

Twée versus vijf dagen intraveneuze antibiotica na een appendectomie voor complexe appendicitis

Resultaten van een gerandomiseerde non-inferioriteitsstudie (APPIC trial)

31 mrt 2022

E.M.L. (Elisabeth) de Wijkerslooth
MD, PhD candidate

PI's: A.L. van den Boom, B.P.L. Wijnhoven

Namens de APPIC Study Group

Erasmus MC
Universitair Medisch Centrum Rotterdam



Disclosures

- geen (potentiële) belangenverstrengeling; noch voor bijeenkomst mogelijk relevante relaties met bedrijven.

Pijn

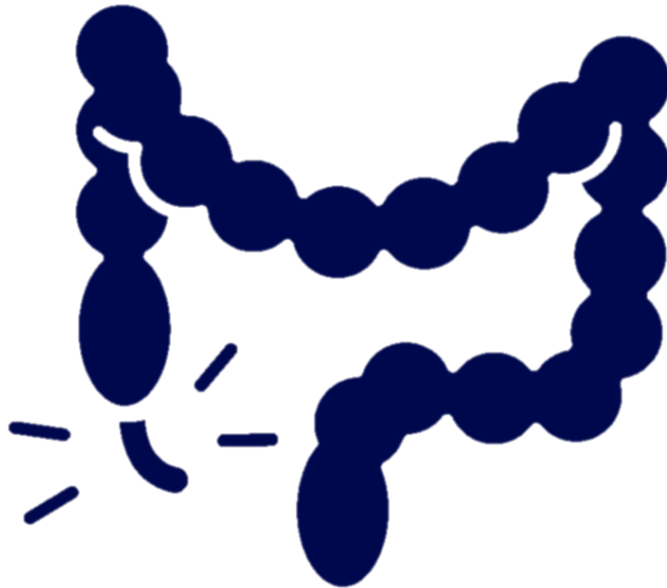
Koorts

Anorexie

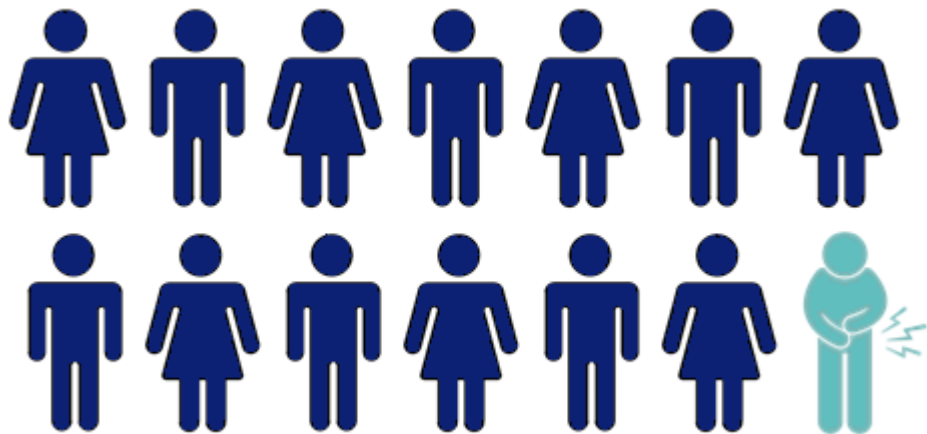
Misselijk/braken



acute blindedarmontsteking
