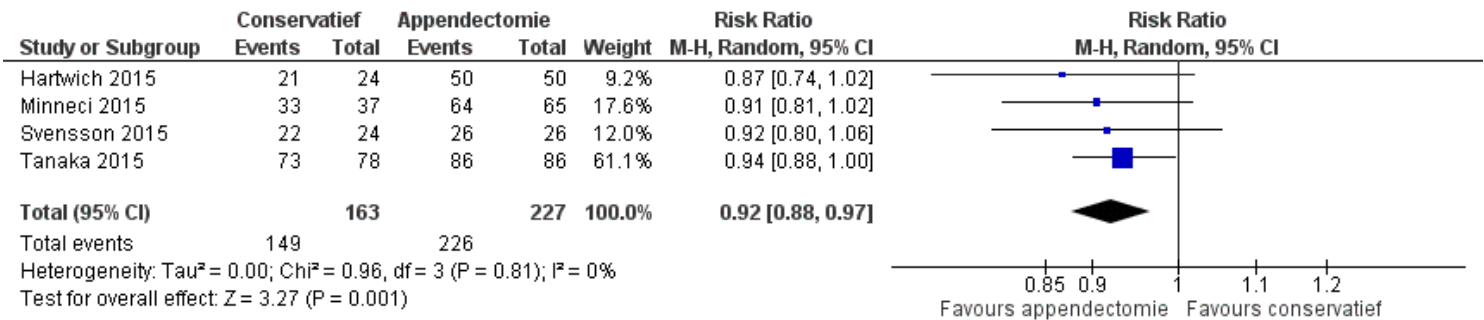
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor recidief na initieel succesvolle behandeling is verlaagd naar zeer laag vanwege risk-of-bias (waaronder geen correctie voor potentiële confounders), inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies) en imprecisie (gering aantal patiënten en grote betrouwbaarheidsintervallen).

4. Succesvolle behandeling

Vier studies in het review van Georgiou (2017) rapporteerden een de uitkomstmaat succesvolle behandeling bij totaal 390 kinderen. Dit werd gedefinieerd als geen complicaties binnen 30 dagen na ontslag (waaronder complexe appendicitis en postoperatieve complicaties) en geen recidief binnen 30 dagen na ontslag. In de appendectomie waren er meer kinderen bij wie de behandeling succesvol was 226 kinderen (99,6%) dan in de antibioticagroep 149 (91,4% RR 0,84; 95% BI 0,38 tot 1,83) (figuur 2). Dit is geen klinisch relevant verschil en daarnaast gerelateerd aan de aard van behandeling. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

Figuur 2 Succes behandeling (gedefinieerd als geen complicaties en geen recidief binnen 1 maand na ontslag)



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **χ^2 :** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is grotendeels gebaseerd op observationeel onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor succesvolle behandeling is verlaagd naar zeer laag vanwege risk-of-bias (waaronder geen correctie voor potentiële confounders), inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies) en imprecisie (gering aantal patiënten en grote betrouwbaarheidsintervallen).

Zwangere vrouwen

Er zijn geen studies gevonden die het effect van conservatieve behandeling versus appendectomie bij zwangere vrouwen rapporteerden voor de uitkomstmaten: morbiditeit, re-interventie, recidief na initiële succesvolle behandeling, succesvolle behandeling, fetal/ perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uterien vruchtdood en vroeggeboorte.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de afwezigheid van vergelijkende studies onder zwangere vrouwen is de bewijskracht voor de uitkomsten foetale en perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uterien vruchtdood en vroeggeboorte niet beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van conservatieve behandeling van acute simpele appendicitis, in vergelijking met een operatieve behandeling van patiënten met de diagnose acute simpele appendicitis?

PICO 1

P (Patiënten): kinderen met een acute simpele appendicitis;

I (Interventie): conservatieve behandeling met antibiotica;

C (Comparison): appendectomie;

O (Outcomes): morbiditeit (complicaties), succesvolle behandeling, re-interventies, recidief appendicitis.

PICO 2

P (Patiënten): zwangere vrouwen met een acute simpele appendicitis.

I (Interventie): conservatieve behandeling met antibiotica.

C (Comparison): appendectomie.

O (Outcomes): morbiditeit (complicaties), succesvolle behandeling, re-interventies, recidief appendicitis, foetale en perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling <24 weken, intra-uterien vruchtdood en vroeggeboorte.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte morbiditeit een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaat; een succesvolle behandeling, re-interventies en recidief appendicitis voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: $RR < 0,75$ of $> 1,25$ (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 9 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), gecontroleerde klinische studie (CCTs) en vergelijkend observationeel onderzoek studies gepubliceerd vanaf 1946 gericht behandeling van acute simpele appendicitis, waarbij conservatieve behandeling werd vergeleken met operatieve behandeling. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 232 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die conservatieve behandeling vergelijken met een appendectomie en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: morbiditeit (complicaties), succesvolle behandeling, re-interventies, recidieven, fetal/ perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling <24 weken, intra-uterien vruchtdood en vroeggeboorte. Vanwege gebrek aan RCTs bij de subgroep kinderen zijn ook vergelijkende niet-gerandomiseerde prospectieve studies geselecteerd bij deze subgroep.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 58 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 57 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén systematische review en een vergelijkend onderzoek zijn opgenomen in de literatuuranalyse voor kinderen. Voor zwangere vrouwen werd er geen vergelijkend onderzoek gevonden.

De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten werden geëxtraheerd uit de systematische reviews of de originele studies (bijvoorbeeld bij ontbrekende informatie in de review). De informatie werd verwerkt in de

evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Relevante gepoolde en eventueel gestandaardiseerde effectmaten werden berekend met Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) indien zinvol. Wanneer samenvatten niet mogelijk bleek, werden de uitkomsten en resultaten van de statistische toetsing gerapporteerd zoals beschreven door de auteurs van de betreffende publicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Fallon SC, Hicks MJ, Carpenter JL, Vasudevan SA, Nuchtern JG, Cass DL. Management of appendiceal carcinoid tumors in children. *J Surg Res*. 2015 Oct;198(2):384-7. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.062. Epub 2015 Mar 27. PubMed PMID: 25891670.
- Georgiou R, Eaton S, Stanton MP, Pierro A, Hall NJ. Efficacy and Safety of Nonoperative Treatment for Acute Appendicitis: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2017 Mar;139(3). pii: e20163003. doi: 10.1542/peds.2016-3003. Epub 2017 Feb 17. Review.
- Gorter RR, van Amstel P, van der Lee JH, van der Voorn P, Bakx R, Heij HA. Unexpected findings after surgery for suspected appendicitis rarely change treatment in pediatric patients; Results from a cohort study. *J Pediatr Surg*. 2017 Aug;52(8):1269-1272. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.02.012. Epub 2017 Mar 6. PubMed PMID: 28302361.
- Gorter RR, van der Lee JH, Heijsters FACJ, Cense HA, Bakx R, Kneepkens CMF, Wijnen MH, van der Steeg AFW, In't Hof KH, Offringa M, Heij HA; APAC Study Group. Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children. *J Pediatr Surg*. 2017 Dec 24. pii: S0022-3468(17)30837-0. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.12.012. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29395151.
- Lee SL, Spence L, Mock K, Wu JX, Yan H, DeUgarte DA. Expanding the inclusion criteria for non-operative management of uncomplicated appendicitis: Outcomes and cost, *Journal of Pediatric Surgery*. 2018; 53(1): 42-47. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.10.014.
- Sallinen V, Akl EA, You JJ, Agarwal A, Shoucair S, Vandvik PO, Agoritsas T, Heels-Ansdell D, Guyatt GH, Tikkinen KA. Meta-analysis of antibiotics versus appendectomy for non-perforated acute appendicitis. *Br J Surg*. 2016 May;103(6):656-667. doi: 10.1002/bjs.10147. Epub 2016 Mar 17.
- Lundholm K, Hansson-Assarsson J, Engström C, Iresjö BM. Long-Term Results Following Antibiotic Treatment of Acute Appendicitis in Adults. *World J Surg*. 2017 Sep;41(9):2245-2250. doi: 10.1007/s00268-017-3987-6. PubMed PMID: 28341916; PubMed Central PMCID: PMC5544800.
- Mahida JB, Lodwick DL, Nacion KM, Sulkowski JP, Leonhart KL, Cooper JN, Ambeba EJ, Deans KJ, Minneci PC. High failure rate of nonoperative management of acute appendicitis with an appendicolith in children. *J Pediatr Surg*. 2016 Jun;51(6):908-11. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.056. Epub 2016 Mar 2. PubMed PMID: 27018085.
- Park HC, Kim MJ, Lee BH. The outcome of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis with diameters = 10 mm. *Int J Surg*. 2014;12(9):897-900. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.011. Epub 2014 Jul 12. PubMed PMID: 25019230.
- Schmutzer KJ, Bayar M, Zaki AE, Regan JF, Poletti JB. Tumors of the appendix. *Dis Colon Rectum*. 1975 May-Jun;18(4):324-31. PubMed PMID: 1126268.
- Xu J, Adams S, Liu YC, Karpelowsky J. Nonoperative management in children with early acute appendicitis: A systematic review. *J Pediatr Surg*. 2017 Sep;52(9):1409-1415. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.05.003. Epub 2017 May 11. Review. PubMed PMID: 28535960.
- Tanaka Y, Uchida H, Kawashima H, Fujiogi M, Takazawa S, Deie K, Amano H. Long-term outcomes of operative versus nonoperative treatment for uncomplicated appendicitis. *J Pediatr Surg*. 2015 Nov;50(11):1893-7. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2015.07.008. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26259556.

behandeling_van_simpele_appendicitis_bij_volwassenen

Uitgangsvraag

Welke behandeling heeft de voorkeur bij volwassen patiënten die zich presenteren met acute simpele appendicitis?

Aanbeveling

Maak in het geval van een appendicitis, zonder kenmerken van een complexe appendicitis of sepsis, duidelijk aan de patiënt dat er mogelijkheid is tot verschillende behandelopties: conservatieve behandeling of appendectomie.

Overweeg een conservatieve behandeling met antibiotica* bij volwassen patiënten met acute appendicitis, zonder kenmerken van complexe appendicitis of sepsis, als step-up mogelijkheid binnen de behandeling.

Deze voorkeur stelt de arts vast door middel van gedeelde besluitvorming met de patiënt, waarbij:

- De voor- en nadelen van beide behandelingen worden besproken met de patiënt waarbij de kans op het alsnog moeten ondergaan van een appendectomie in het eerste jaar bij hooguit een derde van de patiënten aan de orde is maar de kans op complicaties – ook bij latere appendectomie – vergelijkbaar is;
- De arts de patiënt helpt om de afwegingen te maken afhankelijk van wat belangrijk is voor de patiënt.

Wees terughoudend met een conservatieve behandeling indien een faecoliet/appendicoliet aanwezig is op beeldvorming.

*Volgens lokaal protocol voor abdominale infecties.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is literatuuronderzoek verricht naar de uitkomsten van conservatieve behandeling in vergelijking met appendectomie bij volwassen patiënten met acute, simpele appendicitis. Het aantal complicaties werd als cruciale uitkomstmaat gedefinieerd.

Appendicitis kan zich presenteren als simpele en complexe appendicitis. Simpele appendicitis wordt gedefinieerd als flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015).

Deze variant is weinig progressief en mogelijk reversibel (Bhangu, 2015). Ondanks de lage bewijskracht lijkt het aantal complicaties niet te verschillen tussen volwassen patiënten die operatief of conservatief worden behandeld. Er is tevens gekeken naar het aantal patiënten dat na initiële conservatieve behandeling alsnog binnen een jaar of later een appendectomie moest ondergaan, vanwege het terugkeren van een appendicitis na een initieel ingezette conservatieve behandeling. Het percentage patiënten dat in eerste instantie conservatief werd behandeld en binnen een jaar alsnog een appendectomie moest ondergaan varieerde in de

geïnccludeerde studies tussen de 12.5% en 35.0%. In deze module werd een conservatieve behandeling vergeleken met behandeling middels een appendectomie, waardoor het aantal patiënten dat een appendectomieën onderging in de controlegroep automatisch 100% betrof. Hierdoor was het niet mogelijk om de literatuur te graderen en een GRADE-conclusie op te stellen.

In deze aanbeveling is een recidief of persisterende appendicitis waarvoor een appendectomie verricht moet worden niet als complicatie meegenomen. De conservatieve behandeling van een appendicitis wordt als een step-up behandeling gezien, waarbij in 12.5 tot 35.0% na een jaar alsnog een appendectomie uitgevoerd moet worden, afhankelijk van patiënt selectie. Bij patiënten met een appendicoliet heeft namelijk een conservatieve behandeling minder kans van slagen (50%) en diverse trials hebben deze patiënten niet uitgesloten van deelname.

Een appendicoliet (faecoliet) in de appendix, gezien op beeldvorming, is bij volwassenen geassocieerd met een hoge kans op het falen van conservatieve therapie en een hogere recidief kans (CODA collaborative, 2021; Mahida, 2016; Tanaka, 2015; Vons, 2011). Het lijkt dat deze groep minder geschikt is voor conservatieve therapie.

Op basis van de huidige literatuur kan, met een redelijke bewijskracht, worden gesteld dat een appendectomie bij volwassen patiënten met een simpele appendicitis leidt tot minder kans op heropnames. Kwaliteit van leven, gemeten van de EQ-5D, lijkt niet te verschillen tussen beide groepen, hoewel de bewijskracht voor kwaliteit van leven op 'zeer laag' werd gegradeerd. Verder zien we dat volwassen patiënten die conservatief behandeld zijn minder verzuim van werk ziekte-dagen lijken te hebben dan volwassen patiënten die werden behandeld middels appendectomie, maar ook hier is de bewijskracht zeer laag, wat inhoudt dat de literatuur zeer onzeker is en het gevonden effect mogelijk niet het werkelijke effect goed weerspiegelt. Wel lagen beide groepen even lang opgenomen in het ziekenhuis tijdens de behandeling van de appendicitis. Let wel, vanwege de grote heterogeniteit in gerapporteerde uitkomsten is de bewijskracht voor zowel de kwaliteit van leven als het aantal ziekte-dagen zeer laag, waardoor de resultaten hiervan met grote voorzichtigheid geïnterpreteerd dienen te worden. Gezien het ontbreken van onderzoek met voldoende bewijskracht om een uitspraak te doen over complicaties, opnameduur en kwaliteit van leven en ziekteverzuim tussen de verschillende behandelingen blijft operatieve behandeling tot op heden de gouden standaard.

Eén op één vergelijken van conservatieve therapie met een appendectomie is lastig; beide behandelingen brengen enerzijds risico's en anderzijds voordelen met zich mee. De kans op recidief na een appendectomie is praktisch nihil wat het lastig vergelijkbaar maakt met conservatieve therapie. Daar staat tegenover dat patiënten die operatief worden behandeld, ondanks dat de literatuur in deze module onzeker is over het effect van een operatieve behandeling op het aantal complicaties, in z'n algemeenheid worden blootgesteld aan de risico's die anesthesie en chirurgie met zich meebrengen, evenals de kans op algemene bijwerkingen na een operatieve behandeling. Aan de andere kant worden de risico's die een toegenomen consumptie van antibiotica met zich meebrengt niet meegenomen in deze overweging, enerzijds omdat dit (nog) niet bekend is, anderzijds omdat dit niet gemeten is zoals bijwerkingen (adverse events) van de specifieke antibioticakuur. Een voorkeur voor één van beide behandelingen lijkt dan ook afhankelijk van de weging van de secundaire voor- en nadelen, welke moeten worden afgewogen aan de hand van individuele voorkeuren van de patiënt.

Inherent aan het conservatief behandelen van een appendicitis is dat er geen weefsel wordt verkregen voor histopathologisch onderzoek. Dit zou kunnen leiden tot het missen van een maligniteit in de appendix. Echter, in een recent gepubliceerd onderzoek van de Jonge (2023) werd onderzocht of het niet-routinematig uitvoeren van histopathologisch onderzoek leidt tot het missen van een maligniteit in de appendix. Uit de resultaten bleek dat een neoplasma van de appendix met klinische gevolgen zou zijn gemist in 22/4966 (0,4%) patiënten. In 5/22 (22.7%) patiënten werd restziekte volledig geresecteerd tijdens aanvullende operatieve behandeling. Dit zou betekenen dat in 1,01 op de 1000 patiënten (bovengrens 95% BI 1,61:1000) een neoplasma van de appendix met klinische gevolgen voor de patiënt gemist zou worden. Daarentegen zouden 10/22 (4.5%) van de patiënten niet zijn blootgesteld aan potentiële schade als gevolg van aanvullende resecties zonder duidelijk voordeel, terwijl de gevolgen noch gunstig of schadelijk waren in de resterende 7/22 (3.2%) van de patiënten. De Jonge (2023) concludeert daarmee dat selectief histopathologisch onderzoek na appendectomie voor het vermoeden op een appendicitis uit oncologisch oogpunt veilig is en mogelijk resulteert in een vermindering van de werklust van pathologen, minder kosten met zich meebrengt en leidt tot minder onnodige resecties zonder een duidelijk voordeel. Echter, het is nog onduidelijk hoe en of patiënten met een onderliggende maligniteit zouden reageren op conservatieve behandeling met antibiotica of dat preoperatieve diagnostiek al zal leiden tot exclusie van patiënten voor conservatieve behandeling.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en evt. hun verzorgers)

De keuze van de behandeling is tevens voorkeursgevoelig en daarom is het aan te bevelen om in samenspraak met de patiënt, door middel van gezamenlijke besluitvorming, te besluiten of het passend is om de simpele appendicitis operatief of conservatief te behandelen. De arts maakt hierbij duidelijk dat er een keuze is tussen verschillende mogelijkheden, bespreekt de voor- en nadelen en helpt de patiënt om de afwegingen te maken afhankelijk van wat belangrijk is voor de patiënt. Zo kan de conservatieve behandeling van appendicitis ook als een step-up behandeling aan de patiënt worden voorgelegd waarbij een eventuele appendectomie een vervolgstap is na een behandeling met antibiotica.

Kosten (middelenbeslag)

Voor volwassenen is nog beperkt onderzoek gedaan naar kosten, maar er lijkt een kostenreductie voor de conservatieve behandeling (O'leary, 2021; Sippola, 2017). De kosten-batenanalyse van O'leary (2021) laat zien dat de gemiddelde kosten voor appendectomie significant hoger zijn dan de kosten voor een conservatieve behandeling, respectievelijk €4816,- versus €3077,- ($p < 0.001$). Wanneer er additionele interventies nodig waren voor de behandeling van een recidief bij conservatieve behandeling, waren de kosten gemiddeld €830,- hoger dan bij directe behandeling middels chirurgie. Kosteneffectiviteitsanalyses zullen moeten uitwijzen of conservatieve behandeling ook kosteneffectief is in vergelijking met chirurgische behandeling.

Rationale van de aanbeveling: weging van argumenten voor en tegen de interventies

Samenvattend laat de analyse van de beschikbare literatuur zien dat zowel een appendectomie als een conservatieve behandeling van een simpele appendicitis een goede behandeling is. Eén op één vergelijken van beide behandelingen is lastig. Ongeveer de helft van een ondervraagde sample van de bevolking en evenzo van patiënten die een appendectomie hebben ondergaan geeft de voorkeur aan een conservatieve behandeling, zelfs als de kans op alsnog een appendectomie hoog is.

De behandelaar moet samen met de patiënt een keuze maken welke behandeling op dat moment de

voorkeur geniet. De meegenomen argumenten zijn de kans op het optreden van complicaties, heropname, opnameduur in het ziekenhuis, kwaliteit van leven, en verzuim van werk. Tevens moet de aanwezigheid van een faecoliet/appendicoliet worden meegenomen in de keuze van behandeling. De kans op het alsnog moeten ondergaan van een appendectomie is niet gezien als falen van de initieel gekozen behandeling met antibiotica maar zal als 'step-up benadering' gezien worden waarbij de kans op het slagen van de antibiotica behandeling tenminste 70% is gedurende het eerste jaar en de aan- of afwezigheid van een faecoliet de kans van slagen beïnvloedt.

Onderbouwing

Achtergrond

Appendicitis kan zich presenteren als simpele en complexe appendicitis. Simpele appendicitis wordt gedefinieerd als flegmoneuze appendicitis zonder necrose of perforatie, ook wel "ongecompliceerd" genoemd. Een complexe appendicitis omvat een gangreneuze ontsteking danwel een perforatie van de appendix of een appendicitis met een abces (Bhangu, 2015). Hoewel chirurgie de standaardbehandeling is, ongeacht de presentatie, laten meerdere studies zien dat niet-operatieve opties kunnen worden toegepast bij simpele appendicitis (Livingston, 2011; Wagner, 2018). Een appendectomie is wereldwijd één van de meest uitgevoerde operatieve behandelingen, elke operatie gaat gepaard met risico's en complicaties, zoals onder andere postoperatieve infecties (Margenthaler, 2003; Sammalkorpi, 2018). In deze module wordt de effectiviteit en veiligheid van een niet-operatieve behandeling versus appendectomie voor acute simpele appendicitis bij volwassenen onderzocht. Er werd specifiek gekeken of de conservatieve behandeling toegevoegd kan worden aan het behandelpalet voor een simpele acute appendicitis.

Conclusies / Summary of Findings

Complications (critical)

Low GRADE	There seems to be no difference in complications between adult patients who were conservatively treated versus patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis. <i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; CODA Collaborative, 2021; Eriksson, 1995; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011</i>
-----------------------------	--

Readmission (skewed by conservative step-up approach)

Moderate GRADE	Conservative treatment is associated with an increase in readmission rate compared to appendectomy in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis but readmission for appendectomy after conservative treatment as part of a step-up approach is not registered separately. <i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; Salminen, 2015</i>
----------------------------------	---

Length of hospital stay (important)

Low GRADE	There seems to be no difference in length of hospital stay between adult patients who were conservatively treated versus patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis. <i>Source: Ceresoli, 2019; CODA collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O'Leary, 2021; Salminen, 2015; Salminen (2018); Styrud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011</i>
-----------------------------	--

Quality of life (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of conservative treatment on quality of life in comparison with adult patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis. Sources: <i>CODA Collaborative, 2020; O'leary, 2021; Talan, 2017.</i>
----------------------------------	--

Days missed from work due to sickness (important)

Very low GRADE	The evidence is very uncertain about the effect of conservative treatment on the number of days missed from work due to sickness in comparison with adult patients who underwent appendectomy for acute, uncomplicated appendicitis. <i>Sources: CODA Collaborative, 2020; Ceresoli, 2019; O'leary, 2021</i>
----------------------------------	--

Appendectomy rate

No GRADE	it was not possible to conclude the predefined outcome appendectomy rate in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Appendectomy rate depends on patient selection for conservative treatment. <i>Source: Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O'Leary, 2021; Salminen, 2015; Salminen, 2018; Sippola, 2020; Styrud, 2006; Vons, 2011.</i>
----------------------------	--

Samenvatting literatuur

Description of studies

De Almeda Leite (2022) conducted a systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials evaluating the efficacy of nonoperative, antibiotic versus operative management of acute uncomplicated appendicitis in adult patients. There were no exclusions based on sex. Non-randomized or quasi-randomized clinical trials, patients presenting with complicated appendicitis (perforation, abscess, or peritonitis), hemodynamically unstable patients (ie, those with shock or septic shock), pediatric patients, and patients with appendicoliths were excluded. The types of interventions compared were conservative (oral, intramuscular, intravenous, or combined antibiotic treatment) versus operative treatment (appendectomy). The trials were conducted between 1995 and 2021, the last search was performed until December 2021.

The seven trials describe 2988 patients which were randomized to conservative treatment (antibiotics, n=1411) or surgical treatment (appendectomy, n=1577). Most studies described a follow-up of one year. For

conservative treatment, different types of antibiotics and schedules were prescribed, a detailed description is presented in table 1. In addition, different definitions of outcome were used across studies.

Table 1. Description of conservative treatment paradigms in De Almeida (2022)

Study	Intravenous antibiotics	Duration	Oral antibiotics	Duration
Eriksson, 1995	Cefotaxim 2g two times per day plus tinidazol 800mg once per day	2 days	Ofloxacin 200mg plus tinidazol 500mg two times per day	8 days
Styrud, 2006	Cefotaxim 2g two times per day plus tinidazol 800mg per day	2 days	Ofloxacin 200mg plus tinidazol 500mg two times per day	10 days
Vons, 2011	Amoxicilline-clavulaanzuur 3–4g per day in patients with nausea or patients who were vomiting	8-15 days	Amoxicillin-clavulanate 34g once per day	8-15 days
Salminen, 2015	Ertapenem 1g per day	3 days	Levofloxacin 500mg once per day plus metronidazol 500mg three times per day	7 days
Ceresoli, 2019	Ertapenem 1g per day	3 days	Amoxicillin- clavulanate 1g 3x per day	5 days
CODA Collaborative, 2020	Formulation (not specified)	At least 1 day	Formulation (not specified)	10 days
O'Leary, 2021	Co-amoxiclav, 1.2g three times per day	Clinical improvement	Co-amoxiclav 625mg three times per day	5 days

The randomized controlled pilot trial of **Talan (2017)** investigated the effect of initial antibiotic treatment in comparison with an appendectomy in patients with uncomplicated appendicitis. In total, 30 patients were included and randomly assigned to either antibiotic treatment (n=16) or appendectomy (n=14). Antibiotic treatment contained 300 mg capsules of cefdinir twice daily for adults and children older than thirteen years and seven mg/kg twice daily, maximum 300 mg/dose for children aged five to twelve years. The dose of metronidazole was as follows: for adults and children older than thirteen years, 500-mg tablets three times daily; and for children aged five to twelve years, 10 mg/kg three times daily, maximum 500 mg/dose. The maximum length of follow-up was one year. The reported outcomes in Talan (2017) were complications, appendectomy rate, quality of life, days missed from work due sickness, and length of hospital stay.

The randomized controlled trial of **Sippola (2020)** aimed to compare antibiotic therapy and appendectomy for treating uncomplicated acute appendicitis. In total, 530 participants, aged between eighteen and 60 years of age, were included and randomized to either antibiotic treatment with intravenous ertapenem (one gram, once daily) for three days followed by seven days of oral levofloxacin (500 milligram, three times per day) or

open appendectomy. The CT-criteria for acute appendicitis included an appendiceal diameter exceeding six millimeters with wall thickening accompanied with at least one of the following features: abnormal contrast enhancement of the appendiceal wall, inflammatory edema, or fluid collections around the appendix. The maximum length of follow-up was seven years. The reported outcome in Sippola (2020) was the appendectomy rate.

The randomized controlled trial of **Salminen (2018)** investigated the late recurrence rate of appendicitis after antibiotic therapy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis. In total, 530 participants were included and randomly assigned to either antibiotic treatment (n=257) or appendectomy (n=273). Antibiotic treatment consisted of intravenous ertapenem sodium (1 gram per day) for three days, followed by seven days of oral levofloxacin (500 milligram once daily) and metronidazole (500 milligram, three times per day). The maximum length of follow-up was five years. The reported outcomes in Salminen (2018) were the appendectomy rate and complications at five years follow-up.

The inclusion criteria of the RCTs differed on many points. For example, in the Salminen trial, patients with a faecolith were excluded. Only patients with imaging-confirmed uncomplicated appendicitis were included. The CODA trial pragmatically included all patients with acute appendicitis but not by definition uncomplicated appendicitis; CODA only excluded patients with sepsis.

Complications (critical)

Complications within one year follow-up were reported in eight trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; CODA Collaborative, 2021; Eriksson, 1995; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Talan, 2017; Vons, 2011). The results were pooled in a meta-analysis (figure 1). The pooled complication rate in the conservative group was 57/1905 (3.0%), compared to 60/1890 (3.2%) in the appendectomy group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 0.94 (95% CI 0.54 to 1.64), in favor of the conservative treatment group. This was considered as a clinically relevant but not statistically significant difference.

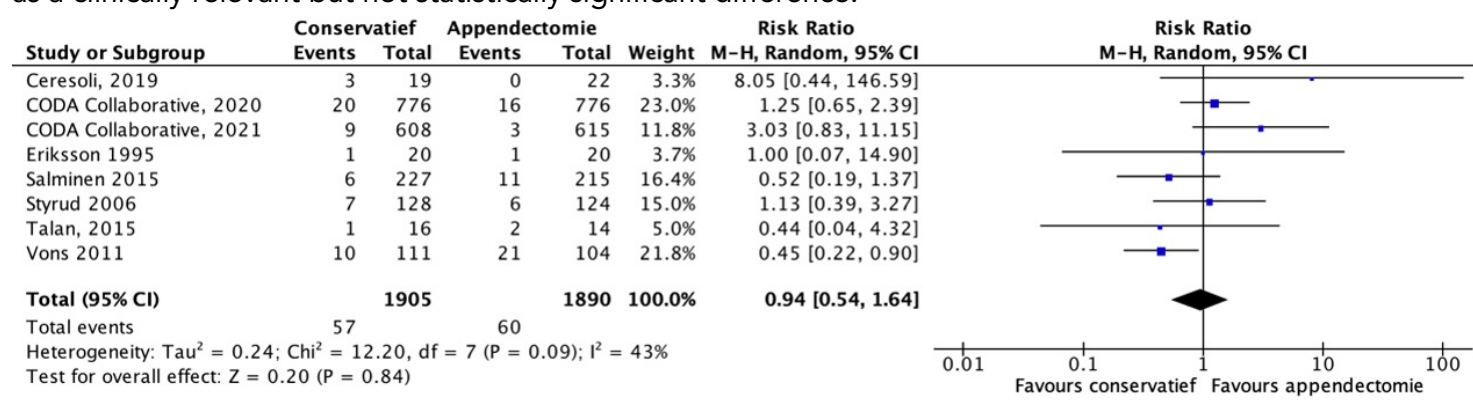


Figure 1. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for complications in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled relative risk ratio, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Ceresoli (2019) reported long-term negative outcomes within one year and defined complications as intervention due to bowel occlusion or intraperitoneal abscess, bowel occlusion longer than 48 hours, incisional hernia or wound dehiscence for the surgical arm.

Complications in the **CODA Collaborative (2020)** trial in the conservative treatment group were antibiotic

reactions (n=1), unplanned admissions to the ICU (n=4), acute renal failures requiring dialysis (n=1), pulmonary embolism requiring therapy (n=1), septic shock requiring pressors (n=1), and hospitalizations other than for treatment of appendicitis (n=19). Complications in the appendectomy group were bleedings (n=1) and hospitalization other than for treatment of appendicitis (n=19).

Salminen (2015) reported the overall complication rate. There were 24 surgical site infections (one organ space, four deep incisional, and nineteen superficial). Four of the five patients in the surgical group with more severe infections had delayed healing of the incision and one patient had persistent incisional pain noted at the two month follow-up.

Styrud (2006) reported complications after surgery, of which most of the complications were wound infections. A specific description of all complications was not reported.

The **CODA (2021) trial** reported NSQIP-defined complications between 31 days and one year.

Long term complications

Salminen (2018) reported long term complications at five years follow-up and was therefore excluded from the meta-analysis showing complications within one year. The complications rate at five years follow-up in the conservative group was 16/246 (6.5%), compared to 60/246 (24.4%) in the appendectomy group. This resulted in a relative risk ratio (RR) of 0.10 (95% CI 0.04 to 0.23), in favor of the conservative treatment group. In the appendectomy group, two complications were severe requiring a reoperation under general anesthesia (one hernioplasty and one laparoscopic adhesiolysis); all other patients in both study groups had less-severe complications, but were not further specified. This was considered as a clinically relevant difference.

Readmissions (skewed for conservative step-up approach)

Readmission was reported in four trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; Salminen, 2015). The results were pooled in a meta-analysis. The pooled readmissions rate in the conservative group was 167/1072 (15.6%), compared to 36/1091 (3.3%) in the appendectomy group. This resulted in a pooled relative risk ratio (RR) of 4.58 (95% CI 3.24 to 6.48), a statistically significant and clinically relevant difference. However, importantly, in these trials the outcome variable 'readmissions' is not a reliable surrogate for complications or a longer recovery in the conservative group, as the trials do not list separate data on readmission for complications versus readmission for delayed appendectomy, the latter applying for the minority of patients as part of the conservative step-up strategy.

Length of hospital stay (important)

Seven included trials in De Almeida Leite (2022) and one additional trial (Talan, 2017) reported the length of hospital stay (in days) at one year follow-up (Ceresoli, 2019; CODA collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O'Leary, 2021; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Vons, 2011). Most studies reported the mean (SD) length of hospital stay and were pooled in a meta-analysis (figure 3). Talan (2017) reported the median (IQR) length of hospital stay and was therefore reported separately. The pooled mean difference (MD) between the

conservative group (n=1411) and appendectomy group (n=1423) for length of hospital stay was 0.18 days (95% CI -0.09 to 0.46), no clinically relevant difference, with a shorter length of hospital stay in days in the appendectomy group.

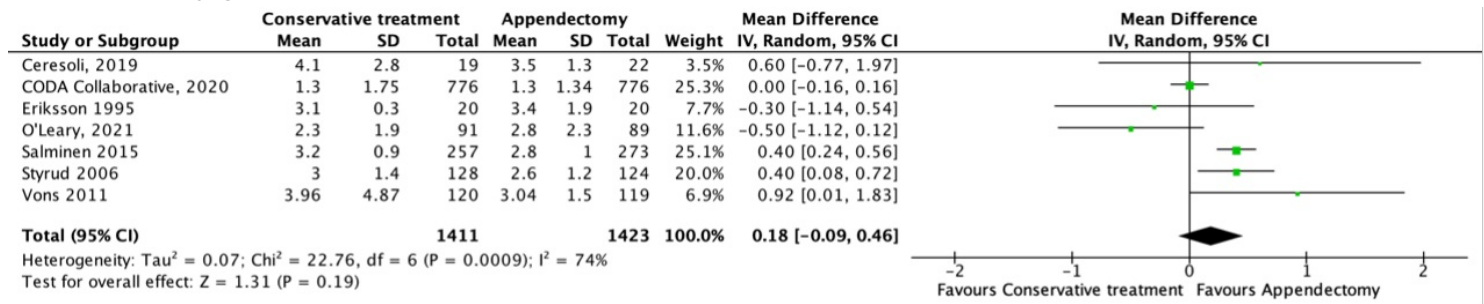


Figure 2. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for the length of hospital stay in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled mean difference, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

Talan (2017) reported the total median (IQR) time in the hospital in hours. The median (IQR) length of hospital stay in the conservative group (n=16) was 16.2 (14.2 to 34.3) hours, compared to 42.1 (28.8 to 65.0) hours in the appendectomy group (n=14). This was considered as a clinically relevant difference.

Salminen (2018) also reported the length of hospital stay (both primary hospitalization and all additional hospital stays) at three, five, and ten years follow-up, but reported the median (95% CI) length of hospital stay. The median (IQR) length of hospital stay in the appendectomy group was 3 (95% CI 3 to 3) days, compared to 3 (95% CI 3 to 3) days in the conservative group. This was not considered as a clinically relevant difference.

Quality of life (important)

Quality of life was determined by the EQ-5D and reported in two trials (CODA Collaborative, 2020; O'Leary, 2021) and in one additional trial (Talan, 2017). The results of the CODA Collaborative (2020) and O'Leary (2021) were pooled in a meta-analysis (figure 4). Talan (2017) reported the median (IQR) SF-12 score and was reported separately. The mean difference (MD) between the conservative group (n=861) and the appendectomy group (n=865) was -0.00 (95% CI -0.04 to 0.03), no clinically relevant difference in quality of life between groups.

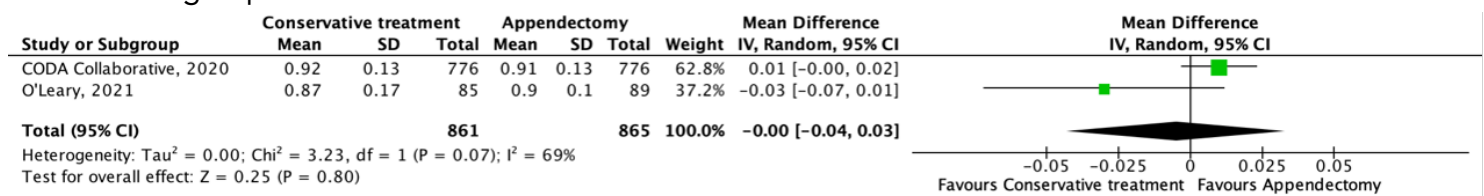


Figure 3. Forest plot showing the comparison between conservative treatment and appendectomy for quality of life in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis. Pooled std. mean difference, random effects model. Z: p-value of overall effect; df: degrees of freedom; I²: statistical heterogeneity

The median (IQR) SF-12 score in Talan (2017) for the physical component at one month follow-up in the conservative group was 54 (52 to 58) points, compared to 44 (36 to 51) points in the appendectomy group. This was considered as a clinically relevant difference.

The median (IQR) SF-12 score in Talan (2017) for the mental component at one month follow-up in the conservative group was 55 (49 to 57) points, compared to 56 (43 to 58) points in the appendectomy group. This was considered as a clinically relevant difference.

Days missed from work due to sickness (important)

In total, three studies reported the number of days missed from work due to sickness (CODA Collaborative, 2020; O'Leary, 2021; Salminen, 2015). Due to the heterogeneity in reported outcome and statistics, it was not possible to pool the data. Therefore, we describe the results from the different studies separately.

The CODA Collaborative (2020) reported on the total number of days missed from work within 90 days. The mean (SD) number of days missed work in the conservative group (n=478) was 5.26 (23.2862) days versus 8.73 days (23.2862) in the surgical group (n=473). The authors computed the data and calculated a mean difference (MD) of -3.47 (95%CI -6.43 to -0.51), a clinically relevant difference favoring the conservative group.

Ceresoli (2019) analyzed the total number of sick leave days. The mean (SD) number of sick leave days was 8.5 (7.9) in the conservative group (n=19) versus 11.4 (5.3) in the surgical group (n=22). This resulted in a mean difference (MD) of -2.90 (95%CI -7.09 to 1.29) days, no clinically relevant difference between the groups.

O'leary (2021) analyzed the accumulated 12-month sickness days. The mean (SD) 12-month sickness days was 0.5 (1.9207) days in the conservative group (n=91) versus 0.05 (0.2374) days in the surgical group. Resulting in a mean difference (MD) of 0.45 days (95% CI 0.05 to 0.85), no clinically relevant difference between the groups.

Appendectomy rate

Appendectomy rates were reported in all seven trials (Ceresoli, 2019; CODA Collaborative, 2020; Eriksson, 1995; O'Leary, 2021; Salminen, 2015; Styrud, 2006; Vons, 2011). The outcome of the number of appendectomies corresponds to the control intervention of this guideline and therefore, the number of appendectomies in the control group automatically reaches 100%. Therefore, the number of patients who underwent an appendectomy within one year follow-up after initial conservative treatment are reported descriptively. If available, we also presented the long term follow-up results for the number of patients who needed appendectomy after initial conservative treatment (table 2).

Table 2: Appendectomy rate within 90 days, one year, one and five years and more than five years after initial conservative treatment of acute, uncomplicated appendicitis

Author (year of publication)	Appendectomy rate within 90 days after initial conservative treatment
CODA Collaborative (2020)	212/776 (27.3%)
Talan (2017)	0/16 (0%)
Author (year of publication)	Appendectomy rate within one year after initial conservative treatment
Ceresoli (2019)	3/19 (15.8%)
CODA Collaborative (2021)	40.0% (exact numbers not reported)
Eriksson (1995)	7/20 (35.0%)
O'Leary (2021)	23/91 (25.3%)
Salminen (2015)	70/256 (27.3%)
Styrud (2006)	16/128 (12.5%)
Vons (2011)	44/120 (36.7%)
Author (year of publication)	Appendectomy rate between up to five years after initial conservative treatment
Salminen (2018) Two years Three years Four years Five years	87/256 (34%) 90/256 (35.2%) 95/256 (37.1%) 100/256 (39.1%)
CODA Collaborative (2021) Two years Three years Four years	46.0% (exact numbers not reported) 49.0% (exact number not reported) 49.0% (exact numbers not reported)
Author (year of publication)	Appendectomy rate after five years follow-up after initial conservative treatment
Sippola (2020)	81/206 (39.3%)

Level of evidence of the literature

Complications (critical)

The level of evidence regarding the outcome complications was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by two levels because of the wide confidence interval crossing both boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

Readmissions (important)

The level of evidence regarding the outcome readmission was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by one level because of the small number of events (imprecision, -1). The level of evidence was considered as **moderate**.

Length of hospital stay (important)

The level of evidence regarding the outcome length of hospital stay was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by two levels because of the small number of events, and the wide confidence interval crossing the lower and upper boundaries of clinical relevance (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **low**.

Quality of life (important)

The level of evidence regarding the quality of life was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by three levels because of a lack of blinding (risk of bias, -1), the small number of participants (imprecision, -2). The level of evidence was considered as **very low**.

Days missed from work due to sickness (important)

The level of evidence regarding the outcome days missed from work due to sickness was derived from randomized controlled trials and therefore started **high**. The level of evidence was downgraded by three levels because of the heterogeneity in reported outcomes (-1), which resulted in low statistical power due to individual study analyses (-1), and the wide confidence intervals (imprecision, -1). The level of evidence was considered as **very low**.

Appendectomy rate

Due to the fact that the outcome is similar to the control intervention and could only be represented descriptively, it was not possible to grade the literature for the appendectomy rate between conservative treatment and treatment with appendectomy in patients with acute, uncomplicated appendicitis.

Zoeken en selecteren

A systematic review of the literature was performed to answer the following question:

What are the (un)beneficial effects of conservative treatment using intravenous antibiotics in comparison with appendectomy in adult patients with acute, uncomplicated appendicitis?

