

4. MucMAG Termin 2020

Journal Club

Medizinische Klinik und Poliklinik II, LMU Klinikum
05.12.2020 | Dr. med. Florian Reiter



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

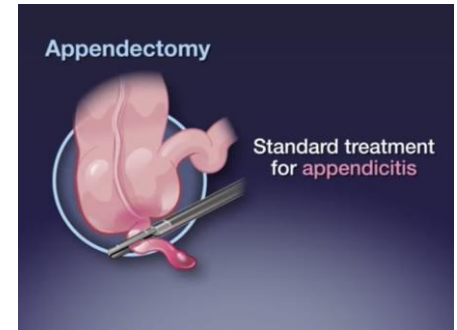
ORIGINAL ARTICLE

A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis

The CODA Collaborative*

Einleitung und Hintergründe I

- Die Appendektomie stellt aktuell den Therapiestandard für die Behandlung der Appendizitis dar.
- Vor mehr als 60 Jahren wurde die antibiotische Therapie der Appendizitis bereits als erfolgreiche alternative Therapieform beschrieben¹.
- Weitere Studien bestätigten die Effizienz dieser Therapieform, ließen jedoch durch nicht praktikables Design, niedrigen Patientenzahlen, oder den Ausschluss von prognostisch relevanten Subgruppen (z.B. Vorliegen von Appendicolithen)² diese Therapieform nicht zur Alternative zur Appendektomie werden.
- So wurden im Jahr 2014 in den USA 95% aller Patienten mit Appendizitis einer Appendektomie zugeführt².
- Durch die aktuelle COVID-19 Pandemie und die damit verbundene Knappheit an Krankenhausressourcen erlangt die konservative Therapie der Appendizitis zunehmend Beachtung.
- Das führte dazu, dass die Ergebnisse des „Comparison of Outcomes of Antibiotic Drugs and Appendectomy (CODA)“ trials zu einem früheren Zeitpunkt (90 Tage anstatt 1 Jahr nach Indextherapie) nun veröffentlicht wurden.



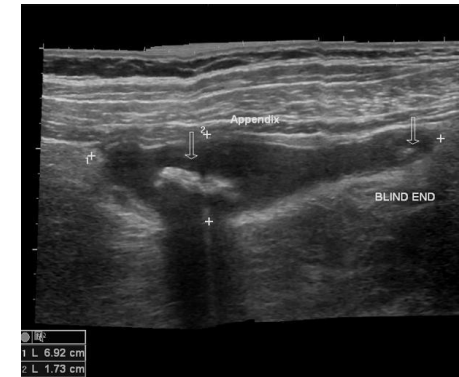
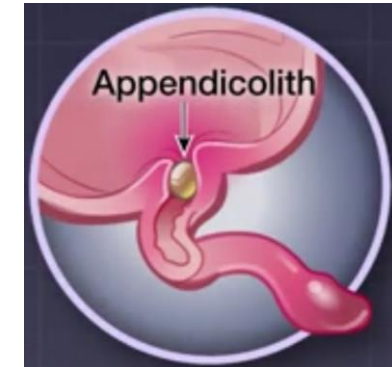
¹Coldrey E. Treatment of acute appendicitis. Br Med J 1956; 2: 1458-61.

²Flum et al. A Randomized Trial Comparing Antibiotics with Appendectomy for Appendicitis. NEJM 2020. 3

Einleitung und Hintergründe II

Appendicolith

- Appendicolithen sind intraluminale Formationen in der Appendix, die zum Teil aus phosphorylierten Calcium bestehen welches aus der Appendixmucosa sezerniert wird.
- Appendicolithen werden in 20% der Appendixresektaten gefunden (mit und ohne Appendizitis).
- Das Vorhandensein eines Appendicolithen führte zu einem hohen Therapieversagen der antibiotischen Therapie in kleineren Fallserien (bis zu 60%)¹.
- Wiederkehrende Appendizitiden treten häufiger in Patienten mit Appendicolithen auf².