Appendicitis acuta



1 op 14



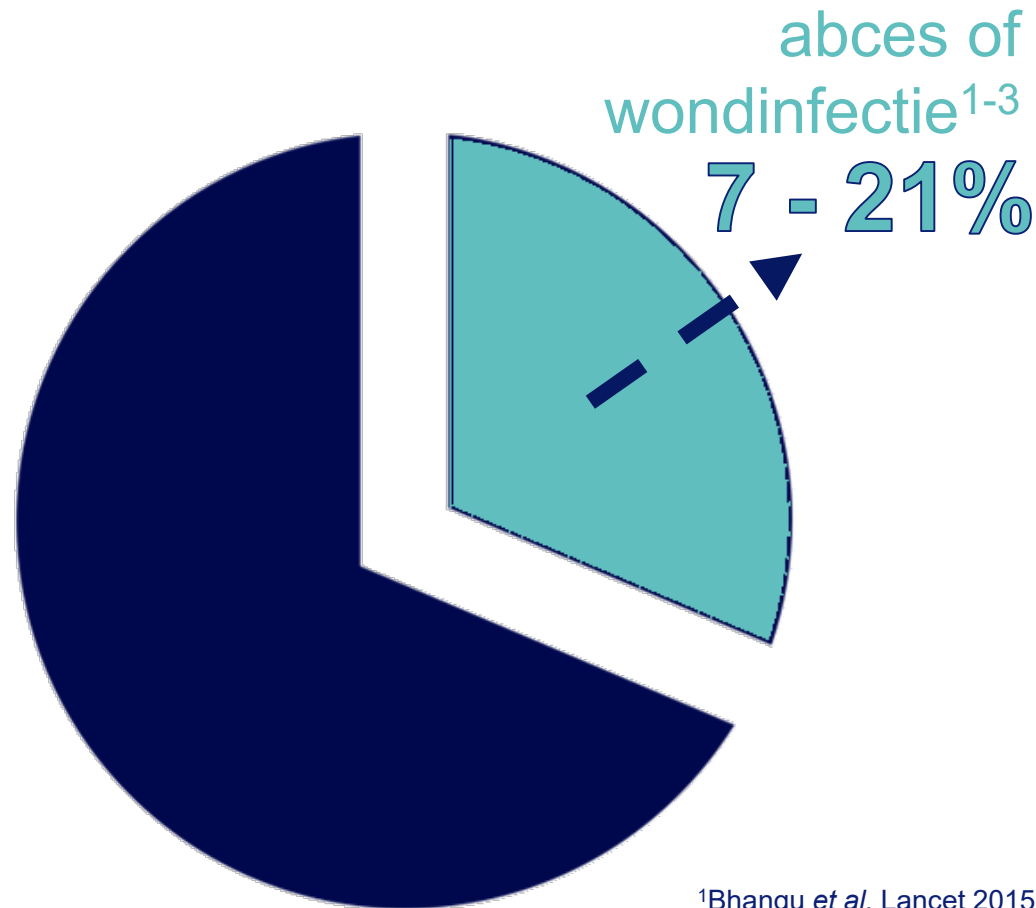
**Lifetime
risico
7-8%**



Jaarlijks
±14,000
operaties
vanwege appendicitis

±30%
“complexe”
ontstekings¹⁻³

- > necrose
- > perforatie
- > abces



¹Bhangu *et al.* Lancet 2015

²Cameron *et al.* Ann Surg 2020

³De Wijkerslooth *et al.* Dis Colon Rectum 2019

A collection of medical supplies including blue capsules, a blue vial, a needle, and red and yellow capsules, all arranged on a white surface.

postoperatieve **antibiotica**

Sawyer *et al.* NEJM 2015
Mazuski *et al.* Surg Infect (Larchmt) 2017
Di Saverio *et al.* World J Emerg Surg 2020