PICO 1

P: Adult patients with acute, uncomplicated appendicitis.

I: Conservative treatment using (intravenous) antibiotics.

C: Appendectomy.

O: Appendectomy rate, complications, readmissions, length of hospital stay, quality of life, and days missed from work due to sickness.

Relevant outcome measures

The guideline development group considered complications as a critical outcome measure for decision making; recurrence, readmissions, length of hospital stay, quality of life, days missed from work due to sickness, and the appendectomy rate (short and long term) were considered as important outcome measures. The guideline development group defined a relative risk (RR) for dichotomous outcomes of <0.80 and >1.25 as a minimal clinically (patient) important difference, this applies to both predefined outcomes.

Search and select (Methods)

The databases Medline (via OVID) and Embase (via Embase.com) were searched with relevant search terms until the **22th of August 2022**. The detailed search strategy is depicted under the tab Methods. The systematic literature search resulted in **440** hits. Studies were selected based on the following criteria: systematic reviews and randomized controlled trials (RCTs) describing the effect of conservative treatment, using antibiotics versus appendectomy in adult patients aged 18 years and older presenting with acute uncomplicated appendicitis. Thirty-six studies were initially selected based on title and abstract screening. After reading the full texts, 33 were excluded (see the table with reasons for exclusion under the tab Methods).

Results

One systematic review including eight relevant RCTs and two individual RCTs were included in the analysis of the literature. From the eight studies in the systematic review, one study was additionally excluded for the purpose of this guideline as Hansson (2009) described a quasi-randomized trial. Important study characteristics and results are summarized in the evidence tables. The assessment of the risk of bias is summarized in the risk of bias tables.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 25-05-2024

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Bhangu A, Søreide K, Di Saverio S, Assarsson JH, Drake FT. Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*. 2015 Sep 26;386(10000):1278-1287. doi: 10.1016/S0140-6736(15)00275-5. Erratum in: *Lancet*. 2017 Oct 14;390(10104):1736. PMID: 26460662.
- Ceresoli M, Pisano M, Allievi N, Poiasina E, Coccolini F, Montori G, Fugazzola P, Ansaloni L. Never put equipoise in appendix! Final results of ASAA (antibiotics vs. surgery for uncomplicated acute appendicitis in adults) randomized controlled trial. *Updates Surg*. 2019 Jun;71(2):381-387. doi: 10.1007/s13304-018-00614-z. Epub 2018 Dec 17. PMID: 30560527.
- CODA Collaborative; Flum DR, Davidson GH, Monsell SE, Shapiro NI, Odom SR, Sanchez SE, Drake FT, Fischkoff K, Johnson J, Patton JH, Evans H, Cuschieri J, Sabbatini AK, Faine BA, Skeete DA, Liang MK, Sohn V, McGrane K, Kutcher ME, Chung B, Carter DW, Ayoung-Chee P, Chiang W, Rushing A, Steinberg S, Foster CS, Schaetzel SM, Price TP, Mandell KA, Ferrigno L, Salzberg M, DeUgarte DA, Kaji AH, Moran GJ, Saltzman D, Alam HB, Park PK, Kao LS, Thompson CM, Self WH, Yu JT, Wiebusch A, Winchell RJ, Clark S, Krishnadasan A, Fannon E, Lavalley DC, Comstock BA, Bizzell B, Heagerty PJ, Kessler LG, Talan DA. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. *N Engl J Med*. 2020 Nov 12;383(20):1907-1919. doi: 10.1056/NEJMoa2014320. Epub 2020 Oct 5. PMID: 33017106.
- CODA Collaborative. (2021). Antibiotics versus appendectomy for acute appendicitis—longer-term outcomes. *New England Journal of Medicine*, 385(25), 2395-2397.

- de Almeida Leite RM, Seo DJ, Gomez-Eslava B, Hossain S, Lesegretain A, de Souza AV, Bay CP, Zilberstein B, Marchi E, Machado RB, Barchi LC, Ricciardi R. Nonoperative vs Operative Management of Uncomplicated Acute Appendicitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Surg.* 2022 Sep 1;157(9):828-834. doi: 10.1001/jamasurg.2022.2937. PMID: 35895073; PMCID: PMC9330355.
- Margenthaler, J.A., et al., Risk factors for adverse outcomes after the surgical treatment of appendicitis in adults. *Ann Surg.* 2003. 238(1): p. 59-66.
- Livingston, E.H., et al., Epidemiological similarities between appendicitis and diverticulitis suggesting a common underlying pathogenesis. *Arch Surg.* 2011. 146(3): p. 308-14.
- O'Leary DP, Walsh SM, Bolger J, Baban C, Humphreys H, O'Grady S, Hegarty A, Lee AM, Sheehan M, Alderson J, Dunne R, Morrin MM, Lee MJ, Power C, McNamara D, McCawley N, Robb W, Burke J, Sorensen J, Hill AD. A Randomized Clinical Trial Evaluating the Efficacy and Quality of Life of Antibiotic-only Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis: Results of the COMMA Trial. *Ann Surg.* 2021 Aug 1;274(2):240-247. doi: 10.1097/SLA.0000000000004785. PMID: 33534226.
- Salminen P, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Tuominen R, Hurme S, Virtanen J, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Rinta-Kiikka I, Grönroos JM. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 Jun 16;313(23):2340-8. doi: 10.1001/jama.2015.6154. PMID: 26080338.
- Talan DA, Saltzman DJ, Mower WR, Krishnadasan A, Jude CM, Amii R, DeUgarte DA, Wu JX, Pathmarajah K, Morim A, Moran GJ; Olive View-UCLA Appendicitis Study Group. Antibiotics-First Versus Surgery for Appendicitis: A US Pilot Randomized Controlled Trial Allowing Outpatient Antibiotic Management. *Ann Emerg Med.* 2017 Jul;70(1):1-11.e9. doi: 10.1016/j.annemergmed.2016.08.446. Epub 2016 Dec 11. PMID: 27974169; PMCID: PMC5616169.
- Vons C, Barry C, Maitre S, Pautrat K, Leconte M, Costaglioli B, Karoui M, Alves A, Dousset B, Valleur P, Falissard B, Franco D. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet.* 2011 May 7;377(9777):1573-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60410-8. PubMed PMID: 21550483.
- Salminen P, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Virtanen J, Jartti A, Grönroos JM. Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 Sep 25;320(12):1259-1265. doi: 10.1001/jama.2018.13201. PubMed PMID: 30264120.
- COLLINS DC. 71,000 HUMAN APPENDIX SPECIMENS. A FINAL REPORT, SUMMARIZING FORTY YEARS' STUDY. *Am J Proctol.* 1963 Dec;14:265-81. PubMed PMID: 14098730.
- Sammalkorpi, H.E., P. Mentula, and A. Leppaniemi, A new adult appendicitis score improves diagnostic accuracy of acute appendicitis--a prospective study. *BMC Gastroenterol.* 2014. 14: p. 114.
- Sippola S, Grönroos J, Tuominen R, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Salminen P. Economic evaluation of antibiotic therapy versus appendectomy for the treatment of uncomplicated acute appendicitis from the APPAC randomized clinical trial. *Br J Surg.* 2017 Sep;104(10):1355-1361. doi: 10.1002/bjs.10575. Epub 2017 Jul 5. PubMed PMID: 28677879.
- Sippola S, Haijanen J, Viinikainen L, Grönroos J, Paajanen H, Rautio T, Nordström P, Aarnio M, Rantanen T, Hurme S, Mecklin JP, Sand J, Jartti A, Salminen P. Quality of Life and Patient Satisfaction at 7-Year Follow-up of Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg.* 2020 Apr 1;155(4):283-289. doi: 10.1001/jamasurg.2019.6028. PMID: 32074268; PMCID: PMC7042917.
- Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granström L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg.* 2006 Jun;30(6):1033-7. doi: 10.1007/s00268-005-0304-6. PMID: 16736333.
- Wagner, M., D.J. Tubre, and J.A. Asensio, Evolution and Current Trends in the Management of Acute Appendicitis. *Surg Clin North Am.* 2018. 98(5): p. 1005-1023.

Operatietechniek bij een appendectomie

Uitgangsvraag

Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij een appendectomie?

Aanbeveling

Verricht bij voorkeur een laparoscopische appendectomie bij voldoende ervaring met het verrichten van deze behandeling.

Overweeg een open appendectomie bij:

- onvoldoende ervaring in het verrichten van een laparoscopische appendectomie;
- kleine kinderen bij wie kan worden volstaan met een kleine incisie;
- patiënten met een zwangerschapsduur van 24 weken of langer, waarbij de lokalisatie van de appendix preoperatief wordt vastgesteld.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Er is reeds veel onderzoek gedaan naar appendicitis. Toch is de kwaliteit van de literatuur voor onze search naar open of laparoscopische appendectomie over het algemeen zeer laag of laag. Dit maakt het lastig om een goed evidence-based advies te geven met betrekking tot de vraag of de voorkeur uitgaat naar een open of laparoscopische appendectomie. We zullen aan de hand van de subgroepen de resultaten bespreken.

Volwassenen:

Voor volwassenen lijkt een laparoscopische appendectomie te leiden tot een lager aantal wondinfecties (3,3% versus 7,6%) met een NNT van 24 ten opzichte van een open appendectomie. Daarnaast lijkt laparoscopisch opereren te leiden tot een kortere opnameduur ten opzichte van een open appendectomie. Voor de postoperatieve pijnscore (VAS) werd een verschil van -0,66 punt gevonden. Dit achten wij echter niet klinisch relevant. Voor intra-abdominale abcessen en het aantal re-interventies is de literatuur te marginaal om harde uitspraken te doen.

In een subgroep analyse voor volwassenen met een complexe appendicitis konden we aan de hand van de huidige literatuur geen uitspraak doen over het effect van laparoscopische of open appendectomie op het aantal wondinfecties.

Kinderen:

Voor kinderen lijkt er ook een voordeel te bestaan voor de laparoscopische appendectomie ten opzichte van de open appendectomie ten aanzien van wondinfecties (2,4% versus 7,4%) met een NNT van 20. De kortere opname duur van -0,33 dagen acht de werkgroep niet klinisch relevant. Over abcessen, heroperaties, pijnbeleving postoperatief en schoolhervatting is geen eenduidig advies te geven aan de hand van de huidige literatuur.

Obese patiënten:

Aan de hand van de huidige literatuur kunnen we gezien de zeer lage grade van evidence geen eenduidig advies gegeven beter behandeling met betrekking tot de laparoscopische versus open appendectomie op het gebied van wondinfecties, abcessen, ligduur, werkhervatting of pijn.

Zwangere patiënten:

Aan de hand van de huidige literatuur is er voor de moeder niet veel te zeggen over het effect van laparoscopische of open appendectomie voor het aantal wondinfecties, intra-abdominale abcessen en ligduur. Met betrekking tot perinatale uitkomsten heeft de beschikbare literatuur een te groot risico op bias om conclusies te kunnen trekken. Dit is met name het gevolg van de invloed van zwangerschapsduur op de keuze tussen de twee technieken. In de meeste studies wordt laparoscopie vaker gebruikt in het eerste en tweede trimester, terwijl een open benadering vaker gebruikt wordt in het derde trimester. De drie grootste studies in de systematische review, samen 74% van de laparoscopie groep en 88% van de open appendectomie groep, zijn gebaseerd op cohort data en geven geen informatie over zwangerschapsduur, waardoor niet goed hiervoor te corrigeren valt. Dit heeft een direct impact op cruciale uitkomsten als miskraam risico en vroeggeboorte en maakt dat we hierover geen conclusies kunnen trekken.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Het klinisch relevante verschil tussen laparoscopische en open appendectomie zal voor het grootste deel naar voren komen in de bovengenoemde uitkomstmaten.

Wat meestal niet gerapporteerd wordt in de literatuur is de grootte van het litteken dat de patiënt overhoudt na een laparoscopische dan wel open appendectomie.

Bij jonge kinderen is het litteken van een open appendectomie vaak beperkt, omdat een kleine incisie vaak volstaat. Bij kinderen kan een open appendectomie worden overwogen op het moment dat de grootte van de incisie niet opweegt tegenover drie relatief grote laparoscopie incisies. Een volwassen patiënt houdt relatief een groter litteken over na een open appendectomie vergeleken met drie kleine littekens na een laparoscopische appendectomie.

Kosten (middelenbeslag)

Er is geen informatie gevonden over de kosteneffectiviteit van het effect van laparoscopische of open appendectomie. Aangenomen kan worden dat laparoscopisch opereren duurder is, aangezien er een langere operatie tijd is en meer instrumentarium nodig is.

We kunnen geen uitspraken doen of deze kosten opwegen tegen de mogelijke kostenbesparing van de uitkomst na laparoscopisch opereren (minder wondinfecties en kortere ligduur).

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Wat niet meegenomen is in deze search is dat er altijd een kans is dat de preoperatieve diagnose appendicitis niet juist is. In die gevallen is er voordeel bij de laparoscopische benadering, om alternatieve diagnosen te zien en eventueel te behandelen. Dit is met name belangrijk bij vrouwen in de fertile leeftijd en bij twijfel aan de diagnose.

Daarnaast is geen rekening gehouden met eventueel verschil in postoperatieve adhesies bij laparoscopisch en open geopereerde patiënten. Hierover hebben we geen bewijs gevonden, evenals over de prevalentie van littekenbreuken in beide groepen. Over het algemeen verwacht men minder adhesies en minder (grote) littekenbreuken bij een laparoscopische ingreep.

Haalbaarheid en implementatie

In Nederland zijn op dit moment geen landelijke afspraken gemaakt over of de appendectomie uitgevoerd moet worden door een Gastro Enterologisch (GE) chirurg of ook door een ander gedifferentieerd chirurg. De meeste GE-chirurgen hebben ervaring met het verrichten van een laparoscopische appendectomie. De keuze voor een laparoscopische of open appendectomie hangt af van de laparoscopische expertise van de behandelend chirurg. Ongeveer 75% van de appendectomieën bij volwassenen in Nederland worden laparoscopisch uitgevoerd (Van Rossem, 2016). Kinderen worden minder vaak laparoscopisch geopereerd dan volwassenen (61%). In de leeftijdsgroep van 0 tot 5 wordt slechts 36% laparoscopisch geopereerd. Zoals eerder beschreven wordt daar waarschijnlijk vaker gekozen voor een open benadering omdat een kleine open appendectomie incisie vaak niet opweegt tegen 3 relatief grote incisies, zoals bij laparoscopie.

Er is geen bewijs dat een bepaalde benadering beter is in de zwangerschap. Praktische aspecten spelen echter ook een rol en kunnen een laparoscopische benadering na 24 weken gezien de grootte van de uterus complex maken. Een open benadering na duidelijke lokalisatie van de appendix door beeldvorming vooraf heeft dan de voorkeur.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Laparoscopische opereren heeft de lichte voorkeur voor volwassenen, kinderen, obese patiënten, zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur van minder dan 24 weken en patiënten met complexe appendicitis, mits de chirurg voldoende bekwaam is in het uitvoeren van de laparoscopische appendectomie.

Een open appendectomie heeft de lichte voorkeur bij kinderen waar kan worden volstaan met een kleine incisie, die niet opweegt tegenover 3 relatief grote laparoscopie-incisies

Open appendectomie heeft de voorkeur uit praktische oogpunt bij een zwangere verder dan 24 weken zwangerschap. Het is aan te bevelen om de lokalisatie van de appendix met beeldvorming vooraf vast te stellen gezien de ligging van de appendix verplaatst door de grootte van de uterus.

Bij onzekerheid over de diagnose wordt aanbevolen om laparoscopisch te opereren, met name bij vrouwen in de fertile leeftijd.

Onderbouwing

Achtergrond

Een appendectomie is de standaardbehandeling van een patiënt met acute appendicitis. De meest voorkomende benadering bij volwassenen is thans de laparoscopische (LA) appendectomie. In 2014 werd een landelijke audit (snapshot studie) gedaan om de behandeling van appendicitis in Nederland te onderzoeken

en het effect van de richtlijn te evalueren. Ongeveer 75% van de volwassen patiënten in Nederland wordt laparoscopisch geopereerd (Van Rossem, 2016). De overige 25% wordt via wisselsnede geopereerd, de open appendectomie. Voorkeur voor de techniek lijkt met name bepaald door de chirurg die opereert. Voordelen van de laparoscopische benadering zijn mogelijk onder anderen minder wondinfecties, maar enkele studies rapporteerden wel een verhoogde kans op een intra-abdominaal abces. Deze studies zijn echter verricht toen laparoscopie nog in opkomst was. Derhalve is een update van de huidige literatuur nodig.

Ook bij kinderen komt appendicitis frequent voor. Zeker 25% van de patiënten met een appendicitis is onder de 18 jaar (van Rossem, 2016). Bij kinderen onder de 5 jaar wordt overwegend meer open geopereerd. Bij kinderen tussen de 12 tot 18 jaar wordt 72% laparoscopisch geopereerd. Bij zwangere vrouwen worden beide technieken gebruikt met een voorkeur voor laparoscopie in het eerste en tweede trimester van de zwangerschap en een open appendectomie daarna. Bij patiënten met obesitas wordt geopperd om meer laparoscopisch te opereren, gezien de grootte van het te maken wondoppervlak bij een open appendectomie.

We zullen in deze zoekvraag in subgroepen kijken naar volwassenen, kinderen, obese patiënten en zwangere vrouwen. Om bovenstaande met literatuur te onderbouwen.

Conclusies / Summary of Findings

Volwassenen

Redelijk GRADE	Een laparoscopische appendectomie vermindert waarschijnlijk het aantal postoperatieve wondinfecties vergeleken met een open appendectomie. <i>Bronnen: (Sauerland, 2010; Kargar, 2011; Khalil, 2011; Kocatas, 2013; Kouhia, 2010; Singh, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de morbiditeit (gedefinieerd als intra-abdominaal abces). <i>Bronnen: (Sauerland, 2010; Kocatas, 2013; Kouhia, 2010)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op het aantal heroperaties. <i>Bronnen: (Thomson, 2015)</i>
Laag GRADE	Het toepassen van een de laparoscopische techniek lijkt de ligduur van patiënten enigszins te verlagen vergeleken met het toepassen van de open techniek. <i>Bronnen: (Sauerland 2010; Kargar 2011; Khalil 2011; Kocatas 2013; Kouhia 2010; Singh 2017)</i>

Laag GRADE	Laparoscopische appendectomie zou kunnen resulteren in een kleine, maar niet klinische relevante vermindering van de pijn op de eerste dag na de operatie vergeleken met een open appendectomie. <i>Bronnen: (Sauerland 2010; Kargar 2011; Kocatas 2013; Singh 2017)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de werkhervatting. <i>Bronnen: (Sauerland 2010; Singh 2017)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die heroperaties rapporteren bij volwassenen met acute appendicitis was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten. <i>Bronnen: -</i>

Kinderen

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de morbiditeit (gedefinieerd als postoperatief intra-abdominaal abces) bij kinderen. <i>Bronnen: (Ali 2018; Sauerland 2010)</i>
Laag GRADE	De morbiditeit (gedefinieerd als post-operatieve wondinfecties) lijkt bij kinderen lager te zijn bij laparoscopische appendectomie dan bij een open appendectomie. <i>Bronnen: (Ali 2018; Sauerland 2010)</i>
Laag GRADE	De ligduur lijkt niet te verschillen tussen kinderen met een laparoscopische appendectomie versus een open appendectomie bij kinderen. <i>Bronnen: (Sauerland 2010)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de pijn op de eerste dag na de operatie bij kinderen. <i>Bronnen: (Sauerland 2010)</i>

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die heroperaties of schoolhervatting rapporteren bij kinderen was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten. <i>Bronnen: -</i>
-------------------	---

Mensen met obesitas

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op morbiditeit (gedefinieerd als postoperatieve wondinfecties) bij volwassenen met obesitas. <i>Bronnen: (Clarke 2010)</i>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de ligduur bij volwassenen met obesitas. <i>Bronnen: (Clarke 2010; Enochsson 2001)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie pijn de werkhervatting bij volwassenen met obesitas. <i>Bronnen: (Enochsson 2001)</i>
----------------------------	---

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie pijn de eerste dag na de operatie bij volwassenen met obesitas. <i>Bronnen: (Enochsson 2001)</i>
----------------------------	--

- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die heroperaties rapporteren bij mensen met obesitas en acute appendicitis was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten. <i>Bronnen: -</i>
-------------------	--

Zwangere vrouwen

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de incidentie van postoperatieve wondinfecties bij zwangere vrouwen. <i>Bronnen: (Prodromidou 2018)</i>
----------------------------	--

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de incidentie van intra-abdominale abcessen bij zwangere vrouwen. <i>Bronnen: (Prodromidou 2018)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de ligduur van zwangere vrouwen. <i>Bronnen: (Prodromidou 2018)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op het aantal miskramen, vroeggeboortes, laag geboortegewicht of geboortes via een sectio-caesarea. <i>Bronnen: (Prodromidou 2018)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies die pijn rapporteren bij zwangere vrouwen na een laparoscopische of open appendectomie was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor deze uitkomsten. <i>Bronnen: -</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Volwassenen

Voor de vergelijking tussen LA en OA bij volwassenen zijn 8 studies geïnccludeerd: één systematische review met meta-analyse (Sauerland, 2010) en 7 RCTs die na de systematische review gepubliceerd zijn (Kargar 2011; Khalil 2011; Kocatas 2013; Kouhia 2010; Singh 2017; Taguchi 2016; Thomson 2015). Deze studies worden hieronder kort beschreven. Details zijn opgenomen in evidence tabellen.

In de systematische review (Sauerland, 2010) is gezocht naar RCTs gepubliceerd tussen 1983 en April 2010 waarin een vergelijking is gemaakt tussen LA en OA voor patiënten met acute appendicitis. In de systematische review zijn uiteindelijk 67 studies geïnccludeerd, waarvan 56 studies betrekking hadden op volwassenen. Alle studies werden onafhankelijk beoordeeld door twee reviewers. Twee reviewers extraheerden onafhankelijk de data uit de studies. Uitkomstmaten waren het optreden van wondinfecties, intra-abdominale abcessen, pijn op de eerste dag na de operatie, (gemeten met een *visual analogue scale* (VAS)), de opnameduur, tijd tot de patiënt weer het werk kon hervatten en tijd tot uitvoeren van normale activiteiten.

Kargar (2011) vergeleek LA (n=50) met OA (n=50) bij patiënten met acute appendicitis, alle patiënten werden profylactisch behandeld met antibiotica (ceftriaxone en metronidazole). Uitkomstmaten waren het optreden van complicaties, zoals wondinfecties, pijn 24 uur na de operatie gemeten met een VAS, tijd tot het oppakken van werk en de opnameduur. De gemiddelde leeftijd was 26 jaar. De follow up was 4 weken.

Khalil (2011) vergeleek de uitkomsten van 80 patiënten na LA met 80 patiënten na OA bij patiënten met een klinische diagnose van acute appendicitis. Uitkomstmaten waren opnameduur, postoperatieve wondinfecties, paralytisch ileus, pijn (gemeten met een VAS en gestratificeerd in mild, matig of ernstig). De follow up was een maand.

Kocatas (2013) onderzocht de uitkomsten van LA en OA in een groep patiënten met simpele appendicitis. Van de 99 geïnccludeerde patiënten waren er na 30 dagen 3 patiënten lost to follow up en geëxcludeerd van de analyse. Uitkomstmaten waren het optreden van complicatie, postoperatieve wondinfecties, intra-abdominaal abces, opnameduur en postoperatieve pijn.

In de studie van Kouhia (2010) zijn 47 patiënten met acute appendicitis behandeld met LA en 52 patiënten met OA. De gemiddelde leeftijd was 32 jaar. De follow up periode was 4 weken. Uitkomstmaten waren opnameduur, ziekteverlof, totaal aantal complicaties, aantal oppervlakkige wondinfecties, aantal intra-abdominale abcessen, aantal longembolieën en late complicaties, zoals adhesies en hernia cicatricialis. Alle patiënten zijn 4 weken na de operatie postoperatief gezien op de polikliniek. Een groot deel van de patiënten zijn een aantal jaar naar de operatie ook telefonisch geïnterviewd (mediane follow up 9 jaar, bij 72% van de geïnccludeerde patiënten).

In de studie van Singh (2017) is een vergelijking gemaakt tussen LA (n=15), single port appendectomy (n=14) en OA (n=15). Alleen de gegevens van de conventionele LA en OA zijn gebruikt bij deze uitgangsvraag.

In twee studies is LA vergeleken met OA bij volwassenen met complexe appendicitis (Taguchi, 2016; Thomson, 2015). Taguchi (2016) onderzocht LA bij een groep patiënten met compliceerde appendicitis gedefinieerd als peritonitis of abces, gebaseerd op abdominaal onderzoek, laboratoriumonderzoek of CT. Bij 42 patiënten ondergingen een LA en 39 patiënten OA. In de studie is niet vermeld hoe lang de follow up was. Uitkomstmaat was de prevalentie van infecties op de plaats van de operatie (SSI) binnen 30 dagen. In de studie van Thomson (2015) werden patiënten geïnccludeerd met gelokaliseerd buikpijn rechtsonder in de buik of diffuus abdominale peritonitis met een verdenking op complexe appendicitis. 39 patiënten ondergingen een LA en 42 patiënten een OA. Uitkomstmaten waren de prevalentie van wondinfectie, aantal heropnames en opnameduur.

Kinderen

Voor de vergelijking tussen het effect van LA en OA bij kinderen met acute appendicitis is gebruik gemaakt van de systematische review met meta-analyse van Sauerland 2010 (zie ook volwassenen). Daarnaast is één RCT geïnccludeerd die is gepubliceerd na de systematische review (Ali, 2018).

In de systematische review van Sauerland (2010) zijn 7 RCT's geïnccludeerd waarbij een vergelijking is gemaakt tussen LA en OA bij kinderen. In totaal werden 542 kinderen geïnccludeerd in deze 7 studies. De gemiddelde leeftijd varieerde van 6 tot 13,5 jaar. Uitkomstmaten waren het optreden van wondinfecties, intra-abdominale abcessen, pijn op de eerste dag na de operatie, gemeten met een visual analogue scale (VAS), de opnameduur, tijd tot het uitvoeren van normale activiteiten.

In de studie van Ali (2018) werden 126 kinderen tot 13 jaar geïnccludeerd en gerandomiseerd over LA of OA. De gemiddelde leeftijd in de twee groepen was 9,7 jaar. De follow up was 4 weken. Uitkomstmaten waren opnameduur en wondinfecties.

Volwassenen met obesitas

Twee studies werden geïnccludeerd waarin LA is vergeleken met OA in een groep van patiënten met obesitas (Clarke, 2011; Enochsson, 2001). Clarke (2010) beschrijft de resultaten van een subgroepanalyse bij een RCT naar LA versus OA (Katkhoude, 2005, geïnccludeerd in Sauerland 2010). In de subgroepanalyse is gekeken naar de uitkomsten van LA en OA bij patiënten met acute appendicitis en een BMI van 30 kg/m² of hoger. 23 patiënten waren behandeld met LA en 14 patiënten met OA. Uitkomstmaten waren postoperatieve wondinfecties en intraoperatief letsel, waaronder ileus, intra-abdominaal abces en peritoneale signalen en opnameduur. In de oorspronkelijke studie waren zowel de patiënt als de effectbeoordelaar geblindeerd voor de behandeling.

Zwangere vrouwen

Eén systematische review met meta-analyse (Prodromidou, 2018) is geïnccludeerd waarin operatie volgens LA is vergeleken met OA bij zwangere vrouwen. In deze systematische review zijn 20 studies geïnccludeerd: één RCT en 19 retrospectieve studies. Voor deze review werd door 3 mensen onafhankelijk een literatuur search gedaan. Er is niet beschreven of inclusie van studies en de dataextractie onafhankelijk door meerdere reviewers is uitgevoerd. Uitkomstmaten waren de opnameduur, optreden van wondinfecties, intra-abdominale abscessen, zwangerschapsduur bij partus, miskraam, geboortegewicht, incidentie van vroeggeboorte (voor 37^e week) en het aantal sectio-caesarea.

Resultaten

Volwassenen

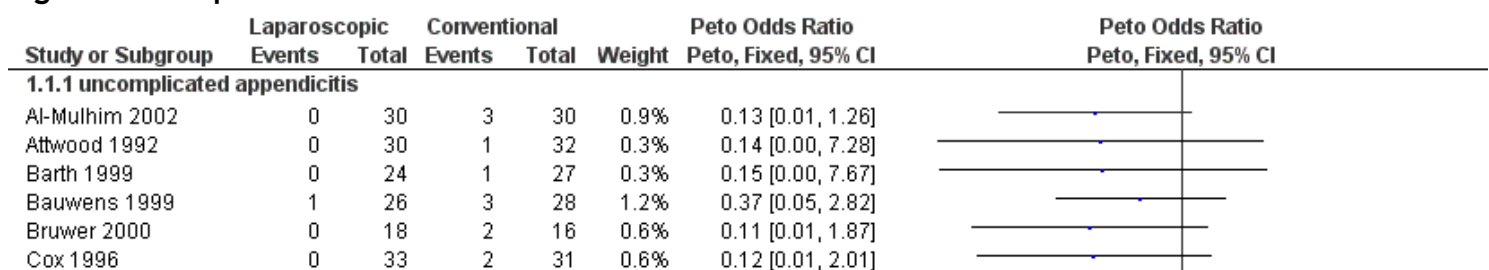
1. (30 dagen) morbiditeit

Wondinfecties

Het optreden van wondinfecties is onderzocht in 55 studies, waarin in totaal 3228 patiënten LA ondergingen en 3229 patiënten OA. Het totaal aantal wondinfecties was lager in de LA groep (n=10; 3,3%) dan in de OA groep (n=244; 7,6%) (OR 0,43; 95% BI 0,34 tot 0,53).

Bij patiënten met complexe appendicitis (2 studies, 162 patiënten) werden in de studie van Taguchi (2016) meer wondinfecties gevonden na LA dan na OA terwijl de studie van Thomson (2015) minder wondinfecties vond na LA dan na OA. Het gepoolde effect liet iets minder wondinfecties na LA zien, maar het verschil was niet statistisch significant (OR 0,77; 95% BI 0,36 tot 1,65). De resultaten zijn weergegeven in figuur 1.

Figuur 1 Postoperatieve wondinfecties



Eichen 1994	0	97	2	96	0.6%	0.13 [0.01, 2.13]
Frazee 1994	1	38	1	37	0.6%	0.97 [0.06, 15.86]
Hall Long 2000	17	93	17	105	9.0%	1.16 [0.55, 2.42]
Hansen 1996	2	86	8	72	3.0%	0.23 [0.06, 0.83]
Hart 1996	3	40	3	37	1.8%	0.92 [0.18, 4.82]
Hebebrand 1994	1	34	1	23	0.6%	0.66 [0.04, 11.50]
Heikkinen 1998	0	19	1	21	0.3%	0.15 [0.00, 7.54]
Hellberg 1999	0	244	3	256	0.9%	0.14 [0.01, 1.36]
Huang 2001	6	55	4	30	2.6%	0.79 [0.20, 3.13]
Ignacio 2003	1	26	1	26	0.6%	1.00 [0.06, 16.43]
Kaiser 2006	0	61	2	75	0.6%	0.16 [0.01, 2.64]
Kald 1999	1	49	2	50	0.9%	0.52 [0.05, 5.09]
Kaplan 2009	4	40	7	43	3.1%	0.58 [0.17, 2.06]
Karadayi 2003	1	30	1	30	0.6%	1.00 [0.06, 16.37]
Kargar 2011	0	50	2	50	0.6%	0.13 [0.01, 2.15]
Katkhouda 2005	7	113	9	134	4.7%	0.92 [0.33, 2.53]
Kazemier 1997	0	97	6	104	1.9%	0.14 [0.03, 0.70]
Kehagias 2009	1	46	7	48	2.3%	0.21 [0.05, 0.87]
Khalil 2011	3	72	8	75	3.3%	0.39 [0.12, 1.34]
Kocatas 2013	1	50	3	46	1.2%	0.33 [0.04, 2.39]
Kouhia 2010	1	47	6	52	2.1%	0.24 [0.05, 1.12]
Kum 1993a	0	52	5	1		Not estimable
Laine 1997	1	25	1	25	0.6%	1.00 [0.06, 16.45]
Macarulla 1995	1	106	5	104	1.9%	0.25 [0.05, 1.26]
Martin 1995	3	81	6	88	2.7%	0.54 [0.14, 2.07]
Minné 1997	0	27	0	23		Not estimable
Moberg 2005	1	81	1	82	0.6%	1.01 [0.06, 16.33]
Moirangthem 2008	0	25	1	25	0.3%	0.14 [0.00, 6.82]
Mutter 1996	2	50	0	50	0.6%	7.54 [0.47, 122.28]
Navarra 2000	4	75	6	73	3.0%	0.63 [0.18, 2.28]
Ortega 1996	4	167	11	86	4.0%	0.16 [0.05, 0.47]
Pedersen 2001	8	282	21	301	8.8%	0.42 [0.20, 0.88]
Pozo 1996	3	20	1	24	1.2%	3.60 [0.47, 27.71]
Reiertsen 1997	1	42	0	42	0.3%	7.39 [0.15, 372.38]
Ricca 2007	0	26	0	26		Not estimable
Schippers 1997	0	20	1	20	0.3%	0.14 [0.00, 6.82]
Sezeur 1997	0	15	3	17	0.9%	0.13 [0.01, 1.39]
Singh 2017	1	15	2	15	0.9%	0.49 [0.05, 5.10]
Stare 1998	3	48	5	26	2.1%	0.26 [0.06, 1.22]
Sun 1998	0	50	6	100	1.6%	0.21 [0.04, 1.19]
Tate 1993a	7	46	10	42	4.4%	0.58 [0.20, 1.66]
Tzovaras 2007	2	38	3	40	1.5%	0.69 [0.11, 4.19]
Vallribera 2003	1	35	4	30	1.5%	0.23 [0.04, 1.44]
Wei 2010	0	112	14	108	4.2%	0.11 [0.04, 0.34]
Williams 1996	1	19	1	18	0.6%	0.95 [0.06, 15.74]
Witten 1998	7	100	11	100	5.2%	0.62 [0.23, 1.62]
Yin 1996	0	30	8	40	2.2%	0.14 [0.03, 0.62]
Zhang 1998	3	50	10	53	3.6%	0.31 [0.10, 1.00]
Özmen 1999	3	35	2	35	1.5%	1.53 [0.25, 9.31]
Subtotal (95% CI)		3220		3168	100.0%	0.43 [0.34, 0.53]

Total events 107 244
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 52.51$, $\text{df} = 51$ ($P = 0.42$); $I^2 = 3\%$
Test for overall effect: $Z = 7.59$ ($P < 0.00001$)

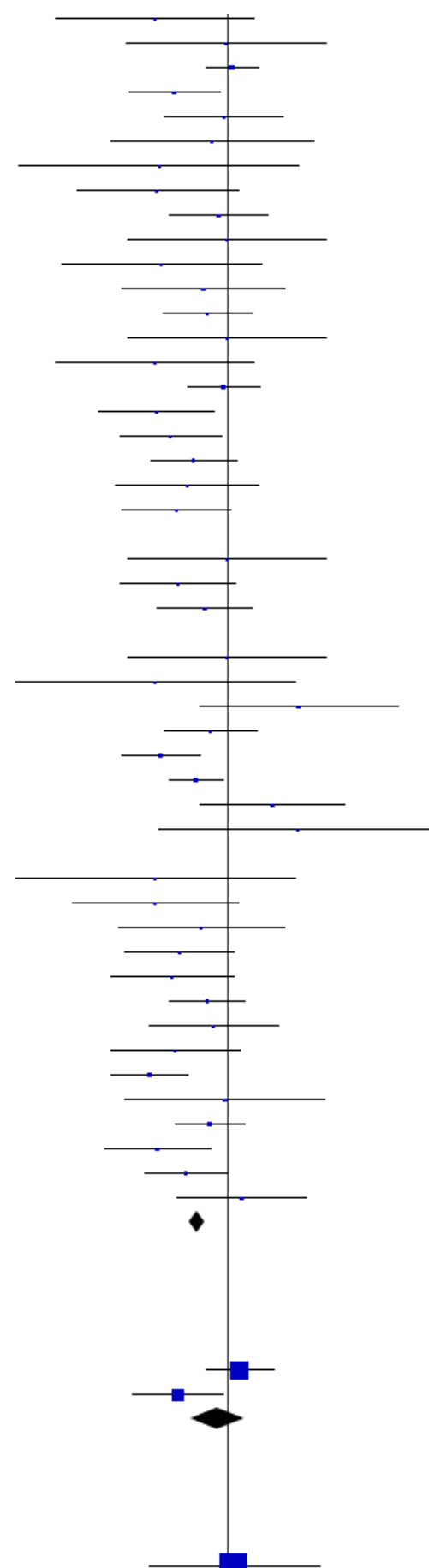
1.1.2 complicated appendicitis

Taguchi 2016	14	42	10	39	64.0%	1.44 [0.56, 3.72]
Thomson 2015	2	39	9	42	36.0%	0.25 [0.07, 0.90]
Subtotal (95% CI)		81		81	100.0%	0.77 [0.36, 1.65]

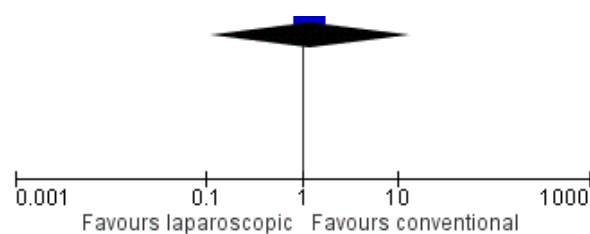
Total events 16 19
Heterogeneity: $\text{Chi}^2 = 4.63$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.03$); $I^2 = 78\%$
Test for overall effect: $Z = 0.67$ ($P = 0.50$)

1.1.3 obesity

Clarke 2010	2	23	1	14	100.0%	1.22 [0.11, 13.51]
-------------	---	----	---	----	--------	--------------------



Subtotal (95% CI)	23	14	100.0%	1.22 [0.11, 13.51]
Total events	2	1		
Heterogeneity: Not applicable				
Test for overall effect: Z = 0.17 (P = 0.87)				



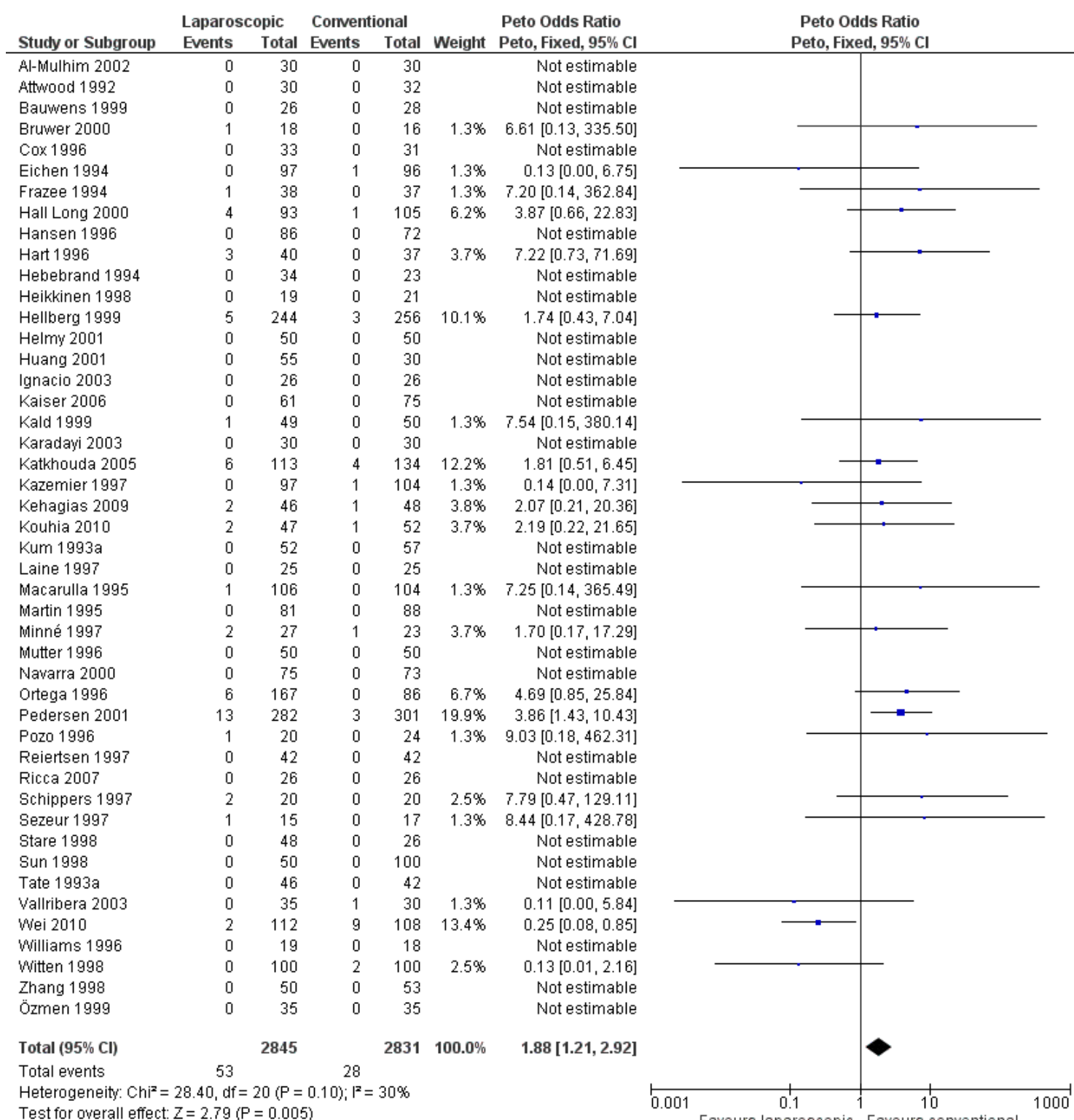
Test for subgroup differences: $\chi^2 = 2.85$, $df = 2$ ($P = 0.24$), $I^2 = 29.9\%$

Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); χ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Abces

De incidentie van intra-abdominaal abcessen is onderzocht in 47 studies, met in totaal 2895 patiënten bij wie LA werd uitgevoerd en 2877 patiënten bij wie OA werd uitgevoerd (zie figuur 2). Het aantal patiënten bij wie postoperatief abcessen werden gevonden was hoger bij patiënten die LA ondergingen (OR 1,88; 95% BI 1,21 tot 2,92). Aanvullend rapporteerde Taguchi (2016) over de incidentie van intra-abdominale abcessen bij patiënten met complexe appendicitis. 20 (51,3%) van de 39 patiënten in de OA groep kregen een abces versus 17 (40,5%) van de 42 in de LA groep (RR 1,27; 0,79 tot 2,04).