¹Mahida JB, Lodwick DL, Nacion KM, et al. High failure rate of nonoperative management of acute appendicitis with an appendicolith in children. *J Pediatr Surg* 2016; 51: 908-11.

²TsaiHM, et al. Clinical analysis of the predictive factors for recurrent appendicitis after initial nonoperative treatment of perforated appendicitis. *Am J Surg* 192:311-316.

Methoden I

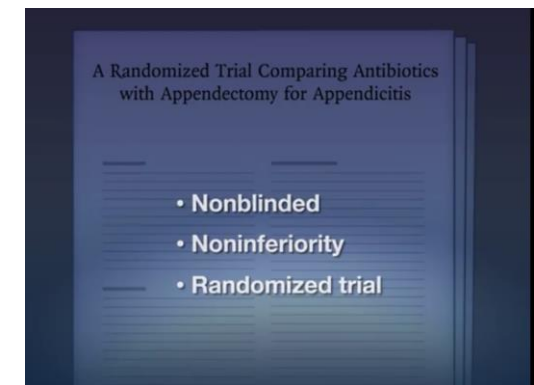
- Multizentrische nicht-verblindete randomisierte „*noninferiority*“ Studie an 25 Zentren in den USA.
- Rekrutierung von Mai 2016 bis Februar 2020.

Einschlusskriterien

- ≥ 18 Jahre mit bildgebendem Nachweis einer Appendizitis.
- Patienten mit Nachweis eines Appendicolithen wurden in eine vorab festgelegte Subgruppe eingeschlossen.

Ausschlusskriterien

- Septischer Schock **oder** Diffuse Peritonitis **oder** wiederkehrende Appendizitis.
- Schwere Appendixphlegmone (mit wahrscheinlicher Notwendigkeit einer IC Resektion).
- „Walled-off“ Abszesse **oder** „more than minimal free fluid“ **oder** Verdacht auf Neoplasie.



Besonderheit: „*In the absence of these conditions, evidence of perforation on imaging was not an exclusion criterion*“.

Methoden II

- Patienten die nicht einer Randomisierung zustimmten konnten an einer Beobachtungsstudie im Rahmen der Studie teilnehmen.

Antibiotika-Gruppe

- Die Gruppe erhielt über 24h eine intravenöse antibiotische Therapie gefolgt von eine 10 Tägigen oralen Antibiose.
- Wahl der Antibiose nach Empfehlung der „*Infectious Diseases Society of America*“.
- Die Patienten wurden für die ersten 24h **entweder** stationär aufgenommen **oder** in der Nothilfe für 24h behandelt **oder** nach Behandlung mit einem Antibiotikum mit 24h Bioverfügbarkeit entlassen.
- Voraussetzung für Entlassung: Vertragen einer oralen Flüssigkeitsaufnahmen, Schmerzkontrolle und ein sich bessernder klinischer Zustand.

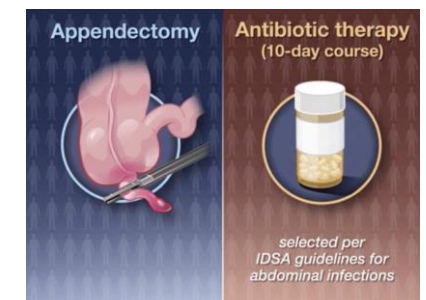
Figure S1. Most common antibiotics in the CODA trial

For initial intravenous use (at least 24 hours)
ertapenem
cefoxitin
or
metronidazole *plus one of the following*
ceftriaxone
cefazolin
levofloxacin

For oral use (remainder of 10 total days)
metronidazole *plus one of the following*
ciprofloxacin
cefdinir

Appendektomie-Gruppe

- Methode für Appendektomie (laparoskopisch oder offen) waren nicht vorgegeben.