**variabel
beleid**



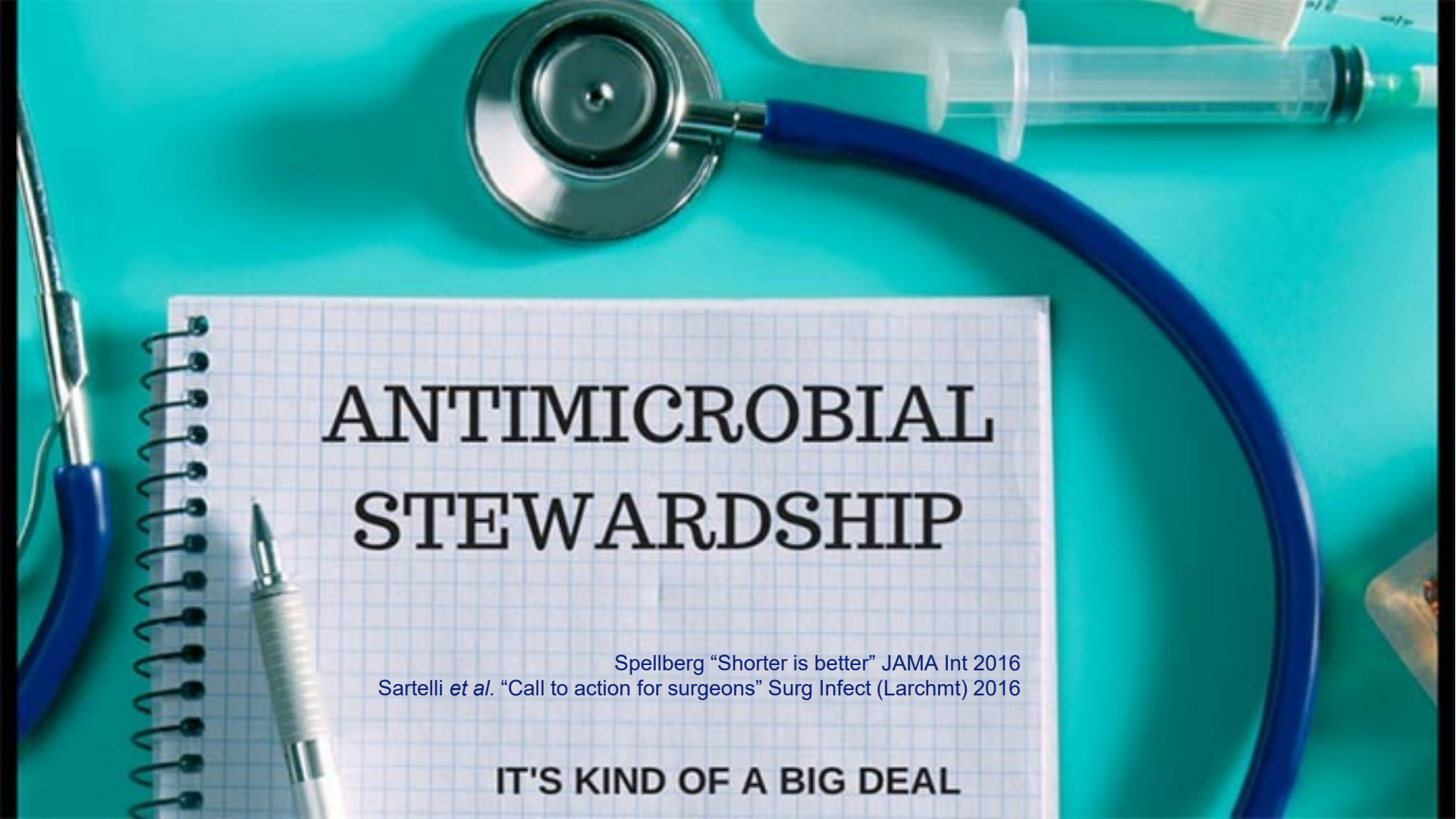
3 dgn IV



2-5 dgn IV
+ aanvullend oraal



5 dgn IV

A top-down view of medical supplies on a teal surface. A stethoscope with a blue tube and silver chest piece is at the top. A clear syringe with a white plunger is to its right. Surgical forceps with blue handles are on the left. A silver pen lies on the bottom left of a spiral-bound notebook. The notebook has a white cover with a blue grid pattern.

ANTIMICROBIAL STEWARDSHIP

Spellberg "Shorter is better" JAMA Int 2016
Sartelli *et al.* "Call to action for surgeons" Surg Infect (Larchmt) 2016

IT'S KIND OF A BIG DEAL

Antibiotics following a PPendectomy In Complex appendicitis



2 vs 5 dgn gerandomiseerde non-inferiority trial

intraveneuze antibiotica

cefuroxim/metronidazol iv
ceftriaxon/metronidazol iv



N = 1066



15 centra



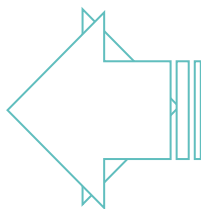
2017-2021

Patiënten

- Leeftijd ≥ 8 jaar
- Appendectomie complexe appendicitis
- Exclusie: ASA-4, zwanger, immuungecompromitteerd, contraindicatie AB
- Informed consent

27% **1,066**

werden gerandomiseerd



3,840 29%

kwamen in aanmerking

Trial design

2 dgn iv (experimenteel)

5 dgn iv (comparator)