Figuur 2 Intra-abdominale abcessen



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **χ²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Heropnames

In studie van Thomson (2015) bij patiënten met complexe appendicitis zijn het aantal heroperaties en het aantal heropnames gerapporteerd. Het aantal heroperaties was 5 (13%) in de LA groep en 5 (12%) in de OA

groep (ARR -0,009, NNT= -109; 95% BI $-\infty$ tot 6,5). Het aantal heropnames was 3 (8%) in de LA groep en 4 (10%) in de OA groep (ARR 0,018, NNT=54,6 (7.1; ∞)).

Bewijskracht van de literatuur

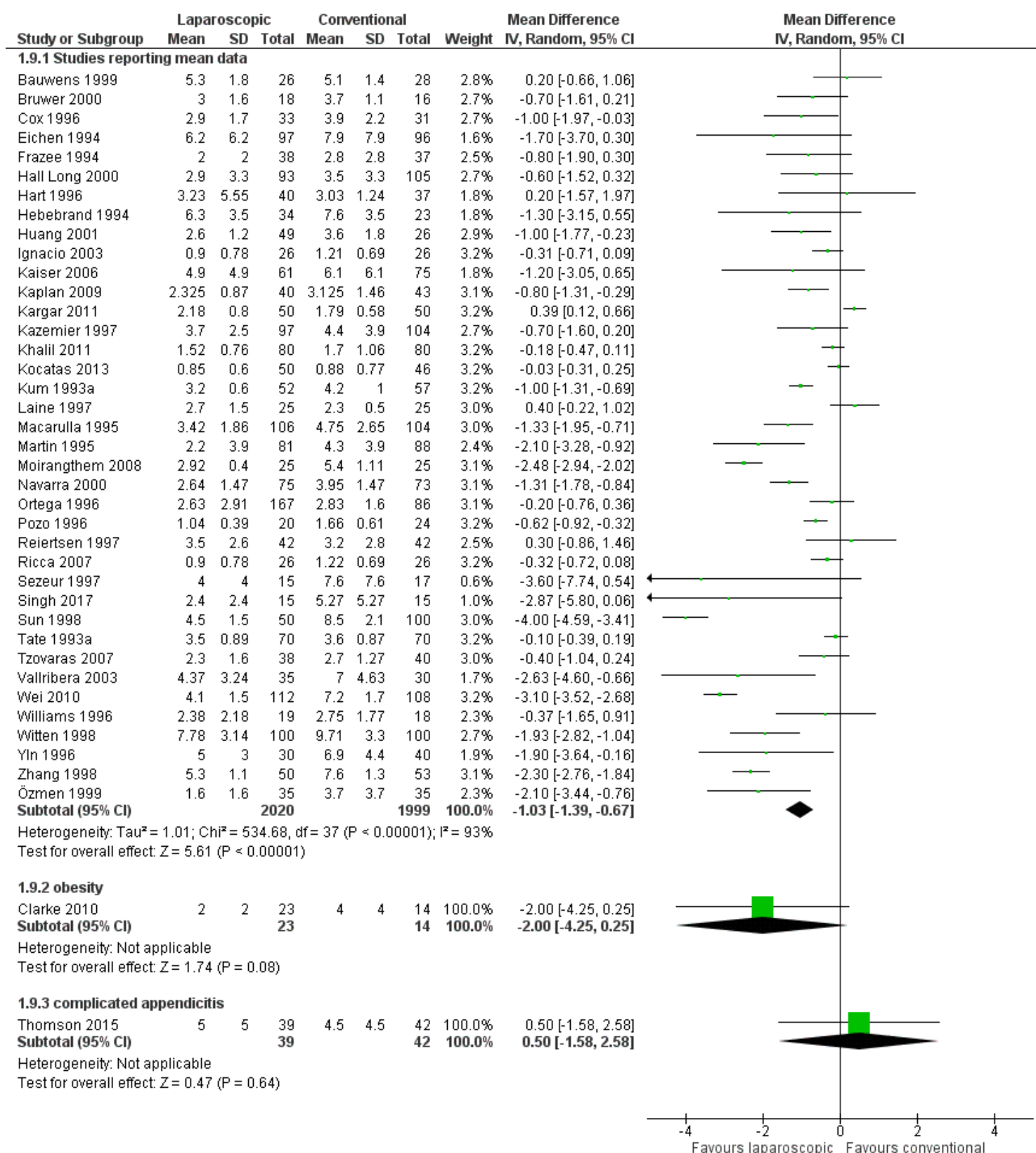
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als postoperatieve wondinfecties) bij volwassenen is met één niveau verlaagd naar redelijk gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als intra-abdominaal abces of re-interventies) bij volwassenen is met drie niveau verlaagd naar zeer laag gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Ligduur

Gemiddelde ligduur uitgedrukt in dagen (2020 patiënten in LA groep en 1999 patiënten in OA groep) was gemiddeld 1 dag korter na LA in vergelijking met OA (gemiddeld verschil -1,03; 95% BI -1,39 tot -0,67) (figuur 3).

Bij patiënten met complexe appendicitis (Thomson, 2015, 81 patiënten) was de ligduur gemiddeld een halve dag korter na OA (gem 4,5 dagen) dan na LA (gemiddeld 5,0 dagen).

Figuur 3 Ligduur (aantal dagen)



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **I²:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

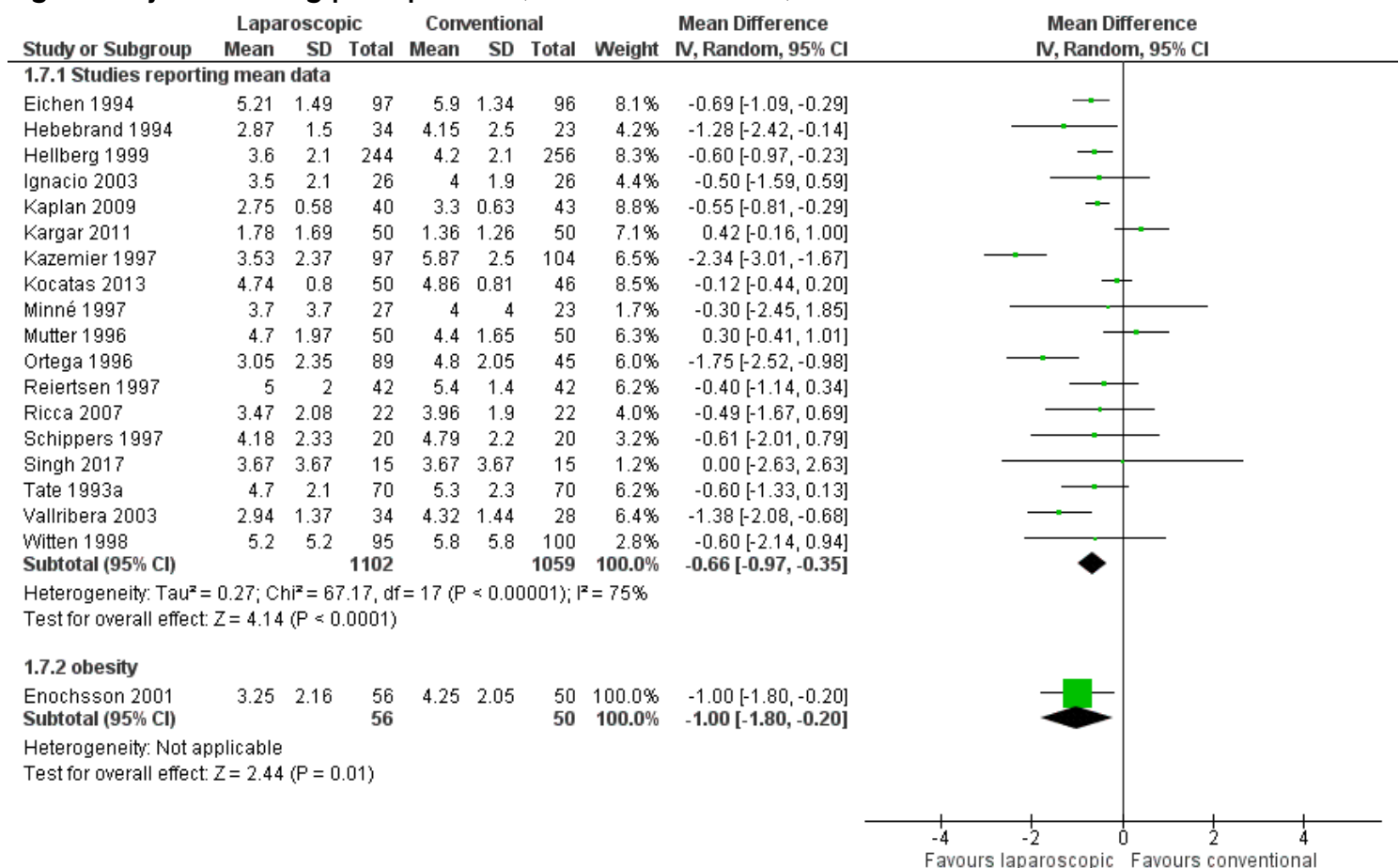
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

3. Pijnscore

Gemiddelde pijnscore op de eerste dag na OK gemeten met VAS (score 0 tot 10) is onderzocht in 18 studies met 1102 patiënten bij wie LA werd uitgevoerd en 1059 patiënten bij wie OA werd uitgevoerd. Het verschil in gemiddelde pijnscores was iets lager na LA dan na OA (gemiddeld verschil -0,66; 95%BI -0,97 tot -0,35, figuur 4). Daarnaast zijn een aantal studies beschreven die mediane pijnscores of categorieën van pijn rapporteerden. In de studie van Khalil (2011) rapporteerden hadden meer patiënten in de OA groep erge pijn vergeleken met patiënten in de LA groep. De mediane pijnscore in de OA groep was iets lager of gelijk aan de mediane pijnscores in de LA groep (verschil mediane score 0 tot 0,7 lager).

Figuur 4 Pijn eerste dag postoperatief (VAS score, 0 tot 10)



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **τ^2 :** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijn is met twee niveaus verlaagd naar laag

gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

4. Werkhervatting

De tijd tot iemand weer aan het werk gaat is weergegeven in gemiddeld aantal dagen in 9 studies, met 423 patiënten in LA groep en 441 patiënten in OA groep. Patiënten met acute appendicitis bij wie LA was uitgevoerd gingen ongeveer 1 dag eerder aan het werk dan patiënten bij wie OA was uitgevoerd (gemiddeld verschil -1,87; 95% BI -5,35 tot 1,61) echter dit verschil was niet statistisch significant. Daarnaast zijn negen studies geïncludeerd die alleen het mediane aantal dagen tot werk rapporteren. Al deze studies rapporteren dat mensen eerder terug aan het werk gaan na LA. Deze gegevens kunnen niet worden meegenomen in de meta-analyse.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat werkhervatting is met drie niveau verlaagd naar zeer laag gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

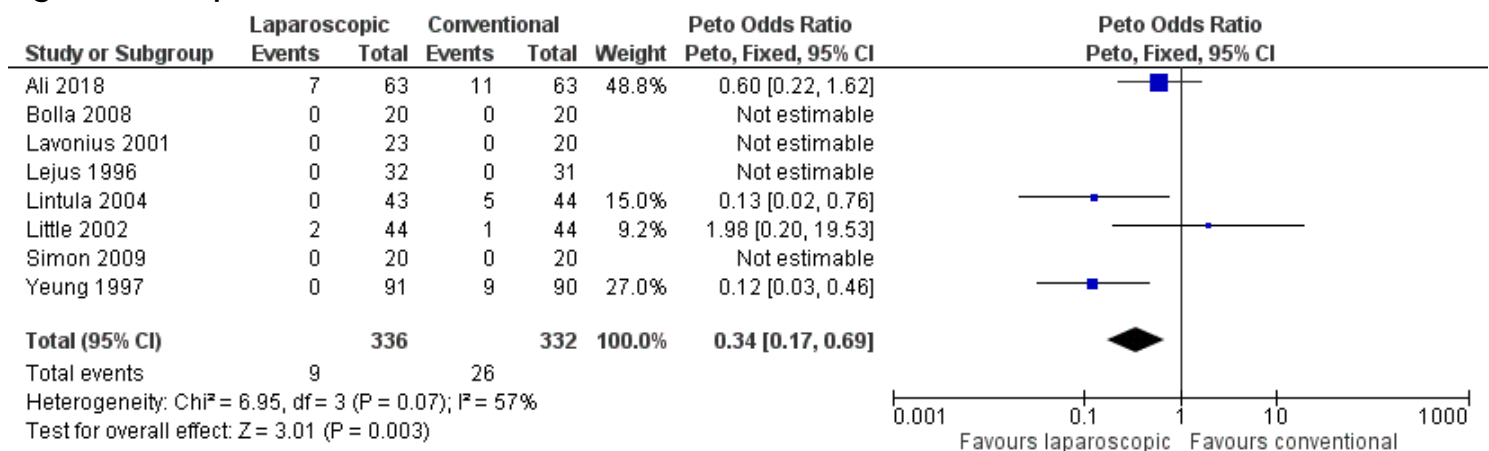
Kinderen

1. 30 dagen morbiditeit

Wondinfecties

Het optreden van postoperatieve wondinfecties is in acht studies onderzocht met in totaal 336 kinderen behandeld door middel van LA en 332 kinderen behandeld door middel van OA. Postoperatieve wondinfecties traden minder vaak op bij de kinderen na LA ($n=9$; 2,7%) dan na OA ($n=26$; 7,8%) (gepoolde OR=0,34; 95% BI 0,17 tot 0,69, figuur 5).

Figuur 5 Postoperatieve wondinfecties



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Abces

Zeven studies rapporteerden het optreden van intra-abdominale abcessen bij kinderen na een appendectomie. Het aantal intra-abdominale abcessen was 2 in 273 kinderen behandeld met LA (0,7%) en 1 in 269 kinderen behandeld met OA (0,4%) (OR= 1,97 ; 95% BI 0,20 tot 19,13).

Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor morbiditeit (gedefinieerd als wondinfecties) bij kinderen is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en imprecisie (gering aantal events). De bewijskracht voor morbiditeit (gedefinieerd als intra-abdominale abcessen) bij kinderen is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau voor risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal events en brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Ligduur

Zes studies (met in totaal 382 kinderen) rapporteerden over de gemiddelde ligduur in de twee groepen. De ligduur was vergelijkbaar bij kinderen na LA als bij kinderen na OA (gemiddeld verschil -0,33 dagen; 95% BI -0,48 tot -0,18).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur is met twee niveaus verlaagd naar laag gezien hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

3. Schoolhervatting

Geen informatie over schoolhervatting.

4. Pijn

Gemiddelde pijn score is in één studie met 61 kinderen met acute appendicitis gemeten. De gemiddelde score was 1,7 in de groep kinderen behandeld met LA en 2,5 in de groep kinderen behandeld met OA. Het gemiddeld verschil -0,80 (95% BI -1,65 tot 0,05). Daarnaast is één studie geïnccludeerd waarin alleen de mediane scores zijn gerapporteerd. De mediane score voor pijn vergelijkbaar in de twee behandelgroepen (3 bij LA en 2,9 bij OA).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijn is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau voor hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

*Mensen met obesitas***1. 30 dagen morbiditeit**Wondinfecties

Het optreden van postoperatieve wondinfecties is onderzocht in de studie van Clarke (2010). Binnen een periode van 2 weken (follow up) traden 2 wondinfecties op bij patiënten in de LA groep (8,7%) en 1 wondinfectie (7,1%) in de OA groep (OR 1,22; 95% BI 0,11 tot 13,51, NNT =64 (5, ∞)).

Abcessen

Geen informatie over abcessen.

Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit bij volwassenen met obesitas is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau voor hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Ligduur

De gemiddelde ligduur lijkt in de studie van Clarke (2010) iets korter bij patiënten die waren behandeld met LA in vergelijking met patiënten behandeld met OA (gemiddeld 2 en 4 dagen respectievelijk). Echter het verschil is niet statistisch significant. De betrouwbaarheidsintervallen rondom de schatting zijn niet gerapporteerd. Wel is aangegeven dat de opnameduur varieerde van 1 tot 25 dagen. In de studie van Enochsson (2001) werd een vergelijkbare mediane opname duur vergelijkbaar in de twee behandelgroepen (3 dagen).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau voor hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

3. Werkhervatting

Enochsson (2001) rapporteert een iets hoger aantal dagen verlof van werk na OA (mediaan 17 dagen) dan na LA (mediaan 12 dagen).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat werkherhervatting is met drie niveaus verlaagd

naar zeer laag, één niveau voor hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

4. Pijn

De gemiddeld score voor pijn op de eerste dag na de operatie was iets lager bij patiënten in de LA groep (3,25) dan bij patiënten in de OA groep (4,25; gemiddeld verschil 1,00; 95% BI -1,80 tot -0,20).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat pijn is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau voor hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Zwangere vrouwen

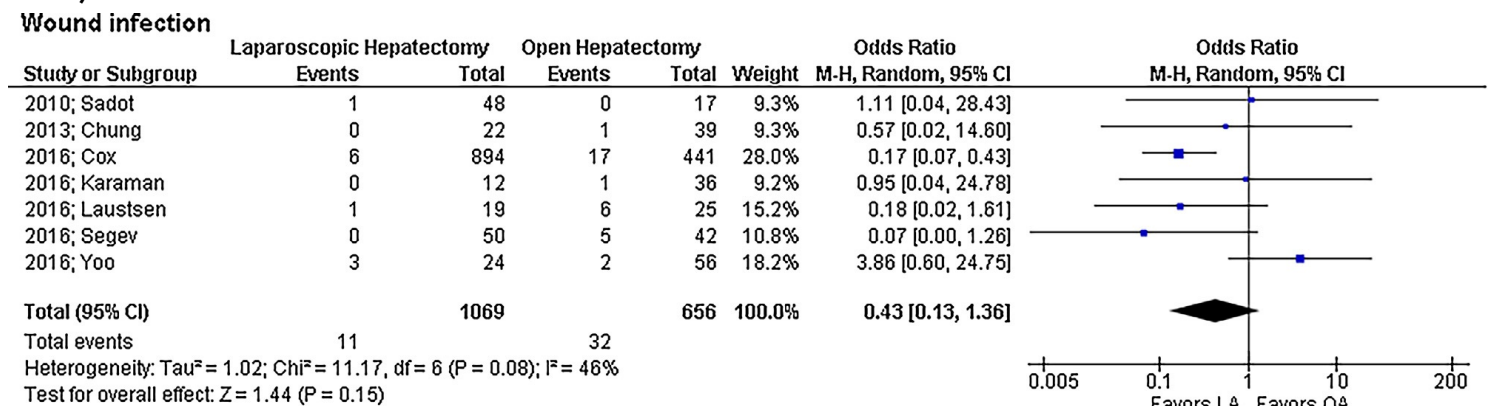
1. 30 dagen morbiditeit

Het effect van LA op de (30 dagen) morbiditeit bij zwangere vrouwen is onderzocht in 20 studies met in totaal 1926 vrouwen die werden geopereerd middels LA en 4284 patiënten die werden geopereerd middels OA.

Wondinfecties

Postoperatieve wondinfecties traden op bij 11 van de 1069 (1,0%) van de vrouwen in de LA groep en bij 32 van de 656 (4,9%) van de vrouwen in de OA groep (1725 patiënten, gepoolde OR 0,43; 95% BI 0,13 tot 1,36, $I^2=46\%$). Zie ook figuur 6.

Figuur 6 Postoperatieve wondinfecties bij zwangere vrouwen met acute appendicitis (uit: Prodromidou 2018)



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Abcessen

De incidentie van intra-abdominale abcessen was 2 van de 140 (1,4%) in de LA groep en 10 van 201 (5,0%) de OA groep ((341 patiënten, gepoolde OR 0,53; 95% BI 0,16 tot 1,74, $I^2=0\%$).

Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit bij zwangere vrouwen is gebaseerd op retrospectieve observationele studies en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht is verlaagd naar zeer laag gezien het onduidelijke risico op bias en het geringe aantal events (imprecisie).

2. Ligduur

De gemiddelde opnameduur was langer bij de 925 vrouwen bij wie OA werd uitgevoerd in vergelijking met de 1286 vrouwen bij wie LA werd uitgevoerd. Het gemiddelde verschil was -0,94 dagen (95% BI -1,55 tot -0,33, $p = 0,003$), $I^2=91\%$.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur bij zwangere vrouwen is gebaseerd op retrospectieve observationele studies en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur is verlaagd naar zeer laag gezien onduidelijke risico op bias en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

2. Werkhervatting

Geen studies geïnccludeerd met als uitkomstmaat werkhervatting.

3. Pijn

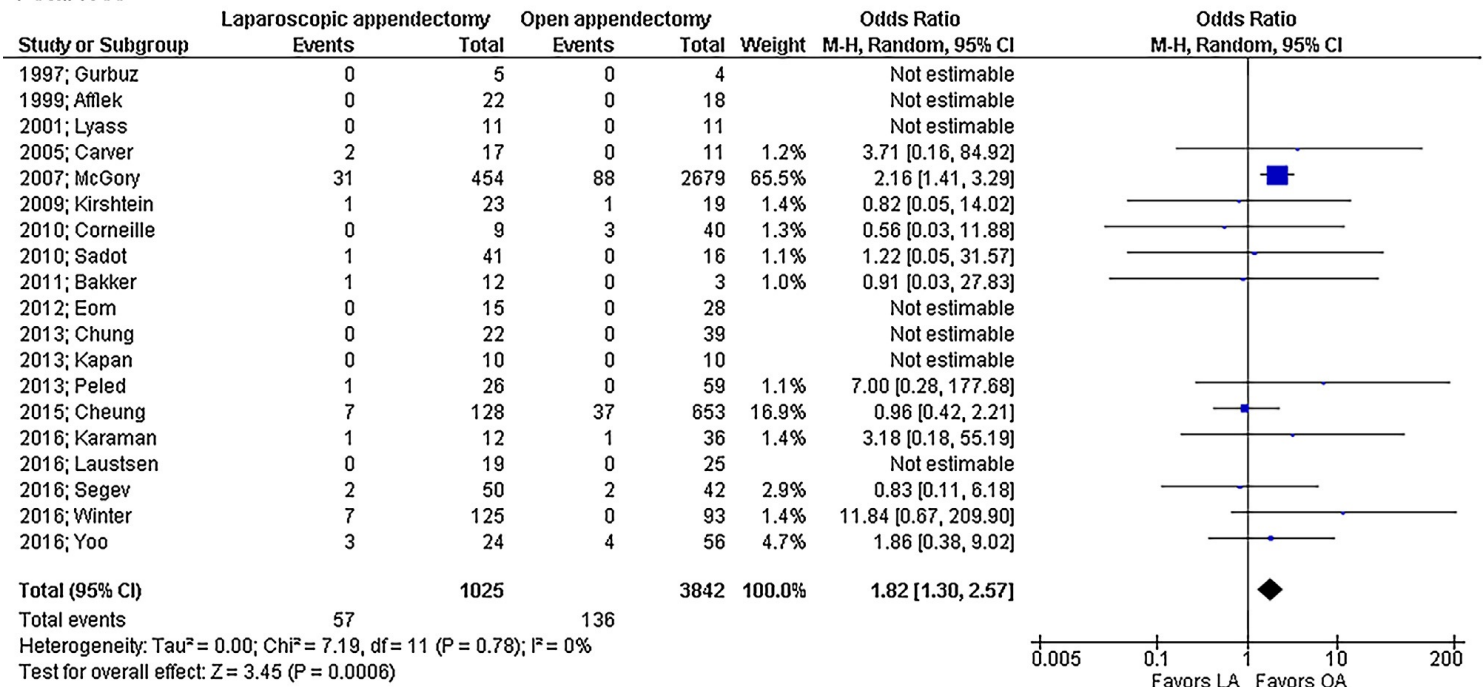
Geen studies geïnccludeerd met als uitkomstmaat pijn.

4. Uitkomstmaten gerelateerd aan zwangerschap

Miskraam, bevalling <24 weken, intra-uteriene vruchtdood

Een miskraam trad op bij 57 van de 1025 (5,6%) vrouwen bij wie LA werd uitgevoerd en bij 136 van de 3842 vrouwen (3,5%) bij wie OA werd uitgevoerd en was daarmee significant hoger in de LA groep (OR 1,82; 95% BI 1,30 tot 2,57, $I^2=0\%$) (figuur 7).

Figuur 7 Aantal miskramen bij zwangere vrouwen met acute appendicitis (uit: Prodromidou 2018)

Fetal loss

Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Vroeggeboorte (< 37 weken)

De incidenties van vroeggeboorte waren vergelijkbaar bij vrouwen met acute appendicitis bij wie LA werd uitgevoerd (60/537 = 11,1%) als bij vrouwen met acute appendicitis bij wie OA werd uitgevoerd (135/1169 = 11,5%) (OR 0,91; 95% BI 0,62 tot 1,33), $I^2=0\%$).

Intra-uteriene groeivertraging

Er werd geen verschil gevonden in het gemiddelde geboortegewicht van kinderen geboren bij vrouwen in de LA groep en kinderen geboren bij vrouwen in de OA groep. Het verschil in geboortegewicht was 30,95 gram (531 patiënten, 95% BI -183,81 tot -245,71, $I^2=89\%$).

Sectio-caesarea

De percentage van geboortes via een sectio-caesarea was 34,2% bij vrouwen met acute appendicitis bij wie LA was uitgevoerd en 36,9% bij vrouwen bij wie OA was uitgevoerd (1181 patiënten, OR 1,10; 95% BI 0,81 tot 1,48, $I^2=0\%$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaten gerelateerd aan zwangerschap zijn gebaseerd op retrospectieve observationele studies en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaten gerelateerd aan zwangerschap zijn verlaagd naar zeer laag gezien onduidelijke risico op bias, inconsistentie (substantiële heterogeniteit en het geringe aantal events (imprecisie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een laparoscopische appendectomie van acute appendicitis, in vergelijking met een open appendectomie bij volwassenen met acute appendicitis?
2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een laparoscopische appendectomie van acute appendicitis, in vergelijking met een open appendectomie bij kinderen met acute appendicitis?
3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een laparoscopische appendectomie van acute appendicitis, in vergelijking met een open appendectomie bij mensen met obesitas met acute appendicitis?
4. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een laparoscopische appendectomie van acute appendicitis, in vergelijking met een open appendectomie bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?

PICO 1

P (Patiënten): volwassenen met een acute appendicitis;

I (Interventie): laparoscopische appendectomie (LA);

C (Comparison): appendectomie;

O (Outcomes): 30 dagen morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie, succes behandeling), ligduur, werkhervatting, pijn.

PICO 2

P (Patiënten): kinderen met een acute appendicitis;

I (Interventie): laparoscopische appendectomie (LA);

C (Comparison): appendectomie;

O (Outcomes): 30 dagen morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie, succes behandeling), ligduur, schoolhervatting, pijn.

PICO 3

P (Patiënten): mensen met obesitas met een acute appendicitis;

I (Interventie): laparoscopische appendectomie (LA);

C (Comparison): appendectomie;

O (Outcomes): 30 dagen morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie, succes behandeling), ligduur, werkhervatting, pijn.

PICO 4

P (Patiënten): zwangere vrouwen met een acute appendicitis;

I (Interventie): laparoscopische appendectomie (LA);

C (Comparison): appendectomie;

O (Outcomes): 30 dagen morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie, succes behandeling, foetale uitkomst), ligduur, werkhervatting, pijn, foetale en perinatale uitkomsten, waaronder fetal loss (miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uteriene vruchtdood) vroeggeboorte, groeivertraging en sectio-caesarea.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 30 dagen morbiditeit, fetal loss (miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uteriene vruchtdood) vroeggeboorte en groeivertraging voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en sectio-caesarea, pijn en opnameduur (een) voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities. Indien beschreven wordt uitgegaan van de 30 dagen morbiditeit.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: RR < 0,75 of > 1,25 (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 11 mei 2018 met relevante zoektermen gezocht naar systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), gecontroleerde klinische studie (CCTs) en vergelijkend observationeel onderzoek studies gepubliceerd vanaf 1946 gericht behandeling van acute appendicitis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 363 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die conservatieve behandeling vergelijken met een appendectomie en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: 30 dagen morbiditeit (infectieuze complicaties), noodzaak tot re-interventie, recidief, succes behandeling, fetal/perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uterien vruchtdood, vroeggeboorte en sectio-caesarea. Vanwege gebrek aan RCTs bij de subgroep zwangere vrouwen zijn ook vergelijkende niet-gerandomiseerde studies geselecteerd bij deze subgroep.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 141 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 129 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 12 studies definitief geselecteerd.

Twaalf onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencietabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

- Ali R, Anwar M, Akhtar J. Laparoscopic versus open appendectomy in children: a randomized controlled trial from a developing country. *J Pediatr Surg.* 2018;53(2):247-249. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2017.11.022.
- Clarke T, Katkhouda N, Mason RJ, et al. Laparoscopic versus open appendectomy for the obese patient: a subset analysis from a prospective, randomized, double-blind study. *Surg Endosc.* 2011 Apr;25(4):1276-80. doi: 10.1007/s00464-010-1359-5.
- Enochsson L, Hellberg A, Rudberg C, et al. Laparoscopic vs open appendectomy in overweight patients. *Surg Endosc.* 2001 Apr;15(4):387-92. Epub 2001 Feb 6.
- Kargar S, Mirshamsi MH, Zare M, et al. Laparoscopic versus open appendectomy; which method to choose? A prospective randomized comparison. *Acta Med Iran.* 2011;49(6):352-6.
- Khalil J, Muqim R, Rafique M, Khan M. Laparoscopic versus open appendectomy: a comparison of primary outcome measures. *Saudi J Gastroenterol.* 2011;17(4):236-40. doi: 10.4103/1319-3767.82574.
- Kocatas A, Gönenç M, Bozkurt MA, et al. Comparison of open and laparoscopic appendectomy in uncomplicated appendicitis: a prospective randomized clinical trial. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* 2013 May;19(3):200-4. doi: 10.5505/tjtes.2013.58234.
- Kouhia ST, Heiskanen JT, Huttunen R, et al. Long-term follow-up of a randomized clinical trial of open versus laparoscopic appendectomy. *Br J Surg.* 2010 Sep;97(9):1395-400. doi: 10.1002/bjs.7114.
- Prodromidou A, Machairas N, Kostakis ID, et al. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:40-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.010.
- Sauerland S, Jaschinski T, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(10):CD001546. doi: 10.1002/14651858.CD001546.pub3.
- Singh VK, Nishant K, Kharga B. et al. Randomized controlled trial comparing open, conventional, and single port laparoscopic appendectomy. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2017;11(10):5-10
- Taguchi Y, Komatsu S, Sakamoto E, et al. Laparoscopic versus open surgery for complicated appendicitis in adults: a randomized controlled trial. *Surg Endosc.* 2016 May;30(5):1705-12. doi: 10.1007/s00464-015-4453-x.
- Thomson JE, Kruger D, Jann-Kruger C, et al. Laparoscopic versus open surgery for complicated appendicitis: a randomized controlled trial to prove safety. *Surg Endosc.* 2015 Jul;29(7):2027-32. doi: 10.1007/s00464-014-3906-y. Epub 2014 Oct 16.
- van Rossem CC, Bolmers MD, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA; Snapshot Appendicitis Collaborative Study Group. Prospective nationwide outcome audit of surgery for suspected acute appendicitis. *Br J Surg.* 2016 Jan;103(1):144-51. doi: 10.1002/bjs.9964. Epub 2015 Oct 28. PubMed PMID: 26509648.
- Yu G, Han A, Wang W. Comparison of Laparoscopic Appendectomy with open appendectomy in Treating Children with Appendicitis. *Pak J Med Sci.* 2016;32(2):299-304. doi: 10.12669/pjms.322.9082.

Verzorging van de appendix stomp

Uitgangsvraag

Wat is de optimale verzorging van de stomp bij een laparoscopische appendectomie?

Aanbeveling

Gebruik ligatuur of clips bij een goed te mobiliseren appendix met een niet ontstoken basis van de appendix.

Overweeg stompverzorging met een stapler bij een patiënt met een ontstoken basis van de appendix of wanneer de appendix niet goed te mobiliseren is en retrograad (eerste de basis doornemen) verwijderd moet worden.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Voor zowel het gebruik van staplers, clips of ligatuur wordt in de huidige literatuur geen verschil gevonden voor het aantal complicaties, de ligduur of het aantal heropnames. De bewijskracht van de gevonden literatuur is zeer laag, waardoor de werkgroep op basis van de gevonden literatuur geen harde evidence-based uitspraken kan doen.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

De werkgroep is van mening dat het gebruik van een clip, stapler of ligatuur voor de patiënt gelijkwaardige uitkomsten geeft. De patiënt merkt zelf niet welke techniek gebruikt is voor het sluiten van de appendix stomp en de pijnbeleving zal eerder afhankelijk zijn van het type operatie (open of laparoscopisch). Op basis de huidige literatuur kunnen op basis van de gevonden literatuur kunnen er geen harde evidence-based uitspraken worden gedaan over het effect op effect op morbiditeit, heropnames en ligduur.

Kosten (middelenbeslag)

Ondanks dat er geen kosteneffectiviteit analyses zijn gedaan in gerandomiseerde studies, is er wel een duidelijk verschil in materiaalkosten. Deze kosten verschillen per product en per ziekenhuis, maar men kan ervan uit gaan dat het gebruik van een staple device duurder is dan het gebruik van een ligatuur. Kosten voor een endoloop(ligatuur) liggen rond de €50, waar het gebruik van een staple device in de orde van grootte van €300 ligt (Mehdorn, 2017). Clips zijn mogelijk nog een goedkoper alternatief, in de orde van grootte van €20 (Wilson, 2018)

Het gebruik van een ligatuur of clip is een stuk goedkoper dan een stapler en zou peroperatief in de overwegingen meegenomen kunnen worden bij de keuze van het type stompverzorging.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

Bij een complexe appendicitis, waarbij de appendix goed te mobiliseren is en de basis van de stomp niet gangreneus ontstoken is, heeft het gebruik van clips of ligatuur gezien het kosten aspect de voorkeur hebben wanneer de operateur hiermee vertrouwd is.

Stompverzorging met een stapler is een goed alternatief bij de patiënt met een ontstoken basis van de appendix of wanneer de appendix niet goed te mobiliseren is en retrograad (eerste de basis doornemen) vrijgeprepareerd moet worden.

Onderbouwing

Achtergrond

Er zijn meerdere manieren om de appendix stomp tijdens laparoscopische appendectomie te sluiten. De meest voorkomende technieken zijn: endostapler of ligatuur (meestal endoloop) of endoclips. Discussie blijft bestaan omtrent de meest veilige manier van sluiting. De keuze lijkt voornamelijk gebaseerd te zijn op de persoonlijke voorkeur van de chirurg of het ziekenhuis. Eerdere observationele studies uit eigen land laten geen verschil zien tussen het gebruik van endoloops of de endostapler (Van Rossem, 2017; Swank, 2014). We zullen in de literatuursearch op zoek gaan naar gerandomiseerde studies.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van het type stompverzorging van de appendix (stapler, clip of ligatuur) op de morbiditeit (gedefinieerd als complicaties, oppervlakkige infecties, diepe infecties of re-interventies) bij een appendectomie. <i>Bronnen: (Delibegovic, 2018; Mannu, 2017; Sadat-Safavi, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van het type stompverzorging van de appendix (stapler, clip of ligatuur) op het aantal heropnames bij een appendectomie. <i>Bronnen: (Mannu, 2017)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van het type stompverzorging van de appendix (stapler, clip of ligatuur) op de ligduur bij een appendectomie. <i>Bronnen: (Delibegovic, 2018; Mannu, 2017; Sadat-Safavi, 2016)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Het Cochrane review van Mannu (2017) is geïnccludeerd en als uitgangspunt. Mannu (2017) includeerde 8 RCTs met 850 patiënten. Twee van deze studies includeerden alleen kinderen (n=199 kinderen) (Akbiyik, 2011; Ortega, 1995).

Vijf studies vergeleken titanium clips versus ligatuur, twee studies vergeleken een endoscopische stapler device versus ligatuur, en één studie vergeleek een endoscopische stapler device, titanium clips en ligatuur met elkaar (zie evidence tabel).

Het systematische review werd aangevuld met 2 RCTs gepubliceerd na de zoekdatum van Mannu (2017). Sadat-Safavi (2016) vergeleek endoclips met endoloop bij 76 patiënten en Delibegovic (2018) vergeleek een staplers met twee soorten clips en een endoop bij 120 patiënten.

Resultaten

1. Morbiditeit

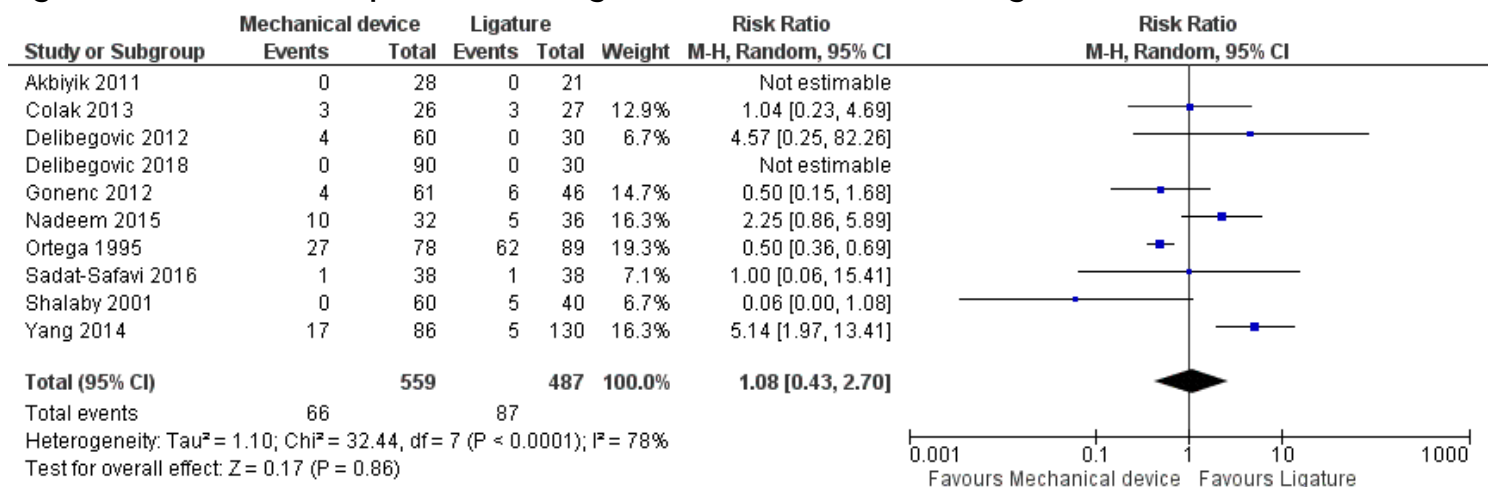
Alle studies (n=10) rapporteerden morbiditeit. Dit werd opgesplitst in complicaties (zowel intraoperatieve als postoperatieve complicaties) en re-interventies.

