

Antibiotika som primær behandling af appendicitis

Line Hupfeld, Hans-Christian Pommergaard, Jakob Burcharth & Jacob Rosenberg

STATUSARTIKEL

Center for Perioperativ
Optimering,
Gastroenheden,
Herlev Hospital

Ugeskr Læger
2014;176:V02140094

Akut appendicitis (AA) er en akut inflammation i blindtarmen og kan forekomme både som en ukompliceret tilstand med lokal inflammation i tarmvæggen uden perforation og som en kompliceret tilstand med perforation og absces med lokal eller generaliseret peritonitis. Ca. 70% af tilfældene udgøres af ukompliceret AA (**Figur 1**) [1]. AA forekommer oftest blandt unge i 10-14-årsalderen [1, 2], er en af de kirurgiske tilstande i abdomen med det hyppigste akutte behandlingsbehov [3] og den overvejende årsag til, at børn og unge undergår kirurgi i Vesten [2].

Noninvasiv behandling med antibiotika er blevet foreslået som alternativ til kirurgi [4, 5]. I et Cochranereview fra 2011 dannede fem randomiserede studier om behandling med kirurgi versus antibiotika grundlag for en konklusion om, at den daværende evidens for behandling med antibiotika uden kirurgi var utilstrækkelig, og appendektomi blev derfor fastholdt som standardbehandling [6].

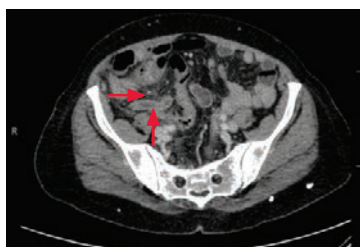
Formålet med denne artikel var at gennemgå den nyeste litteratur på området og belyse antibiotikas rolle som alternativ til kirurgisk behandling af AA.

APPENDEKTOMI VERSUS ANTIBIOTIKABEHANDLING

En appendektomi er en simpel, oftest komplikationsfri procedure. Komplikationerne er hyppigst blødning, postoperativ sårinfektion, abscesdannelse, ileus og tarmperforation [7]. I tidligere kliniske studier har man rapporteret om succesrater efter appendektomi uden tilbagefald eller større komplikationer på 89-99% [8-13]. Et tilbagefald efter kirurgi kan opstå, hvis blindtarmens base ikke er fjernet komplet, og ny inflammation opstår heri, et såkaldt stumprecidiv [14]. Der er kun kendskab til lidt mere end 50 sådanne tilfælde [15].

FIGUR 1

CT-oversigt over abdomen med akut appendicitis. Blindtarmens væg er difust fortykket, og der ses ødem i det omkringliggende fedtvæv. Horisontalt snit.



AA er blevet sidestillet med andre inflammatoriske tilstande, som behandles antibiotisk, herunder salpingitis, divertikulitis og enterokolitis [6, 16], og det har dannet baggrund for overvejelserne om brug af antibiotika som primær behandling af AA. Interessen for antibiotikas rolle i behandlingen af AA er stor. Siden 2011 er yderligere to systematiske review om anvendelsen af antibiotika til ukompliceret appendicitis blevet publiceret [16, 17]. I disse studier var analyserne baseret på henholdsvis tre [16] og fire [17] af de i alt fem studier fra Cochraneartiklen [9, 11-14], hvoraf et senere er blevet trukket tilbage [10]. Yderligere blev et studie, som i Cochraneartiklen blev ekskluderet pga. lav metodisk kvalitet og stor bias, inddraget i analyserne [9]. I de to publikationer behandlede man således ikke nye studier, men man foretog, modsat Cochraneartiklens vurdering, meta-analyser på de samlede resultater og præsenterede signifikante associationer mellem konservativ behandling af ukompliceret appendicitis, kortere indlæggelsestid [17], reducerede komplikationsrater [16, 17] og en bedret smertekontrol [17]. Det samlede behandlingssvigt efter antibiotikabehandling var 40,2%, og 8,5% af de opererede patienter havde vedvarende symptomer eller tilstødende komplikationer efter behandlingen [17]. Behandlingssvigt i antibiotikagrupperne øgede dog ikke risikoen for perforeret appendicitis ved den efterfølgende operation [16]. Forfatterne mente, at deres fund indikerede en mulighed for at behandle ukompliceret AA uden operation og med antibiotika alene [16, 17], men efterlyste studier om *watchful waiting* uden antibiotika [16].