Primair eindpunt

Abces/wondinfectie/overlijden

Secundair

oa reinterventies, kosten

Analyse

Non-inferiority marge 7.5%

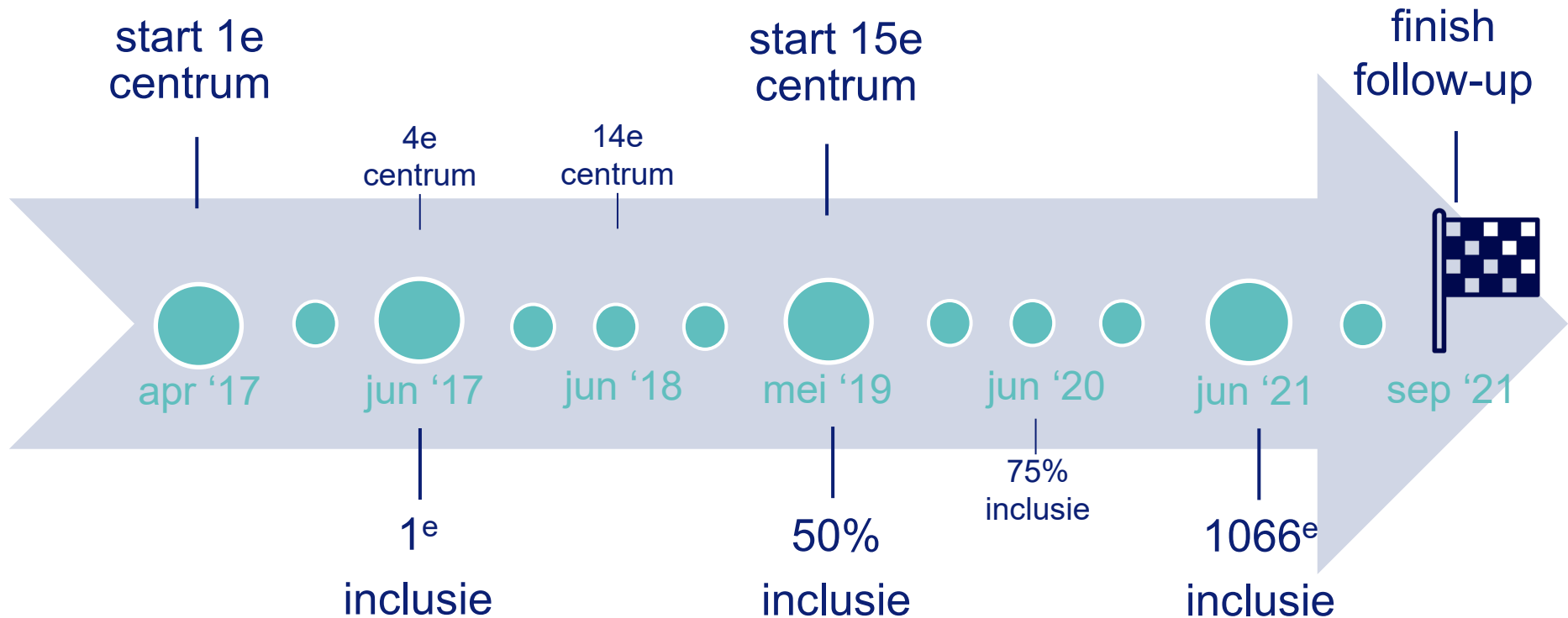
Absoluut risicoverschil, gecorrigeerd¹ voor leeftijd + ernst ontsteking

Intention-to-Treat + Per-Protocol analyse²

¹Klingenberg. Stat Med 2014

²Hernan, Robins. NEJM 2017

Timeline



Intention-to-Treat populatie (N = 1005)

2dgn iv

N = 502

leeftijd **51** [31; 62]

man **285** 57%

ASA I-II **451** 90%

CRP **100** [44; 175]

laparoscopie **480** 96%

perforatie **365** 73%

pus/peritonitis **421** 84%

5dgn iv

N = 503

leeftijd **52** [30;64]

man **286** 57%

ASA I-II **452** 90%

CRP **99** [48; 167]

laparoscopie **475** 94%

perforatie **365** 73%

pus/peritonitis **440** 88%

Intention-to-Treat analyse (N = 1005)

2dgn iv

N = 502

per-protocol **434** 87%

abces **43** 9%

wondinfectie **10** 2%

overlijden* **1** 0.3%

PRIMAIR
EINDPUNT **51** 10.2%

*preexistente maligniteit

5dgn iv

N = 503

per-protocol **464** 92%

abces **36** 7%

wondinfectie **5** 2%

overlijden **0** –

PRIMAIR
EINDPUNT **41** 8.2%

Intention-to-Treat (N = 1005)

primair eindpunt

2dgn iv

N = 502

per-protocol **434** 87%

abces **43** 9%

wondinfectie **10** 2%

overlijden* **1** 0.3%

5dgn iv

N = 503

per-protocol **464** 92%

abces **36** 7%

wondinfectie **5** 2%

overlijden **0** –

gecorrigeerd absoluut risicoverschil

1.8% (95% BI -1.8% tot 5.4%)

