

5

Conceptrichtlijn Acute appendicitis

10

15

20

25

30

35

INITIATIEF

Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

40

IN SAMENWERKING MET

NVK, NVvR, NVOG, NVSHA en de Patiëntenfederatie

MET ONDERSTEUNING VAN

Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

45

FINANCIERING

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

Colofon

CONCEPTRICHTLIJN ACUTE APPENDICITIS
© 2019

5 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde
Mercatorlaan 1200
030 282 3327
nvvh@heelkunde.nl
www.heelkunde.nl

10

15

20

25

30

35

40

45 **Alle rechten voorbehouden.**

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever. Toestemming voor gebruik van

50 tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen.

Adres en e-mailadres: zie boven.

Inhoudsopgave

	Algemene inleiding	5
	Verantwoording	7
	Module 1 Diagnostische strategie	14
5	Module 1.1 Diagnostische strategie bij kinderen	14
	Module 1.2 Diagnostische strategie bij volwassenen	54
	Module 1.3 Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen	105
	Module 2 Behandeling van simpele appendicitis	159
	Module 3 Operatietechniek bij een appendectomie	189
10	Module 4 Verzorging van de appendix stomp	233
	Module 8 Postoperatieve antibiotica duur	276
	Module 9 Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen	292
	Module 10 Appendectomie à froid bij volwassenen met acute appendicitis	293
	Module 11 Appendectomie à froid (interval appendectomie) bij kinderen	294
15	Module 12 Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis	295
	Module 13 Intra-abdominaal abces bij kinderen met acute appendicitis	296
	Module 14 Standaard histopathologisch onderzoek	297
	Module 15 Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis zonder negatieve gevolgen	299
20	Module 16 Centralisatie van zorg	300
	Submodule 16.1 Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis gecentraliseerd?	300
	Submodule 16.2 Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?	302
25	Module 17 Gynaecologisch consult	315
	Bijlage 1 Schriftelijke invitation conference	316
	Bijlage 2 Implementatieplan	319
	Bijlage 3 Indicatoren	331

Samenstelling van de werkgroep

Werkgroep

- 5 • Dr. C.C. van Rossem, gastro-intestinaal chirurg, werkzaam in Maasstad Ziekenhuis, namens NVvH (voorzitter)
- Drs. A.L. van den Boom, arts in opleiding chirurgie, werkzaam in Erasmus MC en Reinier de Graaf Groep Delft, namens NVvH
- Drs. W.J. Bom, arts-onderzoeker chirurgie, werkzaam in Amsterdam UMC locatie AMC, namens NVvH
- 10 • Drs. M.E. Bos, arts in opleiding, werkzaam in Spoedeisende Geneeskunde regio VUmc, locatie Westfriesgasthuis, namens NVSHA
- Dr. A.A.W. van Geloven, gastro-intestinaal chirurg, werkzaam in Tergooi Ziekenhuis, namens NVvH
- 15 • Dr. R.R. Gorter, fellow kinderchirurgie, werkzaam in Amsterdam UMC, namens NVvH
- Dr. B.C. Jacod, gynaecoloog-perinatoloog, werkzaam in OLVG, namens NVOG
- Drs. M. Knaapen, arts-onderzoeker kinderchirurgie, werkzaam in Amsterdam UMC, namens NVvH
- 20 • R. Lammers, MSc, beleidsadviseur, werkzaam voor de Patiëntenfederatie Nederland
- Drs. A.H.J. van Meurs, algemeen kinderarts, werkzaam in HagaZiekenhuis, namens NVK
- Dr. J. Nederend, radioloog, werkzaam in Catharina Ziekenhuis Eindhoven, namens NVvR
- 25 • Dr. J.B.C.M. Puylaert, radioloog, werkzaam in Haaglanden Medisch Centrum, namens NVvR

Samenstelling klankbordgroep

- 30 • Dr. A.K. van der Bij, arts-microbioloog, werkzaam in Diaconessenhuis, NVMM
- Dr. R. Bakx, kinderchirurg, werkzaam in Amsterdam UMC, namens NVvH

Met ondersteuning van:

- 35 • Dr. S.N. Hofstede, adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- L. Boerboom MSc, literatuurspecialist, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
- D.M.J. Tennekes, secretaresse, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten

Algemene inleiding

1.1 Aanleiding voor het maken van de richtlijn

5 Appendicitis is de een van meest voorkomende acute aandoeningen in de buik zowel bij
volwassenen als kinderen. De incidentie is 77 tot 89 per 100.000 mensen en de kans om in het
leven appendicitis te krijgen is ongeveer 9% (Anderson, 2012; Ceresoli, 2016). Er worden in
10 Nederland ongeveer 15.000 appendectomieën per jaar verricht voor acute appendicitis
(Nederlandse Zorgautoriteit, 2014 tot 2018). Ondanks de frequentie van de aandoening zijn
er variaties in zorg tussen ziekenhuizen en behandelaars onderling. Het doel van deze richtlijn
is om 'best-practice' adviezen te geven over diagnostiek en behandeling van acute
appendicitis.

15 De vorige richtlijn is uitgebracht in 2010, waarbij de actualiteit en relevantie dienen te worden
gereviseerd naar aanleiding van nieuwe inzichten. Ten aanzien van diagnostiek en
behandelstrategie zijn er in de loop der jaren zijn veranderingen opgetreden waarbij de oude
richtlijn (deels) herzien dient te worden. Onderwerpen die aan bod komen zijn:

- herziening diagnostische work-up bij verschillende patiëntengroepen (waaronder
20 kinderen, zwangere vrouwen en mensen met obesitas) en rol van verschillende
modaliteiten (echo, CT, MRI);
- conservatieve behandeling van simpele appendicitis;
- behandeling van complexe appendicitis;
- chirurgisch technische aspecten (laparoscopie of open, verzorging appendix stomp).

1.2 Doel van de richtlijn

25 Deze richtlijn is bedoeld om een evidence-based beleid voor de zorg voor patiënten met acute
appendicitis in de tweede lijn op te stellen. De richtlijn beschrijft wat volgens de huidige
maatstaven de beste diagnostiek en behandeling is bij patiënten met een acute appendicitis.

1.3 Afbakening van de richtlijn

30 Appendicitis kan op elke leeftijd voorkomen, zowel bij mannen als vrouwen. Wel is er een piek
te zien in de incidentie bij jong volwassenen. Aangezien het om een frequent voorkomende
aandoening gaat met name bij mensen in werkzame fase van het leven is het van groot belang
een adequate behandeling gericht op snel functioneel herstel na te streven.

35 De standaardbehandeling van acute appendicitis is een appendectomie (het verwijderen van
de appendix). Dit kan zowel laparoscopisch als 'open' worden gedaan, waarbij de
laparoscopische techniek inmiddels de overhand heeft gekregen (van Rossem, 2016). De
laatste jaren is tevens onderzoek gedaan naar antibiotische behandeling voor beginnende
40 appendicitis in plaats van een operatie.

De vorige richtlijn (2010) adviseert bij iedere patiënt die verdacht wordt van appendicitis (op
basis van anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium onderzoek) radiologische
beeldvorming te doen om de kans op onjuiste diagnose (appendix sana) tijdens operatie te
verkleinen. Dit is nadien in Nederland standaard beleid geworden en heeft het aantal
45 onnodige appendectomieën sterk verlaagd (van Rossem, 2016).

De belangrijkste uitkomstmaten voor de patiënt zijn: ziekenhuisopnameduur, herstel tot
normaal functioneren (school/werk), complicaties, pijnklachten na de operatie en succes van
de behandeling.

1.4 Beoogde gebruikers van de richtlijn

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acute appendicitis, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Dit zijn onder andere chirurgen, kinderchirurgen, radiologen, kinderartsen, gynaecologen en SEH artsen. Een secundaire doelgroep zijn zorgverleners uit de eerste lijn die betrokken zijn bij de zorg rondom patiënten met acute appendicitis, waaronder de huisarts, verpleegkundig specialist en physician assistant.

1.5 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. Deze variant is weinig progressief en mogelijk reversibel (Bhangu, 2015).

Complexe appendicitis:

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

Literatuurlijst

- Anderson JE, Bickler SW, Chang DC, Talamini MA. Examining a common disease with unknown etiology: trends in epidemiology and surgical management of appendicitis in California, 1995-2009. *World J Surg.* 2012 Dec;36(12):2787-94. doi: 10.1007/s00268-012-1749-z. PubMed PMID: 22948195.
- Ceresoli M, Zucchi A, Allievi N, Harbi A, Pisano M, Montori G, Heyer A, Nita GE, Ansaloni L, Cocolini F. Acute appendicitis: Epidemiology, treatment and outcomes- analysis of 16544 consecutive cases. *World J Gastrointest Surg.* 2016 Oct 27;8(10):693-699. PubMed PMID: 27830041; PubMed Central PMCID: PMC5081551.
- 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.
- 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. Review. Erratum in: *Lancet.* 2017 Oct 14;390(10104):1736. PubMed PMID: 26460662.
- Nederlandse Zorgautoriteit, Open data van de Nederlandse Zorgautoriteit 2014-2018. URL: www.opendisdata.nl

Verantwoording

Methodologie richtlijnontwikkeling

Geldigheid

- 5 Voor het beoordelen van de actualiteit van deze richtlijn is de werkgroep niet in stand gehouden. Uiterlijk in 2024 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Heelkunde of de modules van deze richtlijn nog actueel zijn. Op modulair niveau is een onderhoudsplan beschreven. Bij het opstellen van de richtlijn heeft de werkgroep per module een inschatting gemaakt over de maximale termijn waarop herbeoordeling moet plaatsvinden
- 10 en eventuele aandachtspunten geformuleerd die van belang zijn bij een toekomstige herziening (update). De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.
- 15 De Nederlandse Vereniging voor Heelkunde is regiehouder van deze richtlijn en eerstverantwoordelijke op het gebied van de actualiteitsbeoordeling van de richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en informeren de regiehouder over relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied.

Initiatief

- 20 Nederlandse Vereniging voor Heelkunde

Algemene gegevens

- 25 De richtlijnontwikkeling werd ondersteund door het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (www.kennisinstituut.nl) en werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS). De financier heeft geen enkele invloed gehad op de inhoud van de richtlijn.

Doel en doelgroep

Doel

- 30 Deze richtlijn is bedoeld om een evidence-based beleid voor de zorg voor patiënten met acute appendicitis in de tweede op te stellen.

Doelgroep

- 35 Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acute appendicitis, zowel bij kinderen als bij volwassenen. Dit zijn onder andere chirurgen, kinderchirurgen, radiologen, kinderartsen, gynaecologen en SEH artsen. Een secundaire doelgroep zijn zorgverleners uit de eerste lijn die betrokken zijn bij de zorg rondom patiënten met acute appendicitis, waaronder de huisarts, verpleegkundig specialist en physician assistants.

40

Samenstelling werkgroep

- 45 Voor de herziening van de richtlijn is in 2017 een multidisciplinaire werkgroep ingesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van alle relevante specialismen die betrokken zijn bij de zorg voor patiënten met acute appendicitis te maken hebben (zie hiervoor de samenstelling van de werkgroep).

Belangenverklaringen

- 50 De KNMG-code ter voorkoming van oneigenlijke beïnvloeding door belangenverstreming is gevolgd. Alle werkgroepleden hebben schriftelijk verklaard of zij in de laatste drie jaar directe financiële belangen (betrekking bij een commercieel bedrijf, persoonlijke financiële belangen, onderzoeksfinanciering) of indirecte belangen (persoonlijke relaties, reputatiemanagement,

kennisvalorisatie) hebben gehad. Een overzicht van de belangen van werkgroepleden en het oordeel over het omgaan met eventuele belangen vindt u in onderstaande tabel. De ondertekende belangenverklaringen zijn op te vragen bij het secretariaat van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.

5

Werkgroep lid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van Rossem	Gastro-intestinaal chirurg, Maasstad Ziekenhuis	Geen	Geen	Geen actie
Van Geloven	Gastro-intestinaal chirurg, Tergooi	Geen	Geen	Geen actie
Gorter	Fellow Kinderchirurgie Amsterdam UMC	Onderzoeker kinderchirurgie Vumc & AMC	Projectleider APAC-studie Non-operatieve behandeling van appendicitis bij kinderen. ZonMw Dossiernummer: 843002708	Geen actie
Van Meurs	Algemeen kinderarts, Juliana Kinderziekenhuis (HagaZiekenhuis)	Onderwijs aan studenten geneeskunde LUMC	Geen	Geen actie
Jacod	Gynaecoloog, Radboud UMC	Secretaris werkgroep Samenwerking Obstetrie-Anesthesiologie, NVOG-NVA, onbetaald	Geen	Geen actie
Puylaert	Radioloog HMC	Geen	Geen	Geen actie
Nederend	Radioloog Catharina Ziekenhuis Eindhoven	Screeningsradioloog Bevolkingsonderzoek, betaald Secretaris Sectie Abdominale Radiologie, NVvR, onbetaald	Onderzoek naar de waarden van MRI bij PIPAC-behandeling, deels gefinancierd (unrestricted grant) door Bracco Imaging Europe B.V.	Geen actie
Bos	AIOS Spoedeisende Geneeskunde regio Vumc, locatie Westfriesgasthuis	Algemeen lid congrescommissie NVSHA - onbetaald	Geen	Geen actie
Van den Boom	AIOS chirurgie, Erasmus MC Rotterdam en Reinier de Graaf Groep Delft	Geen	Principal investigator van APPIC trial (short versus long antibiotic treatment after appendectomy for complex appendicitis), gefinancierd door ZonMw ontvangen (Goed Gebruik Geneesmiddelen)	Geen actie
Bom	Arts-onderzoeker chirurgie, AMC	Geen	Ik word betaald vanuit de EPOCH studie, gefinancierd door ZonMw. Dit is een RCT naar het voorkomen van wondinfecties. Dit is op geen enkele wijze gelieerd aan de richtlijn appendicitis. Derhalve heb ik geen belangen bij extern gefinancierd onderzoek.	Geen actie

Knaapen	Arts-onderzoeker kinderchirurgie Amsterdam UMC	Geen	Coördinerend onderzoeker APAC-studie Non-operatieve behandeling van appendicitis bij kinderen. ZonMw Dossiernummer: 843002708	Geen actie
Lammers	Beleidsadviseur, Patiëntenfederatie	Geen	Geen	Geen actie
Hofstede	Adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Geen	Geen	Geen actie
Van Enst	Senior adviseur, Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten	Lid van de GRADE working group/ Dutch GRADE Network	Geen	Geen actie

Klankbordgroeplid	Functie	Nevenfuncties	Gemelde belangen	Ondernomen actie
Van der Bij	Arts- microbioloog Diakonessenhuis Utrecht/MSBD	Voorzitter commissie kwaliteitsbeheersing NVMM, onbetaald	Geen	Geen actie
Bakx	Kinderchirurg, Kinderchirurgisch centrum Amsterdam	Voorzitter richtlijnencommissie NVvH, onbetaald, bestuurslid Stichting spoedeisende hulp bij kinderen, onbetaald, APLS instructeur, onbetaald	Principal investigator APAC-studie Non- operatieve behandeling van appendicitis bij kinderen. ZonMw Dossiernummer: 843002708	Geen actie

Inbreng patiëntenperspectief

- 5 Er werd aandacht besteed aan het patiëntenperspectief door een afgevaardigde patiëntenvereniging in de werkgroep op te nemen. De conceptrichtlijn is tevens voor commentaar voorgelegd aan de Patiëntenfederatie.

Implementatie

- 10 In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn (module) en de praktische uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is uitdrukkelijk gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Het implementatieplan is te vinden bij de aanverwante producten. De werkgroep heeft tevens interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken (zie Indicatorontwikkeling).
- 15

Werkwijze

AGREE

- 20 Deze richtlijn is opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten.
- 25

Knelpuntenanalyse

5 Tijdens de voorbereidende fase inventariseerden de voorzitter van de werkgroep en de adviseur de knelpunten. De werkgroep beoordeelde de aanbevelingen uit de eerdere richtlijn (NVvH, 2010) op noodzaak tot revisie. Tevens werden stakeholders uitgenodigd voor een knelpuntenbijeenkomst (Invitational conference). Vanwege het lage aantal aanmeldingen (drie, IGZ, NVA en de Patiëntenfederatie) is de bijeenkomst geannuleerd. Gevraagd is schriftelijk op het raamwerk te reageren. Er zijn schriftelijk knelpunten aangedragen door NVKC, NVSHA, NVvH, NVZ en V&VN. Een verslag hiervan is opgenomen onder aanverwante producten. De werkgroep stelde vervolgens een long list met knelpunten op en prioriteerde de knelpunten op basis van: (1) klinische relevantie, (2) de beschikbaarheid van (nieuwe) evidence van hoge kwaliteit, (3) en de te verwachten impact op de kwaliteit van zorg, patiëntveiligheid en (macro)kosten.

15 Uitgangsvragen en uitkomstmaten

Op basis van de uitkomsten van de knelpuntenanalyse zijn door de voorzitter en de adviseur concept-uitgangsvragen opgesteld. Deze zijn met de werkgroep besproken waarna de werkgroep de definitieve uitgangsvragen heeft vastgesteld. Vervolgens inventariseerde de werkgroep per uitgangsvraag welke uitkomstmaten voor de patiënt relevant zijn, waarbij zowel naar gewenste als ongewenste effecten werd gekeken. De werkgroep waardeerde deze uitkomstmaten volgens hun relatieve belang bij de besluitvorming rondom aanbevelingen, als cruciaal (kritiek voor de besluitvorming), belangrijk (maar niet cruciaal) en onbelangrijk. Tevens definieerde de werkgroep tenminste voor de cruciale uitkomstmaten welke verschillen zij klinisch (patiënt) relevant vonden.

25

Strategie voor zoeken en selecteren van literatuur

Er werd eerst oriënterend gezocht naar bestaande buitenlandse richtlijnen, systematische reviews (Medline (OVID)), en literatuur over patiëntvoorkeuren (patiëntenperspectief; Medline (OVID)). Vervolgens werd voor de afzonderlijke uitgangsvragen werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in (verschillende) elektronische databases. Tevens werd aanvullend gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de geselecteerde artikelen. In eerste instantie werd gezocht naar studies met de hoogste mate van bewijs. De werkgroepleden selecteerden de via de zoekactie gevonden artikelen op basis van vooraf opgestelde selectiecriteria. De geselecteerde artikelen werden gebruikt om de uitgangsvraag te beantwoorden. De databases waarin is gezocht, de zoekstrategie en de gehanteerde selectiecriteria zijn te vinden in de module met desbetreffende uitgangsvraag. De zoekstrategie voor de oriënterende zoekactie en patiëntenperspectief zijn opgenomen onder aanverwante producten.

40 Kwaliteitsbeoordeling individuele studies

Individuele studies werden systematisch beoordeeld, op basis van op voorhand opgestelde methodologische kwaliteitscriteria, om zo het risico op vertekende studieresultaten (risk-of-bias) te kunnen inschatten. Deze beoordelingen kunt u vinden in de Risk-of-Bias (RoB) tabellen. De gebruikte RoB instrumenten zijn gevalideerde instrumenten die worden aanbevolen door de Cochrane Collaboration: AMSTAR – voor systematische reviews; Cochrane – voor gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek; ACROBAT-NRS – voor observationeel onderzoek; QUADAS II – voor diagnostisch onderzoek.

50 Samenvatten van de literatuur

De relevante onderzoeksgegevens van alle geselecteerde artikelen werden overzichtelijk weergegeven in evidencetabellen. De belangrijkste bevindingen uit de literatuur werden

beschreven in de samenvatting van de literatuur. Bij een voldoende aantal studies en overeenkomstigheid (homogeniteit) tussen de studies werden de gegevens ook kwantitatief samengevat (meta-analyse) met behulp van Review Manager 5.

5 Beoordelen van de kracht van het wetenschappelijke bewijs

A) Voor interventievragen (vragen over therapie of screening)

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd bepaald volgens de GRADE-methode. GRADE staat voor 'Grading Recommendations Assessment, Development and Evaluation' (zie <http://www.gradeworkinggroup.org/>).

10

GRADE onderscheidt vier gradaties voor de kwaliteit van het wetenschappelijk bewijs: hoog, redelijk, laag en zeer laag. Deze gradaties verwijzen naar de mate van zekerheid die er bestaat over de literatuurconclusie (Schünemann, 2013).

GRADE	Definitie
Hoog	<ul style="list-style-type: none"> Er is hoge zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is zeer onwaarschijnlijk dat de literatuurconclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Redelijk*	<ul style="list-style-type: none"> Er is redelijke zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; het is mogelijk dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Laag	<ul style="list-style-type: none"> Er is lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; er is een reële kans dat de conclusie verandert wanneer er resultaten van nieuw grootschalig onderzoek aan de literatuuranalyse worden toegevoegd.
Zeer laag	<ul style="list-style-type: none"> Er is zeer lage zekerheid dat het ware effect van behandeling dichtbij het geschatte effect van behandeling ligt zoals vermeld in de literatuurconclusie; De literatuurconclusie is zeer onzeker.

15

**in 2017 heeft het Dutch GRADE Network bepaald dat de voorkeursformulering voor de op een na hoogste gradering 'redelijk' is i.p.v. 'matig'*

B) Voor vragen over diagnostische tests, schade of bijwerkingen, etiologie en prognose

20

De kracht van het wetenschappelijke bewijs werd eveneens bepaald volgens de GRADE-methode: GRADE-diagnostiek voor diagnostische vragen (Schünemann, 2008), en een generieke GRADE-methode voor vragen over schade of bijwerkingen, etiologie en prognose. In de gehanteerde generieke GRADE-methode werden de basisprincipes van de GRADE methodiek toegepast: het benoemen en prioriteren van de klinisch (patiënt) relevante uitkomstmaten, een systematische review per uitkomstmaat, en een beoordeling van bewijskracht op basis van de vijf GRADE criteria (startpunt hoog; downgraden voor risk-of-bias, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, en publicatiebias).

25

Formuleren van de conclusies

30

Voor elke relevante uitkomstmaat werd het wetenschappelijk bewijs samengevat in een of meerdere literatuurconclusies waarbij het niveau van bewijs werd bepaald volgens de GRADE methodiek. De werkgroepleden maakten de balans op van elke interventie (overall conclusie). Bij het opmaken van de balans werden de gunstige en ongunstige effecten voor de patiënt afgewogen. De overall bewijskracht wordt bepaald door de laagste bewijskracht gevonden bij een van de cruciale uitkomstmaten. Bij complexe besluitvorming waarin naast de conclusies uit de systematische literatuuranalyse vele aanvullende argumenten (overwegingen) een rol spelen, werd afgezien van een overall conclusie. In dat geval werden de gunstige en ongunstige effecten van de interventies samen met alle aanvullende argumenten gewogen onder het kopje 'Overwegingen'.

35

Overwegingen (van bewijs naar aanbeveling)

Om te komen tot een aanbeveling zijn naast (de kwaliteit van) het wetenschappelijke bewijs ook andere aspecten belangrijk en worden meegewogen, zoals de expertise van de werkgroepleden, de waarden en voorkeuren van de patiënt (patient values and preferences), kosten, beschikbaarheid van voorzieningen en organisatorische zaken. Deze aspecten worden, voor zover geen onderdeel van de literatuursamenvatting, vermeld en beoordeeld (gewogen) onder het kopje 'Overwegingen'.

10 Formuleren van aanbevelingen

De aanbevelingen geven antwoord op de uitgangsvraag en zijn gebaseerd op het beschikbare wetenschappelijke bewijs en de belangrijkste overwegingen, en een weging van de gunstige en ongunstige effecten van de relevante interventies. De kracht van het wetenschappelijk bewijs en het gewicht dat door de werkgroep wordt toegekend aan de overwegingen, bepalen samen de sterkte van de aanbeveling. Conform de GRADE-methodiek sluit een lage bewijskracht van conclusies in de systematische literatuuranalyse een sterke aanbeveling niet a priori uit, en zijn bij een hoge bewijskracht ook zwakke aanbevelingen mogelijk. De sterkte van de aanbeveling wordt altijd bepaald door weging van alle relevante argumenten tezamen.

20 Randvoorwaarden (Organisatie van zorg)

In de knelpuntenanalyse en bij de ontwikkeling van de richtlijn is expliciet rekening gehouden met de organisatie van zorg: alle aspecten die randvoorwaardelijk zijn voor het verlenen van zorg (zoals coördinatie, communicatie, (financiële) middelen, menskracht en infrastructuur). Randvoorwaarden die relevant zijn voor het beantwoorden van een specifieke uitgangsvraag maken onderdeel uit van de overwegingen bij de bewuste uitgangsvraag.

Indicatorontwikkeling

Gelijktijdig met het ontwikkelen van de conceptrichtlijn werden er interne kwaliteitsindicatoren ontwikkeld om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Meer informatie over de methode van indicatorontwikkeling is op te vragen bij het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten (secretariaat@kennisinstituut.nl).

Kennislacunes

Tijdens de ontwikkeling van deze richtlijn is systematisch gezocht naar onderzoek waarvan de resultaten bijdragen aan een antwoord op de uitgangsvragen. Bij elke uitgangsvraag is door de werkgroep nagegaan of er (aanvullend) wetenschappelijk onderzoek gewenst is om de uitgangsvraag te kunnen beantwoorden. Een overzicht van de onderwerpen waarvoor (aanvullend) wetenschappelijk van belang wordt geacht, is als aanbeveling in de bijlage Kennislacunes beschreven (onder aanverwante producten).

Commentaar- en autorisatiefase

De conceptrichtlijn werd aan de betrokken (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd ter commentaar. De commentaren werden verzameld en besproken met de werkgroep. Naar aanleiding van de commentaren werd de conceptrichtlijn aangepast en definitief vastgesteld door de werkgroep. De definitieve richtlijn werd aan de deelnemende (wetenschappelijke) verenigingen en (patiënt) organisaties voorgelegd voor autorisatie en door hen geautoriseerd dan wel geaccordeerd.

Literatuur

50 Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. CMAJ.

2010;182(18):E839-42. doi: 10.1503/cmaj.090449. Epub 2010 Jul 5. Review. PubMed PMID: 20603348.

Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 (2012). Adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit.

Link: http://richtlijndatabase.nl/over_deze_site/over_richtlijnontwikkeling.html

- 5 Schünemann H, Brożek J, Guyatt G, et al. GRADE handbook for grading quality of evidence and strength of recommendations. Updated October 2013. The GRADE Working Group, 2013. Available from http://gdt.guidelinedevelopment.org/central_prod/_design/client/handbook/handbook.html.
- 10 Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336(7653):1106-10. doi: 10.1136/bmj.39500.677199.AE. Erratum in: *BMJ*. 2008;336(7654). doi: 10.1136/bmj.a139. PubMed PMID: 18483053.
- 15 Wessels M, Hielkema L, van der Weijden T. How to identify existing literature on patients' knowledge, views, and values: the development of a validated search filter. *J Med Libr Assoc*. 2016 Oct;104(4):320-324. PubMed PMID: 27822157; PubMed Central PMCID: PMC5079497.

Module 1 Diagnostische strategie

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Wat is de optimale diagnostische strategie bij kinderen met verdenking op acute appendicitis?
- 10 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?

15

Module 1.1 Diagnostische strategie bij kinderen

Uitgangsvraag

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

Inleiding

25 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 vaak 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
30 lager. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Zoeken en selecteren

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

PICO 1

40 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

45 **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

5 **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

10

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?

15

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)

20 **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

25 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.

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

Tabel 1.1.1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

30

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

35 **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),

5 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.

10

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 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.

15

Samenvatting literatuur

20

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) geïnccludeerd voor de subgroep kinderen.

25

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.

30

Aanvullend beschreef Löfvenberg (2016) de accuratesse van echografie bij 438 patiënten, de prevalentie van acute appendicitis was 29%. De referentietest werd niet beschreven.

35

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 nagebeeld.

40

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.

45

50

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 geïncludeerd 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 voorafkans 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 voorafkans 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 1.1.2. Inconclusieve resultaten werden niet gerapporteerd.

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)

Tabel 1.1.2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van MRI versus contrast

Bewijskracht van de literatuur

- 5 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

- 15 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.

20 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.

- 30 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 geïnclassificeerd met acute appendicitis (fout negatief) en 24 kinderen onterecht geïnclassificeerd als geen acute appendicitis (fout positief).

- 40 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 45 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.

5

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%.

10

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).

15

Bewijskracht van de literatuur

20

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.

25

Conclusies

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>
------------------------	--

30

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>
----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

- 5 De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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

Beeldvorming:

- 10 De werkgroep is van mening dat de diagnostische accuratesse van anamnese, lichamenlijk en eventueel laboratoriumonderzoek 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 voorafkans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van de
15 anamnese, lichamenlijk en eventueel laboratoriumonderzoek verhoogd de accuratesse van beeldvorming is daarom essentieel.

- 20 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:

- 25 Onur (2008) vergleek 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.
- 30 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
35 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 (met eventueel aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek) 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 eventueel laboratoriumonderzoek 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

15 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.

30 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)

40 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.

45 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.

50 MRI is duurder dan MRI. Een ander 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.

5

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

Herbeoordeling:

10 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).

15

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.

20

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.

25

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.

30

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.

35

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

40

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

45

beschikbaarheid van echografie, CT of MRI.

Haalbaarheid en implementatie

Beeldvorming:

Het gebruik van echografie bij verdenking van acute appendicitis is standaard zorg en breed geaccepteerd. De expertise met MRI voor appendicitis is wisselend. Ook zal het niet in ieder

50

ziekenhuis mogelijk zijn om buiten kantooruren en in het weekend te beschikken over personeel dat bekwaam is in het maken en beoordelen van MRI.

Herbeoordeling:

- 5 De diagnostische accuratesse van anamnese, lichamelijk onderzoek en eventueel laboratoriumonderzoek voldoende is 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

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

Aanbeveling-1:

Verricht echografie bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis.

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

- De accuratesse van echografie gevolgd door MRI is gelijk aan die van echografie gevolgd door CT
- MRI geeft geen stralingsbelasting
- MRI is minder goed beschikbaar (expertise, beschikbare middelen)

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.

Aanbeveling 3:

Verricht een diagnostische laparoscopie bij een inconclusieve MRI en een hoge klinische verdenking.

Overweeg om te overleggen met een kinderchirurg centrum voordat een diagnostische laparoscopie wordt verricht bij een inconclusieve MRI en een hoge klinische verdenking of wanneer een MRI niet mogelijk is.

Literatuur

- 15 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.
- 20 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.

- 5 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.
- 10 Aspelund G, Fingeret A, Gross E, Kessler D, Keung C, Thirumoorathi 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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>
- 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.
- 30 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.
- 35 Reuvers JR, Rijbroek A. Acute appendicitis: liever tweede echo dan CT of MRI. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2016;160:A9603 en D64.
- 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.
- 40 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* 63:9-15
- 45 Leeuwenburgh MM, Wiarda BM, Bipat S, Nio CY, Bollen TL, Kardux JJ, Jensch 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.

50 Bijlagen bij module 1.1

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Diagnostiek bij volwassenen	NVvH en NVvR	2019	2024	Eens in de 5 jaar	NVvH en NVvR	-

Kennislacunes

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

5

Evidencetabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account? ⁷	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Zhang, 2017	Yes	Yes	Included studies: yes, excluded studies: no	Yes	Yes	Yes	Yes	SR: yes, individual studies: unclear
Kim, 2018	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	SR: yes, individual studies: unclear

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Zhang 2017 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to January 2017</i> Ultrasound A: Baldisserotto, 2000 B: Baldisserotto, 2007 C: Binkovitz, 2015 D: Burford, 2011 E: Chang, 2007 F: Hahn, 1998 G: Kaiser, 2002 H: Limchareon, 2014 I: Lowe, 2001 J: Nosaka, 1997 K: Peña, 2000 L: Scammell, 2011 M: Schulte, 1998	Inclusion criteria SR: 1. The patients' ages were ≤18 years old. If this criterion was not fully met, the proportion of patients with outlying ages could not exceed 5% of the total sample size and the max age could not exceed 20. 2. The patients who underwent US or CT or MRI were those with clinical findings suggestive of equivocal acute appendicitis.	Describe index test: Ultrasound A: US (4-7 MHz) B: US (4-7 MHz) C: US (unclear) D: US (6-13 MHz) E: US (7 MHz) F: US (5-7 MHz) G: US (7 MHz) H: US (5-12 MHz) I: US (unclear) J: US (7-7.5 MHz) K: US (7-7.5 MHz) L: US (unclear) M: US (5 MHz) N: US (5-10 MHz) O: US (3-9 MHz) P: US (5-10 MHz)	Describe reference test: Surgery and clinic follow-up results Prevalence (%) US overall: 46.8% CT overall: 26.6% For how many participants were no complete outcome data available? Not reported	Endpoint of follow-up: Some studies did not clearly show the follow-up time. In the rest of the studies, the follow-up time was no less than 2 weeks.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US: 0.89 (95% CI 0.87–1.00) CT: 0.96 (95% CI 0.94–0.98) <u>Outcome measure-2</u> Specificity US: 0.97 (95% CI 0.96–0.97) CT: 0.94 (95% CI 0.92–0.96) <u>Outcome measure-3</u>	<u>Study quality (ROB):</u> QUADAS-2 tool Three of the studies were regarded as high risk in patient selection because of inappropriate exclusion. All studies used surgery and clinic follow-up results as the reference standards. In one study, the clinic follow-up time was at least 24 h and another three were during the hospital stay but not specified.

	<p>N: Teo, 2000 O: Thieme, 2014 P: Tiu, 2004 Q: Toprak, 2014 R: Van Atta, 2015 S: Wiersma, 2009</p> <p>Computed tomography (with contrast) T: Didier 2015 U: Fefferman, 2011 V: Kaiser, 2002 W: Sivit, 2000</p> <p><u>Study design:</u> cohort US: 9 prospective / 10 retrospective CT: 2 prospective/ 2 retrospective</p> <p><u>Setting and Country:</u> Hospital of Wuhan University, China</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> SR: Funding not reported / no potential conflicts of interest Individual studies: unclear</p>	<p>3. Diagnosis of acute appendicitis was confirmed by surgery or clinic follow-up. 4. Sufficient data existed to create a 2x 2 table. 5. Imaging criteria for positive appendicitis included an appendix with a diameter of 6 mm or more with or without the presence of an appendicolith. Non-compressible appendix in US. Secondary signs of positive appendicitis were inflammation of mesenteric fat or local fluid collection suggesting an appendicular abscess. And local dilatation of the thin bowel without peristalsis indicating focal peritonitis in US. 6. Full-text articles were available. If more than one study covered the same population, only the article containing the most comprehensive information on that population was included</p> <p>Exclusion criteria SR: The studies that analyzed the diagnostic value of CT/MRI for appendicitis, but only included patients with inconclusive</p>	<p>Q: US (4-10 MHz) R: US (unclear) S: US (7-12 MHz)</p> <p>CT T: MDCT with IV contrast U: Helical/non-helical CT with oral/ IV contrast V: Helical CT with IV contrast W: Helical CT with oral/ rectal/IV contrast</p>	<p>Reasons for incomplete outcome data described?</p> <p>Not reported</p>		<p>PPV US: 0.9800 CT: 0.9074</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV US: 0.9867 CT: 0.9855</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results Not reported</p> <p><i>Heterogeneity:</i> For the studies in the US group, the I² was 83.9%, P<0.001, which indicates a significant heterogeneity exists. For the CT group heterogeneity was I² is 61.7%*, P=0.0228.</p> <p>*Analysis includes non-contrast CT</p>	<p>For these studies, the risk-of-bias regarding reference standard was high. Some studies did not clearly show the follow-up time; for these studies, the risk-of-bias regarding reference standard was unclear. In the rest of the studies, the follow-up time was no less than 2 weeks and the risk-of-bias regarding reference standard was low. In one of the studies in the CT group, the risk regard to index test was unclear because researchers used both helical and nonhelical CT. In two of the studies, in the MRI group, the risk regard to index test was unclear because both 1.5-T and 3.0-T MRI systems were used. Risk bias of flow and timing were high in one study because it excluded the indeterminate results. The application concerns of patient selection were high in one study because of the small age range of the included patients and unclear in two studies because patients older than 18 years were included.</p>
--	---	--	---	---	--	---	--

		<p>US suspected appendicitis, were excluded.</p> <p>The studies that just included patients who underwent surgery were also excluded.</p> <p>It was expected that not all patients had acute appendicitis or would undergo laparotomy. Case reports and series, reviews, pictorial essays, conference papers and letters to the editor were also not included.</p> <p><i>19 studies with US and 4 studies with CT included. The review also included 2 non-contrast CT, these were excluded for this analysis.</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>Age range (mean)</u></p> <p>Ultrasound</p> <p>A: 7 (0.5-12) B: 7.6 (2-12) C: <18 D: 8.8 (3-16) E: 0.5-3 F: 9.9 (1-17) G: 10.4 (2-15) H: 9 (1-16) I: 0.5-18 J: 10 (2-15) K: 11.1 (3-20) L: 1-18</p>					<p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> patients underwent US or CT if they had clinical findings suggestive of equivocal acute appendicitis.</p> <p><u>Choice of cut-off point:</u> Sensitivity and negative predictive value (NVP)</p> <p><u>Author's conclusion</u> US, CT and MRI have high diagnostic accuracies of clinically suspected acute appendicitis in children overall with no significant difference.</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>M: 10.4 (1-15) N: 2-15 O: 4-18 P: 0.5-16 Q: 2-15 R: <18 S: 2-15</p> <p>Computed tomography (with contrast) T: 9.3 (pediatric) U: 13 (0-18) V: 2-15 W: 12 (1-20)</p> <p><i><u>N. male/female</u></i></p> <p>Ultrasound A: 259/166 B: 31/19 C: 452/338 D: 28/26 E: 43/28 F: 1990/1869 G: 288/312 H: 220/208 I: 35/43 J: 100/106 K: 70/69 L: 311 M: 514/771 N: 68/61 O: 47/57 P: 80/71 Q: 63/59 R: 512 S: 129/83</p> <p>Computed tomography (with contrast) T: 86/106 U: 39/54 V: 317</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

		W: 68/86					
Kim, 2018 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to January 2017</i> MRI (with or without inclusive ultrasound) A: Bayraktutan, 2015 MRI B: Cobben 2009 C: Johnson, 2012 D: Kearl, 2016 E: Koning, 2014 F: Kulaylat, 2015 G: Moore, 2012 H: Orth, 2014 I: Petkovska J: Thieme, 2014 MRI after inconclusive ultrasound K: Dillman, 2016 L: Herliczek, 2013 M: Rosines, 2014 <u>Study design:</u> cohort 5 prospective / 8 retrospective <u>Setting and Country:</u> Asan Medical Center, Korea <u>Source of funding and conflicts of interest:</u> SR: Funding not reported / no potential conflicts of interest	Inclusion criteria SR: 1) pediatric patients (mean age ≤15 years) who underwent MRI for suspected appendicitis; 2) reference standard based on histopathology and/or clinical follow-up; 3) results including sufficient detail for reconstruction of 2X2 tables for determination of the diagnostic performance of MRI in the detection of acute appendicitis. Exclusion criteria SR: 1) case reports or case series involving less than 10 patients; 2) conference abstracts, letters, editorials, reviews, meta-analyses, consensus statements, and guidelines; 3) studies focusing on topics other than diagnosis of acute appendicitis; 4) studies including partially overlapping patient populations. <i>13 studies included</i>	Describe index test: Vendor, model, Magnet strength (Tesla), contrast MRI (with or without inclusive ultrasound) A: Siemens, Magnetom Avanto, 1.5, no MRI B: Siemens, NR, 1, no C: Philips, Achieva, 3, no D: NR, NR, 1.5, no E: GE, NR, 1.5, IV contrast F: Siemens, Magnetom Aera and Skyra, 1.5 or 3, no G: Philips, Intera Achieva, 1.5, no H: Philips, Achieva and Ingenia, 1.5, no I: Siemens, Magnetom Aera and Skyra, 1.5 or 3, no J: Siemens, Avanto, 1.5, no MRI after inconclusive ultrasound	Describe reference test and cut-off point(s): Pathology and clinical follow-up Prevalence (%) Not reported For how many participants were no complete outcome data available? Not reported Reasons for incomplete outcome data described? No	Endpoint of follow-up: Six studies had an unclear risk-of-bias because the clinical follow-up period in cases of negative MRI findings was not mentioned. Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity MRI: 0.97 (95% CI 0.95–0.99) MRI after inconclusive US: 0.98 (95% CI 0.94–1.00) <u>Outcome measure-1/2</u> Specificity MRI: 0.96 (95% CI 0.92–0.99) MRI after inconclusive US: 0.99 (95% CI 0.96–0.100) <u>Outcome measure-3</u> PPV Not reported <u>Outcome measure-4</u> NPV Not reported. <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results Not reported <u>Additional outcome</u> The SR did report the pooled proportion of the negative appendectomy rate: 4.5% (95% CI 1.9–7.1%; I ² = 74.10% (including 9 studies with MRI and 1	<u>Study quality (ROB):</u> In terms of the quality of the included studies according to QUADAS-2, 10 of the 13 studies satisfied ≥4 of the 7 items. Regarding the patient selection domain, there was an unclear risk-of-bias, as two studies showed nonconsecutive patient enrolment. When it comes to the index test domain, there was a high risk-of-bias in one study that did not report positive MR findings of appendicitis and an unclear risk-of-bias in four studies, as it was unclear whether or not reviewers were aware of the final diagnosis. In terms of the reference standard domain, there was generally an unclear risk-of-bias because the blinding procedure used for the pathologist who determined the final diagnosis was not mentioned in any of the studies. Regarding the flow and timing domain, six studies had an unclear risk-of-bias because the	

	Individual studies: unclear	<u>Important patient characteristics:</u> <u>Mean age</u> Both A: 7 MRI B: NR C: 11.5 D: 14.4 E: 11.3 F: 11.3 G: 11.2 H: 12.3 I: 12 J: 12 MRI after inconclusive ultrasound K: 11.5 L: 13.4 M: 12.9 <u>N, male/female</u> Both A: 19/28 MRI B: 38 C: 12/30 D: 192 E: 141/223 F: 227/283 G: 89/119 H: 34/47 I: 150 J: 47/57 MRI after inconclusive ultrasound K: 47/56	K: Philips, Ingenia, 1.5 or 3, no L: Siemens, Espree and Symphony or Verio, 1.5 or 3, no M: GE, Signa, 1.5, IV contrast			study with MRI after inconclusive US.	clinical follow-up period in cases of negative MRI findings was not mentioned <u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> MRI for suspected appendicitis of MRI for suspected appendicitis after inconclusive US. <u>Choice of cut-off point:</u> Sensitivity and negative predictive value (NVP) <u>Author's conclusion:</u> MRI shows excellent diagnostic performance for appendicitis in pediatric patients regardless of the use of intravenous contrast media. Therefore, nonenhanced-only MRI protocols might be appropriate for pediatric patients with suspected appendicitis. <u>Heterogeneity:</u> To explore the possible causes of the heterogeneity, a meta-regression was performed. Among the various potential covariates, use of diffusion-weighted imaging (DWI) ($P < 0.01$) and age ($P < 0.01$) significantly affected the
--	--------------------------------	---	--	--	--	---------------------------------------	--

		L: 28/32 M: 25/24					study heterogeneity. Otherwise, no clinically meaningful differences were seen.
--	--	----------------------	--	--	--	--	---

CI: confidence interval; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Risk-of-bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Löfvenberg, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes, all patients who underwent abdominal ultrasound for suspicion of appendicitis from 2012 to 2015 were included.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear, reference standard was not described.</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear, reference standard was not described.</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Dibble, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes all patients aged 18 years or younger who underwent diagnostic</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u></p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>imaging for suspected appendicitis from January 1, 2011, to December 31, 2012 were included.</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p>Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p>Unclear, patients who did not undergo an appendectomy at the institution within 4 weeks of initial presentation and imaging or who had a normal appendix documented on the surgical pathology report were considered to have true-negative results.</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> No</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Epifanio, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear, prevalence is high.</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not applicable</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear, 30-day clinical follow-up in patients who did not need to undergo surgery.</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Thirumoorthi, 2012	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear</p> <p>Was a case-control design avoided? Yes</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear, prevalence is high.</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? Not applicable</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Surgery: yes, phone calls: unclear</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Yes</p> <p>Did patients receive the same reference standard? No</p> <p>Were all patients included in the analysis? Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes, partly</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes, partly</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Krishnamoorthi, 2011	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear</p> <p>Was a case-control design avoided? Yes</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear</p> <p>Did all patients receive a reference standard?</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>Did the study avoid inappropriate exclusions? Unclear, prevalence is high.</p>	<p>If a threshold was used, was it pre-specified? Not applicable</p>	<p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? No</p>	<p>Yes</p> <p>Did patients receive the same reference standard? No</p> <p>Were all patients included in the analysis? Unclear</p>	<p><u>interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR</p>	
Kinner, 2017	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? Unclear</p> <p>Was a case-control design avoided? Yes</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? Yes</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? Yes</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Yes</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Yes</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Unclear</p> <p>Did patients receive the same reference standard? No</p> <p>Were all patients included in the analysis? Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes, contrast-enhanced MRI and unenhanced MRI were read at the same time.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Aspelund, 2014	<p>Was a consecutive or random sample of patients enrolled? No</p> <p>Was a case-control design avoided? No</p> <p>Did the study avoid inappropriate exclusions? No</p>	<p>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard? Yes</p> <p>If a threshold was used, was it pre-specified? Yes</p>	<p>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition? Unclear</p> <p>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test? Unclear</p>	<p>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard? Unclear</p> <p>Did all patients receive a reference standard? Unclear</p> <p>Did patients receive the same reference standard? No</p> <p>Were all patients included in the analysis? Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Unclear</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Löfvenberg, 2016	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: University Hospital that covers an area of 340.000 inhabitants with care for children with acute abdominal pain.</p> <p>Country: Sweden</p> <p>Conflicts of interest: The authors have no conflict of interests relevant to this article to disclose.</p>	<p>Inclusion criteria: <15 years of age, seeking the pediatric ED with acute abdomen, and abdominal US for suspected appendicitis. Suspicion of appendicitis had to be documented on the imaging request of the patient, for inclusion in the study.</p> <p>Exclusion criteria: Patients already hospitalized and with acute abdomen presenting during treatment for other conditions</p> <p>N=438</p> <p>Prevalence: 29% in study population</p> <p>Mean age ± SD: 8.5 years (4.3)</p> <p>Sex: 54% M / 46% F</p>	<p>Describe index test: Ultrasound</p> <p>Comparator test: not applicable</p>	Describe reference test: Not described	<p>Time between the index test and reference test: Not described</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not applicable, retrospective cohort study</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 82% (95% CI 75-89)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 97% (95% CI 94-99)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 92% (95% CI 85-96)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 93% (95% CI 90-96)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results N=93 (21%)</p>	<p><u>Author's conclusion</u> US may be a useful tool for evaluating children with suspected appendicitis, regardless of age or gender, and should be the first choice of imaging modalities.</p>
Dibble, 2017	Type of study: retrospective cohort study	Inclusion criteria: all patients aged 18 years or younger who underwent	Describe index test: A staged imaging algorithm with US and unenhanced MRI	Describe reference test: Available surgical notes, pathology reports, and clinical information.	Time between the index test and reference test: Max. 4 weeks	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):	<p><u>Author's conclusion</u> A staged algorithm of US and unenhanced MR imaging for</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Setting: tertiary referral center that includes the state's only pediatric hospital.</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: The authors have no conflict of interests relevant to this article to disclose.</p>	<p>diagnostic imaging for suspected appendicitis from January 1, 2011, to December 31, 2012.</p> <p>Exclusion criteria: patients, who had undergone imaging outside of the algorithm by undergoing either MR imaging or CT before US, by undergoing US followed by CT, or by having equivocal US results but no subsequent MR examination.</p> <p>N=1982</p> <p>Prevalence: 20.5% in study population</p> <p>Mean age: 11.2 years (range 1.2-18)</p> <p>Sex: 47% M / 53% F</p>	<p>1905 patients received US only, 77 received US + MRI.</p> <p>Comparator test: not applicable</p>		<p>For how many participants were no complete outcome data available? Not applicable, retrospective cohort study</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 98.3% (95% CI 96.44-99.18)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 97.1% (95% CI 96.19-97.86)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 89.9% (95% CI 86.72-92.37)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 99.5% (95% CI 99.05-99.78)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results</p> <p>US only N=77 (3.4%)</p>	<p>pediatric appendicitis appears to be effective.</p>
Epifanio, 2016	Type of study: prospective cohort study	Inclusion criteria: patients admitted to the pediatric	Describe index test: A staged imaging algorithm with clinical	Describe reference test: Pathological findings in patients who underwent	Time between the index test and	Outcome measures and effect size (include 95%CI and	<u>Author's conclusion</u> In the vast majority of cases the correct

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Setting: general university hospital</p> <p>Country: Brazil</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>emergency department of the hospital for suspected appendicitis.</p> <p>Exclusion criteria: patients who had previously undergone appendectomy.</p> <p>N=166</p> <p>Prevalence: 47% in study population</p> <p>Mean age \pm SD: 9.15 (2.78)</p> <p>Sex: 57% M / 43% F</p>	<p>evaluation + US + MRI + clinical observation for 24 hours</p> <p>166 received clinical evaluation 102 US of whom 8 received a MRI</p> <p>Comparator test: not applicable</p>	<p>surgery or 30-day clinical follow-up in patients who did not need to undergo surgery.</p>	<p>reference test: max. 30-days</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not described</p>	<p>p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 96.1% (95% CI 89.9-99.0)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 100% (95% CI 96.7-100)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 100% (95% CI 96.1-100)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 96.7% (95% CI 91.3-99.2)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results N=8 (4.8%) after US N= 5 (3%) after US+MRI N=0 after clinical observation</p>	<p>diagnosis was reached by clinical and US examinations. When clinical assessment and US findings were inconclusive, MRI was useful to detect normal and abnormal appendixes and valuable to rule out other abdominal pathologies that mimic appendicitis.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Thirumoorthi, 2012	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: a university and a city medical center</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>Inclusion criteria: age less than 18 years, US evaluation during study time period, and all studies performed at two urban pediatric centers.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=802 of whom N=275 are diagnosed by protocol and included for this research question.</p> <p>Prevalence: 45.8%</p> <p>Mean age \pm SD: 10.9 (4.1)*</p> <p>Sex: 54% M / 46% F*</p> <p>* Of the 802 patients</p>	<p>Describe index test: US as the initial imaging modality followed by CT for non-diagnostic US studies in patients with an equivocal clinical presentation</p> <p>197 received US only 78 received US + CT</p> <p>CT scans were performed with oral and intravenous contrast.</p> <p>Comparator test: not applicable</p>	<p>Describe reference test: Surgery or patients discharged without the diagnosis of appendicitis: short telephone interview of the study participant's parent/guardian was conducted to determine post-discharge outcomes.</p>	<p>Time between the index test and reference test: Not described</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? 250 (39.7%)*</p> <p>Reasons for incomplete outcome data described? Not reached.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 94.2%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 97.5%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 95.2%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 97%</p>	<p><u>Author's conclusion</u> US followed by selective CT for the diagnosis of acute appendicitis is useful and accurate. This has important implications in the reduction of childhood radiation exposure.</p>
Krishnamoorthi, 2011	<p>Type of study: retrospective cohort study</p>	<p>Inclusion criteria: all patients 18 years of age and younger who presented to the</p>	<p>Describe index test: Staged US and CT, CT is not performed</p>	<p>Describe reference test: Outcome was based on surgical</p>	<p>Time between the index test and reference test: Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p>	<p><u>Author's conclusion</u> A staged US and CT imaging protocol in which US is performed first in children</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Setting: suburban pediatric emergency department</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: 1 author received money for expert testimony in a case involving a neonate, no other conflicts of interest.</p>	<p>pediatric emergency department during the 6-year study period (January 2003 to December 2008) and for whom US and/or CT were ordered to rule out acute appendicitis.</p> <p>Exclusion criteria: (a) surgical intervention was performed on the basis of clinical criteria alone, (b) patients were referred to our site after CT had been performed at an outside institution, (c) complete medical records were not available, or (d) CT could not be performed (eg, owing to pregnancy or patient and/or parent refusal).</p> <p>N= 1228 patients of whom 631 (51.3%) underwent imaging according to the pathway guidelines</p>	<p>if the US scan is definitively positive or negative for appendicitis.</p> <p>CT was performed with intravenous contrast material. No rectal contrast material was used. Oral contrast material was used in a minority of patients.</p> <p>Comparator test: not applicable</p> <p>US without CT: n=333 US (equivocal) + CT: n=298</p>	<p>pathology results for patients who underwent surgery and on clinical outcome for those who did not. The latter category included cases of missed appendicitis indicated by re-admission and subsequent appendicitis diagnosis.</p>	<p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p>	<p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 98.6% (95% CI 96-100)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 90.6% (95% CI 87-93)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 99.2%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 84.6%</p>	<p>suspected of having acute appendicitis is highly accurate and offers the opportunity to substantially reduce radiation.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>and were considered to be compliant with the staged imaging pathway.</p> <p>Prevalence: 45.8%</p> <p>Mean age: 10.44 years (range 2 months to 18 years)</p> <p>Sex: 45.5% M / 54.5% F</p>					
Kinner, 2017	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting:.</p> <p>Country:</p> <p>Conflicts of interest:</p>	<p>Inclusion criteria: 12–20 years old and had a CT ordered by the emergency department treatment team because of clinical concern for possible appendicitis</p> <p>Exclusion criteria: standard contraindications to MRI (metallic implants, claustrophobia) or gadolinium-based contrast agents or the inability to provide informed consent or assent.</p> <p>N=48</p> <p>Prevalence: 27%</p>	<p>Describe index test: CT</p> <p>All patients received IV iodinated contrast material (Omnipaque 300, GE Healthcare); CT images were then acquired in the portal venous phase.</p> <p>Comparator test: MRI (contrast-enhanced and unenhanced MRI)</p> <p>Within 2 hours of completing CT, patients underwent research MRI</p> <p>Cut-off point(s): Radiologists rated</p>	<p>Describe reference test:</p> <p>To determine the ground truth with regard to the presence of appendicitis, a trained data abstracter reviewed the electronic medical record of all patients enrolled. In patients who underwent appendectomy, findings from all surgical and pathologic reports were abstracted. For those who did not undergo appendectomy, data from all follow-up visits were abstracted to determine whether the patient subsequently received a diagnosis of</p>	<p>Time between the index test and reference test: 1 month</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u></p> <p>Sensitivity CT 93.6 (95% CI 85.6-97.9) Unenhanced MRI 85.9 (95% CI 76.2–92.7) Contrast-enhanced MRI 93.6 (95% CI 85.6–97.9)</p> <p><u>Outcome measure-2</u></p> <p>Specificity</p>	<p><u>Author's conclusion</u></p> <p>The diagnostic accuracy of MRI to diagnose appendicitis was very similar to CT. No statistically significant difference in accuracy was observed between imaging modality or radiologist subspecialty.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>Mean age \pm SD: 17.1 \pm 2.46 years</p> <p>Sex: 41.7% M / 58.3% F</p>	<p>the likelihood of acute appendicitis on a 5-point Likert scale (1, definitely no appendicitis; 2, probably no appendicitis; 3, possible appendicitis or unsure; 4, probably appendicitis; 5, definitely appendicitis). A score of 4 (probably appendicitis) or 5 (definitely appendicitis) was considered a positive test result, whereas a score of less than 4 (1, definitely no appendicitis; 2, probably no appendicitis; 3, possible appendicitis or unsure) was considered a negative test result for the presence of appendicitis.</p> <p>CT and MR images were interpreted by each radiologist at different times to ensure that interpretation of one imaging type (MRI vs CT) was not influenced by the appearance of the</p>	<p>appendicitis or another cause for their symptoms. Additionally, these patients underwent a follow-up telephone interview 1 month after their index emergency department encounter using a standard script. The purpose of the telephone interview was to assess whether patients were evaluated for the same symptoms subsequent to the index encounter, underwent interval appendectomy, or received a diagnosis of another cause for their abdominal pain. In addition, three of the nonreader authors (two radiologists and an emergency physician) served as an expert panel to review all abstracted data and render a determination regarding the ground truth (appendicitis or not) for each patient, which</p>		<p>CT 94.3 (95% CI 90.2-97) Unenhanced MRI 93 (95% CI 89.7-96.7) Contrast-enhanced MRI 94.3 (95% CI 90.2-97)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV CT 85.9 (95% CI 76.6-92.5) Unenhanced MRI 83.8 (95% CI 73.8-91.1) Contrast-enhanced MRI 85.9 (95% CI 76.6-92.5)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV CT 97.5 (95% CI 94.4-99.2) Unenhanced MRI 94.7 (95% CI 90.7-97.3) Contrast-enhanced MRI 94.4 (95% CI 94.4-99.2)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			other. Though MRI sequences (contrast-enhanced and unenhanced MRI) were read at the same time, radiologists were asked to first interpret unenhanced MRI using the data reporting form and then to complete another data reporting form for contrast-enhanced MRI to ascertain whether contrast enhancement was useful for rendering an interpretation. DWI was included in the unenhanced MRI sequences.	served as the reference standard.			
Aspelund, 2014	Type of study: retrospective cohort study Setting: Gudrun Aspelund, MD, Division of Pediatric Surgery, Morgan Stanley Children's Hospital Country: USA	Inclusion criteria: pediatric patients (aged, 18 years), who presented to our emergency department (ED) from November 1, 2008 until October 31, 2012. All patients who had a CT, ultrasonography, or MRI ordered in the ED for abdominal pain were identified using a query of the	Describe index test: CT CT scans were performed after the administration of oral and intravenous contrast material on a 16-slice General Electric Lightspeed scanner (General Electric, Fairfield, CT) using a weight-based technique. Each patient drank a weight-based amount of a 2%	Describe reference test: Negative appendectomy rate, delineated by appendiceal pathologic evaluation without signs of appendicitis, and perforation rate, defined as complicated appendicitis by pathology among those who underwent appendectomy, were primary outcomes.	Time between the index test and reference test: Unclear For how many participants were no complete outcome data available? Unclear CT group: CT: n=224	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity CT: 100% (95% CI 97-100) US+MRI: 100% (95% CI 97-100)	<u>Author's conclusion</u> In children with suspected acute appendicitis, a radiation free diagnostic imaging of ultrasonography selectively followed by MRI is feasible and comparable to CT, with no difference in time to antibiotic administration, time to appendectomy, negative

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Conflicts of interest: The authors have indicated they have no potential conflicts of interest to disclose.	<p>electronic medical record and a Radiology Department database. All charts of patients undergoing appendectomy during the same period were obtained from operating room case logs.</p> <p>Exclusion criteria: patients who were aged ≥ 18 years; who had imaging performed for specific questions, based on chart review, that did not include appendicitis; or who had initial diagnostic imaging performed elsewhere.</p> <p>Mainly CT (November 2008 through October 2010), n=265; Mainly US+MRI (November 2010 through October 2012) n=397</p> <p>Prevalence: CT 51%; US+MRI 41%</p> <p>Mean age \pm SD: CT 12 (4.5); US+MRI 12.3 (4.7)</p>	<p>diatrizoate meglumine solution 1 hour before the scan. Standard dose of 2 mL/kg Omnipaque 200 was administered intravenously. Imaging parameters included 25-cm field of view, slice thickness of 2.5 mm, interval of 1.5 mm, and pitch of 1.3 with a rotation time of 0.5 seconds.</p> <p>Comparator test: US+MRI Ultrasounds of the right lower quadrant were performed on a GE LOGIQ E9 scanner using graded compression technique with a linear transducer (ML6-15 for smaller children and 9L for larger children) by both pediatric and general sonographers. The sonographers' experience varied from newly hired generalists with minimal experience to those with many years of dedicated pediatric experience. All MRI was</p>		<p>US: n=40, followed by CT n=21 or MRI =3 MRI: n=1</p> <p>US/MRI group: US: n=365, followed by MRI n= 142 or CT n=34 CT: n=20 MRI: n=12</p>	<p><u>Outcome measure- 2</u> Specificity CT: 98% (95% CI 93–99) US+MRI: 99% (95% 97–100)</p> <p><u>Outcome measure- 3</u> PPV CT: 98 (95% CI 93–99) US+MRI: 99 (95% 95–100)</p> <p><u>Outcome measure- 4</u> NPV CT: 100 (95% CI 96–100) US+MRI: 100 (95% CI 98–100)</p>	appendectomy rate, perforation rate, or length of stay.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Sex: CT 37.7% M; US+MRI 40.1% M	carried out on nonsedated patients on a 1.5-T MRI system using an 8-channel array torso coil (Signa HDxt, GE Healthcare, Milwaukee, WI). T2-weighted singleshot fast spin echo in the axial, sagittal, and coronal planes, axial and coronal balanced steady-state free precession, axial T1-weighted fatsuppressed precontrast, and axial and coronal T1-weighted fat-suppressed postcontrast sequences were obtained. Post contrast images were acquired using intravenous gadobenate dimeglumine with a weight-based dose of 0.2 mL/kg. All imaging was carried out in supine positioning without the use of oral contrast or bowel motility stasis agent. All patients received intravenous contrast as per protocol.				