NYLIGT PUBLICEREDE STUDIER

I et svensk prospektivt, ikke-randomiseret interventionsstudie fra 2012 tilbød man antibiotisk behandling til alle patienter, der var over 16 år og blev indlagt på mistanke om AA [18]. Der blev udført appendektomi, når det lægeligt blev skønnet nødvendigt, herunder ved graviditet, recidiv efter tidligere antibiotisk behandling eller hvis patienterne ønskede operation. I alt blev 558 patienter tilbudt deltagelse i studiet; 442 fik antibiotika (givet intravenøst (i.v.) og peroralt (p.o.)). Hvis patienterne oplevede en klinisk bedring inden for 12-24 timer i.v. behandling, overgik de til p.o. antibiotika. En uændret klinisk tilstand efter 24 timer førte til operation. Behandlingssuc-

cesen var 65% med fuld resolution uden større komplikationer eller tilbagefald i det efterfølgende år i den gruppe, der havde fået antibiotika. Af de resterende 35% fik 23% udført en sekundær appendektomi under den primære indlæggelse pga. manglende klinisk bedring, og de øvrige 12% af de ikkeopererede patienter fik recidiv inden for et år. I alt blev 111 af 558 patienter behandlet operativt. Hos 12% fandt man ingen årsagsgivende patologi, og operationen var således uden terapeutisk effekt.

Der var ingen forskel i komplikationsraten blandt patienter, der var behandlet med enten kirurgi eller antibiotika, eller i fordeling af større komplikationer blandt de konservativt behandlede, der opnåede fuld resolution, og dem, hvor appendektomi var nødvendig pga. behandlingssvigt.

Der var en ligelig fordeling af flegmonøse, gangrænøse og perforerede appendicitter blandt patienter, som var blevet opereret initialt, og patienter, som var blevet opereret sekundært efter antibiotisk behandlingssvigt [18]. Dermed var der ingen forskel i andelen af komplikationer eller perforationer efter konservativt behandlingssvigt og ved primær operation.

Det syntes muligt at udsætte akutte eller natlige operationer uden at forværre prognosen [18]. Der var signifikant flere opererede patienter, der havde lokal eller generaliseret peritonitis og med signifikant høje leukocytter, end konservativt behandlede.

Med studiets manglende randomisering, hvorved de kirurgiske patienter havde sværere grader af inflammation (kompliceret AA) end de konservativt behandlede (ukompliceret AA), illustreres fænomenet *confounding by indication* [19]. Dette begreb dækker over en tendens til, at lægerne i observationelle studier vælger den behandling, de finder bedst til især kritisk syge patienter, hvilket i dette tilfælde er kirurgi. Dermed må det forventes, at forekomsten af komplikationer og smerter er størst i kirurgigruppen, og resultaterne efter antibiotisk behandling vil således fremstå mere positive, end de reelt er. Studiets resultater skal tolkes med forsigtighed og vil i overvejende grad kun skildre den antibiotiske behandlingseffekt af ukompliceret appendicitis.

IDENTIFIKATION AF EGNEDE PATIENTER TIL KONSERVATIV/ANTIBIOTISK BEHANDLING

En sikker klinisk diagnose af AA kan især i milde tilfælde være vanskelig. I et studie har man retrospektivt korreleret en række kliniske og parakliniske parametre fra patienter, som er blevet opereret for AA, til forekomsten af flegmonøs appendicitis og udarbejdet en model herfor [20]. Ved kliniske symptomer på AA, C-reaktivt protein (CRP)-værdi < 60 mg/l, leukocyt-



FAKTABOKS

Antibiotikas rolle som eneste behandling af akut appendicitis er uafklaret.

Antibiotika kan eventuelt benyttes som (foreløbig) behandling, når kirurgi er kontraindiceret eller utilgængelig. Standardbehandlingen i Danmark ved akut appendicitis er fortsat appendektomi.