Intention-to-Treat (N = 1005)

secundaire eindpunten

2dgn iv

N = 502

per-protocol **434** 87%

complicatie **125** 25%

rad. drainage **18** 4%

reoperatie **15** 3%

bijwerking AB **45** 9%

postop. ligduur **3dgn** [2; 4]

heropname **58** 12%

5dgn iv

N = 503

per-protocol **464** 92%

complicatie **104** 21%

rad. drainage **13** 3%

reoperatie **10** 2%

bijwerking AB **112** 22%

postop. ligduur **5dgn** [5; 6]

heropname **29** 6%

Intention-to-Treat (N = 1005)

kosten

2dgn iv

N = 502

mean (sd)

directe zorgkosten **3922** (1912)

productiviteit **2223** (2085)

totaal **6146** (2891)

5dgn iv

N = 503

mean (sd)

directe zorgkosten **4626** (1619)

productiviteit **2145** (2032)

totaal **6771** (2607)

totale maatschappelijke kosten

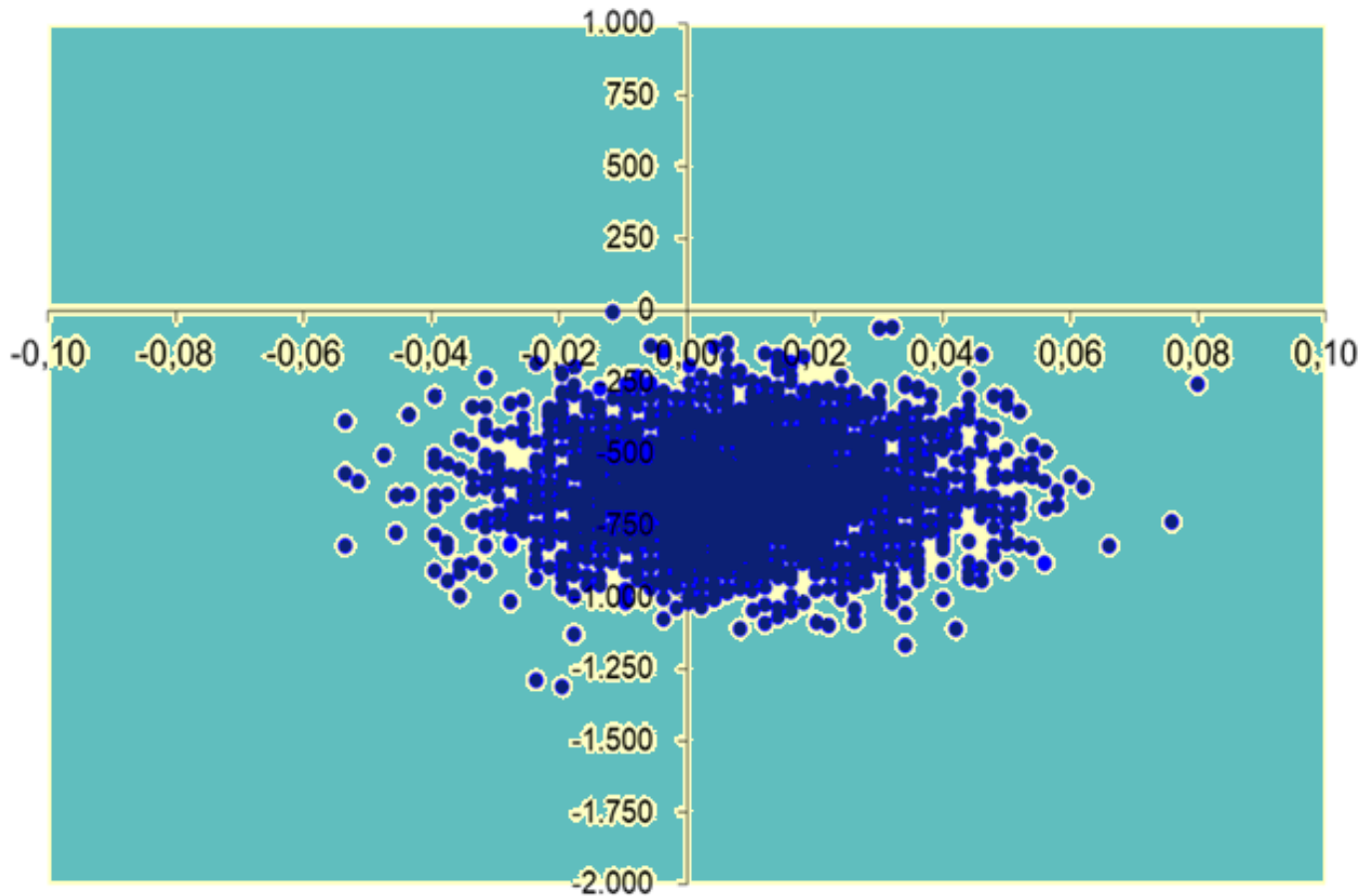
- **€625** (95% BI – €958 tot – €278)