Totaal aantal complicaties

Sluiting middels een device versus versus ligatuur

Alle studies (n=10) rapporteerden complicaties bij het gebruik van sluiting middels een device (met endoscopische stapler of clip(s)) versus ligatuur (met endoloop of intracorporale knoop) ligatuur bij totaal 1046 patiënten. Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (87 (17,9%)) dan patiënten bij met een stapler of clip (66 (11,8%)), waarvan Ortega, 1995 62 complicaties rapporteerde in de ligatuur groep. De gepoolde resultaten lieten zien dat patiënten in de ligatuur groep 8% minder kans hadden op complicaties (RR 1,08; 95% BI 0,43 tot 2,70) (figuur 1), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 1 Morbiditeit (complicaties) Sluiting middels een device versus ligatuur

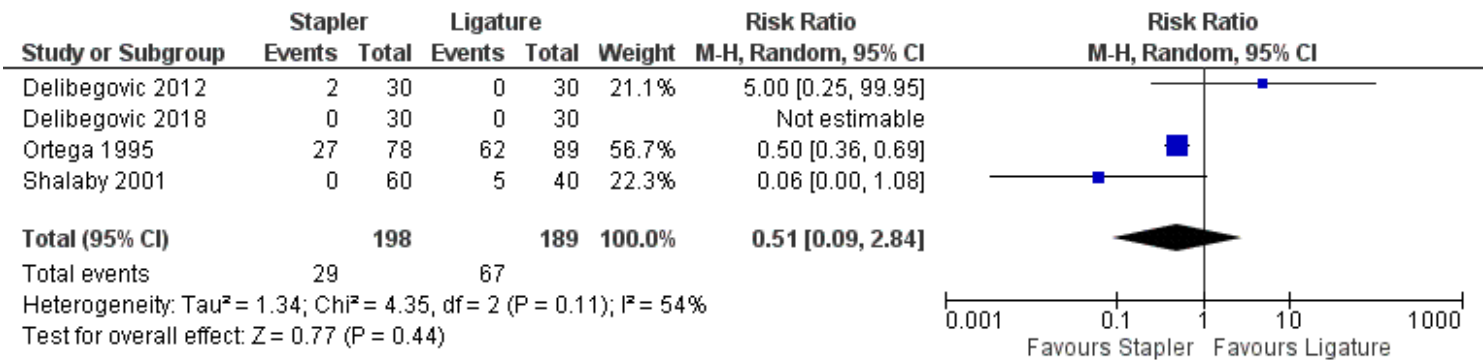


Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus ligatuur

Drie studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden complicaties bij het gebruik van staplers versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 387 patiënten). Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten waarbij de stomp met een ligatuur behandeld is (67 (35,4%)) dan bij patiënten met een stapler (29 (14,6%)) (RR 0,51; 95% BI 0,09 tot 2,84) (figuur 2), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 2 Morbiditeit (complicaties) stapler versus ligatuur

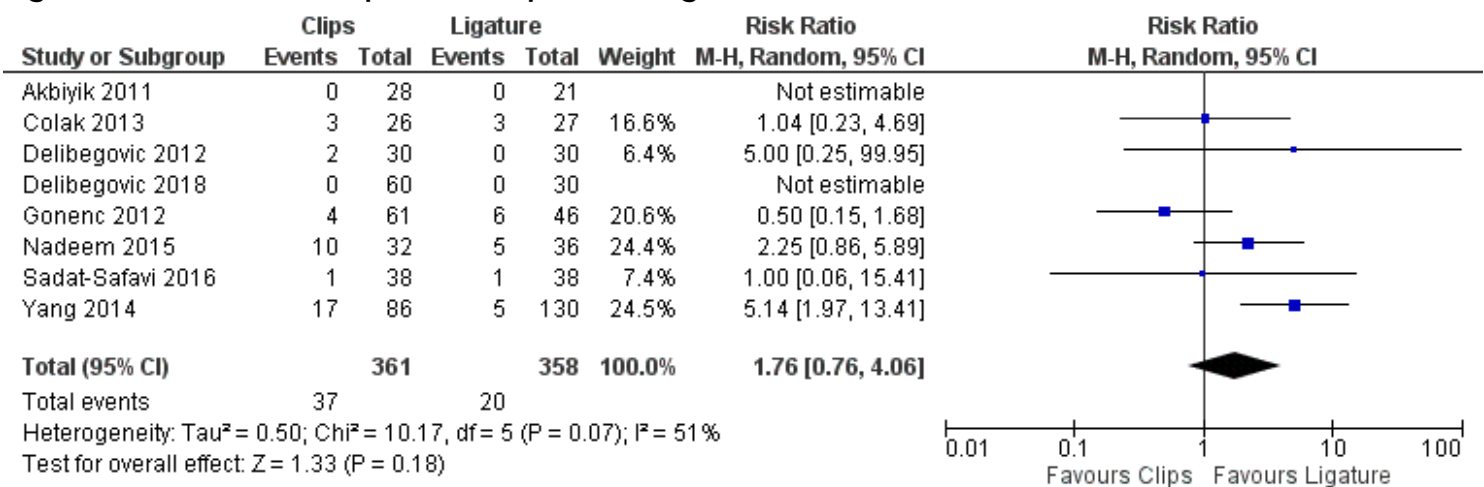


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Clips versus ligatuur

Zes studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden complicaties bij het gebruik van clips versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) en Sadat-Safavi (2016) (totaal 719 patiënten). Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten met clips (37 (10,2%)) dan bij patiënten met een ligatuur (20 (5,6%)) (RR 1,76; 95% BI 0,76 tot 4,06) (figuur 3), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 3 Morbiditeit (complicaties) clips versus ligatuur



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus clips

Eén studie in het review van Mannu (2017) (Delibegovic, 2012) vergeleek complicaties bij 30 patiënten met een stapler versus 30 patiënten met clips. In beide groepen werden 2 patiënten met complicaties gerapporteerd (RR 1,00; 95% BI 0,15 tot 6,64).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het

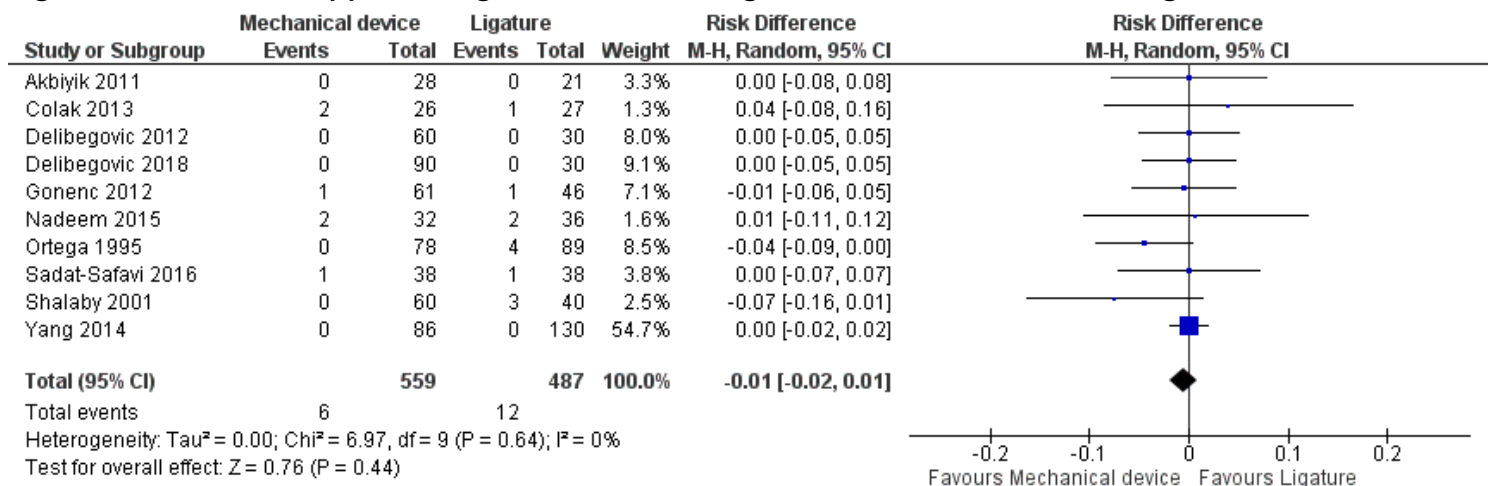
tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als complicaties) is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (geringe aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Oppervlakkige infecties

Sluiting middels een device versus ligatuur

Alle studies (n=10) rapporteerden morbiditeit gedefinieerd als oppervlakkige infecties bij het gebruik van sluiting middels een device (met endoscopische stapler of clip(s)) versus ligatuur (met endoloop of intracorporale knoop) bij totaal 1046 patiënten. Er werden meer oppervlakkige infecties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (12 (2,5%)) dan patiënten bij met een stapler of clip (6 (1,1%)) (risico verschil -0,01; 95% BI -0,02 tot 0,01) (figuur 4). Dit is geen klinisch relevant verschil.

Figuur 4 Morbiditeit (oppervlakkige infecties) Sluiting middels een device versus ligatuur

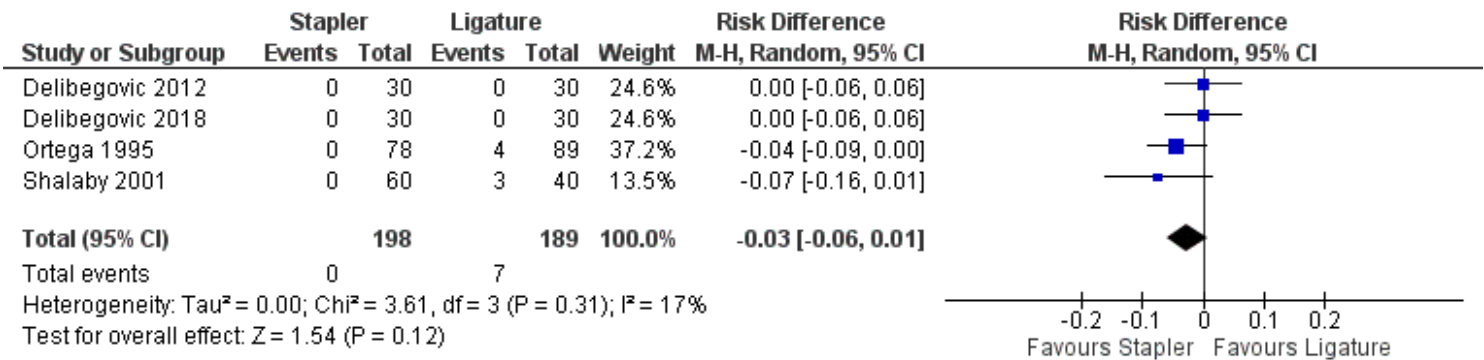


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus ligatuur

Drie studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden oppervlakkige infecties bij het gebruik van staplers versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 387 patiënten). Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (7 (3,7%)) dan bij patiënten met een stapler (0) (risico verschil -0,03; 95% BI -0,06 tot 0,01) (figuur 5), maar dit is geen klinisch relevant verschil.

Figuur 5 Morbiditeit (oppervlakkige infecties) stapler versus ligatuur

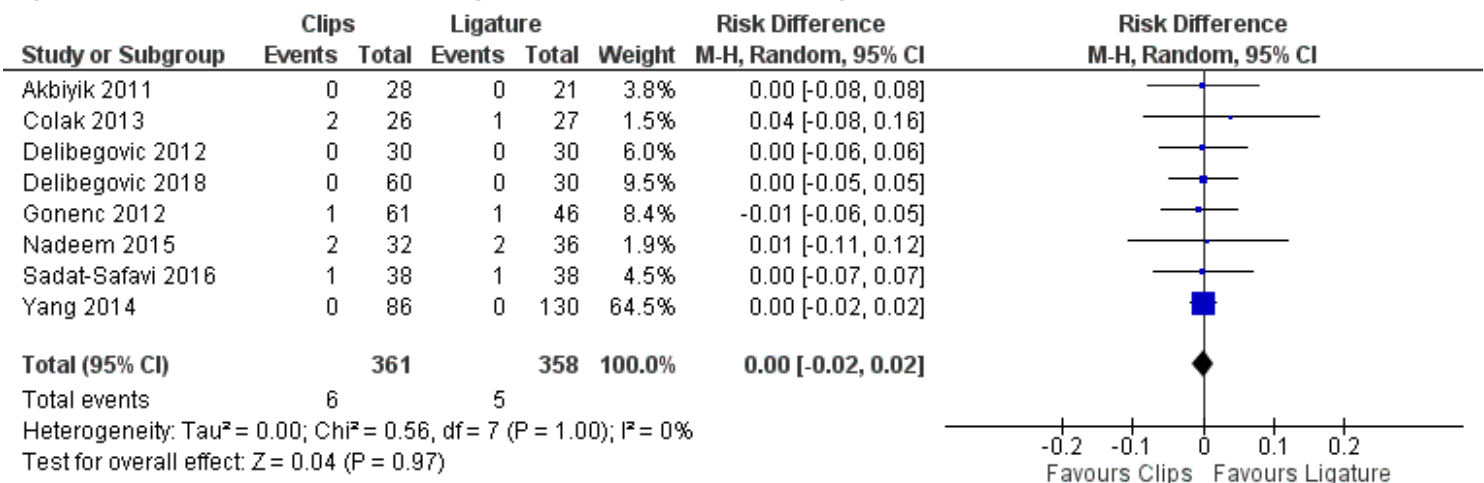


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Clips versus ligatuur

Zes studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden oppervlakkige infecties bij het gebruik van clips versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) en Sadat-Safavi (2016) (totaal 719 patiënten). Er werd één oppervlakkige infectie meer gerapporteerd bij patiënten met clips (6 (1,7%)) dan bij patiënten met een ligatuur (5 (1,5%)) (risico verschil 0,00; 95% BI -0,02 tot 0,02) (figuur 6).

Figuur 6 Morbiditeit (oppervlakkige infecties) clips versus ligatuur



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus clips

Eén studie in het review van Mannu (2017) (Delibegovic, 2012) vergeleek complicaties bij 30 patiënten met een stapler versus 30 patiënten met clips. In beide groepen werden geen patiënten met oppervlakkige infecties gerapporteerd (risico verschil 0,00; 95% BI -0,06 tot 0,06).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als oppervlakkige

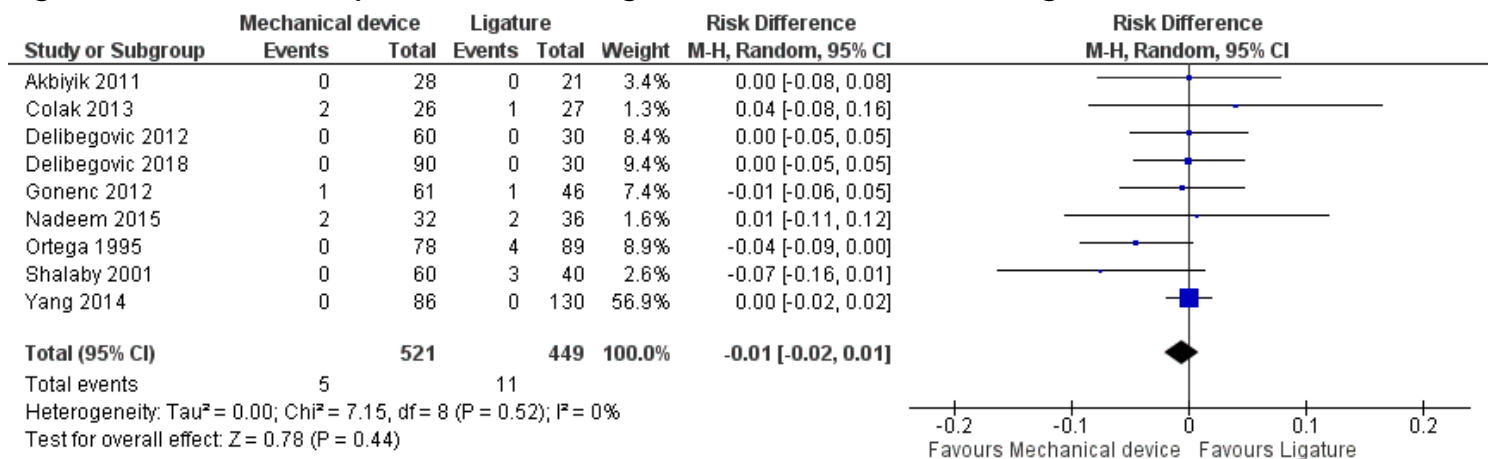
infecties) is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Diepe infecties

Sluiting middels een device versus ligatuurligatuur

Negen studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden morbiditeit (gedefinieerd als diepe infecties) bij het gebruik sluiting middels een device (met endoscopische stapler of clip(s)) versus ligatuur (met endoloop of intracorporale knoop), deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 970 patiënten). Er werden meer diepe infecties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (11 (2,4%)) dan patiënten bij met een stapler of clip (5 (1%)) (risico verschil -0,01; 95% BI -0,01 tot 0,01) (figuur 7). Dit is geen klinisch relevant verschil.

Figuur 7 Morbiditeit (diepe infecties) Sluiting middels een device versus ligatuur

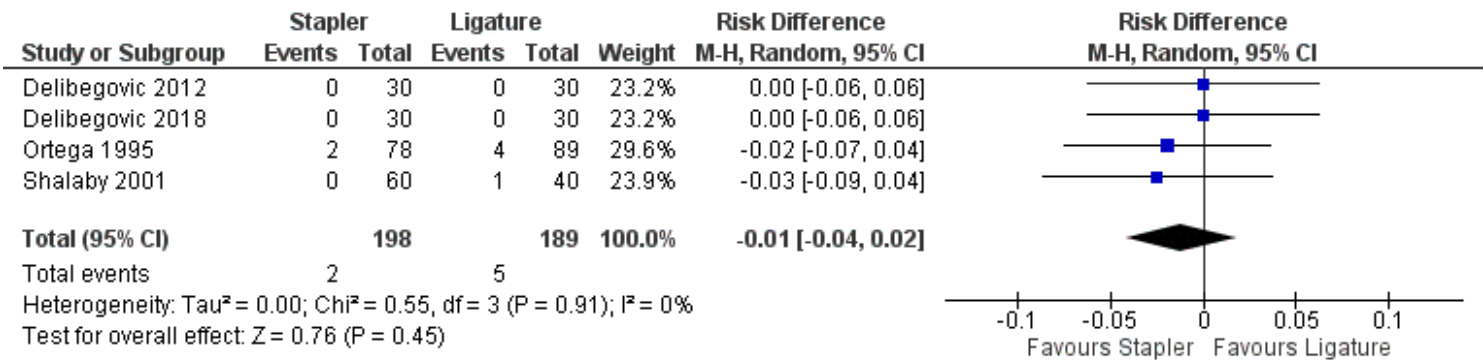


Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus ligatuur

Drie studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden diepe infecties bij het gebruik van staplers versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 387 patiënten). Er werden meer diepe infecties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (5 (2,6%)) dan bij patiënten met een stapler (2 (1%)) (risico verschil -0,01; 95% BI -0,04 tot 0,02) (figuur 8), maar dit is geen klinisch relevant verschil.

Figuur 8 Morbiditeit (diepe infecties) stapler versus ligatuur

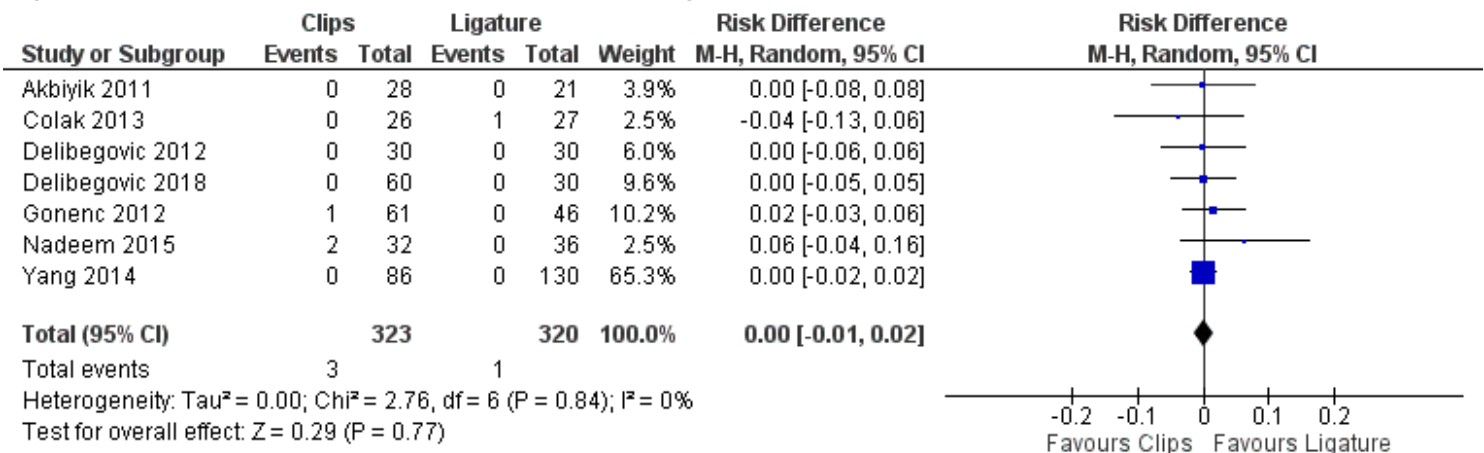


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Clips versus ligatuur

Zes studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden diepe infecties bij het gebruik van clips versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) bij totaal 643 patiënten. Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten met clips (3 (0,9%)) dan bij patiënten met een ligatuur (1 (0,3%)) (risico verschil 0,00; 95% BI -0,01 tot 0,02) (figuur 9), maar dit is geen klinisch relevant verschil.

Figuur 9 Morbiditeit (complicaties) clips versus ligatuur



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus clips

Eén studie in het review van Mannu (2017) (Delibegovic, 2012) vergeleek diepe infecties bij 30 patiënten met een stapler versus 30 patiënten met clips. In beide groepen werden geen patiënten met oppervlakkige infecties gerapporteerd (risico verschil 0,00; 95% BI -0,06 tot 0,06).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als diepe infecties) is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding,

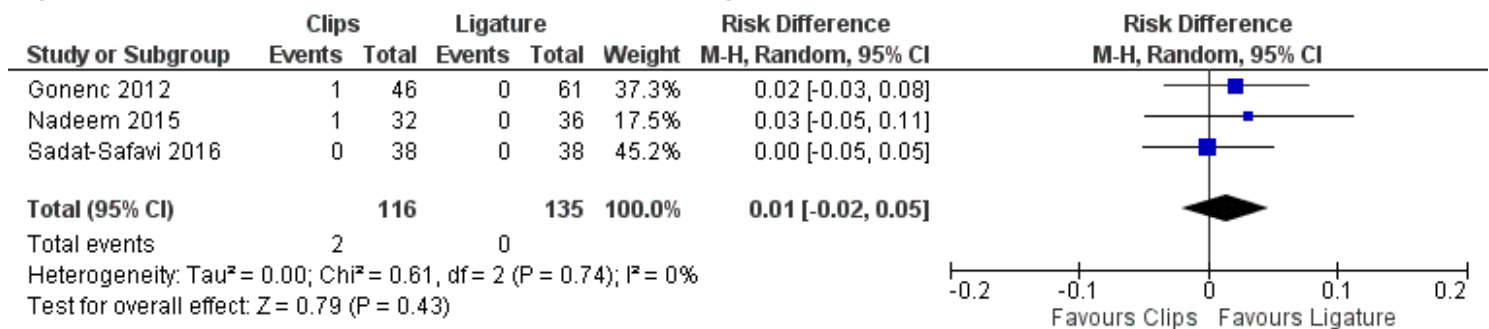
onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Re-interventie

Clips versus ligatuur

Twee studies binnen het review van Mannu (2017) die clips vergeleken met ligatuur rapporteerden hoeveel patiënten opnieuw geopereerd moesten worden. Deze resultaten werden aangevuld met de studie van Sadat-Safavi (2016) (totaal 251 patiënten). Twee (1,7%) patiënten met clips moesten opnieuw geopereerd worden versus geen patiënten in de ligatuur groep (RD 0,01; 95% BI -0,02 tot 0,05). Dit is geen klinisch relevant verschil (figuur 10).

Figuur 10 Morbiditeit (re-interventie) clips versus ligatuur



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

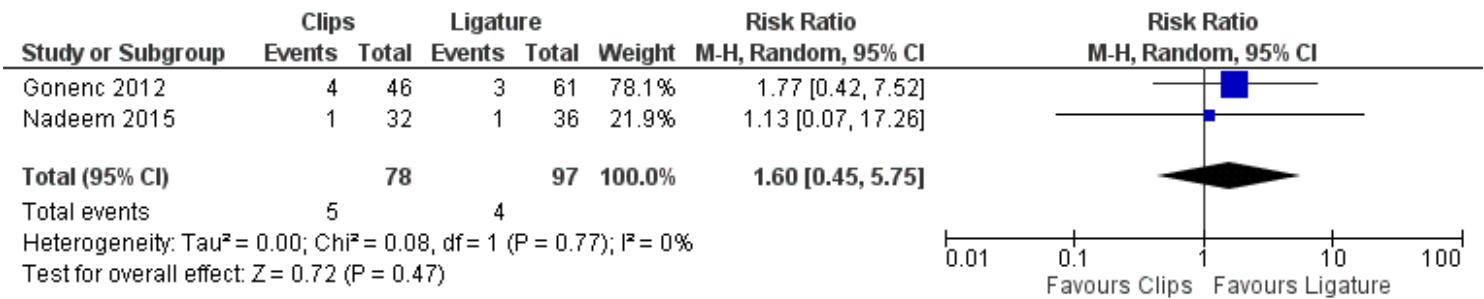
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat morbiditeit (gedefinieerd als re-interventie) is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Heropname

Clips versus ligatuur

Twee studies binnen het review van Mannu (2017) die clips met ligatuur vergeleken bij totaal 175 patiënten rapporteerden heropnames. Er werden 5 (6,4%) patiënten met clips heropgenomen versus 4 (4,1%) patiënten met een ligatuur (RR 1,60; 95% BI 0,45 tot 5,75). Dit is geen klinisch relevant verschil (figuur 11).

Figuur 11 Heropname clips versus ligation



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus ligatuur

Eén studie binnen het review van Mannu (2017) die stapler vergeleek met ligatuur rapporteerde het aantal heropnames bij 167 patiënten. Eén (1,3%) patiënt in de stapler groep versus 6 (6,7%) patiënten in de ligatuur groep werden heropgenomen (RR 0,19; 95% BI 0,02 tot 1,55). Dit is geen klinisch relevant verschil.

Bewijskracht van de literatuur

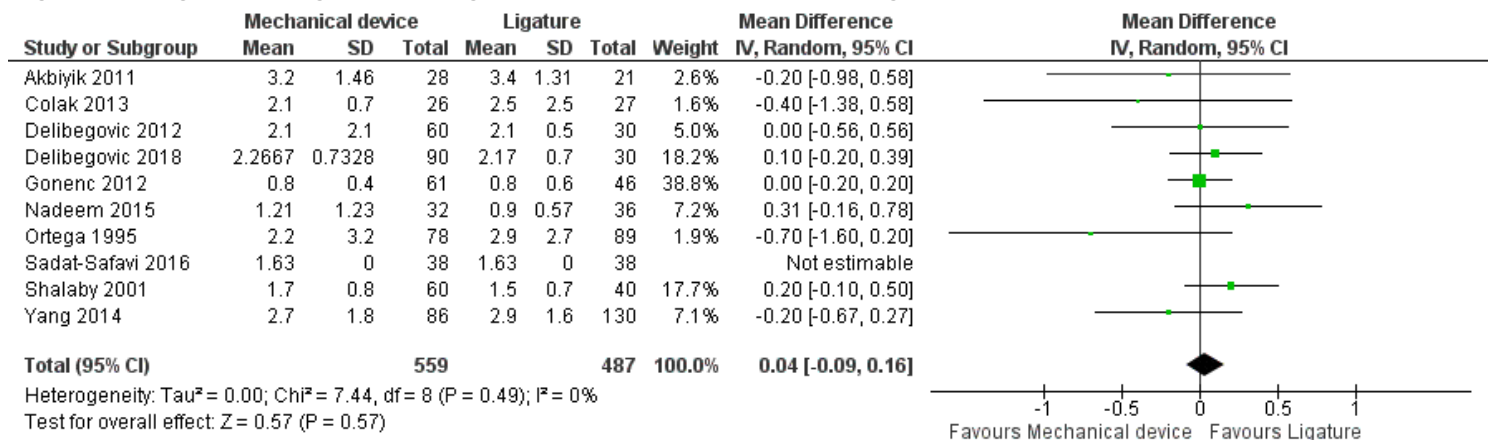
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat heropname is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren) en twee niveaus vanwege imprecisie (zeer geringe aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

3. Ligatuur (dagen)

Sluiting middels een device versus ligatuur

Alle studies ($n=10$) rapporteerden de ligduur in dagen bij het gebruik van sluiting middels een device (met endoscopische stapler of clip(s)) versus ligatuur (met endoloop of intracorporale knoop) bij totaal 1046 patiënten. De gemiddelde ligduur in de sluiting middels een device was 0,04 dagen langer (95% BI -0,09 tot 0,16 (figuur 12)) dan in de ligatuur groep.

Figuur 12 Ligduur (dagen) sluiting middels een device versus ligatuur

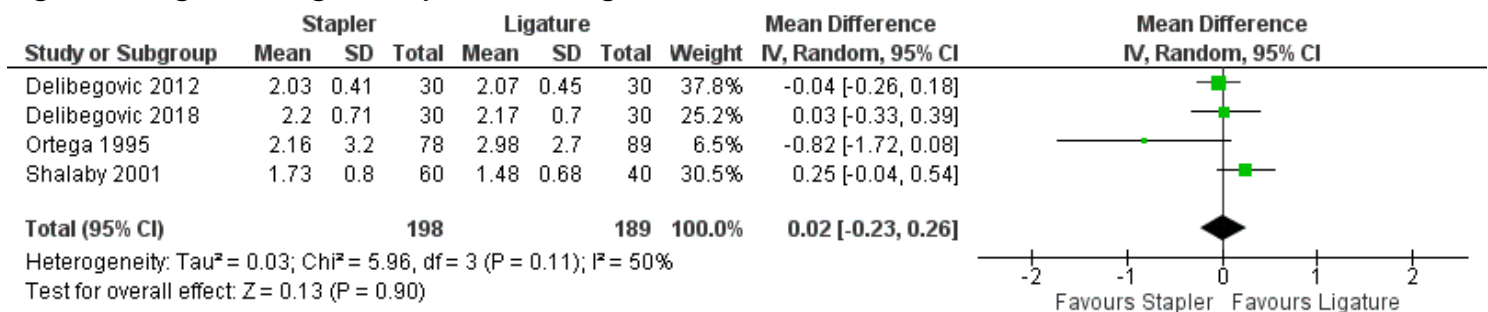


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus ligatuur

Drie studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden de ligduur bij het gebruik van staplers versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 387 patiënten). De gemiddelde ligduur in de stapler groep was 0,02 dagen langer (95% BI -0,23 tot 0,26 (figuur 13)) dan in de ligatuur groep.

Figuur 13 Ligduur (dagen) stapler versus ligatuur

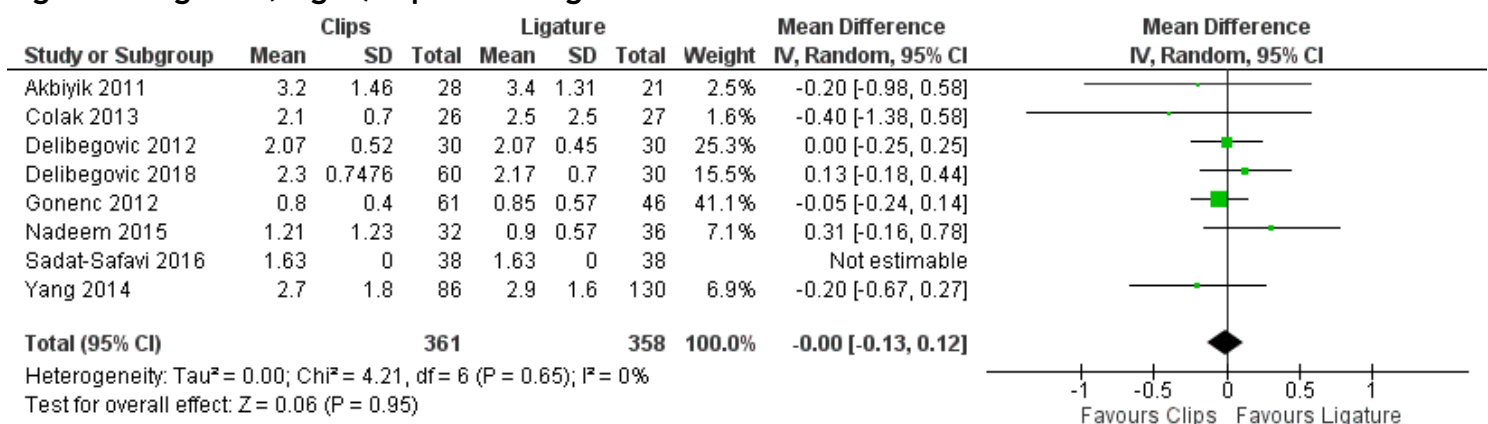


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Clips versus ligatuur

Zes studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden complicaties bij het gebruik van clips versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) en Sadat-Safavi (2016) (totaal 719 patiënten). Er werd was gemiddeld genomen geen verschil in de ligduur tussen patiënten met clips versus ligatuur (gemiddeld verschil 0,00 dagen; 95% BI -0,13 tot 0,12 (figuur 14)).

Figuur 14 Ligduur (dagen) clips versus ligatuur



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Stapler versus clips

Eén studie binnen het review van Mannu (2017) die staplers vergeleek met clips rapporteerde de ligduur bij 60 patiënten. De patiënten met clips lagen gemiddeld 0,04 (95% BI -0,28 tot 0,20) dagen korter dan patiënten met ligatuur.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat ligduur is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege hoog risico op bias (geen blinding, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (geringe aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvragen:

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een appendix afgestapeld na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met een ligatuur?
2. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een appendix met endoclips na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met een ligatuur?
3. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een appendix afgestapeld na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met endoclips?

P (Patiënten): patiënten met een acute appendicitis;

I (Interventie): appendix stomp met endostapler, ligatuur of endoclips;

C (Comparison): appendix stomp met één van bovengenoemde methoden;

O (Outcomes): (30 dagen) morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie), heropname en ligduur.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 30 dagen morbiditeit, heropname en ligduur voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en kosten voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: $RR < 0,75$ of $> 1,25$ (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 9 mei 2018 met relevante zoektermen

gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), gecontroleerde klinische studie (CCTs) en vergelijkend observationeel onderzoek studies gepubliceerd vanaf 1946 gericht op de verzorging van de stomp na een appendectomie.

De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 354 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials die endostapler, ligatuur of endoclips vergelijken bij een laparoscopische appendectomie en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: (30 dagen) morbiditeit (infectieuze complicaties, noodzaak tot re-interventie), heropname en ligduur.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 79 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 76 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Eén systematische review en 2 RCT's zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Relevante gepoolde en eventueel gestandaardiseerde effectmaten werden berekend met Review Manager 5.3 (Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom) indien zinvol. Wanneer samenvatten niet mogelijk bleek, werden de uitkomsten en resultaten van de statistische toetsing gerapporteerd zoals beschreven door de auteurs van de betreffende publicatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Delibegovic S, Mehmedovic Z. The influence of the different forms of appendix base closure on patient outcome in laparoscopic appendectomy: a randomized trial. Surg Endosc. 2018 May;32(5):2295-2299. doi: 10.1007/s00464-017-5924-z. Epub 2017 Nov 2. PubMed PMID: 29098432.

Mannu GS, Sudul MK, Bettencourt-Silva JH, Cumber E, Li F, Clark AB, Loke YK. Closure methods of the appendix stump for complications during laparoscopic appendectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Nov 13;11:CD006437. doi: 10.1002/14651858.CD006437.pub3. Review. PubMed PMID: 29190038.

Mehdorn M, Schürmann O, Mehdorn HM, Gockel I. Intended cost reduction in laparoscopic appendectomy by introducing the endoloop: a single center experience. BMC Surg. 2017 Jul 11;17(1):80. doi: 10.1186/s12893-017-0277-z. PubMed PMID: 28693476; PubMed Central PMCID: PMC5504743.

Sadat-Safavi SA, Nasiri S, Shojaiefard A, Jafari M, Abdehgah AG, Notash AY Jr, Soroush A. Comparison the effect of stump closure by endoclips versus endoloop on the duration of surgery and complications in patients under laparoscopic appendectomy: A randomized clinical trial. J Res Med Sci. 2016 Oct 18;21:87. doi: 10.4103/1735-1995.192503. eCollection 2016. PubMed PMID: 28163733; PubMed Central PMCID: PMC5244687.

Wilson M, Maniam P, Ibrahim A, Makaram N, Knight SR, Patil P. Polymeric clips are a quicker and cheaper alternative to

endoscopic ligatures for securing the appendiceal stump during laparoscopic appendicectomy. *Ann R Coll Surg Engl.* 2018 Jul;100(6):454-458. doi: 10.1308/rcsann.2018.0036. Epub 2018 Mar 15. PubMed PMID: 29543058; PubMed Central PMCID: PMC6111912.

Wel of niet zuigen en/ of spoelen tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis

Uitgangsvraag

Is er meerwaarde van het spoelen en zuigen ten opzichte van alleen zuigen of helemaal niet zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een (complexe) appendicitis?

Aanbeveling

Zuig de aanwezige pus uit de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis. Spoel wanneer er ondanks het zuigen pus achterblijft.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Vanwege de zeer lage bewijskracht van de studies zijn we onzeker over het effect van spoelen en zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis op de morbiditeit (gedefinieerd als intra-abdominale abcessen, wondinfecties en/of re-interventies) of op de opnameduur. Mogelijk is wel het aantal heropnames lager bij zowel spoelen als zuigen. Echter was de bewijskracht van deze studies laag vanwege het geringe aantal patiënten en events. Er werd een verschil in operatieduur gezien die gezien het frequent voorkomen van appendicitis relevant kan zijn. Er zijn geen studies geïnccludeerd waarbij spoelen en zuigen werd vergeleken met niet spoelen en niet zuigen, waardoor het niet mogelijk is om een conclusie te trekken voor deze vergelijking.

Bewijskracht

Enkel 1 RCT laat zien dat er minder intra abdominale abcessen en een kortere opnameduur zijn als er zowel gespoeld als gezogen wordt. Ook leidt het zowel spoelen als zuigen tot minder kosten in deze studie. In de andere 2 RCT's worden deze effecten niet gevonden. Alle studies laten een toename van operatieduur zien als er zowel gezogen als gespoeld wordt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de individuele patiënt zal het alleen zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis leiden tot een kortere operatieduur. Alhoewel de patiënt hier weinig van zal merken is dit een voordeel voor de patiënt in bijvoorbeeld kortere narcosetijden. Aan de andere kant zal zowel zuigen als spoelen mogelijk leiden tot minder heropnames. Dit is voor de individuele patiënt zeker een voordeel want een heropname zal kunnen leiden tot een hogere belasting voor patiënt en eventuele verzorgers.

Kosten (middelenbeslag)

Indien alleen zuigen dezelfde uitkomsten laat zien als spoelen en zuigen behoudens een kortere operatieduur dan zal dit een gunstig effect hebben in minder gebruik van middelen (zowel operatieduur als spoelvloeistof) en zal dit mogelijk een vermindering van de kosten geven. Of dit ook daadwerkelijk zal leiden tot een kostenbesparing zal in een gerandomiseerde moeten blijken, aangezien er in de huidige studies geen

kosteneffectiviteitsanalyse is uitgevoerd. Het voorkomen van heropnames is mogelijk meer in de groep waarin alleen gezogen wordt echter is het aantal events zeer laag en is er geen informatie over de kosten die dit met zich meebrengt.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De werkgroep ziet geen overige relevante bezwaren om alleen zuigen in plaats van zuigen en spoelen aan te bevelen.

Haalbaarheid en implementatie

Er zijn geen overige relevante bezwaren om alleen zuigen tijdens de appendectomie voor een complexe appendicitis te implementeren.

Onderbouwing

Achtergrond

Er is geen eenduidig beleid over het wel of niet zuigen of zuigen in combinatie met spoelen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een (complexe) appendicitis.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	Wij zijn onzeker over het effect van spoelen en zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis op de morbiditeit (gedefinieerd als intra-abdominale abcessen, wondinfecties en/of re-interventies) vergeleken met zuigen alleen. <i>Bronnen: (Hajibandeh, 2018)</i>
Laag GRADE	Spoelen en zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis vermindert mogelijk het aantal heropnames vergeleken met zuigen alleen. <i>Bronnen: (Hajibandeh, 2018)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van spoelen en zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis op de opnameduur vergeleken met zuigen alleen. <i>Bronnen: (Hajibandeh, 2018)</i>

Redelijk GRADE	Zuigen en spoelen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis resulteert waarschijnlijk in een geringe verlenging van de operatieduur vergeleken met zuigen alleen. <i>Bronnen: (Hajibandeh, 2018)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin spoelen en zuigen wordt vergeleken met alleen zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor de uitkomsten pijn en werkhervatting. <i>Bronnen: (-)</i>
- GRADE	Vanwege het ontbreken van studies waarin spoelen en zuigen wordt vergeleken met niet spoelen én niet zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis was het niet mogelijk om een conclusie te trekken noch om de bewijskracht te graderen voor de uitkomsten morbiditeit, heropname, opnameduur, operatieduur, pijn en werkhervatting voor deze vergelijking. <i>Bronnen: (-)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Het review van Hajibandeh (2018) is geïnccludeerd en als uitgangspunt genomen. Hajibandeh (2018) includeerde 3 RCT's en 2 observationele studies. Voor deze literatuursamenvatting voldeden alleen de RCT's aan de inclusiecriteria en zijn de observationele studies niet meegenomen in de literatuuranalyse. De 3 RCT's vergeleken spoelen en zuigen na een appendectomie versus zuigen alleen bij totaal 561 patiënten waarvan één RCT (St Peter, 2012) alleen kinderen includeerde (n=220). De follow-up duur varieerde van 28 dagen tot 42 dagen. Er zijn geen studies gevonden die spoelen en zuigen vergeleken met niet spoelen en niet zuigen. Alle patiënten hadden een complexe appendicitis, gedefinieerd als suppuratieve of geperforeerde appendicitis.