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			Cut-off point(s): CT and MRI were read as negative if there were no signs of appendicitis (visualization of normal appendix or no secondary signs of inflammation in region of cecum and terminal ileum). Ultrasonography was read as negative only if a normal appendix was seen. Ultrasonography studies were defined as equivocal if the appendix was not visualized or the study showed a phlegmon or abscess indicating complicated appendicitis.				

CI: confidence interval; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (O	1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (16092)	497
2008- juni	2 exp *Ultrasonography/ or echo*.ti. or ultraso*.ti. or sonogr*.ti. or exp *Tomography, X-Ray Computed/ or cat.ti. or ct.ti. or tomogr*.ti. or exp *Magnetic Resonance Imaging/ or MRI*.ti. or magnetic resonance imaging.ti. or MR imaging.ti. or fMRI*.ti. or cardiovascular magnetic resonance.ti. or CMR.ti. (655164)	
	3 1 and 2 (1420)	
	4 limit 3 to english language (1238)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358230)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans) (1765066)	
	7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Control Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [O exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2990105)	
	8 5 or 6 or 7 (4414805)	
	9 4 and 8 (722)	
	10 limit 9 to yr="2008 -Current" (434)	
	11 5 and 10 (29)	
	12 6 and 10 (65)	
	13 7 and 10 (408)	
	= 434	

<p>Embase (Elsevier)</p>	<pre>(('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti) AND ('echography'/exp/mj OR echo*:ti OR 'ultrasound'/exp/mj OR ultraso*:ti OR sonogr* OR 'computer assisted tomography'/exp/mj OR cat:ti OR ct:ti OR tomogr*:ti OR 'nuc magnetic resonance imaging'/exp/mj OR mri*:ti OR 'magnetic resonance imaging':ti 'mr imaging':ti OR fmri*:ti OR 'cardiovascular magnetic resonance':ti OR cmr:ti) AND [english]/lim AND [2008-2018]/py NOT 'conference abstract':it) <i>Gebruikte filters:</i> Systematic Reviews: (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 23 Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'doubl blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospectiv study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 107 Observationele studies: (('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 280 = 323</pre>
------------------------------	---

Exclusietabel

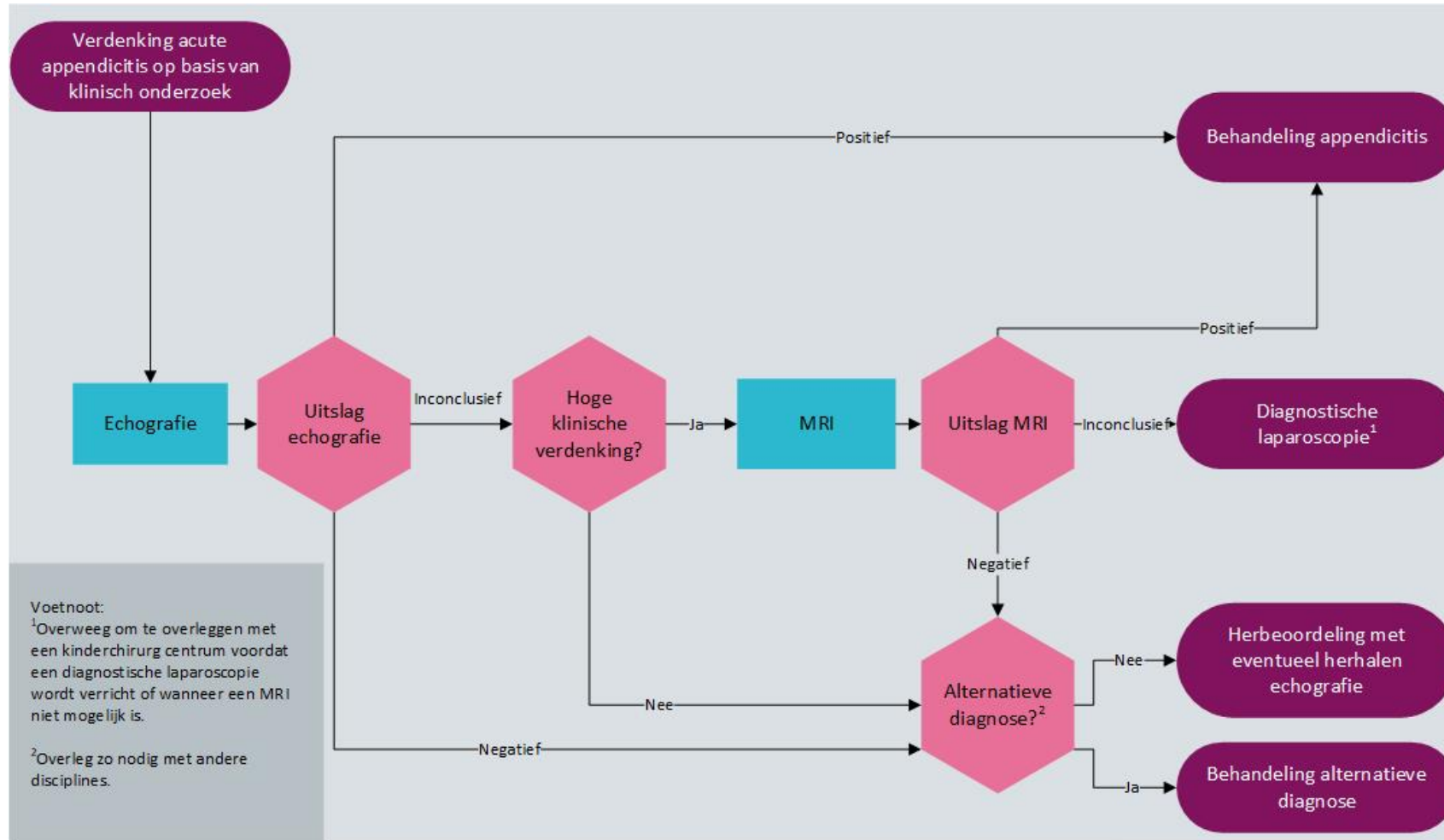
Tabel Exclusie na het lezen van het volledige artikel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Yoon 2018	Valt buiten PICO: CT dosering
Benabbas 2017	Recentere meta-analyse beschikbaar
Ogunmefun 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Moore 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Doniger 2018	Valt buiten PICO: POCUS
Imler 2017	includeert patiënten < 30 jaar, data voor alleen kinderen of volwassenen is niet te extraheren
Thieme 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Sivitz 2014	Valt buiten PICO: POCUS
Saucier 2014	Valt buiten PICO: andere pathway
Pastore 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Orth 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Elikashvili 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Mittal 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wu 2012	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Johnson 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Inci 2011	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Cobben 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Gonzalez 2018	Voldoet niet aan PICO: onderscheid ongecompliceerd/ gecompliceerd
De Castro 2018	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt gebruik voor en na invoeren richtlijn
Sola 2017	Voldoet niet aan PICO: gekeken naar predictoren voor populatie met inconclusieve echo

Sayed 2017	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT en score
Nah 2017	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix
Mangona 2017	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt uitslagen overdag met 's nachts
Kaymakci 2017	Voldoet niet aan PICO: score
Shah 2016	De-implementatie studie
Ross 2016	Voldoet niet aan PICO: effect volle blaas
Orscheln 2016	Voldoet niet aan PICO: uitkomstmaten niet beschreven
Kearl 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Dillman 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Chien 2016	De-implementatie studie
Larson 2015	Voldoet niet aan PICO: kijkt naar indelen uitkomsten in categorieën
Kulaylat 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Fallon 2015	Voldoet niet aan PICO: scoringssysteem
Cohen 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Binkovitz 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ross 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ramarajan 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Limchareon 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Koning 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Herliczek 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Estey 2013	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Chang 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Trout 2012	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Raval 2012	Voldoet niet aan PICO: factoren geassocieerd met keuze voor beeldvorming
Jaremko 2011	Voldoet niet aan PICO: 2 leeftijdsgroepen worden met elkaar vergeleken
Goldin 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Niedzielski 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wiersma 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Ramarajan 2009	Gebruikt dezelfde data als geïnccludeerd artikel
Tsao 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Schuh 2015	Voldoet niet aan PICO: andere pathway
Blumenfeld 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Shin 2018	Voldoet niet aan PICO: 2 manieren van MRI bekeken
Jung 2018	Voldoet niet aan PICO: Bloedwaardes worden vergeleken met MRI
Tsai 2017	Beoordeling tussen radiologen onderzocht
Amitai 2016	Dubbele publicatie
Al-Katib 2016	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix
Theilen 2015	Geïnccludeerd in systematisch review
Drake 2015	Slechts 5 patiënten met appendicitis geïnccludeerd
Fonseca 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Rapp 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Vu 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Pedrosa 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Oto 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Wallace 2018	Geïnccludeerd in systematisch review
Hwang 2018	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Yun 2017	Voldoet niet aan PICO: 2 CT doseringen vergeleken
Fields 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Cochon 2016	Voldoet niet aan PICO: Bayesian model
Xiong 2015	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Carroll 2013	Voldoet niet aan PICO: echografie door chirurg
Krajewski 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Hibczuk 2010	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Barger 2010	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Duke 2016	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
D'Souza 2016	Cochrane protocol
Ozdemir 2018	Voldoet niet aan PICO: CT plus MRI bekeken
Karimi 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Poletti 2011	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT
Chabanova 2011	Geïnccludeerd in systematisch review

Anderson 2009	Voldoet niet aan PICO: 2 CT contrast doseringen vergeleken
Mallin 2015	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Haverhagen 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Saeed 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Poortman 2009	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Kim 2008	Voor CT bij volwassenen zijn voldoende vergelijkende studies, niet-vergelijkende studies zijn geëxcludeerd
Khanal 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sim 2013	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Storz 2018	Voldoet niet aan PICO: CT contrast doseringen
Shahbazipar 2018	Voldoet niet aan PICO: echografie door verschillende disciplines
Sauvain 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Chu 2014	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Tan 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pooler 2012	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Webb 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Jang 2010	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Glauser 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Arooj 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sezer 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Lai 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Kouame 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Pickhardt 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Shirazi 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pacharn 2010	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Petrosyan 2008	Voldoet niet aan PICO: Alvorado scores
Fung 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Rosenkrantz 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd

Stroomschema diagnostische strategie kinderen



Module 1.2 Diagnostische strategie bij volwassenen

Uitgangsvraag

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

Inleiding

10 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 her beoordelen in plaats van aanvullende diagnostiek te doen. Patiënten met acute appendicitis zijn vaak 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
15 lager. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Zoeken en selecteren

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

PICO 1

25 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.

30 **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

35 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.

40 **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

45 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.

5 **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.

10

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.

15

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

Tabel 1.2.1. Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

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

20

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.

35

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

40

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.

5

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.

15 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.

20

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.

30

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.

35

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 geïnccludeerde 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.

50

MRI versus contrast CT

De studie van Reppinger (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.

5

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.

10

15 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.

20 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.

25

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.

30

Resultaten

Echografie versus contrast CT of MRI

In een meta-analyse door Van Randen (2008) zijn 6 studies geïncludeerd 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 geïncludeerd en worden de testeigenschappen van echografie en MRI als indirect bewijs beschreven.

35

Echografie versus CT

In een meta-analyse door Van Randen (2008) zijn 6 studies geïncludeerd 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

50

de prevalentie van appendicitis, namelijk hoe lager de prevalentie in de populatie, hoe lager de accuratesse van beeldvorming.

Echografie

5 De meta-analyse van Giliaca (2017) includeerde 17 cohort studies met 2,778 patiënten die een echografie kregen. De gepoolde sensitiviteit was 89% (95% BI 87% tot 100%) en de gepoolde specificiteit was 97% (95% BI 96% tot 97%). 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
10 respectievelijk 82% en 45%. Met een voorafkans 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).

15 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.

20 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

25 De review van Replinger (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 voorafkans werden er per 1000
30 patiënten 17 onterecht geclassificeerd met acute appendicitis (fout positief) en 17 patiënten onterecht geclassificeerd als geen acute appendicitis (fout negatief).

35 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.

40 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

45 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
50 (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).

5 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.

15

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.

20

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

25 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 1.2.2).

30

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

Tabel 1.2.2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van echografie, MRI, work-up echografie met CT en work-up echografie met MRI

35

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 1.2.3).

40

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)

Tabel 1.2.3 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van CT en work-up echografie met CT

Work-up: echografie met CT na inconclusieve echo

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

10 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.

15 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

25 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.

Conclusies

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; Replinger, 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 (Replinger, 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>
-------------------	--

5

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	
----------------	--

	<p>Er zijn geen studies gevonden die de uitkomstmaat inconclusieve resultaten rapporteerden voor de work-up echografie plus MRI of echografie versus contrast CT</p> <p><i>Bronnen (-)</i></p>
--	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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 eventueel laboratoriumonderzoek 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 voorafkans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van de anamnese, lichamelijk en eventueel laboratoriumonderzoek verhoogd de accuratesse van beeldvorming 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) vergleek 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 8-12 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 her beoordeeld. 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 (met eventueel aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek) 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 studiepopulatie verschillende testen met elkaar vergeleken, bijvoorbeeld echografie versus MRI. De diagnostische accuratesse van echografie en MRI 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 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 kantoor tijden. Wanneer CT of MRI wordt toegevoegd aan het diagnostisch traject bij een negatieve of inconclusieve echo nemen sensitiviteit en negatief voorspellende waarde toe.

CT is duurder dan echografie en minder makkelijk beschikbaar. Andere nadelen van het gebruik van CT zijn stralingsbelasting en het gebruik van intraveneus contrast, waarbij risico is op nierschade en allergische reacties.

MRI is ook duurder dan echografie. Een ander 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. 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 van 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 MRI.

Herbeoordeling:

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

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

Aanbeveling-1:

Verricht echografie bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis.

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

- De negatief voorspellende waarde van echografie alleen is lager dan die van echo gevolgd door CT evenals die van echo gevolgd door MRI.
- De accuratesse van MRI is gelijk aan die van CT.
- MRI geeft geen stralingsbelasting.
- MRI is minder goed beschikbaar (expertise, beschikbare middelen).

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.

Literatuur

- 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.
- 5 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.
- 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
- 10 Repplinger MD, Levy JF, Peethumnongsin E, Gussick ME, Svenson JE, Golden SK, Ehlenbach WJ, Westergaard RP, Reeder SB, Vanness 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.
- 15 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.
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- Repplinger MD, Pickhardt PJ, Robbins JB, Kitchin DR, Ziemlewicz TJ, Hetzel SJ, Golden SK, Haringa 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.
- 45 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
- 50

performance study. Radiology. 2013 Jul;268(1):135-43. doi: 10.1148/radiol.13121753. Epub 2013 Mar 12. PubMed PMID: 23481162.

- 5 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.
- 10 Reuvers JR, Rijbroek A. Acute appendicitis: liever tweede echo dan CT of MRI. Ned Tijdschr Geneeskd. 2016;160:A9603 en D64.
- 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.
- 15 Onur OE, Guneysel 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 63:9–15
- 20 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

Bijlagen bij module 1.2

25

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Diagnostiek bij volwassenen	NVvH en NVvR	2019	2024	Eens in de 5 jaar	NVvH en NVvR	-

Kennislacunes

- 30 Wat is de optimale diagnostische strategie bij volwassenen met verdenking op acute appendicitis?

Evidencetabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Replinger, 2016	Yes	No, search date not reported	Included: yes, excluded: no	Yes	Yes	Yes	No	No
Randen, 2008	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes, but not reported	Yes	No	No
Giljaca, 2016	Yes	Yes	Included: yes, excluded: no	Yes	Yes	Yes	No	No

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Replinger, 2016 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to ? not reported</i> A: Nitta 2005 B: Cobben 2009 C: Singh 2009 D: Inci 2011 E: Chabanova 2011 F: Inci 2011 G: Heverhagen 2012	Inclusion criteria SR: published in the past decade to best represent current imaging protocols including diffusion-weighted and images obtained with free breathing. Studies were only included if they specifically	Describe index test and cut-off point(s): MRI A: 0.5T Gyroscan (Philips) T1 SE, T2 FSE, T2 with fat saturation B: 1.0T (Siemens) T1 SGRE, T2 FSE, T2 FSE with fat saturation C: 1.5T Excite Twinspeed (GE Medical Systems)	Describe reference test and cut-off point(s): A: Surgical pathology or clinical follow up B: Surgical pathology or clinical follow up C: Final diagnosis at hospital discharge D: Surgical pathology or clinical follow up E: Surgical pathology or clinical follow up F: Surgical pathology or clinical follow up G: Surgical pathology or clinical follow up	Endpoint of follow-up: Not described	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 0.97 (95% CI 0.92–0.99) <u>Outcome measure-2</u> Specificity 0.96 (95% CI 0.89–0.98) <u>Outcome measure-3</u> PPV 0.96 (95% CI 0.92–0.99) <u>Outcome measure-4</u>	<u>Study quality (ROB)</u> : Using the QUADAS-2 assessment tool, the included studies were generally deemed to be at low or uncertain risk-of-bias. <u>Place of the index test in the clinical pathway</u> : patients underwent MRI if they had clinical findings suggestive of equivocal acute appendicitis. <u>Choice of cut-off point</u> : Not described <u>Author's conclusion</u>

	<p>H: Zhu 2012 I: Leeuwenburgh, 2013 J: Avcu 2013</p> <p><u>Study design:</u> SR of prospective cohort studies</p> <p><u>Setting and Country:</u> SR: USA A: Japan B: The Netherlands C: USA D: Turkey E: Denmark F: Turkey G: Germany H: China I: The Netherlands J: Turkey</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> National Center for Advancing Translational Sciences (NCATS); contract grant numbers: UL1TR000427; KL2TR000428;</p>	<p>dealt with the diagnosis of acute appendicitis using MRI, although specific imaging sequences were not required for inclusion. Additionally, articles were only included if they had well-defined and acceptable reference standards such as a single imaging comparator or clinical follow-up (surgical findings, histopathological findings, clinic visits, phone interviews, etc.). Finally, articles were required to provide absolute numbers of true positives, false positives, true negatives, false negatives, and equivocal cases so that pooled statistics could be calculated.</p>	<p>T2 SSFSE with fat saturation, T2 FSE with fat saturation, STIR, pre-gadolinium T1, post-gadolinium T1 D: 1.5 T Avanto (Siemens) T1 FSE, T2 FSE with and without fat saturation E: 0.23T and 0.6T Panorama (Philips), 1.5T Infinion (Philips), 1.5T Achieva (Philips) T1 SE, T2 FSE, STIR F: 1.5 T Avanto (Siemens) T1 FSE, T2 FSE with and without fat saturation, DWI G: 1.5 T Magnetom Sonata (Siemens) STIR, T2 FSE, bSSFP, T1 fat-saturated SGRE (before and after IV contrast). IV butylscopolamin used to prevent peristalsis. H: 1.5T Achieva Nova Dual (Philips) T2 FSE, bSSFP with fat saturation I: 1.5T Magnetom Avanto (Siemens) T2 FSE with and without fat saturation, DWI J: 1.5T Magnetom Symphony</p>	<p>H: Surgical pathology I: Expert panel reviewing surgery and clinical follow up J: Surgical pathology or clinical follow up</p> <p>Prevalence (%) [based on reference test at specified cut-off point] A: 78 B: 45 C: 30 D: 67 E: 63 F: 66 G: 25 H: 80 I: 52 J: 71</p> <p>Mean prevalence of 57.7% (95% CI 44.7–70.7%)</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not described</p>		<p>NPV 0.96 (95% CI 0.91–0.98)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results Not described</p>	<p>MRI has a high sensitivity and specificity for the diagnosis of appendicitis, similar to that reported previously for computed tomography.</p> <p>Heterogeneity: For each observable study characteristic, a subgroup was created split at the median value of the included studies. These categories (and values) were: proportion of females enrolled (51%), average age of study participants (35.6 years), and prevalence of appendicitis (64.5%). In the case of scanner field strength, values were dichotomized as either using only a 1.5T scanner (n = 7) or not (n = 3). We present results partitioned by these study characteristics in Table 3. Overall, these differences appear small, with the largest discrepancy occurring when comparing specificity for studies using only 1.5T scanners versus those that used other field strengths, having a pooled specificity of 93.9% (95 CI: 89.8–96.4) and those not 87.8% (95 CI: 48.9–98.2).</p>
--	--	---	--	---	--	---	---

	<p>Contract grant sponsor: National Institute on Aging; contract grant number: K23AG038352;</p> <p>Contract grant sponsor: National Institute on Drug Abuse; contract grant number: K23DA032306;</p> <p>Contract grant sponsor: National Institute of Mental Health; contract grant number: T21MH18029;</p> <p>Contract grant sponsor: National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; contract grant number: K24DK102595</p> <p>Conflict of interest are not reported</p>	<p>Exclusion criteria SR: Case reports, case series, and review articles were excluded.</p> <p>Studies restricted to specific subpopulations, such as children or pregnant women, were excluded because of potentially significant clinical heterogeneity due to the substantial anatomical differences compared to the general population and the potential for spectrum bias.</p> <p><i>10 studies included with 838 patients</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>Number of patients</u> A: 37 B: 138</p>	<p>(Siemens) DWI, bSSFP, STIR</p>				
--	---	--	---------------------------------------	--	--	--	--

		<p>C: 40 D: 85 E: 48 F: 119 G: 52 H: 41 I: 223 J: 55</p> <p><u>Mean age (range)</u> A: 37.1 (16–69) B: 29 (6–80) C: 34 (11–69) D: 26.5 (14–72) E: 37.1 (18–70) F: 27 (17–72) G: 44.7 (18–88) H: 41.5 SD 11.3 I: 35 (IQR 25–50) J: 35.6 (17–83)</p> <p><u>Sex % female</u> A: 52 B: 56 C: Unknown D: 47 E: 60 F: 36 G: 40 H: 56 I: 59 J: 43</p>					
Randen, 2008 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to February 2006</i> A: Balthazar, 1994	Inclusion criteria SR: (a) prospective cohort design compared graded compression US	Describe index test and cut-off point(s): US (1) vs CT (2) A-1: Linear, 5 and/or 7.5	Describe reference test and cut-off point(s): A: Surgery, discharge diagnosis, clinical follow-up B: Surgery, 6-mo clinical follow-up	Endpoint of follow-up: A: NR B: 6 months C: 3 months D: NR E: 13 months F: 1 month	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US: 0.78 (0.67, 0.86) CT: 0.91 (0.84, 0.95) P=0.017	<u>Study quality (ROB):</u> The Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies included in Systematic Reviews tool was used as a guideline for evaluation of study quality. When applying Quality

	<p>B: Pickuth, 2000 C: Wise, 2001 D: Kan, 2001 E: Poortman, 2003 F: Keyzer, 2005</p> <p><u>Study design:</u> cohort, prospective</p> <p><u>Setting and Country:</u> A: USA B: Germany C: USA D: USA E: The Netherlands F: Belgium</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> NR</p>	<p>and CT in the same patient population, (b) more than 10 patients were included, (c) surgery (histopathologic results) and/or clinical follow-up was used as reference standard, and (d) data were reported to calculate a 2x2 contingency table for graded compression US and CT.</p> <p>Exclusion criteria SR: Studies evaluating only pediatric patients were not eligible.</p> <p><i>6 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>Number of patients</u> A: 100 B: 120 C: 100 D: 31</p>	<p>A-2: Nonhelical, Oral (800 mL), intravenous (200 mL) B-1: Curved, 3.5; linear, 5–7.5 B-2: Helical, multidetector, Rectal (1000 mL) C-1: NR C-2: Helical, single detector, Oral (400–500 mL), intravenous (125 mL), rectal (800–1200 mL) D-1: Curvilinear, 3.5; linear, 5 D-2: Helical, multidetector, Rectal (750 mL), oral (23 patients), intravenous (7 patients) E-1: Linear, 5–12; curved, 5–2 E-2: Helical, single detector, oral contrast F-1: Convex, 3.75; linear, 8 F-2: Helical, multidetector, oral contrast</p>	<p>C: Surgery, discharge diagnosis, phone follow-up after 1 and 3 mo D: Not specified E: Surgery, mean 13-mo follow-up F: Surgery, 1-mo clinical follow-up</p> <p>Prevalence (%) [based on refence test at specified cut-off point] A: 54 B: 77 C: 24 D: 13 E: 66 F: 32 Overall: 50%</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>		<p><u>Outcome measure-2</u> Specificity US: 0.83 (0.76, 0.88) CT: 0.90 (0.85, 0.94) P=0.037</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV* US: 0.82 CT: 0.90</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV* US: 0.79 CT: 0.91</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results US: NR CT: NR</p> <p>*Not reported, calculated using the overall prevalence and overall sensitivity and specificity</p>	<p>of Reporting of Meta-analyses criteria for selection, no studies were eligible.</p> <p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> Diagnostic tool</p> <p><u>Choice of cut-off point:</u> not reported</p> <p><u>Author's conclusion</u> In head-to-head comparison studies of diagnostic imaging, CT had a better test performance than did graded compression US in diagnosing appendicitis. Ignoring the relationship between prevalence (pretest probability) and diagnostic value may lead to an inaccurate estimation of diagnostic performance.</p> <p><u>Personal remarks</u> The two studies with unenhanced CT (oral contrast) both had a lower sensitivity compared to enhanced CT.</p> <p>Heterogeneity: not reported</p>
--	--	--	---	---	--	---	---

		<p>E: 226 F: 94 Total: 671</p> <p><u>Age, mean (range)</u> A: (38 (15-82) B: (8-81) C: 38 (18-86) D: 34 (18-57) E: 26 (3-89) F: 38 (16-81)</p> <p><u>Sex (% females)</u> A: 65 B: 53 C: 74 D: 84 E: 55 F: 63</p>					
<p>Giljaca, 2017 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)</p>	<p>SR and meta-analysis <i>Literature search up to October, 2014</i></p> <p>A: Bendeck, 2002 B: Fergusson, 2002 C: Flum, 2005 D: Gökçe, 2011 E: Grodzinski, 2004 F: John, 2011 G: Khanzada, 2009 H: Köksal, 2009 I: Kurane, 2008</p>	<p>Inclusion criteria SR: We included studies which evaluated diagnostic accuracy of US for the diagnosis of AA which contained enough data for 2 9 2 table and where the histopathology report of the operative specimen was defined as the reference standard.</p>	<p>Describe index test and cut-off point(s): US</p>	<p>Describe reference test and cut-off point(s): Surgery or follow-up Prevalence (%) [based on reference test at specified cut-off point] A: 91 B: 73 C: 50 D: 82 E: 76 F: 81 G: 88 H: 93 I: 38 J: 83 K: 84 L: 69 M: 85</p>	<p>Endpoint of follow-up: NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 69% (95% CI 59–78%)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 81% (95% CI 73–88%)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV* 92%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV* 45%</p> <p><u>Outcome measure-5</u></p>	<p><u>Study quality (ROB):</u> quality assessment of diagnostic accuracy studies assessment tool (QUADAS-2). High risk-of-bias in all the included studies.</p> <p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> first choice</p> <p><u>Choice of cut-off point:</u> NR</p> <p><u>Author's conclusion</u> Abdominal ultrasound does not seem to have a role in the diagnostic pathway for diagnosis of AA in suspected patients. The summary sensitivity and specificity of US do not exceed that of physical examination.</p>

	<p>J: Memisoglu, 2010 K: Peixoto, 2011 L: Saeed, 2009 M: Sezer, 2012 N: Sharma, 2007 O: Stunell, 2008 P: Uebel, 1996 Q: West, 2006</p> <p><u>Study design:</u> cohort (prospective and retrospective)</p> <p><u>Setting and Country:</u> University Hospital Centre Rijeka, Kresimirova, Croatia</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> NR</p>	<p>Exclusion criteria SR: insufficient data for 2x2 table, reference standard other than histopathology report, studies which included <10 patients, studies in which the period between performing the index test and reference standard was longer than one week, and studies older than the year 1994.</p> <p>17 studies included</p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>Number of patients</u> A: 105 B: 176 C: 144 D: 235 E: 112 F: 238 G: 195 H: 184 I: 60</p>		<p>N: 76 O: 67 P: 68 Q: 57 Median prevalence: 76%</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>		<p>Inconclusive results NR</p> <p>*Not reported, calculated using the median prevalence and overall sensitivity and specificity</p>	<p>Patients that require additional diagnostic workup should be referred to more sensitive and specific diagnostic procedures, such as computed tomography.</p> <p>Sensitivity analysis of indeterminate results did not show a significant effect on summary results of sensitivity and specificity, i.e., the confidence regions of ROC curves of main results and sensitivity analysis results overlap.</p>
--	--	---	--	---	--	--	--

		<p>J: 196 K: 156 L: 170 M: 91 N: 118 O: 30 P: 538 Q: 30</p> <p><u>Age, _____ mean</u> <u>(range)</u></p> <p>A: NR B: NR C: NR D: 28 E: NR F: 28 G: 28 H: 24 I: NR J: 27 K: NR L: NR M: 31 N: NR O: NR P: 28 Q: 27</p> <p><u>Sex (% females)</u></p> <p>A: 67 B: NR C: NR D: 45 E: NR F: 45 G: 38 H: 48 I: 48 J: 38 K: 47 L: 38</p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		M: 52 N: 43 O: 100 P: 58 Q: 83					
--	--	---	--	--	--	--	--

CI: confidence interval; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Risk-of-bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Pare, 2016	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> No <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> Yes
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the patient flow have introduced bias? RISK: HIGH	
Replinger, 2018	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u>	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes</p>	<p>Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Leeuwenburgh, 2013	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Not used</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Atema, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Toorenvliet, 2010	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No	Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Poortman, 2009	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
<p>Lourenco, 2016</p>	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> no</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
<p>Parida, 2017</p>	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> no</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No	<u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	Unclear <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear	<u>interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: HIGH	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Ziedses, 2016	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Yes	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Ziedses, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Pare, 2015	<p>Type of study: retrospective cohort analysis</p> <p>Setting: The study was conducted at an urban academic medical center that has more than 130,000 annual visits.</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>Inclusion criteria: Consecutive young male patients, 18–39 years old, who had been hospitalized from the ED between June 2006 and September 2011 with an admitting diagnosis of appendicitis and who had undergone a surgical procedure.</p> <p>Exclusion criteria: Women were excluded from the study because of the possibility that pelvic pathology could have complicated the diagnosis. Patients were also excluded from the study if they had undergone</p>	<p>US, CT or US+CT</p> <p>Describe index test: US scanning was performed by using Philips iU22 machines (Philips Ultrasound, Bothell, WA) equipped with L12–5 and C5–1 transducers.</p> <p>Cut-off point(s): If the appendix was visualized and there was any suggestion of appendicitis, the results were considered positive, even if the dictated radiology report was equivocal. If the appendix was not visualized, the results were considered negative.</p> <p>Comparator test: CT, no information provided.</p> <p>Of the 39 patients whose results were negative for appendicitis on initial US, 7 underwent no additional imaging but proceeded directly to surgery; of those 7 patients, 4 were found to have a pathologically</p>	<p>Describe reference test: All results were compared with those in pathology reports.</p>	<p>Time between the index test and reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US: 57% (95% CI 46–67.6)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity NR</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV US: 98% (95% CI 93.8–100)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV NR</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results Not reported</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Screening US should be considered first for diagnosing appendicitis because of its high positive predictive value, but even if US results are negative for appendicitis, one should not exclude the possible existence of pathology because US has poor sensitivity in this situation. We speculate that the use of screening US can decrease radiation exposure, imaging costs, and LOS.</p> <p><u>Personal remarks</u> No outcomes reported for CT or US+CT.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>imaging prior to their ED evaluation or did not undergo surgery.</p> <p>N=451</p> <p>Of the 451 patients with appendicitis, 86 had undergone US examination (39 underwent only initial US, and 47 underwent both initial US and subsequent CT). Of the remaining patients, 306 had undergone CT alone, and 59 had had no imaging performed.</p> <p>Prevalence: US: 94% CT: 98,4% US+CT: 98%</p> <p>Mean age ± SD: US: 22.2 (5.3)</p>	<p>normal appendix (ie, false-positive US results). The remaining 32 patients with negative results for appendicitis on initial US subsequently underwent diagnostic CT scanning; their CT results were classified as true positives (ie, false-negative US results).</p>				

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		CT: 28.7 (5.5) US+CT: 20.3 (3.5) BMI, mean ± SD: US: 25.4 (5.4) CT: 27.1 (5.4) US+CT: 26.1 (5.3)					
Replinger, 2018	Type of study: prospective cohort study Setting: academic medical center Country: USA Conflicts of interest: Activities related to the present article: disclosed no relevant relationships.	Inclusion criteria: Patients were eligible for enrollment if they were at least 12 years old and had been ordered to undergo CT for evaluation for appendicitis during study hours (in general, weekdays 7 am to 11 pm and weekends 7 am to 3 pm until May 2014, at which point an in-house MR technologist was available 24 hours per day). Exclusion criteria:	Describe index test: CT vs MRI CT CT examinations of the abdomen and pelvis were performed with a 64 3 0.625-mm detector configuration scanner (GE Healthcare, Waukesha, Wis) after administration of oral contrast material (Gastrografin; Bracco Diagnostics, Princeton, NJ) and intravenous iohexol (Omnipaque 300; GE Healthcare); imaging was performed in the portal venous phase (SmartPrep with automated scan initiation). MRI MR imaging was performed with clinical 1.5-T units	Describe reference test: A composite reference standard of surgical and histopathologic results and clinical follow-up was used, arbitrated by an expert panel of three investigators.	Time between the index test and reference test: For how many participants were no complete outcome data available? 32 of the 230 (13.9%) Reasons for incomplete outcome data described? Incomplete MRI n=6 Lost to follow up n=6 Training scans n=20	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity CT: 98.4% (95% CI: 90.5%, 99.9%) MRI: 96.9% (95% CI: 88.2%, 99.5%) <u>Outcome measure-2</u> Specificity CT: 89.6% (95% CI: 82.8%, 94.0%) MRI: 81.3% (95% CI: 73.5%, 87.3%) <u>Outcome measure-3</u> PPV CT: 81.8 (95% CI 71.0, 89.4) MRI: 71.3 (95% CI 60.4, 80.2) <u>Outcome measure-4</u>	<u>Author's conclusion</u> The diagnostic accuracy of MR imaging was similar to that of CT for the diagnosis of acute appendicitis.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>contraindications to either gadolinium-based contrast material administration or MR imaging (eg, metallic implant) or the inability to provide informed consent or assent.</p> <p>N=198</p> <p>Prevalence: 32.3% (64 of 198)</p> <p>Mean age ± SD: 31.6 (14.2)</p> <p>Sex: 58% F</p>	<p>(Signa HDxt with a CRM or TwinSpeed gradients, Discovery MR450w; GE Healthcare) by using an eight-channel or 12-channel phased-array body coil.</p> <p>Cut-off point(s): Study to include three radiologists' interpretations, the consensus interpretation (meaning that at least two radiologists agreed on the presence or absence of appendicitis) was used as the primary outcome measure. We had a priori set a score of 3 or higher as reflecting a positive test result for image interpretation.</p>			<p>NPV</p> <p>CT: 99.2 (95% CI 94.8, 100)</p> <p>MRI: 98.2 (95% CI 93.0, 99.7)</p> <p><u>Outcome measure-5</u></p> <p>Inconclusive results</p> <p>Not reported</p>	
Leeuwenburgh, 2013	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting: The study was performed in an academic hospital and five large teaching</p>	<p>Inclusion criteria: adult patients (age ≥18 years) who, prior to imaging, were clinically suspected of having acute appendicitis on the basis of medical history</p>	<p>Describe index test:</p> <p>Conditional CT/MRI</p> <p>US</p> <p>A staff radiologist or radiologic resident performed a US examination by using the graded compression technique. A curved 3.5–5.0 MHz array and a linear 10-MHz array were used.</p>	<p>Describe reference test:</p> <p>Expert panels were composed of two surgeons and one radiologist who assigned a final diagnosis based on histopathologic findings or clinical information, imaging findings from US and CT, surgery, and at least 3 months follow-up.</p>	<p>Time between the index test and reference test: At least 3 months.</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? The imaging protocol was violated in one patient who had direct CT performed without initial US imaging, and in seven patients</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u></p> <p>Sensitivity</p> <p>US only: 70%</p> <p>Conditional CT: 97%</p> <p>Conditional MRI: 98%</p> <p>Immediate MRI: 97%</p> <p><u>Outcome measure-2</u></p>	<p><u>Author's conclusion</u></p> <p>The accuracy of conditional or immediate MR imaging was similar to that of conditional CT in patients suspected of having appendicitis, which implied that strategies with MR imaging may replace conditional CT for appendicitis detection.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>hospitals in the Netherlands.</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Conflicts of interest: Financial activities related to the present article: none to disclose.</p>	<p>and physical and laboratory examination findings.</p> <p>Exclusion criteria: Patients with a contraindication for MR imaging and critically ill patients who needed intensive vital organ function monitoring were not invited to participate in this study. Pregnant women were also excluded because the imaging protocol included CT.</p> <p>N=230</p> <p>Prevalence: 51.3%</p> <p>Mean age : Men: 36 (IQR 25-50</p>	<p>In case of negative or inconclusive US imaging results, CT was performed.</p> <p>CT All CT scans were performed by using a 4, 16, or 64 multi-detector row CT scanner. CT protocols were based on the following: effective level of 165 mAs, 120 kV, maximum 2.5-mm collimation, maximum 3-mm section width, 0.5-second rotation time, and a 125-mL intravenous contrast agent injection after a 60-second delay at 3 mL/sec. No oral or rectal contrast agents were used</p> <p>MRI For study purposes, all patients underwent MR imaging (breath-hold rapid acquisition with relaxation enhancement and spectral selection attenuated inversion recovery rapid acquisition with relaxation enhancement,</p>		<p>in whom no CT was performed after a negative or inconclusive US examination. In seven patients, an MR examination could not be performed because of claustrophobia or unexpected technical failure. The imaging results of these patients were included in data analysis.</p>	<p>Specificity US: 94% Conditional CT: 91% Conditional MRI: 88% MRI: 93%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV* US: 93% Conditional CT: 91% Conditional MRI: 88% MRI: 93%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV* US: 80% Conditional CT: 97% Conditional MRI: 98% MRI: 96%</p> <p>*Not reported, calculated.</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results US: 106 Conditional CT: 5 (conditional) MRI: 0</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>Women: 34 (IQR 24-49)</p> <p>Sex: 40% M / 60% F</p>	<p>free breathing diffusion-weighted imaging, without contrast agent) within 2 hours, in addition to the conventional imaging with US and/or CT. The examinations were performed with a 1.5-T MR imager (Magnetom Avanto 1.5 T, Siemens Medical Systems, Forchheim, Germany; or Intera 1.5 T, Philips Medical Systems, Best, the Netherlands).</p> <p>Cut-off point(s): We did not specify strict radiologic criteria for the diagnosis of appendicitis; readers evaluated the appendix diameter, presence of an appendicolith, periappendiceal fat infiltration, periappendiceal fluid, absence of gas in the appendix, destruction of the appendiceal wall structure, restricted diffusion of the appendiceal wall, restricted diffusion of the appendiceal lumen, and restricted diffusion of focal fluid</p>				

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			collections. The final judgment on the presence of appendicitis was left to the radiologist or supervised radiologic resident who interpreted the images.				
Atema, 2015	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting: 5 hospitals (2 academic)</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Conflicts of interest: The authors of this manuscript declare no relationships with any companies, whose products or services may be related to the subject matter of the article. This</p>	<p>Inclusion criteria: adult patients presenting with acute abdominal pain at the emergency department between March 2005 and November 2006. Only patients with a clinical suspicion of acute appendicitis, based on medical history, physical examination, and laboratory tests, were included in the analyses.</p> <p>Exclusion criteria:-</p>	<p>Describe index test: Conditional CT strategy (CT only after inconclusive or negative ultrasound findings)</p> <p>All standardized ultrasound examinations were performed using a curved 3.5 – 5.0MHz array and a linear 10MHz array.</p> <p>Cut-off point(s): NR</p> <p>Comparator test: Immediate CT strategy (CT in all without prior ultrasound)</p> <p>The CT parameters for the different CTsystems in the original multicenter study were effective mAs level 165, 120 kV, (4x) 2.5-mm</p>	<p>Describe reference test: A final diagnosis of acute appendicitis was predominantly based on surgical findings, obtained histopathology, and follow-up data.</p> <p>Cut-off point(s): NR</p>	<p>Time between the index test and reference test: at least 6 months</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? 1,101 consecutive patients presented with acute abdominal pain, 80 of whom had to be excluded because of incomplete case record forms. Of the remaining 1,021 patients, 422 (41 %) had a clinical suspicion of acute appendicitis</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity Conditional CT: 96% (95% CI 93-98) Immediate CT: 95% (95% CI 91-97)</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity Conditional CT: 77% (95% CI 70-83) Immediate CT: 87% (95% CI 81-92)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV Conditional CT: 86% (95% CI 81-90) Immediate CT: 92% 95% CI (87-95)</p> <p><u>Outcome measure-4</u></p>	<p><u>Author's conclusion</u> A conditional CT strategy correctly identifies as many patients with appendicitis as an immediate CT strategy, and can halve the number of CTs needed. However, conditional CT imaging results in more false positives.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	study has received funding by The Dutch Organization for Health Research and Development (ZonMW).	N=422 US+CT: 199 (47%) Prevalence: 59% Mean age (range): 40 (19-89) Sex: 54% F	collimation, (4x) 3-mm slice width and 0.5-s rotation time, and 125ml iodinated contrast was given intravenously at 3 ml/s after a 60-s delay. No orally or rectally administered contrast agents were used Cut-off point(s): NR			NPV Conditional CT: 93% (95% CI 87-96) Immediate CT: 92% (95% CI 86-95) <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR	
Toorenvliet, 2010	Type of study: prospective cohort study Setting: middle-sized teaching hospital Country: The Netherlands Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: All consecutive patients with acute abdominal pain evaluated at the ED by a resident of the surgical department between June 2005 and July 2006 were included in the study. Exclusion criteria: Patients who were evaluated at another hospital for the same complaint,	Describe index test: Routine US, limited CT and clinical re-evaluation An initial management proposal was then made based on the clinical diagnosis. All clinical parameters, the clinical diagnosis and strategy were registered on a study form. After conferring with the consulting surgeon about each case (mostly over the phone), a decision was made whether or not to perform additional radiological examination. US was always the primary examination of choice. It was, however, at the radiologist's discretion	Describe reference test: The final diagnosis (FD) was based on intraoperative findings or pathological examination of the resected organs. If patients did not undergo an operation, the final diagnosis was made by the clinical and/or radiological diagnosis in combination with the clinical response to medical therapy at standard re-evaluation and follow-up. All patients that were not admitted to the surgical ward after surgical consultation at the ED	Time between the index test and reference test: 24h For how many participants were no complete outcome data available? During the study period 972 patients were evaluated. Of these, 49 patients (5.0%) were excluded when they did not show up for their re-evaluation appointment, and another 121 (12.4%) patients were excluded as their study forms were missing or incomplete. For 23 of these patients no follow-up details were acquired (2.4%). Of the 147 patients excluded from analysis for whom follow-up was successful, seven had	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US only: 0.91 Conditional CT: 0.93 <u>Outcome measure-2</u> Specificity US only: 0.98 Conditional CT: 0.99 <u>Outcome measure-3</u> PPV US only: 0.94 Conditional CT: 0.98 <u>Outcome measure-4</u> NPV US only: 0.97	<u>Author's conclusion</u> A diagnostic pathway using routine US, limited CT, and clinical re-evaluation for patients with acute abdominal pain can provide excellent results for the diagnosis and treatment of appendicitis. <u>Personal remarks</u> Of the patients diagnosed with appendicitis 69 were <17 year and 50 were adults.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>patients with abdominal pain due to trauma, and those who had undergone additional radiological examination (US or CT) prior to surgical consultation were excluded.</p> <p>N=802 Appendicitis: after primary evaluation at the ED, 164 patients were suspected to have appendicitis. The proposed strategy was an open appendectomy 99 times, an admission to the hospital for re-evaluation 32 times, and an outpatient re-evaluation the next day 33 times. A total of 139 patients</p>	<p>to decide if CT would be a more suitable primary examination when taking into account the patient characteristics (i.e., a high BMI) and the nature of the suspected condition (e.g., acute mesenteric ischemia).</p> <p>When an US was inconclusive, a CT of the abdomen was subsequently made.</p> <p>For US, the abdomen was examined with an ATL HDI 5000 US system (Philips Medical Systems). All abdominal organs were examined, with special attention to the appendix, using the graded compression technique. For CT a GE LightSpeed QX/i 4-slice CT (Milwaukee, WI) was used.</p> <p>Cut-off point(s): NR</p>	<p>were given appointments for re-evaluation at the outpatient clinic within 24 h. There, the diagnosis and management strategies were reassessed by the consultant surgeon or a surgical resident under the supervision of a consultant surgeon. Additional radiological examinations were carried out if deemed necessary.</p> <p>Cut-off point(s): NR</p>	<p>acute appendicitis and were treated at our own hospital. They were excluded because the study forms were missing or incomplete and therefore the effect of diagnostics on management could not be assessed. In total, 802 patients were eligible for analysis.</p>	<p>Conditional CT: 0.98</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>underwent additional radiological imaging after the primary evaluation. Of these, 117 patients had US only, 2 patients had CT only, and 20 patients had US as well as CT. Twenty-five patients did not undergo additional radiological imaging on the day of the primary evaluation.</p> <p>Prevalence: Of the 250 patients who had appendicitis as the referring diagnosis, 78 (31.2%) were ultimately determined to have appendicitis</p>					