Methoden III– „Outcomes and Measures“

Primärer Endpunkt

- 30 Tage Gesundheitszustand gemessen anhand des „European Quality of Life–5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire“.
- Teilnehmer wurden 24h, 1, Woche, 2 Wochen und 4 Wochen nach Entlassung, sowie im Anschluss vierteljährlich im ersten Jahr und danach jährlich telefonisch per Post oder per Email kontaktiert und befragt.

Sekundäre Endpunkte

- Patienten berichtete Symptomfreiheit.
- Auftreten von SAEs.
- Auftreten von Wundheilungsprobleme.
- Auftreten von Abszessen.
- Reaktionen auf die antibiotische Therapie.
- Auftreten von C. diff. Infektionen.
- Notwendigkeit von erneuten Eingriffen (z.B: Kolektomien, perkutane Drainagen, Anlegen von Stomas).
- Tage der „Nichtabreitsfähigkeit“

European Quality of Life–
5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire

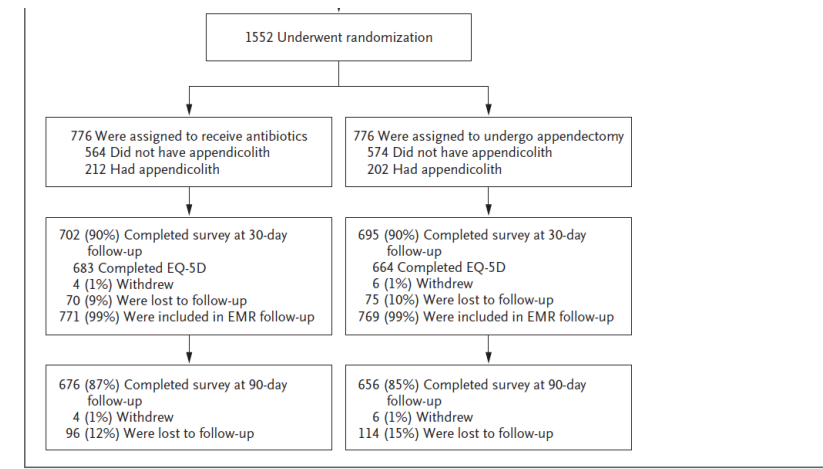
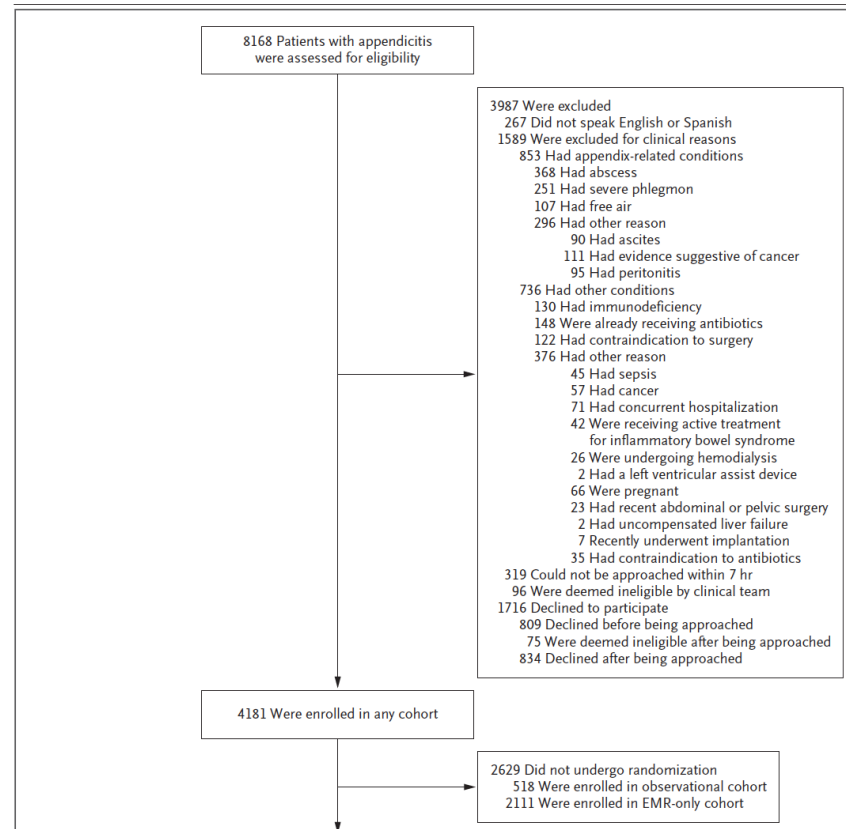
	No problems	Slight problems	Moderate problems	Severe problems	Extreme problems
Mobility.....	☐	☐	☐	☐	☐
Self-care.....	☐	☐	☐	☐	☐
Usual activities.....	☐	☐	☐	☐	☐
Pain/discomfort.....	☐	☐	☐	☐	☐
Anxiety/depression....	☐	☐	☐	☐	☐