Resultaten

1. Morbiditeit

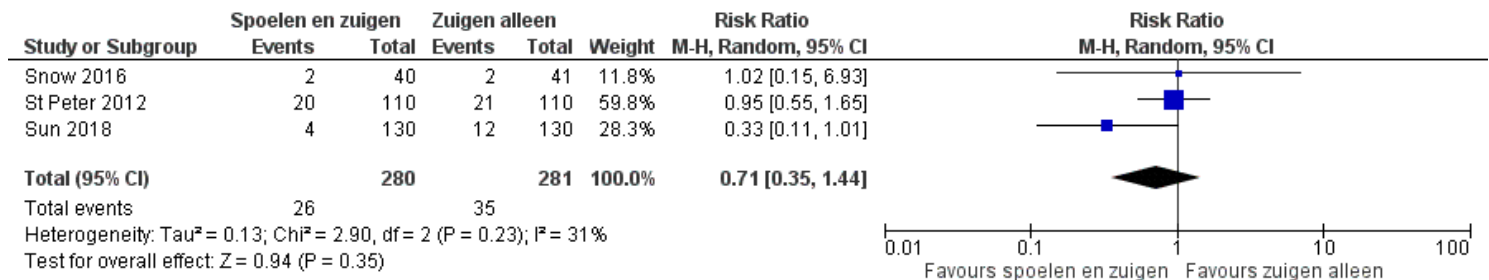
Alle studies binnen het review van Hajibandeh (2018) rapporteerden morbiditeit. Dit werd opgesplitst in intra-abdominale abcessen, wondinfecties en re-interventies.

Intra-abdominale abcessen

Alle drie de studies rapporteerden intra-abdominale abcessen bij totaal 561 patiënten. Er werden meer abcessen gerapporteerd in bij patiënten in de groep waarbij de intra-abdominale holte alleen werd uitgezogen (35 (12,5%)) versus de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd (26 (9,3%)). De gepoolde

resultaten lieten zien dat patiënten in de spoelen en zuigen groep minder kans hadden op intra-abdominale abcessen (RR 0,71; 95% BI 0,35 tot 1,44) (figuur 1), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 1 Morbiditeit (intra-abdominale abcessen) spoelen en zuigen versus spoelen

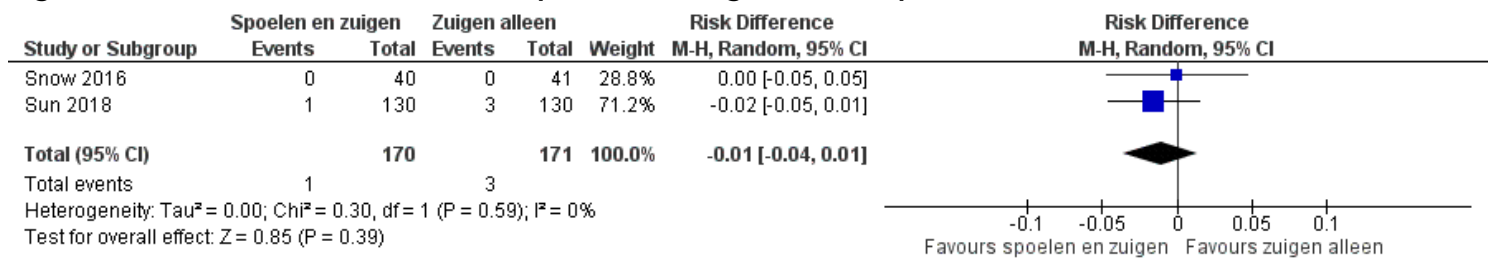


Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Wondinfecties

Twee studies rapporteerden het aantal wondinfecties bij totaal 341 patiënten. Er werd 1 (0,6%) wondinfectie gerapporteerd in de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd versus 3 (1,7%) in de groep waarbij de intra-abdominale holte alleen werd uitgezogen. Het risicoverschil was -0,01 (95% BI -0,04 tot 0,01) (figuur 2), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 2 Morbiditeit (wondinfecties) spoelen en zuigen versus spoelen



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **?**: statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Re-interventies

Eén studie rapporteerden het aantal re-interventies. Eén van de 40 patiënten in de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd moest een re-interventies ondergaan versus 2 van de 41 patiënten in de groep waarbij de intra-abdominale holte alleen werd uitgezogen (RR 0,51; 95% BI 0,01 tot 5,43).

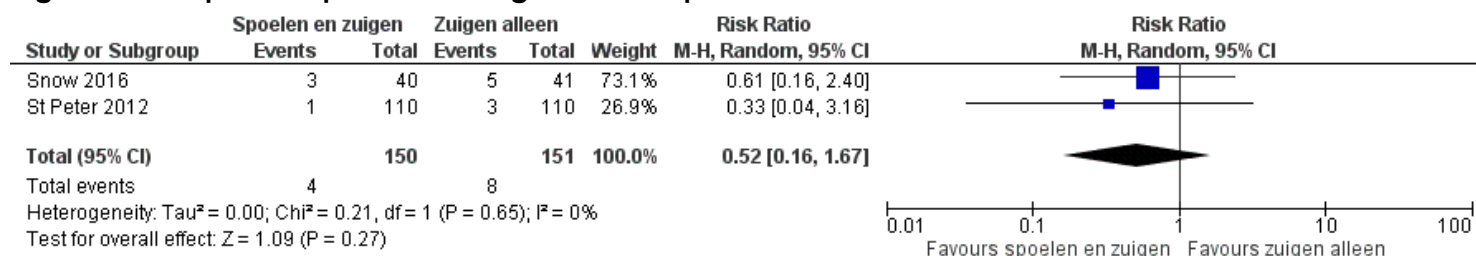
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor morbiditeit is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag, één niveau vanwege inconsistentie en twee niveaus vanwege imprecisie (zeer gering aantal events en brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Heropname

Twee studies binnen het review van Hajibandeh (2018) rapporteerden het aantal heropnames. Er werden 4 (2,4%) heropnames gerapporteerd in de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd versus 8 (5,3%) (RR 0,52; 95% BI 0,16 tot 1,67) in de groep waarbij de intra-abdominale holte alleen werd uitgezogen (figuur 3), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

Figuur 3 Heropname spoelen en zuigen versus spoelen



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

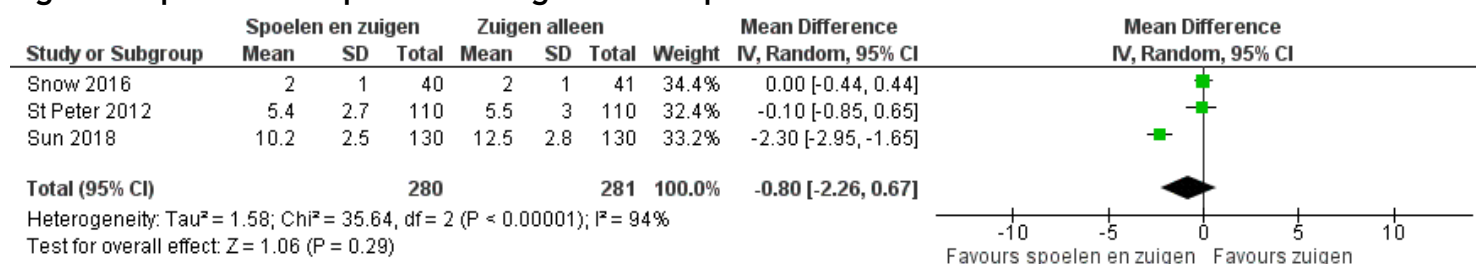
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor heropname is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (zeer gering aantal events en breed betrouwbaarheidsinterval).

3. Opnameduur (dagen)

Alle studies ($n=3$) rapporteerden opnameduur in dagen bij 561 patiënten. De gemiddelde opnameduur in de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd was 0,80 dag korter vergeleken met de groep waarbij alleen gezogen werd (MD -0,80; 95% BI -3,10 tot 1,07), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt (figuur 4).

Figuur 4 Opnameduur spoelen en zuigen versus spoelen



Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); τ^2 : statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval

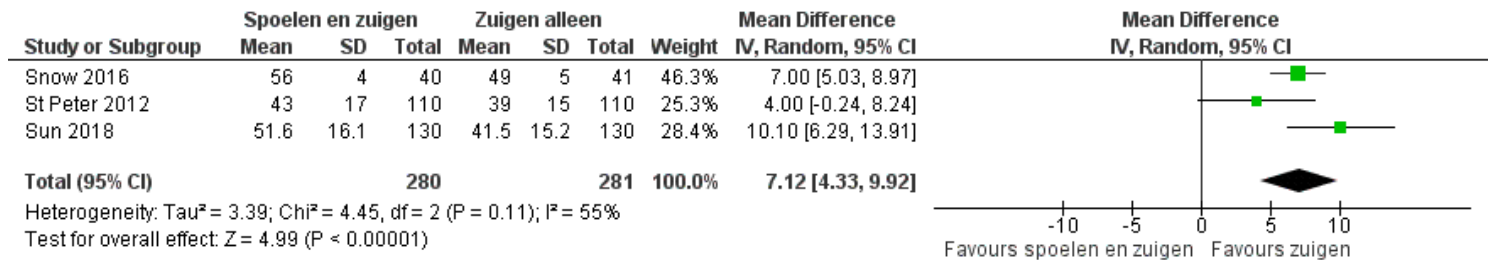
Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor opnameduur is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege inconsistentie (methodologische en klinische heterogeniteit) en imprecisie (gering aantal patiënten en breed betrouwbaarheidsinterval).

4. Operatieduur (minuten)

Alle studies (n=3) rapporteerden de operatieduur (minuten) bij 561 patiënten. De gemiddelde operatieduur in de groep waarbij zowel gespoeld als gezogen werd was gemiddeld 7,12 minuten langer dan in de groep waarbij alleen gezogen werd (MD 7,12; 95% BI 4,33 tot 9,92) (figuur 5).

Figuur 5 Operatieduur spoelen en zuigen versus spoelen



Z: p-waarde van gepoolde effect; **df:** degrees of freedom (vrijheidsgraden); **2:** statistische heterogeniteit; **CI:** betrouwbaarheidsinterval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor operatieduur is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege imprecisie (gering aantal patiënten).

5. Pijn en werkhervatting

Er zijn geen studies gevonden die het effect van spoelen en zuigen versus alleen zuigen van de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor de uitkomstmaten pijn en werkhervatting rapporteerden.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de afwezigheid van vergelijkende studies die de uitkomsten pijn en werkhervatting rapporteerden is de bewijskracht van de literatuur voor deze uitkomstmaten niet beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag:

Wat zijn de (on)gunstige effecten van spoelen en zuigen na een appendectomie van een complexe appendicitis, in vergelijking met alleen zuigen *of* niet spoelen en niet zuigen?

P (Patiënten): patiënten met een complexe acute appendicitis die een appendectomie ondergaan;

I (Interventie): spoelen en zuigen tijdens een appendectomie;

C (Comparison): alleen zuigen *of* niet spoelen en niet zuigen;

O (Outcomes): 30 dagen morbiditeit (wondinfectie, intra abdominale abcessen en re-interventie), heropname, opnameduur, operatieduur, pijn en werkhervatting.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte 30 dagen morbiditeit en heropname een voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en operatieduur, opnameduur en pijn en werkhervatting voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: $RR < 0,75$ of $> 1,25$ (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH). Voor opnameduur en operatieduur werd een verschil van 10% als klinisch relevant verschil gezien.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 9 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's), gecontroleerde klinische studie (CCT's) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1946 gericht behandeling van acute appendicitis, waarbij spoelen en zuigen werd vergeleken met zuigen alleen of niet spoelen en niet zuigen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 158 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials, waarbij spoelen en zuigen na een appendectomie werd vergeleken met zuigen alleen of niet spoelen en niet zuigen

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 37 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 36 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 1 studie definitief geselecteerd.

Eén systematisch review is opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Hajibandeh S, Hajibandeh S, Kelly A, Shah J, Khan RMA, Panda N, Mansour M, Malik S, Dalmia S. Irrigation Versus Suction Alone in Laparoscopic Appendectomy: Is Dilution the Solution to Pollution? A Systematic Review and Meta-Analysis. Surg

Innov. 2018 Apr;25(2):174-182. doi: 10.1177/1553350617753244. Epub 2018 Jan 20. PubMed PMID: 29353527.

Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie bij acute appendicitis

Uitgangsvraag

Kan een gezond ogende appendix bij laparoscopie in situ worden gelaten of moet deze worden verwijderd?

Aanbeveling

Het verdient aanbeveling om een macroscopisch normale appendix tijdens diagnostische laparoscopie bij patiënten die verdacht worden van appendicitis acuta in situ te laten.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusie: 2.

Het is goed mogelijk om laparoscopisch een ontstoken van een niet ontstoken appendix te onderscheiden.

Het in situ laten van een op het oog niet ontstoken appendix leidt **niet** tot gemiste appendicitiden of ongeplande reoperaties.

Samenvatting literatuur

Meerdere cohortstudies laten zien dat het goed mogelijk is om laparoscopisch een ontstoken van een niet ontstoken appendix te onderscheiden en dat het in situ laten van een op het oog niet ontstoken appendix niet leidt tot gemiste appendicitis acuta of ongeplande reoperaties^{3, 4, 5, 6}.

In een prospectieve studie bij 109 patiënten bij wie tijdens een diagnostische laparoscopie die verricht werd omdat ze verdacht werden van appendicitis acuta de normaal ogende appendix in situ werd gelaten, werd na een mediane follow-up van 4,4 jaar slechts één patiënt opnieuw geopereerd in verband met appendicitis acuta⁴.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Engstrom L, Fenyo G. Appendicectomy: assessment of stump invagination versus simple ligation: a prospective, randomized trial. Br J Surg 1985; 72: 971-2.

Jacobs PP, Koeyers GF, Bruyninckx CM. [Simple ligation superior to inversion of the appendiceal stump; a prospective randomized study] Ned Tijdschr Geneesk 1992; 136: 1020-3.

Kraemer M, Ohmann C, Leppert R, Yang Q. Macroscopic assessment of the appendix at diagnostic laparoscopy is reliable. Surg Endosc 2000; 14: 625-33.

van den Broek WT, Bijnen AB, van Eerten PV, de Ruiter P, Gouma DJ. Selective use of diagnostic laparoscopy in patients with suspected appendicitis. Surg Endosc 2000; 14: 938-41.

Bouillot JL et al. Laparoscopic procedure for suspected appendicitis. A prospective study in 283 consecutive patients. Surg

Endosc 1995; 9: 957-60.

Barrat C, Catheline JM, Rizk N, Champault GG. Does laparoscopy reduce the incidence of unnecessary appendicectomies?

Surg Laparosc Endosc 1999; 9: 27-31

Antibiotica bij acute appendicitis

Deze module is onderverdeeld in twee submodules:

- Antibiotica profylaxe
- Postoperatieve antibiotica duur

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Antibiotica profylaxe bij acute appendicitis

Uitgangsvraag

Leidt profylactische toediening van antibiotica bij patiënten die appendectomie ondergaan, tot een vermindering van het risico op infectieuze complicaties?

Aanbeveling

Het profylactisch gebruik van antibiotica bij patiënten met niet-geperforeerde appendicitis vermindert de kans op postoperatieve infectieuze complicaties. Eén enkele preoperatieve dosis is voldoende.

Onderbouwing

Achtergrond

Van profylactische antibiotica toediening kan alleen sprake zijn bij niet-geperforeerde appendicitis, omdat bij geperforeerde appendicitis antibiotica als behandeling worden toegepast.

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusies: 1.

Bij **volwassenen** is antibiotica profylaxe effectief ter voorkoming van postoperatieve infecties.

Topicale antibiotica reduceren de kans op wondinfecties niet significant.

Bij **kinderen** is er een vermindering van het aantal postoperatieve infecties bij profylactisch gebruik van antibiotica.

Keuze van het antibioticum is afhankelijk van lokaal beleid, maar moet gericht zijn op aërobe en anaërobe bacteriën.

Samenvatting literatuur

Uit een SR¹ van 44 studies blijkt dat **bij volwassenen** antibiotica profylaxe effectief is ter voorkoming van postoperatieve infecties. Topicale antibiotica reduceren de kans op wondinfecties wel (OR 0,77), maar niet significant (4 trials, 679 patiënten)¹.

Het effect van systemische antibiotica versus placebo **bij kinderen** vermindert de kans op wondinfectie en intra-abdominaal abces wel, maar niet significant¹. In een groot aantal trials in deze meta-analyse, waren zowel volwassenen als kinderen opgenomen (7 trials betroffen uitsluitend kinderen, 776 patiënten, 0-15 jaar). In een RCT² waarin wordt vergeleken: 1 dosis versus 3 doses gentamicine + metronidazol: bleken eveneens geen significante verschillen t.a.v. wondinfecties (2.1% versus 1.8%). In een cohort studie met resultaten van 1 chirurg over vele jaren, werd het laagste percentage wondinfecties (2,5%) gezien met een combinatie van i.v. en lokaal (poeder) ceftioxiem³.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo of postoperative infection after appendicectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3): CD001439.
- Tsang TM, Tam PK, Saing H. Antibiotic prophylaxis in acute non-perforated appendicitis in children: single dose of metronidazole and gentamicin. J R Coll Surg Ed 1992; 37: 1102.
- Ein SH, Sandler A. Wound infection prophylaxis in pediatric acute appendicitis: a 26-year prospective study. J Pediatr Surg 2006; 41: 538-41.
- Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB, DiPiro JT, Schein M, Kudsk KA, Yowler C; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infections Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. Surg Infect (Larchmt). 2002 Fall;3(3):175-233.
- Snelling CMH, Poenaru D, Drover JW. Minimum postoperative antibiotic duration in advanced appendicitis in children: a review. Pediatr Surg Int 2004; 20: 838-45.
- McNamara MJ, Pasquale MD, Evans SR. Acute appendicitis and the use of intraperitoneal cultures. Surg Gynecol Obstet. 1993 Oct;177(4):393-7.
- Bilik R, Burnweit C, Shandling B. Is abdominal cavity culture of any value in appendicitis? Am J Surg 1998; 175: 267-70.
- Soffer D, Zait S, Klausner J et al. Peritoneal cultures and antibiotic treatment in patients with perforated appendicitis. Eur J Surg 2001; 167: 214-6.
- Kokoska ER, Silen ML, Tracy TF Jr et al. The impact of intraoperative culture on the treatment and outcome in children with perforated appendicitis. J Pediatr Surg 1999; 34: 749-53.

Postoperatieve antibiotica duur bij acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale duur van antibiotica na een appendectomie voor een complexe appendicitis?

Aanbeveling

Behandel een patiënt met complexe appendicitis postoperatief met antibiotica, initieel intraveneus, gedurende een periode van 3 dagen.

Verricht bij een persisterende infectie aan het einde van de voorgeschreven antibioticaduur verder onderzoek naar de oorzaak.

Overwegingen

Voor- en nadelen van de interventie en de kwaliteit van het bewijs

Een kortere antibioticaduur laat niet een toename in infectieuze complicaties zien zoals een wondinfectie of intra-abdominaal abces. Voor de individuele patiënt zal dit mogelijk betekenen dat hij of zij korter in het ziekenhuis kan liggen. Een korter antibioticaduur zal uiteindelijk leiden tot minder kosten. Echter dit zal uitgezocht moeten worden in een gerandomiseerde studie waarbij een korte duur versus een langere duur wordt onderzocht en ook een kosten effectiviteitsanalyse uitgevoerd wordt meegenomen in de eindpunten.

Bewijskracht

De bewijskracht voor de gevonden effecten is zeer laag, er zijn weinig events en er is 1 gerandomiseerde studie verricht om deze vraag te beantwoorden.

Slechts 1 studie heeft laten zien dat de opnameduur korter is als er gekozen wordt voor een kortere antibioticaduur, het mediane verschil was 1 dag. Echter was dit gebaseerd op observationeel onderzoek waarbij er voor opnameduur niet gecorrigeerd werd voor confounding, waardoor de bewijskracht zeer laag is en we onzeker zijn over het daadwerkelijke effect. Gezien het frequent voorkomen van een complexe appendicitis zal 1 dag kortere opnameduur leiden tot een behoorlijke afname van de gemiddelde ligduur voor dit ziektebeeld in Nederland. In een gerandomiseerde studie zal moeten aantonen of dit verschil in ligduur daadwerkelijk optreedt.

Waarden en voorkeuren van patiënten (en eventueel hun verzorgers)

Voor de individuele patiënt zal een kortere antibioticaduur mogelijk leiden tot kortere opnameduur en minder gebruik van antibiotica met de daarbij behorende risico's op (allergische) reacties of andere bijwerkingen. Daarnaast zal er mogelijk minder resistentie optreden voor bepaalde antibiotica. In geen van de studies geïnccludeerd in de literatuuranalyse is echter resistentie meegenomen als uitkomstmaat, waardoor hier geen uitspraak over kan worden gedaan. Bijwerkingen van de gebruikte antibiotica zijn veelal maagdarmklachten zoals misselijkheid, braken, diarree en buikpijn. Bij minder antibiotica gebruik treden waarschijnlijk minder bijwerkingen op.

Kosten (middelenbeslag)

Indien een kortere antibioticaduur haalbaar is zonder toename van infectieuze complicaties en heropnames kan dit een verlaging van kosten teweeg brengen, voor zowel de maatschappij als voor ziekenhuizen. Zo zal een kortere antibioticaduur leiden tot minder antibioticagebruik. Daarnaast hoeft een patiënt minder lang aan een infusies te liggen, wat mogelijk resulteert in een kortere opnameduur en een verlaging van ziekenhuiskosten. De patiënt kan mogelijk eerder zijn dagelijkse activiteiten hervatten zoals werk of school. In de studies geïnccludeerd voor de literatuuranalyse worden kosten niet meegenomen als uitkomstmaat, waardoor we geen uitspraken doen over de kosten. Een gerandomiseerde studie die een kortere antibioticaduur vergelijkt met een standaard of langere duur zal een kosteneffectiviteitsanalyse moeten uitvoeren om deze vraag te kunnen beantwoorden.

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

De werkgroep voorziet geen bezwaren vanuit overige relevante stakeholders om de interventie aan te bevelen

Haalbaarheid en implementatie

Uit een Nederlandse studie (Van den Boom, 2018) onder 80 chirurgen of chirurgen in opleiding bleek dat lokale ziekenhuisprotocollen over postoperatief antibioticagebruik van elkaar verschillen. Van de 80 respondenten gaf 3% aan dat het ziekenhuisprotocol beschrijft om minder dan 3 dagen antibiotica te geven, 58% om 3 dagen antibiotica te geven en 40% om 5 dagen antibiotica te geven. Ook de persoonlijke voorkeur van de behandelaar werd uitgevraagd. 31% van de respondenten hadden voorkeur aan een antibioticaduur korter dan 3 dagen en 49% hadden een voorkeur voor 3 dagen postoperatief antibioticagebruik. De haalbaarheid en implementatie van een antibioticaduur van 3 dagen lijkt niet belemmerd te worden door de voorkeur van de behandelaar.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

Er is enkel 1 RCT die patiënten expliciet heeft geselecteerd om deel te nemen aan de studie, dit leidt tot bias. Uit deze en twee observationele studies, waarin ook een selectie van de patiëntenpopulatie heeft plaatsgevonden, blijkt dat het krijgen van een korte antibioticaduur niet leidt tot meer infectieuze postoperatieve complicaties.

Onderbouwing

Achtergrond

Postoperatieve antibiotica worden aanbevolen na een appendectomie voor een complexe appendicitis om postoperatieve complicaties te voorkomen. De duur van deze behandeling is echter niet eenduidig en verschilt tussen chirurgen, ziekenhuizen en verschillende landen (verschillen in internationale richtlijnen).

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van antibioticaduur op morbiditeit (gedefinieerd als infectieuze complicaties zoals wondinfectie of intra-abdominaal abces) na een appendectomie voor een complexe appendicitis <i>Bronnen: (Basoli, 2008; Van Rossem 2014; Van Rossem, 2016)</i>
-----------------------------------	---

Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van antibioticaduur op ligduur na een appendectomie voor een complexe appendicitis. <i>Bronnen: (Van Rossem, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van antibioticaduur op heropname na een appendectomie voor een complexe appendicitis. <i>Bronnen: (Van Rossem, 2016)</i>
Zeer laag GRADE	De mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten van behandeling met antibiotica gedurende 3 dagen of minder versus meer dan 3 dagen na een appendectomie voor een complexe appendicitis zijn onbekend. Geen van de studies rapporteerden mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten. <i>Bronnen: -</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Eén RCT (Basoli, 2008) vergeleek postoperatief antibiotica (ertapenem) gebruik bij volwassen patiënten. Patiënten met abdominale infecties, waarvoor een operatie nodig was werden geïnccludeerd. Er werden 111 patiënten geïnccludeerd, van wie er 45 complexe appendicitis hadden en een complete follow-up na 2 weken. Een complexe appendicitis was gedefinieerd als een perforatie of appendiculair abces en de infectie moest gelokaliseerd zijn rondom de appendix. Patiënten met een gegeneraliseerde peritonitis werden geëxcludeerd. Na 3 dagen werden enkel de patiënten gerandomiseerd die aan bepaalde criteria voldeden (geen koorts, normale leukocyten waarde en aanwezige peristaltiek). 22 patiënten kregen postoperatieve behandeling met antibiotica gedurende 3 dagen (ertapenem 1 gram per dag) plus placebo en 23 patiënten kregen postoperatieve behandeling met antibiotica voor minstens 5 dagen. Daarnaast werden twee observationele cohort studies geïnccludeerd (Van Rossem, 2014; Van Rossem, 2016).

In de studie Van Rossem (2014) werden uitkomsten van volwassen patiënten met complexe appendicitis in twee ziekenhuizen met elkaar vergeleken. Op de ene locatie kregen 126 patiënten 3 dagen postoperatieve behandeling met antibiotica (intraveneus, cefuroxim (750 mg 3 keer per dag) en metronidazol (500 mg 3 keer per dag)). Op de andere locatie kregen 141 patiënten 5 dagen postoperatieve behandeling met antibiotica (intraveneus, cefuroxim (750 mg 3 keer per dag) en metronidazol (500 mg 3 keer per dag)).

In een andere cohort studie (Van Rossem, 2016) werden uitkomsten van zowel kinderen als volwassenen met complexe appendicitis vergeleken. In 62 ziekenhuizen in Nederland kregen 75 patiënten 3 dagen behandeling met antibiotica en 191 patiënten 5 dagen behandeling met antibiotica conform het lokale

ziekenhuisprotocol (meestal met een combinatie van cefalosporine en metronidazol). De chirurg bepaalde na de operatie hoe lang de patiënt antibiotica kreeg toegediend. De patiënten die expliciet 3 of 5 dagen antibiotica hadden gekregen zijn retrospectief geselecteerd uit een cohort van 415 patiënten.

Resultaten

1. Morbiditeit

Alle studies (n=3) rapporteerden morbiditeit. Basoli (2008) rapporteerde 2 wondinfecties in beide groepen patiënten (9,1% bij 3 dagen antibiotica versus 8,7% bij 5 dagen antibiotica; RR 1,05 (95% BI 0,16 tot 6,79). Geen van de patiënten in deze studie kreeg een intra-abdominaal abces.

Van Rossem (2014) rapporteerde een gecorrigeerde odds ratio (OR) van complicaties bij 267 patiënten. Totaal kregen 9 (3,4%) patiënten een wondinfectie en 21 (7,9%) een intra-abdominaal abces. De gecorrigeerde OR voor infectieuze complicaties (3 versus 5 dagen) was 1,56 (95% BI 0,53 tot 4,6). Voor intra-abdominale abcessen (3 versus 5 dagen) was de gecorrigeerde OR 1,13 (0,33 tot 3,85).

Ook in de studie Van Rossem (2016) werd de gecorrigeerde odds ratio (OR) van complicaties gerapporteerd bij 266 patiënten. 95 (22,9%) patiënten had een postoperatieve complicatie, waarvan 9 (2,2%) een wondinfectie en 50 (12%) patiënten een intra-abdominaal abces. De gecorrigeerde OR voor infectieuze complicaties (gedefinieerd als wondinfectie, intra-abdominaal abces of beide) (3 versus 5 dagen) was 0,98 (95% BI 0,37 tot 2,59). Voor intra-abdominale abcessen (3 versus 5 dagen) was de gecorrigeerde OR 1,09 (0,38 tot 3,12).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is deels gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat verlaagd naar zeer laag gezien mogelijke confounding door indicatie (risk-of-bias) en het geringe aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

2. Ligduur

Eén studie (Van Rossem, 2016) rapporteerde de ligduur bij 266 patiënten. De mediane ligduur was 4 dagen in de groep patiënten die 3 dagen antibiotica kreeg toegediend versus 5 dagen in de groep patiënten die 5 dagen antibiotica kregen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat is verlaagd naar zeer laag gezien mogelijke confounding door indicatie (risk-of-bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

3. Heropname

Eén studie (Van Rossem, 2016) rapporteerde de ligduur bij 266 patiënten. Het percentage heropnames was 8% (6 van de 75) in de groep patiënten die 3 dagen antibiotica kreeg toegediend versus 11,5% (22 van de 191) in de groep patiënten die 5 dagen antibiotica kregen (ruwe OR 0,67; 0,26 tot 1,72).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat is verlaagd naar zeer laag gezien mogelijke confounding door indicatie (risk-of-bias) en het geringe aantal patiënten (imprecisie).

4. Mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten

Er zijn geen studies gevonden die het effect van 3 dagen antibiotica of korter versus meer dan 3 dagen antibiotica na een appendectomie vanwege complexe appendicitis rapporteerden voor de uitkomstmaten: mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten.

Bewijskracht van de literatuur

Vanwege de afwezigheid van vergelijkende studies naar postoperatieve antibioticaduur is de bewijskracht voor de uitkomsten mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten niet beoordeeld.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat zijn de (on)gunstige effecten van ≤ 3 dagen postoperatieve antibioticaduur na een appendectomie voor een complexe appendicitis, in vergelijking met antibioticaduur van >3 dagen?

P (Patiënten): patiënten met een complexe appendicitis waarvoor appendectomie en postoperatieve antibiotische behandeling geïndiceerd is;

I (Interventie): 3 dagen antibiotica of minder;

C (Comparison): meer dan 3 dagen antibiotica;

O (Outcomes): (30 dagen) morbiditeit ((infectieuze) complicaties), mortaliteit, heropname, kosten, ligduur en antibiotica resistentie.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte de 30 dagen morbiditeit (uitgedrukt in postoperatieve infectieuze complicaties zoals intra-abdominaal abces en wondinfectie) en heropname voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en mortaliteit, kosten, ligduur en antibiotica resistentie voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: $RR < 0,75$ of $> 1,25$ (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 4 april 2018 met relevante zoektermen gezocht naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), gecontroleerde klinische studie (CCTs) en vergelijkend observationeel onderzoek gepubliceerd vanaf 1946 gericht op de behandeling van acute appendicitis, waarbij antibioticaduur van 3 dagen of korter na een appendectomie vanwege complexe appendicitis werd vergeleken met antibioticaduur van langer dan 3 dagen. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 706 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: gerandomiseerde gecontroleerde trials of vergelijkende studies die 3 dagen of minder antibiotica na een appendectomie vanwege complexe appendicitis vergeleken met antibioticaduur van langer dan 3 dagen en ten minste één van de volgende uitkomstmaten hanteren: (30 dagen) morbiditeit ((infectieuze) complicaties), mortaliteit, heropname, kosten, ligduur en antibiotica resistentie.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 26 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 23 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, Giulini SM, Malizia A, Taffurelli M, Petrovic J, Ecari M; Italian Study Group. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs ≥ 5 days in community-acquired intraabdominal infection. *J Gastrointest Surg*. 2008 Mar;12(3):592-600. Epub 2007 Sep 11. PubMed PMID: 17846853.

Van den Boom AL, de Wijkerslooth EML, Mauff KAL, Dawson I, van Rossem CC, Toorenvliet BR, Wijnhoven BPL. Interobserver variability in the classification of appendicitis during laparoscopy. *Br J Surg*. 2018 Jul;105(8):1014-1019. doi: 10.1002/bjs.10837. Epub 2018 Apr 16. PubMed PMID: 29663311; PubMed Central PMCID: PMC6033013.

Van Rossem CC, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA; Snapshot Appendicitis Collaborative Study Group. Antibiotic Duration After Laparoscopic Appendectomy for Acute Complicated Appendicitis. *JAMA Surg*. 2016 Apr;151(4):323-9. doi: 10.1001/jamasurg.2015.4236. PubMed PMID: 26580850.

Van Rossem CC, Schreinemacher MH, Treskes K, van Hogezaand RM, van Geloven AA. Duration of antibiotic treatment after appendectomy for acute complicated appendicitis. *Br J Surg*. 2014 May;101(6):715-9. doi: 10.1002/bjs.9481. Epub 2014 Mar 26. PubMed PMID: 24668341.

Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen

Uitgangsvraag

Wat is de voorkeursbehandeling van een volwassene met een appendiculair infiltraat?

Aanbeveling

Het is aan te bevelen om volwassenen met een appendiculair infiltraat conservatief te behandelen. Indien abcesvorming optreedt in het infiltraat, kan dit percutaan worden gedraineerd.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusie: 3.

Conservatieve behandeling, zo nodig met percutane drainage van een abcesholte, gaat gepaard met minder complicaties dan een primaire appendectomie.

Samenvatting literatuur

Operatieve behandeling van appendicitis met een 'infiltraat' wordt afgeraden bij volwassenen, vanwege de hoge kans op per- en postoperatieve complicaties. Conservatieve behandeling, eventueel met percutane drainage (op geleide van echo of CT) leidt tot minder complicaties^{4,5,6}. Volgens een enquête geeft de meerderheid van de respondenten (algemeen chirurgen in midden-Engeland) de voorkeur aan conservatief beleid, hoewel bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd sneller tot laparoscopie en appendectomie wordt besloten⁷.

Er zijn geen gerandomiseerde studies van primaire conservatieve versus operatieve behandeling. Een selectie-bias is daarom zeker mogelijk, waarbij de primair geopereerde patiënten zieker waren dan de conservatief behandelde patiënten. Conservatieve behandeling kan worden nagestreefd, maar bij verslechtering van de toestand van de patiënt wordt het beleid uiteraard aangepast⁸. Het succespercentage van initieel conservatieve behandeling, inclusief percutane drainage, was 94% maar bij 8% trad een recidief appendicitis op⁹. De kans op complicaties was significant lager na initieel conservatieve behandeling dan na primaire appendectomie. Ook na percutane drainage dient een maligniteit te worden uitgesloten.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment. Trans Assoc Am Physiol. 1886;1:107-144.

Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granstrom L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. World J Surg 2006; 30: 1033-

7.

Kaneko K, Tsuda M. Ultrasound-based decision making in the treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1316-20.

Andersson RE. Non-surgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2007 Nov; 246(5):741-8.

Brown CV, Abrishami M, Muller M, Velmahos GC. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? *Am Surg*, 2003, 69: 829-32.

Hurme T, Nylamo E. Conservative versus operative treatment of appendicular abscess. *Ann Chir et Gynaecol* 1995; 84: 33-6.

Ahmed I, Deakin D, Parsons SL. Appendix mass: do we know how to treat it? *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 191-5.

Lewin J, Fenyö G, Engström L. Treatment of appendiceal abscess. *Acta Chir Scand*. 1988 Feb;154(2):123-5.

Oliak D, Yamini D, Udani VM, Lewis RJ, Arnell T, Vargas H, Stamos MJ. Initial nonoperative management for periappendiceal abscess. *Dis Colon Rectum*. 2001 Jul;44(7):936-41.

Zerem E, Salkic N, Imamovic G, Terzic I. Comparison of therapeutic effectiveness of percutaneous drainage with antibiotics versus antibiotics alone in the treatment of periappendiceal abscess: is appendectomy always necessary after perforation of appendix? *Surg Endosc*. 2007 Mar;21(3):461-6.

Bessemis M, Gouma DJ. Appendectomy à froid als routine-ingreep of op indicatie: de controverse blijft bestaan. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Mar 31;151(13):739-741.

Kumar S, Jain S. Treatment of appendiceal mass: prospective, randomized clinical trial. *Indian J Gastroenterol*. 2004 Sep-Oct;23(5):165-7.

Kaminski A, Liu IL, Applebaum H, Lee SL, Haigh PI. Routine interval appendectomy is not justified after initial nonoperative treatment of acute appendicitis. *Arch Surg*. 2005 Sep;140(9):897-901.

Stevens CT, de Vries JE. Appendectomy à froid op indicatie in plaats van als routine-ingreep: minder operaties en minder opnamedagen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2007 Mar 31;151(13):759-63.

Tingstedt B, Bexe-Lindskog E, Ekelund M, Andersson R. Management of appendiceal masses. *Eur J Surg*. 2002;168(11):579-82.

Willemsen PJ, Hoorntje LE, Eddes EH, Ploeg RJ. The need for interval appendectomy after resolution of an appendiceal mass questioned. *Dig Surg* 2002; 19: 216-20.

Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, Koo Y, Martin J, Reinhold R, Ciardiello K. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Arch Surg*. 2006 May;141(5):504-6; discussion 506-7.

Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg*. 2006 Mar;76(3):153-5.

Eldar S, Nash E, Sabo E, Matter I, Kunin J, Mogilner JG, Abrahamson J. Delay of surgery in acute appendicitis, *Am J Surg*. 1997 Mar;173(3):194-8.

Kieran JA, Curet MJ, Schermer CR. Institutional variations in the management of patients with acute appendicitis, *J Gastrointest Surg*. 2003 May-Jun;7(4):523-8.

Hale DA, Jaques DP, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, d'Avis JC. Appendectomy, improving care through quality improvement. *Arch Surg*. 1997 Feb;132(2):153-7.

Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? *Ann Surg*. 2006 Nov;244(5):656-60.

Von Titte SN, McCabe CJ, Ottinger LW. Delayed appendectomy for appendicitis: causes and consequences. *Am J Emerg Med*. 1996 Nov;14(7):620-2.

Appendectomy à froid bij acute appendicitis

Deze module is onderverdeeld in twee submodules:

- Appendectomy à froid bij kinderen
- Appendectomy à froid bij volwassenen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Appendectomy à froid bij volwassenen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Is er plaats voor appendectomy à froid? Is het nodig om de appendix na een initieel conservatief beleid, electief (d.w.z. als de patiënt geen klachten heeft) te verwijderen?

Aanbeveling

Na een doorgemaakt appendiculair infiltraat is het routinematig verrichten van appendectomy à froid niet geïndiceerd.

Het wordt aanbevolen om bij oudere patiënten met een appendiculair infiltraat een maligniteit van het colon uit te sluiten door 6 weken na ontslag een coloscopie te verrichten.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van Conclusies: 2.

Na een doorgemaakt appendiculair infiltraat is bij 5% van de patiënten na een follow-up van 4 jaar appendectomy vanwege recidief appendicitis nodig.

Bij follow-up na een doorgemaakt appendiculair infiltraat wordt bij 0.85% van de patiënten een colon maligniteit vastgesteld na een mediane follow-up van 5,8 maanden.

Appendectomy na een doorgemaakt infiltraat gaat gepaard met een complicatie percentage van 6-23%.

Samenvatting literatuur

Ondanks dat deze vraagstelling reeds jaren bestudeerd is, blijkt er in de recente literatuur nog steeds een controverse te bestaan¹¹. Er is slechts één gerandomiseerde studie waarin drie behandelingsopties zijn vergeleken: een intervalappendectomy, een expectatief dan wel conservatief beleid, en een appendectomy zo snel mogelijk nadat het infiltraat kleiner is geworden¹². In de groep patiënten met het expectatief beleid kreeg 10% (2/20) een recidief appendicitis gedurende een mediane follow-up periode van 34 maanden. Deze groep patiënten had de kortste totale opnameduur en de kortste uitval van dagelijkse werkzaamheden. Het zo snel mogelijk verrichten van een appendectomy, de derde strategie, ging gepaard met een langere operatieduur en meer complicaties dan de intervalappendectomy.

In een grote cohort studie van 33.000 patiënten werden 1012 (3%) patiënten conservatief behandeld wegens een infiltraat dan wel een abces¹³. Van de 864 patiënten (85%) bij wie een expectatief beleid werd gevoerd, hadden slechts 39 (5%) een recidief appendicitis na een mediane follow-up periode van 4 jaar.

In een recente Nederlandse studie werd in een prospectief cohort van 49 opeenvolgende patiënten, nadat een appendiculair infiltraat of abces was gediagnosticeerd, bij 46 patiënten alleen een appendectomy op indicatie verricht¹⁴. Appendectomy à froid werd standaard uitgevoerd in een historische controlegroep van

47 patiënten. Dit nieuwe beleid leidde tot een reductie van 63% van het aantal appendectomieën à froid. Volgens de auteurs gaat de standaard appendectomie à froid gepaard met extra morbiditeit, extra opnamedagen en hogere kosten.