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>Only characteristics are provided for patients with a final diagnosis appendicitis</p> <p>Mean age \pm SD: 22.5 (18.1)</p> <p>Sex: 41.2% F</p> <p>Other important characteristics:</p>					
Poortman, 2009	<p>Type of study: prospective cohort study</p> <p>Setting: All patients between the ages of 18 and 80 years who had presented to the emergency department with symptoms of acute appendicitis were eligible for this study.</p>	<p>Inclusion criteria: Patients with typical signs of acute appendicitis (ie, history, physical examinations findings, and laboratory test results) who needed acute operation (within 24 hours) and who had been admitted between 8 AM and 10 PM were included in the study.</p>	<p>Describe index test: US and conditional CT if US was negative or inconclusive</p> <p>US (HDI 3000; ATL-Philips Medical Systems) was performed using the graded-compression technique, with 3.5-MHz and 5-MHz convex- and 7.5-MHz linear-array transducers, according to body size.</p> <p>All multidetector CT examinations were performed by using an eight-detector-row CT machine (Philips Medical Systems). Scanning was</p>	<p>Describe reference test: The reference standard was operation or conservative treatment. Imaging tests and therapy—hospitalization for operation, observation before discharge from hospital—were performed within 6 to 12 hours of patient arrival at the emergency department. Diagnostic performances of US and CT were compared with the reference standard for each patient.</p>	<p>Time between the index test and reference test: 6-12h</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US only: 0.91 Conditional CT: 0.93</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity US only: 86% (95% CI 76-93) Pathway: 86% (95% CI 76-93)</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV US only: 90% (95% CI 81-95) Pathway: 92% (95% CI 85-96)</p>	<p><u>Author's conclusion</u> A diagnostic pathway using primary graded compression US and complementary multidetector CT in a general community teaching hospital yields a high diagnostic accuracy for acute appendicitis without adverse events from delay in treatment. Although US is less accurate than CT, it can be used as a primary imaging modality, avoiding the disadvantages of CT. For those patients with negative US and CT</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Country: The Netherlands</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>Exclusion criteria: Pregnant patients, patients with claustrophobia, and patients with a previous appendectomy were not included.</p> <p>N=151 US: 151 CT: 60</p> <p>Prevalence: 60.9%</p> <p>Mean age (range): US: 29 (18-80) CT: 30 (18-74)</p> <p>Sex: US: 44% Male CT: 39% Male</p> <p>Other important characteristics: BMI, mean (range) US: 23.6 (15.6-40.7)</p>	<p>performed with the following parameters: 0.5 seconds per rotation time, 2-mm collimation, and 40 mm/sec table increment (pitch 1.25).</p> <p>Cut-off point(s): Both US and CT assessments were based on criteria derived from reports in the literature.^{1,15} Direct visualization of an incompressible appendix with an outer diameter 6 mm and echogenic incompressible periappendicular inflamed tissue with or without an appendicolith was the primary criterion to establish a diagnosis of acute appendicitis. A fluid-filled appendix, hyperemia within the appendiceal wall at color Doppler sonography, pericecal fluid, and abscess, were considered as possible positive criteria for acute appendicitis. US was considered negative for appendicitis only if a normal</p>			<p><u>Outcome measure-4</u> NPV US only: 71% (95% CI 60-80) Pathway: 100% (95% CI 93-97)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results US only: 29 (19.2%)</p>	findings, observation is safe.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		CT: 25.9 (17.1-40.7)	appendix could be entirely identified. If the appendix could not be visualized, the result of US was considered inconclusive and an additional CT was performed. Comparator test: Cut-off point(s):				
Lourenco, 2016	Type of study: retrospective cohort study Setting: large quaternary hospital within the Providence Health Care authority (St. Paul's or Mount St. Joseph Hospitals) in Vancouver Country: Canada Conflicts of interest: None declared	Inclusion criteria: Only adult patients who received sonographic investigation as the initial imaging modality were included Exclusion criteria: Patients imaged with other modalities or who did not receive imaging were excluded N=354 Prevalence: 19.8%	Describe index test: Ultrasound Cut-off point(s): Positive: 6-mm or larger diameter aperistaltic, non-compressible hyperemic blind-ending structure with origin adjacent to the cecal pole Negative: complete visualization of the compressible blind-ending structure with diameter less than 6 mm adjacent to the cecal pole Equivocal: appendix not identified	Describe reference test: US was compared to CT or MR imaging, and US to surgical results. Patients who did not undergo surgery were considered to not have had appendicitis, with discharge notes considered gold standard. Patient re-admission to hospital or subsequent emergency visits within the subsequent 3 months were recorded.	Time between the index test and reference test: 3 months For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 48.4% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 97.9% <u>Outcome measure-3</u> PPV 83.8% <u>Outcome measure-4</u> NPV 89.6% <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 288 (81.4%)	<u>Author's conclusion</u> Ultrasound is a test commonly performed in the workup of acute appendicitis. Unfortunately, despite its benefits, the utility of ultrasound in this setting is often compromised due to commonly yielding an equivocal result. In this retrospectively designed study, we attempted to explore the role ultrasound plays in the diagnosis of appendicitis. We demonstrate that even equivocal ultrasound results, when combined with simple clinical factors, can be useful in the exclusion of appendicitis, with an excellent NPV

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Mean age: 30.5 years Sex: 76.3% Female					(96.2%) when pretest risk factors indicate a low pretest likelihood of disease.
Parida, 2017	Type of study: prospective cohort study Setting: Department of Radiodiagnosis in SCB Medical College Hospital (MCH), Cuttack Country: India Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: All the patients with clinical and laboratory diagnosis of acute appendicitis were included in the study. Exclusion criteria: Patients who were unfit for the surgery, cases with appendicular lump, cases with peritonitis, and recurrent appendicitis were excluded from the study. Patients more than 75 years of age and uncooperative patients were	Describe index test: Ultrasound First, general survey of the patient's abdomen was performed with 2-5 MHz curvilinear probe; then, the examination of the right lower quadrant by graded compression technique with 3-12 MHz linear probe was done. Cut-off point(s): NR	Describe reference test: Pre-operative findings and histopathology reports Cut-off point(s): NR	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 96.1% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 95.7% <u>Outcome measure-3</u> PPV 89.7% <u>Outcome measure-4</u> NPV 88% <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR	<u>Author's conclusion</u> High resolution sonography with graded compression is a very useful diagnostic tool for diagnosis of appendicitis in problematic cases and in women in their reproductive period. It is also helpful in detecting complications of appendicitis and other abdominal diseases that mimic acute appendicitis.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		also excluded from the study. N=100 Prevalence: 77% Age: range 2-67 Sex: M:F ratio 1:5					
Ziedses, 2016	Type of study: prospective cohort study Setting: large regional teaching hospital Country: The Netherlands Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: A clinical suspicion of appendicitis and female sex in the age of 12 through to 55 years that were presented at the emergency department. Exclusion criteria: if informed consent was not obtained, if the patients were pregnant or in case of a known contraindication for MRI.	Describe index test: Unenhanced MRI At inclusion the patients underwent a complete routine surgical examination including patients' history, physical examination and blood tests. After this workup all patients underwent MRI. All patients underwent MRI operating at a field strength of a 1.5-Tesla superconductive magnet (GyrosanIntera, Philips Medical Systems, The Netherlands). T2-weighted Turbo Spin Echo images in coronal and sagittal direction	Describe reference test: the definitive histological diagnosis or outcome at four month's follow-up.	Time between the index test and reference test: 4 months For how many participants were no complete outcome data available? Sixteen out of 128 patients were excluded from this study; nine patients underwent emergency surgery, six of whom had appendicitis and for seven other patients the MRI system was not available.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 89% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 100% <u>Outcome measure-3</u> PPV 100% <u>Outcome measure-4</u> NPV 96% <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 9 (8%)	<u>Author's conclusion</u> We believe that MRI should perhaps be standard in all female patients during their reproductive years with suspected appendicitis. It avoids an operation in 32 % of cases and allows earlier planning for patients with an equivocal clinical picture.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		N=112 Prevalence: 26% Median age (range): 22 (12-54)	and transverse T1-weighted Gradient Echo images were obtained. Cut-off point(s): NR				
Petkovska, 2016	Type of study: retrospective cohort study Setting: University of Arizona College Country: USA Conflicts of interest: None declared	Inclusion criteria: (a) came to the ED with a clinical presentation of appendicitis and (b) underwent an accelerated MR imaging protocol. Exclusion criteria: (a) were younger than 3 years or 50 years or older and (b) did not meet the described inclusion criteria N=403 of whom 253 adults, 150 children and 48 pregnant woman.	Describe index test: MRI All MR examinations were performed with either a 1.5- or 3.0-T system (Magnetom Aera or Magnetom Skyra; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) equipped with 45 mT/m gradients operating at a slew rate of 200 T/m/sec. Two 18-channel torso phased-array anterior coils and a 32-channel table-integrated posterior coil were used for signal reception. Cut-off point(s): Findings were classified as (a) definitely acute appendicitis, (b) probably acute appendicitis, (c) indeterminate, (d) probably not acute appendicitis, and (e) definitely not acute	Describe reference test: In all patients who underwent surgical intervention, intraoperative surgical and histopathologic assessment served as the reference standard for the presence or absence of acute appendicitis. In patients who did not undergo surgical intervention, clinical follow-up served as the reference standard. Clinical follow-up was obtained via (a) phone interview of patients, with a minimum of 8 weeks follow-up after MR imaging to determine any interval appendectomy or diagnosis of acute appendicitis, or (b) medical record review, with a minimum of	Time between the index test and reference test: 6 months For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity Children: 96.9 (95% CI 83.8 to 99.9) Adults: 97.1 (95% CI 85.1 to 99.9) Pregnant: 85.7 (95% CI 42.1 to 99.6) <u>Outcome measure-2</u> Specificity Children: 99.2 (95% CI 95.4 to 100) Adults: 99.5 (95% CI 97.5 to 100) Pregnant: 100 (95% CI 91.4 to 100) <u>Outcome measure-3</u> PPV Children: 96.9 (95% CI 83.3 to 99.9)	<u>Author's conclusion</u> MR imaging is a highly sensitive and specific test in the evaluation of patients younger than 50 years with acute RLQ pain that uses a rapid imaging protocol performed without intravenous or oral contrast material. <u>Personal remarks</u> There were 150 patients aged 18 years or younger (mean age, 12 years; age range, 3–18 years) and 48 pregnant patients (mean age, 25 years; age range, 15–37 years).

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Prevalence: 16.6% Mean age (range): 21 (3-49) Sex: 25% male Other important characteristics:	appendicitis. To facilitate statistical analysis, all patients with an MR imaging report that described the findings as “definitely acute appendicitis” or “probably acute appendicitis” were classified as having positive findings for acute appendicitis. All patients with an MR imaging report that described the findings as “definitely not acute appendicitis” or “probably not acute appendicitis” were classified as having negative findings for acute appendicitis.	6 months follow-up after MR imaging.		Adults: 97.1 (95% CI 85.1 to 99.9) Pregnant: 100 (95% CI 54.1 to 100) <u>Outcome measure-4</u> NPV Children: 99.2 (95% CI 95.4 to 100) Adults: 99.5 (95% CI 97.5 to 100) Pregnant: 97.6 (95% CI 87.4 to 99.9) <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR	

CI: confidence interval; CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (16092)	497
2008-juni 2018	2 exp *Ultrasonography/ or echo*.ti. or ultraso*.ti. or sonogr*.ti. or exp *Tomography, X-Ray Computed/ or cat.ti. or ct.ti. or tomogr*.ti. or exp *Magnetic Resonance Imaging/ or MRI*.ti. or magnetic resonance imaging.ti. or MR imaging.ti. or fMRI*.ti. or cardiovascular magnetic resonance.ti. or CMR.ti. (655164)	
	3 1 and 2 (1420)	
	4 limit 3 to english language (1238)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358230)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1765066)	
	7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2990105)	
	8 5 or 6 or 7 (4414805)	
	9 4 and 8 (722)	
	10 limit 9 to yr="2008 -Current" (434)	
	11 5 and 10 (29)	
	12 6 and 10 (65)	
	13 7 and 10 (408)	
	= 434	

<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>((('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti) AND (('echography'/exp/mj OR echo*:ti OR 'ultrasound'/exp/mj OR ultraso*:ti OR sonogr*:ti OR 'computer assisted tomography'/exp/mj OR cat:ti OR ct:ti OR tomogr*:ti OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj OR mri*:ti OR 'magnetic resonance imaging':ti OR 'mr imaging':ti OR fmri*:ti OR 'cardiovascular magnetic resonance':ti OR cmr:ti)) AND [english]/lim AND [2008-2018]/py NOT 'conference abstract':it))</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews: ((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 23</p> <p>Randomized Controlled Trials: ((('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 107</p> <p>Observationele studies: ((('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 280</p> <p>= 323</p>
------------------------------	--

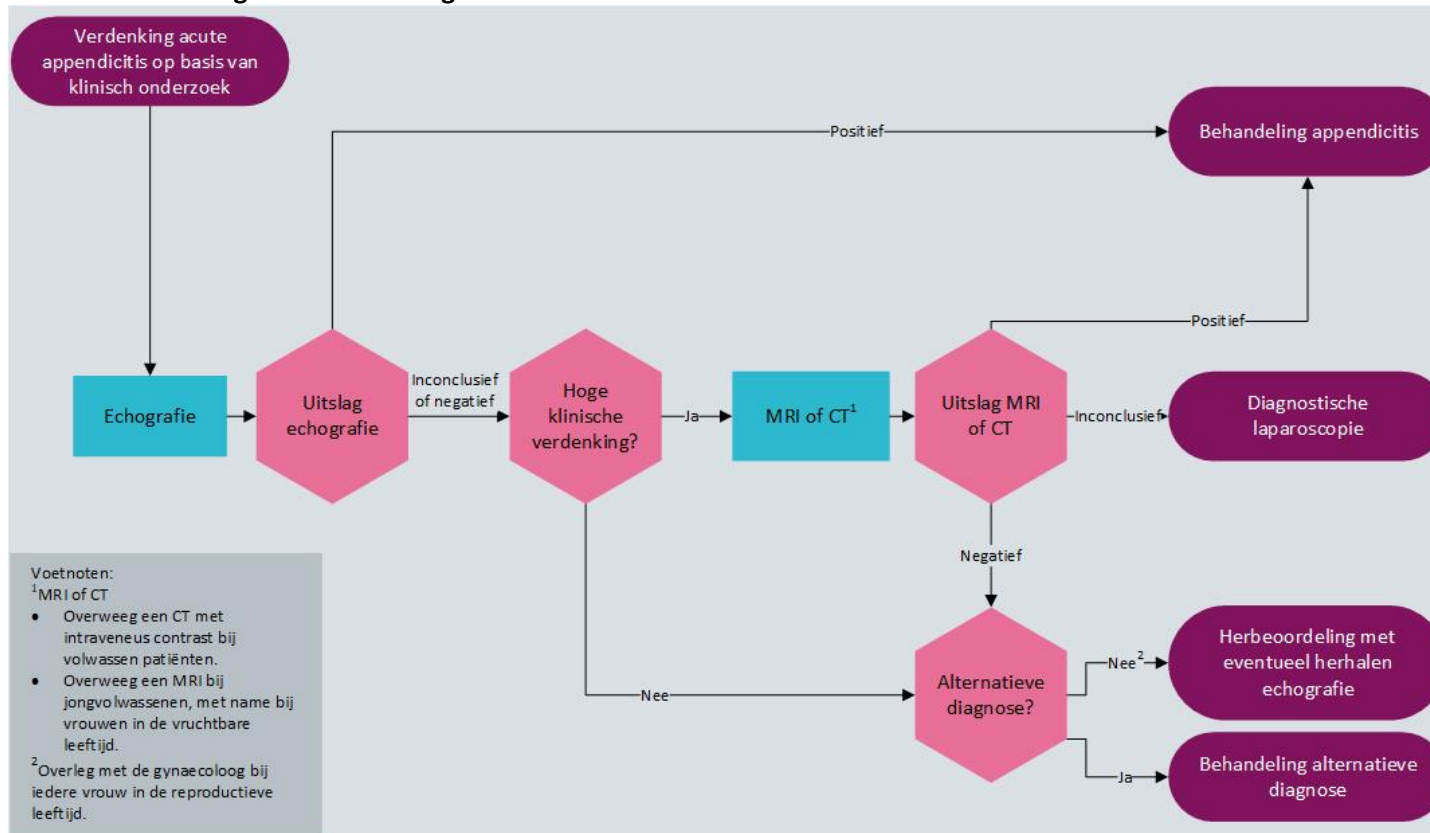
Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Yoon 2018	Valt buiten PICO: CT dosering
Benabbas 2017	Recentere meta-analyse beschikbaar
Ogunmefun 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Moore 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Doniger 2018	Valt buiten PICO: POCUS
Imler 2017	includeert patiënten < 30 jaar, data voor alleen kinderen of volwassenen is niet te extraheren
Thieme 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Sivitz 2014	Valt buiten PICO: POCUS
Saucier 2014	Valt buiten PICO: andere pathway
Pastore 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Orth 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Elikashvili 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Mittal 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wu 2012	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Johnson 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Inci 2011	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Cobben 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Gonzalez 2018	Voldoet niet aan PICO: onderscheid ongecompliceerd/ gecompliceerd
De Castro 2018	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt gebruik voor en na invoeren richtlijn
Sola 2017	Voldoet niet aan PICO: gekeken naar predictoren voor populatie met inconclusieve echo
Sayed 2017	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT en score
Nah 2017	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix

Mangona 2017	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt uitslagen overdag met 's nachts
Kaymakci 2017	Voldoet niet aan PICO: score
Shah 2016	De-implementatie studie
Ross 2016	Voldoet niet aan PICO: effect volle blaas
Orscheln 2016	Voldoet niet aan PICO: uitkomstmaten niet beschreven
Kearl 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Dillman 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Chien 2016	De-implementatie studie
Larson 2015	Voldoet niet aan PICO: kijkt naar indelen uitkomsten in categorieën
Kulaylat 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Fallon 2015	Voldoet niet aan PICO: scoringssysteem
Cohen 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Binkovitz 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ross 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ramarajan 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Limchareon 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Koning 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Herliczek 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Estey 2013	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Chang 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Trout 2012	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Raval 2012	Voldoet niet aan PICO: factoren geassocieerd met keuze voor beeldvorming
Jaremko 2011	Voldoet niet aan PICO: 2 leeftijdsgroepen worden met elkaar vergeleken
Goldin 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Niedzielski 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wiersma 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Ramarajan 2009	Gebruikt dezelfde data als geïnccludeerd artikel
Tsao 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Schuh 2015	Voldoet niet aan PICO: andere pathway
Blumenfeld 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Shin 2018	Voldoet niet aan PICO: 2 manieren van MRI bekeken
Jung 2018	Voldoet niet aan PICO: Bloedwaardes worden vergeleken met MRI
Tsai 2017	Beoordeling tussen radiologen onderzocht
Amitai 2016	Dubbele publicatie
Al-Katib 2016	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix
Theilen 2015	Geïnccludeerd in systematisch review
Drake 2015	Slechts 5 patiënten met appendicitis geïnccludeerd
Fonseca 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Rapp 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Vu 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Pedrosa 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Oto 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Wallace 2018	Geïnccludeerd in systematisch review
Hwang 2018	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Yun 2017	Voldoet niet aan PICO: 2 CT doseringen vergeleken
Fields 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Cochoon 2016	Voldoet niet aan PICO: Bayesian model
Xiong 2015	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Carroll 2013	Voldoet niet aan PICO: echografie door chirurg
Krajewski 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Hibczuk 2010	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Barger 2010	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Duke 2016	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
D'Souza 2016	Cochrane protocol
Ozdemir 2018	Voldoet niet aan PICO: CT plus MRI bekeken
Karimi 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Poletti 2011	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT
Chabanova 2011	Geïnccludeerd in systematisch review
Anderson 2009	Voldoet niet aan PICO: 2 CT contrast doseringen vergeleken
Mallin 2015	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog

Haverhagen 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Saeed 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Poortman 2009	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Kim 2008	Voor CT bij volwassenen zijn voldoende vergelijkende studies, niet-vergelijkende studies zijn geëxcludeerd
Khanal 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sim 2013	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Storz 2018	Voldoet niet aan PICO: CT contrast doseringen
Shahbazipar 2018	Voldoet niet aan PICO: echografie door verschillende disciplines
Sauvain 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Chu 2014	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Tan 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pooler 2012	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Webb 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Jang 2010	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Glauser 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Arooj 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sezer 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Lai 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Kouame 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Pickhardt 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Shirazi 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pacharn 2010	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Petrosyan 2008	Voldoet niet aan PICO: Alvorado scores
Fung 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Rosenkrantz 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd

Stroomschema diagnostische strategie volwassenen



Module 1.3 Diagnostische strategie bij zwangere vrouwen

Uitgangsvraag

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

Inleiding

10 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 her beoordelen in plaats van aanvullende diagnostiek te doen. Patiënten met acute appendicitis zijn vaak 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
15 lager. Of een patiënt in aanmerking komt voor herbeoordeling, dan wel directe aanvullende diagnostiek hangt af van klinische evaluatie.

Zoeken en selecteren

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

PICO 1

25 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.

30 **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

35 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.

40 **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.

45 **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.

5 **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.

10

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.

15

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

Tabel 1.3.1 Gevolgen en consequenties van diagnostische testeigenschappen

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

20

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.

25

30

35

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

40

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.

5

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) geïncludeerd 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.

15

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. Kereshi (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.

20

25

30

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.

35

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.

40

45

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.

50

5 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%.

10 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

15 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

20 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.

25 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.

30 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.

35 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

40 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

5 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.

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

10 Echografie

15 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 1.3.2.

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)

Tabel 1.3.2 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van studies met een echografie

25 MRI

30 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 voorafkans 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).

35 Aanvullend rapporteerden Wi (2018), Kereshi (2018) Burke (2015) en Petkovska (2016) de sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde (tabel 1.3.3). Echter bij Kereshi (2018) werd een echografie meegenomen bij de beoordeling van de echografie wanneer de patiënt deze voorafgaand in een andere instelling had gehad. 40 Kereshi (2018) vond 6 MRI's waarbij de resultaten inconclusief waren. Bij Burke (2015) was op 207 (29,2%) was de appendix niet te zien.

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

Tabel 1.3.3 sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde van studies met een MRI

Contrast CT

- 5 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
- 10 positief voorspellende waarde was 94% en de negatief voorspellende waarde 93%.

Bewijskracht van de literatuur

- 15 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

- 20 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

- 25 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
- 30 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

- 35 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

- 5 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
- 10 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
- 15 100%, 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
- 20 voorspellende waarde 100%.

Work-up: echografie met CT

- 25 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

- 30 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
- 35 van studies die inconclusieve resultaten beschrijven is de bewijskracht voor inconclusieve resultaten is niet beoordeeld.

Conclusies

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

	<p>vergeleken contrast CT voor het diagnosticeren van acute appendicitis bij zwangere vrouwen met verdenking op acute appendicitis.</p> <p><i>Bronnen (Basaran, 2009; Burke, 2015; Duke, 2016; Kereshi, 2018; Petkovska, 2016; Wi, 2018)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>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.</p> <p><i>Bronnen (Amitai, 2016; Burns, 2017; Konrad, 2015; Patel, 2017; Shetty, 2010)</i></p>
Zeer laag GRADE	<p>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.</p> <p><i>Bronnen (Amitai, 2016; Burns, 2017; Konrad, 2015; Patel, 2017; Shetty, 2010)</i></p>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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 eventueel laboratoriumonderzoek 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 voorafkans hoger wordt. Een goede voorselectie op basis van de anamnese, lichamelijk en eventueel laboratoriumonderzoek 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). De sensitiviteit en specificiteit van echografie zijn hoog. Er is bij zwangeren 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 (met eventueel aanvullende diagnostiek in de vorm van laboratoriumonderzoek) 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 eventueel laboratoriumonderzoek 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 studiepopulatie verschillende testen met elkaar vergeleken. De diagnostische accuratesse deze testen 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. Geen negatieve appendectomie, maar ook geen onterecht uitgestelde behandeling.

Echografie heeft geen stralingsbelasting en wordt goed verdragen door patiënten. Een andere 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.

MRI is duurder dan echografie. Een ander 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 kantoortijden en in het weekend te beschikken over directe beschikbaarheid van echografie, CT of MRI.

Haalbaarheid en implementatie

Beeldvorming:

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

Herbeoordeling:

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

Aanbeveling-1

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

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

Aanbeveling-1:

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

Aanbeveling-2

Rationale/ balans tussen de argumenten voor en tegen de interventie

- De diagnostische accuratesse van MRI bij zwangeren is hoog.

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.

Literatuur

- 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.
- 5 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.ijvs.2016.08.021. Epub 2016 Aug 20. PubMed PMID: 27554180.
- 10 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.
- 15 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.
- 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.
- 20 Kereshi 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.
- 25 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.
- 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.
- 30 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.
- 35 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.
- 40 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.
- 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.
- 45 Israel GM, Malguria N, McCarthy S, Copel J, Weinreb J. MRI vs. ultrasound for suspected appendicitis during pregnancy. *J Magn Reson Imaging*. 2008 Aug;28(2):428-33. doi: 10.1002/jmri.21456. PubMed PMID: 18666160.
- 50 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.

5 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.

10 Onur OE, Guneysel 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 63:9–15

Bijlagen bij module 1.3

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Diagnostiek bij volwassenen	NVvH en NVvR	2019	2024	Eens in de 5 jaar	NVvH en NVvR	-

15

Kennislacunes

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

Evidencetabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of diagnostic studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Duke, 2015	Yes	Yes	Included: yes, excluded: no	Yes	Yes	Yes	No	No
Basaran, 2009	Yes	Yes	Included: yes, excluded: no	Yes	No	No	No	Yes

Evidence table for systematic reviews of diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Duke, 2015 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to October 2014</i> A: Theilen, 2015 B: Ramalingam, 2015 C: fonseca, 2014 D: Rapp, 2013 E: Jang, 2011 F: Massalli, 2011 G: Vu, 2009	Inclusion criteria SR: Studies in which MRI was used for the diagnosis of appendicitis were included in our analysis if the pathologic findings, clinical follow-up, or both were used as the reference standard; if true-positive,	Describe index test and cut-off point(s): MRI A: 1.5 T (Espree and Symphony, Siemens Healthcare) B: 1.5 T (Achieva and Intera, Philips Healthcare) C: NR D: 1.5 T (Espree and Avanto, Siemens Healthcare) or 1.5 T (Signa and Excite HD, GE Healthcare) E: 1.5 T (Achieva, Philips Healthcare)	Describe reference test and cut-off point(s): Pathologic findings, clinical follow-up, or both were. Prevalence (%) A: 7.6 B: 7.8 C: 35.5 D: 4.5 E: 27.8 F: 12.5 G: 10.5 H: 9.5 I: 8.5 J: 15.2 K: 10.3	Endpoint of follow-up: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 0.94 (0.87–0.98) I ² : 0.2% <u>Outcome measure-1/2</u> Specificity 0.97 (0.96–0.98) I ² : 19.1 % <u>Outcome measure-3</u> PPV Not reported TP: 92 FP: 22	<u>Study quality (ROB)</u> : With the use of the Quality Assessment Tool for Diagnostic Accuracy questionnaire, the mean quality score was 10 of 14, with a maximum score of 12 and a minimum score of 7.* *Based on 30 included studies of which 12 among pregnant patients. <u>Place of the index test in the clinical pathway</u> : MRI was used for the diagnosis of appendicitis.

	<p>H: Pedrosa, 2009 I: Oto, 2009 J: Israel, 2008 K: Birchard, 2005 L: Incesu, 1997</p> <p><u>Study design:</u> cohort studies 3 prospective / 9 retrospective</p> <p><u>Setting and Country:</u> Department of Medical Imaging, University of Arizona, USA</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> Not reported</p>	<p>true-negative, false-positive, and false-negative results, or sufficient data to calculate these values, were included; and if the reviewers of the MRI studies were blinded to the results of previous ultrasound or CT examinations. Articles that also categorized cases of appendicitis as inconclusive or equivocal were included if explicit criteria were provided to define why a result was inconclusive.</p> <p>Exclusion criteria SR: case reports; non-peer reviewed meeting abstracts or posters;</p>	<p>F: 1.5 T (Avanto, Siemens Healthcare) G: 1.5 T (Signa, GE Healthcare) H: 1.5 T (Vision, Siemens Healthcare) or 1.5 T (Signa, GE Healthcare) I: 1.5 T (Signa, GE Healthcare) J: 1.5 T (Signa, GE Healthcare) K: 1.5 T (Symphony, Sonata, or Vision, Siemens Healthcare) L: 1.0 (Harmony, Siemens)</p> <p>The equivocal cases were counted as positive cases if the results of MRI reported that inflammatory changes were present in the right lower quadrant despite nonvisualization of the appendix, and they were counted as negative cases if the appendix was not visualized but no inflammatory changes were seen.</p>	<p>L: 25</p> <p>Overall: 98/ 933 = 10.5%</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p>		<p>80.7%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV Not reported TN: 813 FN: 6 99.3%</p>	<p><u>Author's conclusion</u> MRI has a high accuracy for the diagnosis of acute appendicitis, for a wide range of patients, and may be acceptable for use as a first-line diagnostic test.</p> <p>Heterogeneity: There was variability in the MRI technique used, although nearly all studies included a combination of multiplanar T2-weighted imaging, most studies using imaging both with and without fat suppression but some using only non-fat saturated or only fat saturated T2-weighted imaging. Six studies included DWI, whereas another six studies involved imaging performed after IV administration of contrast medium.</p>
--	--	---	--	---	--	--	---

		<p>studies in which there were no original cases of appendicitis, such as review articles or studies in which healthy volunteers underwent imaging to determine the rate of visualization of a healthy appendix; and studies in which diagnoses were made on the basis of ultrasound or CT findings that were subsequently evaluated by unblinded MRI reviewers.</p> <p><i>30 studies included of which 12 studies included with pregnant patients</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p>					
--	--	---	--	--	--	--	--

		<u>Number of patients</u> A: 171 B: 102 C: 31 D: 212 E: 18 F: 40 G: 19 H: 148 I: 118 J: 33 K: 29 L: 12 <u>Mean age:</u> A: NR B: 26.2 C: NR D: 26 E: 31.7 F: 28 G: 31 H: 29 I: 24.7 J: 25.6 K: 25 L: 28					
Basaran, 2009 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis <i>Literature search up to August 2008</i> A: Wallace, 2008 B: Lazarus, 2007 C: Ames Castro, 2001	Inclusion criteria SR: Surgical pathology and/or clinical follow-up were used as the diagnostic reference standard for appendicitis.	Describe index test and cut-off point(s): A: Helical CT B: 3 different (1, 4, 16 detector row) C: Helical CT	Describe reference test and cut-off point(s): A: Surgical pathology and/or clinical follow-up B: Surgical pathology and/or clinical follow-up C: Surgical pathology and/or clinical follow-up Prevalence (%) A: 49/ 86 = 57% B: 13/ 80 = 16.3%	Endpoint of follow-up: Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 0.86 (0.64-0.97) I ² : 46.4% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 0.97 (0.86-1.00)	<u>Study quality (ROB):</u> not reported. The summary assessment of the diagnostic accuracy for CT was limited overall by the small number and retrospective nature of the studies, heterogeneity among study samples, and poor methodologic quality in the original studies.

	<p><u>Study design:</u> 1 cohort (C), 2 case-control (A, B), retrospective</p> <p><u>Setting and Country:</u> Department of Obstetrics and Gynecology, Kulu State Hospital, Ankara, Turkey</p> <p><u>Source of funding and conflicts of interest:</u> The authors have disclosed that they have no financial relationships with or interests in any commercial companies pertaining to this educational activity, funding not reported</p>	<p>Exclusion criteria SR: Gravid patients with diagnoses other than suspected appendicitis were excluded, either because not all the imaging studies were ordered with a suspicion of appendicitis, or the indication of imaging was not specified. The intent of these exclusions was to obtain a more uniform set of patients with suspected appendicitis.</p> <p><i>3 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics:</u></p> <p><u>Number of patients</u> A: 86 B: 80 C: 7</p> <p><u>Gestational age</u></p>		<p>C: 2/ 7 = 28.6%</p> <p>Overall: 64/ 173 = 37%</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Not reported</p>		<p>I²: 0%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV NR Calculated using prevalence 0.94</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV NR Calculated using prevalence 0.93</p>	<p><u>Place of the index test in the clinical pathway:</u> all patients have had an US before CT scanning.</p> <p><u>Author's conclusion</u> This review is limited by the small number and retrospective nature of the available studies. With these limitations in mind, CT seems to be highly sensitive and specific for the diagnosis of appendicitis in pregnancy and their use should be considered when the results of ultrasonography are normal or inconclusive and appendicitis is suspected.</p> <p>Heterogeneity: Indication for imaging was suspected appendicitis in studies A and C and multiple indications for study B.</p> <p>Personal remarks: SR is of poor quality</p>
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p>A:NR B: 5-40 weeks (mean 23) C: 20-38 weeks (mean 28)</p>				
--	--	--	--	--	--	--

CI: confidence interval; CT: computed tomography; GA: gestational age; MRI: magnetic resonance imaging; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Risk-of-bias assessment diagnostic accuracy studies (QUADAS II, 2011)

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Israel, 2008	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes, but MR images were interpreted prospectively by one of five attending radiologists certified by the American Board of Radiology, with full knowledge of the clinical and US findings.</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Kazemini, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of</u></p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u></p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p>Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Yes</p>	<p>Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p>No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Segev, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> No</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> No</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: HIGH</p>	
Lehnert, 2012	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Wi, 2018	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u></p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear	<u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> Unclear	Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear	<u>interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	
Kereshi, 2018	<u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear <u>Was a case-control design avoided?</u> Yes <u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear	<u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes <u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes	<u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes <u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No	<u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear <u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes <u>Did patients receive the same reference standard?</u> No <u>Were all patients included in the analysis?</u> No	<u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No <u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No <u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Burns, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes, 52 patients received both US and MRI.</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Patel, 2017	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Yes</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Konrad, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				<p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	
Burke, 2015	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Yes</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
Shetty, 2010	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Unclear</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p> <p><u>Were all patients included in the analysis?</u> Unclear</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> Yes, 23 patients received CT+US</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?</u> No</p>
	<p>CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	<p>CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?</p> <p>RISK: LOW</p>	<p>CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias?</p> <p>RISK: UNCLEAR</p>	
Amitai, 2016	<p><u>Was a consecutive or random sample of patients enrolled?</u> Unclear</p> <p><u>Was a case-control design avoided?</u> Yes</p> <p><u>Did the study avoid inappropriate exclusions?</u> Unclear</p>	<p><u>Were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?</u> Yes</p> <p><u>If a threshold was used, was it pre-specified?</u> Yes</p>	<p><u>Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?</u> Yes</p> <p><u>Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?</u> No</p>	<p><u>Was there an appropriate interval between index test(s) and reference standard?</u> Unclear</p> <p><u>Did all patients receive a reference standard?</u> Yes</p> <p><u>Did patients receive the same reference standard?</u> No</p>	<p><u>Are there concerns that the included patients do not match the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?</u> No</p> <p><u>Are there concerns that the target condition as defined by</u></p>

Study reference	Patient selection	Index test	Reference standard	Flow and timing	Comments with respect to applicability
				Were all patients included in the analysis? Unclear	the reference standard does not match the review question? No
	CONCLUSION: Could the selection of patients have introduced bias? RISK: UNCLEAR	CONCLUSION: Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION: Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias? RISK: LOW	CONCLUSION Could the patient flow have introduced bias? RISK: UNCLEAR	

Evidence table for diagnostic test accuracy studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Israel, 2008	Type of study: cohort study Setting: Department of radiology at Yale New Haven Hospital Country: USA Conflicts of interest: Not reported	Inclusion criteria: Between July 2004 and June 2006, 45 pregnant patients were referred for imaging to the department of radiology at Yale New Haven Hospital for a clinical suspicion of appendicitis.	Describe index test: US vs MRI US was performed using a 5-MH to 10-MHz linear transducer, on either a Philips iu-22 or HDI 5000 unit using the graded compression technique described by Puylaert. Cut-off point(s): The criteria for establishing the diagnosis of acute appendicitis was	Describe reference test: Each patient's medical record was reviewed. Final pathology reports were used for disease confirmation in patients who underwent appendectomy. For patients who did not undergo surgery, the medical records were evaluated for alternative diagnoses.	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available? 0	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US 20% MRI 80% <u>Outcome measure-2</u> Specificity US 100% MRI 100% <u>Outcome measure-3</u> PPV US 100%	<u>Author's conclusion</u> Based on a relatively small number of true positives, our data suggests that MRI is very useful for the diagnosis and exclusion of appendicitis in pregnant women. <u>Personal remarks</u> MR images were interpreted prospectively by one of five attending radiologists certified by the American Board of Radiology, with full knowledge of the clinical

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>The decision to obtain imaging was made by the patient's primary care physician or the emergency room physician.</p> <p>Exclusion criteria: Of the 45 patients nine underwent US without MRI and three underwent MRI without US.</p> <p>N=33</p> <p>Prevalence: 15%</p> <p>Age: range: 18–36 years, mean: 25.6 years</p> <p>Other important characteristics: A total of 12 patients were in the first</p>	<p>direct visualization of a non-compressible appendix with a diameter of 6 mm or more at the point of maximal tenderness with or without the presence of an appendicolith, surrounding inflammation, or abscess formation. The diagnostic criteria for negative findings on sonography were visualization of a normal compressible appendix less than 6 mm in diameter, with no evidence of inflammation, phlegmon, or abscess. US exams in which the appendix was not visualized were considered indeterminate.</p> <p>Comparator test: MRI patients were imaged in the supine position without sedation, anesthesia, or intravenous or oral contrast. In all patients, a single-shot fast spin-echo (SSFSE) sequence (TR = 1800–3200 msec, TE = ∞, matrix size = 256 x 256, slice thickness 5 mm, interslice gap = 0.5 mm, field of view = 32–40 cm) in</p>			<p>MRI 100%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV US 99% MRI 97%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results</p> <p>US 29 patients (88%; 29/33), the US was interpreted as indeterminate (an appendix was not identified).</p> <p>MRI In 16 patients (48%; 16/33), the MRI was interpreted as indeterminate (an appendix was not identified).</p>	and US findings.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		trimester, 16 in the second trimester, and five in the third trimester.	<p>the axial, sagittal, and coronal planes through the abdomen and pelvis (localized to the right lower quadrant) was performed on a 1.5T MRI scanner (Signa; General Electric, Milwaukee, WI, USA). At the discretion of the interpreting attending radiologist, a fat-suppressed T2-weighted fast spin-echo (FSE) sequence (TR = 5000 msec, TE = 100 msec, number of excitations [NEX] = 2, echo train length = 16, matrix size = 256 x 192, slice thickness = 5 mm, interslice gap = 0.5–10 mm, field of view = 24–36 cm) was performed in the axial plane in 16 patients. In addition, five patients also underwent T1-weighted imaging in the axial plane.</p> <p>Cut-off point(s): diagnosed if the appendix measured 6 mm or less and was without wall thickening or periappendiceal fluid. Appendicitis was diagnosed when the appendiceal</p>				

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			diameter was ≥ 7 mm and the lumen of the appendix was distended and fluid-filled and/or there was evidence of surrounding inflammation manifested by increased signal intensity of periappendiceal tissues on T2-weighted sequences. The appendix may or may not have contained appendicoliths (defined as focal low signal intensity filling defects on T2-weighted images). A nonvisualized appendix without inflammation or fluid in the expected location of the appendix was considered indeterminate.				
Kazemini, 2017	Type of study: cohort study Setting: Imam Khomeini hospital, Tehran Country: Iran	Inclusion criteria: pregnant women admitted to the emergency department, who were highly	Describe index test: US Cut-off point(s): at least one of Puylaert criteria had to be presented, which are as follow: (1) non-compressible, swollen appendix with a diameter	Describe reference test: Surgically resected samples were evaluated and confirmed through histological evaluation.	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available?	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US 80%	<u>Author's conclusion</u> Ultrasonography is the initially preferred imaging modality in pregnant women suspected of having acute appendicitis with an acceptable sensitivity; however, application of other imaging modalities

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	Conflicts of interest:	<p>suspected of having acute appendicitis and underwent surgical exploration from January 2014 to January 2016</p> <p>Exclusion criteria: Records that did not include pathological assessment or were incomplete were excluded. Those patients treated conservatively were also excluded.</p> <p>N=58</p> <p>Prevalence: 65.5%</p> <p>Mean age ± SD: 29.1±4.94 years</p>	greater than 7mm, and wall thickness greater than 3mm; (2) appendicolith; (3) an increase and hyperechogenicity of periappendiceal fat; (4) lack of normal wall layer; (5) appendiceal abscess; and (6) periappendiceal fluid collection.		63 pregnant patients underwent surgery, while 5 were excluded due to their	<p><u>Outcome measure-2</u> Specificity US 75%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV US 91.4%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV US 52.9%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 4 (6.9%)</p>	such as CT scan or MRI is recommended after inconclusive ultrasonography results.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Other important characteristics: There were 37 (63.8%), 15 (25.9%), and 6 (10.3%) patients in the first, second, and third trimesters of pregnancy, respectively. The mean gestational age of patients was 13±8.96 weeks.					
Segev, 2016	Type of study: case-control Setting: tertiary medical center Country: Israel Conflicts of interest: None	Inclusion criteria: Prospective data recorded in the database of a tertiary medical center were retrospectively reviewed to identify all pregnant women who underwent appendectomy for presumed	Describe index test: US Cut-off point(s): Ultrasound reports were categorized as positive if they contained a radiologic diagnosis of "appendicitis" or "perforated appendicitis", based on visualization of an abnormal appendix, with or without secondary signs (free fluid, pericecal inflammatory fat stranding, phlegmon etc.). Reports lacking a definitive	Describe reference test: Final pathologic diagnosis Cut-off point(s): Pathology reports were defined as positive if they reported acute appendicitis (simple, gangrenous, or perforated appendicitis or periappendicular abscess formation), and negative, if no acute inflammation was found (i.e., negative appendectomy).	Time between the index test and reference test: For how many participants were no complete outcome data available? Preoperative diagnostic ultrasound scans were performed in 67 patients in the pregnant group (73%) only these patients were included in further analysis	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 65% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 86% <u>Outcome measure-3</u> PPV 0.94	<u>Author's conclusion</u> There appears to be no difference in the ability of ultrasound to predict the diagnosis of acute appendicitis between pregnant women and nonpregnant women of reproductive age. Therefore, similar preoperative imaging algorithms may be used in both patient populations.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>acute appendicitis in 2000-2014. The control group consisted of nonpregnant women of reproductive age who underwent appendectomy at the same medical center in 2004-2007. Only patients who underwent ultrasound scanning as part of their preoperative evaluation were included in the analysis.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N Pregnant: 92*</p> <p>*Only results for the pregnant women were extracted</p>	<p>diagnosis of appendicitis ("appendix not visualized", "equivocal", "further evaluation needed" and "other") were considered negative.</p>			<p><u>Outcome measure-4</u> NPV 0.40</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		Prevalence: 29% Mean age: 28 years Other important characteristics: median gestational age, 19 weeks (IQR: 14-26 weeks).					
Lehnert, 2012	Type of study: retrospective cohort study Setting: Harborview Medical Center, University of Washington, Washington, USA Country: USA Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: imaging records from 99 consecutive pregnant women over the age of 16 from 2001 to 2011 who presented during the second (≥14 weeks gestation) or third trimester for right lower quadrant (RLQ) ultrasound to	Describe index test: US Ultrasounds were performed using a 5–12MHz linear transducer when possible or a 1–5MHz curved array transducer if necessary in larger patients. The graded compression technique described by Puylaert was employed. Images were recorded in real time by the sonographers and presented for radiologist review on an ultrasound Picture Archiving and Communication System.	Describe reference test: Operative notes and pathology results were reviewed to determine if the appendix was inflamed when resected. Pathologic confirmation of appendix inflammation served as the gold standard for appendicitis. The medical records were reviewed for patients who were not managed surgically to confirm that the diagnosis of appendicitis was not subsequently made.	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity NR <u>Outcome measure-2</u> Specificity NR <u>Outcome measure-3</u> PPV NR <u>Outcome measure-4</u> NPV NR	<u>Author's conclusion</u> In summary, ultrasound of the RLQ in the second and third trimester of pregnancy is of limited utility due to infrequent visualization of the appendix. This modality as first-line imaging may result in unnecessary cost and delay in diagnosis in this patient population.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>evaluate the appendix.</p> <p>Exclusion criteria: Nonpregnant patients, pregnant patients at less than 14 weeks gestational ages, and patients with a history of appendectomy were excluded.</p> <p>N=99</p> <p>Prevalence: 7.1</p> <p>Mean age \pm SD: 28 years \pm6.6 years</p> <p>Other important characteristics: Gestational age ranged from 14 to 38 weeks. The mean gestational age at presentation was</p>	<p>Cut-off point(s): The criteria for establishing the diagnosis of acute appendicitis at ultrasound was visualization of a non-compressible appendix measuring \geq7 mm in diameter. A negative examination was confirmed by visualization of a compressible appendix $<$7 mm in diameter. US exams in which the appendix was not visualized were considered nondiagnostic for appendicitis.</p>			<p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 96 (97%)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		23 weeks (± 7 weeks)					
Wi, 2018	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Bundang Medical Center</p> <p>Country: Korea</p> <p>Conflicts of interest: None</p>	<p>Inclusion criteria: 125 pregnant patients with clinically suspected appendicitis underwent 1.5 T MRI to diagnose or exclude acute appendicitis.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=125</p> <p>Prevalence: 19.2%</p> <p>Age: 20 to 44 years of age; mean 32 years</p> <p>Other important characteristics: first trimester,</p>	<p>Describe index test: MRI</p> <p>MRI was performed using a 1.5 Tesla system (Magnetom Sonata; Siemens, Erlangen, Germany) with a sixelement phased-array surface coil.</p>	<p>Describe reference test: Patients were classified as pathologically acute appendicitis positive or pathologically acute appendicitis negative according to the clinical records.</p>	<p>Time between the index test and reference test: NR</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 100%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 95%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV NR Calculated: 96%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV NR Calculated: 100%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR</p>	<p><u>Author's conclusion</u> MRI has high accuracy for the diagnosis of acute appendicitis in pregnant patients. Therefore, MRI is recommended for use as a first-line diagnostic test for pregnant patients with clinically suspected appendicitis.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		n = 6; second trimester, n = 89; third trimester, n = 30;					
Kereshi, 2018	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: Beth Israel Deaconess Medical Center, tertiary care academic center</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: None</p>	<p>Inclusion criteria: retrospective cohort study was conducted of pregnant women who underwent unenhanced MRI for suspected appendicitis at our tertiary care academic center between January 1st, 2010 and September 1st, 2015. A query was initiated on PACS for all MRI abdomen and pelvis exams performed without intravenous contrast during this time</p>	<p>Describe index test: MRI</p> <p>Noncontrast exam on a 1.5T scanner (Espree or Symphony, Siemens Medical Solutions, Iselin, NJ; or Signa Twinspeed or Signa Excite; GE Healthcare)</p> <p>Because of manufacturer discontinuation, the use of oral contrast agent was stopped part way through the study. 136 MRI scans were performed with the oral administration of contrast, and appendix was visualized in 121 of these (89.0%). 68 MRI scans did not use oral contrast, and appendix was visualized in 55 of these (80.9%).</p> <p>Additionally, if the patient had a preceding US from our</p>	<p>Describe reference test: Information collected on each patient from the electronic medical record included the final clinical diagnosis, surgical notes, surgical pathology, and if the patient was seen by obstetrics, surgery, or emergency physicians during their workup.</p>	<p>Time between the index test and reference test: NR</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? Of the 212 MRI scans 8 were excluded due to equivocal MRI or lack of follow-up</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 100%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity 99.5%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 93.3%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 100%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 6 MRIs: equivocal findings 28 MRIs: appendix was not visualized</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Our large study cohort of pregnant patients confirms MRI to be of high diagnostic value in the workup of acute appendicitis with 100% NPV and sensitivity and 99.5% specificity. Furthermore, an alternative diagnosis for abdominal pain in this patient population can be made in nearly half of MRI exams which are deemed negative for appendicitis.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>period. Based on the exam indication and information in the electronic medical record, the exams were selected to be part of the study if the patient was pregnant and was having the MRI performed to evaluate for acute appendicitis.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=204</p> <p>Prevalence: 7.4%</p> <p>Age: 17–47 years old, mean 29 years old</p> <p>Other important characteristics:</p>	<p>institution or an outside hospital, the US reports were reviewed to determine if the appendix was visualized, if appendicitis was present, and if there were any additional findings on US that could explain the patient's pain.</p> <p>Cut-off point(s): On MRI, appendicitis is typically diagnosed after visualization of a distended appendiceal lumen greater than or equal to 7 mm containing T2 hyperintense fluid. Peri-appendiceal inflammatory fat stranding supports the diagnosis of acute appendicitis, and is most evident as T2 hyperintense signal around the appendix, particularly on fat suppression sequences. When visualized, appendiceal hyperintense signal on diffusion-weighted imaging also supports the diagnosis of an acute inflammatory process. A T2 hyperintense wall suggestive of edema with thickening is also indicative of appendicitis, and</p>				

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		65 (32%) patients were in their first trimester (0–12 weeks), with a range from 3 to 12 weeks, 104 (51%) patients were in their second trimester (13–27 weeks) with a range from 13 to 27 weeks, and 35 (17%) patients were in their third trimester (28 weeks birth) with a range from 28 to 37 weeks	comparison can be made to the wall of other non-inflamed bowel in the abdomen for reference.				
Burns, 2017	Type of study: retrospective cohort study Setting: St Paul's Hospital & University of British Columbia	Inclusion criteria: MRI scans performed at our institution, between 2006 and 2012, for the evaluation of	Describe index test: MRI and/ or US All MRI scans were performed on a General Electric Signa HD 1.5T system (GE Healthcare, Milwaukee, WI). An 8-channel body coil was used.	Describe reference test: The final diagnosis of acute appendicitis was made based upon histopathological examination following appendectomy. For cases in which operative	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity MRI 75% US: 54.5%	<u>Author's conclusion</u> MRI is sensitive and highly specific for the diagnosis of appendicitis during pregnancy and should be considered as a first line imaging study for this clinical presentation.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>Country: Canada</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>suspected appendicitis in pregnant women.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=63 52 patients underwent abdominal US prior to MRI.</p> <p>Prevalence: 20.6%</p> <p>Mean age: 31 (range 19-41)</p> <p>Other important characteristics: GA 22 (range 5-41) weeks, Nine (12.9%) patients presented during the first trimester of pregnancy, 38 (54.2%) patients presented during the</p>	<p>No oral or intravenous contrast was administered.</p> <p>When US was performed in our department prior to MRI, a variety of different US machines were used.</p> <p>Cut-off point(s): The MRI was considered diagnostic of appendicitis if the appendix was dilated (>7 mm), or if the appendix was normal in diameter (6-7 mm) with wall thickening or periappendiceal inflammatory changes</p> <p>The US was considered diagnostic for appendicitis if the appendix was conclusively identified as a blind-ending tubular structure, and was non-compressible with a diameter exceeding 7 mm.</p>	<p>management was not undertaken, appendicitis was excluded if the patient did not re-present with appendicitis during the same pregnancy.</p>		<p><u>Outcome measure-2</u> Specificity MRI: 100% US: 97.7%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV MRI: 100% US: 85.7%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV MRI: 93.2% US: 89.4%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results appendix was not visualized MRI: 28 (44.4%) US: 48 (88.9%)</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		second trimester, and 24 (34.3%) patients presented during the third trimester.					
Patel, 2017	Type of study: retrospective cohort study Setting: Edmonton Country: Canada Conflicts of interest: None	Inclusion criteria: A database search was conducted on the citywide radiology Picture Archiving and Communication System (PACS) for all MRI examinations performed for suspected appendicitis in pregnant patients between January 1, 2008 and August 30, 2015. The search yielded 47 MRI examinations in 47 patients.	Describe index test: US and MRI All MRI examinations were performed on a 1.5-T clinical system with a body matrix coil placed over the torso with the patient positioned supine on the MR table. The examination time was approximately 20–25 min long. The standard MRI protocol for the evaluation of suspected appendicitis in the pregnant patient involved a non-contrast study. All patients had undergone an US examination prior to MRI, and the US images and reports were also reviewed on PACS.	Describe reference test: In patients that underwent surgical intervention for suspected appendicitis, the standard of reference was the pathological data or operative findings at the time of surgery. In patients that did not undergo surgery, the standard of reference included the clinical and laboratory data obtained from the medical charts at the time of hospital admission including any relevant clinical follow-up in the subsequent 6 months.	Time between the index test and reference test: 6 months For how many participants were no complete outcome data available? 5 patients were excluded from the study as their MRI examination was performed at an outside hospital, for which institutional approval was not obtained.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 88.1% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 91.9% <u>Outcome measure-3</u> PPV 91.9% <u>Outcome measure-4</u> NPV 50% <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results NR	<u>Author's conclusion</u> MRI is an excellent modality for excluding acute appendicitis in pregnant patients presenting with right lower quadrant pain.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=42</p> <p>Prevalence: 11.9%</p> <p>Mean age \pm SD: 25.5 \pm 5.4 years</p> <p>Other important characteristics: 13 (31%) patients were in the first trimester, 22 (52.4%) patients were in the second trimester, and 7 (16.6%) patients were in the third trimester.</p>					
Konrad, 2015	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: We searched the</p>	<p>Inclusion criteria: pregnant patients who underwent US and/or MRI</p>	<p>Describe index test: US and/or MRI</p> <p>8 patients in whom MRI was performed for confirmation</p>	<p>Describe reference test: Surgical pathology in patients who underwent surgery. The electronic medical record was used to assess clinical</p>	<p>Time between the index test and reference test:</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available?</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Given the low likelihood of visualization of the appendix at US, the excellent accuracy of MRI and the ability of MRI to</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>radiology database of the largest women's hospital in the region to identify all pregnant patients who underwent US and/or MRI imaging for clinically suspected appendicitis between January 2009 and January 2011</p> <p>Country: USA</p> <p>Conflicts of interest: None</p>	<p>imaging for clinically suspected appendicitis between January 2009 and January 2011</p> <p>Exclusion criteria: lack of recorded clinical data</p> <p>N=140 N MRI: 114 N US: 117</p> <p>Prevalence: 11%</p> <p>Mean age ± SD: NR</p> <p>Other important characteristics: Average GA of all patients was 19 weeks.</p>	<p>of US findings, 83 patients in whom US was attempted but the appendix was not visualized, and 23 patients who underwent MRI as the primary imaging modality. All data are based upon the original prospective US and MRI interpretation</p> <p>Patients were scanned in the supine position from the kidneys through the pelvis using a 1.5 T SIEMENS Symphony magnet (Siemens; Munich, Germany) with a surface array coil.</p> <p>Cut-off point(s): The appendix was considered normal if the anteroposterior diameter measured <6 mm in diameter, a lack of surrounding edema, or identification of a blind ending, tubular structure filled with air or feces. Patients were considered to have appendicitis if the appendix was incompressible, the</p>	<p>outcomes in patients who did not undergo surgery.</p>	<p>3 patients were excluded from the study due to the lack of recorded clinical data.</p>	<p>MRI: 100% US: 18%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity MRI: 98% US: 99%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV MRI: 89% US: 66%</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV MRI: 100% US: 92%</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results MRI: non-visualization: 23 (20%) US: non-visualization: 109 (93.2%)</p>	<p>identify alternate diagnoses, we suggest that at certain institutions MRI may be considered a first-line imaging modality for pregnant patients of any GA with suspected appendicitis</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			anteroposterior diameter was >6 mm in diameter, if there was periappendiceal edema (hypoechoogenicity on US or bright T2 signal on MRI) or if an abscess was identified.				
Burke, 2015	Type of study: retrospective cohort study Setting: University of North Carolina at Chapel Hill, Duke University Medical Center, Hospital of the University of Pennsylvania, University of Southern California, University of California at San Diego, Northwestern University, University of Chicago,	Inclusion criteria: pregnant women who underwent MRI evaluation of abdominal or pelvic pain and who had clinical suspicion of acute appendicitis between June 1, 2009, and July 31, 2014 Exclusion criteria: Patients with MRI findings of acute appendicitis without surgical follow up were excluded from review.	Describe index test: MRI All MRIs were performed on 1.5T magnets without the use of intravenous gadolinium-based contrast agents. Imaging protocols varied by institution but generally consisted of fat-suppressed HASTE imaging (half-Fourier acquisition single-shot turbo spin echo) and fat-suppressed T1-weighted imaging in all 3 planes (coronal, sagittal, and axial). Cut-off point(s): All MRI examinations were reviewed individually by an abdominal radiologist for the visualization of the appendix and imaging findings of appendicitis (appendiceal dilation, appendicolith,	Describe reference test: Clinical records were reviewed, and pathologic confirmation of appendicitis, when applicable. In centers where ultrasound scanning was performed as the first line of imaging, ultrasound results were also recorded (positive, negative, or nondiagnostic/nonvisualization of the appendix) (192/709; 24.5%). Most ultrasound scans (174/192; 90.6%) were read as nondiagnostic or nonvisualization of the appendix.	Time between the index test and reference test: For how many participants were no complete outcome data available? Five patients with MRI findings of acute appendicitis were excluded from data analysis because of the absence of pathologic confirmation.	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity 86.8% <u>Outcome measure-2</u> Specificity 99.2% <u>Outcome measure-3</u> PPV 92.4% <u>Outcome measure-4</u> NPV 99.7% <u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results non-visualization: 207 (29.2%)	<u>Author's conclusion</u> MRI is useful and reproducible in the diagnosis of suspected acute appendicitis during pregnancy.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	University of Nebraska, McGill University Health Center, and Georgetown University Country: USA Conflicts of interest: One author was a consultant and one author is a consultant for Siemens.	N=709 Prevalence: 9.3% Mean age ± SD: mean, 27.8 SD 6.2 years Other important characteristics: Gestational age ranged from 1-39 weeks, with a mean of 17 SD 8.5 weeks.	free fluid, and fat-stranding). MRI criteria for the diagnosis of acute appendicitis included a dilated appendix that measured ≥7 mm with signs of periappendiceal inflammation. Patients with MRI findings that were equivocal for acute appendicitis were considered to be positive for acute appendicitis.				
Shetty, 2010	Type of study: retrospective cohort study Setting: Woman's Hospital of Texas Country: USA Conflicts of interest: not reported	Inclusion criteria: all pregnant women at the Woman's Hospital of Texas who presented with acute right lower quadrant pain in whom there was a strong clinical suspicion of acute appendicitis on	Describe index test: CT and/ or US The CT hardware used during April 2006 was a single-detector row scanner (CT FXI; GE Healthcare, Waukesha, WI), beginning May 2006 through the end of the study period a 16-detector row scanner (GE LightSpeed, 16VFX, GE Healthcare, Waukesha, WI) was used.	Describe reference test: Patients' charts were reviewed to document the following: patient's age, gestational age at the time of diagnosis, time from onset of symptoms to performance of the CT scan, surgical consultation, operative notes, and pathologic diagnosis in those who underwent surgical intervention. In those patients who did not have surgery the clinical course was	Time between the index test and reference test: NR For how many participants were no complete outcome data available? NR	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> Sensitivity US: 46.1% CT: 100% <u>Outcome measure-2</u> Specificity US: 95.4% CT: NR <u>Outcome measure-3</u> PPV	<u>Author's conclusion</u> CT provides an accurate diagnosis in patients suspected to have acute appendicitis and is of value in avoiding false negative exploratory laparotomy with its consequent risk of maternal and fetal mortality and morbidity. Although sonography is the preferred initial imaging modality as its lack of ionizing radiation, CT is more accurate in providing a timely diagnosis and its use is justified to

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>the basis of presence of fever, elevated white cell count, and physical examination, and who subsequently underwent abdominal CT scan evaluation.</p> <p>The period of study was from August 2002 to August 2007.</p> <p>Exclusion criteria: -</p> <p>N=39 US: 12 CT: 4 US+CT: 23</p> <p>Prevalence: 12.8%</p> <p>Mean age: 31 (range 18-43)</p> <p>Other important</p>	<p>All patients received 2 cc/kg of administered intravenously iopamidol, Bracco diagnostics (300 mg of iodine per mL) at the rate of 3 cc/sec. Gastrografin (diatrizoate meglumine and diatrizoate sodium solution USP) Bracco diagnostics, was used as an oral contrast agent in all patients.</p>	<p>documented from the discharge summary.</p>		<p>US: NR CT: NR</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV US: NR CT: NR</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results US: NR CT: NR</p>	<p>reduce maternal mortality and mortality in patients with appendicitis.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		characteristics: Sixteen patients were in their third trimester, 10 in their second, and 1 was in her first trimester.					
Amitai, 2016	<p>Type of study: retrospective cohort study</p> <p>Setting: emergency department (ED) of a tertiary medical center.</p> <p>Country: Israel</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>Inclusion criteria:</p> <p>Exclusion criteria:</p> <p>N=49</p> <p>Prevalence: 10%</p> <p>Age range: 19–42 years</p> <p>Other important characteristics: GA 6-37 weeks. Three (6%) had twin pregnancies</p>	<p>Describe index test: US+MRI</p> <p>When a pregnant woman with abdominal pain was admitted to the emergency department she was examined by a gynecologist or a surgeon. If appendicitis was suspected, the woman was referred for ultrasound examination. If the ultrasound did not trace a tubular structure consistent with acute appendicitis, the surgeon coordinated a MRI study with the oncall staff radiologist in order to avoid a futile operation. If the ultrasound examination was suspicious for acute appendicitis the patient was referred for MRI to confirm the diagnosis.</p>	<p>Describe reference test:</p> <p>The imaging diagnoses were compared with operative findings as the primary reference standard or with clinical follow-up as the secondary reference standard.</p>	<p>Time between the index test and reference test: NR</p> <p>For how many participants were no complete outcome data available? NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> Sensitivity NR</p> <p><u>Outcome measure-2</u> Specificity NR</p> <p><u>Outcome measure-3</u> PPV 83.3% (95% CI 35.9 to 99.6)</p> <p><u>Outcome measure-4</u> NPV 100% (95% CI 91.9 to 100)</p> <p><u>Outcome measure-5</u> Inconclusive results 1 (2%) In 11 women (22%) the appendix was not identified</p>	<p><u>Author's conclusion</u> Creation of an around-the-clock imaging service using abdominal MRI with the establishment of a workflow chart using a dedicated MR protocol is feasible. It provides a safe way to rule out appendicitis and to avoid futile surgery in pregnant women.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>All scans were performed using a 1.5T whole-body MR scanner (GE Excite, General Electric, Milwaukee, WI, USA) equipped with high performance gradients, using manufacturer-supplied 8-channel cardiac coils.</p> <p>A modified MRI protocol adapted to pregnancy was formulated. The imaging protocol included the following non-contrast scans: T2 SSFSE coronal, SSFP coronal, SSFP axial, T2 SSFSE sagittal, T2 FS axial, T2 axial, T1 SPGR axial, and T1 SPGR coronal.</p> <p>A potential pitfall in the diagnosis of a dilated appendix was the presence of a dilated ovarian vein, a common finding in pregnancy, which is adjacent to the appendix in a pregnant woman. Therefore, a magnetic resonance venography (MRV) (time-of-flight acquisition) sequence was added after 24 studies for better differentiation</p>			<p>on MRI and no other signs of inflammation were seen; these studies were interpreted as negative.</p>	

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Index test (test of interest)	Reference test	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
			<p>between dilated ovarian veins and the appendix. However, it did not prove beneficial in any of the 25 remaining scans. Oral injection of 1.5 liters of mannitol 5% became part of the modified protocol 1 hour before the MRI, as we realized that it facilitated the detection of the cecum, the illeo-cecal valve and the appendix.</p> <p>Cut-off point(s): Positive MRI findings for appendicitis included: total diameter exceeding 7 mm, appendicular wall thickness > 2 mm, high mural T2 signal secondary to mural edema, and peri-appendicular fat stranding</p>				

CI: confidence interval; CT: computed tomography; GA: gestational age; MRI: magnetic resonance imaging; MRV: magnetic resonance venography; NPV: negative predictive value; NR: not reported; PPV: positive predictive value; SD: standard deviation; SR: systematic review; US: ultrasound

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID)	1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (16092)	497
2008-juni 2018	2 exp *Ultrasonography/ or echo*.ti. or ultraso*.ti. or sonogr*.ti. or exp *Tomography, X-Ray Computed/ or cat.ti. or ct.ti. or tomogr*.ti. or exp *Magnetic Resonance Imaging/ or MRI*.ti. or magnetic resonance imaging.ti. or MR imaging.ti. or fMRI*.ti. or cardiovascular magnetic resonance.ti. or CMR.ti. (655164)	
	3 1 and 2 (1420)	
	4 limit 3 to english language (1238)	
	5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358230)	
	6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1765066)	
	7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2990105)	
	8 5 or 6 or 7 (4414805)	
	9 4 and 8 (722)	
	10 limit 9 to yr="2008 -Current" (434)	
	11 5 and 10 (29)	
	12 6 and 10 (65)	
	13 7 and 10 (408)	
	= 434	

<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>((('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti) AND (('echography'/exp/mj OR echo*:ti OR 'ultrasound'/exp/mj OR ultraso*:ti OR sonogr*:ti OR 'computer assisted tomography'/exp/mj OR cat:ti OR ct:ti OR tomogr*:ti OR 'nuclear magnetic resonance imaging'/exp/mj OR mri*:ti OR 'magnetic resonance imaging':ti OR 'mr imaging':ti OR fmri*:ti OR 'cardiovascular magnetic resonance':ti OR cmr:ti) AND [english]/lim AND [2008-2018]/py NOT 'conference abstract':it)</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews: (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 23</p> <p>Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 107</p> <p>Observationele studies: (('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 280</p> <p>= 323</p>
------------------------------	---

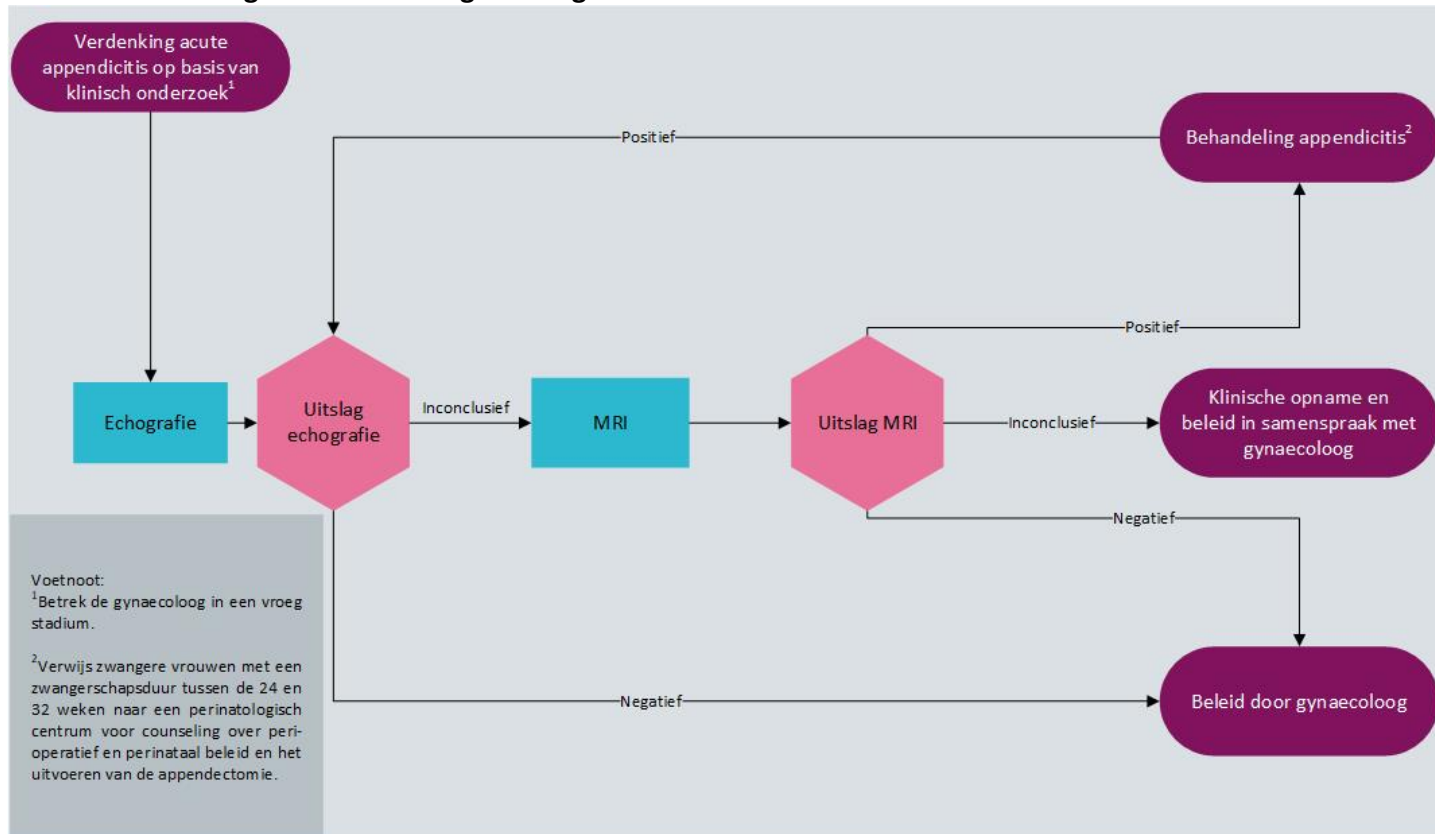
Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Yoon 2018	Valt buiten PICO: CT dosering
Benabbas 2017	Recentere meta-analyse beschikbaar
Ogunmefun 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Moore 2016	Recentere meta-analyse beschikbaar
Doniger 2018	Valt buiten PICO: POCUS
Imler 2017	includeert patiënten < 30 jaar, data voor alleen kinderen of volwassenen is niet te extraheren
Thieme 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Sivitz 2014	Valt buiten PICO: POCUS
Saucier 2014	Valt buiten PICO: andere pathway
Pastore 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Orth 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Elikashvili 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Mittal 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wu 2012	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Johnson 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Inci 2011	Voldoet niet aan PICO: Alvorado score
Cobben 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Gonzalez 2018	Voldoet niet aan PICO: onderscheid ongecompliceerd/ gecompliceerd
De Castro 2018	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt gebruik voor en na invoeren richtlijn
Sola 2017	Voldoet niet aan PICO: gekeken naar predictoren voor populatie met inconclusieve echo
Sayed 2017	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT en score
Nah 2017	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix

Mangona 2017	Voldoet niet aan PICO: vergelijkt uitslagen overdag met 's nachts
Kaymakci 2017	Voldoet niet aan PICO: score
Shah 2016	De-implementatie studie
Ross 2016	Voldoet niet aan PICO: effect volle blaas
Orscheln 2016	Voldoet niet aan PICO: uitkomstmaten niet beschreven
Kearl 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Dillman 2016	Geïnccludeerd in systematisch review
Chien 2016	De-implementatie studie
Larson 2015	Voldoet niet aan PICO: kijkt naar indelen uitkomsten in categorieën
Kulaylat 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Fallon 2015	Voldoet niet aan PICO: scoringssysteem
Cohen 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Binkovitz 2015	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ross 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Ramarajan 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Limchareon 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Koning 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Herliczek 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Estey 2013	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Chang 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Trout 2012	Voldoet niet aan PICO: signalen op echografie voor appendicitis
Raval 2012	Voldoet niet aan PICO: factoren geassocieerd met keuze voor beeldvorming
Jaremko 2011	Voldoet niet aan PICO: 2 leeftijdsgroepen worden met elkaar vergeleken
Goldin 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Niedzielski 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Wiersma 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Ramarajan 2009	Gebruikt dezelfde data als geïnccludeerd artikel
Tsao 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Schuh 2015	Voldoet niet aan PICO: andere pathway
Blumenfeld 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Shin 2018	Voldoet niet aan PICO: 2 manieren van MRI bekeken
Jung 2018	Voldoet niet aan PICO: Bloedwaardes worden vergeleken met MRI
Tsai 2017	Beoordeling tussen radiologen onderzocht
Amitai 2016	Dubbele publicatie
Al-Katib 2016	Voldoet niet aan PICO: niet gevisualiseerde appendix
Theilen 2015	Geïnccludeerd in systematisch review
Drake 2015	Slechts 5 patiënten met appendicitis geïnccludeerd
Fonseca 2014	Geïnccludeerd in systematisch review
Rapp 2013	Geïnccludeerd in systematisch review
Vu 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Pedrosa 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Oto 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Wallace 2018	Geïnccludeerd in systematisch review
Hwang 2018	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Yun 2017	Voldoet niet aan PICO: 2 CT doseringen vergeleken
Fields 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Cochon 2016	Voldoet niet aan PICO: Bayesian model
Xiong 2015	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Carroll 2013	Voldoet niet aan PICO: echografie door chirurg
Krajewski 2011	Recentere meta-analyse beschikbaar
Hibczuk 2010	Voldoet niet aan PICO: CT zonder contrast
Barger 2010	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
Duke 2016	Ander review geïnccludeerd met vergelijkende studies
D'Souza 2016	Cochrane protocol
Ozdemir 2018	Voldoet niet aan PICO: CT plus MRI bekeken
Karimi 2017	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Poletti 2011	Voldoet niet aan PICO: low-dose CT
Chabanova 2011	Geïnccludeerd in systematisch review
Anderson 2009	Voldoet niet aan PICO: 2 CT contrast doseringen vergeleken
Mallin 2015	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog

Haverhagen 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Saeed 2009	Geïnccludeerd in systematisch review
Poortman 2009	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Kim 2008	Voor CT bij volwassenen zijn voldoende vergelijkende studies, niet-vergelijkende studies zijn geëxcludeerd
Khanal 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sim 2013	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Storz 2018	Voldoet niet aan PICO: CT contrast doseringen
Shahbazipar 2018	Voldoet niet aan PICO: echografie door verschillende disciplines
Sauvain 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Chu 2014	Voldoet niet aan PICO: diagnose door niet-radioloog
Tan 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pooler 2012	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Webb 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Jang 2010	Voldoet niet aan PICO: eerst CT en daarna echo
Glauser 2014	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Arooj 2013	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Sezer 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Lai 2012	Voldoet niet aan PICO: Gekeken naar symptomen op de CT die appendicitis kunnen voorspellen
Kouame 2012	Geïnccludeerd in systematisch review
Pickhardt 2011	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Shirazi 2010	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Pacharn 2010	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd
Petrosyan 2008	Voldoet niet aan PICO: Alvorado scores
Fung 2008	Gepubliceerd voor searchdatum geïnccludeerde review met zelfde PICO
Rosenkrantz 2016	Voldoet niet aan PICO: andere uitkomsten gedefinieerd

Stroomschema diagnostische strategie zwangere vrouwen



Module 2 Behandeling van simpele appendicitis

Uitgangsvraag

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

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke behandeling heeft de voorkeur bij kinderen met acute simpele appendicitis?
- 10 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?

Inleiding

15 Conservatieve behandeling met antibiotica van een simpele appendicitis is recentelijk veelvuldig onderzocht in zowel de volwassen als de kinderopulatie. Hierbij gaat het met name om de behandeling van een simpele appendicitis. Hiermee kan in een groot aantal gevallen een operatie worden voorkomen. Nadeel is wel de kans op een recidief appendicitis of het falen van conservatieve therapie waarna een appendectomie alsnog nodig is.

20 Momenteel wordt er in meerdere landen onderzoek gedaan naar deze behandelmethode.

Zoeken en selecteren

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

25 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?

30 **PICO 1**

P (Patiënten) :Kinderen met een acute simpele appendicitis.

I (Interventie) :Conservatieve behandeling met antibiotica.

C (Comparison):Appendectomie.

35 **O (Outcomes)** :Morbiditeit (complicaties), succesvolle behandeling, re-interventies, recidief appendicitis.

PICO 2

P (Patiënten) :Volwassen patiënten met een acute simpele appendicitis.

I (Interventie) :Conservatieve behandeling met antibiotica.

40 **C (Comparison)**:Appendectomie.

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

PICO 3

45 **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.

5 Relevante uitkomstmaten

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

10 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 voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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).

20 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 RCT's 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 55 studies geëxcludeerd (zie exclusietabel onder het tabblad Verantwoording), en 3 studies definitief geselecteerd.

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

De belangrijkste studiekenmerken 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.

5

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

10 Kinderen

Het systematische review van Georgiou, 2017 is geïncludeerd 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 (Abes, 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 geïncludeerd in deze literatuuranalyse. Daarnaast werden twee vergelijkende cohortonderzoeken geïncludeerd (Gorter, 2018; Lee, 2017).

15

20

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.

25

30

Tabel 2.1. 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

Volwassenen

Het systematische review van Sallinen, 2016 is geïnccludeerd en als uitgangspunt genomen voor volwassenen. De systematische reviews gepubliceerd na Sallinen, 2016 includeerden geen nieuwe artikelen die voldeden aan de PICO. Sallinen, 2016 includeerde 5

- 5 gerandomiseerde studies, waarvan er 4 rapporteerden over antibioticagebruik bij volwassenen met acute simpele appendicitis. Eén studie rapporteerde over antibioticagebruik bij kinderen (Svensson, 2015). Deze studie werd geïnccludeerd in het review van Georgiou, 2017 en staat beschreven bij de subgroep kinderen.
- 10 De vier studies met volwassen patiënten vergeleken conservatieve behandeling (antibiotica) met een appendectomie bij 1066 patiënten, waarvan 540 (51%) conservatieve behandeling kregen en 526 (49%) een appendectomie. De studies hadden een follow-up van 1 jaar. Binnen de studies werden verschillende typen antibiotica gebruikt, in verschillende doseringen en toedieningsvormen (zie tabel 2.2). Daarnaast werden verschillende definities van uitkomstmaten gebruikt en verschillende in- en exclusiecriteria tussen studies met
- 15 betrekking tot de duur van de klachten en comorbiditeiten varieerden de patiënten tussen de studies.

Tabel 2.2 Beschrijving van conservatieve behandeling.

Studie	Intraveneuze antibiotica	Duur	Orale antibiotica	Duur
Eriksson, 1995	Cefotaxim 2g tweemaal daags en tinidazol 800mg eenmaal daags	2 dagen	Ofloxacin 200mg en tinidazol 500mg tweemaal daags	8 dagen
Salminen, 2015	Ertapenem sodium 1g eenmaal daags	3 dagen	Levofloxacin 500mg eenmaal daags en metronidazol 500mg driemaal daags	7 dagen
Styrud, 2006	Cefotaxim 2g tweemaal daags en tinidazol 800mg eenmaal daags	2 dagen	Ofloxacin 200mg en tinidazol 500mg tweemaal daags	10 dagen
Vons, 2011	Amoxicilline-clavulaanzuur 3-4g per dag bij patiënten met misselijkheid of overgeven	8-15 dagen	Amoxicilline-clavulaanzuur 3-4g per dag bij patiënten zonder misselijkheid of overgeven	8-15 dagen

20

Zwangere vrouwen

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

Resultaten

25

Kinderen

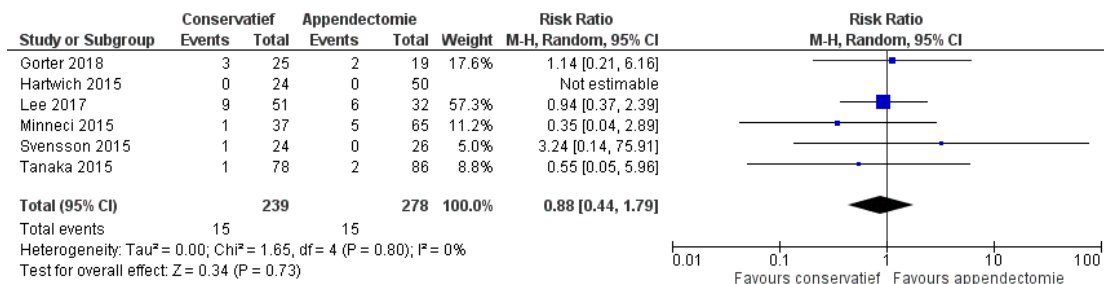
1 Morbiditeit (cruciaal)

Alle studies (n=6) rapporteerden morbiditeit bij totaal 473 kinderen (Georgiou, 2017; Lee, 2017). Dit werd gedefinieerd complicaties waaronder complexe appendicitis en

- 30 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.

35

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 2.1). Dit is geen klinisch relevant verschil. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.



Figuur 2.1. Morbiditeit (complicaties)

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

5

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).

10

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 2.3). 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).

20

Tabel 2.3. Aantal re-interventies per studie

Studie	Aantal re-interventies (%)
Hartwich, 2015	7 (33,3%) (7 appendectomieën)
Minneci, 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).

25

30 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 2.4). Totaal kregen 45 (19,4%) van de 232 kinderen een recidief. Dit zijn ongeveer 19 recidieven per 100 patiënten (NNH is 5,3).

35

Tabel 2.4. Aantal recidieven na initieel succesvolle behandeling per studie

Studie	Aantal recidieven (%)
Hartwich, 2015	2 (9,5%)
Minneci, 2014	7 (20%)

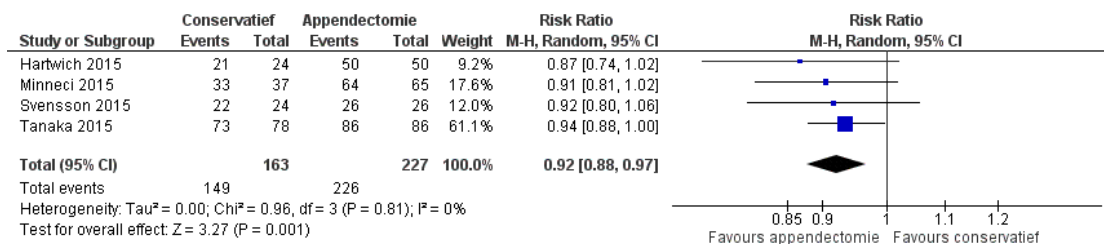
Svensson, 2015	2 (8,7%)
Tanaka, 2015	22 (28,6%)
Lee, 2017	9 (17,6%)
Gorter, 2018	3 (12%)

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 2.2). 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 2.2. 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); I²: 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).

Volwassenen

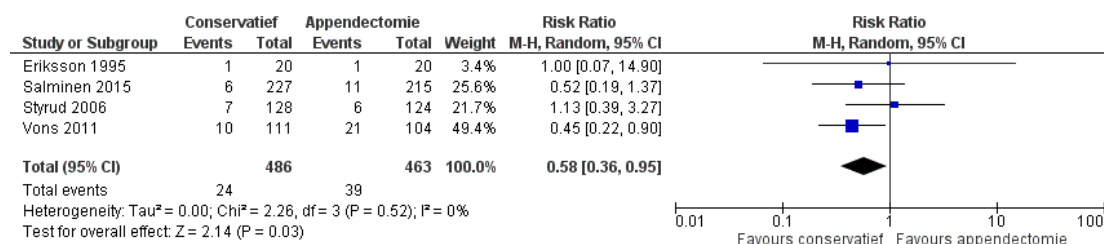
1. Morbiditeit (cruciaal)

Alle studies (n=4) in het review van Sallinen, 2016 rapporteerden morbiditeit bij totaal 949 volwassenen. Dit werd opgesplitst in ernstige en milde complicaties.

1.1 Ernstige complicaties

Ernstige complicaties werd gedefinieerd als complicaties binnen een jaar, waarbij een endoscopische, radiologische of chirurgische interventie nodig was of complicaties die resulteerden in orgaanstoornissen of overlijden, zoals appendiceale perforatie, diepe infecties, incisionele hernia's of adhesieve darmobstructie. Volwassenen in de appendectomie groep hadden een hoger risico op het krijgen van ernstige complicaties ten opzichte van volwassenen in de antibiotica groep (39 (8,4%) versus 24 (4,9 %) volwassenen

(RR 0,58; 95% BI 0,36 tot 0,95) (figuur 2.3). Waarbij het betrouwbaarheid de grens van klinische besluitvorming overschrijdt. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.



5

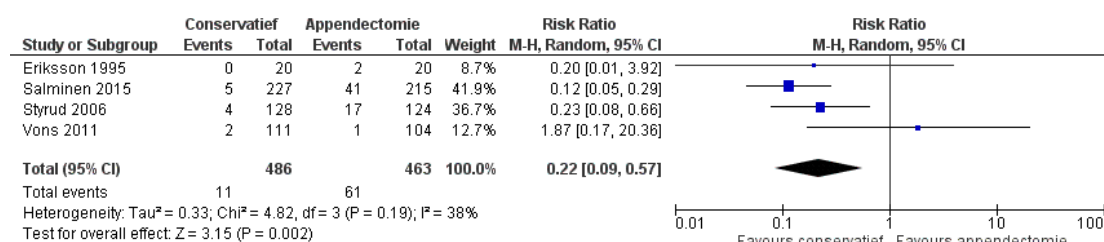
Figuur 2.3. Morbiditeit (ernstige complicaties)

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

10 1.2 Milde complicaties

Milde complicaties werd gedefinieerd als milde complicaties binnen een jaar, zoals oppervlakkige wondinfecties, diarree en buikpijn. Volwassenen in de appendectomie groep hadden een hoger risico op het krijgen van milde complicaties ten opzichte van volwassenen in de antibiotica groep (11 (2,3%) versus 61 (13,2 %) volwassenen (RR 0,22; 95% BI 0,09 tot 0,57) (figuur 2.4). Dit is een klinisch relevant verschil. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

15



Figuur 2. 4. Morbiditeit (kleine complicaties)

20

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

Bewijskracht van de literatuur

25

De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor morbiditeit is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risk-of-bias (incomplete uitkomstdata) en inconsistentie ((klinische) heterogeniteit tussen de studies).

2. Re-interventie

30

Alle studies (n=4) in het review van Sallinen, 2016 rapporteerden het aantal volwassenen in de conservatieve groep die opnieuw een behandeling nodig hadden. Dit varieerde tussen studies tussen de 24,2% en 40% (tabel 2.5). Totaal hadden 153 (29,1%) van de 525 volwassenen opnieuw een behandeling nodig. Dit zijn ongeveer 29 re-interventies per 100 patiënten (NNH is 3,4).

35

Tabel 2.5. Aantal re-interventies per studie

Studie	Aantal re-interventies (%)
Eriksson, 1995	8 (40%)
Salminen, 2015	70 (27,2%)
Styrud, 2006	31 (24,2%)
Vons, 2011	44 (36,7%)

Bewijskracht van de literatuur

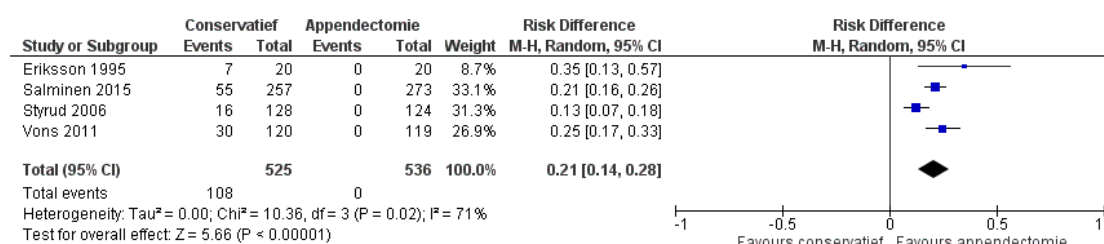
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor re-interventie is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies).

5

3. Recidief na initiële succesvolle behandeling

Alle studies (n=4) in het review van Sallinen, 2016 rapporteerden het krijgen van een recidief na een initiële succesvolle behandeling bij totaal 1061 volwassenen. Dit werd gedefinieerd als recidieven tussen 1 tot 12 maanden. Totaal kregen 108 (20,6%) van de 525 volwassenen in deze periode een recidief (figuur 2.5) in de conservatieve groep. Dit zijn ongeveer 21 recidieven per 100 patiënten (number needed to harm is 4,8).

10



15 **Figuur 2.5.** Recidief na initieel succesvolle behandeling

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

Bewijskracht van de literatuur

20 De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor recidief na initiële succesvolle interventie is met één niveau verlaagd naar redelijk vanwege inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies).

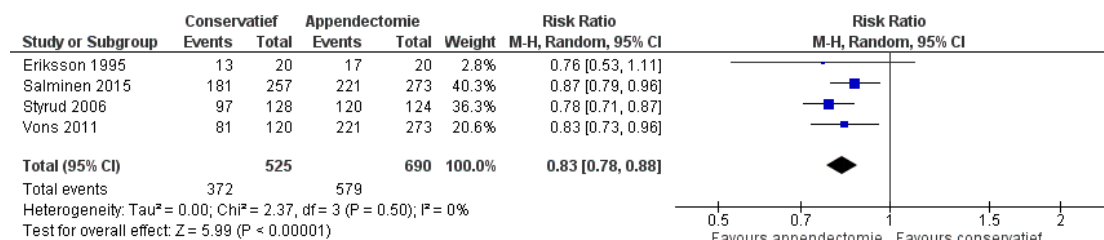
25 4. Succesvolle behandeling

Vier studies in het review van Sallinen, 2016 rapporteerden een de uitkomstmaat succesvolle behandeling bij totaal 831 volwassenen. Dit werd gedefinieerd als behandeling zonder complicaties, recidief of re-interventie in de antibioticagroep en geen complicaties, heropname of geen appendix sana.

30

In de appendectomiegroep waren bij meer volwassenen de behandeling succesvol (579 (83,9%)) dan in de antibioticagroep (372 (70,9%)) (RR 0,83; 95% BI 0,78 tot 0,80) (figuur 2.6). Dit is geen klinisch relevant verschil. Vanwege de verschillen tussen de studies (zie beschrijving studies) moet de meta-analyse kritisch worden beschouwd.

35



40 **Figuur 2.6.** Succesvolle behandeling

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 succesvolle is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege risk-of-bias (incomplete uitkomstdata) en inconsistentie (klinische heterogeniteit tussen de studies).

5

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.

10

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.

15

Conclusies

Kinderen

Ze er 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>
-------------------------------------	---

20

Ze er laag GRADE	Inherent aan de behandeling resulteert conservatieve behandeling in een aantal re-interventies. <i>Bronnen (Georgiou, 2017; Gorter, 2018; Lee, 2017)</i>
-------------------------------------	---

Ze er 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>
-------------------------------------	--

Ze er 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>
-------------------------------------	--

Volwassenen

Laag GRADE	Conservatieve therapie lijkt de morbiditeit (gedefinieerd als complicaties) te verminderen ten opzichte van een appendectomie. Dit lijkt met name te gelden voor de ernstige complicaties. <i>Bronnen (Sallinen, 2016)</i>
-----------------------	---

Redelijk GRADE	Inherent aan de behandeling resulteert conservatieve behandeling in een aantal re-interventies. <i>Bronnen (Sallinen, 2016)</i>
-----------------------	--

Redelijk GRADE	Inherent aan de behandeling resulteert conservatieve behandeling in een aanzienlijk aantal recidieven na een initiële succesvolle behandeling. <i>Bronnen (Sallinen, 2016)</i>
-----------------------	---

Laag GRADE	Het aantal succesvolle behandelingen (gedefinieerd als behandeling zonder complicaties, recidief of re-interventie in de antibioticagroep en geen complicaties, heropname of histologische appendicitis) lijkt enigszins verminderd bij conservatieve therapie ten opzichte van een appendectomie. <i>Bronnen (Sallinen, 2016)</i>
-------------------	---

5 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.
----------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen gelden in principe voor het overgrote deel van de patiëntenpopulatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft. 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 die in de beslissing spelen, te begrijpen en aan te geven wat belangrijk is voor de patiënt. Daarbij is er ook nog geen duidelijkheid over de risico's op een maligniteit. Omdat bij conservatieve therapie de appendix niet wordt verwijderd kan een maligniteit niet worden uitgesloten. Omdat het onbekend is wat de risico's op een maligniteit zijn bij een simpele appendicitis. En het is 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 etc.

Eén op één vergelijken van conservatieve therapie met een appendectomie is lastig; beide behandelingen brengen andere risico's en 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 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% was 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 zijn 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

Patiënten (zowel kinderen als volwassenen) met een fecoliet in de appendix op beeldvorming zijn geassocieerd met een hoge kans op het falen conservatieve therapie en hogere recidief kans (Mahida, 2016; Tanaka, 2015; Vons, 2011). Deze groep lijkt 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 excluseren voor conservatieve behandeling.

Bij kinderen is de kans op een maligniteit in 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 Volwassen is de incidentie van een maligniteit in de appendix ook beperkt 0,7 tot 1.35% (Collins, 1963; Schmutzer, 1975) echter wel hoger dan bij kinderen. Er dezelfde overweging met betrekking tot het niet reageren op conservatieve behandeling met antibiotica of dat pre-operatieve diagnostiek ze al zou excluseren voor conservatieve behandeling. 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 voor intestinale flora op basis van lokaal antibiotica beleid (SWAB, conform sec 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 voor 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 waarschijnlijk 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.

Aanbeveling- Volwassenen:

Verricht in principe een appendectomie bij volwassen patiënten met acute simpele appendicitis.

Overweeg een conservatieve behandeling met intraveneuze antibiotica bij volwassen patiënten met acute simpele appendicitis wanneer:

- Er in samenspraak met de patiënt de voorkeur wordt gegeven aan conservatieve behandeling. Deze voorkeur stelt de arts vast door middel van gedeelde besluitvorming, waarbij:
 - de arts duidelijk maakt dat er een keuze is tussen verschillende behandelopties;
 - de voor- en nadelen van beide behandelingen worden besproken met de patiënt;
 - de arts de patiënt helpt om de afwegingen die in de beslissing spelen, te begrijpen en aan te geven wat belangrijk is voor de patiënt.
- Patiënten een verhoogd operatie risico hebben.

Verricht een appendectomie bij:

- een faecoliet/appendicoliet op beeldvorming;
- verdenking op een maligniteit.

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

Aanbeveling- Kinderen:

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

Aanbeveling - Zwangere vrouwen:

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

Literatuur

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

- 5 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.
- 10 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.
- 15 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.ijssu.2014.07.011. Epub 2014 Jul 12. PubMed PMID: 25019230.
- 20 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.

Bijlagen module 2

25 Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Behandeling van simpele appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Momenteel loopt de APAC trial, waarbij conservatieve behandeling wordt vergeleken met chirurgische behandeling bij kinderen. De resultaten van deze trial kunnen implicaties hebben voor de aanbeveling bij kinderen

Kennislacunes

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?

5

Evidence-tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

*Differences between studies regarding type of antibiotics administered, duration of antibiotic administration and different inclusion and exclusion criteria

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Georgiou, 2017	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Unclear*	Yes	SR, study B, C: no; study A, D: unclear
Sallinen, 2016	Yes	Yes	No	No	Not applicable	Yes	Unclear*	Yes	Yes

5

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Georgiou, 2017 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs and cohort studies <i>Literature search up to October 2015</i> A: Hartwich, 2015 B: Minneci, 2014 C: Svensson, 2015 D: Tanaka, 2015 <u>Study design:</u> SR of parallel RCT (A),	Inclusion criteria SR: 1. types of studies: any study design reporting nonoperative treatment of acute uncomplicated appendicitis in children; 2. types of participants: children	Describe intervention: A: <u>Intravenous antibiotics</u> Piperacillin-tazobactam, 0.3 days (2 doses, 8 hours) <u>Oral antibiotics</u> Amoxicillin-clavulanic acid, 7 days B: <u>Intravenous antibiotics</u> Piperacillin-tazobactam; or ciprofloxacin,	Describe control: Appendectomy	<u>End-point of follow-up:</u> A: 14 months (mean) B: 21 months (median) C: 12 months D: I: 4.5 years, C: 3.3 years (median) <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> (intervention/control) A: 3/ 1 B: 2/ 9 C: 0/ 0	<u>Outcome measure-1 morbidity</u> Defined as complications including complicated appendicitis and postoperative complications Effect measure: RR [95% CI]: A: Not estimable B: 0.35 [0.04, 2.89] C: 3.24 [0.14, 75.91] D: 0.55 [0.05, 5.96] Pooled effect (random effects model):	<u>Facultative:</u> <i>Author's conclusion</i> Current data suggest that nonoperative treatment is safe. It appears effective as initial treatment in 97% of children with acute uncomplicated appendicitis, and the rate of recurrent appendicitis is 14%. Longer-term clinical outcomes and cost-effectiveness of nonoperative treatment

	<p>prospective cohort (B, C, D)</p> <p><u>Setting and Country:</u> Department of Paediatric Surgery and Urology, Southampton Children's Hospital, Southampton, United Kingdom</p> <p><u>Source of funding:</u> SR: No external funding</p> <p>Individual studies: A: NR B: supported by the National Institutes of Health, intramural funding from the Research Institute at Nationwide Children's Hospital, and the National Center for Advancing Translational Sciences. C: Supported by the Crown Princess Lovisa's Foundation and the Hirsch Foundation grants. D: NR</p>	<p>(<18 years of age)</p> <p>Exclusion criteria SR: studies that reported NOT as treatment of complicated appendicitis (such as perforated appendicitis, ruptured appendicitis, appendicitis with an abscess, or appendix mass), studies that included a mixed population of adults and children, or studies that reported NOT as treatment of acute appendicitis only in children with malignancy.</p> <p><i>10 studies included in the original SR. However, we excluded six studies that were either non-comparative or retrospective.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p>	<p>Metronidazole, to complete 10-d total course</p> <p><u>Oral antibiotics</u> Amoxicillin-clavulanic acid; or ciprofloxacin, metronidazole, 9 days</p> <p>C: <u>Intravenous antibiotics</u> Meropenem, metronidazole, 2 or more days</p> <p><u>Oral antibiotics</u> Ciprofloxacin, metronidazole, 8 days</p> <p>D: <u>Intravenous antibiotics</u> Cefmetazole for 2 days; if no decrease of white blood cell count over 25%: ampicillin-sulbactam, ceftazidime or meropenem or imipenem-cilastatin, gentamicin, mean 6.6 days</p> <p><u>Oral antibiotics</u> Not specified</p>		<p>D: 29/ 26</p>	<p>0.64 [95% CI 0.16 to 2.64] favoring conservative treatment Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Reintervention in conservative treatment group</u> A: 7 (33.3%) of the 21 B: 9 (24.3%) of the 37 C: 9 (37.5%) of the 24 D: 17 (21.8%) of the 78</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Recurrent appendicitis after initial success in conservative treatment group</u> A: 2 (9.5%) of the 21 B: 7 (20%) of the 35 C: 2 (8.7%) of the 23 D: 22 (28.6%) of the 77</p> <p><u>Outcome measure-4</u> <u>Success rate</u> Defined as no complications and no recurrences within 1 month after hospital discharge</p> <p>Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.87 [0.74, 1.02] B: 0.91 [0.81, 1.02] C: 0.92 [0.80, 1.06] D: 0.94 [0.88, 1.00]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.82 [95% CI 0.88 to 0.97] favoring conservative treatment Heterogeneity (I²): 0%</p>	<p>compared with appendicectomy require further evaluation, preferably in large randomized trials, to reliably inform decision-making.</p> <p><i>Personal remarks</i> Large clinocal heterogeneity was found between the included studies such as type of antibiotics administered, duration of antibiotic administration and different inclusion and exclusion criteria.</p>
--	---	---	---	--	-------------------------	--	---

		<p><i>N (I/C)</i> A: 24/ 50 B: 37/ 65 C: 24/ 26 D: 78/ 86</p> <p><i>Age (years)</i> A: mean (SEM) (I/C) 13 (0.6)/ 12 (0.5) B: median (IQR) (I/C) 11 (10-14)/ 12 (9-13) C: mean (range) 11 (6-15) D: mean (range) 10 (5-15)</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear, only one study was randomised, with the remainder using treatment cohorts assembled according to patient and physician choice.</p>				Data were extracted from individual studies.	
Sallinen, 2016	SR and meta-analysis of RCTs PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless	Inclusion criteria SR: RCTs that compared antibiotic treatment with appendectomy in patients with suspected acute non-perforated appendicitis	Describe intervention: A: <u>Intravenous antibiotics</u> Cefotaxime 2 g twice daily and tinidazole 800mg once daily for 2 days <u>Oral antibiotics</u> Ofloxacin 200mg and tinidazole 500mg	Describe control: A: Open appendectomy (100%). Antibiotics given only to patients with perforation or abdominal spillage. B: Open (94%) or laparoscopic (6%) appendectomy with prophylactic antibiotics.	<u>End-point of follow-up:</u> A: 1 year B: 1 year C: 1 year D: 1 year <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u>	<u>Outcome measure-1 morbidity</u> Defined as major complications at 1 year conditions requiring endoscopic, radiological or surgical intervention, or causing organ dysfunction or death, such as appendiceal perforation, as well as deep	<u>Facultative:</u> <i>Author's conclusion</i> The choice of medical versus surgical management in patients with clearly uncomplicated appendicitis is value- and preference-dependent, suggesting a change in practice towards

<p>stated otherwise)</p>	<p><u>Study design:</u> SR of parallel RCTs</p> <p><u>Setting</u> and <u>Country:</u> Helsinki University Hospital and University of Helsinki, Helsinki, Finland</p> <p><u>Source of funding:</u> The Academy of Finland (number 276046), competitive Research Funding of the Helsinki and Uusimaa Hospital District, Jane and Aatos Erkko Foundation, and Sigrid Jusélius Foundation. V.S. also received funding from Vatsatautien tutkimussäätiö Foundation and Mary and Georg Erhnrooth's Foundation.</p> <p>A: Karolinska Institute, Swedish Hoechst, Pfizer, Mutual Group Life Insurance Company Förenade Liv</p> <p>No conflict of interest</p>	<p>Exclusion criteria SR: Studies with a very high risk-of-bias, in which both the description of methods and the baseline characteristics indicated that many patients randomized were not included.</p> <p><i>5 studies included, including the RCT among children of Svensson, 2015. This study is included in the review of Georgiou, 2017 and described above.</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, age</u></p> <p>A: 41 patients, 18-75 yrs</p> <p>B: 530 patients, 18-60 yrs</p> <p>C: 252 men, 18-50 yrs</p> <p>D: 243 patients, 18-68 yrs</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>	<p>twice daily for 8 days</p> <p>B: <u>Intravenous antibiotics</u> ertapenem sodium 1 g once daily for 3 days</p> <p><u>Oral antibiotics</u> Levofloxacin 500mg once daily and metronidazole 500mg three times per day for 7 days</p> <p>C: <u>Intravenous antibiotics</u> Cefotaxime 2 g twice daily and tinidazole 800mg once daily for 2 days</p> <p><u>Oral antibiotics</u> Ofloxacin 200mg and tinidazole 500mg twice daily for 10 days</p> <p>D: Amoxicillin plus clavulanic acid 3–4 g per day for 8–15 days, intravenously to those with nausea or vomiting, and orally to all others</p>	<p>Postoperative antibiotics given only in patients with suspected wound infection</p> <p>C: Open (94%) or laparoscopic (6%) appendicectomy.</p> <p>D: Open (34%) or laparoscopic (66%) appendicectomy with single-dose prophylactic antibiotics.</p>	<p>(intervention/control)</p> <p>Loss to follow-up at 1 year was substantial, varying from 7 to 22 per cent, and was similar in the two groups within each study, although unclear in the study of Styrud, 2006.</p>	<p>infections, incisional hernias and adhesive bowel obstruction not requiring intervention.</p> <p>Effect measure RR [95% CI]:</p> <p>A: 1.00 [0.07, 14.90]</p> <p>B: 0.52 [0.19, 1.37]</p> <p>C: 1.13 [0.39, 3.27]</p> <p>D: 0.45 [0.22, 0.90]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.58 [95% CI 0.36 to 0.95] favoring conservative treatment</p> <p>Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Defined as minor complications at 1 year, such as superficial wound infections, diarrhoea and abdominal discomfort</p> <p>Effect measure : RR [95% CI]:</p> <p>A: 0.20 [0.01, 3.92]</p> <p>B: 0.12 [0.05, 0.29]</p> <p>C: 0.23 [0.08, 0.66]</p> <p>D: 1.87 [0.17, 20.36]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.22 [95% CI 0.09 to 0.57] favoring conservative treatment</p> <p>Heterogeneity (I²): 38%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Reintervention in conservative treatment group within 1 year*</u></p>	<p>shared decision-making is necessary.</p> <p>Level of evidence: GRADE (per comparison and outcome measure)</p> <p>Major complications: Low</p> <p>Minor complications: Very low</p> <p>Recurrence: high</p> <p>Heterogeneity: Large clinical heterogeneity was found between the included studies such as type of antibiotics administered, duration of antibiotic administration and different inclusion and exclusion criteria</p>
--------------------------	--	---	--	---	--	--	--

	<p>B: Government research grant (EVO Foundation) awarded to Turku University Hospital</p> <p>C: Swedish Society of Medicine, Karolinska Institute, Wallenius Corporation, Aventis Pharma</p> <p>D: French Ministry of Health, Programme Hospitalier de Recherche Clinique 2002</p>					<p>A: 8 of the 20 B: 70 of the 257 C: 31 of the 128 D: 44 of the 120</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Recurrent appendicitis (I/C)</u> Defined as a recurrent appendicitis between 1-12 months*</p> <p>Effect measure RD [95% CI]: A: 0.35 [0.13, 0.57] B: 0.21 [0.16, 0.26] C: 0.13 [0.07, 0.18] D: 0.25 [0.17, 0.33]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.21 [95% CI 0.14 to 0.28] favoring conservative treatment Heterogeneity (I²): 71%</p> <p><u>Outcome measure-4 Success rate *</u> Defined as patients who were treated successfully with antibiotics only and had none of the following: failure of antibiotic therapy or symptom recurrence needing appendicectomy, and/or developing any post-therapeutic and postoperative complications. In the appendicectomy group,</p>	
--	---	--	--	--	--	---	--

						<p>this was defined as patients who were successfully treated with appendectomy and had none of the following: no appendicitis on histology and/or developing any posttherapeutic and postoperative complications including readmission'.</p> <p>Effect measure RR [95% CI]: A: 0.76 [0.53, 1.11] B: 0.87 [0.79, 0.96] C: 0.78 [0.71, 0.87] D: 0.83 [0.73, 0.96]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.83 [95% CI 0.78 to 0.88] favoring conservative treatment Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>*Data were extracted from individual studies.</i></p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

CI: confidence interval; NR: not reported; RR: risk ratio

Risk-of-bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Lee, 2017	Likely	Unclear, only total number lost to follow-up reported	Unlikely	Unlikely
Gorter, 2018	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely

Evidence table for intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Lee, 2017	<p>Type of study: prospective, nonrandomized patient-preference study</p> <p>Setting: Harbor-UCLA Medical Center</p> <p>Country: Canada</p> <p>Source of funding: Not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> age 3–17 years; ≤ 5 days of abdominal pain; radiographic evidence of nonperforated appendicitis (ultrasound or CT); evaluation by a surgeon confirming clinical suspicion of nonperforated appendicitis; willingness to participate. Imaging confirmation of appendicitis was not required if the attending pediatric surgeon diagnosed the patient with nonperforated appendicitis (pediatric appendicitis score ≥ 6)</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> age < 3 years;</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients choosing NOM received intravenous antibiotics (ceftriaxone/ metronidazole or ciprofloxacin/metronidazole if penicillin allergic). Patients with clinical improvement were started on liquids and had their diet advanced. When tolerating a diet and having completed at least one dose of intravenous antibiotics, patients were switched to oral amoxicillin-clavulanate, ciprofloxacin/Flagyl, or cefdinir/Flagyl. Patients were subsequently discharged with oral antibiotics to complete a 10-day total course.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Appendectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 10 to 14 days, 30 days, 3 months, and 1 year after discharge.</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> The percentage of patients lost to phone follow up was 5% (4/83) at 2 weeks, 13% (11/83) at 30 days, 33% (28/33) at 3 months, and 40% (21/52) at 1 year.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1 morbidity</u> Defined as complications including negative appendectomy, the need for intraoperative drain placement, the development of an intraabdominal abscess, postoperative ileus prolonging admission, representation to the emergency department for pain control, readmission or reoperation, diarrhea resulting in termination of antibiotics at 7 days (instead of 10 days), superficial surgical site infection, or other wound complication</p> <p>I: 9/ 51 C: 6/ 32</p> <p><u>Outcome measure-2 Reintervention (initial failure + recurrence)</u> I: 25 (49%) of the 51</p>	<p><i>Author's conclusion</i> When expanding the inclusion criteria for children with presumed uncomplicated appendicitis, NOM was associated with high failure and recurrence rates. These high rates may be because of the inclusion of patients with complicated appendicitis and patients with an appendicolith. Even in this setting of less restrictive exclusion criteria, NOM remained cost neutral.</p>

		<p>positive pregnancy test; history of immunodeficiency or cirrhosis; cognitive impairment; inability to follow-up; diffuse peritonitis; evidence of severe sepsis/septic shock on clinical evaluation; intravenous antibiotics within 24 h of presentation; evidence of intraabdominal abscess greater than 5 cm or perforated appendicitis on imaging; or clinical concern for perforated appendicitis</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 51 Control: 32</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>For example</i> Age, median (IQR): I: 10 (7-13) C: 11 (8-15)</p>				<p><u>Outcome measure-3</u> <u>Recurrent appendicitis after initial success</u> I: 9 (17.6%) of the 51</p> <p><u>Outcome measure-4 Success rate</u> Defined as no complications and no recurrences within 1 month after hospital discharge</p> <p>NR</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

		<p>Sex: I: 59% M C: 53% M</p> <p>Hours of symptoms median (IQR): I: 24 (24-48) C: 24 (24-48)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p> <p>NB. Multivariate analysis failed to identify any significant predictors of failure.</p>					
Gorter, 2018	<p>Type of study: multicentre-prospective cohort study</p> <p>Setting: two academic (tertiary referral) centres and two large general hospitals in the Netherlands.</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Source of funding: This research did not receive any</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All patients were contacted who were eligible for the multicentre-prospective cohort study conducted between September 2012 and June 2014. In summary, all children aged 7–17 years old with a simple appendicitis confirmed by imaging studies were eligible for inclusion.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Study participants were admitted to the pediatric (surgical) ward and received intravenous (IV) antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid 250/25 mg/kg 4 times daily; maximum 6,000/600 mg/d and gentamicin 7 mg/kg once daily) for ≥48 hours. During the first 24 hours, no oral intake was permitted and IV fluids were given. Every 6 hours, clinical reevaluation was performed systematically to identify signs of clinical deterioration at an early stage. If the</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Patients who were eligible for initially nonoperative treatment according to the study protocol, but who, or whose parents in case the child was below 12 years of age, declined participation, all underwent immediate appendectomy with pre-, peri- and postoperative care according to the national Dutch protocol. Appendectomies were performed by multiple (paediatric) surgeons or by surgical trainees under direct supervision, all with extensive experience in</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> I: 25 (16-36) months C: 26 (17-34) months</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> No children were lost to follow-up in either group.</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Not reported.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1 morbidity</u> Complications were defined as:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Allergic reaction to antibiotics administered; - Readmission to an emergency department or hospital for indications other than recurrent appendicitis, but potentially related to the appendicitis; - Need for subsequent invasive interventions other than appendectomy, but related to appendicitis or to a postappendectomy 	<p><i>Author's conclusion</i> Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children is similar to the outcome in those who undergo immediate appendectomy. Initially nonoperative management seems to be able to avoid appendectomy in 3 out of 4 children.</p> <p><i>Personal remarks:</i> In the two patients that underwent an interval appendectomy histopathological examination showed a noninflamed appendix. Reason</p>

	<p>specific grant from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sectors.</p>	<p><u>Exclusion criteria:</u> Children with signs of severe general illness, with a faecalith, or with sonographic features of complex appendicitis, significant comorbidity, and those with a known type 1 allergy for the antibiotics used.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 25 Control: 19</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> For example Age, median (IQR): I: 14 (10-17) C: 14 (7-17)</p> <p>Sex: I: 60 % M C: 74% M</p> <p>Simple appendicitis I: 25 (100%) C: 15 (79)</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>	<p>clinical condition was improved (no fever, normal heart rate, normal daily activity, less pain) after 24 hours, a normal diet was started. After 48 hours, ultrasonography was repeated. If the patient met the criteria for improvement described herein, treatment was switched to oral antibiotics (amoxicillin/clavulanic acid 500/125 mg 3 times daily). The patient was kept in the hospital for another 24 hours to ensure adequate oral intake of the antibiotics and to observe the clinical status. If the clinical course was favorable, the patient was discharged after 72 hours from admission with oral antibiotics for another 4 days. The following criteria of improvement were used: body temperature < 38°C, visual analog scale/comfort scale < 4, adequate oral intake, able to mobilize, lower level of C-reactive protein, amount of leukocytes less than at admission, and no signs of complex appendicitis on repeat ultrasonography. If after 48 hours the patient did not meet these criteria for improvement, IV administration was</p>	<p>treating children with appendicitis.</p>		<p>complication; - Complications associated with immediate or delayed appendectomy being surgical site infection (SSI); intraabdominal abscess (IAA); stump leakage and stump appendicitis; secondary or prolonged bowel obstruction; anaesthesia-related complications; incisional hernia; urinary tract infection and pneumonia.</p> <p>I: 3 (12%) C: 2 (11%)</p> <p><u>Outcome measure-2 Reintervention (appendectomy)</u> I: 6 (24%)</p> <p><u>Outcome measure-3 Recurrent appendicitis after initial success</u> I: 3 (12%)</p> <p><u>Outcome measure-4 Success rate</u> NR</p>	<p>to perform interval appendectomy was on parental request in one patient and on doctor's request in another patient.</p>
--	--	---	---	---	--	--	--

			continued for another 24 hours with reevaluation.				
--	--	--	---	--	--	--	--

CI: confidence interval; NR: not reported; RR: risk ratio

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – mei 2018	<p>1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (15997)</p> <p>2 (non operative* or nonoperative* or non surgical* or conservative).ti. or exp *Conservative Treatment/ or exp *Anti-Infective Agents/ or antibacterial*.ti. or (anti adj1 bacterial*).ti. or antibiotic*.ti. or anti infective agent*.ti. or antiinfective agent*.ti. (982007)</p> <p>3 1 and 2 (861)</p> <p>4 limit 3 to english language (633)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (353922)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1753259)</p> <p>7 4 and 5 (40)</p> <p>8 4 and 6 (200)</p> <p>9 7 or 8 (213)</p> <p>= 213</p>	323
Embase (Elsevier)	<p>('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti)</p> <p>AND</p> <p>('non operative*:ti OR nonoperative*:ti OR 'non surgical*:ti OR 'conservative treatment'/exp/mj OR conservative:ti OR 'antiinfective agent'/exp/mj OR antibacterial*:ti OR ((anti NEXT/1 bacterial*):ti) OR antibiotic*:ti OR 'anti infective agent*:ti OR 'antiinfective agent*:ti)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 832</p> <p>Gebruikte filters:</p> <p>Systematic Reviews = 45</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>Randomized Controlled Trials = 266</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 276</p>	

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
----------	------------	--------

<p>Medline (OVID)</p> <p>1946 – mei 2018</p>	<p>1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (15997)</p> <p>2 (non operative* or nonoperative* or non surgical* or conservative).ti. or exp *Conservative Treatment/ or exp *Anti-Infective Agents/ or antibacterial*.ti. or (anti adj1 bacterial*).ti. or antibiotic*.ti. or anti infective agent*.ti. or antiinfective agent*.ti. (982007)</p> <p>3 1 and 2 (861)</p> <p>4 limit 3 to english language (633)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (353922)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1753259)</p> <p>7 4 and 5 (40)</p> <p>8 4 and 6 (200)</p> <p>9 7 or 8 (213)</p> <p>= 213</p>	<p>323</p>
<p>Embase (Elsevier)</p>	<p>('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*.ti)</p> <p>AND</p> <p>('non operative*.ti OR nonoperative*.ti OR 'non surgical*.ti OR 'conservative treatment'/exp/mj OR conservative:ti OR 'antiinfective agent'/exp/mj OR antibacterial*.ti OR ((anti NEXT/1 bacterial*):ti) OR antibiotic*.ti OR 'anti infective agent*.ti OR 'antiinfective agent*.ti)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 832</p> <p>Gebuurte filters:</p> <p>Systematic Reviews = 45</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>Randomized Controlled Trials = 266</p> <p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>= 276</p>	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Seifert 2018	Geen Engelstalige publicatie
Kessler 2017	Geen nieuwe studies geïnccludeerd ten opzichte van Georgiou, 2017
Xu 2017	Geen nieuwe studies geïnccludeerd ten opzichte van Georgiou, 2017
Huang 2017	Geen nieuwe studies geïnccludeerd ten opzichte van Georgiou, 2017
Gorter 2017	Geen nieuwe studies geïnccludeerd ten opzichte van Georgiou, 2017
Horst 2015	Geen systematische review of origineel onderzoek
Lopez 2017	Geen systematische review of origineel onderzoek
Mahida 2016	N<10 per arm
Svensson 2015	Meegenomen in geïnccludeerde systematische review

Minneci 2014	Meegenomen in geïncludeerde systematische review
Armstrong 2014	Retrospectief vergelijkend onderzoek
Vons 2011	Meegenomen in geïncludeerde systematische review
Gorecki 2001	Voldoet niet aan PICO: postoperatief antibiotica gebruik
Talutis 2017	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Sakran 2017	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Podda 2017	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Huston 2017	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Harnoss 2017	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Rollins 2016	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Moraga 2016	Geen Engelstalige publicatie
Findlay 2016	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Ehlers 2016	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Darwazeh 2016	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Liu 2014	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Anonymous 2014	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Varadhan 2012	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Mason 2012	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Wilms 2011	Dit review is geüpdate door Salinen, 2016
Liu 2011	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Ansaloni 2011	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Varadhan 2010	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Varadhan 2009	Systematische review met recentere zoekdatum is beschikbaar
Resanovic 2018	Observationeel onderzoek
Podda 2017	Letter to the editor
Lundholm 2017	Deels over observationele data
Harnoss 2017	Letter to the editor
Abongwa 2016	Salinen, 2016 als uitgangspunt genomen, geen aanvullende RCT's gepubliceerd na zoekdatum van Salinen
Salminen 2015	Meegenomen in geïncludeerde systematische review
McCutcheon 2014	Niet gerandomiseerd onderzoek
Mason 2011	Comment op ander artikel
Casella 2011	Letter to the editor
Hansson 2009	Quasi gerandomiseerd onderzoek; patiënten konden na randomisatie op basis van voorkeur van patiënt of arts toch de andere behandeling ontvangen en de analyse is vervolgens per protocol uitgevoerd
Søreide 2007	Opinie stuk
Farahnak 2007	Letter to the editor
Styrud 2006	Meegenomen in geïncludeerde systematische review
Kumar 2004	Gepubliceerd voor zoekdatum Salinen, 2016 maar hierin niet geïncludeerd
Garg 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum Salinen, 2016 maar hierin niet geïncludeerd
Ozguc 1995	Comment
Greig 1995	Comment
Eriksson 1995	Voldoet niet aan PICO; echo na behandeling
Eriksson 1995	Meegenomen in geïncludeerde systematische review
Kuiath 1989	Gepubliceerd voor zoekdatum Salinen, 2016 maar hierin niet geïncludeerd
Nambiar 1982	Gepubliceerd voor zoekdatum Salinen, 2016 maar hierin niet geïncludeerd
Brannan 1982	Gepubliceerd voor zoekdatum Salinen, 2016 maar hierin niet geïncludeerd

Module 3 Operatietechniek bij een appendectomie

Uitgangsvraag

Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij een appendectomie?

5

De uitgangsvraag omvat de volgende deelvragen:

1. Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij volwassenen met acute appendicitis?
2. Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij kinderen met acute appendicitis?
3. Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij patiënten met obesitas en acute appendicitis?
4. Welke operatietechniek heeft de voorkeur bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?

10

Inleiding

15 Een appendectomie is de standaardbehandeling van een patiënt met acute appendicitis. De meest voorkomende benadering bij volwassenen is de laparoscopische (LA) appendectomie. Ongeveer 80% van de volwassen patiënten in Nederland wordt laparoscopisch geopereerd (Van Rossem, 2016). De overige 20% wordt via wisselsnede geopereerd, de open appendectomie. Voorkeur voor de techniek lijkt met name bepaald door de chirurg die

20 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.

25 Ook bij kinderen komt appendicitis frequent voor. Ongeveer 30% 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

30 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.

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

Zoeken en selecteren

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

40

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?

45

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?

5 PICO 1

P (Patiënten) :Volwassenen met een acute appendicitis.

I (Interventie) :Laparoscopische appendectomie (LA).

C (Comparison):Appendectomie.

10 **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).

15 **C (Comparison)**:Appendectomie.

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

PICO 3

20 **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.

25

PICO 4

P (Patiënten) :Zwangere vrouwen met een acute appendicitis.

I (Interventie) :Laparoscopische appendectomie (LA).

C (Comparison):Appendectomie.

30 **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-uterine vruchtdood) vroeggeboorte, groeivertraging en sectio-caesarea.

35

Relevante uitkomstmaten

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

40

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.

45

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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 interventie, recidief, succes behandeling, fetal/ perinatale uitkomsten, waaronder miskraam, bevalling < 24 weken, intra-uterien vruchtdood, vroeggeboorte en sectio-caesarea. Vanwege gebrek aan RCT's 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 evidencetabellen. De beoordeling van de individuele studieopzet (risk-of-bias) is opgenomen in de risk-of-bias tabellen.

30 Samenvatting literatuur

1. Beschrijving studies

Volwassenen

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

In de systematische review (Sauerland) 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 geïncludeerd, 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 abscessen, 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.

- 5 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.
- 10 Kocatas (2013) onderzocht de uitkomsten van LA en OA in een groep patiënten met simpele appendicitis. Van de 99 geïncludeerde 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.
- 15 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 abscessen, 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 geïncludeerde patiënten).
- 20
- 25 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.
- 30 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 geïncludeerd 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.
- 35
- 40 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 geïncludeerd die is gepubliceerd na de systematische review (Ali, 2018).
- 45 In de systematische review van Sauerland (2010) zijn 7 RCTs geïncludeerd waarbij een vergelijking is gemaakt tussen LA en OA bij kinderen. In totaal werden 542 kinderen geïncludeerd in deze 7 studies. De gemiddelde leeftijd varieerde van 6 tot 13,5 jaar. Uitkomstmaten waren het optreden van wondinfecties, intra-abdominale abscessen, pijn op de eerste dag na de operatie, gemeten met een visual analogue scale (VAS), de opnameduur, tijd tot het uitvoeren van normale activiteiten.
- 50

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.

5 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.

15

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.

25

2 Resultaten

Volwassenen

1 (30 dagen) morbiditeit

30

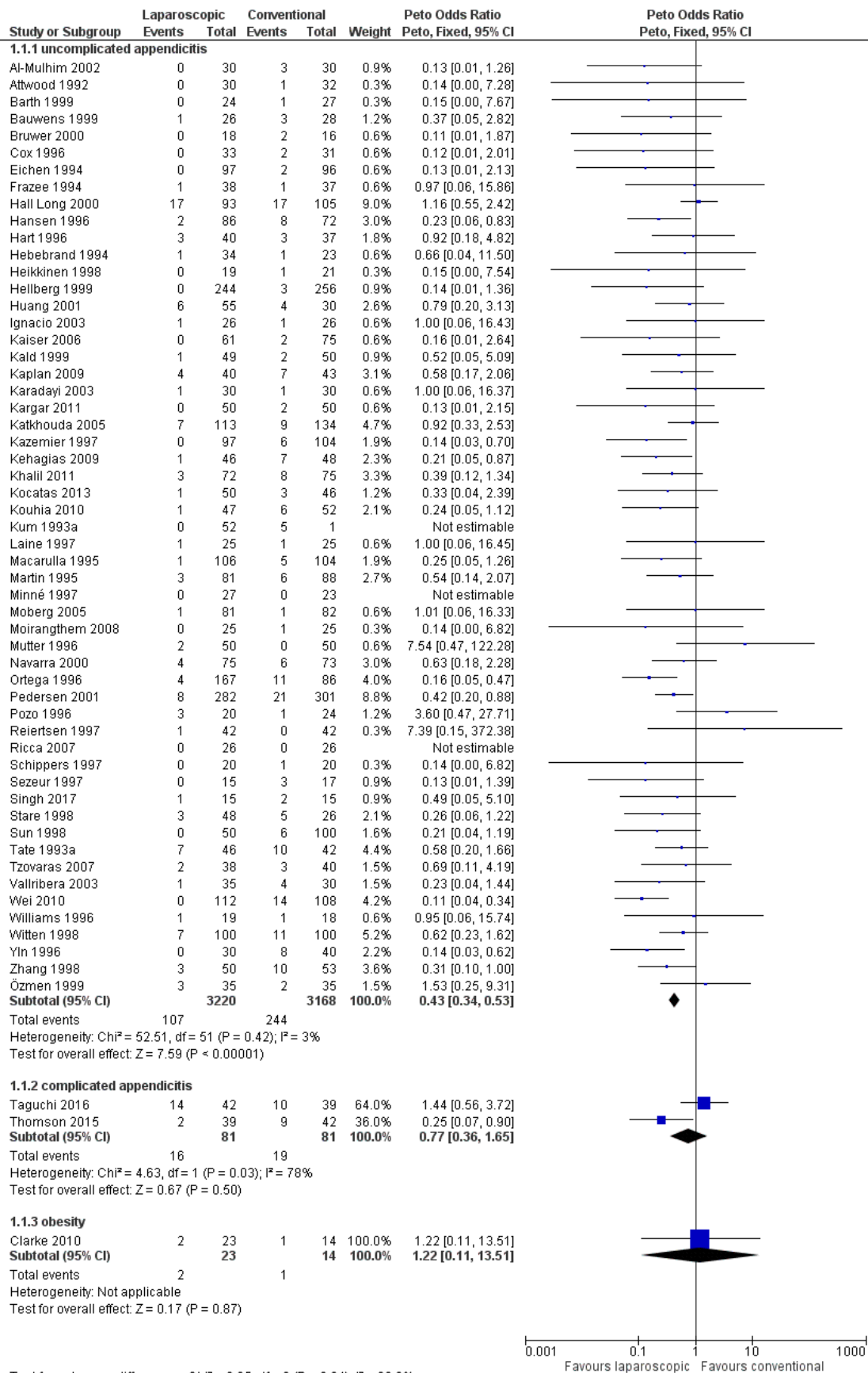
a. Wondinfecties

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).

35

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 3.1.

40



Test for subgroup differences: Chi² = 2.85, df = 2 (P = 0.24), I² = 29.9%

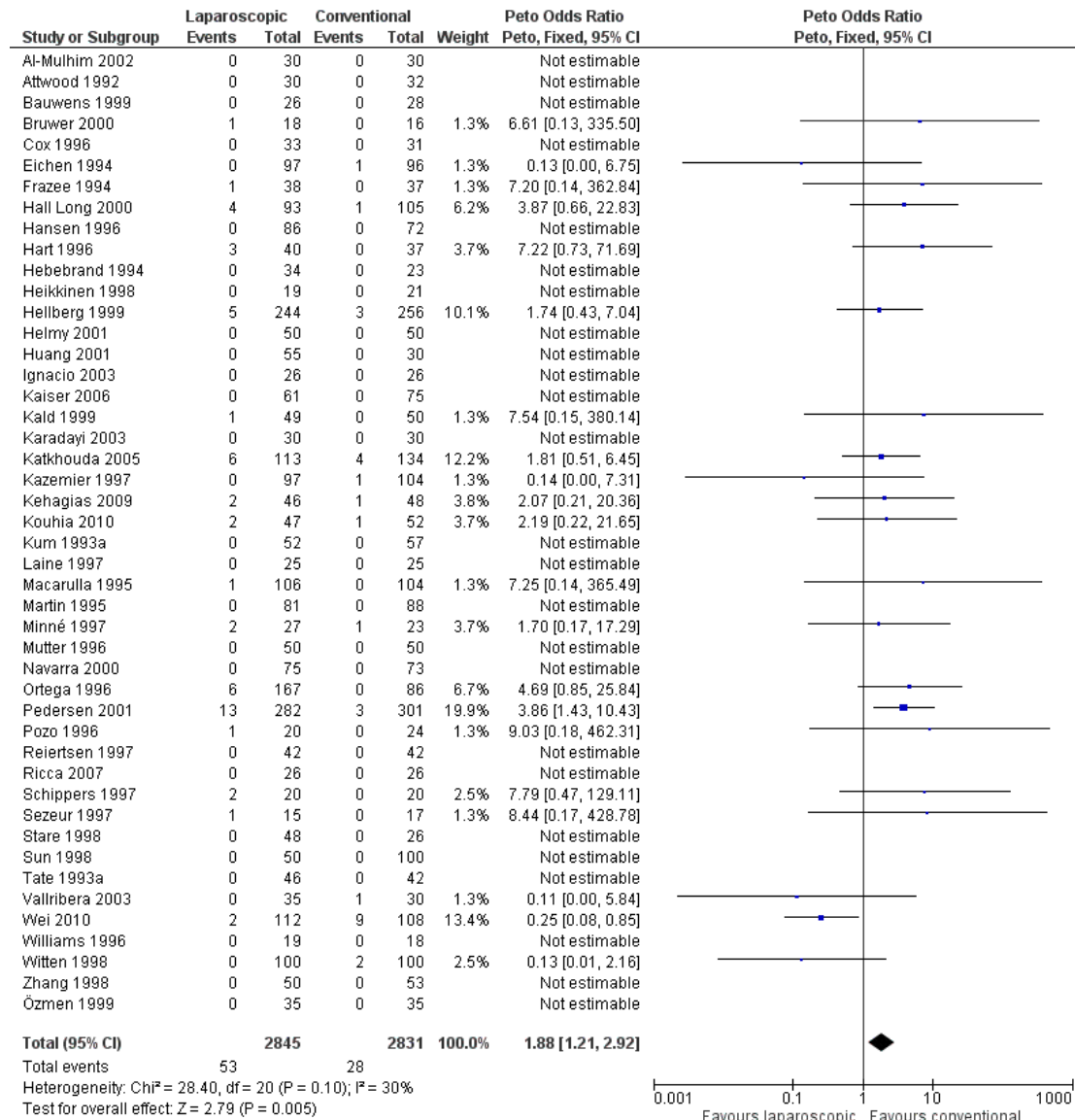
Figuur 3.1. Postoperatieve wondinfecties

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

1.2 Abces

De incidentie van intra-abdominaal abscessen 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 3.2). Het aantal patiënten bij wie postoperatief abscessen 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 abscessen 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).

10



Figuur 3.2. Intra-abdominale abscessen

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

15

1.3 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 -∞ 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; ∞]).

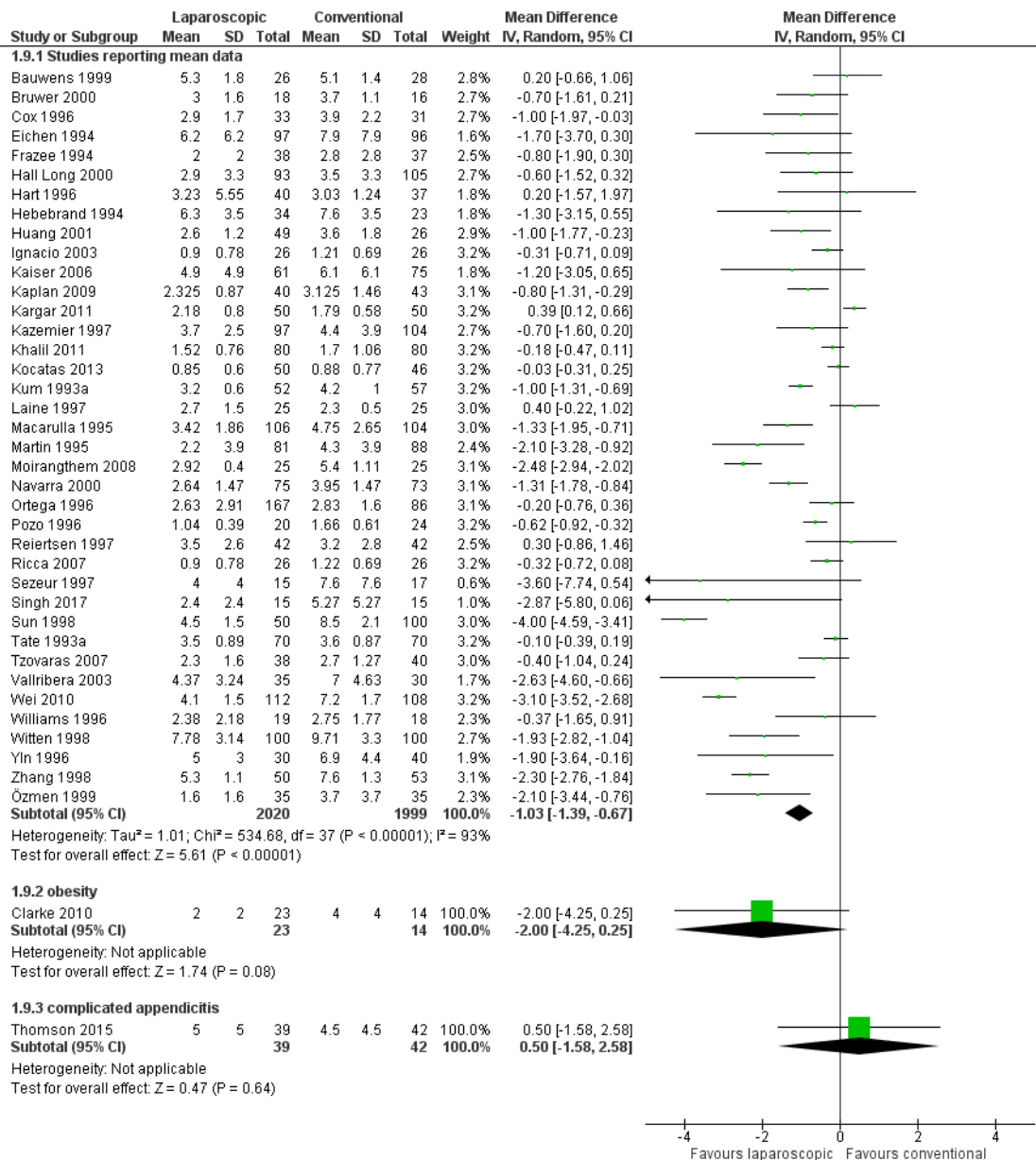
20

Bewijskracht van de literatuur

- 5 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 herinterventies) 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

- 15 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 3.3).
- 20 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 3.3. Ligduur (aantal dagen)

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

5

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 blindering, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

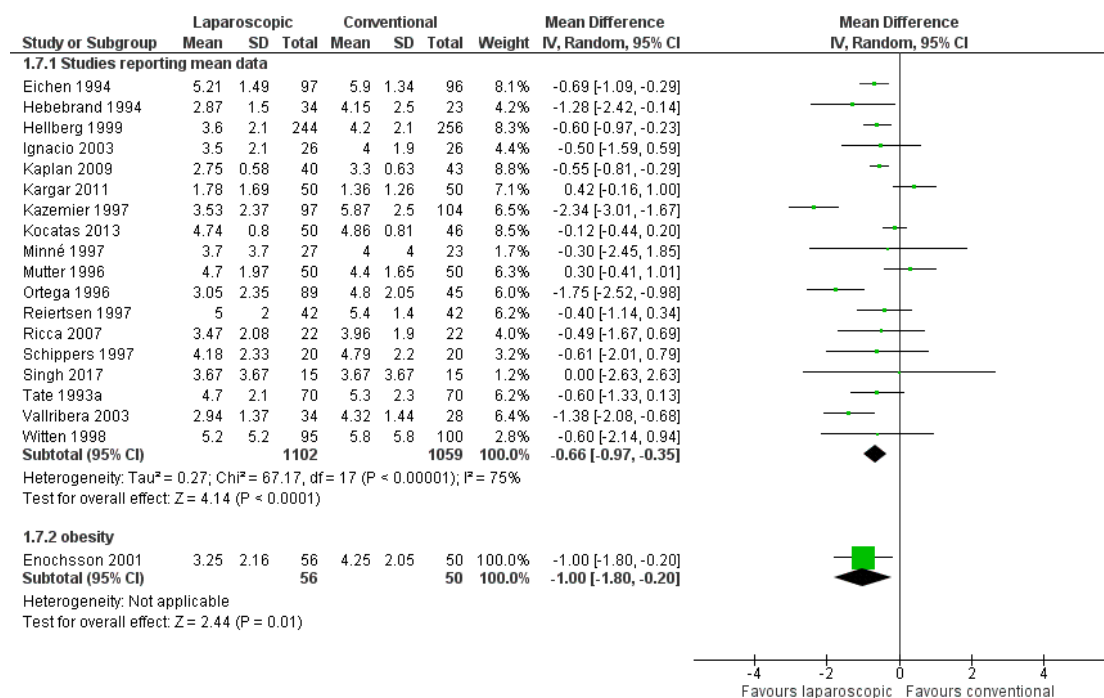
10

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 3.4). Daarnaast zijn een de resultaten van een aantal studies beschreven die mediane pijnscores of categorieën van pijn rapporteerden. In de studie van Khalil (2011) rapporteerden hadden meer patiënten in de

15

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).



5

Figuur 3.4. Pijn eerste dag postoperatief (VAS score, 0-10)

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

10 **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 blindering, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse) en inconsistentie (substantiële heterogeniteit).

15

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.

20

25

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 blindering, onduidelijke randomisatie en geen intention-to-treat analyse), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (gering aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

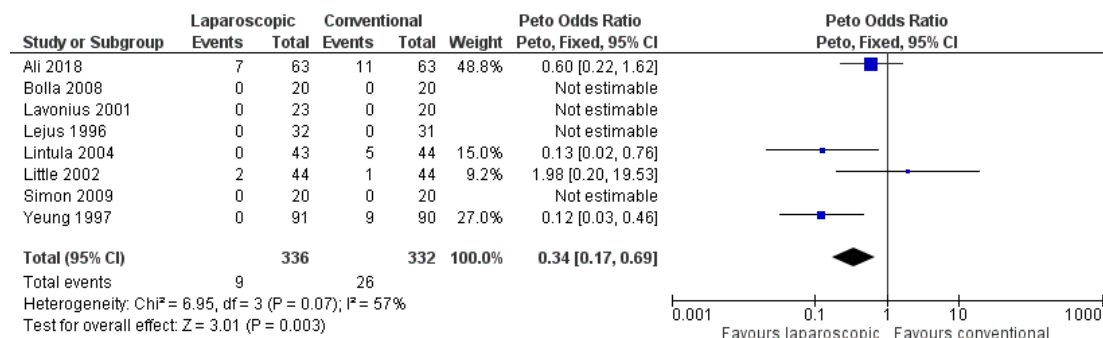
30

Kinderen

1 30 dagen morbiditeit

1.1 Wondinfecties

- 5 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 3.5).



10

Figuur 3.5. Postoperatieve wondinfecties

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

15 1.2 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).

20

1.3 Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

Bewijskracht van de literatuur

- 25 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).

30

35 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).

40 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

5 Geen informatie over schoolhervatting.

4 Pijn

10 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 geïncludeerd 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

15 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).

20

Mensen met obesitas

1 30 dagen morbiditeit

1.1 Wondinfecties

25 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, ∞]).

30

1.2 Abscessen

Geen informatie over abscessen.

1.3 Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

35

Bewijskracht van de literatuur

40 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

45 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).

50

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).

5

3 Werkhervatting

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

10

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 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).

15

20 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].

25

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).

30

Zwangere vrouwen

1 30 dagen morbiditeit

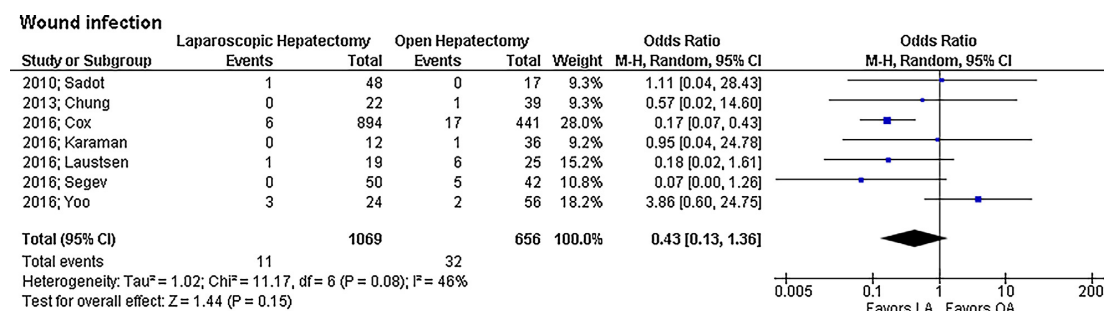
Het effect van LA op de (30 dagen) morbiditeit bij zwangere vrouwen is onderzocht in 20 studies met in totaal 1926 vrouwen die werden geopereerd middels LA en 4284 patiënten die werden geopereerd middels OA.

35

1.1 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, I²=46%). Zie ook figuur 3.6.

40



Figuur 3.6. Postoperatieve wondinfecties bij zwangere vrouwen met acute appendicitis (uit: Prodromidou 2018)

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

1.2 Abscessen

- 5 De incidentie van intra-abdominale abscessen 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, I²=0%).

1.3 Heroperaties

Geen informatie over heroperaties.

10

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).

15

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), I²=91%.

20

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).

25

3 Werkhervatting

Geen studies geïncludeerd met als uitkomstmaat werkherhvatting.

30

4 Pijn

Geen studies geïncludeerd met als uitkomstmaat pijn.

5 Uitkomstmaten gerelateerd aan zwangerschap

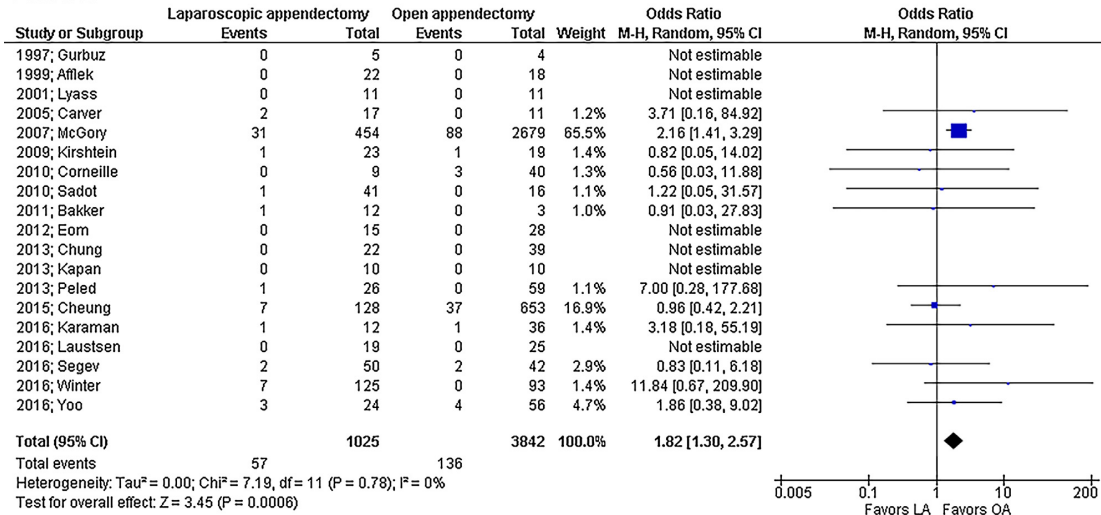
35

5.1 Miskraam, bevalling <24 weken, intra-uterine 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, I²=0%) (figuur 3.7).

40

Fetal loss



Figuur 3.7. Aantal miskramen bij zwangere vrouwen met acute appendicitis (uit: Prodromidou 2018)

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

5

5.2 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], I²=0%).

10

5.3 Intra-uterine 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, I²=89%).

15

5.4 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, I²=0%).

20

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).

25

Conclusies

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>
-----------------------	--

30

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>
------------------------	--

5

- 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>
-------------------	---

10

Ze er 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

Ze er 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>
-------------------------------------	--

Ze er 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>
-------------------------------------	---

5

Ze er 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>
-------------------------------------	---

Ze er 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

Ze er 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>
-------------------------------------	--

10

Ze er laag GRADE	We zijn onzeker over het effect van laparoscopische of open appendectomie op de incidentie van intra-abdominale abscessen 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>

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

5 **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 laparoscopisch 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 post-operatieve pijnscore (VAS) werd een verschil van -0,66 punt gevonden. Dit achten wij echter niet klinisch relevant. Voor intra-abdominale abscessen 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 abscessen, 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, abscessen, ligduur, werkhervatting of pijn.

Zwangere patiënten:

5 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.

15 **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.

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

25 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)

30 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.

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

Aanvaardbaarheid voor de overige relevante stakeholders

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

45 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.

50 **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 80% van de appendectomieën bij volwassenen in Nederland wordt op dit moment 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 maken een laparoscopische benadering na 24 weken gezien de grootte van de uterus complex. Een open benadering na duidelijke lokalisatie van de appendix door beeldvorming vooraf heeft dan de voorkeur.

Aanbeveling-1

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 24 weken of korter 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 praktisch 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 variatie geïnduceerd 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.

Aanbeveling-1:

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 pre-operatief wordt vastgesteld.

20 **Literatuur**

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.

25 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.
- 5 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.
- Kocataş 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.
- 10 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.
- 15 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
- 20 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.
- 25 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.
- 30 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.
- 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.
- 35

Bijlagen module 3

40 Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Operatietechniek van een appendectomie	NVvH	2019	2024	Eens in de twee jaar	NVvH	-

Kennislacunes

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?
- 5 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?
- 10 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?

Evidence-tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Sauerland 2010	yes	yes	yes, only for included studies	yes	not applicable	yes	yes	yes	yes, reported there was no conflict of interest
Prodromidou 2018	yes	yes	yes, only for included studies	yes, most relevant characteristics	unclear	yes, but interpretation of used scale (MINORS scale) not reported	unclear (for some meta-analyses)	no; "Publication bias not tested due to heterogeneity of included studies"	yes, reported there was no conflict of interest

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Sauerland 2010 (DATA CHILDREN)	SR and meta-analysis of RCTs Literature search from 1983 up to August 2009. Cochrane Library and MEDLINE searches until April 2010 included 67 studies of which 7 in children.	Inclusion criteria SR: trials comparing laparoscopic surgery and open appendectomy for acute appendicitis; Patients with symptoms and signs of acute appendicitis	laparoscopic appendectomy (LA) A. "three access points: umbilical, hypogastric and left iliac", trocar sizes and dissection technique for appendix stump not described; B. three trocar technique, stump closure by varying techniques; C. three trocar technique, stump closure by endoloops;	classical muscle-splitting appendectomy (OA) A. McBurney incision; B. vi muscle-splitting incision; C. McBurney's incision D. McBurney incision E. 3- to 4-cm McBurney's muscle-splitting incision F. muscle-sparing right lower quadrant incision. G. not specified conversions	End-point of follow-up: A. follow up not mentioned B. 4 weeks C. study period was 3 days, further follow up not explained. D. 4 weeks E. 2 weeks F. not mentioned G. not specified	(1) wound infections (rate); Odds ratio A. - B. - C. - D. 0.13 [0.02;0.76] E. 1.98 [0.20;19.53] F. - G. 0.12 [0.03;0.46] Pooled effect (fixed effects model): 0.20 [0.08;0.54] favoring laparoscopic Heterogeneity (I2): 57%	authors conclusion: diagnostic laparoscopy and LA seem to have various advantages over OA. Some of the clinical effects of LA, however, are small and of limited clinical relevance. In spite of the mediocre quality of the available research data, we would generally recommend to use laparoscopy and LA in patients with suspected appendicitis unless it is

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	<p>A. Bolla 2008; B. Lavonius 2001; C. Lejus 1996; D. Lintula 2004; E. Little 2002; F. Simon 2009; G. Yeung 1997</p> <p>Source of funding: not reported (Cochrane review)</p>	<p>Exclusion criteria SR: no concealment of allocation</p> <p>N, mean age A. 40, 6yrs B. 43, 12 yrs C. 63, 11 yrs D. 87, 11 and 12 yrs E. 88, 12 and 13.5 yrs F. 40, age between 7 and 16 yrs (no mean reported) G. 181, between 4 and 15 yrs (no mean reported)</p> <p>sex, % female A. 53 B. 33 C. 46 D. 38 E. 51 F. not mentioned G. not mentioned</p> <p>histology, % inflamed A. not mentioned B. 93 C. 75 D. 78 E. 82 F. not mentioned G. not mentioned</p>	<p>D. three trocar technique, stump closure by endoloops E. three trocar technique, trocar size varied with Childrens' age, endo loops F. 3-trocar technique (12,5, and 5 mm), stump dissection by Endo-GIA G. not specified</p> <p>antibiotics (intervention and control) A. cephalosporin, metronidazole B. 7 mg/kg metronidazole IV in all patients C. not mentioned D. metronidazole 7 mg/kg IV E. "Antibiotics, when used, consisted of gentamycin, clindamycin, and ampicillin." F. not mentioned G. not mentioned</p>	<p>A. B. C. none mentioned D. none E. ? F. ? G. n=11 (12%)</p>	<p>For how many participants were no complete outcome data available? (intervention/control)</p> <p>A. B. C. D. E. 80% complete F. G.</p>	<p>(2) intraabdominal abscesses (rate); A. - B. - C. - D. 7.56 [0.15;381.25] E. 1.00 [0.06;16.25] F. - G. - Pooled effect (fixed effects model): 1.97 [0.20;19.13] Heterogeneity (I²): 0.0%</p> <p>(5) pain intensity on postoperative day 1 (cm VAS); mean difference A. - B. - C. (only median data reported: LS 3(0); OS 2.9 (0)) D. -0.80 [-1.65;0.05] E. - F. - G. - Pooled effect (1 study, see D)</p> <p>(6) length of hospital stay (days); A. -0.25 [-0.75;0.25] B. -0.10 [-1.93;1.73] C. - (median data) D. -0.70[-1.10;-0.30] E. 0.50 [-1.24;2.24] F. -1.90[-3.10;-0.70] G. - (median data) Pooled effect (fixed effects model): -0.57[-0.86;-0.27] favouring LA Heterogeneity (I²): 52%</p>	<p>contraindicated or not feasible. Especially young female, obese, and employed patients seem to benefit from LA.</p> <p>The quality of all included studies was moderate to poor.</p> <p>A. all items unclear B. + allocation concealment, incomplete data assessed, free of differential expertise bias; others unclear C. + blinding, incomplete data addressed; others unclear D. + blinding, allocation of concealment; - incomplete data addressed, others unclear E. + allocation of concealment; incomplete data addressed; - free of differential expertise bias F. +adequate sequence generation; - incomplete data addressed; others unclear G. + allocation concealment, free of differential expertise bias; - blinding</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						(10) time until return to normal activities (days); A.- B. C. D. median LS 7(0); OS 8(0) E. median LS 2(0); OS 1(0) F. G. Pooled effect -	
Sauerland 2010 (DATA ADULTS) study characteristics and results are extracted from the SR	SR and meta-analysis of RCTs Literature search from 1983 up to August 2009. Cochrane Library and MEDLINE searches until April 2010 included 67 studies, of these 56 studies compared LA and OA in adults	Inclusion criteria SR: trials comparing laparoscopic surgery and open appendectomy for acute appendicitis; Patients with symptoms and signs of acute appendicitis Exclusion criteria SR: no concealment of allocation <i>N, mean age sex, % female</i> <i>histology, % inflamed</i>	laparoscopic appendectomy (LA) "The interventions were very similar among the studies. Laparoscopic appendectomy was usually performed with the use of three trocars for access and ligatures for stump closure." antibiotics ?	classical muscle-splitting appendectomy (OA)	End-point of follow-up:	(1) wound infections (rate); LA: 101/2986 OA: 223/2986 Pooled effect (fixed effects model) Peto OR 0.43 [0.34, 0.54], favouring LA, I ² =11% (2) intraabdominal abscesses (rate); LA: 51/2798 OA: 27/2779 Pooled effect (fixed effects model) Peto OR 1.87 [1.19, 2.93], favouring OA, I ² =33% (5) pain intensity on postoperative day 1 (cm VAS); LA: n=987 OA: n=948 Pooled effect (random effects model) mean difference -0.82 [- 1.14, -0.49], I ² =69% (6) length of hospital stay (days); LA: n=1825 OA: n=1808	All studies were assessed by two reviewers, who read the articles independently from each other. Two observers independently extracted the results of each paper on a data sheet authors conclusion: diagnostic laparoscopy and LA seem to have various advantages over OA. Some of the clinical effects of LA, however, are small and of limited clinical relevance. In spite of the mediocre quality of the available research data, we would generally recommend to use LA in patients with suspected appendicitis unless it is contraindicated or not feasible. Especially young female, obese, and employed patients seem to benefit from LA.

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						<p>Pooled effect (random effects model) mean difference -1.13 [-1.51, -0.74] favouring LA, $I^2=92\%$ <i>large variations among the absolute lengths of stay in studies (range 1 to 7 days)</i></p> <p>(10) time until return to normal activities (days); LA: n=786 OA: n=785 Pooled effect (random effects model) mean difference -5.17 [-6.83, -3.50] favouring LA, $I^2=79\%$</p> <p>(11) time until return to work (days); LA: n=408 OA: n=426 Pooled effect (random effects model) mean difference -1.60 [-5.22, 2.02] favouring LA, $I^2=89\%$</p>	The quality of all included studies was moderate to poor. Most studies had very similar flaws. 63% (n=67 studies) had an adequately concealed process of randomisation; 13% of all trials took measures to blind investigator and/or patient. converted from LA to OA were excluded from analysis in six studies. able to use ITT data from 33 of 67 studies (50%)
Prodromidou 2018	<p>SR and meta-analysis of prospective and retrospective clinical trials</p> <p>search up to May 2017</p>	<p>among pregnant women undergoing LA or OA, >10 patients included</p> <p>20 studies involving 6210 pregnant women;</p> <p>1 prospective and 19 retrospective studies</p> <p>Mean maternal age</p>	<p>laparoscopic appendectomy (LA) n=1926 patients</p> <p>no further details on LA</p> <p>use antibiotics: not reported</p> <p>conversions: 7 studies reported no information on conversions; in 7 studies no conversion; in n=6 studies 1-5 conversions to OA</p>	<p>open appendectomy (OA) n=4284 patients</p> <p>no further details on OA</p>	End-point of follow-up: no information	<p>Length of stay (days) prolonged hospital stay in pregnant patients OA (2211 patients, MD -0.94 days 95% CI -1.55 to -0.33, $p = 0.003$), $I^2=91\%$</p> <p>Wound infection LA: 11/1069= 1.0% OA: 32/656= 4.9% (1725 patients, OR 0.43 95% CI 0.13 to 1.36, $p = 0.15$), $I^2=46\%$</p> <p>Intraabdominal abscess LA: 2/140= 1.4% OA: 10/201= 5.0% no difference in incidence of intra-abdominal abscesses</p>	<p>Three authors independently searched the literature. No information on selection or data-extraction</p> <p>author's conclusion: <i>The current literature remains inconclusive on defining the optimal approach of appendectomy in pregnant women. Although laparoscopic appendectomy presents several advantages over open appendectomy in terms of post-operative outcomes, it is associated with a</i></p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>(years) ranged from 23 to 31</p> <p>% complicated appendicitis: n= 8 not reported other studies: in other studies ranged from 4% to 46%, and differed frequently between the 2 groups</p>				<p>(341 patients OR 0.53 95% CI 0.16 to 1.74 p = 0.30), I²=0%</p> <p>Overall complications (=any intra or post-operative event) LA: 50/1093 =4.6% OA: 83/742= 11.1% LA group: improved outcomes in terms of overall complications (1835 patients OR 0.48, 95% CI 0.29, 0.80 p = 0.005), I²=13%</p> <p>Gestational age at delivery longer gestational age for term deliveries was observed in the open group (543 patients MD -0.46 weeks 95% CI -0.87 to -0.04, p = 0.03), I²=41%</p> <p>Fetal loss LA: 57/1025=5.6% OA: 136/3842=3.5% Fetal loss rates were significantly increased in the LA group (4867 patients OR 1.82 95% CI 1.30 to 2.57, p = 0.0006) I²=0%</p> <p>no differences in birth weight (531 patients MD 30.95 gr 95% CI -183.81 to -245.71, p = 0.78, I²=89%)</p> <p>incidence of preterm birth (=before 37th week) LA: 60/537 = 11.1% OA: 135/1169= 11.5% (1706 patients OR 0.91 95% CI 0.62, 1.33, p = 0.63, I²=0%)</p> <p>caesarean section rates</p>	<p><i>significantly increased rate of fetal loss. This, however, must be interpreted with caution since fetal loss rates were comparable among the two groups with the exclusion of an old high-bias study.</i></p> <p>The DerSimonian-Laird random effect model (REM) was used in all cases due to the expected heterogeneity among the studies.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
						LA: 100/292= 34.2% OA: 328 / 889=36.9% (1181 patients, OR 1.10 95% CI 0.81 to1.48, p = 0.54, I ² =0%).	

Risk-of-bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Ali 2018	Computer generated numbers were used to assign the groups	unlikely	likely	likely	likely	unlikely	unlikely	unlikely
Clarke 2010	computer-generated random numbers, written on a card sealed in a opaque envelope	unlikely	unclear (<i>3 wound dressings and an abdominal binder were applied to every patient to blind the patient, etc – enough?</i>)	likely	unlikely	unlikely	unlikely	unlikely
Enochsson 2001	randomisation computer generated in sequential numbers with sealed envelopes	unlikely	likely	likely	likely	unclear	unclear	unlikely (after conversion patients remained in LA group)
Kargar 2011	randomization technique was by having patient open a concealed	unlikely	likely	likely	likely (blinding not mentioned)	unlikely	unclear	unlikely (no conversions)

	envelope from a randomized order of envelopes by a blinded technician.							
Khalil 2010	randomly allocated to two groups using lottery method	unclear	likely	likely	likely (blinding not mentioned)	unclear	likely	unlikely
Kocatas 2013	Randomization was performed using a lottery method.	unlikely	likely	likely	likely (blinding not mentioned)	unlikely	unlikely	unclear (in case of conversion excluded, no info on numbers)
Kouhia 2010	Patients were randomized before surgery after informed consent. No information on method	unlikely	likely	likely	likely (blinding not mentioned)	unlikely	unlikely (4 week data)	unlikely
Singh 2017	randomized using computer generated random numbers	unclear	unlikely	likely	unlikely	unlikely	unclear	unclear (in case of conversion excluded, n=1)
Taguchi 2016	Randomization was performed using a computer-based randomization program	unlikely						
Thomson 2015	randomization sequence generated by a computer random number generator software	unlikely	likely	likely	unclear; principle investigator was blinded	unlikely	unlikely	unclear

Evidence table for intervention studies for RCTs

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
CHILDREN							
Ali 2018	randomised controlled trial one centre Pakistan funding: no funding	inclusion: Patients up to 13 yrs diagnosed with acute appendicitis based on history, clinical examination and investigations with ALVARDO score ≥ 7 . Patients with full blown peritonitis, in whom etiology was not known and those with appendicular mass were excluded. n=126 (63 each group) mean age LA: 9.7 ± 2.1 years OA: 9.8 ± 2.3 years sex, % female LA: n=13, 20.6% OA: n = 7, 11.1% overall, n=20, 16%	Laparoscopic appendectomy (LA). a three-port technique was used. Hand-made loops were used to ligate the stump of the appendix. No further details	Open appendectomy (OA). No further details	follow up: 4 weeks loss to follow up: none (each group)	Postoperative length of hospital stay (in hours) Mean \pm SD LA: 34 ± 13 OA: 40 ± 11 Postoperative length of hospital stay in days (calculated): LA: 1.42 ± 0.54 OA: 1.67 ± 0.46 wound infection as presence of purulent discharge from the wound till the 4 weeks after surgery at follow up visit LA n= 7 (11%) OA n= 11 (17%);	Computer generated numbers were used to assign the groups no blinding
OBESITY							
Enochsson 2001	randomized multicentre trial Sweden	patients aged ≥ 15 with suspected acute appendicitis excl: surgical or anaesthesiological	laparoscopic appendectomy The three-cannula technique. The appendiceal stump was secured with double endoloops, and a	open appendectomy McBurney right lower quadrant musclesplitting incision	follow up 28 days after discharge or longer if needed	postoperative pain day 1 (VAS between 0-10) mean (sd) LA: 3.25 (2.16) OA: 4.25 (2.08)	A comprehensive account of patients and methods has been published previously [Helleberg 1999].

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>contraindications, pregnancy, drug abuse, psychiatric disease</p> <p>overweight when BMI>26.4</p> <p>trial: 500 patients included, of them 106 patients with BMI>26.4 LA, n=56 OA, n=50</p> <p>sex, n=53 female, 50%</p> <p>mean age, yrs LA: 35,0 (female) and 40.8 (male) OA: 44 (female) and 43 (male)</p>	<p>third endoloop was applied -1 cm distally to avoid leakage when the appendix was transected</p> <p>An experience of >5 laparoscopic appendectomies and >30 laparoscopic cholecystectomies was required to be a qualified laparoscopic surgeon.</p> <p>31 surgeons participated. Some surgeons participated in both groups</p> <p>Prophylactic antibiotics given at induction of anesthesia, single dose of cefuroxime 1.5 g iv and metronidazole 0.5 g iv. If appendix was gangrenous perioperatively, 2 additional doses were given. In cases of perforation, imipenem 0.5 g iv was given every 8th h</p>	<p>In order to be a qualified surgeon to perform OA, an experience of >10 such procedures was mandatory.</p> <p>85 surgeons participated</p> <p>antibiotics: see LA</p> <p>conversion rate: n=9 (16.1%)</p>		<p>postoperative pain day 28 (VAS between 0-10) LA: 0.14 (0.83) OA: 0.26 (0.89)</p> <p>number of complications (every 7th day recorded); Divided into major and minor. deep abdominal infection if positive lab findings with or without concomitant pathological CT or US. LA: n=4 OA: n=9 <i>(no detailed information reported on complications)</i></p> <p>sick leave (administrated by independent observer) (days, median (range)) LA: 12 (3-45) OA: 17 (3-99)</p> <p>subjective full recovery (the patients were asked to state the time when they felt fully recovered after the operation= activities daily living performed without difficulty) (days, median (range)) LA: 15 (3-49) OA: 22 (7-90)</p> <p>length of stay (days, median (range)) LA: 3 (1-11) OA: 3 (0-33)</p>	<p>randomisation computer generated in sequential numbers with sealed envelopes</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Clarke 2010	A subgroup analysis of a randomized, prospective, double-blind study (Katkhouda 2005) USA	<p>Patients with a clinical diagnosis of appendicitis</p> <p>adult population (≥ 16 years) with higher body mass indexes (BMIs)</p> <p><i>excluded: diagnosis of appendicitis not clinically established; a history of symptoms for >5 days; a palpable mass in the right lower quadrant, suggesting an appendiceal abscess. history of cirrhosis and coagulation disorders, generalized peritonitis, shock on admission, absolute contraindication to laparoscopic surgery or general anesthesia, inability to give informed consent due to mental disability, and pregnancy. (from Katkhouda 2005)</i></p> <p>BMI ≥ 25 kg/m² (overweight), and a BMI ≥ 30 kg/m² (obese).</p>	<p>laparoscopic appendectomy, no further details</p> <p>n=23 Katkhouda 2005: Residents performed all operations with 4 attending surgeons experienced in open and advanced laparoscopic techniques. The level of expertise in the performance of the standardized LA technique was verified by the senior author (NK) before the beginning of the trial.</p> <p>Patients received 1 g of cefoxitin every 8 hours intravenously from the time of diagnosis until surgery.</p> <p>Patients with a complication (gangrenous or perforated appendicitis) during surgery were treated with "triple antibiotic": ampicillin, gentamycin, and metronidazole.</p> <p>All other patients did not receive any antibiotics postoperatively</p>	<p>open appendectomy, no further details</p> <p>n=14</p>	2 weeks	<p>results only reported obese patients (n=37)</p> <p>wound infection LA: n=2, 8.7% OA: n1, =7.1%</p> <p>wound complications (infections and drainage) LA: n=2, 8.7% OA: n2, =14.2%</p> <p>intraoperative injury (Left inferior epigastric artery injury, Ileus, Peritoneal signs, Intraabdominal abscess with hematoma) LA: n=3, 13% OA: n=1, 7.1%</p> <p>length of stay, mean (range) LA: 2 (1-8) OA: 4 (1-10) p=0.140</p> <p>total IM pain medication, doses (range) LA: 3 (0-10) OA: 3 (0-25) p=0.947</p>	<p>limited information on methods in this publication.</p> <p>Data were collected by blinded research personnel (3 wound dressings and an abdominal binder were applied to every patient to blind the patient, the nursing and the medical staff, and the independent data collector)</p> <p>Katkhouda 2005: Computer-generated random numbers used to assign the type of surgery, written on a card sealed in a opaque envelope.</p> <p>intention to treat analysis "Conversions to open procedure were analyzed in the laparoscopic group" NB number of conversions not reported.</p> <p>authors conclusions "Based on our data, we do not strongly recommend LA or OA as the preferred technique and further reinforce the previous suggestion that the selection of method</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>overweight n=92 (OA n=59; LA n=33) obese n=37 (OA n=14, LA n=23)</p> <p>obeas subpopulation mean age (range) LA 31 (19-60) OA 33 (18-50)</p> <p>sex, % female LA 65 OA 64</p> <p>pathology % acute LA 61 OA29</p> <p>% perforated / gangrenous LA 35 OA 64</p>					<p><i>be tailored by clinical conditions and the surgeon's discretion. Overweight or obese patients with appendicitis do not present with more advanced disease nor does LA present a benefit over OA for this group of patients. No differences were shown in this underpowered study."</i></p>
PREGNANT WOMEN							
	-						
ADULTS							
Kargar 2011,	prospective randomised trial Iran	<p>patients with diagnosis of acute appendicitis according to Alvarado score</p> <p>exclusion criteria for this study were being older than 9</p>	<p>laparoscopic appendectomy (LA) three port technique through two 10 mm (umbilical and right iliac fossa) and one 5 mm (suprapubic) ports.</p> <p>n=50</p>	<p>open appendectomy (OA), a McBurney's muscle-splitting incision</p> <p>n=50</p>	4 weeks, no further information	<p>No intra operative complication was encountered in operations. There was no conversion to open surgery in LA operations.</p> <p>Complication, LA, OA Intra operative 0, 0 Urinary retention 2 (4%), 6 (12%) Pulmonary infection 1 (2%), 1 (2%) Wound infection 0, 2 (4%)</p>	<p>randomization technique was by having patient open a concealed envelope from a randomized order of envelopes by a blinded technician.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>years, showing signs of generalized peritonitis, having a palpable mass in RLQ suggesting appendiceal abscess, or being pregnant</p> <p>100 patients:</p> <p>mean age years, SD) LA: 26.94 (9.51) OA: 25.36 (8.92)</p> <p>%women LA: 54% OA: 22%</p> <p>pathology:% diagnosed as acute appendicitis, LA: 70 OA: 74</p>	<p>all patients (intervention / control): prophylactic ceftriaxone (1 gram, every 12 hours) and metronidazole (500 mg, every 8 hours)</p> <p>After the operation all patients received antibiotics for 48 hours</p> <p>All surgeries performed by the same surgeon</p>			<p>Visceral infection 0, 1 (2%)* Neuralgia 0, 1 (2%)</p> <p>Pain 24 hour post operation (VAS, between 0-10, mean (sd)) LA: 1.78 (1.69) OA:1.36 (1.26)</p> <p>resume normal activity (days, mean (sd)) LA: 3.1 (1.46) OA: 3.2 (2.47) (P=0.53)</p> <p>hospital stay (hours, mean (sd)) LA: 52.32 (19.2) OA 42.96 (13.8) (P=0.003).</p> <p>hospital stay (days, mean (sd)) LA: 2.18 (0.8) OA: 1.79 (0.58)</p>	no blinding patients / physicians / outcome measurement
Khalil 2011,	a single-center randomized clinical trial Pakistan	<p>incl patients with clinical diagnosis of acute appendicitis. Alvarado score \geq 7; age 12–60 years, ASA Class I, informed consent</p> <p>excl: previous abdominal surgery, large ventral hernias, mass RIF, history of symptoms > 5 days</p> <p>160 patients</p> <p>age, mean (sd)</p>	<p>laparoscopic appendectomy (LA) a 3-port technique with carbon dioxide used for the creation of pneumoperitoneum. The base of the appendix was crushed and ligated using Vicryl 1 endoloop.</p> <p>n=80</p> <p>in both groups, prophylactic dose of cephalosporin and metronidazole at induction. two doses of the</p>	<p>open appendectomy (OA) performed through standard Lanz incision</p> <p>n=80</p>	<p>one month</p> <p>lost to follow up LA: n=8 (10%) OA: n=5 (6%)</p>	<p>length of hospital stay (number of nights spent postoperatively; discharged when able to take regular diet, afebrile, and good pain control) LA: 1.52 \pm 0.76 days OA: 1.70 \pm 1.06 days P = 0.287</p> <p>postoperative complications Wound infection (redness or purulent or seropurulent discharge from the incision site within 30 days postoperatively) LA: n=3 (4.1%) OA: n=8 (10.6%)</p>	<p>randomly allocated to two groups using lottery method</p> <p>Patients with converted LA were included in the LA group (intention to treat principle).</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>LA: 23.09 (8.51) OA: 23.12 (10.42)</p> <p>sex, % female LA: 32/72=44% OA: 31/75=41%</p> <p>pathology Negative appendectomy rate LA, n= 4 (5.3%) OA n=2 (2.6%) i</p>	<p>same were repeated postoperatively at 8 and 16 h.</p> <p>The patients were operated by a single consultant surgeon, with sufficient capability of performing the two procedures (LA and OA).</p> <p>One patient in the LA group was converted to OA due to mass formation</p>			<p>Paralytic ileus (failure of bowel sounds to return within 12 h postoperatively). LA: n=5 (6.9%) OA: n=1 (1.3%)</p> <p>pain (VAS) stratified into mild, moderate, and severe, according to visual analog scale, with decreased incidence of severe pain in the OA group compared with the LA group, 24% vs 38% patients, respectively (P = 0.023)</p>	
Kocatas 2013,	prospective randomized clinical trial Turkey.	<p>patients with uncomplicated appendicitis</p> <p>excl: inability to provide informed consent (mental disabilities); age < 15 years; pregnancy; severe sepsis or septic shock on admission; contraindication for laparoscopy; ASA III or IV; conversion to open procedure; complicated appendicitis.</p> <p>n=96</p> <p>age, mean (sd) LA: 27.4 (18.5) OA: 28.2 (21.2)</p> <p>sex, % female</p>	<p>laparoscopic appendectomy (LA). A Verres needle was used to create pneumoperitoneum. The appendiceal base was secured using intracorporeal knotting with 2/0 silk. A metal endoclip was applied to the specimen's side to prevent contamination.</p> <p>n=50</p> <p>Prophylactic antibiotherapy cefazolin (1 g, intravenous) administered during the induction</p> <p>All operations performed by residents at least within their second year under supervision of chief</p>	<p>open appendectomy (OA) .a Rockey-Davis or McBurney incision was used for the laparotomy</p> <p>n=46</p>	<p>30 days</p> <p>n=3 / 99 lost to follow up (excluded from trial)</p>	<p>complications LA : n=1 perforation; reoperation on second post-operative day; n= 1 massive bleeding after insertion of the suprapubic trocar (incision was enlarged) OA: none</p> <p>wound infection LA: n=1 OA: n=3</p> <p>intraabdominal abscess LA: n=1 OA n-1</p> <p>paralytic ileus LA: n=3 OA: n=0</p> <p>Length of hospital stay (hours, mean (sd)) LA: 20.3 (14.3) OA: 21.12 (18.56) p=0.618</p>	<p>Randomization was performed using a lottery method.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		LA:n= 23 (46%) OA: n=4 (9%)	resident or attending surgeon.			Length of hospital stay (days, mean (sd)) LA: 0.85 (0.60) OA: 0.88 (0.77) pain (4hours postoperatively, measured with VAS, mean (sd)) LA: 8.78 (1.27) OA: 9 (0.54) pain (At discharge, measured with VAS, mean (sd)) LA: 4.74(0.8) OA: 4.86(0.81)	
Kouhia 2010,	a randomized clinical trial Finland one center data 1997–1999	incl: suitability for general anaesthesia and laparoscopic surgery, age >15, suspected acute appendicitis, and male sex associated with overweight (BMI> 25 kg/m2) or female sex. excl: lack of experienced laparoscopic surgeon to perform the laparoscopic operation; patient refusal to participate n= 105	laparoscopic appendectomy (LA). LA was performed by a non-standardized three-port technique using mostly reusable ports. At least one 10-mm port was used; the other two were 5- or 10-mm ports, according to the surgeon's preference. n=47 n=3 conversion from LA to OA. iv single-dose metronidazole (500 mg) administered at the induction of anaesthesia in both groups. Postoperative	open appendectomy (OA) OA was carried out via a right iliac fossa incision. The appendix stump was closed with a double suture but buried only if necessary owing to inflammation n=52 n=1 in OA group, generalized peritonitis of unknown cause necessitated conversion to a midline laparotomy.	4 weeks after surgery outpatient visit lost to follow up (4 weeks) LA n=3/51 OA n=2/54 telephonic interview May–June 2007 median total follow-up time was 9.1 (0–10.3) years (n=76, 40 in OA and 36 in LA)	length of stay (days, <i>discharged when no signs of sepsis, able to walk, eat and urinate, and pain could be controlled with oral medication</i>)(median (range)) LA: 1.5 (1–7) OA: 1.5 (1–9) p=0.789 sick leave (days, no definition) (median (range)) LA: 8 (0–24) OA: 13 (0–28) p=0.013 Total number of complications LA: n=6 OA: n=22 p=0.014 A superficial infection = a wound infection requiring drainage.	Patients were randomized before surgery after informed consent. Treatment allocations were sealed in numbered envelopes that were opened in sequence. Consultants performed more LAs and trainees more OAs

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>median age of the patients was 32 (range 15–65)</p> <p>sex, % female LA: n=45/52=87% OA: n=38/47=81%</p> <p>pathology: Histology confirmed appendicitis LA n=33 OA n=38</p>	antibiotic therapy in the event of perforation, peritonitis or signs of sepsis.			<p>LA n=1 OA n=6</p> <p>An intra-abdominal abscess = an intra-abdominal fluid collection seen on US or CT in the presence of infection LA: n=2 OA n=1</p> <p>Pulmonary embolism OA n=1 LA n=0</p> <p>Late complications included adhesions, incisional hernia and other wound problems. n=1 (OA group) had a further operation for adhesions (follow up)</p>	
Singh 2017	<p>Randomized Controlled Trial</p> <p>one center</p> <p>India</p> <p>January 2014 to June 2015</p> <p>Financial interests: None</p>	<p>incl: diagnosis of 'simple' appendicitis supported by US and age 12 - 50 years.</p> <p>excl: contraindication to general anaesthesia, comorbidities other than hypertension and diabetes mellitus, 'complicated' appendicitis [perforation, abscess, and lump] and technical glitches leading to ergonomic difficulties</p>	<p>1. Conventional Laparoscopy Appendectomy (CLA) n=15</p> <p>2. Single Port Laparoscopic Appendectomy (SPLA) n=14</p> <p>no further details on interventions</p>	Open Appendectomy (OA) n=15	unclear	<p>Intraoperative complications</p> <p>Bleeding OA: n=1 CLA: n=0 SPLA: n=0</p> <p>Wound infection OA: n=2 CLA: n=1 SPLA: n=1 (p=0.780).</p> <p>Hospital stay, days, mean OA: 5.27 CLA: 2.4 SPLA: 3.36 p=0.048</p>	<p>patients were blinded. All patients operated under general anaesthesia and abdomen covered with a large dressing which was removed only after 24 hours to ensure blinding at patients end.</p> <p>randomized using computer generated random numbers in to three intervention arms.</p> <p>Blinding was also ensured at investigators</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
		<p>n=45 patients</p> <p>mean age OA: 31.27 CLA: 27.40 SPLA: 27.64</p> <p>sex, % female: 57%</p> <p>BMI>30: n=5 BMI <30, >25: n=11</p>				<p>Resumption of job, days, mean OA: 19.73 CLA: 13.2 SPLA: 13 p<0.001</p> <p>postoperative pain perception, measured as visual analog scale score [VASS] VASS (first hour postoperative) mean OA (2.4) (p<0.001). CLA (5.07) SPLA (4.5)</p> <p>VASS at 12 hours and 24 hours remained high for OA (5.4 and 4.53) compared to CLA (3.67 and 3) and SPLA (3.64 and 2.86) (p<0.001)</p> <p>VASS at 10th postoperative day was substantially low for all procedures (p=0.237). (No data reported)</p>	<p>end by forming four teams,</p> <p>n=1 in SPLA group was converted to CLA and excluded from final analysis.</p> <p>no data on uncertainty around measures (sd or confidence intervals)</p>
Taguchi 2016,	<p>single-center, open-label, randomized controlled trial</p> <p>Japan</p> <p>between October 2008</p>	<p>incl: adults with complicated appendicitis (CA) Patients > 19 with CA with peritonitis or abscess formation by abdominal examination, laboratory data, or CT</p>	<p>laparoscopic appendectomy (LA). performed using a two-handed, four-trocar technique.</p> <p>n=42</p>	<p>Open Appendectomy (OA) performed through a midline or pararectal incision</p> <p>n=39</p>	<p>lost to follow up: none</p>	<p>infectious complication, especially a surgical site infection (SSI), within 30 days of the operation.</p> <p>superficial SSI = infections involving only the skin or subcutaneous tissue at the incision; deep SSI = infections involving deep soft tissues</p>	<p>Randomization was performed using a computer-based randomization program (FileMaker Pro), which allowed complete concealment of the randomization sequence.</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
	and August 2014	<p>excl: presence of other diseases, such as colon cancer or inflammatory bowel disease; the need for additional surgical treatments</p> <p>inappropriateness of LA due to previous abdominal surgery or remarkable distension of the intestine; instability of respiration or circulation due to systemic infectious complications; and lack of understanding of the purpose of the study.</p> <p>n=81</p> <p>accuracy of preoperative diagnosis of abscess or peritonitis was 93 %</p> <p>age, median (range) LA: 46 (21–85) OA: 49 (20–81)</p> <p>n=28 (35%) female</p>	<p>All operations were performed by six senior surgeons with sufficient experience in laparoscopic surgery</p> <p>All patients received preoperative iv ceftazidime hydrochloride. continued postoperatively until inflammatory response abated (determined by clinical and laboratory findings such as fever, pain, bowel movement, oral intake, white blood cell count, and CRP)</p> <p>Both groups of patients underwent thorough peritoneal lavage using several liters of warm saline until the drainage fluid became clear</p>			<p>prevalence SSI LA : n=14 (33.3 %) OA: n=10 (25.6 %) (OR 1.450, 95 %CI 0.553–3.800).</p> <p>No postoperative mortality was recorded in either group</p> <p>days to start walking (OR 4.246, 95 % CI 1.162–15.514; p = 0.029),</p>	<p>Patients and investigators not masked to group assignment.</p> <p>stratification for age, sex, BMI C-reactive protein (CRP) level</p> <p>intention-to-treat</p>

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Thomson 2015	randomized controlled trial South Africa between December 2011 and June 2012	incl: All patients with localized right iliac fossa peritonitis or diffuse abdominal peritonitis suspected to be caused by complicated appendicitis following clinical examination, biochemical tests and radiological investigations. excl: age < 12 years, any previous abdominal surgery or pregnant. Also excl if they had either histologically normal or ncomplicated appendicitis 81 patients mean age LA 26.4 (sd 11.25) OA 26.6 (sd 13.7)	laparoscopic appendectomy (LA). using a three-port technique utilising two 10-mm ports and one 5-mm port. n=39 A senior team of consultant surgeons capable of completing both OA and LA performed all the operations. all (LA / OA) preoperative antibiotics; iv coamoxiclavulanic acid 1.2 g eight hourly until the treating physician felt the patient was aseptic. 3 conversions from LA to OA	Open Appendectomy (OA) : either performed through a muscle splitting incision in the right iliac fossa or through a lower midline laparotomy. n=42	2 weeks after discharge lost to follow up: none	Wound sepsis was defined as the presence of wound erythema, calor and dolor with or without a purulent discharge LA: n=2 (5%) OA: n=9 (21%) number of re-operations LA: n=5 (13%) OA: n=5 (12%) rate of re-admissions LA: n=3 (8%) OA: n=4 (10%) Hospital stay, days, mean LA: 5.0 (1-15) OA: 4.5 (1-18) There were no appendiceal stump leaks. No deaths occurred in the study	Randomization performed by independent party, sequence generated by a computer random number generator software. Sequentially numbered non-transparent envelopes were supplied to principle investigator. randomization status was disclosed by the principal investigator decision to exclude patients with uncomplicated appendicitis or other diagnoses was made following histological assessment by a blinded pathologist

Incl: inclusion criteria; excl =exclusion criteria; US =ultrasonography; CT=computed tomography

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) > 1946 tot mei 2018	<p>1 exp *APPENDICITIS/ or appendicit*.ti. (16002)</p> <p>2 exp *APPEDECTOMY/ or appendectom*.ti. or appendicectom*.ti. (6310)</p> <p>3 exp *LAPAROSCOPY/ or laparoscop*.ti. or open.ti. (144952)</p> <p>4 1 and 2 and 3 (1080)</p> <p>5 limit 4 to english language (921)</p> <p>Gebruikte filters: Systematic Reviews (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (354786) = 37</p> <p>Randomized Controlled Trials (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/) (1756097) = 78 = 248 (waarvan 87 mbt volwassenen/overig)</p>	363
Embase (Elsevier) > 1946 tot mei 2018	<p>(('appendicitis'/exp/mj OR appendicit*:ti) AND ('appendectomy'/exp/mj OR appendectom*:ti OR appendicectom*:ti) AND ('laparoscopy'/exp/mj OR laparoscop*:ti OR 'open surgery'/exp/mj OR open:ti) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it)</p> <p>= 219 (waarvan 88 mbt volwassenen/overig)</p> <p>Gebruikte filters: Systematic Reviews (((('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 24</p> <p>Randomized Controlled Trials (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 84</p>	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Zhang 2017	Cochrane review als uitgangspunt genomen, geen RCT's geïnccludeerd na zoekdatum Cochrane review
Goseman 2017	Geen review van RCT

Marker 2012	Cochrane review als uitgangspunt genomen, geen RCT's geïnccludeerd na zoekdatum Cochrane review
Li 2010	Recentere review beschikbaar
Aziz 2006	Recentere review beschikbaar
Peter 2011	Voldoet niet aan PICO (twee verschillende laparoscopische behandelingen worden vergeleken)
Koluh 2010	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Simon 2009	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Moerlen 2009	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Paterson 2008	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Padankatti 2008	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Bolla 2008	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Kathouda 2006	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Utpal 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Olmi 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Moberg 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Hoehne 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Oka 2004	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Lintula 2002	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Al-Mulhim 2002	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Roy 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Pederson 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Lintula 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Lavonius 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Larsson 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Hellberg 2000	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Paya 2000	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Thorell 1999	Voldoet niet aan PICO, diagnostische laparoscopie
Hellberg 1999	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Azaro 1999	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Hay 1998	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Blakely 1998	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Blakely 1998	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Reiertsen 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Minne 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Horwitz 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Lejus 1996	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Hansen 1996	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Chiarugi 1996	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Reiertsen 1994	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Pruett 1994	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Lujan 1994	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Kolias 1994	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Fraze 1994	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Tate 1993	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Kum 1993	Gepubliceerd voor zoekdatum review
McAnena 1992	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Attwood 1992	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Browne 1990	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Popa 2015	Recentere review beschikbaar
Walker 2014	Recentere review beschikbaar
Wilasrumee 2012	Recentere review beschikbaar
Bakker 2012	Comment
Machado 2009	Geen vergelijkende studie
Walsh 2008	Recentere review beschikbaar
Laustsen 2016	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Chung 2013	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Lyass 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Winter 2017	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Maimaiti 2017	Gepubliceerd voor zoekdatum review

Segev 2016	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Cox 2016	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Cheng 2015	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Peled 2014	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Eom 2012	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Jeong 2011	Gepubliceerd voor zoekdatum review
De Bakker 2011	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Sadot 2010	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Kirshtein 2009	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
McGory 2007	Geïnccludeerd in review Prodromidou 2018
Yu 2017	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Feng 2017	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Athanasiou 2017	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Ukai 2016	Voldoet niet aan PCIO: kijkt of resultaten door de tijd veranderen
Dasari 2015	Review includeert 1 RCT (Clarke 2011), deze is individueel meegenomen
Blackmore 2015	Geen RCT
Woodham 2012	Review includeert 1 RCT (Enochsson 2001), deze is individueel meegenomen
Southgate 2012	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Ohtani 2012	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Wei 2011	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Markar 2011	Review includeert 1 RCT (Clarke 2011), deze is individueel meegenomen
Markides 2010	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Liu 2010	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Towfigh 2006	Observationele studie
Kim 2004	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Fischer 2002	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Temple 1999	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Garbutt 1999	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Fingerhut 1999	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Sauerland 1998	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Memon 1997	Geen review en geen RCT
Globalsurg 2018	Geen RCT
Kumar 2016	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Daddennavar 2016	Geen RCT
Aktimur 2016	Voldoet niet aan PICO, uitkomstmaten zijn labparameters
Christensen 2015	Comment
Penninga 2014	Comment
Masoomi 2011	Geen RCT
Masoomi 2011	Geen RCT
Choudhary 2011	Comment
Shaikh 2009	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Sauerland 2007	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Fukami 2007	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Novik 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Almagor 2005	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Ignacio 2004	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Guller 2004	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Milewcyk 2003	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Herman 2003	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Pedersen 2001	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Long 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Banerjee 2001	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Nordentoft 2000	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Özmen 1999	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Tarnoff 1998	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Macarulla 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Kazemier 1997	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Zaninotto 1995	Geïnccludeerd in review Sauerland 2010
Martin 1995	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Heinzelmann 1995	Gepubliceerd voor zoekdatum review

DesGroseilliers 1995	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Markar 2014	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Tiwari 2011	Geen RCT
Tzovaras 2007	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Laine 1997	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Cox 1996	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Tan-Tam 2012	Geen RCT
Kaplan 2009	Gepubliceerd voor zoekdatum review
Yu 2016	Voldoet niet aan PICO: eerst conservatieve behandeling, na falen appendectomie

Module 4 Verzorging van de appendix stomp

Uitgangsvraag

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

5

Inleiding

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.

10

15 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 afgestapled 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 afgestapled na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met endoclips?

20

25

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 reïnterventie), heropname en ligduur.

30

Relevante uitkomstmaten

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

35

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

40

De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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).

45

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

50

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.

5 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 reinterventie), heropname en ligduur.

10 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.

15 Eén systematische review en 2 RCTs 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.

20 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.

Samenvatting literatuur

Beschrijving studies

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

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

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

Resultaten

1. Morbiditeit

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

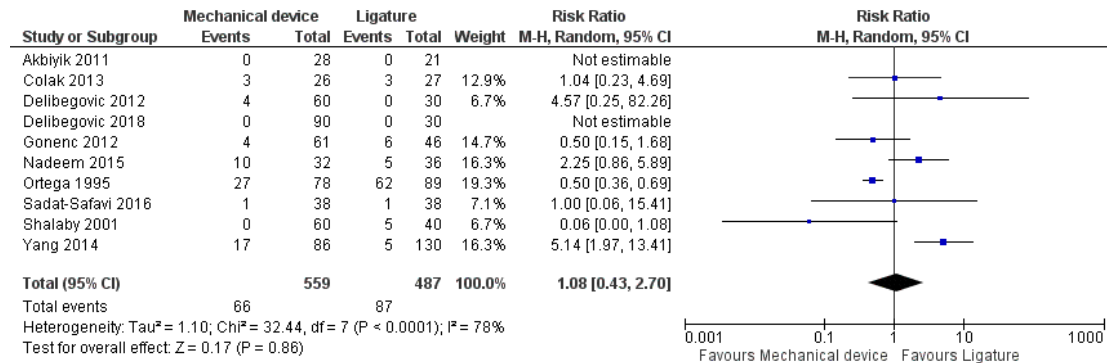
1.1 Totaal aantal complicaties

Sluiting middels een device versus versus ligatuur

50 Alle studies (n=10) rapporteerden complicaties bij het gebruik van sluiting middels een device (met endoscopic stapler of clip(s)) versus ligatuur (met endoloopt 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 4.1a), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

5



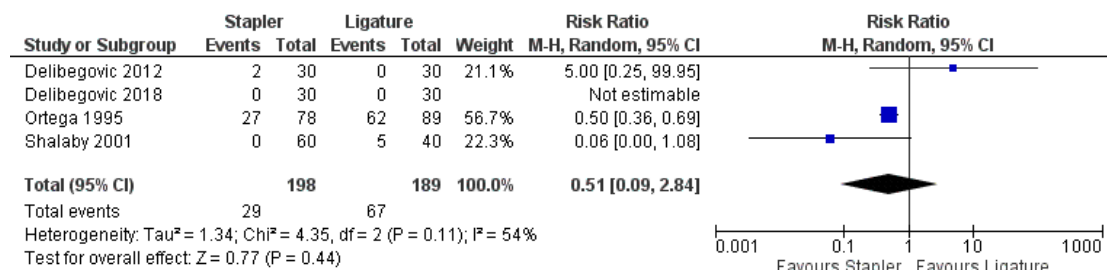
Figuur 4.1a. Morbiditeit (complicaties) Sluiting middels een device versus ligatuur: Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.

10

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 4.1b), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

15



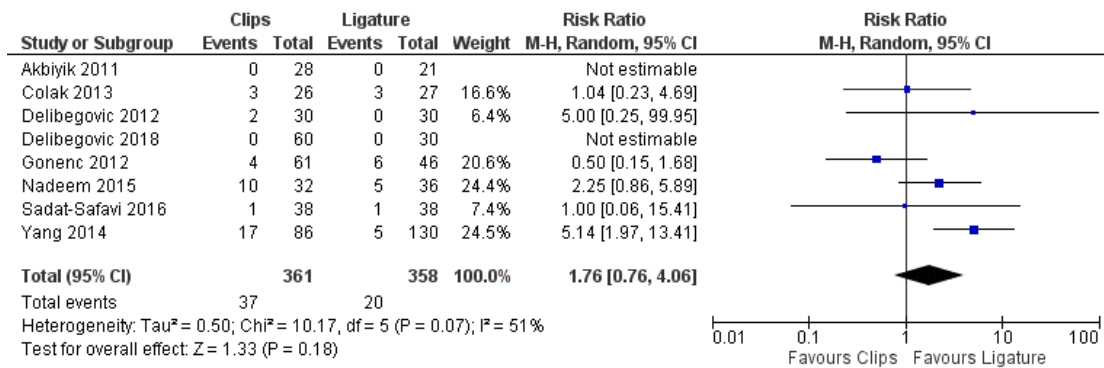
Figuur 4.1b. Morbiditeit (complicaties) stapler versus ligatuur: Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.

20

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 4.1c), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

30



Figuur 4.1c. Morbiditeit (complicaties) clips versus ligatuur

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

5

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).

10

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 blindering, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (geringe aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

15

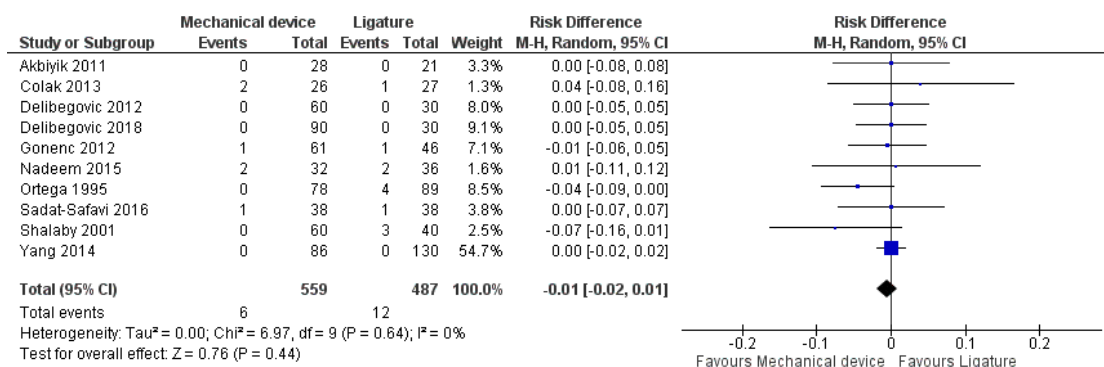
1.2 Oppervlakkige infecties

20

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 4.1d). Dit is geen klinisch relevant verschil.

25



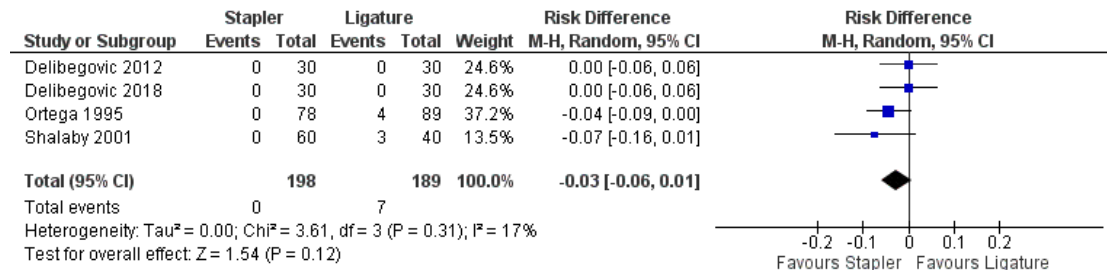
Figuur 4.1d. Morbiditeit (oppervlakkige infecties) Sluiting middels een device versus ligatuur

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

30

Stapler versus ligatuur

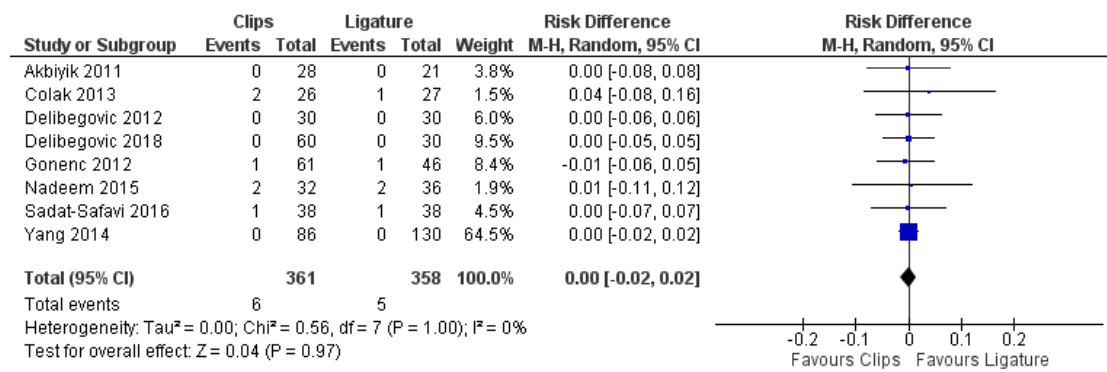
5 Drie studies uit het review van Mannu (2017) rapporteerden oppervlakkige infecties bij het gebruik van staplers versus ligatuur, deze resultaten werden aangevuld met de resultaten uit de studie van Delibegovic (2018) (totaal 387 patiënten). Er werden meer complicaties gerapporteerd bij patiënten met een ligatuur (7 (3,7%)) dan bij patiënten met een stapler (0) (risico verschil -0,03; 95% BI -0,06 tot 0,01) (figuur 4.1e), maar dit is geen klinisch relevant verschil.



10 **Figuur 4.1e.** Morbiditeit (oppervlakkige infecties) stapler versus ligatuur
Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.

Clips versus ligatuur

15 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 4.1f).



20 **Figuur 4.1f.** Morbiditeit (oppervlakkige infecties) clips versus ligatuur
Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.

Stapler versus clips

25 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

30 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,

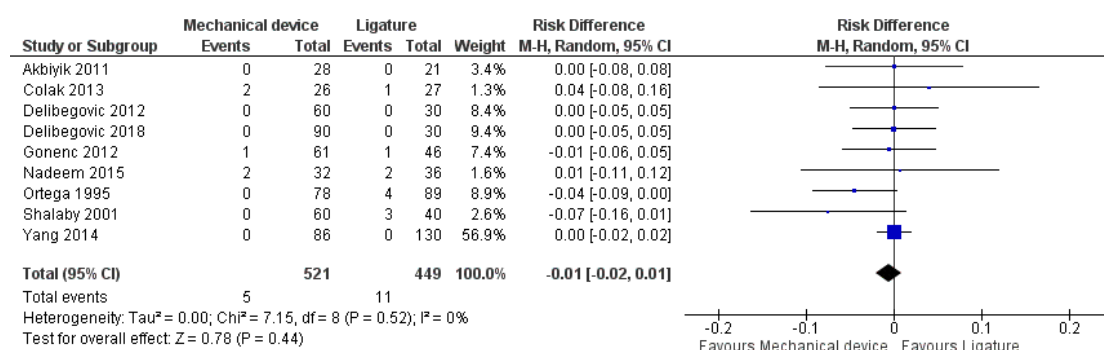
35

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

1.2 Diepe infecties

5 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 10 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 4.1g). Dit is geen klinisch relevant verschil.

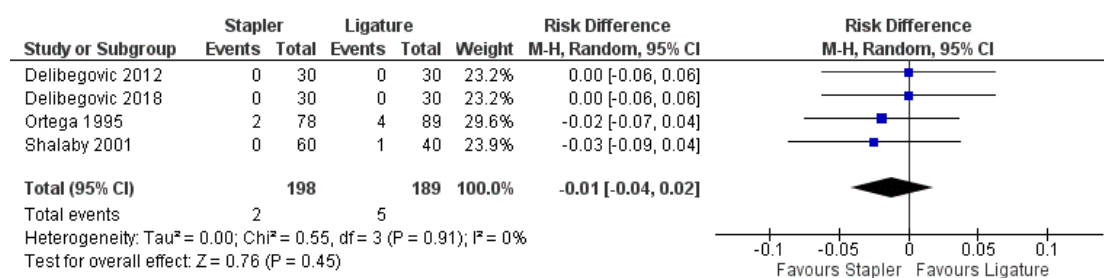


15 **Figuur 4.1g.** Morbiditeit (diepe infecties) Sluiting middels een device versus ligatuur

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

20 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 4.1h), maar dit is geen klinisch 25 relevant verschil.

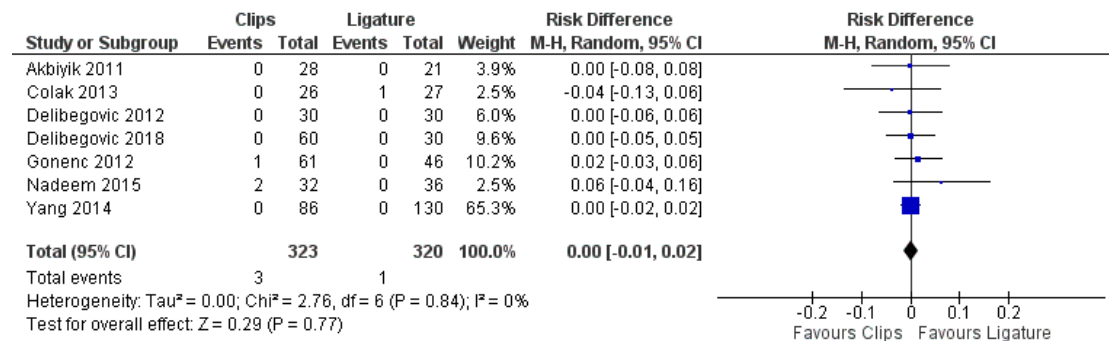


30 **Figuur 4.1h.** Morbiditeit (diepe infecties) stapler versus ligatuur

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

35 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 4.1i), maar dit is geen klinisch relevant verschil.



Figuur 4.1i. Morbiditeit (complicaties) clips versus ligatuur

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

5

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).

10

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

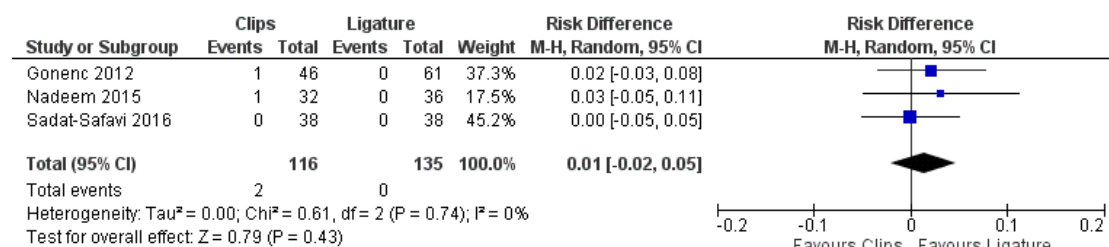
15

20 1.3 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 4.1j).

25



Figuur 4.1j. Morbiditeit (re-interventie) clips versus ligatuur

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 morbiditeit (gedefinieerd als re-interventie) is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag één niveau vanwege hoog risico op bias (geen blindering, onduidelijke randomisatie, toewijzen

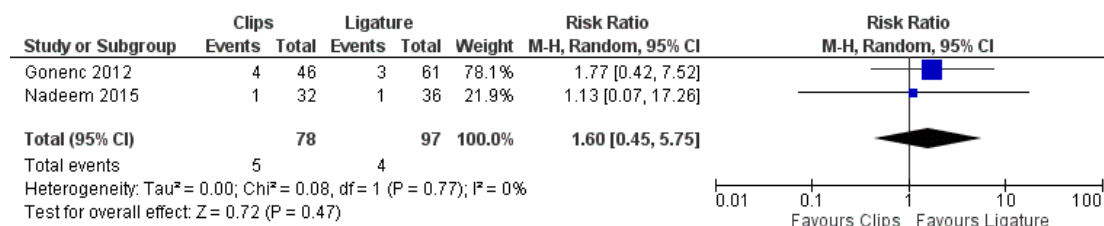
van allocatie en selectief rapporteren) en twee niveaus voor imprecisie (zeer gering aantal events met brede betrouwbaarheidsintervallen).

2. Heropname

5 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 4.2).

10



Figuur 4.2. Heropname clips versus ligation

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

15

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.

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 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).

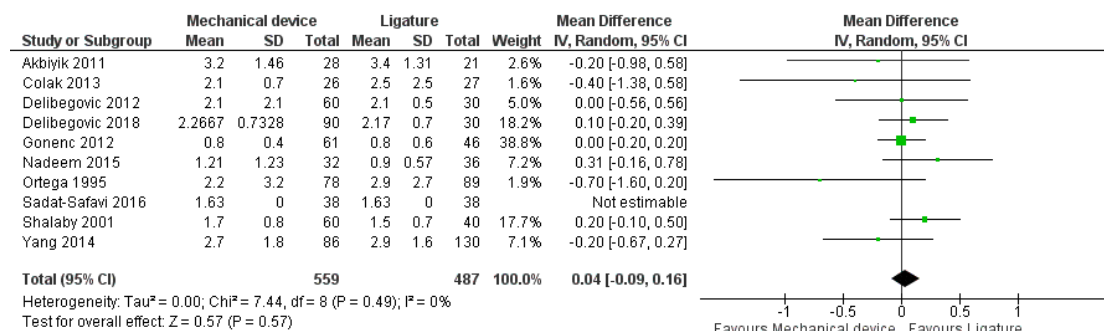
25

30 3. Ligduur (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 4.3a)) dan in de ligatuur groep.

35



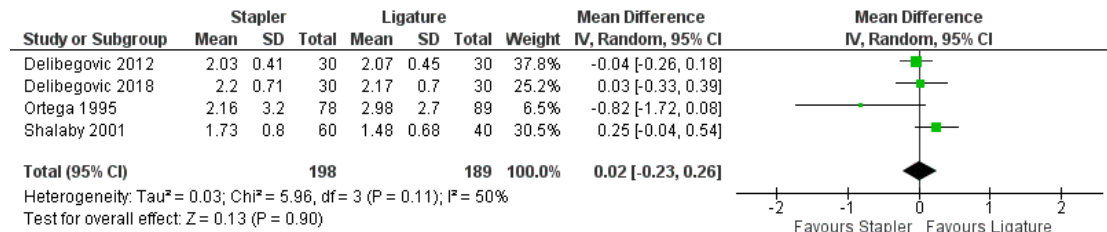
Figuur 4.3a. Ligduur (dagen) sluiting middels een device versus ligatuur

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

5 **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 4.3b)) dan in de ligatuur groep.

10



Figuur 4.3b. Ligduur (dagen) stapler versus ligatuur

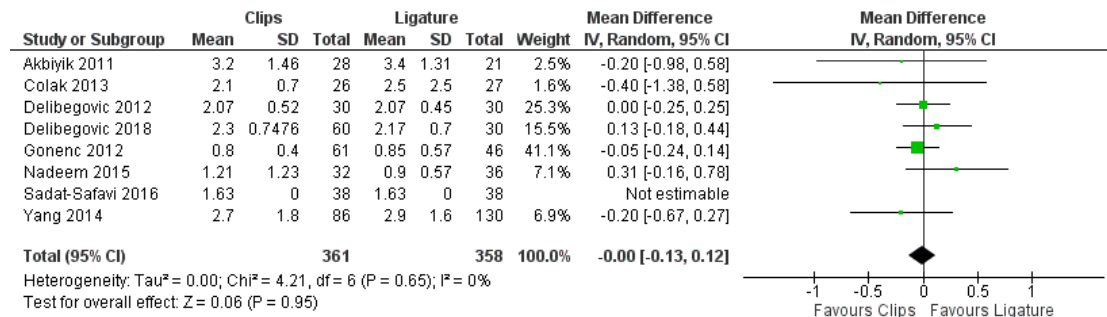
Z: p-waarde van gepoolde effect; df: degrees of freedom (vrijheidsgraden); I²: statistische heterogeniteit; CI: betrouwbaarheidsinterval.

15

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 geen verschil in de ligduur tussen patiënten met clips versus ligatuur (gemiddeld verschil 0,00 dagen; 95% BI -0,13 tot 0,12 (figuur 4.3c)).

20



Figuur 4.3c. Ligduur (dagen) clips versus ligatuur

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

25

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.

30

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 blindering, onduidelijke randomisatie, toewijzen van allocatie en selectief rapporteren), inconsistentie (substantiële heterogeniteit) en imprecisie (geringe aantal patiënten met brede betrouwbaarheidsintervallen).

35

Conclusies

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>Bron (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>
------------------------	--

5

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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.

Aanbeveling-1

Aanbeveling-1:

Gebruik ligatuur of clips bij een goed te mobiliseren appendix met een niet fors 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.

Literatuur

- 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.
- 5 Sadat-Safavi SA, Nasiri S, Shojaiepard A, Jafari M, Abdehghah 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.
- 10 Delibegović 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.
- 15 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.
- 20 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 appendectomy. 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.
- 25

Bijlagen module 4

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling

Verzorging van de appendix stomp	NVvH	2019	2024	Eens in de vijf jaar	NVvH	-
----------------------------------	------	------	------	----------------------	------	---

Kennislacunes

1. Wat zijn de (on)gunstige effecten van een appendix afgestapled na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met een ligatuur?
- 5 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 afgestapled na een laparoscopische appendectomie, in vergelijking met endoclips?

Evidence-tabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Mannu, 2017	Yes	Yes	Yes	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	SR: yes, RCTs: unclear

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Mannu, 2017 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs <i>Literature search up to June 2017</i> A: Akbiyik 2011 B: Colak 2013 C: Delibegovic 2012 D: Gonenc 2012 E: Nadeem 2015 F: Ortega 1995 G: Shalaby 2001 H: Yang 2014 <u>Study design:</u> RCT parallel	Inclusion criteria SR: We included randomised controlled trials (RCTs) regardless of publication status and language, including cluster-randomised studies. We included patients (irrespective of age, sex, or race) who were to undergo laparoscopic appendectomy.	Describe intervention: A: hem-o-lok clip (non-absorbable polymeric clips) B: hem-o-lok (non-absorbable polymeric clips) C: I1: 45-mm stapler I2: 1 hem-o-lok clip (non-absorbable polymeric clips) D: titanium endoclip E: metallic endoclip F: I1: endoscopic linear stapler (LAS) I2: open appendectomy (OA)	Describe control: A: ligature (Endoloop) B: ligature (Endoloop) C: 1 ligature (Endoloop) D: intracorporeal knotting E: extracorporeal ligature tie F: 2x catgut ligatures (Endoloops) (LAL) G: ligature (Endoloop) H: extracorporeal knotting	<u>End-point of follow-up:</u> A: follow-up varied between 1 week and one year B: 1 and 4 weeks C: NR D: 30 days E: 8th to 12th postoperative F: NR G: NR H: NR <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 0 B: Four participants excluded postoperatively owing to conversion	<u>Outcome measure-1</u> <u>Morbidity</u> Defined as total complications <i>Mechanical appendix stump closure (with endoscopic stapler or clip(s)) versus ligation (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RR [95% CI]: A: not estimable (0 events) B: 1.04 [0.23, 4.69] C: 4.57 [0.25, 82.26] D: 0.50 [0.15, 1.68] E: 2.25 [0.86, 5.89] F: 0.50 [0.36, 0.69] G: 0.06 [0.00, 1.08] H: 5.14 [1.97, 13.41]	<i>Author's conclusion</i> Evidence is insufficient at present to advocate omission of conventional ligature-based appendix stump closure in favour of any single type of mechanical device over another in uncomplicated appendicitis. Level of evidence: Total complications and hospital stay: Very low GRADE (downgraded one level for inconsistency (substantial heterogeneity), downgraded

	<p><u>Setting and Country:</u> SR: UK</p> <p><u>Source of funding:</u> SR: non-commercial</p>	<p>We examined the following comparisons.</p> <ol style="list-style-type: none"> Mechanical appendix stump closure (with stapler, clips, or LigaSure device) versus ligation (with Endoloop, Roeder loop, or intracorporeal knot). Stapler versus ligation (with Endoloop, Roeder loop, or intracorporeal knot). Clips versus ligation (with Endoloop, Roeder loop, or intracorporeal knot). Stapler versus clips. One versus two ligatures (with Endoloop, Roeder loop, or intracorporeal knot). LigaSure sealing device versus other mechanical devices (with stapler or clips) or versus ligation (with Endoloop, Roeder 	<p>G:</p> <p>I1: Endo GIA (Ethicon Endo-Surgery, Cincinnati, Ohio, USA) stapler</p> <p>I2: extracorporeal laparoscopically assisted appendectomy</p> <p>H: titanium hem-o-lok</p>		<p>to open appendectomy, and 3 participants owing to loss of follow-up</p> <p>C: 0</p> <p>D: NR</p> <p>E: 0</p> <p>F: I1: Endoscopic staplers were temporarily unavailable at one point during the study 5 patients randomised to LAS underwent appendectomies with pre-tied loops</p> <p>G: 0</p> <p>H: 0</p>	<p>Pooled effect (random effects model): 1.09 [95% CI 0.41 to 13.41] favoring ligation</p> <p>Heterogeneity (I²): 81%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus ligature (with Endoloop or intracorporeal knot)</i></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>C: 5.00 [0.25, 99.95]</p> <p>F: 0.50 [0.36, 0.69]</p> <p>G: 0.06 [0.00, 1.08]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.51 [95% CI 0.09 to 2.84] favoring stapler</p> <p>Heterogeneity (I²): 54%</p> <p><i>Clips versus ligature (Endoloop or intracorporeal knot)</i></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>A: not estimable (0 events)</p> <p>B: 1.04 [0.23, 4.69]</p> <p>C: 5.00 [0.25, 99.95]</p> <p>D: 0.50 [0.15, 1.68]</p> <p>E: 2.25 [0.86, 5.89]</p> <p>H: 5.14 [1.97, 13.41]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.84 [95% CI 0.73 to 4.62] favoring ligation</p> <p>Heterogeneity (I²): 60%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus clips</i></p> <p>Effect measure: RR [95% CI]:</p> <p>C: 1.00 [0.15, 6.64]</p>	<p>one level for high risk-of-bias.</p> <p>downgraded one level for imprecision (all included studies had few participants and events and thus wide confidence intervals, limiting the precision of estimates).</p>
--	---	---	---	--	--	---	---

		<p>loop, or intracorporeal knot).</p> <p>Exclusion criteria SR: We excluded quasi-randomised trials (in which allocation was done on the basis of a pseudo-random sequence, e.g. odd/even hospital number, date of birth, alternation) and non-randomised studies.</p> <p><i>8 studies included</i></p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>N, mean age</u> A: 49, not specified (age ranged from 1 to 15 years) B: 53, 29 years C: 90, 27 years D: 107, 27 years E: 68, 24 years F: 253, 25 years G: 150, 10 years H: 216, NR</p>				<p>Defined as postoperative superficial infectious</p> <p><i>Mechanical appendix stump closure (with endoscopic stapler or clip(s)) versus ligation (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RD [95% CI]: A: 0.00 [-0.08, 0.08] B: 0.04 [-0.08, 0.16] C: 0.00 [-0.05, 0.05] D: -0.01 [-0.05, 0.05] E: 0.01 [-0.11, 0.12] F: -0.04 [-0.11, 0.00] G: -0.07 [-0.16, 0.01] H: 0.00 [-0.02, 0.02]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.01 [95% CI -0.02 to 0.01] favoring ligation Heterogeneity (I²): 3%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus ligature (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RD [95% CI]: C: 0.00 [-0.06, 0.06] F: -0.04 [-0.09, 0.00] G: -0.07 [-0.16, 0.01]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.04 [95% CI -0.08 to 0.00] favoring stapler Heterogeneity (I²): 18%</p> <p><i>Clips versus ligature (Endoloop or intracorporeal knot)</i></p>	
--	--	---	--	--	--	--	--

		<p><u>Sex n male/ female</u></p> <p>A: 32/ 17 B: 28/ 25 C: 48/ 42 D: 61/ 56 E: 37/ 31 F: 180/ 73 G: 67/ 63 H: NR</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>				<p>Effect measure: RD [95% CI]: A: 0.00 [-0.08, 0.08] B: 0.04 [-0.08, 0.16] C: 0.00 [-0.06, 0.06] D: -0.01 [-0.06, 0.05] E: 0.01 [-0.11, 0.12] H: 0.00 [-0.02, 0.02]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.00 [95% CI -0.02 to 0.02] favoring ligation Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus clips</i> Effect measure: RD [95% CI]: C: 0.00 [-0.06, 0.06]</p> <p>Defined as postoperative deep infectious</p> <p><i>Mechanical appendix stump closure (with endoscopic stapler or clip(s)) versus ligation (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RD [95% CI]: A: 0.00 [-0.08, 0.08] B: 0.04 [-0.08, 0.16] C: 0.00 [-0.05, 0.05] D: -0.01 [-0.06, 0.05] E: 0.01 [-0.11, 0.12] F: -0.04 [-0.09, 0.00] G: -0.07 [-0.16, 0.01] H: 0.00 [-0.02, 0.02]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.01 [95% CI -0.02 to 0.01] favoring ligation</p>
--	--	--	--	--	--	---

					<p>Heterogeneity (I²): 3%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus ligature (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RD [95% CI]: C: 0.00 [-0.06, 0.06] F: -0.02 [-0.07, 0.04] G: -0.03 [-0.09, 0.04]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.02 [95% CI -0.05 to 0.02] favoring stapler Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>Clips versus ligature (Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: RD [95% CI]: A: 0.00 [-0.08, 0.08] B: -0.04 [-0.13, 0.06] C: 0.00 [-0.06, 0.06] D: 0.02 [-0.03, 0.06] E: 0.06 [-0.04, 0.16] H: 0.00 [-0.02, 0.02]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.00 [95% CI -0.01 to 0.02] favoring ligation Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus clips</i> Effect measure: RD [95% CI]: C: 0.00 [-0.06, 0.06]</p> <p>Defined as re-interventie*</p> <p><i>Endoclip versus ligature (intracorporeal knotting or extra-corporeal knotting)</i></p>	
--	--	--	--	--	---	--

						<p>D: 1 of the 46/ 0 of the 61 E: 1 of the 32/ 0 of the 36</p> <p>Pooled effect (random effects model): RD 0.02 [95% CI -0.02 to 0.07] favoring ligation Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Readmission*</u></p> <p><i>Endoclip versus ligature (intracorporeal knotting or extra-corporeal knotting)</i> D: 4 of the 46/ 3 of the 61 E: 1 of the 32/ 1 of the 36</p> <p>Pooled effect (random effects model): 1.60 [95% CI 0.45 to 5.75] favoring ligation Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><i>Endoscopic linear staple versus endoloop</i> F: 1 of the 78/ 6 of the 89 RR 0.19 [95% CI 0.02, 1.55] favouring staple</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Hospital stay (in days)</u></p> <p><i>Mechanical appendix stump closure (with endoscopic stapler or clip(s)) versus ligation (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: MD [95% CI]: A: -0.20 [-0.98, 0.58] B: -0.40 [-1.38, 0.58] C: 0.0 [-0.56, 0.56]</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<p>D: 0.0 [-0.20, 0.20] E: 0.31 [-0.16, 0.78] F: -0.70 [-1.60, 0.20] G: 0.20 [-0.10, 0.50] H: -0.20 [-0.67, 0.27]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.02 [95% CI -0.12 to 0.17] favoring ligation Heterogeneity (I²): 3%</p> <p><i>Endoscopic stapler versus ligature (with Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: MD [95% CI]: C: -0.04 [-0.26, 0.18] F: -0.82 [-1.72, 0.08] G: 0.25 [-0.04, 0.54]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.02 [95% CI -0.38 to 0.34] favoring endoscopic stapler Heterogeneity (I²): 66%</p> <p><i>Clips versus ligature (Endoloop or intracorporeal knot)</i> Effect measure: MD [95% CI]: A: -0.20 [-0.98, 0.58] B: -0.40 [-1.38, 0.58] C: 0.0 [-0.25, 0.25] D: -0.05 [-0.24, 0.14] E: 0.31 [-0.16, 0.78] H: -0.20 [-0.67, 0.27]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.03 [95% CI -0.16 to 0.11] favoring ligation Heterogeneity (I²): 0%</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						<i>Endoscopic stapler versus clips</i> Effect measure: MD [95% CI]: C: -0.04 [-0.28, 0.20] *Extracted from individual studies	
--	--	--	--	--	--	--	--

NR: not reported

Risk-of-bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Delibegovic, 2018	The nurse designated for participation in this study allocated the patients randomly into four groups by selecting a sealed opaque envelope from a box and opening it in the operating room. A card inside the envelope contained the name of the treatment. All	Unlikely	Likely	Likely	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

	the envelopes were prepared in advance, in a ratio of 1:4, shuffled well, and placed in the box by the same nurse.							
Sadat-Safavi, 2016	Not described (Patients were randomly assigned into two groups.)	Unclear	Unclear	Likely	Unclear	Unlikely	Unlikely	Unlikely

Evidence table for intervention studies

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Delibegovic, 2018	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: University Clinical Center Tuzla, a tertiary referral center in Tuzla, Bosnia and Herzegovina</p> <p>Country: Bosnia and Herzegovina</p> <p>Source of funding: not reported</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients with acute appendicitis diagnosed at the surgical emergency department, laparoscopic appendectomy performed by a surgeon who had performed more than twenty laparoscopic appendectomies, patients older than 18 years.</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Intervention 1: 45-mm stapling device Intervention 2: one non-absorbable XL Hem-o-lok clip⁹⁰ Intervention 3: Titanium DS clip</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Loop ligature</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> 0</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> <u>Morbidity</u> No morbidity was recorded in any group.</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Readmission</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Hospital stay (in days)</u> I1: 2.2 ± 0.71 I2: 2.23 ± 0.78 I3: 2.37 ± 0.72 C: 2.17 ± 0.70 P=0.727</p>	<p><i>Author's conclusion:</i> All forms of closure of the appendix base are acceptable, but Hem-o-lok and DS clips have the best potential for further development, and will probably become the method of choice in securing the base of the appendix.</p>

		<p><u>Exclusion criteria:</u> Patients with secondary appendicitis caused by other clinical entities, patients in whom conversion to open appendectomy was done, laparoscopic appendectomy performed by a surgeon who had performed fewer than 20 laparoscopic appendectomies, patients' age < 18 years.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention 1: 30 Intervention 2: 30 Intervention 3: 30 Control: 30</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> age ± SD (year): I1: 30.93 ± 12.34 I2: 32.63 ± 13.97 I3: 29.53 ± 14.65 C: 31.17 ± 13.45</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				
--	--	---	--	--	--	--

Sadat-Safavi, 2016	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Emergency ward of Shariati Hospital</p> <p>Country: Iran</p> <p>Source of funding: Shariati Hospital and Tehran University of Medical Sciences</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Patients diagnosed with acute appendicitis applying to the emergency ward of Shariati Hospital between March 1, 2013 and May 25, 2015.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Patients who were in pain more than 4 days, finding a mass in the right lower quadrant area in the examination, phlegmon in images or peritonitis symptoms also the patients who underwent surgeries which turned into open laparoscopic due to adhesion and improper anatomic conditions were excluded from the study (did not occur in our study).</p>	Describe intervention (treatment/procedure/test): Endoclips	Describe control (treatment/procedure/test): Endoloop	<p><u>Length of follow-up:</u> NR</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> 0</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> 0</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1</u> <u>Morbidity</u> Defined as complications C: 1 (wound infection) I: 1 (clips falling off)</p> <p>Defined as reoperation C: 0 I: 0</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Readmission</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Hospital stay (in days)</u> C: 1.63 I: 1.63 P=1</p>	<p><i>Author's conclusion:</i> The effect of stump closure with endoloop versus endoclips is not different for complications, but the duration of surgery was shorter in endoclips method. Both methods could be used based on the opinion of the surgeon without expecting a statistically significant difference in the results</p>
--------------------	--	---	--	--	---	--	---

		<p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 38 Control: 38</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Age \pm SD: I: 22\pm3.6 C: 24.26\pm5.9</p> <p>Sex, n M/F: I: 18/ 20 C: 19/ 22</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>					
--	--	--	--	--	--	--	--

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – juni 2018	<p>1 exp APPENDICITIS/ or appendi*.ti,ab. or exp APPENDECTOMY/ or appendectom*.ti,ab. or exp APPENDIX/ (45898)</p> <p>2 (stump* or endoligat* endoloop* or loop ligat* or endostapler* or stapler* or endoclip* or clip* or suture*).ti,ab. (105337)</p> <p>3 1 and 2 (880)</p> <p>4 limit 3 to english language (655)</p> <p>5 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358230)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (1765066)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2990105)</p> <p>8 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or pregnan*.ti,ab. or gravidit*.ti,ab. or gestation*.ti,ab. or placentat*.ti,ab. or prepregnan*.ti,ab. or conception*.ti,ab. or preconception*.ti,ab. (1005612)</p> <p>9 neonates/ or premature infants/ or preterm*.ti,ab. or prematur*.ti,ab. or postmatur*.ti,ab. or perinat*.ti,ab. or postnat*.ti,ab. or neonat*.ti,ab. or newborn*.ti,ab. or new-born.ti,ab. or infant, newborn/ or infant/ or infant behavior/ or infan*.ti,ab. or toddler*.ti,ab. or baby*.ti,ab. or babies.ti,ab. or child behavior/ or child development/ or child psychiatry/ or orthopsychiatry/ or child psychology/ or child behavior disorders/ or pediatrics/ or paediat*.ti,ab. or pediat*.ti,ab. or child/ or child*.ti,ab. or kid.ti,ab. or kids.ti,ab. or puberty/ or puberty.ti,ab. or pubescen*.ti,ab. or prepubescen*.ti,ab. or prepuberty*.ti,ab. or teen*.ti,ab. or young*.ti,ab. or youth*.ti,ab. or minors*.ti,ab. or under ag*.ti,ab. or underag*.ti,ab. or juvenile*.ti,ab. or preadolesc*.ti,ab. or adolescent/ or adolescent behavior/ or adolescent development/ or adolescent psychiatry/ or adolescent psychology/ or adolecsc*.ti,ab. or young adult/ or girl*.ti,ab. or boy*.ti,ab. or schools, nursery/ or nursery.ti,ab. or child day care centers/ or child care/ or early childhood education.ti,ab. or kindergarten*.ti,ab. or child, preschool/ or preschool*.ti,ab. or elementary education.ti,ab. or primary education.ti,ab. or K-12*.ti,ab. or K12.ti,ab. or secondary education.ti,ab. or junior high*.ti,ab. or highschool*.ti,ab. or college*.ti,ab. or tertiary education.ti,ab. or postsecondary education.ti,ab. or undergrad*.ti,ab. or education, graduate/ or universities/ or universit*.ti,ab. or students/ or student*.ti,ab. or schools/ or school*.ti,ab. or classroom*.ti,ab. (5137910)</p> <p>10 4 and 8 (13)</p> <p>11 5 and 10 (1)</p> <p>12 6 and 10 (0)</p> <p>13 7 and 10 (3)</p> <p>14 10 not 11 not 13 (9)</p> <p>15 4 and 9 (269)</p> <p>16 5 and 15 (5)</p> <p>17 6 and 15 (46)</p>	168

	<p>18 7 and 15 (135) 19 4 and 5 (29) 20 19 not 11 not 16 (23) 2 4 and 6 (92) 22 21 not 17 (46) 23 4 and 7 (232) 24 23 not 13 not 18 (97) 25 11 or 12 or 13 or 14 or 16 or 17 or 18 or 20 or 22 or 24 (283) 26 20 or 22 or 24 (121) = 121</p>	
Embase (Elsevier)	<p>((('appendicitis'/exp OR appendi*:ti,ab OR 'appendectomy'/exp OR appendectom*:ti,ab OR 'appendix'/exp) AND ('stump appendicitis'/exp OR 'loop ligator'/exp OR 'endostapler'/exp OR 'endoclip'/exp OR 'gastrointestinal clip applicator'/exp OR 'suture'/exp OR stump*:ti,ab OR endoloop*:ti,ab OR endoligat*:ti,ab OR 'loop ligat*:ti,ab OR endostapler*:ti,ab OR stapler:ti,ab OR endoclip*:ti,ab OR clip*:ti,ab OR suture*:ti,ab) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it)</p> <p>Gebuurkte filters: Systematic Reviews: (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 19</p> <p>Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it)) = 72</p> <p>Observationele studies: ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 58</p> <p>= 114</p>	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Escolino 2018	Retrospectief dossieronderzoek
Pogorelic 2017	Geen RCT
Giesen 2017	Retrospectief dossieronderzoek
Yavuz 2016	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Reinke 2016	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Rakic 2014	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Rickert 2012	Geen vergelijkend onderzoek
Gonenc 2012	Geïncludeerd in Cochrane review
Delibegovic 2012	Geïncludeerd in Cochrane review
Sahm 2011	Geen RCT
Miyano 2011	Geen RCT

Miyano 2011	Geen RCT
Partecke 2010	Geen RCT
Koluh 2010	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Shalaby 2001	Geïncludeerd in Cochrane review
Osime 1988	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Watters 1984	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Hooper 1977	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Mehdorn 2017	Geen RCT
Lucchi 2017	Geen RCT
Abbott 2017	Geen RCT
Soll 2016	Geen RCT
Naiditch 2015	Geen RCT
Safavi 2012	Geen RCT
Jenwithseesuk 2012	Geen RCT
Akkoyun 2012	Geen RCT
Akbiyik 2011	Geïncludeerd in Cochrane review
Delibegovic 2009	Geen RCT
Aydogan 2009	Geen RCT
Wehrman 2007	Geen RCT
Klaiber 1994	Geen RCT
Sculco 1973	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Antoniou 2017	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Shaikh 2015	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Qian 2015	Cochrane review als uitgangspunt genomen
D'Souza 2011	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Sajid 2009	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Sauerland 2007	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Humes 2007	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Kazemier 2006	Cochrane review als uitgangspunt genomen
Wilson 2018	Geen RCT
Van Rossum 2017	Geen RCT
Al-Temimi 2017	Geen RCT
Nadeem 2016	Geïncludeerd in Cochrane review
Lv 2016	Voldoet niet aan PICO, 2 verschillende clips worden vergeleken
Rickert 2015	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Blake 2015	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Caglia 2014	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Delibegovi 2013	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Colak 2013	Geïncludeerd in Cochrane review
Gomes 2012	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Ates 2012	Quasi-gerandomiseerd onderzoek
Delibegovic 2011	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Yildez 2009	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Beldi 2004	Quasi-gerandomiseerd onderzoek
Lavonius 1993	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Dass 1989	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Engstrom 1985	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Rosenberg 1974	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Palakhumus 2017	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Elía-Guedea 2017	Geen RCT
Yildiz 2016	Geen RCT
Strzalka 2016	Geen RCT
Delibegovic 2016	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Wright 2015	Geen RCT
Matyja 2015	Geen RCT
Swank 2014	Geen RCT
Bozkurt 2014	Geen RCT
Kiudelis 2013	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Hue 2013	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Gomes 2013	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO

Galatioto 2013	Geen RCT
Hanssen 2007	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Alcovedo 2007	Gepubliceerd voor searchdatum Cochrane met zelfde PICO
Beldi 2006	Geen RCT
Street 1988	Geen RCT

Module 5 Wel of niet zuigen en/ of spoelen tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis

Uitgangsvraag

- 5 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?

Inleiding

- 10 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.

Zoeken en selecteren

- 15 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?

- 20 **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.

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

Relevante uitkomstmaten

- 30 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.

- 35 De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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.

- 45 **Zoeken en selecteren (Methode)**

- 50 In de databases Medline (via OVID) en Embase (via Embase.com) is op 9 juli 2018 met relevante zoektermen gezocht naar naar Engelstalige systematische reviews, gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCTs), gecontroleerde klinische studie (CCTs) 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.

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.

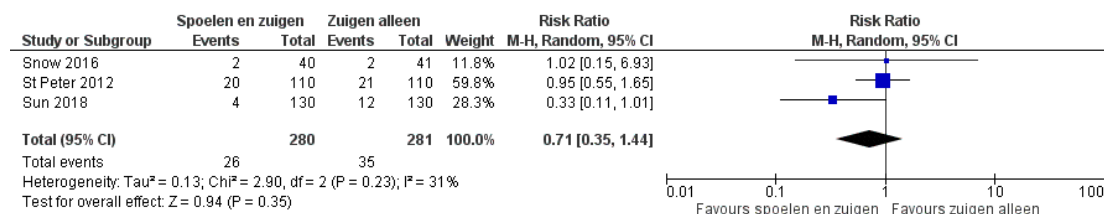
Resultaten

1 Morbiditeit

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

1.1 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 5.1a), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.



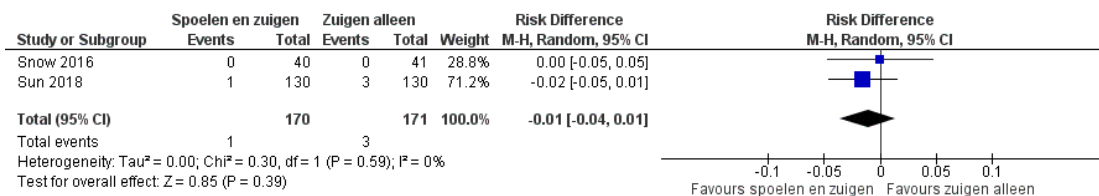
Figuur 5.1a. Morbiditeit (intra-abdominale abcessen) spoelen en zuigen versus spoelen

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

1.2 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 5.1b), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

5



Figuur 5.1b. Morbiditeit (wondinfecties) spoelen en zuigen versus spoelen

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

10

1.3 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).

15

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).

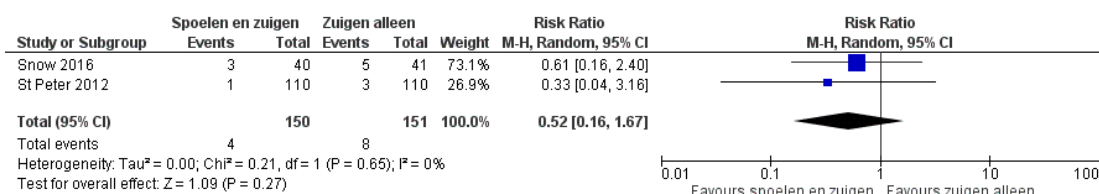
20

5 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 5.2), waarbij het betrouwbaarheidsinterval de grens van klinische besluitvorming overschrijdt.

25

30



Figuur 5.2. Heropname spoelen en zuigen versus spoelen

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

35

Bewijskracht van de literatuur

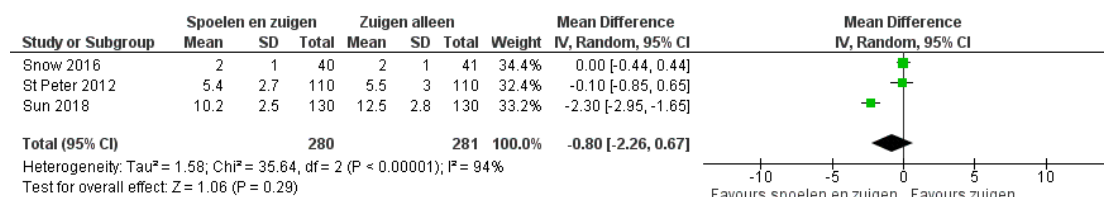
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor heropname is met twee niveaus verlaagd naar laag vanwege imprecisie (zeer gering aantal events en breed betrouwbaarheidsinterval).

40

6 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 5.3).



5

Figuur 5.3. Opnameduur spoelen en zuigen versus spoelen

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

10 Bewijskracht van de literatuur

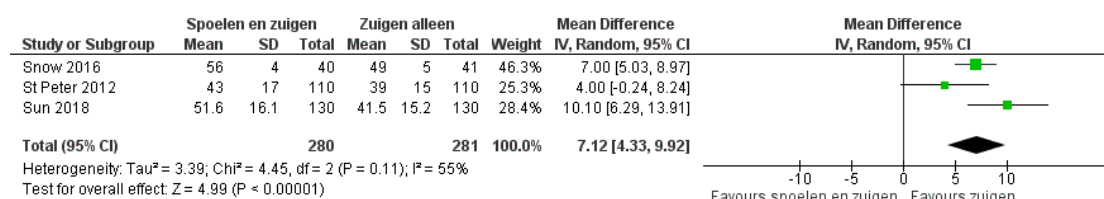
De bewijskracht is gebaseerd op gerandomiseerd onderzoek en start derhalve hoog (zie Werkwijze op het tabblad Verantwoording). De bewijskracht voor opnameduur is met drie niveaus verlaagd naar zeer laag vanwege inconsistentie (methodologische en klinische heterogeniteit) en imprecisie (gering aantal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

15

7 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 5.4).

20



Figuur 5.4. Operatieduur spoelen en zuigen versus spoelen

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

25

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).

30

8 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.

35

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.

40

Conclusies

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 herinterventies) 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 er werkhervatting . <i>Bronnen (-)</i>
----------------	--

5

- 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>
----------------	---

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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 herinterventies) 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 RCTs 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.

Aanbeveling-1:

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

Literatuur

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

5

5 **Bijlagen module 5 Wel of niet zuigen en/ of spoelen tijdens een
appendectomie voor een complexe appendicitis**

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Wel of niet zuigen en/ of spoelen tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis	NVvH	2019	2021	Eens in de twee jaar	NVvH	-

Kennislacunes

- 10 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?

Evidencetabellen

Table of quality assessment for systematic reviews of RCTs and observational studies

Study	Appropriate and clearly focused question?	Comprehensive and systematic literature search?	Description of included and excluded studies?	Description of relevant characteristics of included studies?	Appropriate adjustment for potential confounders in observational studies?	Assessment of scientific quality of included studies?	Enough similarities between studies to make combining them reasonable?	Potential risk of publication bias taken into account?	Potential conflicts of interest reported?
First author, year	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear/not applicable	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear	Yes/no/unclear
Hajibandeh, 2018	Yes	Yes	Included: yes, excluded: no	Yes	Not applicable	Yes	Yes	Yes	Yes

Evidence table for systematic review of RCTs and observational studies (intervention studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Hajibandeh, 2018 PS., study characteristics and results are extracted from the SR (unless stated otherwise)	SR and meta-analysis of RCTs* <i>Literature search up to November, 2017.</i> A: Sun, 2018 B: Snow, 2016 C: St Peter, 2012 <u>Study design:</u> RCT (parallel) <u>Setting and Country:</u> SR: North Manchester General Hospital, UK	Inclusion criteria SR: We included all observational studies and randomized controlled trials (RCTs) investigating outcomes of irrigation versus suction only in patients undergoing emergency laparoscopic appendectomy. Peritoneal irrigation with normal saline was considered as the	Describe intervention: Laparoscopic Appendectomy with irrigation.	Describe control: Laparoscopic Appendectomy with suction only	<u>End-point of follow-up:</u> A: 30 days B: 42 days C: 28 days <u>For how many participants were no complete outcome data available?</u> A: 0 B: 0 C: 0	<u>Outcome measure-1 morbidity</u> Defined as intraabdominal abscess Effect measure: RR [95% CI]: A: 0.33 [0.11, 1.01] B: 1.02 [0.15, 6.93] C: 0.95 [0.55, 1.65] Pooled effect (random effects model): 0.71 [95% CI 0.35, 1.44] favoring irrigation Heterogeneity (I ²): 31% Defined as wound infection Effect measure: RD [95% CI]: A: -0.02 [-0.05, 0.01] B: 0.00 [-0.05, 0.05]	<u>Author's conclusion</u> The best available evidence suggests that the peritoneal irrigation with normal saline during laparoscopic appendectomy does not provide additional benefits compared with suction alone in terms of intraabdominal abscess, wound infection, and length of stay but it may prolong the operative time. The quality of the best available evidence is moderate; therefore, high-quality RCTs, which are adequately powered, are required to provide more robust basis for definite conclusions.

	<p>A: China B: Australia C: USA</p> <p><u>Source of funding:</u> The author(s) received no financial support for the research and declared no potential conflicts of interest.</p>	<p>intervention of interest and suction without irrigation was considered as the comparator. Adult and pediatric patients undergoing laparoscopic appendectomy for acutely inflamed appendix with intraoperative evidence of suppuration or perforation were considered as participants of interest.</p> <p>Exclusion criteria SR: -</p> <p>5 studies included*</p> <p>*3 RCTs and 2 retrospective observational studies were included, in the SR only data of the 3 RCTs are extracted</p> <p><u>Important patient characteristics at baseline:</u></p> <p><u>Number of patients</u></p>				<p>Pooled effect (random effects model): -0.01 [95% CI -0.04, 0.01] favoring irrigation Heterogeneity (I²): 0%</p> <p>Defined as reintervention A: NR B: 1/ C: 2; RR 0.51 [0.05, 5.43] C: NR</p> <p><u>Outcome measure-2</u> <u>Readmission</u></p> <p>Effect measure: MD [95% CI]: A: NR B: 0.61 [0.16, 2.40] C: 0.33 [0.04, 3.16]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 0.52 [95% CI 0.16, 1.67] favoring suction only Heterogeneity (I²): 0%</p> <p><u>Outcome measure-3</u> <u>Length of stay</u></p> <p>Effect measure: MD [95% CI]: A: -2.30 [-2.95, -1.65] B: 0.00 [-0.44, 0.44] C: -0.10 [-0.85, 0.65]</p> <p>Pooled effect (random effects model): -0.80 [95% CI -2.26, 0.67] favoring irrigation Heterogeneity (I²): 94%</p>	<p>Level of evidence: moderate</p>
--	---	---	--	--	--	--	------------------------------------

		<p>A: 260 B: 81 C: 220</p> <p><u>Age (mean), I/C</u> A: 38/ 39 B: 32/ 20 C: 10/ 9</p> <p><u>Sex, % male, I/C:</u> A: 56/55 B: 67/61 C: 52/ 59</p> <p><u>Perforated appendix %, I/C:</u> A: NR B: 67/ 61 C: 100/ 100</p> <p><u>Postoperative antibiotic, % I/ C</u> A: 0/ 0 B: 0/ 0 C: 40/ 52</p> <p>Groups comparable at baseline? Yes</p>				<p><u>Outcome measure-4</u> <u>Operative time</u></p> <p>Effect measure: MD [95% CI]: A: 10.10 [6.29, 13.91] B: 7.00 [5.03, 8.97] C: 4.00 [-0.24, 8.24]</p> <p>Pooled effect (random effects model): 7.12 [95% CI 4.33, 9.92] favoring suction only Heterogeneity (I²): 55%</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

C: control; CI: confidence interval; I: intervention; MD: mean difference; NR: not reported; RD: risk difference; RR: risk ratio

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – juli 2018	<p>1 exp APPENDICITIS/ or appendi*.ti,ab. or exp APPENDECTOMY/ or appendectom*.ti,ab. or exp APPENDIX/ (46011)</p> <p>2 exp Therapeutic Irrigation/ or lavage.ti,ab. or irrigat*.ti,ab. or suction.ti,ab. (104318)</p> <p>3 1 and 2 (397)</p> <p>4 limit 3 to english language (292)</p> <p>5 ((meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psychlit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (359071)</p> <p>6 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/)) (1766573)</p> <p>7 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2993882)</p> <p>8 5 or 6 or 7 (4420181)</p> <p>9 4 and 8 (125)</p> <p>10 neonates/ or premature infants/ or preterm*.ti,ab. or prematur*.ti,ab. or postmatur*.ti,ab. or perinat*.ti,ab. or postnat*.ti,ab. or neonat*.ti,ab. or newborn*.ti,ab. or new-born.ti,ab. or infant, newborn/ or infant/ or infant behavior/ or infan*.ti,ab. or toddler*.ti,ab. or baby*.ti,ab. or babies.ti,ab. or child behavior/ or child development/ or child psychiatry/ or orthopsychiatry/ or child psychology/ or child behavior disorders/ or pediatrics/ or paediat*.ti,ab. or pediat*.ti,ab. or child/ or child*.ti,ab. or kid.ti,ab. or kids.ti,ab. or puberty/ or puberty.ti,ab. or pubescen*.ti,ab. or prepubescen*.ti,ab. or prepuberty*.ti,ab. or teen*.ti,ab. or young*.ti,ab. or youth*.ti,ab. or minors*.ti,ab. or under ag*.ti,ab. or underag*.ti,ab. or juvenile*.ti,ab. or preadolesc*.ti,ab. or adolescent/ or adolescent behavior/ or adolescent development/ or adolescent psychiatry/ or adolescent psychology/ or adolesc*.ti,ab. or young adult/ or girl*.ti,ab. or boy*.ti,ab. or schools, nursery/ or nursery.ti,ab. or child day care centers/ or child care/ or early childhood education.ti,ab. or kindergarten*.ti,ab. or child, preschool/ or preschool*.ti,ab. or elementary education.ti,ab. or primary education.ti,ab. or K-12*.ti,ab. or K12.ti,ab. or secondary education.ti,ab. or junior high*.ti,ab. or highschool*.ti,ab. or college*.ti,ab. or tertiary education.ti,ab. or postsecondary education.ti,ab. or undergrad*.ti,ab. or education, graduate/ or universities/ or universit*.ti,ab. or students/ or student*.ti,ab. or schools/ or school*.ti,ab. or classroom*.ti,ab. (5141961)</p> <p>11 9 and 10 (93)</p> <p>12 9 not 11 (32)</p> <p>13 5 and 11 (4)</p> <p>14 6 and 11 (31)</p> <p>15 14 not 13 (30)</p> <p>16 7 and 11 (80)</p> <p>17 16 not 13 not 15 (59)</p> <p>18 5 and 12 (4)</p> <p>19 6 and 12 (14)</p>	158

	<p>20 19 not 18 (13) 21 7 and 12 (22) 22 21 not 18 not 20 (15) = 125 (waarvan 8 SR's, 43 RCT's en 74 Observatieve studies)</p>	
Embase (Elsevier)	<p>('lavage'/exp OR lavage:ti,ab OR irrigat*:ti,ab OR 'suction'/exp OR suction:ti,ab) AND ('appendicitis'/exp OR appendi*:ti,ab OR 'appendectomy'/exp OR appendectom*:ti,ab OR 'appendix'/exp) AND [english]/lim NOT 'conference abstract':it = 411</p> <p>Gebruikte filters: Systematic Reviews: (('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)) = 8</p> <p>Randomized Controlled Trials: (('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it) = 66</p> <p>Observatieve studies: ('clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) = 21</p> <p>= totaal 95</p>	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Sardiwalla, 2017	Conference abstract
Snow, 2016	Geïnccludeerd in review Hajibandeh, 2018
Kubota, 2015	Valt niet binnen PICO: 2 verschillende oplossingen vergeleken
Collin, 2015	Letter to editor
Hesami, 2014	Voldoet niet aan PICO: 2 verschillende oplossingen vergeleken
St Peter, 2012	Geïnccludeerd in review Hajibandeh, 2018
Schneider, 2005	Geen RCT
Kubota, 1999	Conference abstract
Toki, 1995	Voldoet niet aan PICO: spoelen vs drainage
Buanes, 1991	Voldoet niet aan PICO: spoelen na sluiten wond
McAllister 1998	Quasi-gerandomiseerd op basis van geboortedag
Thomson 1987	Voldoet niet aan PICO: spoelen vs spoelen plus antibiotica
Vallance, 1985	Voldoet niet aan PICO: 2 verschillende oplossingen vergeleken
Sherman, 1976	Voldoet niet aan PICO: 2 verschillende oplossingen vergeleken

Fowler, 1975	Voldoet niet aan PICO: antibiotica vergeleken
Escolino, 2018	Geen RCT
Horvath, 2017	Geen RCT
Akkoyun, 2012	Geen RCT
Moore, 2011	Geen RCT
Narci, 2007	Geen RCT
Sales, 1995	Geen RCT
Uden, 1983	Geen RCT
Steward, 1978	Geen RCT
De Jonge, 2017	Review includeert studies van diverse aandoeningen, Hajibandeh, 2018 als uitgangspunt genomen
Sun, 2017	Geïnccludeerd in review Hajibandeh, 2018
Vohra, 2015	Comment
Peter, 2015	Reply
Schwarz, 2007	Geen RCT
Cervantes-Sanchez, 2000	Voldoet niet aan PICO: spoelen van de wond
Pollock, 1993	Geen systematische review
Hallerback, 1986	Voldoet niet aan PICO: niet specifiek voor acute appendicitis
Tighe, 1982	Voldoet niet aan PICO: spoelen van de wond
Cho, 2015	Geen RCT
Parcells, 2009	Geen RCT
Normann, 1975	Geen RCT

Module 6 Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie bij acute appendicitis

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/appendix_in_situ_laten_acute_appendicitis.html#uitgangsvraag)

5

Uitgangsvraag

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

10

Aanbeveling

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

15

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Appendix in situ laten indien sana bij laparoscopie bij acute appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

Module 7 Antibiotica - Profylaxe: Middelen, dosering en duur bij acute appendicitis

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/antibiotica_-_profylaxe_acute_appendicitis.html)

5

Uitgangsvraag

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

10

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.

15

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Antibiotica - Profylaxe: Middelen, dosering en duur bij acute appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

Module 8 Postoperatieve antibiotica duur

Uitgangsvraag

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

Inleiding

10 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).

Zoeken en selecteren

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

20 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.

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

Relevante uitkomstmaten

30 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.

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

40 De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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).

45

Zoeken en selecteren (Methode)

50 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

5 appendicitis, waarbij antibioticaduur van 3 dagen of korter na een appendectomie vanwege
10 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
15 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.

10 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.

15 Drie onderzoeken zijn opgenomen in de literatuuranalyse. 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.

Samenvatting literatuur

20 Beschrijving studies

Eén RCT (Basoli, 2008) vergeleek postoperatief antibiotica (ertapenem) gebruik bij
volwassen patiënten. Patiënten met abdominale infecties, waarvoor een operatie nodig was
werden geïncludeerd. Er werden 111 patiënten geïncludeerd, van wie er 45 complexe
25 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
30 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 geïncludeerd (Van
Rossem, 2014; Van Rossem, 2016).

35 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)).

40 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
45 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

50 5 Morbiditeit (cruciaal)

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.

5

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 abscessen (3 versus 5 dagen) was de gecorrigeerde OR 1,13 (0,33 tot 3,85).

10

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 abscessen (3 versus 5 dagen) was de gecorrigeerde OR 1,09 (0,38 tot 3,12).

15

Bewijskracht van de literatuur

20

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).

25

6 Ligduur (belangrijk)

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.

30

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).

35

7 Heropname (cruciaal)

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).

40

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).

45

9 Mortaliteit, antibiotica resistentie en kosten (belangrijk)

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.

50

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.

5

Conclusies

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>
------------------------	--

10

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>
------------------------	--

Overwegingen – van bewijs naar aanbeveling

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

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.

Aanbeveling-1

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.

Aanbeveling-1:

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.

Literatuur

- 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.
- Basoli A, Chirletti P, Cirino E, D'Ovidio NG, Doglietto GB, Giglio D, Giulini SM, Malizia A, Taffurelli M, Petrovic J, Ecarri M; Italian Study Group. A prospective, double-blind, multicenter, randomized trial comparing ertapenem 3 vs \geq 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.

Bijlagen module 8 Postoperatieve antibiotica duur**Geldigheid en Onderhoud**

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Postoperatieve antibiotica duur	NVvH	2019	2021	Elke twee jaar	NVvH	<i>Op dit moment loopt de APPIC studie in Nederland. In deze gerandomiseerde studie wordt een postoperatieve antibioticaduur van 2 dagen vergeleken met een duur van 5 dagen. Naar verwachting zal de inclusie in 2020 volledig zijn (n=1066 patiënten, zowel kinderen als</i>

						<i>volwassenen) en volgen eind 2020 de resultaten.</i>
--	--	--	--	--	--	--

Kennislacunes

- 5 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?

Evidence-tabellen

Risk-of-bias table for intervention studies (randomized controlled trials)

Study reference (first author, publication year)	Describe method of randomisation	Bias due to inadequate concealment of allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of participants to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of care providers to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate blinding of outcome assessors to treatment allocation? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to selective outcome reporting on basis of the results? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to loss to follow-up? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to violation of intention to treat analysis? (unlikely/likely/unclear)
Basoli, 2008	Unclear	Unclear	Unlikely	Unclear	Unclear	Unclear	Unlikely	Likely

Risk-of-bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome? (unlikely/likely/unclear)	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? (unlikely/likely/unclear)
Van Rossem, 2014	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Van Rossem, 2016	Likely	Unlikely	Unlikely	Unlikely

5

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Van Rossem, 2014	Type of study: observational cohort study Setting: Tergooi Hospital, a general community teaching and hospital situated in the	<u>Inclusion criteria:</u> All adult patients who underwent surgery at Tergooi Hospital for suspected acute appendicitis between January 2004 and December 2010 were included.	Describe intervention (treatment/procedure/test): All patients received a single intravenous dose of cefamandole (1000 mg) and metronidazole (500 mg) as antibiotic prophylaxis before induction of anaesthesia. Antibiotic treatment	Describe control (treatment/procedure/test): All patients received a single intravenous dose of cefamandole (1000 mg) and metronidazole (500 mg) as antibiotic prophylaxis before induction of anaesthesia. Antibiotic treatment	<u>Length of follow-up:</u> not described <u>Loss-to-follow-up:</u> None (in-hospital data were retrieved). <u>Incomplete outcome data:</u> Not reported	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome measure-1</u> <u>Morbidity</u> <i>Defined as all infectious complications:</i> Effect measure: OR (95% CI): 1.56 (0.53 to 4.6)*	<i>Author's conclusion:</i> After appendectomy for complicated appendicitis, 3 days of antibiotic treatment is equally effective as 5 days in reducing postoperative infections.

	<p>centre of the Netherlands; with two locations less than 7 km apart at Hilversum and Blaricum (location A and B respectively).</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Source of funding: not described</p> <p>Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.</p>	<p>Complicated appendicitis was defined as a perforation of the appendix before or during operation, or appendicitis in the presence of purulent peritonitis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 126 Control:141</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Mean age: I: 51 C: 46 P=0.062</p> <p>Sex ratio (M:F): I: 70:56 C: 72:69 P=0.539</p> <p>Appendectomy, % open: I: 54 (42.9%) C: 126 (89.4%) P<0.001</p> <p>Groups comparable at</p>	<p>was continued for 3 days after surgery. The therapeutic antibiotic regimen was cefuroxime (750mg 3 times daily) and metronidazole (500mg 3 times daily), administered intravenously. During the study interval, the standard duration of antibiotic treatment was 3 days at location A.</p>	<p>was continued for 5 days after surgery. The therapeutic antibiotic regimen was cefuroxime (750mg 3 times daily) and metronidazole (500mg 3 times daily), administered intravenously. During the study interval, the standard duration of antibiotic treatment was 5 days at location B.</p>		<p><i>Defined as intra-abdominal abscess formation:</i> Effect measure: OR (95% CI): 1.13 (0.33 to 3.85)*</p> <p>*Corrected for location and approach (laparoscopic versus open)</p> <p><u>Outcome measure-2 Mortality</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-3 Length of stay</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-4 AB resistance</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-5 Costs</u> NR</p>	
--	---	---	--	--	--	---	--

		baseline? No, type of appendectomy differs					
Van Rossem, 2016	<p>Type of study: prospective, observational, cohort study</p> <p>Setting: 62 Dutch hospitals</p> <p>Country: The Netherlands</p> <p>Source of funding: not described</p> <p>Conflicts of interest: the authors declare no conflict of interest.</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All consecutive Patients who underwent surgery for suspected acute appendicitis between June 1, 2014, and July 31, 2014 in one of the 62 Dutch hospitals, preceded by a pilot phase in 8 hospitals in May 2014.</p> <p>Only patients who underwent a laparoscopic appendectomy for acute complicated appendicitis were included. Both pediatric and adult patients were included in this analysis.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 75 Control: 191</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test):</p> <p>Antibiotic treatment for 3 days after surgery.</p> <p>Patients were treated according to the local hospital protocol based on local resistance pattern (in the Netherlands, usually a combination of cephalosporin and metronidazole).</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test):</p> <p>Antibiotic treatment for 5 days after surgery.</p> <p>Patients were treated according to the local hospital protocol based on local resistance pattern (in the Netherlands, usually a combination of cephalosporin and metronidazole).</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 30 days</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> None (the electronic Patient database system was checked).</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> I: In nine patients (3.4 per cent) the exact duration of antibiotics could not be retrieved.</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1 Morbidity</u></p> <p><i>Defined as all infectious complications:</i> Effect measure: OR (95% CI): 0.98 (0.37 to 2.59)*</p> <p><i>Defined as intra-abdominal abscess formation:</i> Effect measure: OR (95% CI): 1.09 (0.38 to 3.12)*</p> <p>*Corrected for age (children vs adults), operating time, (no) conversion to open, (non)perforated, histology (non)complicated, antibiotic administration(only IV vs partly oral)</p> <p><u>Outcome measure-2 Mortality</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-3 Length of stay, median</u> I: 4 days C: 5 days P<0.001</p> <p><u>Outcome measure-4 AB resistance</u> NR</p>	<p><i>Author's conclusion:</i> Lengthening of postoperative antibiotic treatment to 5 days was not associated with a reduction in infectious complications. Further restriction of antibiotic treatment can be considered in nonperforated complicated appendicitis.</p>

		<p><u>Important prognostic factors</u>²:</p> <p>Median age: I: 44 C: 43 P=0.62</p> <p>Sex ratio (M:F): I: 35:40 C: 93:98 P=0.79</p> <p>Antibiotic administration: <i>Only IV</i> I: 68 (90.7%) C: 89 (46.6%)</p> <p><i>Combination IV and oral</i> I: 7 (9.3%) C: 102 (53.4%) P<0.001</p> <p>Groups comparable at baseline? No, type of AB administration differs</p>				<p><u>Outcome measure-5 Costs</u> NR</p>	
Basoli, 2008	<p>Type of study: RCT</p> <p>Setting: Ten surgery units responsible for the emergency surgery in Italy</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> Only patients 18 years of age or older with localized intraabdominal infections extending beyond the organ wall</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Antibiotic treatment for 3 days after surgery with ertapenem (1 g per day) plus placebo for the remaining course.</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Antibiotic treatment after surgery with ertapenem for no less than 5 days</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 2-weeks post-therapy</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> Of 111 patients enrolled in the study, 90 were evaluable. The remaining 21 (19%) patients withdrew from the study</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome measure-1 Morbidity</u></p> <p><i>Defined as wound infections</i> I: 2 C: 2</p>	<p><i>Author's conclusion:</i> Our study demonstrated that, in patients with localized community-acquired intraabdominal infection, a 3-day course of ertapenem had the same clinical and bacteriological efficacy as a standard duration.</p>

	<p>Country: Italy</p> <p>Source of funding: study was supported by a research grant by Merck (commercial funding).</p> <p>Conflicts of interest: not reported</p>	<p>but confined near the hollow viscus that were mild to moderate in severity but required surgical intervention within 24 h of diagnosis were included in this trial.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Excluded were patients with traumatic bowel perforation requiring surgery within 12 h, perforation of gastroduodenal ulcers requiring surgery within 24 h, or other intraabdominal processes in which the primary etiology was unlikely to be infectious. Also excluded were patients, lactating or pregnant, with a history of allergy, hypersensitivity, or any severe reaction to the study antibiotics or to any of the components of these products;</p>			<p>because of the absence of pathogens in the culture taken at operation (n=14), because they were lost at follow-up (n=2), and because of protocol violations (n=5).</p> <p>Unclear in which group (appendicitis/ non-appendicitis/ 3 or 5 days AB).</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NR</p>	<p><i>Defined as intra-abdominal abscess formation:</i> I: 0 C: 0</p> <p><u>Outcome measure-2 Mortality</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-3 Length of stay, median</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-4 AB resistance</u> NR</p> <p><u>Outcome measure-5 Costs</u> NR</p>	<p><i>Personal remarks</i> Only patients with an improvement in temperature (<37.8°C), WBC (returning to the normal range), and presence of abdominal sounds at the third day were randomized.</p>
--	---	--	--	--	---	--	---

		<p>with rapidly progressive or terminal illness; with a history or presence of severe hepatic or renal disease (e.g., creatinine clearance ≤ 0.5 ml min^{-1} per 1.73 m^2); or with a concomitant infection that would interfere with evaluation of response to the study antibiotics.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 22 Control:23</p> <p>*Only data of patients with appendicitis extracted</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Mean age: I: male 25.1; female 36.3 C: male 39.8; female 57.3</p> <p>Sex ratio (M:F): I: 17:5 C: 15:8</p>				
--	--	--	--	--	--	--

		Groups comparable at baseline? No, age differs					
--	--	--	--	--	--	--	--

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) 1946 – juli 2018	<p>1 exp APPENDICITIS/ or appendi*.ti,ab. or exp APPENDECTOMY/ or appendectom*.ti,ab. or exp APPENDIX/ (45996)</p> <p>2 exp *Anti-Bacterial Agents/ or exp *CEFUROXIME/ or exp *METRONIDAZOLE/ or exp *AMOXICILLIN/ or exp *CEFTRIAXONE/ or exp *PIPERACILLIN/ or exp *AMPICILLIN/ or antibiotic*.ti. or antimicrobial*.ti. or cefuroxim.ti. or zinacef.ti. or metronidazol.ti. or flagyl.ti. or augmentin.ti. or amoxicillin.ti. or ceftriaxone.ti. or kefzol.ti. or piperacillin.ti. or tazobactam.ti. or meropenem.ti. or ampicillin.ti. or sulbactam.ti. or sultamicillin.ti. or ertapenem.ti. (471154)</p> <p>3 1 and 2 (1249)</p> <p>4 limit 3 to english language (888)</p> <p>5 Epidemiologic studies/ or case control studies/ or exp cohort studies/ or Controlled Before-After Studies/ or Case control.tw. or (cohort adj (study or studies)).tw. or Cohort analy\$.tw. or (Follow up adj (study or studies)).tw. or (observational adj (study or studies)).tw. or Longitudinal.tw. or Retrospective*.tw. or prospective*.tw. or consecutive*.tw. or Cross sectional.tw. or Cross-sectional studies/ or historically controlled study/ or interrupted time series analysis/ [Onder exp cohort studies vallen ook longitudinale, prospectieve en retrospectieve studies] (2992814)</p> <p>6 (meta-analysis/ or meta-analysis as topic/ or (meta adj analy\$).tw. or ((systematic* or literature) adj2 review\$1).tw. or (systematic adj overview\$1).tw. or exp "Review Literature as Topic"/ or cochrane.ab. or cochrane.jw. or embase.ab. or medline.ab. or (psychlit or psyclit).ab. or (cinahl or cinhal).ab. or cancerlit.ab. or ((selection criteria or data extraction).ab. and "review"/)) not (Comment/ or Editorial/ or Letter/ or (animals/ not humans/)) (358901)</p> <p>7 (exp clinical trial/ or randomized controlled trial/ or exp clinical trials as topic/ or randomized controlled trials as topic/ or Random Allocation/ or Double-Blind Method/ or Single-Blind Method/ or (clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or controlled clinical trial or randomized controlled trial or multicenter study or clinical trial).pt. or random*.ti,ab. or (clinic* adj trial*).tw. or ((singl* or doubl* or treb* or tripl*) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw. or Placebos/ or placebo*.tw.) not (animals/ not humans/ (1766067)</p> <p>8 4 and 6 (40)</p> <p>9 5 or 6 or 7 (4418692)</p> <p>10 4 and 9 (502)</p> <p>= 502 (waarvan 40 SR's, 314 RCT's en 148 observationele studies)</p>	706
Embase (Elsevier)	<p>('antibiotic agent'/exp/mj OR 'cefuroxime'/exp/mj OR 'metronidazole'/exp/mj OR 'amoxicillin plus clavulanic acid'/exp/mj OR 'ceftriaxone'/exp/mj OR 'piperacillin'/exp/mj OR 'meropenem'/exp/mj OR 'ampicillin'/exp/mj OR 'sultamicillin'/exp/mj OR antibiotic*.ti OR antimicrobial*.ti OR cefuroxim:ti OR zinacef:ti OR metronidazol:ti OR flagyl:ti OR augmentin:ti OR amoxicillin:ti OR ceftriaxone:ti OR kefzol:ti OR piperacillin:ti OR tazobactam:ti OR meropenem:ti OR ampicillin:ti OR sulbactam:ti OR sultamicillin:ti OR 'ertapenem'/exp/mj OR ertapenem:ti OR 'anti bacterial agent*':ti)</p> <p>AND</p> <p>('appendicitis'/exp OR appendi*.ti,ab OR 'appendectomy'/exp OR appendectom*.ti,ab OR 'appendix'/exp)</p> <p>AND</p> <p>[english]/lim NOT 'conference abstract':it</p> <p><i>Gebruikte filters:</i></p> <p>Systematic Reviews:</p> <p>('meta analysis'/de OR cochrane:ab OR embase:ab OR psycinfo:ab OR cinahl:ab OR medline:ab OR ((systematic NEAR/1 (review OR overview)):ab,ti) OR ((meta NEAR/1 analy*):ab,ti) OR metaanalys*:ab,ti OR 'data extraction':ab OR cochrane:jt OR 'systematic review'/de) NOT (('animal experiment'/exp OR 'animal model'/exp OR 'nonhuman'/exp) NOT 'human'/exp)</p> <p>Randomized Controlled Trials:</p>	

	<p>('clinical trial'/exp OR 'randomization'/exp OR 'single blind procedure'/exp OR 'double blind procedure'/exp OR 'crossover procedure'/exp OR 'placebo'/exp OR 'prospective study'/exp OR rct:ab,ti OR random*:ab,ti OR 'single blind':ab,ti OR 'randomised controlled trial':ab,ti OR 'randomized controlled trial'/exp OR placebo*:ab,ti) NOT 'conference abstract':it</p> <p>Observationele studies: 'clinical study'/de OR 'case control study'/de OR 'family study'/de OR 'longitudinal study'/de OR 'retrospective study'/de OR ('prospective study'/de NOT 'randomized controlled trial'/de) OR 'cohort analysis'/de OR ((cohort NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (case:ab,ti AND ((control NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR (follow:ab,ti AND ((up NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)) OR ((observational NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR ((epidemiologic NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti) OR (('cross sectional' NEAR/1 (study OR studies)):ab,ti)</p> <p>= 533 (waarvan 55 SR's, 377 RCT's en 101 observationele studies)</p>	
--	--	--

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Lee, 2010	Geen systematisch review
Andersen, 2005	Voldoet niet aan PICO: vergelijking van antibiotica versus placebo
Snelling, 2004	Systematisch review includeerde geen enkele vergelijkende studie die aan PICO voldeed
Desai, 2015	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Yu, 2014	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Perez, 2011	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
St Peter, 2008	Voldoet niet aan PICO: verschillende doseringen vergeleken, in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Rice, 2001	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Adam, 2001	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Uhari, 1992	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Daskalakis, 2014	Voldoet niet aan PICO: verschillende antibiotica vergeleken
Esposito, 2012	Geen systematische review
Wittman, 1996	Geen systematische review
Slieker, 2017	Voldoet niet aan PICO: diverse aandoeningen geïncludeerd en resultaten zijn niet extraheerbaar voor appendicitis
Cho, 2016	Alleen univariate analyses
Taylor, 2000	Voldoet niet aan PICO: in beide groepen was antibioticagebruik langer dan 3 dagen
Al-Dhohayan, 1993	Voldoet niet aan PICO: verschillende antibiotica vergeleken, duur niet gerapporteerd
Berne, 1987	Voldoet niet aan PICO: verschillende antibiotica vergeleken, gemiddelde duur 6 dagen
Kim, 2015	Voldoet niet aan PICO: geen versus antibiotica vergeleken
Hughes, 2013	Alleen univariate analyses
Gleisner, 2004	Voldoet niet aan PICO: geen vergelijking van antibioticaduur
Schein, 1994	Voldoet niet aan PICO: duur antibiotica is afhankelijk van ernst aandoening
Smith, 1985	Geen vergelijkende studie

Module 9 Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/beleid_appendiculair_infiltraat_volwassenen.html)

5

Uitgangsvraag

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

Aanbeveling

- 10 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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Beleid bij appendiculair 'infiltraat' bij volwassenen	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

15

Module 10 Appendectomie à froid bij volwassenen met acute appendicitis

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/appendectomie_froid_bij_acute_appendicitis_volwassenen.html#uitgangsvraag)

5

Uitgangsvraag

Is er plaats voor appendectomie 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?

10

Aanbeveling

Na een doorgemaakt appendiculair infiltraat is het routinematig verrichten van appendectomie à froid niet geïndiceerd.

15

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.

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Appendectomie à froid bij volwassenen met acute appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient spoedig geüpdatet te worden.

Module 11 Appendectomie à froid (interval appendectomie) bij kinderen

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/appendectomie_froid_acute_appendicitis_kinderen.html)

5

Uitgangsvraag

Als een kind met een gecompliceerd verlopende appendicitis initieel conservatief is behandeld, is het dan nodig om electief appendectomie a froid te verrichten?

10

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.

15

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Appendectomie à froid (interval appendectomie) bij kinderen	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

Module 12 Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis

(gehandhaafd zie voor de volledige module Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis)

5

Uitgangsvraag

Wat is de optimale behandeling van volwassenen met een intra-abdominaal abces na appendectomie?

10

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.

15

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Intra-abdominaal abces bij volwassenen met acute appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

Module 13 Intra-abdominaal abces bij kinderen met acute appendicitis

(gehandhaafd zie voor de volledige module

https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/acute_appendicitis/intra-abdominaal_abces_kinderen_appendicitis.html)

5

Uitgangsvraag

Wat is de behandeling van een intra-abdominaal abces na appendectomie bij kinderen?

Aanbeveling

- 10 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).

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Intra-abdominaal abces bij kinderen met acute appendicitis	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Deze module is gehandhaafd tijdens de richtlijnherziening, maar dient geüpdatet te worden.

15

Module 14 Standaard histopathologisch onderzoek

Uitgangsvraag

- 5 Is het nodig om de appendix na verwijderen standaard histopathologisch te laten onderzoeken?

Inleiding

- 10 In Nederlands 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

- 15 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.

20 Overwegingen

De onderstaande overwegingen en aanbevelingen gelden voor het overgrote deel van de populatie waarop de uitgangsvraag betrekking heeft.

- 25 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.

- 30 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.

- 35 Een meer relevante indicatie om de appendix voor pathologie in te sturen is om te kijken naar neoplasmata. 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 vilieuze adenomen en cysteadenomen. Deze laatste kunnen leiden tot een pseudo-myxoma peritonei. Andere maligne afwijkingen betreffen de neuroendocrine tumor en het zeldzamere adenocarcinoom.

- 40 Voor aanvullende behandeling van per toeval gevonden tumoren wordt aanbevolen deze te bespreken in een MDO.

- 45 Het grootste nadeel van het insturen van alle appendices voor pathologie is de kosten. Kosten hiervan verschillen per ziekenhuis, maar er 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.

- 50 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.

Aanbeveling-1:

Stuur elke verwijderde appendix in voor histopathologisch onderzoek.

Literatuur

van Rossem CC, Bolmers MD, Schreinemacher MH, van Geloven AA, Bemelman WA;

5 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.

10 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.

Bijlagen module 14**Geldigheid en Onderhoud**

Module	Regi houder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Standaard histopathologisch onderzoek	NVvH	2019	2020	Jaarlijks	NVvH	Op dit moment loopt de FANCY studie in Nederland. IN deze landelijke prosepctieve studie wordt onderzocht of het selectoef insturen van de appendix voor pathologisch onderzoek op basis van intra-operatieve bevindingen van de operateur veilig en kosteneffectief is. De resultaten worden in de 2 ^e helft van 2019 verwacht.

15

Kennislacunes

Is het nodig om de appendix na verwijderen standaard histopathologisch te laten onderzoeken?

Module 15 Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis zonder negatieve gevolgen

5 De module Uitstellen van een appendectomie voor acute appendicitis zonder negatieve gevolgen uit de richtlijn Beleid rondom spoedoperaties zal aan deze richtlijn worden toegevoegd

(https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/beleid_rondom_spoedoperaties/veilig_uitstellen_appendectomie.html).

Module 16 Centralisatie van zorg

Inleiding

5 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.

10

De module is uitgewerkt 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?

15

Submodule 16.1 Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij kinderen met acute appendicitis gecentraliseerd?

Inleiding

20 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.

25

Zoeken en selecteren

Er is geen systematische literatuuranalyse verricht aangezien centralisatie van de zorg niet in een gerandomiseerde gecontroleerde setting kan worden onderzocht.

30

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

35 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 kinder-chirurgisch centrum te overleggen. Een overleg met een kinder-chirurgisch centrum is geïndiceerd bij kinderen met een appendicitis met mogelijke problemen bij één of meerdere van de volgende aspecten:

45

1. *Diagnostiek*

50 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)

5 Noodzaak tot het plaatsen van een centraal veneuze catheter voor parenterale voeding is een veelvoorkomend probleem bij met name kinderen, waarbij er een delay in diagnose. 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 catheter te plaatsen voor parenterale voeding. Expertise is nodig voor het plaatsen van dergelijke katheters bij kinderen op de jonge leeftijd.

3. Anesthesiologische aspecten

10 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. Anesthesie bij deze kinderen vereist nl voldoende expertise is als ook een kinder intensive care aanwezig voor eventuele postoperatieve zorg.

15

4. Interventies

20 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

25 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.

30

6. Complicaties

35 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.

40 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 kinderchirurgisch centrum te overleggen.

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 catheters voor parenterale voeding.
3. Er een kind met comorbiditeiten/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.

Submodule 16.2 Wat is de plaats van centralisatie van zorg bij zwangere vrouwen met acute appendicitis?

5 Inleiding

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 sterftcijfers laten zien dat onbehandelde appendicitis bij zwangeren 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.

20 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?

25 **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.

30 **O (Outcomes)** :Miskraam (spontane abortus of bevalling < 24 weken), vroeggeboorte (< 37 weken), intra-uteriene groeivertraging, perinatale sterfte en intra-uteriene vruchtdood.

35 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.

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

45 De werkgroep definieerde voor geen van de uitkomstmaten klinische (patiënt) relevante verschillen. We hanteerden daarom, indien van toepassing, de onderstaande grenzen voor klinische relevantie voor continue uitkomstmaten 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 dichotome 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).

5

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 voorgeselectie.

20 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.

25 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.

Samenvatting literatuur

30 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 geïncludeerd. 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 dagopnames uit alle Engelse ziekenhuizen tussen 2002 en 2012, Ibiebele (2018) analyseerde Australische data tussen 2002-2014 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.

40 Resultaten

1. Miskraam (belangrijkl)

45 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.

50

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).

5

2. Vroeggeboorte (<37 weken) (cruciaal)

Alle drie de studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018; Mazze, 1991) rapporteerden vroeggeboorte.

10 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
15 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.

20 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
25 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
30 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
35 appendectomie tussen 29 en 36 weken werd verricht was de kans op vroeggeboorte voor 32 en 34 weken nihil.

40 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.

45 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.

50 3. Intra-uteriene vruchtdood (cruciaal)

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.

5 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).

10 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).

15 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 ($\chi^2 = 0,06$; $p > 0,5$).

20 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).

25

4. Intra-uteriene groeivertraging (belangrijk)

Twee studies (Aylin, 2016; Ibiebele, 2018) rapporteerden over intra-uteriene groeivertraging.

30 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.

35

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).

40

Bewijskracht van de literatuur

45 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).

50 **Conclusies**

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>

5 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. Iebele (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 tussen 24 en 31 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 klinische relevant.

35

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 zwangere vrouwen bij verdenking van 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 corticosteroiden, 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 peri-operatieve 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 32 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 32 weken zwangerschapsduur met een verdenking op acute appendicitis, betekent centralisatie van zorg een gemiddelde toename van 3 tot 6 patiënten per centrum op jaarbasis.

Aanbeveling

Verwijs zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 32 weken en een operatie-indicatie vanwege verdenking op acute appendicitis naar een perinatologisch centrum voor counseling over peri-operatief en perinataal beleid en het uitvoeren van de appendectomie.

Literatuur

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.

Ibiebele I, Schnitzler M, Nippita T, Ford JB. Appendectomy 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.

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.

Bijlagen module 16 Centralisatie van zorg

Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Centralisatie van zorg	NVvH en NVK/ NVOG	2019	2024	Eens in de vijf jaar	NVvH	-

Kennislacunes

Wat is de incidentie van zwangerschapscomplicaties bij zwangere vrouwen na een appendectomie vergeleken met zwangere vrouwen zonder appendectomie?

Evidencetabellen

Risk-of-bias table for intervention studies (observational: non-randomized clinical trials, cohort and case-control studies)

Study reference (first author, year of publication)	Bias due to a non-representative or ill-defined sample of patients? ¹	Bias due to insufficiently long, or incomplete follow-up, or differences in follow-up between treatment groups? ²	Bias due to ill-defined or inadequately measured outcome ? ³	Bias due to inadequate adjustment for all important prognostic factors? ⁴
	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)	(unlikely/likely/unclear)
Aylin, 2016	Unlikely	Unlikely	Likely	Unlikely
Ibiele, 2018	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Unlikely
Mazze, 1991	Unlikely	Unlikely	Unlikely	Likely

Evidence table for intervention studies (randomized controlled trials and non-randomized observational studies)

Study reference	Study characteristics	Patient characteristics	Intervention (I)	Comparison / control (C)	Follow-up	Outcome measures and effect size	Comments
Aylin, 2016	Type of study: observational cohort study Setting: data source is Hospital Episode Statistics (HES). HES is an administrative database that includes records of all patient admissions and day cases in all English NHS hospitals. Country: UK	<u>Inclusion criteria:</u> We examined 10 years of HES maternity data from 2002–3 to 2011–12. Pregnancy records were defined as those that contained information about a delivery in either the OPCS procedure fields or the maternity tail, or information about a spontaneous abortion in the ICD-10 diagnosis	Describe intervention (treatment/procedure/test): Appendectomy	Describe control (treatment/procedure/test): No surgery	<u>Length of follow-up:</u> 10 years <u>Loss-to-follow-up:</u> N/A (registry) <u>Incomplete outcome data:</u> In nearly 40% of all pregnancies, no information about gestational age was available. Less than 1% of records included no information about socioeconomic deprivation. In the study population, 33,774 pregnancies resulted in stillbirth, of which only 411 occurred in women who had	Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available): <u>Outcome-1 fetal loss (spontaneous abortion + delivery<24 weeks)</u> Defined as spontaneous abortion associated with hospitalisation (n=137) Effect measure: Adjusted RR (95% CI) RR: 0.78 (0.66 to 0.92) Attributable risk: -1.2% NNH N/A <u>Outcome-2 Preterm delivery (<37 weeks)</u> Defined as preterm delivery Effect measure: Adjusted RR (95% CI)	<i>Author's conclusion</i> This is the first study to report the risk of adverse birth outcomes following non-obstetric surgery during pregnancy across NHS hospitals in England. We have no means of disentangling the effect of the surgery from the effect of the underlying condition itself. Our observational study can never attribute a causal relationship between surgery and adverse birth outcomes, and we were unable to determine the risk of not undergoing surgery where surgery was clinically indicated. We have some reservations over

	<p>Conflict of interest: Paul Aylin reports grants and other from Dr Foster (company has included an analysis of weekend mortality in previous 'Hospital Guide' and have paid travel expenses to biannual conference on Global Comparators in Healthcare), outside the submitted work. Alex Bottle reports that The Dr Foster Unit at Imperial College London, where he is based, is part-funded by Dr Foster Intelligence, a private health-care information company (wholly owned by Telstra Corporation Ltd).</p>	<p>fields. The resulting sample was restricted to women aged between 15 and 49 years.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> -</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 3062 Control: 6,438,652</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> Not provided for patients with appendicitis only (only for the total population: all women who underwent surgery).</p> <p>Groups comparable at baseline? Unclear</p>			<p>undergone surgery during their pregnancy. Not all records contained information about stillbirth; however, the percentage of missing data decreased from 2.8% in 2002–3 to 0.15% in 2011–12.</p>	<p>1.49 (1.34 to 1.64) Attributable risk: 3.5% NNH 28</p> <p><u>Outcome-3 Intra-uterine growth restriction (delivery weight<10th percentile)</u> Defined as low birthweight (<2500 g) Effect measure: Adjusted RR (95% CI) 1.43 (1.26 to 1.62) Attributable risk: 2.2% NNH 44</p> <p><u>Outcome-4 Stillbirth</u> Effect measure: Adjusted RR (95% CI) 1.05 (0.65 to 1.68) Attributable risk: N/A NNH N/A</p>	<p>associations of risk factors with spontaneous abortion because of potential ascertainment bias. However, we believe that our findings and, in particular, the numbers needed to harm improve on previous research, utilise a more recent and larger data set based on UK practices, and are useful reference points for any discussion of risk with prospective patients. The risk of adverse birth outcomes in pregnant women undergoing non-obstetric surgery is relatively low, confirming that surgical procedures during pregnancy are generally safe.</p>
--	--	---	--	--	---	--	--

	Funding: The National Institute for Health Research Health Services and Delivery Research programme.						
Ibiebele, 2018	<p>Type of study: Population-based data linkage study</p> <p>Setting: New South Wales, Australia</p> <p>Country: Australia</p> <p>Conflict of interest: None declared</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> All women with a singleton pregnancy ≥ 20 weeks gestation delivering in New South Wales (NSW) between July 2002 and December 2014 were included.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> Exclusions were as follows: multiple births (1.5%), missing hospitalisation data (0.4%), pre-pregnancy abdominal surgery (0.1%), postpartum abdominal surgery (0.1%), antenatal abdominal surgery without appendicitis and appendicitis</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Pregnancies with appendectomy in the presence of an appendicitis diagnosis</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Pregnancies without a diagnosis of appendicitis or any abdominal surgery</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N/A registry</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> Total: 0.4%</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome-1 fetal loss (spontaneous abortion + delivery<24 weeks)</u> NR</p> <p><u>Outcome-2 Preterm delivery (<37 weeks)</u> I: 105 (10.6%) C: 66,687 (5.9%) Effect measure adjusted HR (95% CI) 1.73 (1.42–2.09)</p> <p><u>Outcome-3 Intra-uterine growth restriction (delivery weight<10th percentile)</u> I: 87 (8.5%) C: 108,294 (9.6%) Effect measure adjusted RR (95% CI) 0.86 (0.66–1.12)</p> <p><u>Outcome-4 Stillbirth</u> I: less than 5 C: 8646 (0.8%) Effect measure adjusted RR (95% CI) 1.01 (0.41–2.50)</p>	<p><i>Author's conclusion</i> Appendectomy during pregnancy is associated with increased risk of spontaneous and planned preterm birth, maternal and neonatal morbidity. Availability of resources to prevent or manage preterm labour should be considered when appendectomy is performed at gestational ages of 20 weeks or more.</p>

		<p>without appendectomy (0.6%).</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 994 Control: 1,123,527</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <i>Maternal age:</i> I/C (%): <20: 7.3/ 3.5 20-34: 77.9/ 74.2 35+: 14.8/ 22.2</p> <p><i>Smoker</i> I: 17.8% C: 13.7%</p> <p>Groups comparable at baseline? No, more smokers in the appendectomy group</p>				Adjusted for maternal age, country of birth, maternal smoking and baby's birth year.	
Maze, 1991	<p>Type of study: registry study</p> <p>Setting: data from 3 Swedish health care registries</p> <p>Country: Sweden</p>	<p><u>Inclusion criteria:</u> By linking 3 registries, a total of 5405 woman were identified who had nonobstetric operations in the period 1973-1981 while pregnant and who that</p>	<p>Describe intervention (treatment/procedure/test): Pregnancies with appendectomy</p>	<p>Describe control (treatment/procedure/test): Pregnancies without appendectomy</p>	<p><u>Length of follow-up:</u> 12 years</p> <p><u>Loss-to-follow-up:</u> N/A registry</p> <p><u>Incomplete outcome data:</u> NR</p>	<p>Outcome measures and effect size (include 95%CI and p-value if available):</p> <p><u>Outcome-1 fetal loss (spontaneous abortion + delivery<24 weeks)</u> NR for both I and C</p> <p><u>Outcome-2 Preterm delivery (<37 weeks)</u></p>	<p><i>Author's conclusion</i> Significant findings included: 1) an increase in the risk of delivery the week after appendectomy when the operation was performed after 23 weeks' gestation, with no further increase if the pregnancy continued beyond 1 week; 2) a decrease in mean birth</p>

	<p>Conflict of interest: not reported</p>	<p>delivered. From this group, women with appendectomy were included.</p> <p><u>Exclusion criteria:</u> incidental appendectomy, between week 3 after the last menstrual period and the date of delivery.</p> <p><u>N total at baseline:</u> Intervention: 769 Control: NR; total population of Sweden</p> <p><u>Important prognostic factors²:</u> <u>Age</u> <25: O: 334; E: 296.3 >30 O: 157; E: 198.4</p> <p>Groups comparable at baseline? N/A</p>				<p>Surgery after week 23 and number of delivery before week 38 χ^2: 56.4 (p<0.001)</p> <p>Surgery before week 24 and number of delivery before week 38 O: 57/ E: 52 χ^2: 0.48</p> <p><u>Outcome-3 Intra-uterine growth restriction (delivery weight<10th percentile)</u> NR for both I and C</p> <p><u>Outcome-4 Stillbirth</u> O: 4/ E: 4.5 χ^2: 0.06</p> <p>NB: standardized for the year of birth.</p>	<p>weight of 78 +/- 24 g with more infants than expected weighing less than 3000 g; 3) an increase in the number of live-born infants dying within 7 days of birth; 4) no increase in the number of stillborn infants; and 5) no increase in the number of congenitally malformed infants.</p>
--	---	--	--	--	--	---	--

C: control; E: Expected; I: intervention; NR: not reported; O: observed; OR: odds ratio

Zoekverantwoording

Database	Zoektermen	Totaal
Medline (OVID) > 1946 tot 6-6- 2018	1 exp *APPEDECTOMY/ or appendectom*.ti. or appendicectom*.ti. (6319) 2 limit 1 to english language (4474) 3 exp Pregnancy/ or exp Pregnant Women/ or pregnan*.ti,ab. or gravidit*.ti,ab. or gestation*.ti,ab. or placentat*.ti,ab. or prepregnan*.ti,ab. or conception*.ti,ab. or preconception*.ti,ab. (1005612) 4 2 and 3 (193) = 193	225
Embase (Elsevier)	(((('appendectomy'/exp/mj OR appendectom*.ti OR appendicectom*.ti) AND [english])/lim NOT 'conference abstract':it) AND ('pregnancy'/exp OR 'pregnant woman'/exp OR pregnan*.ti,ab OR gravidit*.ti,ab OR gestation*.ti,ab OR placentat*.ti,ab OR prepregnan*.ti,ab OR conception*.ti,ab OR preconception*.ti,ab)) = 176	

Exclusietabel

Auteur en jaartal	Redenen van exclusie
Popa, 2015	Review van Prodromidou, 2018 is recenter
Walker, 2014	Review van Prodromidou, 2018 is recenter
Wilarusmee, 2012	Review van Prodromidou, 2018 is recenter
Bakker, 2012	Comment
Walsh, 2008	Review van Prodromidou, 2018 is recenter
Maimaiti, 2017	Gepubliceerd voor zoekdatum review met dezelfde PICO
Peled, 2014	Gepubliceerd voor zoekdatum review met dezelfde PICO
Truskett, 2017	Editorial
Walsh, 2009	Comment
Rollins, 2004	Voldoet niet aan PICO: geen zwangere vrouwen met niet-zwangere vrouwen vergeleken
Hée, 1999	Voldoet niet aan PICO: geen zwangere vrouwen met niet-zwangere vrouwen vergeleken
Andersen, 1999	Voldoet niet aan PICO: geen zwangere vrouwen met niet-zwangere vrouwen vergeleken

Module 17 Gynaecologisch consult

Inleiding

5 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.

De module is uitgewerkt aan de hand van de volgende vraag:

10 Wat is de waarde van een gynaecologisch consult bij niet-zwangere vrouwelijke patiënten met verdenking acute appendicitis?

Zoeken en selecteren

15 Er is geen systematische literatuuranalyse verricht aangezien centralisatie van de zorg niet in een gerandomiseerde gecontroleerde setting kan worden onderzocht.

Samenvatting literatuur

Niet van toepassing.

Overwegingen

20 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 standard practice 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.

35

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.

Bijlagen module 17 Gynaecologisch consult

40 Geldigheid en Onderhoud

Module	Regiehouder(s)	Jaar van autorisatie	Eerstvolgende beoordeling actualiteit richtlijn	Frequentie van beoordeling op actualiteit	Wie houdt er toezicht op actualiteit	Relevante factoren voor wijzigingen in aanbeveling
Gynaecologisch consult	NVvH en NVOG	2019	2024	Eens in de vijf jaar	NVvH	-

Bijlage 1 Schriftelijke invitation conference

Aangeschreven organisaties: IGZ, NFU, NHG, NVA, NVK, NVvH, NVMM, NVOG, NVSHA, NVvH, NVvP, NVvR, NVKC, NVZ, Patiëntenfederatie Nederland, STZ, V&VN, ZiNL, ZKN, ZN

Reacties van: NVvH, NVSHA, NVZ, VN&VN, ZN en NVKC

Organisatie	Ervaren knelpunt/opmerkingen	Motivatie	Reactie werkgroep
NVSHA	Conservatieve behandeling middels antibiotica of een volledig wait-and-see beleid	Vanuit de NVSHA kunnen wij ons vinden in de voorgestelde uitgangsvragen voor de herziening van de richtlijn Appendicitis. Met daarbij de opmerking dat er nu zal worden gekeken naar de conservatieve behandeling, dit lijkt een wat beperkte beschrijving voor deze modaliteit. Er is onderzoek gedaan naar conservatief middels antibiotica of een volledig wait-and-see beleid, beide type behandeling verdienen ons inziens aandacht. Maar dit zal waarschijnlijk ook door dr Gorter worden aangedragen in de werkgroep aangezien hij zelf onderzoek naar dit onderwerp heeft gedaan.	De zoekvraag "Wat zijn de (on)gunstige effecten van conservatieve behandeling van acute appendicitis, in vergelijking met een operatieve behandeling bij patiënten met verdenking op acute appendicitis?" is opgenomen in het raamwerk. De werkgroep is van mening dat het nog te vroeg is om een volledig wait-and-see beleid zonder antibiotica op te nemen in de richtlijn.
NVvH	Uitstellen operatie	Er wordt in de oude richtlijn ook een uitspraak gedaan over het uitstellen van de operatie (volwassenen 8 uur en bij kinderen een nacht mits aan begin van de volgende dag). Wellicht interessant om deze vraag nog eens onder de loep te nemen.	Deze vraag is beantwoord in de richtlijn Beleid rondom spoedoperaties, module Veilig uitstellen appendectomie. In de herziene richtlijn Acute Appendicitis zal een koppeling komen met de module Veilig uitstellen appendectomie.
NVvH	Methodologie van de richtlijnontwikkeling	Het is fijn wanneer de zoektermen die gebruikt gaan worden voor het beantwoorden van de uitgangsvraag heel zorgvuldig en eenduidig worden geformuleerd. Idealiter dusdanig dat deze goed gebruikt kunnen worden in een modulair onderhoudsstructuur. Persoonlijk denk ik hierbij aan een goede zoekterm passend bij de PICO die dan op regelmatige basis kan worden gerund om te analyseren of er belangwekkende nieuwe literatuur is.	De richtlijn wordt opgesteld conform de eisen vermeld in het rapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 van de adviescommissie Richtlijnen van de Raad Kwaliteit. Dit rapport is gebaseerd op het AGREE II instrument (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II; Brouwers, 2010), dat een internationaal breed geaccepteerd instrument is. Voor een stap-voor-stap beschrijving hoe een evidence-based richtlijn

			tot stand komt wordt verwezen naar het stappenplan Ontwikkeling van Medisch Specialistische Richtlijnen van het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten. Bij de richtlijnontwikkeling zullen zoekvragen worden opgesteld met een PICO en passende zoektermen, zodat de module in de toekomst modulair onderhouden kan worden.
NVZ	Indicatoren voor interne kwaliteitsverbetering	Met betrekking tot de set indicatoren willen wij benadrukken dat dit wat ons betreft voor interne kwaliteitsverbetering zou moeten zijn, omdat er hard gewerkt wordt aan het verminderen van externe regeldruk.	Het doel van de set interne indicatoren die bij een richtlijn worden opgeleverd conform het adviesrapport Medisch-specialistische richtlijnen 2.0 is om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Wij zullen bij de indicatoren benoemen dat ze voor intern gebruik zijn.
NVZ	Organisatie van zorg goed aansluiten op de locatie situatie	Voor de module organisatie van zorg willen wij meegeven hier niet voorschrijvend te worden hoe zaken georganiseerd moeten worden, omdat er ruimte moet zijn om e.e.a. goed aan te laten sluiten op de locatie situatie.	De werkgroep zal hiermee rekening proberen te houden bij het schrijven van de module Organisatie van zorg.
NVKC	Aanbevelen van acute fase parameter	In het raamwerk wordt bepaling van de bezinking specifiek als parameter genoemd. Het advies is om de volgende vraagstelling bij de zoekvragen op te nemen: Welke acute fase parameter kan aanbevolen worden in de diagnostiek van acute appendicitis? Met als deelvragen: 1. Wat zijn voor- en nadelen van bepaling van bezinking versus CRP in de diagnostiek van acute appendicitis? 2. Is er een voorkeur uit te spreken voor bezinking, CRP of beide in de	De werkgroep geeft aan dat er een aantal lab-parameters vooral in studieverband worden meegenomen en niet in de huidige praktijk worden gebruikt. CRP en leukocyten worden beschreven in de richtlijn Acute buikpijn bij volwassenen, module Aanvullende diagnostiek bij buikpijn en zullen daarom niet apart uitgewerkt worden in deze richtlijn.

		<p>diagnostiek naar acute appendicitis?</p> <p>3. Zijn er andere (lab)parameters die een (additionele) meerwaarde hebben naast bezinking of CRP? Denk aan leukocyten, differentiatie, absoluut aantal staafkernige neutrofielen, procalcitonine, etc. Denk hierbij niet alleen aan acute appendicitis, maar ook aan het aantonen/uitsluiten van andere aandoeningen die vaak gelijktijdig in de differentiaaldiagnose staan.</p>	
V&VN Verpleegkundig Specialisten – netwerk Netwerk Verpleegkundig Specialisten Spoedeisende Hulp	VS/PA benoemen in richtlijn	Vanuit netwerk VS SEH als aanvulling op onderstaande richtlijn, graag bij zorgverleners die patiënt zien met deze klachten, VS/PA benoemen.	De VS/ PA worden benoemd bij de doelgroep van deze richtlijn.
ZN	Ontwikkelen van uitkomstindicatoren	<p>Wij hebben één opmerking waar wij als zorgverzekeraar aandacht aanbesteed zouden willen zien. In de concept raamwerk richtlijn staan ook onder hoofdstukken set indicatoren beschreven. Zorgverzekeraars richten hun aandacht bij het inkoop proces met name op outcome indicatoren. Wij zullen de richtlijn dan ook met name beoordelen of deze te gebruiken is in het zorginkoopproces. Outcome indicatoren zijn daarvoor uitermate geschikt. Proces en structuur indicatoren lenen zich daar veel minder voor.</p>	<p>Het doel van de set indicatoren die bij een richtlijn worden opgeleverd conform het adviesrapport Medisch-specialistische richtlijnen 2.0 is om het toepassen van de richtlijn in de praktijk te volgen en te versterken. Door het uitvragen van deze ontwikkelde indicatoren kan de mate van implementatie van richtlijnen worden beoordeeld. Dit betreffen meestal procesindicatoren. Uitkomstindicatoren zijn belangrijk voor het meten van het resultaat van de zorgverlener, maar minder geschikt voor het meten van het werken volgens richtlijnen. De indicatoren die worden opgeleverd bij de richtlijn zijn voor intern gebruik. Getrapte transparantie kan worden besproken buiten het richtlijntraject om.</p>

Bijlage 2 Implementatieplan

DIP - disseminatie implementatieplan

Inleiding

- 5 Dit implementatieplan is opgesteld ter bevordering van de implementatie van de herziene richtlijn acute appendicitis. Voor het opstellen van dit plan is een inventarisatie gedaan van de mogelijk bevorderende en belemmerende factoren voor het naleven van de aanbevelingen. Daarbij heeft de richtlijncommissie een advies uitgebracht over het tijdsplan voor implementatie, de daarvoor benodigde randvoorwaarden en de acties die door
10 verschillende partijen ondernomen dienen te worden.

Werkwijze

- De werkgroep heeft per aanbeveling geïnventariseerd:
per wanneer de aanbeveling overall geïmplementeerd moet kunnen zijn;
15 de verwachte impact van implementatie van de aanbeveling op de zorgkosten;
randvoorwaarden om de aanbeveling te kunnen implementeren;
mogelijk barrières om de aanbeveling te kunnen implementeren;
mogelijke acties om de implementatie van de aanbeveling te bevorderen;
verantwoordelijke partij voor de te ondernemen acties.
20
- Voor iedere aanbevelingen is nagedacht over de hierboven genoemde punten. Echter niet voor iedere aanbeveling kon ieder punt worden beantwoord. Er kan een onderscheid worden gemaakt tussen “sterk geformuleerde aanbevelingen” en “zwak geformuleerde aanbevelingen”. In het eerste geval doet de richtlijncommissie een duidelijke uitspraak over
25 iets dat zeker wel of zeker niet gedaan moet worden. In het tweede geval wordt de aanbeveling minder zeker gesteld (bijvoorbeeld “Overweeg om ...”) en wordt dus meer ruimte gelaten voor alternatieve opties. Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” zijn bovengenoemde punten in principe meer uitgewerkt dan voor de “zwak geformuleerde aanbevelingen”.
30

Implementatietermijnen

- Voor “sterk geformuleerde aanbevelingen” geldt dat zij zo spoedig mogelijk geïmplementeerd dienen te worden. Voor de meeste “sterk geformuleerde aanbevelingen” betekent dat dat zij komend jaar direct geïmplementeerd moeten worden en dat per
35 september 2019 dus iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen.

- Voor sommige aanbevelingen dient echter een langer implementatietermijn van drie jaar, of 3 tot 5 jaar aangehouden te worden, wat dus betekent dat per september 2021 (3 jaar) of september 2023 (3 tot 5 jaar) iedereen aan deze aanbevelingen dient te voldoen (zie
40 implementatietabel). Deze aanbevelingen kunnen niet direct worden ingevoerd vanwege een gebrek aan middelen, expertise en/of juiste organisatie. Bij de resultaten van deze handelingen kan sprake zijn van een leercurve. Daarnaast is aanwezigheid van en afstemming tussen professionals en faciliteiten nodig om de handelingen op betrouwbare wijze te kunnen uitvoeren. De implementatie van bovenstaande aanbeveling kent daarom
45 een langere implementatietermijn.

Impact op zorgkosten

- Veel aanbevelingen brengen geen of nauwelijks gevolgen met zich mee voor de zorgkosten. Een aantal aanbevelingen doet dit echter wel. Enkele aanbevelingen kunnen mogelijk een
50 mogelijk effect met zich meebrengen op de zorgkosten. Dit effect wordt beschreven in de implementatietabel.

In deze richtlijn zijn er handvatten gegeven voor een nauwkeurigere diagnostische work-up waarbij beeldvormende diagnostiek effectiever wordt ingezet. Daarnaast is er op het gebied van behandeling meer ruimte gekomen voor een conservatieve behandeling.

5

Te ondernemen acties per partij

Hieronder wordt per partij toegelicht welke acties zij kunnen ondernemen om de implementatie van de richtlijn te bevorderen.

Alle direct betrokken wetenschappelijk verenigingen/beroepsorganisaties NVvH, NVvR, NVK, NVOG, NVSHA

10

Bekend maken van de richtlijn onder de leden.

Publiciteit voor de richtlijn maken door over de richtlijn te publiceren in tijdschriften en te vertellen op congressen.

Ontwikkelen en aanpassen van patiënten informatie/keuzehulpen.

15

Controleren van de toepassing van de aanbevelingen middels audits en de kwaliteitsvisitatie.

Gezamenlijk afspraken maken over en opstarten van continu modulair onderhoud van de richtlijn.

Initiatief nemende wetenschappelijke verenigingen (NVvH)

20

Ziekenhuisbestuurders en waar van toepassing andere systeemstakeholders op de hoogte brengen van aanbevelingen die (mogelijk) effect zullen gaan hebben op organisatie van zorg en op kosten en wat hierin van de betreffende partij verwacht zal worden.

Bekend maken van de richtlijn onder de andere betrokken wetenschappelijke- en beroepsverenigingen.

25

De lokale vakgroepen/individuele medisch professionals

Het bespreken van de aanbevelingen in de vakgroepsvergadering en lokale werkgroepen.

Het afstemmen van lokale protocollen op de aanbevelingen in de richtlijn.

Aanpassen lokale patiënten informatie op grond van de materialen die door de verenigingen beschikbaar gesteld zullen worden.

30

Afstemmen en afspraken maken met andere betrokken disciplines om de toepassing van de aanbevelingen in de praktijk te borgen.

De systeemstakeholders (onder andere zorgverzekeraars, (koepelorganisaties van) ziekenhuisbestuurders, IGZ)

35

Ten aanzien van de financiering van de zorg voor patiënten acute appendicitis wordt van het bestuur van de ziekenhuizen verwacht dat zij bereid zijn om de nodige investeringen te doen (zie hierboven bij impact op zorgkosten) om de aanbevelingen in deze richtlijn te kunnen implementeren. Daarnaast wordt van de bestuurders verwacht dat zij bij de betrokken

40

medisch professionals nagaan op welke wijze zij kennis hebben genomen van de nieuwe richtlijn en deze toepassen in de praktijk.

Van zorgverleners wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt voorgeschreven zullen vergoeden. De “sterk geformuleerde aanbevelingen” in deze richtlijn kunnen, na

45

verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Van zorgverzekeraars wordt verwacht dat zij de zorg die in deze richtlijn wordt

voorgeschreven zullen vergoeden. De sterk geformuleerde aanbevelingen in deze richtlijn

50

kunnen, na verloop van de aangegeven implementatietermijnen door zorgverzekeraars worden gebruikt voor de inkoop van zorg.

Wetenschappers en subsidieverstrekkers
Onderzoek initiëren naar de kennislacunes.

- 5 Het Kennisinstituut van de Federatie Medisch Specialisten
Zorgen voor bekendheid van de richtlijn onder de medewerkers en aan laten sluiten bij de ontwikkeling van gerelateerde richtlijnen.
Toevoegen van richtlijn aan de Richtlijndatabase.
Opnemen van dit implementatieplan op een voor alle partijen goed te vinden plaats.

10

Implementatieplan

Aanbeveling	Tijdspad voor implementatie: <1 jaar, 1-3 jaar of >3 jaar	Verwacht effect op kosten	Randvoorwaarden voor implementatie (binnen aangegeven tijdspad)	Mogelijke barrières voor implementatie ¹	Te ondernemen acties voor implementatie ²	Verantwoordelijken voor acties ³	Overige opmerkingen
Diagnostiek							
Verricht echografie bij iedere patiënt met verdenking op een appendicitis.	<1 jaar	Geen	Beschikbaarheid echografie/ radioloog	Alle disciplines die te maken hebben met de diagnostiek van acute appendicitis zullen op de hoogte moeten zijn van de richtlijn.	Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen. Controleren aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite	Wetenschappelijke verenigingen	Stand-aard zorg
<u>Volwassenen</u> 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, met name bij jongvolwassenen,	<1 jaar	Geen	Beschikbaarheid CT/ MRI	Alle disciplines die te maken hebben met de diagnostiek van acute appendicitis zullen op de hoogte moeten zijn van de richtlijn.	Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen.	Wetenschappelijke verenigingen	Stand-aard zorg

waaronder vrouwen in de vruchtbare leeftijd.							
<u>Volwassenen</u> 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.	<1 jaar	Geen	Beschikbaarheid echografie/radioloog	Alle disciplines die te maken hebben met de diagnostiek van acute appendicitis zullen op de hoogte moeten zijn van de richtlijn.	Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen.	Wetenschappelijke verenigingen	Stand aard zorg
<u>Volwassenen / kinderen</u> Verricht een diagnostische laparoscopie bij een hoge klinische verdenking op acute appendicitis en een inconclusieve MRI of CT scan.	<1 jaar	Geen		Alle disciplines die te maken hebben met de diagnostiek van acute appendicitis zullen op de hoogte moeten zijn van de richtlijn.	Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen.	Wetenschappelijke verenigingen	Stand aard zorg
<u>Kinderen</u> Verricht een MRI bij een inconclusieve echografie en een hoge klinische verdenking op acute appendicitis zonder eenduidige alternatieve diagnose. Overweeg een herbeoordeling met eventueel	1-3 jaar	Onduidelijk, mogelijk worden er meer MRI's gedaan, maar resulteert dit in minder diagnostische laparoscopieën.	Beschikbaarheid MRI & expertis radiologen	Alle disciplines die te maken hebben met de diagnostiek van acute appendicitis zullen op de hoogte moeten zijn van de richtlijn.	Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen. Controle aanbeveling tijdens kwaliteitsvisite	NVVR	

<p>herhalen van de echografie wanneer klachten bij kinderen persisteren of verergeren bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> • een negatieve echografie zonder eenduidige alternatieve diagnose of; • een inconclusieve echografie met een lage(re) klinische verdenking op acute appendicitis. 							
<p><u>Kinderen</u> Overweeg om te overleggen met een kinderchirurg centrum voordat een diagnostische laparoscopie of CT scan wordt verricht bij een inconclusieve MRI en een hoge klinische verdenking of wanneer een MRI niet mogelijk is.</p>	<1 jaar	Geen	Laagdrempelig contract tussen medisch specialisten van verschillende centra	Hoge drempels om contact op te nemen met medisch specialisten van kinderchirurgisch centrum	Faciliteren van contacten tussen medisch specialisten	Wetenschappelijke verenigingen	
<p>Verricht bij een inconclusieve echografie en een MRI.</p> <p>Verwijs bij een negatieve echografie en/ of MRI de patiënt naar een gynaecoloog voor verder beleid.</p>	<1 jaar	Geen	<p>Beschikbaarheid MRI & expertise radiologen.</p> <p>Korte lijnen met gynaecoloog.</p>	Controle tijdens kwaliteitsvisite	<p>Inhoud richtlijn en stroomdiagram diagnostiek verspreiden onder beroepsgroepen.</p> <p>Faciliteren van contacten tussen medisch specialisten.</p>	Wetenschappelijke verenigingen	

Neem de patiënt op bij een inconclusieve MRI en maak beleid in samenspraak met een gynaecoloog.							
Behandeling simpele appendicitis							
Verricht in principe een appendectomie bij volwassen patiënten met acute simpele appendicitis.	<1 jaar			Geen, standaard zorg			
Overweeg een conservatieve behandeling met intraveneuze antibiotica bij volwassen patiënten met acute simpele appendicitis wanneer: <ul style="list-style-type: none"> Er in samenspraak met de patiënt de voorkeur wordt gegeven aan conservatieve behandeling. Deze voorkeur stelt de arts vast door middel van gedeelde besluitvorming, waarbij: <ul style="list-style-type: none"> de arts duidelijk maakt dat er een keuze is tussen verschillende behandelopties; de voor- en nadelen van beide behandelingen worden 	>3 jaar	Mogelijke daling kosten door minder appendectomieën. Echter afhankelijk van recidieven.	Educatie behandelaren en patiënten. Duidelijkheid over eventuele financiële gevolgen bij conservatieve behandeling.	Zowel bij behandelaren als patiënten bestaat er een sterke voorkeur voor operatieve behandeling. Om conservatieve therapie te implementeren als behandeloptie in een samenbeslissen model zal er aandacht moeten worden besteed aan educatie over deze behandelmogelijkheid. En de mogelijkheid tot gedeelde besluitvorming. Weerstand behandelaren bij mogelijk negatieve financiële gevolgen	Verspreiden richtlijn Informatie verspreiden onder patiëntenvereniging/algemene populatie. Financiële consequenties van veranderen zorgproces goed in kaart brengen. En eventueel afspraken met zorgverzekeraars. Samenwerkingsafspraken over taakverdeling waarbij de heekunde een centrale rol heeft in een multidisciplinair verband.	Wetenschappelijke verenigingen. Patiëntvertegenwoordigers. Zorgverzekeraars en zorgaanbieders.	

<p>besproken met de patiënt; o de arts de patiënt helpt om de afwegingen die in de beslissing spelen, te begrijpen en aan te geven wat belangrijk is voor de patiënt.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Patiënten een verhoogd operatie risico hebben. 				<p>van minder appendectomieën. Of weerstand ivm eventuele taakherschikking naar andere beroepsgr oepen.</p>			
<p>Verricht een appendectomie bij:</p> <ul style="list-style-type: none"> • een feacoliet of appendicoliet op beeldvorming ; • verdenking op een maligniteit. 	<1 jaar				Standaard zorg		
<p>Verricht in principe een appendectomie bij kinderen met acute simpele appendicitis. Appendicitis. Conservatieve behandeling met antibiotica wordt enkel nog aanbevolen in studieverband.</p>	<1 jaar				Standaard zorg		
<p>Verricht een appendectomie bij zwangere patiënten met een</p>	<1 jaar				Geen, standaard zorg		

acute simpele appendicitis.							
Operatietechniek							
Verricht bij voorkeur een laparoscopische appendectomie bij voldoende ervaring met het verrichten van deze behandeling. Overweeg een open appendectomie bij: <ul style="list-style-type: none"> • 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 pre-operatief wordt vastgesteld. 					Geen, standaard zorg		
Verzorging van de stomp							
Gebruik ligatuur of clips bij een goed te mobiliseren appendix met een niet fors	1-3 jaar	Indien minder gebruik van de staplers zijn er mogelijk	Beschikbaarheid ligatuur, clips en staplers.	Niet beschikbaar zijn van ligatuur en clips.	Bevoorraden van materialen voor het gebruik van staplers en ligatuur.	Ziekenhuisbestuur NVvH	

ontstoken basis van de appendix.		minder kosten.		Geen ervaring met het gebruik van ligatuur of clips.	Onderdeel maken van nascholing doelgroep: chirurgen.		
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.	1-3 jaar	Geen	Beschikbaarheid staplers.	Niet beschikbaar zijn van staplers. Geen ervaring met het gebruik staplers.	Bevoorraden van materialen voor het gebruik van staplers. Onderdeel maken van nascholing doelgroep: chirurgen.	Ziekenhuisbestuur NVvH	
Spoelen en/ of zuigen bij een complexe appendicitis							
Zuig de aanwezige pus uit de intra-abdominale holte tijdens een appendectomie voor een complexe appendicitis. Spoel wanneer er ondanks het zuigen pus achterblijft.	< 1 jr	Verlaging tot geen	Educatie	Overtuiging van chirurgen	Standaard zorg	NVvH	
Postoperatieve antibiotica							
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	< 1 jr	Verlaging	Educatie	Overtuiging van chirurgen.	Publicatierichtlijn, onderdeel maken van nascholing doelgroep: chirurgen	NVvH	

de voorgeschreven antibioticaduur verder onderzoek naar de oorzaak.							
Histopathologisch onderzoek							
Stuur elke verwijderde appendix in voor histopathologisch onderzoek.	<1 jaar	Verlaging of geen effect.			Standaard zorg, maar module mogelijk tijdig herzien na afronden lopende ZonMw trial over dit onderwerp (FANCY trial).	NVvH	
Centralisatie van zorg							
Overleg met een kinderchirurgisch centrum bij (jonge) kinderen met een appendicitis wanneer: 1. Er onvoldoende ervaring is met beeldvormen de diagnostiek bij (jonge) kinderen. 2. Er onvoldoende ervaring is met het plaatsen van centraal veneuze catheters voor parenterale voeding. 3. Er een kind met comorbiditeit en/syndromale afwijking is, waarbij specialistische kinderanesthesiologische zorg nodig is. 4. Er weinig	1-3 jaar	Effect op de kosten zal waarschijnlijk minimaal zijn aangezien het zal gaan om een klein aantal kinderen. In de meeste centra tegenwoordig toename van ervaring mede door samenwerkingsverbanden	Bekendmaking richtlijn aan alle betrokken disciplines bij een kind met appendicitis	Capaciteitsprobleem kinderchirurgische centra gezien toename vraag van academische zorg	Aanbevelingen verspreiden in de wetenschappelijke verenigingen van de betrokken disciplines	NVvH/NVK	

<p>expertise is in het uitvoeren van alle mogelijke behandelopties bij (jonge) kinderen, zoals een laparoscopische appendectomie en een percutane drainage procedure.</p> <p>5. Een kind moet worden opgenomen op een kinderintensive care.</p> <p>6. Een kind ernstige post-appendectomie complicaties heeft.</p>							
<p>Verwijs zwangere vrouwen met een zwangerschapsduur tussen de 24 en 32 weken en een operatie-indicatie vanwege verdenking op acute appendicitis naar een perinatologisch centrum voor counseling over peri-operatief perinataal beleid en het uitvoeren van de appendectomie.</p>	<1 jaar	<p>Zeer gering gezien kleine patiënten aantal en al bestaande verwijsstructuur voor acute obstetrische pathologie</p>	<p>Bekend maken aanbeveling aan gynaecologen en chirurgen tweede lijn.</p>	<p>Mogelijk teruglopen de expertise in appendectomie in derde lijn centra</p>	<p>Aanbevelingen communiceren aan beroepsgroep</p>	<p>NVOG en NVvH</p>	
Gynaecologisch consult							
<p>Voer conform de richtlijn acute buikpijn een gynaecologisch</p>	<1 jaar	<p>Zeer gering want passend bij huidige praktijk.</p>	<p>Bekend maken aanbeveling aan gynaecol</p>	<p>Onbekendheid presentatie torsio ovarii bij</p>	<p>Aanbevelingen communiceren aan beroepsgroep. Door de</p>	<p>NVvH, NVSHA</p>	

<p>h consult uit bij iedere vrouw in de reproductieve leeftijd met acute buikpijn wanneer acute appendicitis is uitgesloten. Voer het gynaecologische consult zo spoedig mogelijk uit indien de klinische presentatie eveneens op een torsio ovarii zou kunnen duiden.</p>			<p>ogen, chirurgie en SEH artsen</p>	<p>SEH/chirurgen</p>	<p>overweging expliciet te zetten in de aanbeveling wordt de drempel verlaagt</p>		
--	--	--	--------------------------------------	----------------------	---	--	--

Bijlage 3 Indicatoren

Inleiding

5 In de gezondheidszorg zijn kwaliteit en transparantie belangrijke onderwerpen. Dit is terug te zien in de ontwikkeling van richtlijnen voor medisch handelen en indicatoren om dit handelen te kunnen meten. Deze indicatoren zijn in opdracht van de NVvH opgesteld bij de richtlijn Acute appendicitis. Het is aan de NVvH om, conform de hieromtrent geldende afspraken, te bepalen of de indicatoren een plaats moeten krijgen in de te registreren indicatoren.

10

Doel van de indicatorset

Het doel van de indicatorset is om kwaliteit van zorg en implementatie van de richtlijn acute appendicitis te kunnen meten in de tweede lijn.

15

Algemene informatie betreffende indicatoren

Metten van kwaliteit

Het primaire doel van kwaliteitsmeting voor medisch specialisten is het verbeteren van kwaliteit van zorg door het inzichtelijk maken (meten) van uitkomsten, processen, randvoorwaarden en structuren. Door inzichtelijk te maken hoe de zorg geleverd wordt kunnen aanknopingspunten voor kwaliteitsverbetering worden geïdentificeerd. Door het aanpakken van deze punten wordt de kwaliteit van zorg beter. Goede kwaliteit van zorg wordt gedefinieerd als zorg die veilig, effectief, patiëntgericht, tijdig en efficiënt is en die toegankelijk is voor iedere zorgvrager uit de bevolking.

20

25

Het kwaliteitsbeleid van medisch specialisten heeft als uitgangspunt continue verbetering en borging van kwaliteit van zorg. Belangrijke doelstelling is dan ook het realiseren van verbeteringen door middel van het realiseren van een kwaliteitscyclus. Een geïntegreerd kwaliteitsbeleid kenmerkt zich door onderlinge samenhang van de verschillende basisinstrumenten in een kwaliteitscyclus. Richtlijnen vormen als professionele standaard de basis voor goede zorg. Op basis van de richtlijnen worden indicatorsets ontwikkeld. Indicatoren (en kwaliteitsregistraties) helpen de specialist om inzicht te krijgen in de kwaliteit van het eigen handelen (kwaliteitsmeting). Het gebruik van richtlijnen en indicatoren wordt gestimuleerd wanneer ze worden ingepast in de methodiek van de kwaliteitsvisite. Anderzijds kan de kwaliteitsvisite informatie opleveren over gebieden waarin behoefte is aan nieuwe richtlijnen of aan ondersteuning bij implementatie van richtlijnen. Tenslotte wordt de kwaliteitscyclus ook bevorderd wanneer er aandacht besteed wordt aan richtlijnen en kwaliteitsmeting in bij- en nascholing.

30

35

Onderbouwing

40

Idealiter worden indicatoren afgeleid van een bestaande richtlijn of zijn anderszins evidence based. Dit is echter lang niet altijd mogelijk. In dat geval zal genoeg moeten worden genomen met de consensus van een aantal deskundigen (expert opinion).

Soorten indicatoren

45

Indicatoren zijn meetbare elementen van de zorgverlening die een aanwijzing geven over de mate van kwaliteit van de geleverde zorg (Lawrence, 1997). Een indicator is dus het middel waarmee de kwaliteitsmeting wordt uitgevoerd. Het definiëren van een indicator is het operationaliseren van wat men wil meten. Om een indicator te gebruiken is informatie nodig en wordt op basis van deze informatie een berekening gedaan.

50

Over het algemeen wordt er een indeling gemaakt in drie typen indicatoren, namelijk structuur-, proces- en uitkomstindicatoren (Donabedian, 1980).

Structuurindicatoren geven informatie over de (organisatorische) randvoorwaarden waarbinnen zorg wordt geleverd.

5

Procesindicatoren geven informatie over de handelingen die binnen een zorgproces worden uitgevoerd om kwaliteit te leveren. Het kenmerk van procesindicatoren is dat ze direct beïnvloedbaar zijn: ze meten hoe (vaak) iets is gedaan.

10

Uitkomstindicatoren geven informatie over de uitkomsten van zorgprocessen gemeten op patiëntniveau. Uitkomstindicatoren zijn van vele factoren afhankelijk en daardoor vaak moeilijk te herleiden tot kwaliteit van directe patiëntenzorg.

Methodiek

15

Werkwijze

In werkgroepvergaderingen heeft de werkgroep van de richtlijn acute appendicitis een selectie gemaakt van de aanbevelingen van de richtlijn acute appendicitis die in aanmerking kwamen voor kwaliteitsverbetering of de andere bovengenoemde doelen, daarna is de werkgroep gekomen tot concretisering en afbakening van de indicatoren. De indicatoren zijn samen met de richtlijn Acute appendicitis ter commentaar voorgelegd aan de deelnemende wetenschappelijke verenigingen, en na aanpassingen op basis van feedback, ter autorisatie aangeboden samen met de richtlijn.

20

Resultaat

25

Het betreft een indicatorenset gemaakt door en voor medisch specialisten betrokken bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met acute appendicitis. Er is een selectie gemaakt van de onderwerpen die, naar de mening van de werkgroep, het meest relevant zijn en daardoor de meeste prioriteit hebben. Er is hierbij aansluiting gezocht bij de aanbevelingen van de richtlijn Acute appendicitis. Daarnaast moesten de indicatoren, direct of indirect, beïnvloedbaar zijn door de beroepsgroep. Bovendien werd gezocht naar indicatoren die verschillen tussen instellingen kan detecteren. Er is gekozen voor een mix van indicatoren op verschillende kwaliteitsdomeinen, die valide zijn als maat voor de kwaliteit van zorg. Tevens dient er een juiste balans te zijn tussen belang en administratielast. De gekozen indicatoren zijn betrouwbaar en valide.

30

35

Overzicht indicatoren

Er is één indicator ontwikkeld, namelijk een procesindicator:

- Percentage patiënten met verdenking op acute appendicitis die een echografie hebben gehad, voordat er werd overgegaan tot een appendectomie.

40

Factsheet indicatoren

Indicator 1. Percentage patiënten met verdenking op acute appendicitis die een echografie hebben gehad, voordat er werd overgegaan tot een appendectomie	
Operationalisatie	Wat is het percentage patiënten met verdenking op acute appendicitis die een echografie hebben gehad, voordat er werd overgegaan tot een appendectomie?
Teller	Aantal patiënten met verdenking op acute appendicitis die een echografie hebben gehad voorafgaand aan een appendectomie binnen een ziekenhuis.
Noemer	Alle patiënten die een appendectomie of operatie voor verdenking op appendicitis hebben ondergaan binnen een ziekenhuis.
Type indicator	Procesindicator
In- en exclusiecriteria	Inclusiecriteria: Patiënten met verdenking op acute appendicitis in de tweede lijn die hiervoor een operatie ondergaan.

	Exclusiecriteria: Zorginstellingen waar geen appendectomieën worden uitgevoerd.
Kwaliteitsdomeinen	<ul style="list-style-type: none"> • Veiligheid: door een echografie te maken voorafgaand aan een appendectomie, wordt het aantal negatieve appendectomieën verlaagd. • Effectiviteit: het leveren van nauwkeurige en juiste zorg gebaseerd op wetenschappelijke kennis. • Patiëntgerichtheid: patiënten hebben een kleinere kans om onnodig een operatieve ingreep te ondergaan. • Kosten: lagere kosten doordat een echografie goedkoper is dan een CT-scan en minder onnodige operaties.
Meetfrequentie	Continue verzameling
Verslagjaar	2020
Rapportagefrequentie	Eenmaal per jaar

Toelichting

Achtergrond en variatie in zorg

5 Het doel van deze indicator is om zorg te dragen dat elke patiënt met verdenking op acute
 appendicitis (vastgesteld in de tweede lijn) de minimaal benodigde diagnostiek ontvangt,
 voordat er wordt overgegaan tot een operatieve behandeling. Momenteel krijgt nog niet
 elke patiënt met acute appendicitis een echografie voorafgaand aan een appendectomie.
 Het structureel uitvoeren van een echografie draagt bij tot het reduceren van negatieve
 10 appendectomieën. Het gebruik van echografie bij verdenking van acute appendicitis is de
 standaard zorg en breed geaccepteerd. Doordat bij een aantal patiënten volstaan kan
 worden met echografie alleen wordt hiermee een kostenreductie bereikt vergeleken met
 een diagnostisch traject waarbij echografie overgeslagen wordt.

Registreerbaarheid

15 Het streven is om de gegevens automatisch op te kunnen halen vanuit de EPD. De
 werkgroep is van mening dat de registratielast opweegt tegen het belang van de indicator.

Mogelijke verstorende factoren

20 De werkgroep is van mening dat door het gebruik van deze indicator er geen risico is op
 mogelijke verstorende factoren.

Mogelijke ongewenste effecten

25 De werkgroep is van mening dat door het gebruik van deze indicator er geen risico is op
 ongewenste effecten.

Literatuur

- Donabedian A. Explorations in quality assessment and monitoring (vol. I): the definition of
 quality and approaches to its assessment. Michigan, Ann Arbor: Health
 Administration Press, 1980.
- 30 Lawrence M, Olesen F, et al. Indicators of quality in health care. European Journal of General
 Practice 1997;3:103-8.