European Quality of Life–
5 Dimensions (EQ-5D) questionnaire

	No problems	Slight problems	Moderate problems	Severe problems	Extreme problems
Mobility.....	☐	☐	☐	☐	☐
Self-care.....	☐	☐	☐	☐	☐
Usual activities.....	☐	☐	☐	☐	☐
Pain/discomfort.....	☐	☐	☐	☐	☐
Anxiety/depression....	☐	☐	☐	☐	☐

Scores range 0 to 1
(Higher scores indicating better health status)

Flussdiagramm



Patientencharakteristika

Table 1. Sociodemographic and Clinical Characteristics of the Patients at Baseline.*

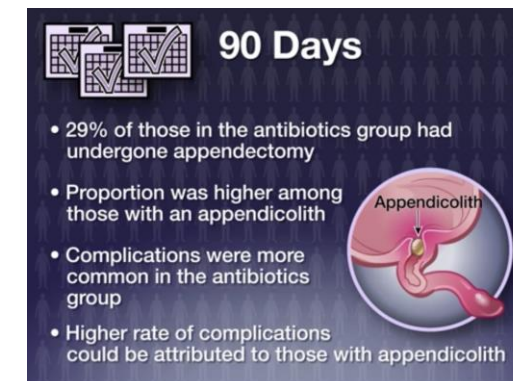
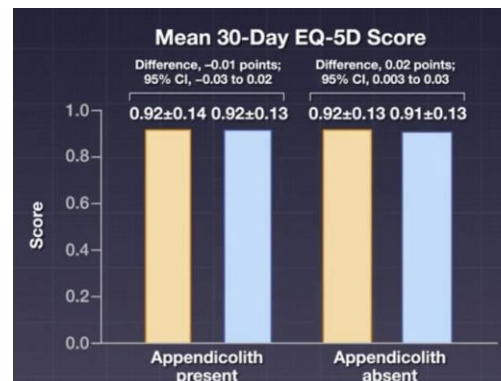
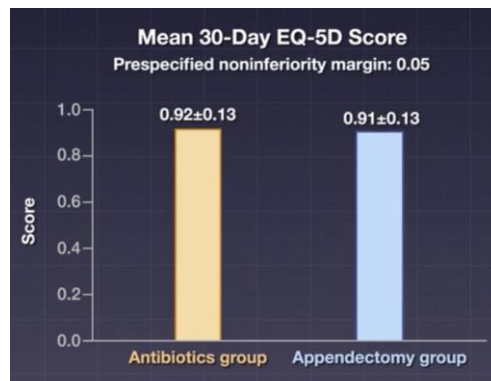
Characteristic	Antibiotics (N=776)	Appendectomy (N=776)
Age — yr	38.3±13.4	37.8±13.7
Sex — no. (%)		
Female	286 (37)	290 (37)
Male	490 (63)	486 (63)
Gender different from sex assigned at birth — no. (%)	8 (1)	6 (1)
Race or ethnic group — no. (%)†		
White	461 (60)	449 (59)
Black	75 (10)	63 (8)
American Indian or Alaska Native	13 (2)	9 (1)
Asian	39 (5)	53 (7)
Native Hawaiian or Pacific Islander	4 (1)	3 (<1)
Multiple or other	176 (23)	185 (24)
Hispanic ethnic group‡	362 (47)	366 (47)
Primary language — no. (%)		
English	469 (60)	464 (60)
Spanish	267 (34)	267 (34)
Other	40 (5)	45 (6)
Insurance — no. (%)		
Commercial	323 (43)	317 (42)
Medicare or Tricare	89 (12)	89 (12)
Medicaid or other state program	134 (18)	131 (17)
Other or no coverage	213 (28)	217 (29)
Modified Charlson comorbidity index score‡	0.24±0.53	0.24±0.53
Body-mass index§	29.0±6.6	28.6±6.1
Duration of symptoms — days	1.8±3.6	1.6±1.6
Alvarado score¶	6.6±1.6	6.7±1.7
History of fever — no. (%)	194 (25)	185 (24)
Initial white-cell count — per μ l	12,900±4000	13,400±4100
Imaging test — no. (%)		
Computed tomography alone	626 (81)	609 (78)
Ultrasonography alone	24 (3)	30 (4)
>1 Imaging test	125 (16)	137 (18)