Andere studies betwijfelen evenzeer de noodzaak van een appendectomie à froid^{15,16}.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Fitz RH. Perforating inflammation of the vermiform appendix, with special reference to its early diagnosis and treatment. *Trans Assoc Am Physiol.* 1886;1:107-144.
- Styrud J, Eriksson S, Nilsson I, Ahlberg G, Haapaniemi S, Neovius G, Rex L, Badume I, Granstrom L. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. A prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006; 30: 1033-7.
- Kaneko K, Tsuda M. Ultrasound-based decision making in the treatment of acute appendicitis in children. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 1316-20.
- Andersson RE. Non-surgical treatment of appendiceal abscess or phlegmon: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2007 Nov; 246(5):741-8.
- Brown CV, Abrishami M, Muller M, Velmahos GC. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? *Am Surg.* 2003, 69: 829-32.
- Hurme T, Nylamo E. Conservative versus operative treatment of appendicular abscess. *Ann Chir et Gynaecol* 1995; 84: 33-6.
- Ahmed I, Deakin D, Parsons SL. Appendix mass: do we know how to treat it? *Ann R Coll Surg Engl* 2005; 87: 191-5.
- Lewin J, Fenyö G, Engström L. Treatment of appendiceal abscess. *Acta Chir Scand.* 1988 Feb;154(2):123-5.
- Oliak D, Yamini D, Udani VM, Lewis RJ, Arnell T, Vargas H, Stamos MJ. Initial nonoperative management for periappendiceal abscess. *Dis Colon Rectum.* 2001 Jul;44(7):936-41.
- Zerem E, Salkic N, Imamovic G, Terzic I. Comparison of therapeutic effectiveness of percutaneous drainage with antibiotics versus antibiotics alone in the treatment of periappendiceal abscess: is appendectomy always necessary after perforation of appendix? *Surg Endosc.* 2007 Mar;21(3):461-6.
- Bessem M, Gouma DJ. Appendectomie à froid als routine-ingreep of op indicatie: de controverse blijft bestaan. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Mar 31;151(13):739-741.
- Kumar S, Jain S. Treatment of appendiceal mass: prospective, randomized clinical trial. *Indian J Gastroenterol.* 2004 Sep-Oct;23(5):165-7.
- Kaminski A, Liu IL, Applebaum H, Lee SL, Haigh PI. Routine interval appendectomy is not justified after initial nonoperative treatment of acute appendicitis. *Arch Surg.* 2005 Sep;140(9):897-901.
- Stevens CT, de Vries JE. Appendectomie à froid op indicatie in plaats van als routine-ingreep: minder operaties en minder opnamedagen. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2007 Mar 31;151(13):759-63.
- Tingstedt B, Bexe-Lindskog E, Ekelund M, Andersson R. Management of appendiceal masses. *Eur J Surg.* 2002;168(11):579-82.
- Willemsen PJ, Hoorntje LE, Eddes EH, Ploeg RJ. The need for interval appendectomy after resolution of an appendiceal mass questioned. *Dig Surg* 2002; 19: 216-20.
- Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, Koo Y, Martin J, Reinhold R, Ciardiello K. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):504-6; discussion 506-7.
- Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ J Surg.* 2006 Mar;76(3):153-5.
- Eldar S, Nash E, Sabo E, Matter I, Kunin J, Mogilner JG, Abrahamson J. Delay of surgery in acute appendicitis, *Am J Surg.* 1997 Mar;173(3):194-8.

- Kieran JA, Curet MJ, Schermer CR. Institutional variations in the management of patients with acute appendicitis, J Gastrointest Surg. 2003 May-Jun;7(4):523-8.
- Hale DA, Jaques DP, Molloy M, Pearl RH, Schutt DC, d'Avis JC. Appendectomy, improving care through quality improvement. Arch Surg. 1997 Feb;132(2):153-7.
- Ditillo MF, Dziura JD, Rabinovici R. Is it safe to delay appendectomy in adults with acute appendicitis? Ann Surg. 2006 Nov;244(5):656-60.
- Von Titte SN, McCabe CJ, Ottinger LW. Delayed appendectomy for appendicitis: causes and consequences. Am J Emerg Med. 1996 Nov;14(7):620-2.

Appendectomy à froid (interval appendectomy) bij kinderen

Uitgangsvraag

Als een kind met een gecompliceerd verlopende appendicitis initieel conservatief is behandeld, is het dan nodig om electief appendectomy à froid te verrichten?

Aanbeveling

Men kan bij kinderen die initieel conservatief behandeld zijn wegens een palpabele massa in de appendixregio, sterk overwegen de appendix à froid te verwijderen om recidief appendicitis te voorkomen. Vooral wanneer er aanhoudend en/of recidiverend pijnklachten zijn.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusie: 3.

De aanwezigheid van een appendicolith verhoogt de kans op een recidief appendicitis acuta.

Het complicatie percentage van electieve appendectomy à froid is laag (0 - 2,3%).

Samenvatting literatuur

Ein et al. hebben sinds 1980 het beleid gevoerd om geen routine appendectomy te doen na conservatieve behandeling van 'ruptured appendiceal mass' ('phlegmon' or 'abscess'): van 10 patienten kwam 1 terug wegens geperforeerde appendicitis en werd geopereerd, de overige 9 hebben na een follow-up van 6 maanden tot 13 jaar, geen problemen³. Een vervolgsérie uit dezelfde kliniek wees de aanwezigheid van een appendicolith aan als risicofactor voor recidief appendicitis¹. Een geselecteerde groep van 17 kinderen uit een serie van 37 kinderen met een weerstand zonder veel verschijnselen (de overige 20 werden direct geopereerd op grond van de kliniek), werd 1-7 jaar gevolgd na conservatieve behandeling. In geen van de gevallen was intervalappendectomy nodig⁴.

Voorstanders van interval appendectomy baseren hun standpunt op basis van de histologische bevindingen van appendices die electief à froid zijn verwijderd en de daarmee samenhangende kans op recidief appendicitis⁵⁻⁸.

Uit een beperkt aantal follow-up studies blijkt geen verhoogde kans op recidief appendicitis, maar uit histologisch onderzoek van electief à froid verwijderde appendices, blijkt dat de meeste niet gefibroseerd zijn en dus een risico bestaat op het ontwikkelen van een recidief appendicitis. Een tweede overweging is de lange levensverwachting van kinderen, waardoor zij een groot aantal jaren 'at risk' zijn. De aanwezigheid van een appendicolith heeft in een studie voorspellende waarde ten aanzien van de kans op recidief appendicitis (72% vs 26%, $p < .004$) en dit vormt dus een indicatie voor appendectomy à froid¹.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Ein SH, Langer JC, Daneman A. Nonoperative management of pediatric ruptured appendix with inflammatory mass or abscess: presence of an appendicolith predicts recurrent appendicitis. *J Pediatr Surg.* 2005 Oct;40(10):1612-5.
- Samuel M, Hosie G, Holmes K. Prospective evaluation of nonsurgical versus surgical management of appendiceal mass. *J Pediatr Surg.* 2002 Jun;37(6):882-6.
- Ein SH, Shandling B. Is interval appendectomy necessary after rupture of an appendiceal mass? *J Pediatr Surg.* 1996 Jun;31(6):849-50.
- Karaca I, Altintoprak Z, Karkiner A, Temir G, Mir E. The management of appendiceal mass in children: is interval appendectomy necessary? *Surg Today.* 2001;31(8):675-7.
- Mazziotti MV, Marley EF, Winthrop AL, Fitzgerald PG, Walton M, Langer JC. Histopathologic analysis of interval appendectomy specimens: support for the role of interval appendectomy. *J Pediatr Surg.* 1997 Jun;32(6):806-9.
- Gahukamble DB, Gahukamble LD. Surgical and pathological basis for interval appendectomy after resolution of appendicular mass in children. *J Pediatr Surg.* 2000 Mar;35(3):424-7.
- Gillick J, Velayudham M, Puri P. Conservative management of appendix mass in children. *Br J Surg.* 2001 Nov;88(11):1539-42.
- Owen A, Moore O, Marven S, Roberts J. Interval laparoscopic appendectomy in children. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006 Jun;16(3):308-11.
- Surana R, Quinn F, Puri P. Is it necessary to perform appendectomy in the middle of the night in children? *BMJ* 1993; 306:1168.
- Taylor M, Emil S, Nguyen N et al. Emergent versus urgent appendectomy in children: a study of outcomes. *J Pediatr Surg* 2005; 40: 1912-5.
- Muehlstedt SG, Pham TQ, Schmeling DJ. The management of pediatric appendicitis: a survey of North American Pediatric Surgeons. *J Pediatr Surg.* 2004 Jun;39(6):875-9; discussion 875-9.

Intra-abdominaal abces bij acute appendicitis

Deze module is onderverdeeld in twee submodules:

- Intra-abdominaal abces bij volwassenen
- Intra-abdominaal abces bij kinderen

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van volwassenen met een intra-abdominaal abces na appendectomie?

Aanbeveling

Niveau van aanbeveling: 3.

Het wordt aanbevolen om bij volwassen patiënten met een intra-abdominaal abces na een appendectomie, het abces echo- of CT-geleid te draineren.

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusie: 3.

De literatuur is van onvoldoende kwaliteit en kwantiteit om iets te zeggen over de optimale behandeling van intra-abdominale abcessen na appendectomie.

In toenemende mate heeft percutane drainage onder echo- of CT-geleide de voorkeur.

Niveau van conclusie: 4.

Er is waarschijnlijk in selecte gevallen, naar analogie van de behandeling bij kinderen plaats voor conservatieve behandeling zonder drainage.

Samenvatting literatuur

Intra-abdominale abcessen komen weinig frequent voor (1.6% na laparoscopische appendectomie versus 0.6% na open appendectomie) maar vereisen wel een specifiek beleid ten aanzien van de behandeling. Intra-abdominale abcessen worden net als wondinfecties minder gezien als patiënten preoperatief adequate antibiotische profylaxe hebben gekregen¹.

Enkele studies beschrijven de voors en tegens van drainage^{2, 3}. Brown et al. concluderen dat percutane drainage de voorkeur heeft. Echter deze studie gaat over primaire periappendiceale abcessen².

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Sauerland S, Lefering R, Neugebauer EA. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. Cochrane Database Syst Rev. 2004 Oct 18;(4):CD001546.

Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo of postoperative infection after appendicectomy. Cochrane Database Syst Rev. 2005 Jul 20;(3): CD001439.

Brown CV, Abrishami M, Muller M, Velhamos GC. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? Am Surg 2003 Oct;69(10):829-32.

Shuler FW, Newman CN, Angood PB, Tucker JG, Lucas GW. Nonoperative management for intraabdominal abscesses. Am Surg 1996 Mar; 62(3):218-22.

Intra-abdominaal abces bij kinderen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van een intra-abdominaal abces na appendectomie bij kinderen?

Aanbeveling

Het wordt aanbevolen om een kind met een intra-abdominaal abces na appendectomie in eerste instantie expectatief te behandelen, bij voorkeur zonder antibiotica (tenzij er sprake is van sepsis).

Onderbouwing

Conclusies / Summary of Findings

Niveau van conclusie: 3.

Bij het ontwikkelen van een intra-abdominaal abces na appendectomie bij kinderen is expectatieve behandeling, bij voorkeur zonder antibiotica, een goede behandeling.

Samenvatting literatuur

De literatuur is schaars ten aanzien van behandeling van een intra-abdominaal abces bij kinderen na appendectomie. Een retrospectieve analyse van 23 patiënten toonde dat slechts bij 2 kinderen drainage nodig was, de overige genazen met antibiotica². Andere studies beschrijven goede resultaten van percutane drainage, vooral indien er sprake is van een achtergebleven appendicolith^{3, 4, 5}. Naar aanleiding van de ervaringen en omvangrijke expertise (H.A.H.) met conservatieve behandeling is besloten om conservatieve behandeling als aanbeveling op te nemen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Neilson IR, Laberge JM, Nguyen LT, Moir C, Doody D, Sonnino RE, Youssef S, Guttman FM. Appendicitis in children: current therapeutic recommendations. J Pediatr Surg. 1990 Nov;25(11):1113-6.
- Okoye BO, Rampersad B, Marantos A, Abernethy IJ, Losty PD, Lloyd DA. Abscess after appendectomy in children: the role of conservative management. Br J Surg 1998; 85: 1111-3
- Buckley O, Geoghegan T, Ridgeway P et al. The usefulness of CT guided drainage of abscesses caused by retained appendicoliths. Eur J Radiol 2006; on line.
- McKinlay R, Neeleman S, Klein R et al. Intraabdominal abscess following open and laparoscopic appendectomy in the pediatric population. Surg Endosc 2003; 17: 730-3.
- Jamieson DH, Chait PG, Filler R. Interventional drainage of appendiceal abscesses in children. AJR Am J Roentgenol. 1997 Dec;169(6):1619-22.

Standaard histopathologisch onderzoek na verwijdering appendix

Uitgangsvraag

Is het nodig om de appendix na verwijderen standaard histopathologisch te laten onderzoeken?

Aanbeveling

Stuur elke verwijderde appendix in voor histopathologisch onderzoek.

Overwegingen

Het insturen van de appendix voor pathologie kan gedaan worden om verschillende redenen. De patholoog kan kijken of er sprake was van appendicitis of niet. Daarnaast kan de patholoog beoordelen of er sprake was van een complexe appendicitis met (micro)perforatie of gangreen.

Deze bevindingen zijn echter weinig relevant voor de klinische praktijk. De uitslag van de patholoog is meestal na een week bekend; dit is de periode waarin een patiënt reeds eventueel na behandeld is met antibiotica. Daarnaast is een groot deel van de patiënten dan al uit het ziekenhuis ontslagen.

Een meer relevante indicatie om de appendix voor pathologie in te sturen is om te kijken naar neoplasma's. In 1 tot 2% van de verwijderde appendices wordt een neoplasma gevonden (Connor, 1998; Van Rossem, 2016). Meest voorkomende benigne afwijkingen die gevonden kunnen worden zijn villieuze adenomen en cysteadenomen. Deze laatste kunnen leiden tot een pseudo-myxoma peritonei. Andere maligne afwijkingen betreffen de neuro-endocriene tumor en het zeldzamere adenocarcinoom.

Voor aanvullende behandeling van per toeval gevonden tumoren wordt aanbevolen deze te bespreken in een MDO.

Het grootste nadeel van het insturen van alle appendices voor pathologie is de kosten. Kosten hiervan verschillen per ziekenhuis, maar met 15.000 appendectomieën van ca. €65,- voor pathologie onderzoek wordt geschat dat dit bijna €1.000.000 per jaar kost. Een selectiever instuur beleid zou veel kosten kunnen besparen. De vraag is echter of de chirurg goed genoeg is in het vinden van appendices met een mogelijk onderliggende maligniteit. Tot op heden is dit nog onduidelijk.

Het is niet duidelijk wat de consequenties zijn van het missen van tumoren in de appendix. De werkgroep is derhalve van mening dat de verwijderde appendices ingestuurd moeten worden voor histopathologisch onderzoek.

Onderbouwing

Achtergrond

In Nederland worden jaarlijks ongeveer 15.000 appendectomieën verricht. In de vorige richtlijn is aanbevolen om elke verwijderde appendix in te sturen voor microscopisch onderzoek. Dit gaat gepaard met kosten. Derhalve rijst de vraag of het standaard insturen van elke appendix voor pathologie nodig is.

Samenvatting literatuur

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht omdat er verwacht werd geen studies te vinden die antwoord geven op de vraag, specifiek voor de Nederlandse situatie. Er worden dan ook geen conclusies vermeld. De aanbevelingen zijn uitsluitend gebaseerd op overwegingen die zijn opgesteld door de werkgroepleden op basis van kennis uit de praktijk en waar mogelijk onderbouwd door niet systematisch literatuuronderzoek.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

Referenties

Connor SJ, Hanna GB, Frizelle FA. Appendiceal tumors: retrospective clinicopathologic analysis of appendiceal tumors from 7,970 appendectomies. Dis Colon Rectum. 1998 Jan;41(1):75-80. PubMed PMID: 9510314.

van Rossem CC, Bolmers MD, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA; Snapshot Appendicitis Collaborative Study Group. Prospective nationwide outcome audit of surgery for suspected acute appendicitis. Br J Surg. 2016 Jan;103(1):144-51. doi: 10.1002/bjs.9964. Epub 2015 Oct 28. PubMed PMID: 26509648.

Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis zonder negatieve gevolgen

Uitgangsvraag

Hoe lang kan een appendectomie voor acute appendicitis uitgesteld worden zonder negatieve gevolgen?

Aanbeveling

Voer een appendectomie bij een vermoeden van gecompliceerde appendicitis, op basis van kliniek en beeldvorming, zo snel als de logistiek en personele bezetting dit toe laat uit met een maximum van acht uur na indicatiestelling (categorie 2).

Voer een appendectomie bij het vermoeden van een ongecompliceerde appendicitis, op basis van kliniek en beeldvorming, in ieder geval binnen 24 uur na indicatiestelling uit maar bij voorkeur eerder indien de logistiek en personele bezetting dit toe laat (categorie 3 met indien nodig, om binnen de maximale uitstel van 24 uur te blijven, opschalen naar categorie 2).

Overwegingen

Analyse van de beschikbare data wordt bemoeilijkt door de vele verschillende tijdsintervallen en definities die door de studies worden gehanteerd. Hierdoor was men genoodzaakt statistische methoden te gebruiken die met beperkingen gepaard gaan. Verder waren alle studies observationele cohortstudies waardoor selectie bias een grote rol speelde. Aangezien voor de uitkomstmaat gecompliceerde appendicitis de meeste data beschikbaar is, lijken wij hier de meest zekere conclusies aan te kunnen verbinden. De overige uitkomstmaten vormen op de achtergrond samen de bevestiging van de conclusies die wij uit de gecompliceerde appendicitis resultaten kunnen trekken. De onzekerheid die te zien is in de gepresenteerde figuren neemt bij bepaalde tijdstippen (>12 u en >24 u) toe omdat er in de gevonden studies een stuk minder intervallen na dit moment zijn beschreven en dat deze ook nog minder patiënten per interval bevatten. De spreiding wordt daardoor groter. Veel studies hanteren het interval > 24 uur als afkappunt, daarom is de verandering daar het grootst.

Het voornaamste onderscheid in de resultaten is het wel of niet corrigeren voor patiëntkarakteristieken, waardoor voor de zojuist genoemde selectiebias wordt gepoogd te corrigeren. De patiëntkarakteristieken waarvoor wordt gecorrigeerd zijn kenmerken die een perforatie op het moment van aankomst in het ziekenhuis waarschijnlijk maakt. Door hiervoor te corrigeren, wordt dus enkel het effect van het uitstellen van operatie zelf bekeken en de eventuele perforaties bij binnenkomst, die door patiëntselectie a priori vaker in het vroege stadium worden geopereerd, hebben daarmee niet of nauwelijks meer invloed op het analyseresultaat. Ongecorrigeerde data worden beïnvloed door selectie bias doordat men een zieke patiënt, dus met een grotere kans op complicaties, eerder in een vroeg stadium zal opereren. Wel vormt deze ongecorrigeerde data een meerderheid van hetgeen beschikbaar is.

In deze ongecorrigeerde data wordt in bijna alle uitkomstmaten de selectie bias bevestigd door de schijnbare paradox van slechtere uitkomsten bij patiënten die binnen 12 uur worden geopereerd. Bij de gecorrigeerde data wordt dit deels teniet gedaan met een licht verhoogd maar niet significant verhoogd risico op gecompliceerde appendicitis bij het uitstellen van een appendectomie tot 24 uur.

Uit de sensitiviteitsanalyse blijkt dat studies met enkel preoperatief ongecompliceerde appendicitis patiënten, een verlaagd risico op gecompliceerde appendicitis hebben ten opzichte van studies die zowel gecompliceerde als ongecompliceerde appendicitis patiënten hebben geëvalueerd. Dit suggereert dat het uitstellen van een appendectomie relatief veilig is bij patiënten met een vermoeden op ongecompliceerde appendicitis. Dit schept enige ruimte voor de rol van de klinische en radiologische beoordeling bij het bepalen van het operatietijdstip. Een niet zieke patiënt zonder tekenen van gecompliceerde appendicitis bij beeldvormend onderzoek, lijkt geen nadelige gevolgen te ondervinden van het, weliswaar beperkt, uitstellen van de operatie.

Bij alle uitkomstmaten blijven de ongecorrigeerde resultaten na 12 uur stabiel of nemen iets af in het risico op nadelige gevolgen. Dit lijkt in overeenstemming te zijn met de aanname dat in de eerste 12 uur de meest zieke patiënten al geopereerd zijn. De situatie dat stabiele risico's na het wegnemen van deze zieke patiënten, over zouden gaan in stijgende risico's lijkt in dit geval dus niet te bestaan.

Alles in overweging nemend is de werkgroep van mening dat door de methodologische beperkingen van de beschikbare literatuur (zich uitend in een ZEER LAGE GRADE classificatie) geen eenduidig antwoord op de uitgangsvraag kan worden geformuleerd. Bij het vermoeden van een gecompliceerde appendicitis is op basis van de literatuur geen precieze tijdsindicatie te geven maar lijkt het uitstellen van de operatie niet gewenst en daarom dient deze binnen acht uur uitgevoerd te worden. Bij een vermoeden op ongecompliceerde appendicitis op basis van kliniek en beeldvorming, is de werkgroep van mening dat op basis van de resultaten uit de literatuur in de periode tot 24 uur na indicatiestelling een vergelijkbaar risico op complicaties bestaat en er geen aanwijzingen zijn dat bij ongecompliceerde appendicitis in die periode het risico op perforatie toeneemt. In de periode tussen 24 en 48 uur uitstel van appendectomie zijn de betrouwbaarheidsintervallen wijd en neemt de statistische onzekerheid toe. Derhalve dient een ongecompliceerde appendectomie in ieder geval binnen 24 uur na indicatiestelling uitgevoerd te worden.

Momenteel is het op basis van studies naar antibiotische behandeling van ongecompliceerde appendicitis waarschijnlijk dat in de nabije toekomst patiënten met ongecompliceerde appendicitis patiënten antibiotisch kunnen worden behandeld, waarna na een initiële periode van 48 uur bij falen van de behandeling alsnog tot appendectomie kan worden overgegaan. Ondanks dat niet-operatieve behandeling van appendicitis (nog) geen onderdeel uitmaakt van een richtlijn, geeft het succespercentage van niet-operatieve behandeling van ongecompliceerde appendicitis wel aan in welke mate van spoedindicatie wij ongecompliceerde appendicitis kunnen inschalen.

Deze tijdsindicaties passen als volgt in de in Module 3 Classificatiesystemen spoedoperaties geadviseerde categorieën van spoedoperaties: bij een vermoeden van gecompliceerde appendicitis categorie 2 (binnen uren, maximaal acht uur) en bij het vermoeden van ongecompliceerde appendicitis categorie 3 (binnen dagen) waarbij op basis van de resultaten van de systematische review de 24 uur niet mag worden overschreden. Voor deze laatste categorie kan het dus nodig zijn om, indien de maximale uitstel van 24 uur niet gehaald dreigt te worden, de patiënt dan naar spoedcategorie 2 moet worden opgeschaald.

Onderbouwing

Achtergrond

Oorspronkelijk dacht men dat een acute appendicitis perforereert als maar lang genoeg wordt gewacht met behandelen. Daarom zijn velen geneigd een appendectomie zo snel mogelijk na aankomst in het ziekenhuis uit te voeren. In de praktijk is dit echter niet altijd eenvoudig te plannen door andere spoedoperaties of gebrek aan operatiecapaciteit tijdens diensturen.

Voornamelijk door studies naar het antibiotisch behandelen van ongecompliceerde appendicitis zijn er meer gegevens beschikbaar gekomen waaruit blijkt dat uitstel van het chirurgisch verwijderen van de appendix niet altijd leidt tot een hogere kans op perforatie of andere complicaties.

Momenteel wordt in Nederland het uitstellen van de appendectomie tot 8 uur geaccepteerd, al is de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor beperkt. Middels deze uitgangsvraag willen wij een beter wetenschappelijk onderbouwd advies kunnen geven over de veiligheid van het uitstellen van een appendectomie en een preciezere schatting maken van de duur van uitstel dat acceptabel is.

Conclusies / Summary of Findings

GRADE ZEER LAAG	Het uitstellen van een appendectomie tot 24 uur lijkt, vooral voor ongecompliceerde appendicitis patiënten, niet geassocieerd te zijn met een verhoogd risico op gecompliceerde appendicitis. <i>Bronnen (Andersen, 1992; Lee, 1993; Walker, 1995; Eldar, 1997; Hale, 1997; Amir, 2000; Maraju, 2004; Fahim, 2005; Taylor, 2005; Abou-Nukta, 2006; Bor-Fuh, 2007; Kearney, 2008; Gupta, 2010; Ingraham, 2010; Softa, 2010; Busch, 2011; Udgiri, 2011; Nagpal, 2012; Ramos, 2012; Teixeira, 2012; Eko, 2013; Giraudo, 2013; Sadot, 2013; Bhangu, 2014; Boomer, 2014; Drake, 2014; March, 2014; Shin, 2014; Beecher, 2015; Bonadio, 2015; Chen, 2015; Kim M, 2015; Kim S, 2015; Mandeville, 2015; Almström, 2016; Gurien, 2016; Harmon, 2016; Jeon, 2016; Kim, 2016; Sauvain, 2016)</i>
GRADE ZEER LAAG	Door methodologische beperkingen is het niet mogelijk een effect van uitstellen van een appendectomie op surgical site infection aan te tonen. <i>Bronnen (Amir, 2000; Yardeni, 2004; Taylor, 2005; Abou-Nukta, 2006; Omundsen, 2006; Softa, 2010; Busch, 2011; Udgiri, 2011; Nagpal, 2012; Teixeira, 2012; Bhangu, 2014; Boomer, 2014; Shin, 2014; Kim S, 2015; Almström, 2016; Gurien, 2016; Harmon, 2016; Kim, 2016; Sauvain, 2016)</i>

GRADE ZEER LAAG	Door methodologische beperkingen is er geen duidelijk effect van het uitstellen van een appendectomie op wondinfectie aan te tonen, al lijkt er geen associatie te zijn op basis van de beschikbare data. <i>Bronnen (Amir, 2000; Yardeni, 2004; Taylor, 2005; Abou-Nukta, 2006; Omundsen, 2006; Stahlfeld, 2007; Softa, 2010; Gupta, 2010; Busch, 2011; Udgiri, 2011; Eko, 2013; Kim M, 2015; Kim S, 2015; Almström, 2016; Gurien, 2016; Harmon, 2016; Kim, 2016; Sauvain, 2016; Jeon, 2016)</i>
GRADE ZEER LAAG	Door methodologische beperkingen is het niet mogelijk een effect van uitstellen van een appendectomie op postoperatief intra-abdominaal abces aan te tonen. <i>Bronnen (Amir, 2000; Yardeni, 2004; Taylor, 2005; Abou-Nukta, 2006; Omundsen, 2006; Softa, 2010; Busch, 2011; Udgiri, 2011; Kim S, 2015; Beecher, 2015; Almström, 2016; Gurien, 2016; Harmon, 2016; Kim, 2016; Sauvain, 2016; Jeon, 2016)</i>
GRADE ZEER LAAG	Door methodologische beperkingen is er geen duidelijk effect van het uitstellen van een appendectomie op complicaties aan te tonen, al lijkt er geen associatie te zijn tot een uitstel van 48 uur op basis van de beschikbare data. <i>Bronnen (Amir, 2000; Yardeni, 2004; Taylor, 2005; Omundsen, 2006; Ingraham, 2010; Udgiri, 2011; Nagpal, 2012; Giraudo, 2013; Bhangu, 2014; Shin, 2014; Kim S, 2015; Chen, 2015; Fair, 2015; Sammalkorpi, 2015; Jeon, 2016)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Van de 45 studies die werden opgenomen in de analyse, beschreven er 40 studies (81.437 patiënten) gecompliceerde appendicitis (geperforeerd of gangreneus) als uitkomstmaat, 19 studies (24.067 patiënten) beschreven surgical site infection (wondinfectie en postoperatief intra-abdominaal abces als één groep), 19 studies (20.709 patiënten) wondinfectie, 16 studies (20.350 patiënten) postoperatieve intra-abdominaal abces en 15 studies (114.505 patiënten) morbiditeit. Er werden geen gerandomiseerde onderzoeken gevonden. De studies waren overwegend retrospectief (n = 40), een minderheid was prospectief (n=5).

Twee derde van de studies werd gepubliceerd in of na 2010. Van de 45 studies, beschreven zeven studies alleen kinderen jonger dan 18 jaar, drie studies alleen volwassenen ouder dan 18 jaar en 35 studies zowel kinderen als volwassenen. De start van de periode in-hospital delay werd gedefinieerd als spoedeisende hulp (SEH) registratie of lichamelijk onderzoek op de SEH door 22 studies, als klinische of radiologische diagnose door zeven studies, en door 14 studies als klinische opname. De karakteristieken per studie kunt u vinden in de evidence tabel.

In de studies werden vele verschillende tijdsintervallen gehanteerd waarin de resultaten werden gerapporteerd. Hierdoor konden de studies niet in twee of enkele groepen worden verdeeld welke met

elkaar vergeleken konden worden in een meta-analyse. Het vaststellen van twee groepen met één afkappunt van het aantal uur uitstel, zou ervoor zorgen dat een grote hoeveelheid data niet in een meta-analyse meegenomen kon worden.

Daarnaast presenteerde het merendeel van de studies zijn resultaten als ongecorrigeerde data en een minderheid als gecorrigeerde odds ratio's. Gecorrigeerde data werden het meeste waardevol geacht omdat in het geval van de ongecorrigeerde data een patiënten selectie heeft plaatsgevonden. Zieke, en dus waarschijnlijk gecompliceerde appendicitis, patiënten zullen meer in een vroeg stadium geopereerd worden. Echter, omdat deze gecorrigeerde odds ratio's veelal een verschillend referentie-interval hadden, konden deze niet alle worden gepooled. Voor zover de tijdsintervallen dit toelieten zijn enkele studies wel gepooled, de andere gecorrigeerde odds ratio's werden enkel beschreven. Op deze manier werd er zoveel als mogelijk gebruik gemaakt van deze meest betrouwbare informatie.

Om zo min mogelijk ongecorrigeerde data ongebruikt te laten, is hiervoor een generalized linear mixed model gemaakt. Hiervoor werden eerst de geobserveerde aantallen omgezet in odds. Daarna werden deze odds toegekend aan ieder uur in dat interval. De weegfactor voor elk uur werd bepaald door het aantal patiënten dat in dat uur aanwezig was. De odds werden in het model geanalyseerd of er een correlatie was tussen de tijdsduur en de uitkomstmaat. Per uitkomstmaat werden de instellingen aangepast om het best passende model te gebruiken voor de analyses. Vervolgens werden er op basis van het model odds ratio's berekend met een zelf bepaald referentie interval.

Een groot deel van de studies beschreef het laatste tijdsinterval als een uitstel van meer dan een x aantal uur zonder een eind van dat interval te benoemen. Hierdoor kan niet precies vastgesteld worden op welke uren de desbetreffende odds geldt. Tevens kan de weegfactor per tijdsinterval niet precies worden vastgesteld omdat het niet bekend was over hoeveel uren de patiënten waren verdeeld. Door deze onzekerheden werden deze intervallen in de analyses niet meegenomen.

Ook werd er middels een sensitiviteitsanalyse bekeken of een aantal studiekarakteristieken van invloed waren op de uitkomst gecompliceerde appendicitis om daarmee te bepalen of het uiteindelijke advies werkelijk voor alle patiëntengroepen geldt of dat er bepaalde beperkingen zijn. Voor de overige uitkomstmaten was dit, door de beperkte hoeveelheid beschikbare data, niet mogelijk op een betrouwbare manier. De factoren die werden beoordeeld waren: het wel of niet excluseren van negatieve appendectomieën uit de analyse; het stadium van de appendicitis ten tijde van de diagnose (bijvoorbeeld alleen de volgens beeldvorming ongecompliceerde appendicitis werden geanalyseerd); de definitie van gecompliceerde appendicitis (perforatie of perforatie/gangreen); de definitie van start van de uitstel (spoed eisende hulp, diagnose of opname); de manier van vaststellen van het stadium appendicitis (bij operatie, pathologie of combinatie van beide). Middels backward elimination werden de meest bepalende studiekarakteristieken geïdentificeerd.

Resultaten

Uitkomstmaat gecompliceerde appendicitis

Deze uitkomstmaat werd beschreven in 40 studies met in totaal 81.437 patiënten. Hiervan analyseerden zeven studies alleen kinderen, de overige 33 studies analyseerden kinderen en volwassenen als één groep. Gecompliceerde appendicitis werd door 29 studies gedefinieerd als geperforeerde appendicitis, en door 11

studies als geperforeerde en/of gangreneuze appendicitis. Het type appendicitis werd meestal door pathologie vastgesteld (24 studies), gevolgd door een combinatie van operatie en pathologie (14 studies) en door één studie enkel op basis van de peroperatieve bevindingen.

Bij 27 studies werden de resultaten gerapporteerd als absolute patiënt aantallen, bij 13 studies werden gecorrigeerde odds ratio's gerapporteerd en bij één studie werden alleen ongecorrigeerde odds ratio's vermeld. Bij alle 13 studies met, middels logistische regressie, gecorrigeerde odds ratio's werden ook ongecorrigeerde data gerapporteerd; in absolute aantallen dan wel in ongecorrigeerde odds ratio's.

Allereerst valt het bij het inspecteren van de ruwe data op dat slechts enkele studies een significant verhoogd risico op gecompliceerde appendicitis vinden als men langer wacht met opereren (figuur 1). Dit geldt zowel voor de gecorrigeerde als ongecorrigeerde data. Opvallend hieraan is ook dat de intervallen die wel een significant hoger risico opleveren, bijna altijd oneindige intervallen zijn. Dit zijn intervallen waar door de studies geen eindpunt voor wordt beschreven en daardoor onduidelijk is voor welke uren dat verhoogde risico geldt.

Het voor zover mogelijk samenvoegen van de gecorrigeerde odds ratio's, levert een licht verhoogde maar niet significant hogere odds ratio op voor het interval zeven tot 12 uur ten opzichte van nul tot zes uur (1,07; 95% BI 0,98 tot 1,17) (figuur 2). Hetzelfde geldt voor het interval 13 tot 24 uur ten opzichte van nul tot zes uur (1,09; 95% BI 0,95 tot 1,24) (figuur 3). Verder zien wij dat bij de meeste studies het corrigeren van de data voor patiëntkenmerken slechts een minimale toename teweegbrengt in odds ratio's (figuur 4).

In het geval van de ongecorrigeerde data is een lichte toename van de odds op gecompliceerde appendicitis te zien in het interval tussen zeven en 12 uur, waarna dit licht afneemt tot 24 uur (figuur 5). Dit resulteert in een odds ratio van 1,03 voor het interval van zeven tot 12 uur ten opzichte van nul tot zes uur en van 0,96 voor het interval van 13 tot 24 uur ten opzichte van nul tot zes uur (tabel 1). In het interval van 25 tot 48 uur neemt de odds af maar nemen de betrouwbaarheidsintervallen en dus de onzekerheid fors toe (figuur 6).

In de sensitiviteitsanalyse zien wij dat het stadium van appendicitis bij inclusie één van de meest beïnvloedende factoren is. Dit blijkt uit de verminderde correlatie tussen uitstel en gecompliceerde appendicitis indien alleen studies worden geanalyseerd die patiënten met een preoperatieve diagnose van gecompliceerde appendicitis hebben geëxcludeerd. De leeftijd van de patiënten lijkt niet van invloed te zijn op deze correlatie (tabel 2). Wegens de gefingeerde situatie dat de odds per interval voor elk uur apart geldt, is de significantie van weinig waarde. Wel levert de significantie informatie op welke de meest bepalende factoren identificeert.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat gecompliceerde appendicitis is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (onzekerheid of uitkomstmaat al in bij inclusie aanwezig was) en de heterogeniteit van de resultaten (inconsistentie). Vanwege het observationele studiedesign van de studies is de uitgangswaarde van de GRADE-bewijskracht Laag, de uiteindelijke bewijskracht komt neer op Zeer Laag.

Figuur 1 Schematische weergave van ruwe data en odds ratio's voor gecompliceerde appendicitis in desbetreffende tijdsintervallen

Inhospital delay ADJUSTED ODDS RATIO for complicated appendicitis

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48	
Bor-Fuh 2007	601	1,02 (1,01-1,04)																	
Busch 2011	1675	1,54 (1,16-2,04)																	
Teixeira 2012	4108	1,00 per uur (0,99-1,01)																	
Sadot 2013	1397	1	1,28 (0,80-2,04)			0,94 (0,55-1,60)			2,87 (1,51-5,46)										
Bhangu 2014	2510	1			0,98 (0,78-1,23)			0,88 (0,69-1,13)										0,82 (0,56-1,21)	
Drake 2014	9048	1,0 per uur (0,99-1,01)																	
Bonadio 2015	248	1,10 (1,04-1,16)																	
Chen 2015	236	1			1,11 (0,45-2,75)														
Mandeville 2015	222	1	1 (0,35-1,		0,98 (0,48-1,96)														
Almström 2016	2756	1			1,09 (0,87-1,36)			0,79 (0,56-1,11)			1,04 (0,60-1,80)								
Gurien 2016	484	1,00 per uur (0,96-1,04)																	
Jeon 2016	4148	1	0,96 (0,79-1,16)			0,93 (0,67-1,27)			0,92 (0,61-1,39)										
Sauvain	2559	1			1,01 (0,80-1,30)														

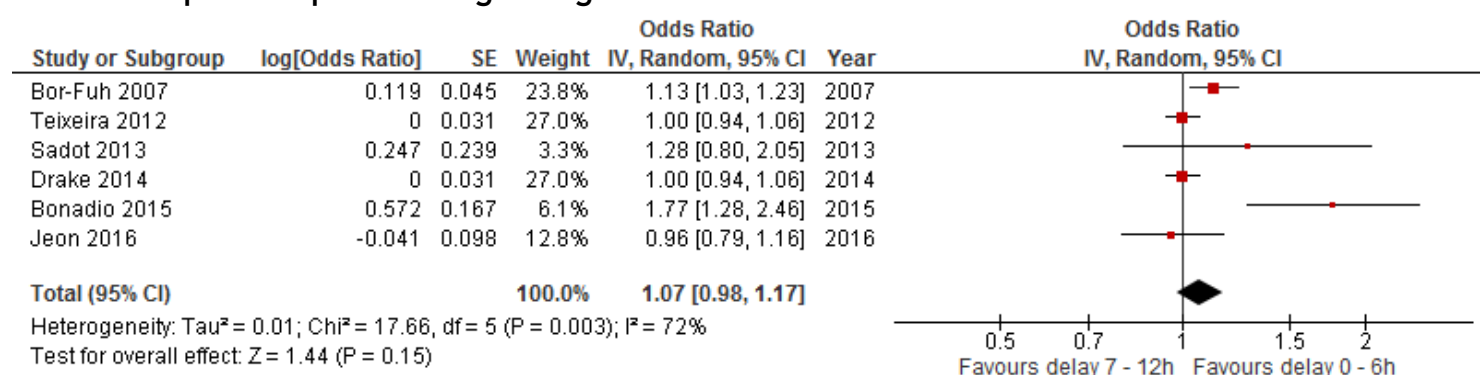
Inhospital delay UNADJUSTED ODDS RATIO for complicated appendicitis

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48	
Ramos 2012	170	1	1,1 (0,5-2,1)																
Sadot 2013	1397	1	1,19 (0,78-1,82)		0,97 (0,61-1,57)		2,64 (1,5-4,65)												

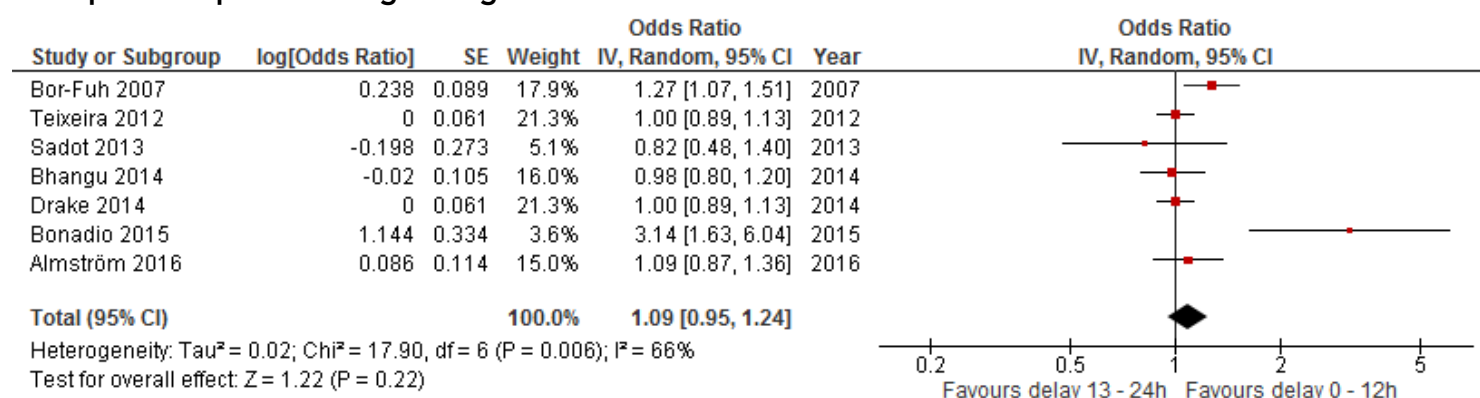
Inhospital delay CRUDE DATA for complicated appendicitis