Resultater fra igangværende og fremtidige randomiserede studier om antibiotika eller kirurgi ved ukompliceret appendicitis afventes.

tal < $12 \times 10^9/l$ og alder < 60 år havde patienterne i 89% af tilfældene flegmonøs appendicitis. De udvalgte parametre i modellen var ikke stærke prædiktorer individuelt, men ansås samlet for at kunne anvendes som supplement i den kliniske vurdering af egnede patienter til konservativ behandling for AA. Endvidere blev det estimeret, at patienter > 60 år med en CRP-værdi > 60 mg/l, leukocytter > $12 \times 10^9/l$ og en temperatur > 38 °C havde mindre end 33% chance for en sufficent effekt af antibiotika pga. sandsynlig gangrænøs eller perforeret appendicitis [20].

DISKUSSION

Sammenligning af kirurgisk og antibiotisk behandling af AA er vanskelig, da komplikationerne i forbindelse med behandlingerne er forskellige. Succesrater efter antibiotisk behandling er blevet rapporteret med stor spredning (61-90%), men er sammenholdt med succesraten efter kirurgi (88-99%) generelt lavere [8, 9, 11-13, 18]. En større andel af de konservativt behandlede patienter havde behov for sekundære behandlingstiltag som f.eks. kirurgi pga. behandlingssvigt eller tilbagefald. Alle nuværende studier er af observationel og ikke-randomiseret karakter, og størstedelen er af lav metodisk kvalitet. Resultaterne herfra kan således ikke tillægges høj troværdighed.

De behandlingsmæssige fordele og ulemper varierer i forhold til de anvendte metoder. Risikoen for kirurgiske komplikationer er meget lav [21] og forekommer åbenlyst ikke efter konservativ behandling. Behandling med antibiotika efterlader risikoen for tilbagefald med ny inflammation i blindtarmen, hvor recidivrisikoen efter kirurgi er næsten elimineret. Uden direkte sammenligning kan kirurgirelaterede komplikationer og den samlede andel af behandlingssvigt og tilbagefald efter antibiotikabehandling betragtes som de behandlingsmæssige ulemper ved de respektive procedurer. Resultater fra kliniske studier har vist en lavere risiko for kirurgiske komplikationer i forhold til de samlede risici for behandlingssvigt og tilbagefald ved antibiotisk behandling uden kirurgi ved alle sværhedsgrader af AA (kirurgi 1-10% vs. antibiotika 10-39%) [8, 9, 11-13, 18].

TABEL 1

Oversigt over igangværende kliniske studier om konservativ behandling af akut appendicitis [23, 24].

Studienavn	Studietype	Population	n	Intervention	Primære effektmål	Opfølgning, år	Status (forventet afslutning)	Studie-ID
Antibiotic Treatment Alone for Acute Simple Appendicitis in Children	Prospektivt Pilot Multicenter Kohorte	7-17-årige, ukompliceret appendicitis	50	Antibiotika (amoxicillin/clavulansyre)	Behandlingseffekt (komplikationsrate efter antibiotika, recidiv < 8 uger, recidiv efter 1 år, appendektomirate, komplikationsrate efter sekundær appendektomi)	1	Rekrutterer (sep 2014)	NCT01356641 (Clinical Trials-registrering)
Appendectomy versus Antibiotics in the Treatment of Acute Uncomplicated Appendicitis	Randomiseret Kontrolleret Multicenter	18-60-årige, ukompliceret appendicitis	600	Antibiotika (ertapenem) vs. appendektomi	Behandlingseffekt efter 1, 2, 3 dage, 1 uge, 2 mdr., 1, 3, 5, 10 år	10	Rekrutterer (dec 2025)	NCT01022567 (Clinical Trials-registrering)
Non-operative Management of Early Appendicitis in Children	Prospektivt Case-kontrol	7-17-årige, ukompliceret appendicitis	70	Antibiotika vs. appendektomi	Behandlingseffekt (kirurgisk konverteringsrate, recidivrate efter antibiotisk behandling)	1	? okt 2013)	NCT01718275 (Clinical Trials-registrering)
Interval Appendectomy in Children, is it Really Necessary?	Randomiseret Kontrolleret	≤ 18 år, perforeret appendicitis	50	Antibiotika vs. appendektomi	Recidivrate efter antibiotisk behandling Komplikationsrate efter kirurgi	1	Rekrutterer (apr 2015)	NCT01853683 (Clinical Trials-registrering)
Laparoscopic Management of Periappendicular Abscess	Randomiseret Kontrolleret	18-80-årige, periappendikulær absces > 2 cm	60	Antibiotisk behandling (cefuroxim + metronidazol) og perkutan abscesdrænage vs. appendektomi	Sekundært interventionsbehov < 60 dage Residualabsces < 7 dage Mislykket intervention < 24 t. Komplikationsrate < 60 dage Recidivrate (absces) < 60 dage	1	Rekrutterer (feb 2016)	NCT01283815 (Clinical Trials-registrering)
Antibiotics versus Surgery in Acute Appendicitis	Randomiseret Kontrolleret	18-65-årige, primær ukompliceret appendicitis	218	Antibiotika (ertapenem) vs. appendektomi	Succesrate uden smerter, feber, CRP < 1 mg/l og WBC < 10 mia./l, 2 uger efter kirurgi/3. ertapenem-behandling	1	Rekrutterer (jul 2015)	NCT01421901 (Clinical Trials-registrering)
Conservative Management without Antibiotics in Patients with Equivocal Appendicitis	Randomiseret Kontrolleret	18-100-årige, ukompliceret appendicitis	100	Antibiotika vs. observationel analgetisk behandling	Smerte (VAS), WBC og CRP dag 1 og dag 3	–	Rekrutterer	KCT0000124 (CRIS-registrering)