Resultate I

Deskriptive Resultate

- In 96% wurde die Diagnose einer Appendizitis mittels CT **oder** in Kombination mit Ultraschall **oder** in Kombination mit MRT gestellt.
- Appendicolithen wurden in 27% der Patienten beschrieben.
- In 96% erfolgte die Appendektomie laparoskopisch.
- Die mittlere Zeit von Randomisierung bis zur Entlassung betrug 1,33 Tage in der Antibiotikagruppe und 1,3 Tage in der Appendektomiegruppe.
- 11% (n=73) der Patienten in der Antibiotikagruppe erhielten eine erneute Antibiose innerhalb der ersten 90 Tagen nach Randomisierung.

Outcome primärer und sekundärer Endpunkte

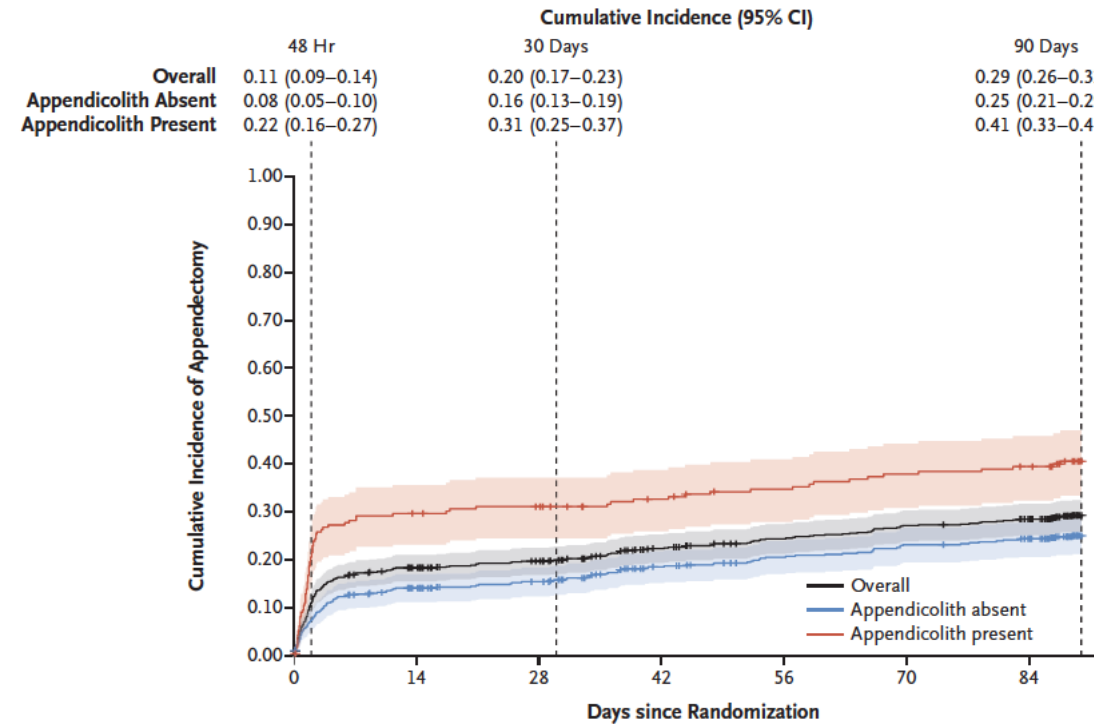


Resultate II

Table 2. Intention-to-Treat Comparison of Patient-Reported Outcomes, Clinical Outcomes, Time Spent in Health Care Settings, and Missed Work.*

Outcome	Overall			Appendicolith Present			Appendicolith Absent		
	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)
EQ-5D at 30 days ^{†‡}	0.92±0.13	0.91±0.13	0.01 (-0.001 to 0.03) [§]	0.92±0.14	0.92±0.13	-0.01 (-0.03 to 0.02) [§]	0.92±0.13	0.91±0.13	0.02 (0.003 to 0.03) [§]
Resolution of symptoms — no./total no. (%) [¶]									
By 7 days	350/714 (49)	344/688 (50)	0.99 (0.89 to 1.10) ^{**}	71/189 (38)	85/183 (46)	0.81 (0.64 to 1.03) ^{**}	279/525 (53)	259/505 (51)	1.04 (0.92 to 1.16) ^{**}
By 14 days	446/685 (65)	435/678 (64)	1.02 (0.94 to 1.10) ^{**}	103/182 (57)	102/176 (58)	0.98 (0.82 to 1.18) ^{**}	343/503 (68)	333/502 (66)	1.03 (0.94 to 1.12) ^{**}
By 30 days	462/676 (68)	466/663 (70)	0.97 (0.91 to 1.04) ^{**}	125/180 (69)	111/163 (68)	1.02 (0.88 to 1.18) ^{**}	337/496 (68)	355/500 (71)	0.96 (0.88 to 1.04) ^{**}