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48			
Andersen 1992	227	36/203 (17,7%)					8/24 (33,3%)														
Lee 1993	427	8/32 (20,92)		20/74 (27,08)		18/61 (29,51)		7/53 (13,21)		8/35 (22,86)		6/24 (25,00)		7/14 (50,00)							
Walker 1995	181	16/88 (18,2%)		13/58 (22,4%)		4/17 (23,5%)					6/18 (33,3%)										
Eldar 1997	364	18/71 (25,4%)		23/66 (34,8%)		46/138 (33,3%)					19/50 (38,0%)					6/19 (31,6%)				7/20 (35,0%)	
Hale 1997	4197	697/2905 (24,0%)		288/1258 (22,9%)								47/134 (35,1%)									
Amir 2000	254	8/80 (10,0%)		18/174 (10,3%)																	
Maroju 2004	114	15/39 (38,5%)		9/16 (56,2%)		7/24 (29,2%)					2/3 (66,7%)										
Fahim 2005	96	1/6 (16,7%)		4/28 (14,3%)		6/22 (27,3%)		4/27 (14,8%)		0/13 (0,0%)											
Taylor 2005	348	76/155 (49,0%)				73/193 (37,8%)															
Abou-Nukta 2006	309	75/233 (32,2%)				28/76 (36,8%)															
Bor-Fuh 2007	601	265/547 (48,4%)										25/33 (75,8%)					19/21 (90,5%)				
Kearney 2008	115	2/7 (28,6%)		3/25 (12,0%)		2/16 (12,5%)			2/16 (12,5%)		3/20 (15,0%)		2/13 (15,4%)		2/7 (28,6%)		4/11 (36,4%)				
Gupta 2010	107	14/68 (20,6%)				4/39 (10,3%)															
Ingraham 2010	32782	4120/24647 (16,7%)				730/4934 (14,8%)				598/3201 (18,7%)											
Softa 2010	245	11/200 (5,5%)				5/45 (11,1%)															
Busch 2011	1675	179/801 (22,3%)		92/358 (25,7%)		36/196 (18,4%)		37/142 (26,1%)		20/67 (29,9%)		38/111 (34,2%)									
Udgiri 2011	201	11/76 (14,5%)				15/125 (12,0%)															
Nagpal 2012	340	31/269 (11,5%)		12/73 (16,4%)																	
Teixeira 2012	3898	300/1384 (21,6%)		265/1100 (24,1%)		250/1033 (24,2%)					52/259 (20,1%)					17/72 (23,6%)			18/50 (36,0%)		
Eko 2013	396	19/124 (15,3%)		21/165 (12,7%)		5/69 (7,2%)					6/38 (15,8%)										
Giraud 2013	746	76/518 (14,7%)				11/140 (7,8%)					17/65 (26,1%)										
Bhangu 2014	2510	272/794 (34,3%)				272/878 (31,0%)					166/516 (32,2%)					52/171 (30,4%)					
Boomer 2014	1388	165/453 (36,4%)		100/328 (30,5%)		81/243 (33,3%)		62/179 (34,6%)		61/185 (33,0%)											
March 2014	1039	107/958 (11,2%)										8/81 (9,9%)									
Shin 2014	333	40/177 (22,6%)		28/156 (18,0%)																	
Beecher 2015	603	66/306 (21,6%)		41/297 (13,8%)																	
Bonadio 2015	248	0/30 (0,0%)			37/176 (21,0%)					17/42 (40,5%)											
Chen 2015	236	16/121 (13,2%)			10/88 (11,4%)					4/27 (14,8%)											
Kim M 2015	392	44/276 (15,9%)		22/116 (19,0%)																	
Kim S 2015	1805	172/1342 (12,8%)				56/463 (12,1%)															
Mandeville 2015	222	32/101 (31,4%)		11/45 (24,4%)		20/76 (26,3%)															
Almström 2016	2756	305/1103 (27,7%)					268/1167 (23,0%)					66/371 (17,8%)					22/115 (19,1%)				
Gurien 2016	484	54/262 (20,6%)		18/50 (36,0%)		24/97 (24,7%)		13/75 (17,3%)													
Harmon 2016	411	5/52 (9,6%)		28/169 (16,6%)		26/96 (27,1%)		21/92 (22,8%)													
Jeon 2016	4148	628/2555 (24,6%)		232/1072 (21,6%)		72/371 (19,4%)			38/150 (25,3%)												
Kim 2016	4065	267/2084 (12,8%)		233/1553 (15,0%)		53/388 (13,7%)			7/40 (17,5%)												
Sauvain 2016	2559	241/1263 (19,1%)		245/1296 (18,9%)																	

Figuur 2 Forest plot van vergelijking odds ratio's van zeven tot 12 uur ten opzichte van nul tot zes uur uitstel van operatie op basis van gecorrigeerde data



Figuur 3 Forest plot van vergelijking odds ratio's van 13 tot 24 uur ten opzichte van nul tot 12 uur uitstel van operatie op basis van gecorrigeerde data



Figuur 4 Vergelijking tussen ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio per studie

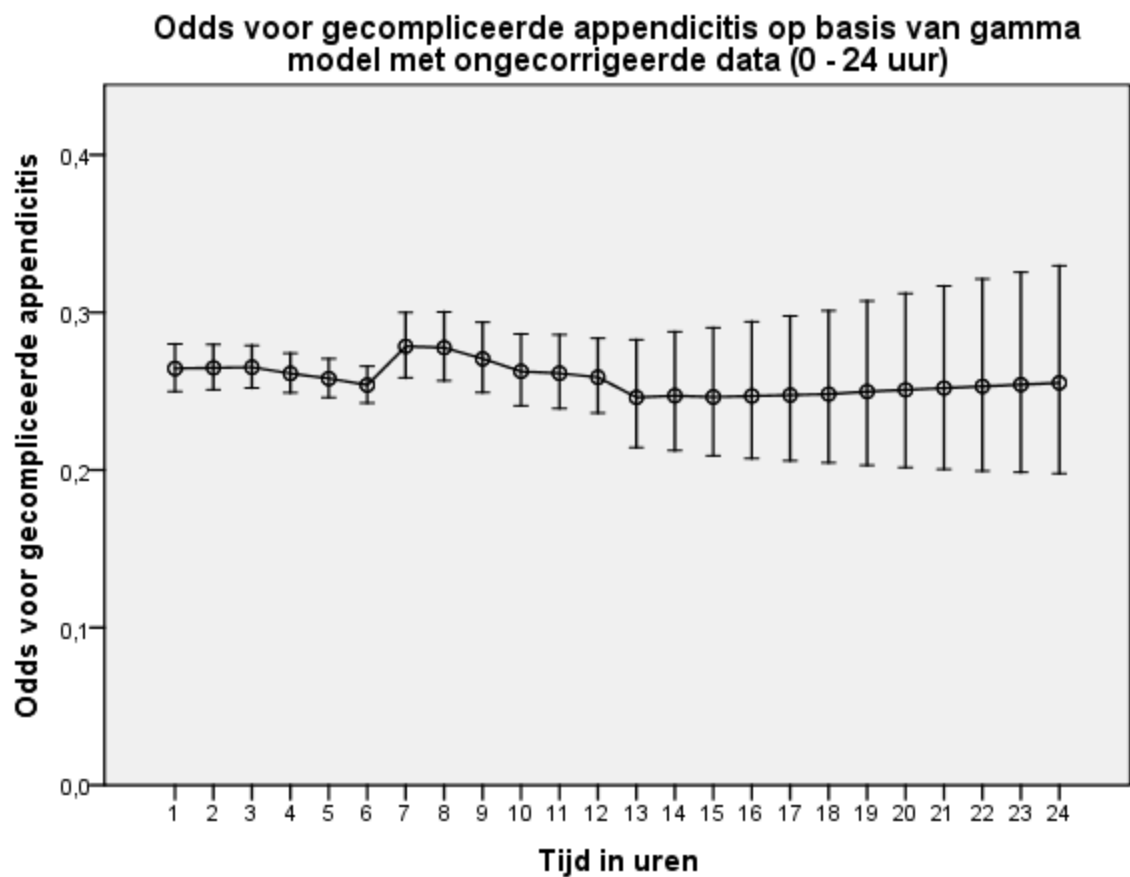
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Busch 2011	gecorrigeerd 1675		1											1,54				
	ongecorrigeerd		1											1,44				
Sadot 2013	gecorrigeerd 1397	1		1,28			0,94							2,87				
	ongecorrigeerd	1		1,19			0,97							2,64				
Bhangu 2014	gecorrigeerd 2510		1				0,98							0,88				0,82
	ongecorrigeerd		1				0,87							0,92				0,86
Drake 2014	gecorrigeerd 9048									1,00 per uur								
	ongecorrigeerd									1,00 per uur								
Bonadio 2015	gecorrigeerd 248									1,10 per uur								
	ongecorrigeerd									1,09 per uur								
Mandeville 2015	gecorrigeerd 222	1	0,8								0,98							
	ongecorrigeerd	1	0,7								0,77							
Almström 2016	gecorrigeerd 2756		1				1,09				0,79					1,04		
	ongecorrigeerd		1				0,78				0,57					0,62		
Jeon 2016	gecorrigeerd 4148	1		0,96		0,93							0,92					
	ongecorrigeerd	1		0,85		0,74							1,04					
Sauvain	gecorrigeerd 2559	1								1,01								
	ongecorrigeerd	1								0,99								

1 Referentie interval

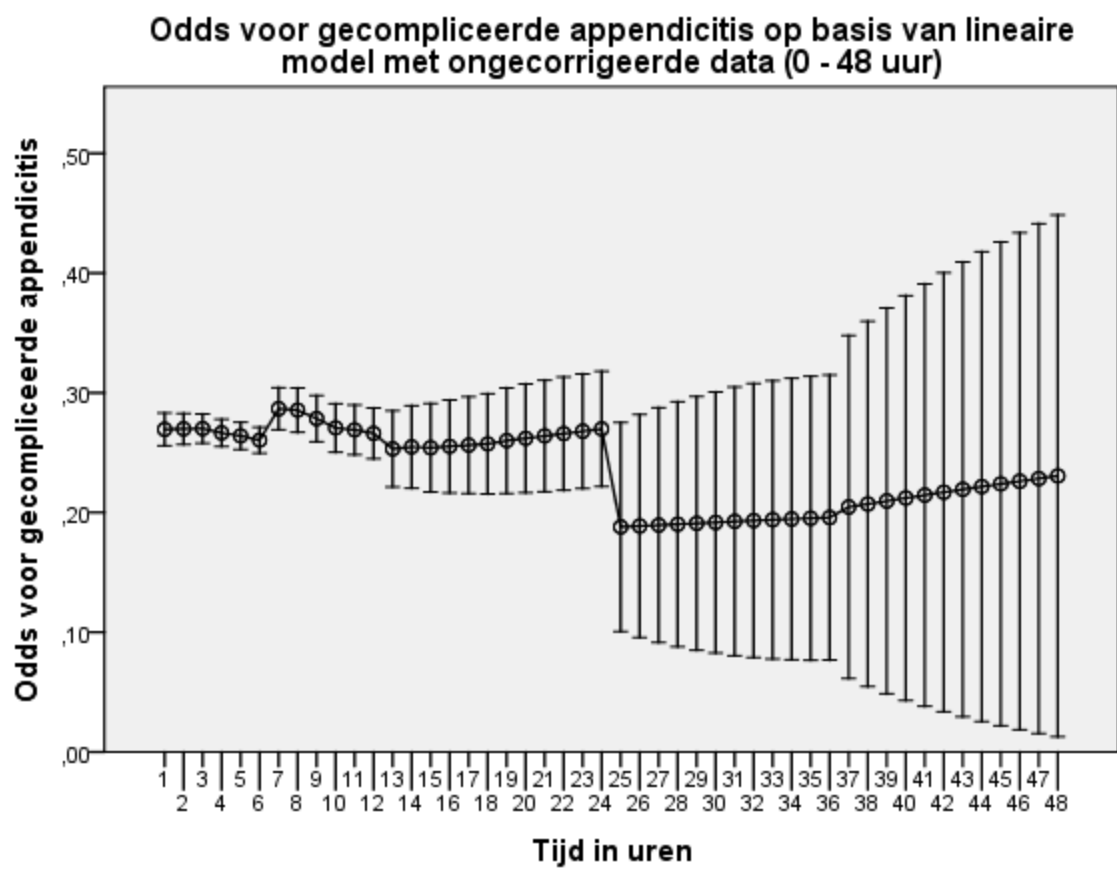
Tabel 1 Odds ratio's voor gecompliceerde appendicitis op basis van model met ongecorrigeerde data

Referentie interval	Interval Odds ratio	
0 tot 6	7 tot 12	1,03
	13 tot 24	0,96
0 tot 12	13 tot 24	0,94

Figuur 5 Grafische weergave van odds voor gecompliceerde appendicitis op basis van model met ongecorrigeerde data (nul tot 24 uur)



Figuur 6 Grafische weergave van odds voor gecompliceerde appendicitis op basis van model met ongecorrigeerde data (nul tot 48 uur)



Tabel 2 invloed van studiekenmerken op de uitkomstmaat gecompliceerde appendicitis

Studiekenmerken		Aantal studies	Multivariabel		Univariabel	
			Ratio	P-waarde	Ratio	P-waarde
Leeftijd	Alle	33	<i>Ref.</i>			
	<18 jaar	7	1,23	0,183		
Negatieve appendectomieën	Geëxcludeerd	36	<i>Ref.</i>			
	Geïnccludeerd	4	0,93	0,689		
Diagnose middels†	Pathologie	24	<i>Ref.</i>		<i>Ref.</i>	
	Operatie	1	1,18	0,515	1,70	0,001
	Combinatie	14	0,82	0,004	0,83	0,001
Stadium bij inclusie	Alle	34	<i>Ref.</i>		<i>Ref.</i>	
	Ongecompliceerd	6	0,36	0,000	0,64	0,000
Definitie gecompliceerd	Perforatie	29	<i>Ref.</i>		<i>Ref.</i>	
	Perforatie/gangreen	11	1,28	0,018	1,47	0,000
Startpunt uitstel	SEH	20	<i>Ref.</i>			
	Diagnose	6	1,16	0,212		
	Opname	14	0,93	0,282		

† 1 missende waarde

Uitkomstmaat surgical site infection

Deze uitkomstmaat is beschreven in 19 studies met in totaal 24.067 patiënten. Hiervan analyseerden vier studies alleen kinderen, twee studies alleen volwassenen en de overige 15 studies analyseerden kinderen en volwassenen als één groep.

Bij 18 studies werden de resultaten gerapporteerd als absolute patiënt aantallen, bij twee studies werden gecorrigeerde odds ratio's gerapporteerd. Bij beide studies met gecorrigeerde odds ratio's werden ook ongecorrigeerde data gerapporteerd (figuur 8).

Bij inspectie van de data valt wederom op dat slechts twee studies een significant hoger risico op surgical site infection rapporteren en dat dit wederom oneindige intervallen zijn. Overigens zijn dit wel precies de studies met gecorrigeerde data waarbij in de studie van Bhangu (2014) het risico toeneemt na 48 uur en het tijdstip waarop het risico toeneemt bij Teixeira (2012) onduidelijk is doordat er slechts een interval langer dan zes uur is (figuur 7).

In het geval van de ongecorrigeerde data treden er meer surgical site infections op bij patiënten die binnen 12 uur worden geopereerd met een odds ratio van 0,52 voor het interval 13 tot 24 uur ten opzichte van nul tot 12 uur. Wel is er wederom sprake van een lichte toename van de odds in het interval zeven tot 12 uur met een odds ratio van 1,17 ten opzichte van het interval nul tot zes uur (tabel 3 en figuur 9).

Figuur 7 Schematische weergave van ruwe data en odds ratio's voor surgical site infection in desbetreffende tijdsintervallen

Inhospital delay ADJUSTED ODDS RATIO for surgical site infection																		
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Teixeira 2012	3897	1		1,54 (1,01-2,34)														
Bhangu 2014	2510	1		1,28 (0,75-2,20)						1,15 (0,63-2,10)						2,24 (1,04-4,82)		
Inhospital delay UNADJUSTED ODDS RATIO for surgical site infection																		
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Bhangu 2014	2510	1		1,04 (0,62-1,72)						1,06 (0,59-1,89)						1,79 (0,87-3,65)		
Inhospital delay CRUDE DATA for surgical site infection																		
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Amir 2000	270	6/84 (7,1%)		7/186 (3,8%)														
Yardeni 2004	126	1/38 (2,6%)		2/40 (5,0%)		3/48 (6,3%)												
Taylor 2005	348	4/155 (2,6%)		8/193 (4,1%)														
Abou-Nukta 2006	309	8/233 (3,4%)		2/76 (2,6%)														
Omundsen 2006	345	9/301 (3,0%)						2/44 (4,5%)										
Softa 2010	245	6/200 (3,0%)				2/45 (4,4%)												
Busch 2011	1675	46/1355 (3,4%)				22/320 (6,9%)												
Udgiri 2011	201	1/76 (1,3%)				12/125 (9,6%)												
Nagpal 2012	340	11/269 (4,1%)		5/73 (6,8%)														
Teixeira 2012	3897	30/1384 (2,2%)		39/1100 (3,5%)		38/1032 (3,7%)				8/259 (3,1%)			3/72 (4,2%)			2/50 (4,0%)		
Boomer 2014	1388	23/453 (5,1%)		17/328 (5,2%)		12/243 (5,0%)		9/185 (4,9%)										
Shin 2014	333	3/177 (1,7%)		6/156 (3,9%)														
Kim 2015	1805	77/1342 (5,7%)				25/463 (5,4%)												
Almström 2016	2756	88/1103 (8,0%)				59/1167 (5,1%)				21/371 (5,7%)				4/115 (3,5%)				
Gurien 2016	484	8/262 (3,1%)		2/50 (2,0%)		1/75 (1,3%)												
Harmon 2016	411	0/52 (0,0%)		23/359 (6,4%)														
Kim 2016	4065	122/2084 (5,9%)		111/1553 (7,1%)		32/388 (8,2%)		1/40 (2,5%)										
Sauvain 2016	2559	28/1263 (2,2%)		30/1296 (2,3%)														

1

Reference interval

Not significant

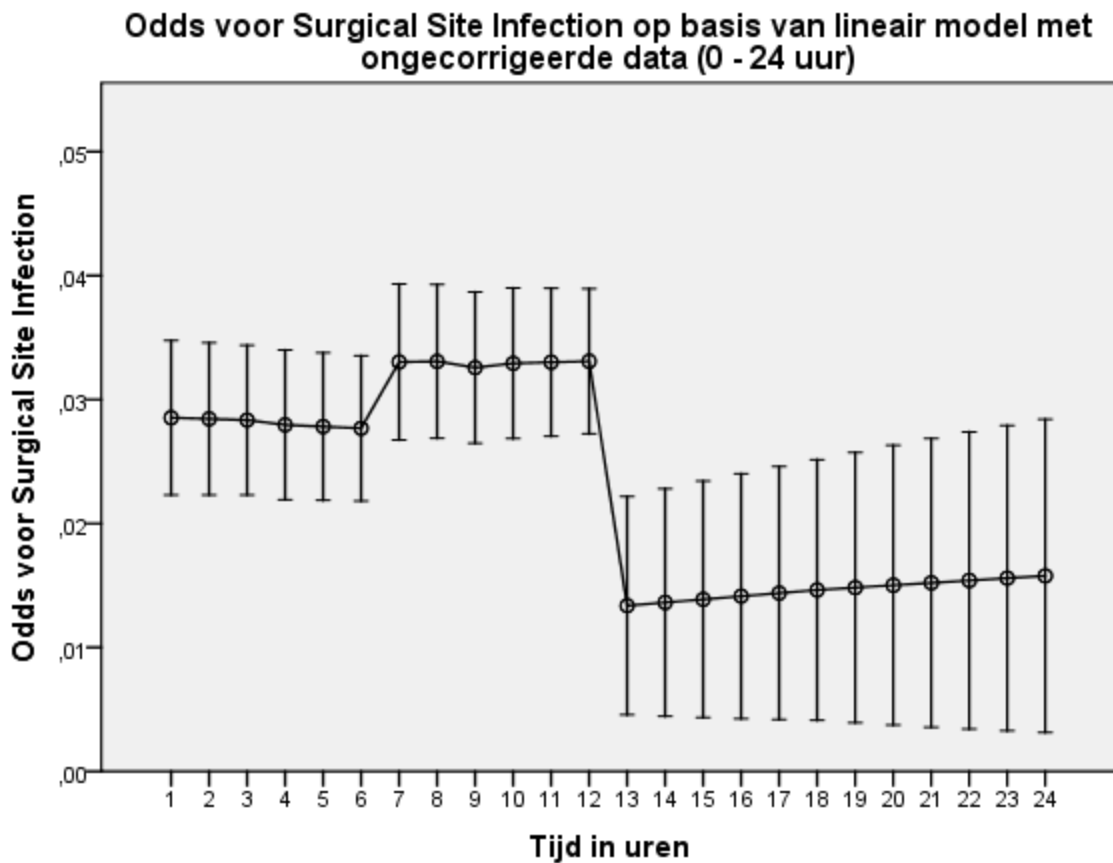
Significantly higher

No information on significance provided by study

Tabel 3 odds ratio's voor surgical site infection op basis van model met ongecorrigeerde data

Referentie interval	Interval Odds ratio	
0 – 6	7 – 12	1,17
	13 - 24	0,52
0 – 12	13 – 24	0,49

Figuur 8 Grafische weergave van odds voor surgical site infection op basis van model met ongecorrigeerde data (nul tot 24 uur)



Figuur 9 vergelijking tussen ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio per studie

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Teixeira 2012	gecorrigeerd 3897	1																
	ongecorrigeerd	1																
Bhangu 2014	gecorrigeerd 2510		1				1,28							1,15				2,24
	ongecorrigeerd		1				1,04							1,06				1,79

1 Referentie interval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat surgical site infection is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (zeer summiere informatie over de follow-up en vaststellen van de uitkomstmaat) en de heterogeniteit van de resultaten (inconsistentie). Vanwege het observationele studiedesign van de studies is de uitgangswaarde van de GRADE-bewijskracht Laag, de uiteindelijke bewijskracht komt neer op Zeer Laag.

Uitkomstmaat wondinfectie

Deze uitkomstmaat werd beschreven in 19 studies met in totaal 20.709 patiënten. Hiervan analyseerden drie studies alleen kinderen, twee studies alleen volwassenen en de overige 14 studies analyseerden kinderen en volwassenen als één groep.

Bij 18 studies werden de resultaten gerapporteerd als absolute patiënt aantallen, bij drie studies werden gecorrigeerde odds ratio's gerapporteerd. Bij alle studies met gecorrigeerde odds ratio's werden ook ongecorrigeerde data gerapporteerd (figuur 12).

Van de studies die gecorrigeerde odds ratio's rapporteren, vindt geen enkele studie een significant hoger risico op wondinfectie bij het uitstellen van een appendectomie (figuur 10 en figuur 12).

Bij de ongecorrigeerde data worden nagenoeg stabiele odds gevonden met een iets verhoogde ratio van 1,09 voor het interval zeven tot 12 uur en 1,07 voor het interval 13 tot 24 uur, beide ten opzichte van het interval nul tot zes uur (tabel 4 en figuur 11).

Figuur 10 Schematische weergave van ruwe data en odds ratio's voor wondinfectie in desbetreffende tijdsintervallen

Inhospital delay ADJUSTED ODDS RATIO for wound infection																
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	> 48
Almström 2016	2756		1			0,69 (0,35-1,36)					1,08 (0,49-2,38)					1,08 (0,32-3,72)
Jeon 2016	4148	1		0,97 (0,63-1,49)		0,70 (0,31-1,55)							0,74 (0,28-1,94)			
Sauvain 2016	2559	1								1,20 (0,50-2,90)						

Inhospital delay UNADJUSTED ODDS RATIO for wound infection																
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	> 48
Jeon 2016	4148	1		1,07 (0,72-1,58)		0,66 (0,32-1,37)							1,24 (0,53-2,89)			

Inhospital delay CRUDE DATA for wound infection																
STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	> 48
Amir 2000	270	5/84 (6,0%)									5/186 (2,7%)					
Yardeni 2004	126	0/38 (0,0%)		0/40 (0,0%)								0/48 (0,0%)				
Taylor 2005	348	1/155 (0,6%)									5/193 (2,6%)					
Abou-Nukta 2006	309		2/233 (0,9%)				1/76 (1,3%)									
Omudsen 2006	345				8/301 (2,7%)									1/44 (2,3%)		
Stahlfeld 2007	71	4/53 (7,5%)									0/18 (0,0%)					
Gupta 2010	112	6/72 (8,3%)							2/40 (5,0%)							
Softa 2010	245	5/200 (2,5%)										2/45 (4,4%)				
Busch 2011	1675		29/1355 (2,1%)									12/320 (3,7%)				
Udgeri 2011	201	0/76 (0,0%)										2/125 (1,6%)				
Eko 2013	396	1/124 (0,8%)		0/165 (0,0%)		3/69 (4,3%)							0/38 (0,0%)			
Kim 2015	392	25/276 (9,1%)				15/116 (12,9%)										
Kim 2015	1805		54/1342 (4,0%)				18/463 (3,9%)									
Almström 2016	2756		23/1103 (2,1%)				19/1167 (1,6%)				9/371 (2,4%)				3/115 (2,6%)	
Gurien 2016	484	3/262 (1,1%)		0/50 (0,0%)	1/97 (1,0%)							1/75 (1,3%)				
Harmon 2016	411	0/52 (0,0%)									14/359 (4,0%)					
Kim 2016	4065		109/2084 (5,2%)				28/388 (7,2%)						0/40 (0,0%)			
Sauvain 2016	2559		8/1263 (0,6%)								15/1296 (1,2%)					

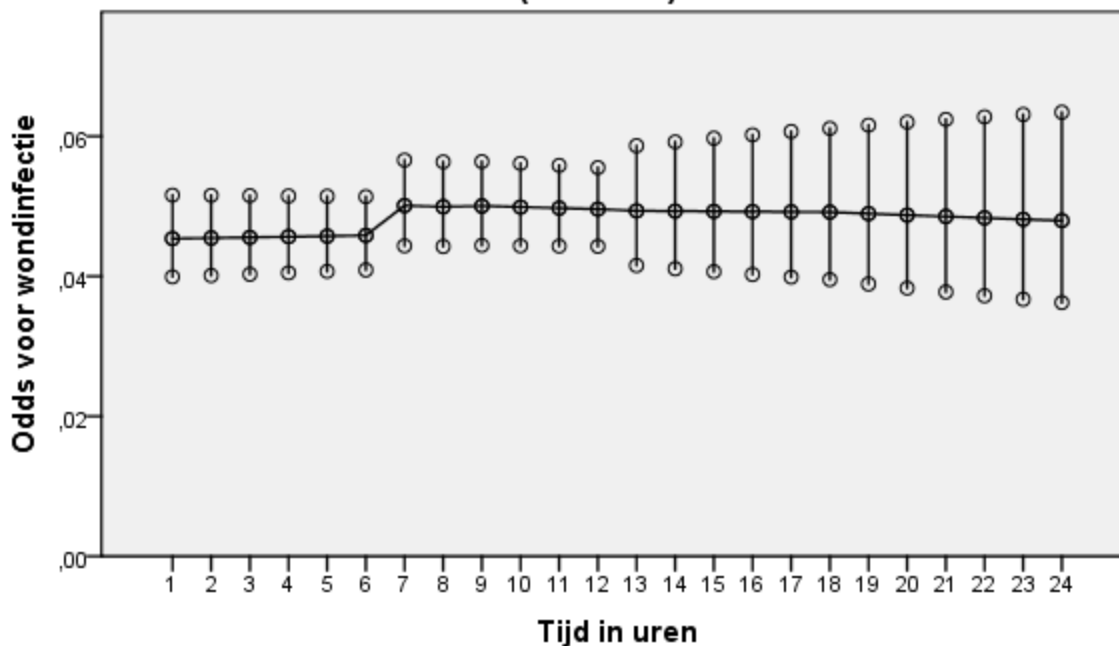
1	Reference interval
	Not significant
	Significantly higher
	No information on significance provided by study

Tabel 4 Odds ratio's voor surgical site infection op basis van model met ongecorrigeerde data

Referentie interval	Interval Odds ratio	
0 – 6	7 – 12	1,09
	13 - 24	1,07
0 – 12	13 – 24	1,03

Figuur 11 Grafische weergave van odds voor wondinfectie op basis van model met ongecorrigeerde data

Odds voor wondinfectie op basis van gamma model met ongecorrigeerde data (0 - 24 uur)



Figuur 12 Vergelijking tussen ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio per studie

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48
Almström 2016	gecorrigeerd 2756			1				0,69				1,08					1,08	
	ongecorrigeerd			1				0,78				1,17					1,26	
Jeon 2016	gecorrigeerd 4148		1		0,97		0,70										0,74	
	ongecorrigeerd		1		1,07		0,66										1,24	
Sauvain 2016	gecorrigeerd 2559		1									1,20						
	ongecorrigeerd		1									1,84						

1 Referentie interval

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat wondinfectie is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (zeer summiere informatie over de follow-up en vaststellen van de uitkomstmaat) en de heterogeniteit van de resultaten (inconsistentie). Vanwege het observationele studiedesign van de studies is de uitgangswaarde van de GRADE-bewijskracht Laag, de uiteindelijke bewijskracht komt neer op Zeer Laag.

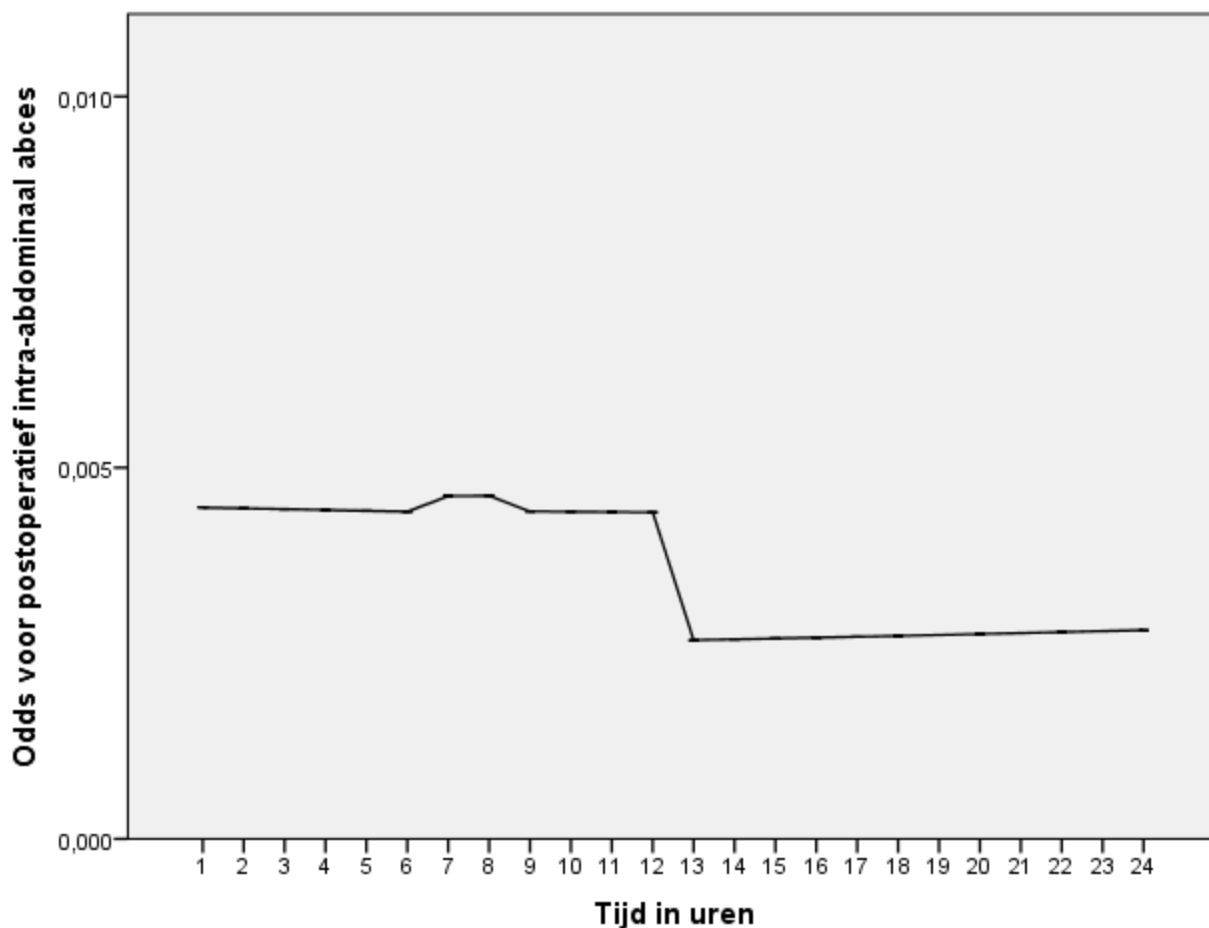
Uitkomstmaat postoperatief intra-abdominaal abces

Deze uitkomstmaat is beschreven in 16 studies met in totaal 20.350 patiënten. Hiervan analyseerden drie studies alleen kinderen, twee studies alleen volwassenen en de overige 11 studies analyseerden kinderen en volwassenen als één groep.

Bij 15 studies werden de resultaten gerapporteerd als absolute patiënt aantallen, bij drie studies werden gecorrigeerde odds ratio's gerapporteerd. De gecorrigeerde odds ratio's wijzen alle op een lager maar niet significant lager risico op postoperatieve intra-abdominale abcessen bij uitstellen van de appendectomie (figuur 13 en figuur 16).

Bij de inspectie van de ongecorrigeerde data zien wij wederom slechts bij de oneindige intervallen enkele intervallen met een significant verhoogd risico op een postoperatief intra-abdominaal abces. Er is te weinig data beschikbaar om een betrouwbaar model te maken waardoor het fors verlaagde risico na 12 uur weinig informatief is (tabel 5 en figuur 15)

Figuur 13 Schematische weergave van ruwe data en odds ratio's voor postoperatief intra-abdominaal abces in desbetreffende tijdsintervallen



Figuur 14 Vergelijking tussen ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio per studie

STUDY	TOTAL	0 - 3	3 - 6	6 - 9	9 - 12	12 - 15	15 - 18	18 - 21	21 - 24	24 - 27	27 - 30	30 - 33	33 - 36	36 - 39	39 - 42	42 - 45	45 - 48	> 48	
Almström 2016	gecorrigeerd 2756	1				0,76				0,80				0,20					
	ongecorrigeerd	1				0,57				0,53				0,14					
Jeon 2016	gecorrigeerd 4148	1		0,79															
	ongecorrigeerd	1		0,50															
Sauvain 2016	gecorrigeerd 2559	1								0,80									
	ongecorrigeerd	1								0,73									
		1	Referentie interval																

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat postoperatief intra-abdominaal abces is met drie niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (zeer summiere informatie over de follow-up en vaststellen van de uitkomstmaat), de heterogeniteit van de resultaten (inconsistentie). Vanwege het observationele studiedesign van de studies is de uitgangswaarde van de GRADE-bewijskracht Laag, de uiteindelijke bewijskracht komt neer op Zeer Laag.

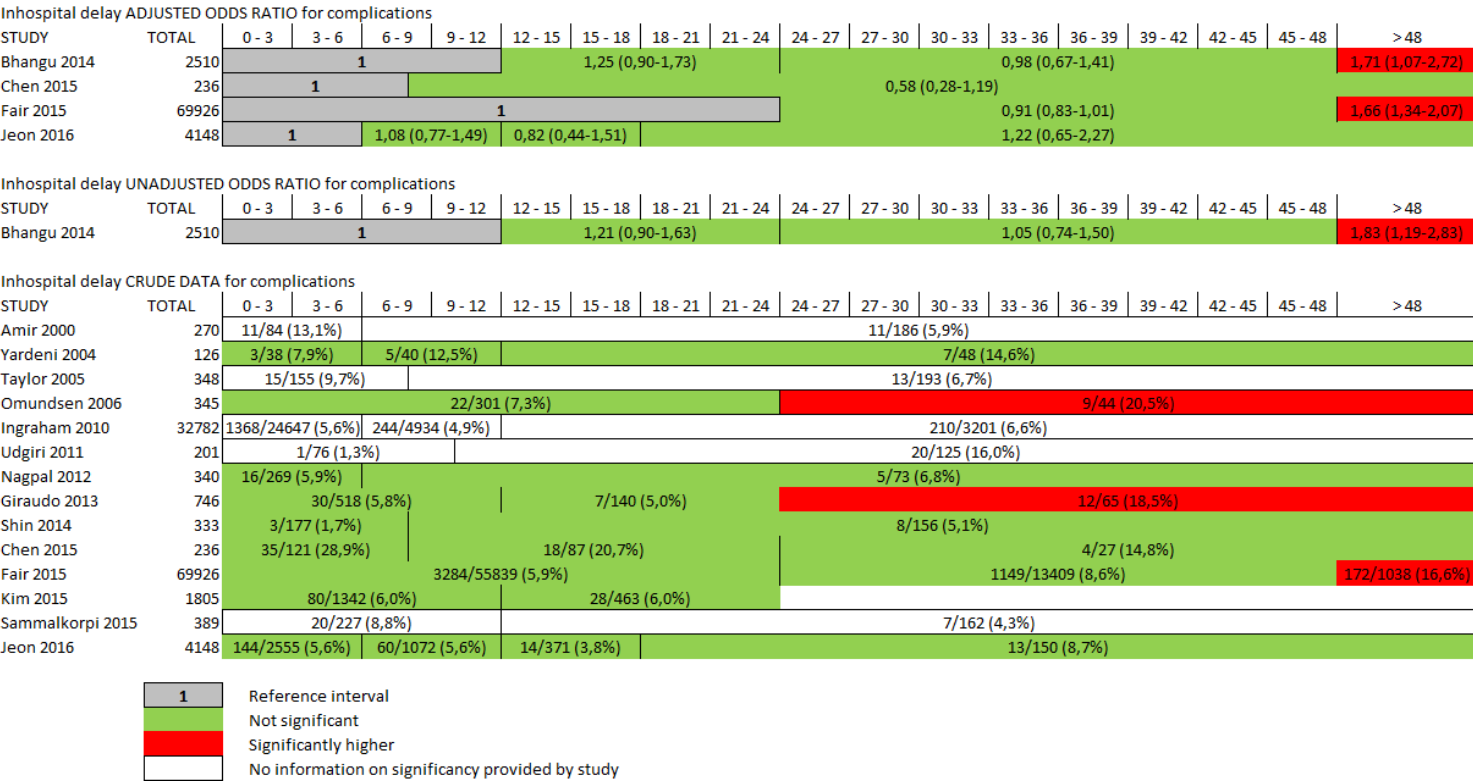
Uitkomstmaat complicaties

Deze uitkomstmaat werd beschreven in 15 studies met in totaal 114.505 patiënten. Hiervan analyseerde één studie alleen kinderen, de overige 14 studies analyseerden kinderen en volwassenen als één groep.

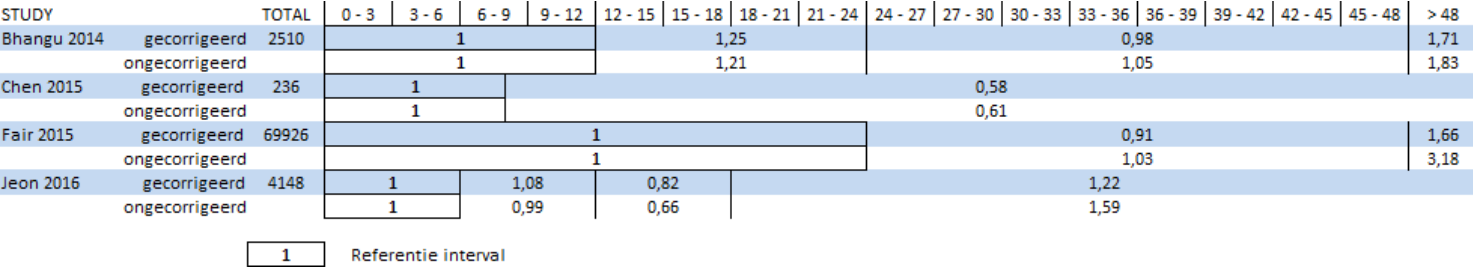
Bij 14 studies werden de resultaten gerapporteerd als absolute patiënt aantallen, bij vier studies werden gecorrigeerde odds ratio's gerapporteerd (figuur 15 en figuur 16). Slechts bij oneindige intervallen en meestal bij intervallen later dan 48 uur worden significant verhoogde risico's op complicaties gerapporteerd. Dit geldt voor zowel de gecorrigeerde als ongecorrigeerde data (figuur 15).

De ongecorrigeerde data levert een nagenoeg stabiel risico op complicaties op. Ook een model waarin de studie van Fair (2015), wegens zijn grote aandeel in het model, werd geëxcludeerd resulteerde in gelijkwaardige resultaten (tabel 6, figuur 17 en figuur 18).