Kosteneffectiviteit

Van **2** dgn iv ten opzichte van **5** dgn iv

Incrementele kosten	– €625
Aanvullende fractie complicaties	+ 0.0081
Incrementele kosten per extra complicatie	– €76,749

additionele kosten



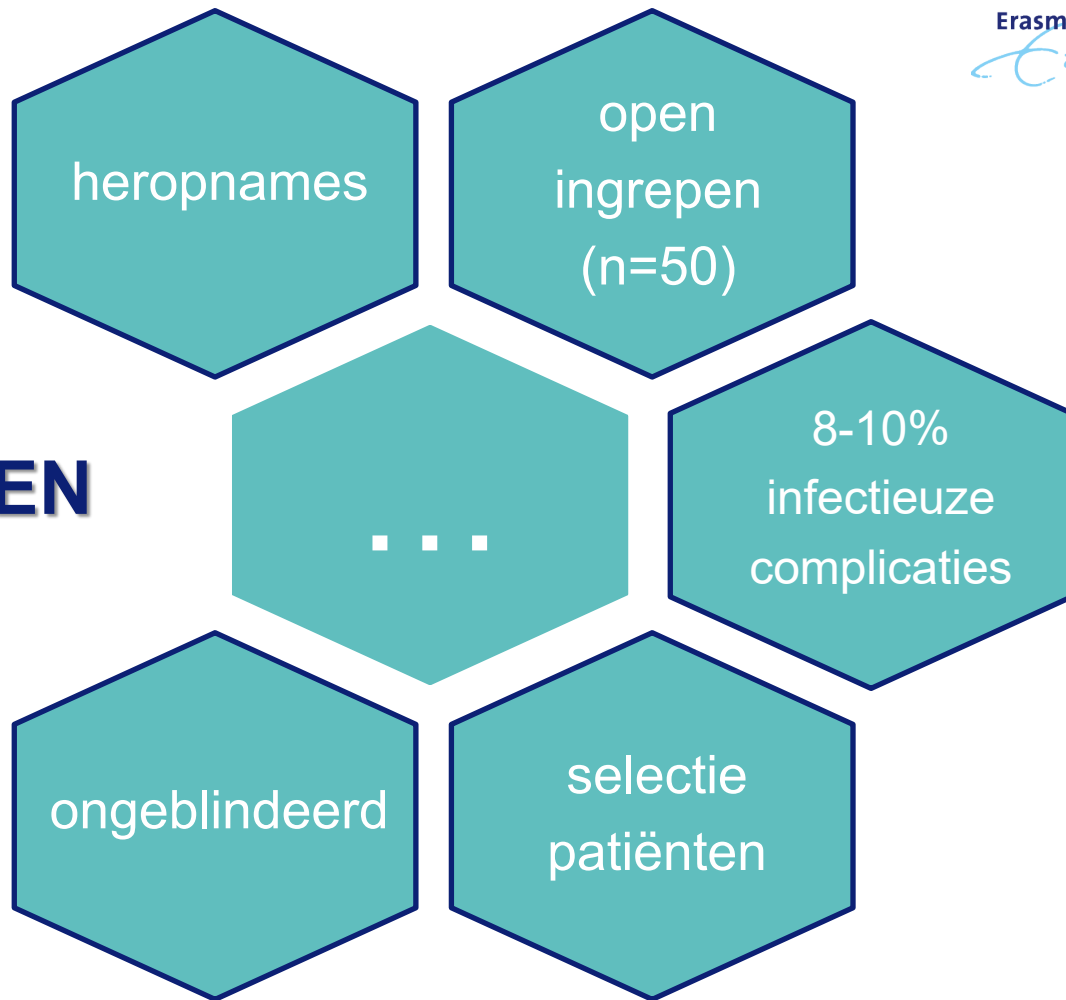
additionele effecten

CONCLUSIE

2dgn antibiotica iv is ten opzichte van 5dgn

- vergelijkbaar effectief
- veilig
- kosten-effectief

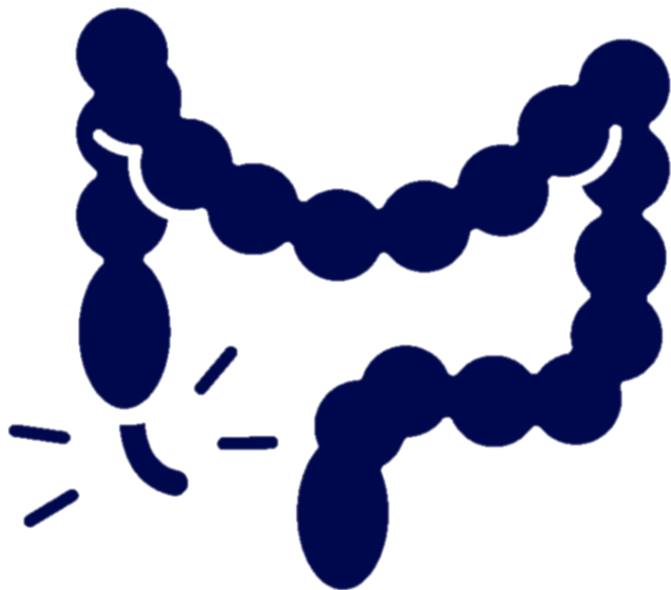
KANTTEKENINGEN



TOEKOMST

- verspreiding / richtlijnen
- analyse non-participants
- ABAP trial (FR)
- ...

Dank voor uw aandacht



Met dank aan alle collaborators

CIM Baeten (GHZ, Gouda); FH Beverdam (SFG, R'dam); EG Boerma (Zuyderland, Heerlen/Sittard); AL van den Boom (EMC, R'dam); JWAM Bosmans (Zuyderland, Heerlen/Sittard); TA Burghgraef (Meander, Amersfoort); ECJ Consten, (Meander, Amersfoort, and UMCG); JWT Dekker (RdGG, Delft); M Emous (MCL, Leeuwarden); AAW van Geloven (Tergooi, Hilversum/Blaricum); AF Gijsen (MST, Enschede); LA