Days from randomization to discharge for index treatment — no. of days/ no. of participants (mean) [‡]	1030/776 (1.33)	1010/776 (1.30)	1.00 (0.89 to 1.13) ^{††}	403/212 (1.90)	330/202 (1.63)	1.15 (0.89 to 1.47) ^{††}	626/564 (1.11)	679/574 (1.18)	0.92 (0.82 to 1.05) ^{††}
Any hospitalization after index treatment within 90 days — no./total no. (%)	154/635 (24)	32/613 (5)	4.62 (3.21 to 6.65) ^{**}	57/176 (32)	8/157 (5)	6.36 (3.13 to 12.90) ^{**}	97/459 (21)	24/456 (5)	4.02 (2.62 to 6.16) ^{**}
Days in hospital after index treatment within 90 days — no. of days/ no. of participants (mean) [‡]	421/622 (0.68)	93/609 (0.15)	4.38 (2.49 to 7.73) ^{††}	191/166 (1.15)	37/156 (0.24)	4.55 (1.46 to 14.18) ^{††}	230/456 (0.50)	56/453 (0.12)	4.07 (2.24 to 7.41) ^{††}
Any visit to emergency department or urgent care clinic after index treatment within 90 days — no./ total no. (%)	55/618 (9)	26/604 (4)	2.07 (1.32 to 3.25) ^{**}	14/165 (8)	2/153 (1)	6.49 (1.50 to 28.09) ^{**}	41/453 (9)	24/451 (5)	1.70 (1.05 to 2.77) ^{**}
Visits to emergency department or urgent care clinic after index treatment within 90 days — no. of visits/ no. of participants (mean) [‡]	66/615 (0.11)	24/599 (0.04)	2.64 (1.57 to 4.43) ^{††}	17/163 (0.10)	2/153 (0.01)	8.19 (2.03 to 33.00) ^{††}	49/452 (0.11)	22/446 (0.05)	2.15 (1.23 to 3.76) ^{††}
Days of missed work for participant within 90 days — no. of days/ no. of participants (mean) [‡]	2516/478 (5.26)	4131/473 (8.73)	0.63 (0.51 to 0.77) ^{††}	743/121 (6.14)	1134/125 (9.07)	0.72 (0.48 to 1.09) ^{††}	1773/357 (4.97)	2997/348 (8.61)	0.60 (0.48 to 0.76) ^{††}
Days of missed work for caregiver within 90 days — no. of days/no. of care- givers (mean) [‡]	679/509 (1.33)	1009/495 (2.04)	0.66 (0.48 to 0.91) ^{††}	242/137 (1.77)	213/126 (1.69)	1.04 (0.56 to 1.92) ^{††}	437/372 (1.17)	796/369 (2.16)	0.56 (0.38 to 0.82) ^{††}