Figuur 15 Schematische weergave van ruwe data en odds ratio's voor complicaties in desbetreffende tijdsintervallen



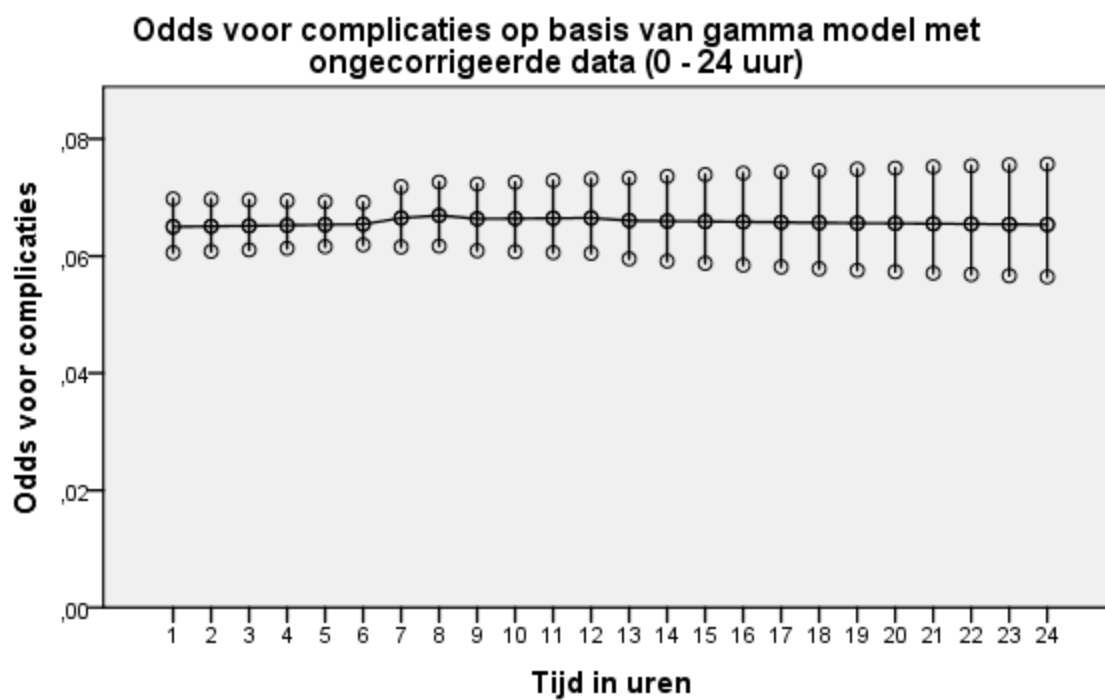
Figuur 16 Vergelijking tussen ongecorrigeerde en gecorrigeerde odds ratio per studie



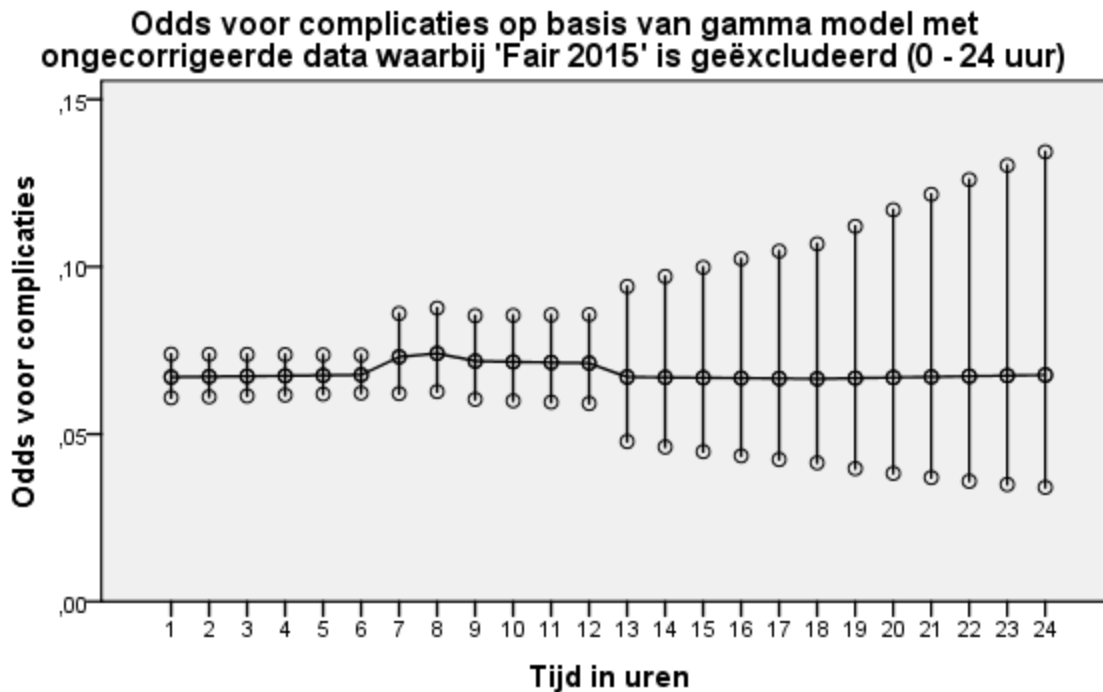
Tabel 6 Odds ratio's voor complicaties op basis van model met ongecorrigeerde data

Referentie interval		Interval Odds ratio	
0 – 6		7 – 12	1,02
		13 - 24	1,01
0 – 12		13 – 24	1,00

Figuur 17 Grafische weergave van odds voor complicaties op basis van model met ongecorrigeerde data



Figuur 18 Grafische weergave van odds voor complicaties op basis van model met ongecorrigeerde data



Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht voor de uitkomstmaat complicaties is met twee niveaus verlaagd gezien beperkingen in de onderzoeksopzet (zeer summier informatie over de follow-up en vaststellen van de uitkomstmaat) en de heterogeniteit van de resultaten (inconsistentie). Vanwege het observationele studiedesign van de studies is de uitgangswaarde van de GRADE-bewijskracht Laag, de uiteindelijke bewijskracht komt neer op Zeer Laag.

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende vraagstelling:

Leidt het uitstellen van het operatief verwijderen van de appendix bij patiënten met acute appendicitis tot een hoger risico op gecompliceerde appendicitis, wondinfecties, postoperatieve intra-abdominale abcessen of andere complicaties?

Relevante uitkomstmaten

De primaire uitkomstmaat was gecompliceerde appendicitis (geperforeerd of gangreneus), daarnaast werd ook het effect op wondinfectie, postoperatief intra-abdominaal abces en complicaties in kaart gebracht.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies

gebruikte definities.

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (OVID) en Embase (Elsevier) is met relevante zoektermen gezocht naar studies die de timing van appendectomie bij patiënten met acute appendicitis beschrijven. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 4643 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria:

- vergelijkend observationeel onderzoek;
- patiënten die een appendectomie hebben ondergaan wegens acute appendicitis;
- vergelijking van verschillende vooraf gedefinieerde tijdsintervallen in uren;
- beschrijving van minimaal één van de genoemde uitkomstmaten;
- studies met minimaal 10 patiënten;
- onderzoeken gepubliceerd in of na 1990.

Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 238 studies voorgeselecteerd. Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 193 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel) en 45 studies definitief geselecteerd.

(Resultaten)

In totaal zijn 45 onderzoeken opgenomen in de literatuuranalyse. De evidence tabel hiervan en beoordeling van de Risk of Bias kunt u in onder het tabblad Onderbouwing vinden.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Referenties

- Abou-Nukta F, Bakhos C, Arroyo K, et al. Effects of delaying appendectomy for acute appendicitis for 12 to 24 hours. Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960). 2006;141(5):504-6.
- Almstrom M, Svensson JF, Patkova B, et al. In-hospital Surgical Delay Does Not Increase the Risk for Perforated Appendicitis in Children: A Single-center Retrospective Cohort Study. Ann Surg. Epub 2016.
- Amir M, Raja MH. Timings for surgery of acute appendicitis. Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan. 2000;10(8):295-7.
- Andersen E, Sondenaa K, Soreide JA, et al. Acute appendicitis. Preoperative observation time and diagnostic accuracy. Tidsskrift for den Norske laegeforening. 1992;112(5):630-4.
- Beecher S, O'Leary DP, McLaughlin R. Hospital tests and patient related factors influencing time-to-theatre in 1000 cases of suspected appendicitis: a cohort study. World journal of emergency surgery : WJES. 2015;10:6.
- Bhangu A, Panagiotopoulou IG, Chatzizacharias N, et al. Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: Multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. Ann Surg. 2014;259(5):894-903.
- Bonadio W, Brazg J, Telt N, et al. Impact of In-Hospital Timing to Appendectomy on Perforation Rates in Children with Appendicitis. The Journal of emergency medicine. 2015;49(5):597-604.
- Boomer LA, Cooper JN, Deans KJ, et al. Does delay in appendectomy affect surgical site infection in children with

appendicitis? *Journal of pediatric surgery*. 2014;49(6):1026-9.

Bor-Fuh S, Te-Fa C, Jih-Chang C, et al. Risk factors associated with perforated appendicitis in elderly patients presenting with signs and symptoms of acute appendicitis. *ANZ Journal of Surgery*. 2007;77(8):662-6.

Busch M, Gutzwiller FS, Aellig S, et al. In-hospital delay increases the risk of perforation in adults with appendicitis. *World journal of surgery*. 2011;35(7):1626-33.

Chen CC, Ting CT, Tsai MJ, et al. Appendectomy timing: Will delayed surgery increase the complications? *Journal of the Chinese Medical Association: JCMSA*. 2015;78(7):395-9.

Drake FT, Mottey NE, Farrokhi ET, et al. Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. *JAMA surgery*. 2014;149(8):837-44.

Eko FN, Ryb GE, Drager L, et al. Ideal timing of surgery for acute uncomplicated appendicitis. *North American Journal of Medical Sciences*. 2013;5(1):22-7.

Eldar S, Nash E, Sabo E, et al. Delay of surgery in acute appendicitis. *American journal of surgery*. 1997;173(3):194-8.

Fahim F, Shirjeel S. A comparison between presentation time and delay in surgery in simple and advanced appendicitis. *Journal Of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*. 2005;17(2):37-9.

Fair BA, Kubasiak JC, Janssen I, et al. The impact of operative timing on outcomes of appendicitis: A National Surgical Quality Improvement Project analysis. *American journal of surgery*. 2015;209(3):498-502.

Giraud G, Baracchi F, Pellegrino L, et al. Prompt or delayed appendectomy? Influence of timing of surgery for acute appendicitis. *Surgery Today*. 2013;43(4):392-6.

Gupta A, Regmi S, Hazra NK, et al. Clinically monitored delay-A valid option in cases with doubtful diagnosis of acute appendicitis. *The Indian journal of surgery*. 2010;72(3):215-9.

Gurien LA, Wyrick DL, Smith SD, et al. Optimal timing of appendectomy in the pediatric population. *The Journal of surgical research*. 2016;202(1):126-31.

Hale DA, Jaques DP, Molloy M, et al. Appendectomy. Improving care through quality improvement. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 1997;132(2):153-7.

Harmon LA, Davis ML, Jupiter DC, et al. Computed tomography to operating room in less than 3 hours minimizes complications from appendicitis. *Am J Surg*. 2016.

Ingraham AM, Cohen ME, Bilimoria KY, et al. Effect of delay to operation on outcomes in adults with acute appendicitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)*. 2010;145(9):886-92.

Jeon BG, Kim HJ, Jung KH, et al. Appendectomy: Should it Be Performed So Quickly? *The American surgeon*. 2016;82(1):65-74.

Kearney D, Cahill RA, O'Brien E, et al. Influence of delays on perforation risk in adults with acute appendicitis. 2008;51(12):1823-7.

Kim HK, Kim YS, Lee SH, et al. Impact of a Delayed Laparoscopic Appendectomy on the Risk of Complications in Acute Appendicitis: A Retrospective Study of 4,065 Patients. *Digestive surgery*. 2016;34(1):25-9.

Kim M, Oh ST. Effect of time delays for appendectomy as observed on computed tomography in patients with noncomplicated appendicitis. *The American journal of emergency medicine*. Epub 2015.

Kim SH, Park SJ, Park YY, et al. Delayed Appendectomy Is Safe in Patients With Acute Nonperforated Appendicitis. *International surgery*. 2015;100(6):1004-10.

Lee HY, Jayalakshmi P, Noori SH. Acute appendicitis--the University Hospital experience. *The Medical journal of Malaysia*. 1993;48(1):17-27.

Mandeville K, Monuteaux M, Pottker T, et al. Effects of Timing to Diagnosis and Appendectomy in Pediatric Appendicitis. *Pediatric emergency care*. 2015;31(11):753-8.

March B, Gillies D, Gani J. Appendectomies performed >48 hours after admission to a dedicated acute general surgical unit. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. 2014;96(8):614-7.

Maraju NK, Robinson Smile S, Sistla SC, et al. Delay in surgery for acute appendicitis. *ANZ journal of surgery*. 2004;74(9):773-6.

Nagpal K, Udgiri N, Sharma N, et al. Delaying an appendectomy: Is it safe? *American Surgeon*. 2012;78(8):897-900.

Omundsen M, Dennett E. Delay to appendectomy and associated morbidity: a retrospective review. *ANZ journal of surgery*. 2006;76(3):153-5.

Ramos CT, Nieves-Plaza M. The association of body mass index and perforation of the appendix in Puerto Rican children. *J*

Health Care Poor Underserved. 2012;23(1):376-85.

Sadot E, Wasserberg N, Shapiro R, et al. Acute Appendicitis in the Twenty-First Century: Should wij Modify the Management Protocol? Journal of Gastrointestinal Surgery. 2013;17(8):1462-70.

Sammalkorpi HE, Leppäniemi A, Mentula P. High admission C-reactive protein level and longer in-hospital delay to surgery are associated with increased risk of complicated appendicitis. Langenbeck's archives of surgery / Deutsche Gesellschaft für Chirurgie. 2015;400(2):221-8.

Sauvain MO, Slankamenac K, Muller MK, et al. Delaying surgery to perform CT scans for suspected appendicitis decreases the rate of negative appendectomies without increasing the rate of perforation nor postoperative complications. Langenbecks Arch Surg. 2016;401(5):643-9.

Shin CS, Roh YN, Kim JI. Delayed appendectomy versus early appendectomy in the treatment of acute appendicitis: a retrospective study. World journal of emergency surgery : WJES. 2014;9(1):8.

Softa SA. Outcome of delaying appendectomy more than 12 hours. Bahrain Medical Bulletin. 2010;32(2).

Stahlfeld K, Hower J, Homitsky S, et al. Is acute appendicitis a surgical emergency? The American surgeon. 2007;73(6):626-30.

Taylor M, Emil S, Nguyen N, et al. Emergent versus urgent appendectomy in children: A study of outcomes. Journal of Pediatric Surgery. 2005;40(12):1912-5.

Teixeira PG, Sivrikoz E, Inaba K, et al. Appendectomy timing: waiting until the next morning increases the risk of surgical site infections. Annals of surgery. 2012;256(3):538-43.

Udgiri N, Curras E, Kella VK, et al. Appendicitis, is it an emergency? American Surgeon. 2011;77(7):898-901.

Walker SJ, West CR, Colmer MR. Acute appendicitis: does removal of a normal appendix matter, what is the value of diagnostic accuracy and is surgical delay important? Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1995;77(5):358-63.

Yardeni D, Hirschl RB, Drongowski RA, et al. Delayed versus immediate surgery in acute appendicitis: do wij need to operate during the night? 2004;39(3):464-9.

Centralisatie van zorg bij acute appendicitis

In deze module zal worden ingegaan op enkele organisatorische basisvoorwaarden voor adequate zorg voor patiënten met acute appendicitis. De werkgroep doet aanbevelingen ten aanzien van aspecten aangaande de optimalisatie van de organisatie van de zorg voor patiënten met acute appendicitis. Hierbij spelen de beschikbaarheid (van nodige financiën, mensen en middelen), de werkbaarheid, en de wenselijkheid een belangrijke rol in de overwegingen.

De module is uitgewerkt in submodules aan de hand van de volgende deelvragen:

1. Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis?
2. Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

Centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis?

Aanbeveling

Overleg met een kinderchirurgisch centrum bij (jonge) kinderen met een appendicitis wanneer:

1. Er onvoldoende ervaring is met beeldvormende diagnostiek bij (jonge) kinderen.
2. Er onvoldoende ervaring is met het plaatsen van centraal veneuze katheters voor parenterale voeding.
3. Er een kind met comorbiditeiten of syndromale afwijking is, waarbij specialistische kinderanesthesiologische zorg nodig is.
4. Er weinig expertise is in het uitvoeren van alle mogelijke behandelopties bij (jonge) kinderen, zoals een laparoscopische appendectomie en een percutane drainage procedure.
5. Een kind moet worden opgenomen op een kinder intensive care.
6. Een kind ernstige post-appendectomie complicaties heeft.

Overwegingen

In deze richtlijn wordt onderscheid gemaakt in twee subtypen van appendicitis: de simpele en de complexe vorm. Beide vormen hebben hun eigen klinische presentatie. Over het algemeen geldt dat bij een simpele appendicitis het kind milde symptomen heeft, terwijl bij een complexe vorm een kind zich kan presenteren met een septisch profiel. De verdeling van simpele versus complexe appendicitis is ongeveer 70% versus 30% op de kinderleeftijd in het algemeen (Bolmers, 2018). Echter is deze verdeling bij hele jonge kinderen (jonger dan 6 jaar) eerder omgekeerd. Bij de behandeling van kinderen met appendicitis is het van belang dat er bepaalde specifieke aspecten in overweging genomen worden. Dit geldt met name bij kinderen met een complexe vorm en vaak dus ook de hele jonge kinderen. Dit kan aanleiding zijn om met een kinderchirurgisch centrum te overleggen. Een overleg met een kinderchirurgisch centrum is geïndiceerd bij kinderen met een appendicitis met mogelijke problemen bij één of meerdere van de volgende aspecten:

1. Diagnostiek

Expertise van de radioloog is nodig met beeldvormende technieken op de kinderleeftijd. Dit geldt niet alleen voor de echografie maar ook voor modaliteiten die ingezet kunnen worden bij een inconclusieve echo, zoals de MRI.

2. Centraal veneuze toegang (bij langdurig parenterale voeding afhankelijkheid)

Noodzaak tot het plaatsen van een centraal veneuze katheter voor parenterale voeding is een veelvoorkomend probleem bij met name kinderen, waarbij er een delay in diagnosis. Vaak presenteren deze kinderen zich namelijk met een paralytische ileus, secundair aan de peritonitis. Aangezien enterale voeding vaak niet mogelijk is, is het noodzakelijk om een centraal veneuze katheter te plaatsen voor parenterale voeding. Expertise is nodig voor het plaatsen van dergelijke katheters bij kinderen op de jonge leeftijd.

3. Anesthesiologische aspecten

In sommige gevallen kan het nodig zijn om een kind met een appendicitis vanwege de anesthesiologische zorg te verwijzen naar een kinderchirurgisch centrum. Voorbeelden hiervan zijn bijvoorbeeld wanneer er sprake is van bepaalde comorbiditeit (onder andere. cardiale) en/of syndromale afwijkingen. Zie voor doorverwijzing ook het stroomschema in de richtlijn 'Anesthesie bij kinderen' van de Nederlandse Vereniging voor Anesthesiologie (NVA). Anesthesie bij deze kinderen vereist namelijk voldoende expertise en de aanwezigheid van een kinder intensive care voor eventuele postoperatieve zorg.

4. Interventies

De incidentie van appendicitis bij jonge kinderen is relatief laag. Hierdoor kan de ervaring van de behandelend arts bij het uitvoeren van bepaalde interventies, zoals een laparoscopische appendectomie of een percutane drainage procedure bij deze kinderen beperkt zijn. In het centrum waarin een (jong) kind met appendicitis behandeld wordt, moeten de behandelaars in staat zijn om alle behandelopties met voldoende expertise uit te kunnen voeren.

5. Intensive care

Indien een kind zich presenteert met een septisch profiel kan het nodig om een kind met een acute appendicitis preoperatief (optimalisatie voor operatie) of postoperatief (bewaking) op te nemen op een kinder-intensive care. Identificatie en selectie van deze kinderen is essentieel, zodat de behandeling plaats kan vinden in een ziekenhuis met een kinder intensive care.

6. Complicaties

Ongeveer 10% van de kinderen krijgt een complicatie na een appendectomie. Complicaties lopen uiteen van een wondinfecties tot de meer ernstige complicaties, zoals abscessen, stomp lekkages en iatrogene darmletsels. Met name bij de ernstige complicaties is voldoende expertise van het behandelteam nodig voor het diagnosticeren en behandelen van deze ernstige complicaties.

Bovenstaande illustreert dat de behandeling van een kind met appendicitis, met name de complexe vorm, een multidisciplinaire benadering behoeft. Bij mogelijke problemen bij één of meer van de bovenstaande aspecten adviseert de werkgroep om met een kinder-chirurgisch centrum te overleggen.

Onderbouwing

Achtergrond

Acute appendicitis is een veelvoorkomende aandoening op de kinderleeftijd. Zoals eerder genoemd, is de incidentie van acute appendicitis in Nederland ongeveer 1 per 1000 inwoners. Dit betekent dat er jaarlijks in Nederland tussen de 4000 en 5000 kinderen met een appendicitis behandeld worden in de verschillende ziekenhuizen (Bolmers, 2018; CBS, 2018). Vraag is of de zorg voor deze kinderen gecentraliseerd dient te worden.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht aangezien centralisatie van de zorg niet in een gerandomiseerde gecontroleerde setting kan worden onderzocht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?

Aanbeveling

De volgende aanbevelingen gelden voor gynaecologen en gaan over zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 28 weken en een operatie-indicatie vanwege verdenking op acute appendicitis.

Overleg met het derdelijns centrum over het obstetrisch beleid en over het eventueel doorverwijzen van de zwangere vrouw, rekening houdend met:

- tekenen van dreigende vroeggeboorte;
- de klinische conditie van de zwangere vrouw;
- de consequenties van het uitstellen van de appendectomie door overplaatsing.

Bespreek het risico op vroeggeboorte in de periode na de appendectomie met de zwangere vrouw en instrueer haar om laagdrempelig contact te nemen bij symptomen van dreigende vroeggeboorte.

Overwegingen

De standaard zorg bij verdenking op appendicitis tijdens de zwangerschap is een appendectomie. Dit is gebaseerd op hoge historische mortaliteitscijfers bij onbehandelde appendicitis. Daarnaast is het effect van opkomende alternatieve behandelstrategieën, zoals conservatieve behandeling met antibiotica voorlopig nog niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Hierdoor blijft het onmogelijk om het effect van de ziekte en die van de operatie op perinatale uitkomsten te onderscheiden. Daarnaast is er geen goede controle groep om de omvang van deze effecten goed te meten. De enige beschikbare studies zijn register studies waarin zwangere vrouwen die een appendectomie ondergingen vergeleken worden met alle andere zwangere vrouwen die geen appendectomie ondergingen. Deze studies zijn omvangrijk genoeg om te corrigeren voor een aantal confounders, maar de meeste studies zijn niet gedetailleerd genoeg om obstetrisch beleid goed te sturen.

Op basis van dit beperkte bewijs lijkt met name vroeggeboorte vaker voor te komen bij zwangeren met een appendicitis. Er is te weinig bewijs over het risico op miskraam of intra-uterien groeivertraging om hier conclusies aan te verbinden. Het risico op intra-uteriene vruchtdood lijkt niet verhoogd bij zwangere vrouwen met appendicitis, maar ook dit is wederom gebaseerd op consistente, maar zeer lage bewijskracht.

Bij vroeggeboorte is de uitkomstmaat gerapporteerd bij verschillende zwangerschapsduren. Iledubele (2018) laat zien dat het risico op vroeggeboorte het meest toeneemt als de appendectomie tussen 24 en 28 weken verricht wordt. Het risico op vroeggeboorte voor 29 weken is dan meer dan 5 keer zo hoog vergeleken met de controle groep (3,3% in appendectomie versus 0,6% in de controle groep) en het risico op vroeggeboorte voor 32 weken is bijna 7 keer zo hoog (6,7% in appendectomie tussen 24 en 28 weken groep versus 1% in de controle groep). In Nederland vindt acute obstetrische zorg altijd plaats in een in perinatologische centrum bij

een zwangerschapsduur vanaf 24 tot 32 weken. Ongeveer twee-derde van alle appendectomieën worden in de eerste 24 weken van de zwangerschap verricht. Een appendectomie voor deze 24 weken zwangerschap leidt tot een lichte toename van vroeggeboorte maar dat effect lijkt niet klinisch relevant.

Op basis van de beschikbare literatuur is het niet mogelijk om het risico op vroeggeboorte nog verder te specificeren naar risico binnen 1 week van de ingreep. Toch is de klinisch relevante toename van risico op vroeggeboorte voor 29 weken reden genoeg om te overwegen om zwangere vrouwen met acute appendicitis tussen 24 en 28 weken te verwijzen naar een perinatologisch centrum voor counseling over de risico's op vroeggeboorte en eventuele aanvullende interventies zoals corticosteroïden, magnesium sulfaat en foetale bewaking. Alhoewel de risico's in de enige studie hierover tussen 29 en 32 weken lager lijken te zijn, valt te overwegen om deze periode uit te breiden naar 32 weken met name voor de counseling over foetale bewaking en longrijping.

Er is geen specifieke search verricht naar foetale perioperatieve risico's. Aansluitend op de meest recente American College of Obstetrics and Gynecology en American Society of Anesthesiologists Joint Committee Opinion over niet-obstetrische chirurgie in de zwangerschap (2017) is het advies van de werkgroep om de mogelijkheid van intra-operatieve foetale bewaking, indien technisch mogelijk, te overwegen en te bespreken met patiënten wanneer een appendectomie wordt verricht na 24 weken zwangerschapsduur.

De zeldzaamheid van een appendectomie bij een zwangere vrouw na 24 weken (ongeveer 30 tot 60 patiënten per jaar in Nederland) (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018) en mogelijke lastige benadering door de ruimte ingenomen door de uterus pleit ook voor centralisatie van de zorg.

Centralisatie van zorg voor appendicitis tussen 24 en 28 weken lijkt haalbaar, omdat het huidige zorgsysteem al zodanig georganiseerd is voor de obstetrie en neonatologie. In Nederland zijn er 10 perinatologische centra waarin perinatologische zorg geconcentreerd wordt. Met een jaarlijkse incidentie van ongeveer 30 tot 60 patiënten met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 28 weken zwangerschapsduur met en verdenking op acute appendicitis, betekent centralisatie van zorg een gemiddelde toename van 3 tot 6 patiënten per centrum op jaarbasis.

Onderbouwing

Achtergrond

Appendicitis en appendectomie komen in 0,5 tot 1 van de 1000 zwangerschappen voor. Dit betekent dat jaarlijks ongeveer 100 tot 200 vrouwen in Nederland een appendectomie tijdens de zwangerschap ondergaan (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018). Historische sterftecijfers laten zien dat onbehandelde appendicitis bij zwangere vrouwen een hoog mortaliteitscijfer heeft en het advies is om appendicitis in de zwangerschap zonder vertraging te behandelen middels appendectomie. Het feit dat nadelige zwangerschapsuitkomsten gerapporteerd worden bij appendectomie in de zwangerschap spreekt dit advies niet tegen omdat het onmogelijk lijkt om het effect van de ziekte en van de operatie zelf te onderscheiden. Een toename van foetale risico's of van risico op vroeggeboorte in de periode tussen 24 en 32 weken waarin perinatologische zorg geconcentreerd wordt bij de 10 perinatologische centra zou echter kunnen leiden tot centralisatie van zorg.

Conclusies / Summary of Findings

Zeer laag GRADE	Het effect van een appendectomie op het risico op miskraam is onzeker <i>Bronnen: (Aylin, 2016)</i>
Laag GRADE	Het risico op vroeggeboorte lijkt verhoogd bij zwangere vrouwen na een appendectomie. Dit lijkt met name het geval als de appendicitis tussen 24 en 28 weken zwangerschap optreedt. <i>Bronnen: (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991)</i>
Zeer laag GRADE	Het risico op intra-uteriene vruchtdood lijkt niet verhoogd bij zwangere vrouwen na een appendectomie. <i>Bronnen: (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991)</i>
Zeer laag GRADE	Het effect van een appendectomie op intra-uterien groeivertraging is onzeker <i>Bronnen: (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018)</i>

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

Drie register studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991) vergeleken uitkomsten van zwangere vrouwen met appendectomie met zwangere vrouwen zonder appendectomie. Er werden totaal 4.825 zwangere vrouwen met appendectomie geïnccludeerd. In alle studies werden deze vrouwen vergeleken met zwangere vrouwen die geen operatie tijdens de zwangerschap hadden ondergaan. Aylin (2016) analyseerde een database met ziekenhuisopnames of dag opnames uit alle Engelse ziekenhuizen tussen 2002 en 2012, Ibiebele (2018) analyseerde Australische data tussen 2002 en 2014 en Mazze (1991) analyseerde Zweedse data uit de periode 1973 en 1981. Vanwege verschillende manieren van rapporteren van uitkomsten en het ontbreken van absolute aantallen zijn de data van verschillende studies niet gepoold.

Resultaten

1. Miskraam

Aylin (2016) rapporteerde het aantal miskramen, gedefinieerd als spontane abortus geassocieerd met ziekenhuisopname. Totaal kregen 137 van de 3.062 vrouwen een miskraam na een appendectomie. Het risico op een miskraam was lager bij de vrouwen met appendectomie (RR 0,78; 95% BI 0,66 tot 0,92) dan bij vrouwen zonder een appendectomie. De auteurs geven aan dit effect mogelijk veroorzaakt is door bias bij het registreren van miskramen.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is deels gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat miskraam is verlaagd naar zeer laag gezien beperkingen bij het registreren van miskramen (risk-of-bias).

2. Vroeggeboorte (<37 weken)

Alle drie de studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991) rapporteerden vroeggeboorte.

Aylin (2016) rapporteerde vroeggeboorte bij 3062 vrouwen na een appendectomie, maar gaf geen definitie of absolute aantallen. Zwangere vrouwen hadden na een appendectomie gemiddeld 49% hogere kans op vroeggeboorte dan zwangere vrouwen zonder appendectomie (gecorrigeerde relatieve risico (RR) 1,49; 95% BI 1,34 tot 1,64). De NNH (number needed to harm) was 28, dit betekent dat er 28 zwangere vrouwen een appendectomie moeten krijgen om bij één zwangere vrouw een vroeggeboorte op te laten treden. De kans op geboorte binnen 1 week van de ingreep leek bij appendectomie op 2,1% te liggen. Hierbij werd geen onderscheid gemaakt in de zwangerschapsduur bij de ingreep.

In de studie van Ibiebele (2018) kregen 105 (10,6%) van de 994 vrouwen na een appendectomie een vroeggeboorte versus 66.687 (5,9%) van de 1.123.527 zwangere vrouwen in de controle populatie. In deze studie hadden zwangere vrouwen na een appendectomie gemiddeld 73% hogere kans op vroeggeboorte dan zwangere vrouwen zonder appendectomie (gecorrigeerde hazard ratio (HR) 1,73; 95% BI 1,42 tot 2,09). Het verhoogd risico op vroeggeboorte gold zowel voor de spontane vroeggeboorte (HR 1,46; 95% BI 1,11 tot 1,92) als voor de iatrogene vroeggeboorte (HR 2,08; 95% BI 1,6 tot 2,72 respectievelijk). De NNH (number needed to harm) was 21, dit betekent dat er 21 zwangere vrouwen een appendectomie moeten krijgen om bij één zwangere vrouw een vroeggeboorte op te laten treden. De studie van Ibiebele (2018) liet zien wanneer de vroeggeboorte optrad en maakte hierbij een onderscheid tussen appendectomie voor of na 24 weken. Bij de meeste vrouwen werd de appendectomie voor 24 weken verricht. De vroeggeboorte voor 29, 33 en 35 weken in de groep vrouwen met een appendectomie voor 24 weken was 1,4%, 1,7% en 2,3% vergeleken met 0,6%, 1% en 1,4% in de controle groep. In de groep waarin appendectomie tussen 24 en 28 weken verricht werd was de kans op vroeggeboorte voor 29 weken 3,3% en 7,6% voor 32 en 34 weken. In de groep waar de appendectomie tussen 29 en 36 weken werd verricht was de kans op vroeggeboorte voor 32 en 34 weken nihil.

Mazze (1991) rapporteerde het aantal geboortes voor week 38 opgesplitst in een appendectomie voor week 24 of na week 23 van de zwangerschap bij 778 vrouwen. De vroeggeboorte bij een operatie voor 24 weken zwangerschap was 57, terwijl de verwachte vroeggeboorte 52 was ($\chi^2 = 0,48$; $p > 0,5$). De vroeggeboorte bij een operatie na 23 weken zwangerschap was 47, terwijl de verwachte vroeggeboorte in deze groep 16,5 was ($\chi^2 = 56,4$; $p < 0,001$). De auteurs concludeerden dat er een verhoogd risico op vroeggeboorte was als de vrouw na 23 weken zwangerschap een appendectomie kreeg.

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is deels gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat vroeggeboorte is niet verlaagd.

3. Intra-uteriene vruchtdood

Alle drie de studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991) rapporteerden intra-uteriene vruchtdood. Geen van de studies vonden een klinisch relevant verschil in tussen zwangere vrouwen met of zonder appendectomie.

Aylin (2016) rapporteerde intra-uteriene vruchtdood bij 3062 zwangere vrouwen na een appendectomie, maar gaf geen absolute aantallen. Zwangere vrouwen hadden na een appendectomie gemiddeld 5% hogere kans op intra-uteriene vruchtdood dan zwangere vrouwen zonder appendectomie (gecorrigeerde RR 1,05; 95% BI 0,65 tot 1,68).

In de studie van Ibiebele (2018) kregen minder dan 5 van de 994 vrouwen na een appendectomie een intra-uteriene vruchtdood versus 8.646 (0,8%) van de 1.123.527 zwangere vrouwen in de controle populatie. In deze studie hadden zwangere vrouwen na een appendectomie gemiddeld 1% hogere kans op een intra-uteriene vruchtdood dan zwangere vrouwen zonder appendectomie (gecorrigeerde RR 1,01; 95% BI 0,41 tot 2,50).

Mazze (1991) rapporteerde het aantal intra-uteriene vruchtdood bij 778 vrouwen. Totaal kregen 4 vrouwen een doodgeboren kind, de verwachte aantal intra-uteriene vruchtdood was 4,5 in deze groep ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,5$).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is deels gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat intra-uteriene vruchtdood is verlaagd naar zeer laag gezien brede betrouwbaarheidsintervallen (imprecisie).

4. Intra-uteriene groeivertraging

Twee studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018) rapporteerden over intra-uteriene groeivertraging.

Aylin (2016) rapporteerde alleen over laag geboortegewicht gedefinieerd als geboortegewicht < 2500 gram. Er werden geen absolute aantallen gerapporteerd. Het risico op laag geboortegewicht was 42% hoger bij de vrouwen met appendectomie (RR 1,43; 95% BI 1,26 tot 1,62) vergeleken met vrouwen zonder een appendectomie. De NNH was 44, dit betekent dat voor elke 44 zwangere vrouwen die een appendectomie ondergaan, een bevalt van een kind met laag geboortegewicht.

In de studie van Ibiebele (2018) trad bij 87 (8,5%) van de 994 vrouwen na een appendectomie een intra-uteriene groeivertraging op, gedefinieerd als geboortegewicht < 10^e percentiel versus 108,294 (9,6%) van de 1.123.527 zwangere vrouwen in de controle populatie. In deze studie hadden zwangere vrouwen na een appendectomie gemiddeld 14% lagere kans op intra-uteriene groeivertraging dan zwangere vrouwen zonder appendectomie (gecorrigeerde RR 0,87; 95% BI 0,67 tot 1,14).

Bewijskracht van de literatuur

De bewijskracht is deels gebaseerd op niet-gerandomiseerd vergelijkend onderzoek en start derhalve laag (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor de uitkomstmaat intra-uteriene groeivertraging is verlaagd naar zeer laag gezien tegenstrijdige resultaten (inconsistentie).

Zoeken en selecteren

Om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden is er een systematische literatuuranalyse verricht naar de volgende zoekvraag (vragen):

Wat is het risico op zwangerschapscomplicaties bij zwangere vrouwen na een appendectomie vergeleken met zwangere vrouwen zonder appendectomie?

P (Patiënten): zwangere vrouwen;

I (Interventie): zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis die een appendectomie ondergaan;

C (Comparison): zwangere vrouwen zonder verdenking op acute appendicitis die geen appendectomie ondergaan;

O (Outcomes): miskraam (spontane abortus of bevalling < 24 weken), vroeggeboorte (< 37 weken), intra-uteriene groeivertraging, perinatale sterfte en intra-uteriene vruchtdood.

Relevante uitkomstmaten

De werkgroep achtte vroeggeboorte (< 37 weken) en intra-uteriene vruchtdood voor de besluitvorming cruciale uitkomstmaten; en miskraam en intra-uteriene groeivertraging een voor de besluitvorming belangrijke uitkomstmaten.

De werkgroep definieerde niet a priori de genoemde uitkomstmaten, maar hanteerde de in de studies gebruikte definities.

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie en vergeleken de resultaten met deze grenzen: RR < 0,75 of > 1,25 (GRADE recommendation) of Standardized mean difference (SMD=0,2 (klein); SMD=0,5 (matig); SMD=0,8 (groot)). De interpretatie van continue uitkomstmaten is sterk context gebonden en hiervoor werden a priori geen grenzen voor klinische relevante benoemd. Voor dichotome uitkomstmaten werd het absolute effect berekend (Number Needed to Treat; NNT of Number Needed to Harm; NNH).

Zoeken en selecteren (Methode)

In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 6 juni 2018 met relevante zoektermen gezocht naar zwangere vrouwen die een appendectomie ondergingen vanwege acute appendicitis. De zoekverantwoording is weergegeven onder het tabblad Verantwoording. De literatuurzoekactie leverde 225 treffers op. Studies werden geselecteerd op grond van de volgende selectiecriteria: vergelijkende studies, waarbij uitkomsten van zwangere vrouwen met appendectomie werden vergeleken met zwangere vrouwen zonder appendectomie. Op basis van titel en abstract werden in eerste instantie 28 studies voorgeselecteerd. Van deze 26 voorgeselecteerde artikelen werd het review van Prodromidou (2018) uitgewerkt bij de module

laparoscopische versus open appendectomie. Het review van Prodromidou (2018) includeerde 11 van de voorgeselecteerde studies welke zijn beschreven in de module laparoscopische versus open appendectomie. Uiteindelijk bleven er daardoor 14 niet-uitgewerkte studies over voor de voorselectie.

Na raadpleging van de volledige tekst, werden vervolgens 12 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 2 studies definitief geselecteerd. Daarnaast werd door middel van handsearching een extra artikel geselecteerd (Aylin, 2016). Dit artikel stond niet in de Medline of Embase databases.

Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. De belangrijkste studiekarakteristieken en resultaten zijn opgenomen in de evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- Aylin P, Bennett P, Bottle A, Brett S, Sodhi V, Rivers A, Balinskaite V. Estimating the risk of adverse birth outcomes in pregnant women undergoing non-obstetric surgery using routinely collected NHS data: an observational study. Southampton (UK): NIHR Journals Library; 2016 Oct. PubMed PMID: 27748092.
- Bolmers MD, van Rossem CC, Gorter RR, Bemelman WA, van Geloven AAW, Heij HA; Snapshot Appendicitis Collaborative Study group. Imaging in pediatric appendicitis is key to a low normal appendix percentage: a national audit on the outcome of appendectomy for appendicitis in children. *Pediatr Surg Int*. 2018 May;34(5):543-551. doi: 10.1007/s00383-018-4244-2. Epub 2018 Mar 9. PubMed PMID: 29523946; PubMed Central PMCID: PMC5899113.
- CBS Statline (2014), Operaties in het ziekenhuis; soort opname, leeftijd en geslacht, 1995-2010, Link: <http://statline.cbs.nl/Statweb/publication/?DM=SLNL&PA=80386ned&D1=a&D2=0&D3=0&D4=4-6&D5=l&VW=T>
- Committee on Obstetric Practice and the American Society of Anesthesiologists. Committee Opinion No. 696: Nonobstetric Surgery During Pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2017 Apr;129(4):777-778. doi: 10.1097/AOG.0000000000002014. PubMed PMID: 28333816.
- Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, Ford JB. Appendicectomy during pregnancy and the risk of preterm birth: A population data linkage study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2018 Mar 30. doi: 10.1111/ajo.12807. (Epub ahead of print) PubMed PMID: 29602171.
- Mazze RI, Källén B. Appendectomy during pregnancy: a Swedish registry study of 778 cases. *Obstet Gynecol*. 1991 Jun;77(6):835-40. PubMed PMID: 2030853.
- Prodromidou A, Machairas N, Kostakis ID, Molmenti E, Spartalis E, Kakkos A, Lainas GT, Sotiropoulos GC. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun;225:40-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.010. Epub 2018 Apr 9. Review. PubMed PMID: 29656140.

Gynaecologisch consult bij verdenking acute appendicitis

Uitgangsvraag

Wat is de waarde van een gynaecologisch consult bij niet-zwangere vrouwelijke patiënten met verdenking acute appendicitis?

Aanbeveling

Voer conform de richtlijn acute buikpijn een gynaecologisch consult uit bij iedere vrouw in de reproductieve leeftijd met acute buikpijn wanneer acute appendicitis is uitgesloten.

Overwegingen

In het geval van vrouwen in de reproductieve leeftijd zijn de extra-uteriene zwangerschap en de torsio ovarii twee oorzaken van acute buikpijn die spoedig diagnostiek en interventie behoeven. Gynaecologische infecties moeten tevens uitgesloten worden. Gynaecologisch onderzoek is daarbij noodzakelijk. Extra-uteriene zwangerschap is makkelijk uit te sluiten door het afnemen van een zwangerschapstest als standaard zorg op de SEH. Dit is conform de richtlijn Acute buikpijn. Een torsio ovarii is lastiger en is een rede om een operatie zo spoedig mogelijk na diagnose uit te voeren (Richtlijn Het vergrote ovarium). Om de tijd tot diagnose en uiteindelijk interventie zo kort mogelijk te houden dient bij vrouwen in de reproductieve leeftijd diagnostiek zo snel mogelijk na aankomst verricht te worden door middel van beeldvormende technieken waarbij de uterus en adnexa beschreven worden. Indien dit niet mogelijk is of wanneer de onderzoeken inconclusief zijn is een gynaecologisch consult aangewezen. Bij een sterke verdenking op appendicitis en een conclusieve echografie voor appendicitis of bij een inconclusieve echografie maar een normale beeldvorming van de inwendige geslachtsorganen is een gynaecologisch consult niet noodzakelijk.

Onderbouwing

Achtergrond

Vrouwen met acute buikpijn kunnen primair verwezen worden naar verschillende specialismes. In de aanloop tot de diagnose appendicitis moeten een aantal acute gynaecologische diagnoses uitgesloten worden.

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht aangezien centralisatie van de zorg niet in een gerandomiseerde gecontroleerde setting kan worden onderzocht.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-07-2019

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.