CRP = C-reaktivt protein-koncentration; VAS = visuel analog skala; WBC = leukocyt-koncentration.

Kirurgisk behandling af AA fjerner teoretisk set kilden til inflammation og nedsætter risikoen for sepsis og peritonitis. Det kirurgiske indgreb foretaget på mistanke om AA medfører en risiko for fund af en ikkeinflammert blindtarm, efter at appendektomien er udført. Et sådan indgreb vil påføre patienten unødige operative risici, uden at den tilgrundliggende tilstand behandles. Findes der imidlertid en rask blindtarm under en diagnostisk laparoskopi, kan den tentative

diagnose afkræftes, og resten af abdomen kan gennemses for patologi. En rask blindtarm efterlades urørt. Forekomsten af bortopererede raske blindtarme er rapporteret med stor spredning (3,3-38,6%) [8, 9, 11-13, 18]. Lave appendektomirater foretaget på raske blindtarme blev associeret til præoperativ billeddiagnostik [3, 22], som optimerede den diagnostiske nøjagtighed [2].

Der er overvejende enighed om, at pladsen for

konservativ behandling uden kirurgi ved AA i klinisk praksis kun er relevant for milde, ikkeperforerede tilfælde med flegmonøs inflammation (ukompliceret appendicitis), hvor der ikke er sepsis eller udbredt peritoneal reaktion [6, 18, 17, 20]. Antibiotika kan endvidere anses som behandlingsalternativ under omstændigheder, hvor kirurgi er kontraindiceret eller utilgængelig. Hos patienter med svær komorbiditet, ved anæstesiologiske begrænsninger eller på lokaliteter uden adgang til kirurgi kan antibiotisk behandling af tilstanden være den eneste mulighed for relevant behandling.

En bidragende faktor til den vanskelige sammenligning af de to behandlingsformer er den manglende bekræftelse af diagnosen efter antibiotisk behandling. Uden kirurgi foretages der ingen histopatologisk verifikation, og billeddiagnostiske undersøgelser kan ved milde, ukomplicerede tilfælde være utilstrækkelige til, at man kan stille en sikker diagnose. Det kan derfor ikke bekræftes, hvorvidt antibiotika blev indgivet på korrekt indikation, eller om en anden tilstand reelt er blevet behandlet. Der er behov for supplerende studier om effekten af antibiotika ved ukompliceret AA sammenlignet med *watchful waiting*, før den reelle effekt af antibiotika kan vurderes.

I øjeblikket afvikles der flere kliniske studier af konservativ behandling af hovedsagelig ukompliceret AA (Tabel 1). Der kunne endvidere foretages et randomiseret klinisk studie med tre arme, hvori anvendelsen af kirurgi, antibiotisk behandling og *watchful waiting* kan vurderes mod hinanden.

KONKLUSION

Den hidtidige evidens peger ikke på, at antibiotika-behandling kan erstatte den kirurgiske behandling hos alle patienter, men antibiotika kan muligvis få en fremtidig rolle i behandlingen af ukompliceret AA. Størstedelen af de eksisterende studier om antibiotika og kirurgi til behandling af AA er af lav kvalitet, og resultaterne har stor variation og er vanskelige at sammenligne. Der er behov for veludvalgte randomiserede studier til vurdering af anvendelsespotentialet af antibiotika til AA. Før resultaterne fra sådanne studier foreligger, kan det ikke afgøres, om antibiotikabehandling kan være et reelt alternativ til kirurgi på steder med mulighed for operation.

Under omstændigheder, hvor kirurgi er kontraindiceret, og på lokaliteter uden adgang til operative indgreb kan antibiotika anvendes som alternativ. Det er uafklaret, om det er en fordel at påbegynde antibiotikabehandling på mistanke om AA, indtil eventuel operation kan gennemføres, f.eks. hvis en natlig operation udskydes til den følgende morgen. I Danmark bør appendektomi fortsat benyttes som primær-

behandling til AA, da indgrebet er kurativt og relativt risikofrit.

SUMMARY

Line Hupfeld, Hans-Christian Pommergaard,

Jakob Burcharth & Jacob Rosenberg:

Antibiotic treatment as the standard for appendicitis

Ugeskr Læger 2014;176:VO2140094

Acute appendicitis has traditionally been treated surgically. Conservative approach with antibiotic treatment has been suggested as an alternative to the surgical procedure. The available studies on surgery versus antibiotics may indicate the safe use of conservative treatment for uncomplicated appendicitis, but the available studies are typically of low quality. Thus, further studies are needed to clarify the role of conservative treatment, and in the meantime appendectomy remains the standard treatment for acute appendicitis.

KORRESPONDANCE: Line Hupfeld, Gastroenheden, Herlev Hospital, Herlev Ringvej 75, 2730 Herlev. E-mail: linehupfeld01@gmail.com

ANTAGET: 8. september 2014

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 17. november 2014

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

1. Anderson JE, Bickler SW, Chang DC et al. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg* 2012;36:2787-94.
2. Andersen SB, Paerregaard A, Larsen K. Changes in the epidemiology of acute appendicitis and appendectomy in Danish children 1996-2004. *Eur J Pediatr Surg* 2009;19:286-9.
3. Park JS, Jeong JH, Lee JI et al. Accuracies of diagnostic methods for acute appendicitis. *Am Surg* 2013;79:101-6.
4. Sakorafas GH, Sabanis D, Lappas C et al. Interval routine appendectomy following conservative treatment of acute appendicitis: is it really needed. *World J Gastrointest Surg* 2012;4:83-6.
5. Liu K, Fogg L. Use of antibiotics alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2011;150:673-83.
6. Wilms IM, de Hoog DE, de Visser DC et al. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;11:CD008359.
7. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H et al. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011;54:307-14.
8. Eriksson S, Granström L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995;82:166-9.
9. Hansson J, Körner U, Khorram-Manesh A et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.
10. Malik AA, Bari S. Conservative management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:966-70.
11. Styrud J, Eriksson S, Nilsson I et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.
12. Turhan AN, Kapan S, Kütükçü E et al. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2009; 15:459-62.
13. Vons C, Barry C, Maitre S et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1573-9.
14. Nielsen-Breining M, Nordentoft T. Stump appendicitis efter laparoskopisk appendektomi. *Ugeskr Læger* 2005;167:2067-8.
15. Kanona H, Al Samaraee A, Nice C et al. Stump appendicitis: a review. *Int J Surg* 2012;10:425-8.
16. Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e2156.
17. Mason RJ, Moazzez A, Sohn H et al. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect* 2012;13:74-84.
18. Hansson J, Körner U, Ludwigs K et al. Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice. *World J Surg* 2012;36:2028-36.

19. Walker AM. Confounding by indication. *Epidemiology* 1996;7:335-6.
20. Hansson J, Khorram-Manesh A, Alwindawe A et al. A model to select patients who may benefit from antibiotic therapy as the first line treatment of acute appendicitis at high probability. *J Gastrointest Surg* 2014;18:961-7.
21. Moberg AC, Berndsen F, Palmquist I et al. Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy for confirmed appendicitis. *Br J Surg* 2005;92:298-304.
22. National Surgical Research Collaborative. Multicentre observational study of performance variation in provision and outcome of emergency appendectomy. *Br J Surg* 2013;100:1240-52.
23. www.clinicaltrials.gov (21. jun 2014).
24. <http://apps.who.int/trialsearch/> (21. jun 2014).