Resultate III



No. at Risk

Overall	776	616	589	542	518	499	485
Appendicolith absent	564	470	448	411	394	381	371
Appendicolith present	212	146	141	131	124	118	114

Cumulative No. of Events

Overall	0	141	151	170	184	203	212
Appendicolith absent	0	79	86	102	112	125	131
Appendicolith present	0	62	65	68	72	78	81

Resultate IV

Table 3. Adverse Events and Complications at 90 Days.*

Event	Overall			Appendicolith Present			Appendicolith Absent		
	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)†	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)†	Antibiotics	Surgery	Effect (95% CI)†
Serious adverse events									
Participants with ≥1 event — no./ total no. (%)	19/676 (3)	19/656 (3)	0.97 (0.52 to 1.80)	11/183 (6)	6/169 (4)	1.69 (0.64 to 4.48)	8/493 (2)	13/487 (3)	0.61 (0.25 to 1.45)
Total events — no. of events/no. of participants (events per 100 participants)	27/676 (4.0)	20/656 (3.0)	1.29 (0.67 to 2.50)	17/183 (9.3)	6/169 (3.6)	2.62 (0.95 to 7.24)	10/493 (2.0)	14/487 (2.9)	0.71 (0.28 to 1.76)
Unplanned hospitalization not for appendectomy	19/676 (2.8)	19/656 (2.9)	0.96 (0.48 to 1.91)	10/183 (5.5)	6/169 (3.6)	1.54 (0.55 to 4.30)	9/493 (1.8)	13/487 (2.7)	0.68 (0.26 to 1.80)
NSQIP-defined complications‡									
Participants with ≥1 event — no./ total no. (%)	37/676 (5)	21/656 (3)	1.72 (1.02 to 2.90)	26/183 (14)	5/169 (3)	4.80 (1.89 to 12.22)	11/493 (2)	16/487 (3)	0.68 (0.32 to 1.45)
Total events — no. of events/no. of participants (events per 100 participants)	55/676 (8.1)	23/656 (3.5)	2.28 (1.30 to 3.98)	37/183 (20.2)	6/169 (3.6)	5.69 (2.11 to 15.38)	18/493 (3.7)	17/487 (3.5)	1.05 (0.45 to 2.43)
Site-related infectious complication§	33/771 (4.3)	21/769 (2.7)	1.54 (0.87 to 2.72)	22/210 (10.5)	7/200 (3.5)	2.99 (1.30 to 6.92)	11/561 (2.0)	14/569 (2.5)	0.80 (0.33 to 1.92)
Drainage procedure	17/676 (2.5)	3/656 (0.5)	5.36 (1.55 to 18.50)	12/183 (6.6)	1/169 (0.6)	11.08 (1.42 to 86.55)	5/493 (1.0)	2/487 (0.4)	2.47 (0.48 to 12.67)
Reaction to antibiotics that led to a health care encounter — no. of events/no. of participants (events per 100 participants)	22/676 (3.3)	1/656 (0.2)	21.36 (2.86 to 159.67)	6/183 (3.3)	0/169	NA	16/493 (3.2)	1/487 (0.2)	15.81 (2.07 to 120.50)
<i>Clostridioides difficile</i> colitis — no. of events/no. of participants (events per 100 participants)	4/676 (0.6)	4/656 (0.6)	0.99 (0.21 to 4.63)	0/183	0/169	NA	4/493 (0.8)	4/487 (0.8)	0.99 (0.21 to 4.63)