Heijnen (NWZ, Alkmaar); F Heinink (Zuyderland, Heerlen/Sittard); SA Huisman (Franciscus Hospital, R'dam); AP Jairam (CZE, Eindhoven); PTJHM Janssen (Ikazia, R'dam); J de Jonge (Tergooi Medical Center, Hilversum/Blaricum); D Jou-Valencia (MCL, Leeuwarden); S Klaphake (Maasstad, R'dam); J Kloeze (MST, Enschede); LF Kroese (RdGG, Delft); MDP Luyer (CZE, Eindhoven); DC Melles (Meander, Amersfoort); BJ Noordman (SFG, R'dam); APT van der Ploeg (Maasstad, R'dam); FB Poelmann (MCL, Leeuwarden); CC van Rossem (Maasstad, R'dam); J van Rosmalen (EMC, R'dam); WH Schreurs (NWZ, Alkmaar); P Steenvoorde (MST, Enschede); BR Toorenvliet (Ikazia, R'dam); M Vermaas (YSL, Capelle a/d IJssel); J Shapiro (YSL, Capelle a/d IJssel); FPR Verbeek (GHZ, Gouda); J Verhelst (Ikazia, R'dam); HP Versteegh (RdGG, Delft); JLA van Vugt (YSL, Capelle a/d IJssel); B Wiering (Slingeland, Doetinchem); BJ van Wijk (Slingeland, Doetinchem); EML de Wijkerslooth (EMC, R'dam); BPL Wijnhoven (EMC, R'dam).