* All overall analyses were adjusted for appendicolith status, and all subgroup analyses were unadjusted. NA denotes not applicable.

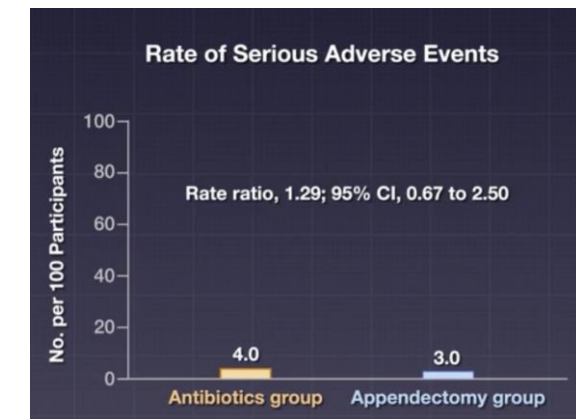
† The effect is a relative risk for participants with ≥1 event and is a rate ratio for all other outcomes.

‡ Individual frequencies for National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP)—defined complications are provided in Table S4.

§ Site-related infectious complications were defined as incisional infections or organ-space infections (abscesses) that had occurred at 30 days.

Zusammenfassung

- Die antibiotische Therapie ist in Hinsicht auf den gewählten primären Endpunkt im Vergleich zur Appendektomie nicht unterlegen.
- Ca. 1/3 der Patienten mussten sich nach antibiotischer Therapie dennoch einer Appendektomie innerhalb der ersten 90 Tage unterziehen.
- Die Appendektomierate war in der Subgruppe mit Appendicolithen sogar höher (41% innerhalb 90 Tagen).
- Die Rate an nicht arbeitsfähigen Tagen war in der Antibiotikagruppe niedriger (5,26 vs. 8,73).
- Appendixneoplasien wurden in 7 Patienten der Appendektomiegruppe und in 2 Patienten in der Antibiotikagruppe gefunden (8x Karzinom, 1x Mukozele).
- Es wurden keine Todesfälle verzeichnet.
- C. diff. Infektionen unterschieden sich nicht.
- „NSQIP-defined complications“ waren häufiger in der Antibiotikagruppe und sind Appendicolithen zuzuschreiben:
Ohne Appendicolith: 3,7 vs. 3.5 pro 100 Studienteilnehmern
Mit Appendicolith: 20.2 vs. 3.6 pro 100 Studienteilnehmer



Pros und Cons der Studie

Pros

- Große multizentrische Studie die eine relevante Subgruppe mit Appendicolithen berücksichtigt.
- Komplikationen waren insgesamt selten und die Ergebnisse lassen die antibiotische Therapie als praktikable Alternative zur Appendektomie festhalten („COVID-19 Pandemie“).

Cons

- Bis dato liegen nur die Daten 90 Tage nach Randomisierung vor => späte Komplikationen somit nicht abgebildet.
- 96% der Patienten erhielten eine Bildgebung (meist CT) vor Appendektomie => praktikabel?
- Antibiotische Behandlung für 24h in der Nothilfe oder auf Station => praktikabel? abrechenbar?
- Nur 30% wurden randomisiert => selection bias?

Neoplasien traten in 9 Patienten auf (trotz Ausschluss aus der Studie im Fall eines Korrelats in der Bildgebung) => kann das prognostisch von Relevanz sein?

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit!