

Aus der Chirurgischen Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktor: Prof. Dr. med. Christoph Reißfelder)

Wirksamkeit und Sicherheit der antibiotischen Therapie als Alternative
zur Appendektomie der akuten unkomplizierten Appendizitis

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Daniela Carolin Prechal

aus
Herrenberg
2019

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Ronellenfitsch

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1 EINLEITUNG	1
1.1 Historie der Appendizitis	1
1.2 Epidemiologie	3
1.3 Anatomie.....	5
1.4 Funktion, Ätiologie und Pathogenese	6
1.5 Formen der Appendizitis und ihre histopathologischen Befunde	8
1.6 Diagnosestellung und Untersuchungsverfahren	11
1.6.1 Klinische Untersuchung	11
1.6.2 Laborparameter.....	12
1.6.3 Bildgebung	13
1.6.4 Differentialdiagnosen	17
1.7 Behandlungsverfahren.....	17
1.7.1 Offene/ laparoskopische Appendektomie.....	17
1.7.2 Datenlage zur konservativen Therapie.....	19
1.8 Zielsetzung der Studie	23
2 PATIENTEN UND METHODEN	24
2.1 Ethische Gesichtspunkte und Datenschutz.....	24
2.2 Definition der Behandlungsgruppen.....	24
2.3 Endpunkte.....	24
2.3.1 Primärer Endpunkt	24
2.3.2 Sekundäre Endpunkte.....	25
2.4 Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme bei konservativer Therapie.....	25
2.4.1 Einschlusskriterien	25
2.4.2 Ausschlusskriterien	25
2.5 Studiendesign	26
2.6 Ablauf der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis.....	26
2.7 Follow-Up.....	27
2.8 Datenerhebung und Dokumentation	27
2.8.1 Konservativ behandelte Patienten.....	27
2.8.2 Erfassung des Schmerzniveaus.....	29

2.8.3 Erfassung von Komplikationen und Nebenwirkungen	30
2.8.4 Primär operativ behandelte Patienten	31
2.8.5 Erfassung des ASA-Scores	32
2.9 Statistische Analyse	34
3 ERGEBNISSE	36
3.1 Übersicht über die Zuteilung und Anzahl der inkludierten Patienten	36
3.2 Deskriptive Auswertung und Gegenüberstellung der Patienten- charakteristika	38
3.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung	38
3.2.2 Laborchemische und bildgebende Diagnostik	40
3.3 Follow-Up	46
3.4 Primärer Endpunkt	48
3.5 Charakteristika der sekundär appendektomierten und erfolgreich antibiotisch therapierten Patienten und Vergleich mit der primären OP-Gruppe	50
3.5.1 Alters- und Geschlechterverteilung	50
3.5.2 Laborparameter und sonographische Untersuchung	51
3.5.3 Zeitpunkt der sekundären Appendektomie	53
3.5.4 Operationsmethode, Operationsdauer und ASA-Score	54
3.5.5 Histopathologisches Stadium der Appendizitis	56
3.6 Vergleiche der sekundären Endpunkte	58
3.6.1 Häufigkeit und Art von Komplikationen	58
3.6.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes	63
3.6.3 Schmerzstärke	67
3.6.4 Dauer der Arbeitsunfähigkeit	72
4 DISKUSSION	75
5 ZUSAMMENFASSUNG	95
6 LITERATURVERZEICHNIS	97
7 EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN	108
8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	109
9 TABELLENVERZEICHNIS	110
10 ANHANG	111
11 LEBENSLAUF	118
12 DANKSAGUNG	119

1 EINLEITUNG

1.1 Historie der Appendizitis

Die Erstbeschreibung der Appendix vermiformis liegt weit zurück. Während Leonardo da Vinci die Appendix 1492 erstmalig in anatomischen Zeichnungen darstellte, beschrieb der Anatom Berengario DaCarpi 1521 die Appendix erstmals detailliert.¹⁻³

Die erste Beschreibung des Bildes einer Appendizitis wird Jean Fernel 1544 zugeschrieben, jedoch ohne, dass er hierfür diesen Begriff konkret verwendete. Dasselbe gilt für den deutschen Chirurgen von Hilden, der 1652 den Fall einer Appendizitis in einem seiner Bücher beschrieb.^{1, 2, 4}

Schließlich war es Lorenz Heister, der 1711 erstmals in einem Obduktionsbericht eindeutig das Bild einer akuten, perforierten Appendizitis dokumentierte, nachdem er bei einer Autopsie eine entzündlich veränderte, schwarze, mit Eiter gefüllte Appendix und einen Abszess vorfand.^{2, 5}

1827 war es dann Francois Melier, der die Idee der Appendektomie und somit der kausalen Therapie der Appendizitis erstmals aussprach.^{2, 3} Damit stieß er allerdings zunächst auf Ablehnung, denn zum einen waren Operationen zu diesem Zeitpunkt noch kaum möglich und zum anderen stand die Fachwelt der Meinung, eine entzündliche Veränderung der Appendix wäre die Ursache einer Entzündung im rechten Unterbauch bzw. einer Peritonitis, äußerst skeptisch gegenüber. Dies sorgte für kontroverse Diskussionen unter Medizinern, denn vielmehr vertrat die Mehrheit die Meinung, die Entzündung würde vom Zäkum ausgehen und auf die Appendix übergreifen, weshalb Veränderungen der Appendix zu dieser Zeit als Nebenbefund betrachtet wurden.²⁻⁴

Reginald H. Fitz konnte in einer eigenen Untersuchung zeigen, dass die Symptomatik bei Typhlitis- und Perityphlitisfällen (wie die Symptomatik der Appendizitis bis dahin u.a. bezeichnet wurde) identisch mit jener ist, die in einigen Fällen einer Appendixperforation auftrat.^{3, 6, 7} Mit seinem Artikel „Perforating inflammation of the vermiform appendix with special reference to its early diagnosis and treatment“⁶ gelang es ihm schließlich 1886, rund 150 Jahre nach der Erstbeschreibung der Appendizitis, der Diskussion ein Ende zu setzen.^{2, 3} Fitz verwendete auch erstmals den Terminus „Appendizitis“.^{2, 3, 8} Gleichzeitig verdeutlichte er in seinem Artikel, dass eine chirurgische Intervention (Appendektomie) als kausale Therapie der Appendizitis unmittelbar durchgeführt werden müsse.^{2, 3, 6}

Auf dieses Vorgehen drängte auch Eduard Sonnenburg, der in einer Untersuchung zeigen konnte, dass 129 von 130 Fällen von Perityphlitis von der Appendix ausgingen. Dies bewirkte auch in Deutschland die Wende hin zur Früh- und Intervalloperation, statt der Operation erst nach Entwicklung eines Abszesses, wie es bis dahin praktiziert wurde.⁴

Die erste erfolgreiche Appendektomie geht auf Claudius Amyand zurück, der 1735 im Rahmen einer Leistenhernienoperation eines 11-jährigen Jungen eine perforierte Appendix entdeckte und diese entfernte.^{2, 3} In den folgenden Jahren wurde immer wieder von erfolgreichen Appendektomien berichtet⁴, bis 1887 Edward Cutler die vermutlich erste Operation einer akuten, nicht perforierten Appendizitis vornahm.^{2, 3} Dies beschrieb er in seinem 1889 veröffentlichten Artikel „Eleven Cases of Operation for Appendicitis“.^{2, 9}

Von nun an etablierte sich die frühe Appendektomie gegenüber dem konservativen Management mehr und mehr zur Standardmethode der kausalen Therapie einer Appendizitis, wenngleich keine einheitliche bzw. standardisierte Operationsmethode zur Appendektomie bestand. Eine Gemeinsamkeit der Methoden war jedoch, dass die Appendix lediglich ligiert und dann entfernt wurde, was zahlreiche postoperative Komplikationen wie z.B. Fisteln mit sich brachte.²

George Fowler war es schließlich, der als erster eine spezielle Methode (die sogenannte Tabaksbeutelnaht) beschrieb, um den Appendixstumpf zu verschließen und zu versenken, welche bis heute bei der offenen Appendektomie Anwendung findet.^{2, 10, 11} Mit der Etablierung der Appendektomie als kausale Therapie einer Appendizitis konnte die Mortalität letztendlich stark gesenkt werden.²

Mit der Entwicklung der Laparoskopie kam eine neue Möglichkeit der Appendektomie hinzu.^{12, 13} Vorteile, die dem laparoskopischen Verfahren zugeschrieben werden, sind u.a. eine bessere postoperative Wundheilung, schnellere Rekonvaleszenz, weniger postoperative Schmerzen, frühere Nahrungsaufnahme, eine kürzere Hospitalisationszeit und ein besseres kosmetisches Ergebnis.¹⁴⁻¹⁹

In den letzten Jahren wurde die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis verstärkt als gleichwertige und sichere Behandlungsalternative propagiert.²⁰ Somit beschäftigt die Therapie der akuten (unkomplizierten) Appendizitis die medizinische Fachwelt bis heute.

1.2 Epidemiologie

Die Appendizitis stellt einen der häufigsten Gründe, wenn nicht sogar bei jungen Patienten den häufigsten Grund, für Schmerzen im Unterbauch und somit für die Vorstellung in Notaufnahmen dar.²⁰⁻²³ In Industrieländern ist die akute Appendizitis die häufigste Indikation zur Notfalloperation in der Viszeralchirurgie.^{20, 24} Laut Daten des Statistischen Bundesamtes bzw. der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE), war die Appendektomie im Jahr 2016 mit insgesamt 111.053 auf Platz 38 der 50 häufigsten Operationen an vollstationären Patienten und Patientinnen in Deutschland.²⁵

Bei einer Lebenszeitprävalenz von ungefähr 7%^{20, 22, 26,} wird die Inzidenz der Appendizitis in Europa und Nordamerika mit durchschnittlich 100 pro 100.000 Personenjahre oder niedriger angegeben. Niedrigere Inzidenzen gibt es v.a. in nicht europäischen Ländern wie z.B. Afrika oder Thailand.²⁷

Für die Industrieländer wird die höchste Inzidenz zwischen 10 und 19 Jahren beschrieben.^{24, 26, 28, 29} Dies konnte z.B. in einer groß angelegten kanadischen Studie von Al-Omran et al.²⁸ gezeigt werden. In dieser Altersgruppe lag die Inzidenz für Frauen bei 129 pro 100.000 und für Männer bei 184 pro 100.000.²⁸ Was den Inzidenzgipfel betrifft, gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede. Bei Männern liegt dieser zwischen 10 und 14 Jahren und bei Frauen zwischen 15 und 19 Jahren.^{24, 27}

Die Inzidenz der perforierten Appendizitis wird mit durchschnittlich 20 pro 100.000 Personenjahre beschrieben.²⁷ Die höchsten Perforationsraten zeigen sich bei Kindern und, wie u.a. Addis et al.²⁶ zeigen konnte, bei älteren Erwachsenen ab 65 Jahren.^{24, 26} Luckmann et al.²⁹ sehen die Begründung v.a. in der insgesamt geringeren Inzidenz der Appendizitis im Alter, sodass der relative Anteil an perforierten Appendizitiden zwar höher ist, jedoch nicht die absolute höhere Perforationsneigung selbst.²⁹ Männer sind im Durchschnitt häufiger von einer Appendizitis betroffen als Frauen.^{24, 27, 29}

Wandel der Inzidenz und Zahl der Appendektomien

In einer Übersichtsarbeit von Ohmann et al.²⁷ wird bis 1990 ein jährlicher Rückgang der Inzidenz um ca. 1-3% beschrieben, um dann einen konstanten Wert zu erreichen. Ebenfalls rückläufig ist die Zahl der Appendektomien, hier zeigt sich auch für den Zeitraum nach 1990 weiterhin eine rückläufige Tendenz.²⁷

Auch in Deutschland zeigt sich ein Rückgang der Appendektomien. Von 1969-1989 reduzierte sich die Zahl von 279/100.000 auf 159/100.000.³⁰ Für das Jahr 2017 wurden 110.235 Appendektomien in Deutschland berichtet.³¹ Als mögliche Erklärung der sinkenden Häufigkeit von Appendektomien wird u.a. eine bessere Diagnostik durch Ultraschall, Computertomographie und Laparoskopie diskutiert.²⁷ In einer populationsbasierten Untersuchung von Flum et al.³² konnte dies jedoch nicht bestätigt werden. Die Ergebnisse zeigen, dass sich durch den Einsatz bildgebender Verfahren sowie der Laparoskopie weder die Zahlen einer negativen Appendektomie änderten, noch die Häufigkeit einer perforierten Appendizitis abnahm.³²

Da nur wenige aktuelle Studien zu Inzidenzen der Appendizitis in Deutschland existieren, ist die Datenlage diesbezüglich unbefriedigend.²⁷ Laut Daten des Statistischen Bundesamtes galt 2016 für insgesamt 110.688 Patienten die Hauptdiagnose, kodiert nach ICD-10: „Krankheiten der Appendix“ (ICD-10: K35-K38).³³ Es sei angemerkt, dass diese Daten sich auf vollstationäre Patienten und Patientinnen beziehen und der Zeitpunkt der Erfassung der Hauptdiagnose die Entlassung aus dem Krankenhaus war.³³

Mortalität

Neben dem Rückgang der Inzidenz der Appendizitis zeigt sich auch eine rückläufige erkrankungsspezifische Mortalität. Von 1966-1983 sank diese in Deutschland von 3,3 auf 0,7 pro 100.000 Einwohner.³⁰ Laut einer Übersicht der GBE über die Sterbefälle und Todesursachen seit 1998 lag die Mortalität der akuten Appendizitis (ICD 10: K35) 1998 bei 0,2 je 100.000 Einwohner und 2015 bei 0,1 je 100.000 Einwohner.³⁴

1.3 Anatomie

Die Appendix vermiformis befindet sich am unteren Bereich des Zäkums und geht von diesem dorsomedial, etwa 2,5 cm unterhalb der Ileozäkal- bzw. Bauhin-Klappe, ab. Am Übergang vom Zäkum zur Appendix laufen die drei Tännien des Zäkums zusammen und bilden eine Längsmuskellage. Dies kann u.a. intraoperativ das Auffinden der Appendix erleichtern.^{30, 35-37} Sowohl die Länge als auch die Lage der Appendix können sehr variabel sein.^{38, 39} Die Länge der Appendix eines Erwachsenen variiert von 1,2 cm bis zu 20 cm.^{30, 38}

Die Lagevariationen der Appendix werden zum einen mit der relativ freien Beweglichkeit des Zäkums und zum anderen mit dem Vorhandensein eines eigenen Mesenteriolums begründet, was die variable Befestigung am Zäkum bedingt.^{30, 40}

Am häufigsten beschrieben wird die retrozäkale Lage (65%).^{30, 36, 40, 41} Weitere mögliche Lagen sind:^{41, 42}

- Absteigend, bis ins kleine Becken reichend, auf den M. psoas gerichtet (31%)
- Subcaecal, transversal (2,26%)
- Präileal aufwärts (1%)
- Postileal (0,4%)



Abb. 1: Lagevarianten der Appendix, Bild entnommen aus Fritsch et al.⁴²: Helga Fritsch, Wolfgang Kühnel, Taschenatlas der Anatomie/2 (Innere Organe), Georg Thieme Verlag, 2018, Stuttgart [u.a.], Seite 217, mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags

Die Lagevarianten der Appendix sind v.a. dann bedeutsam, wenn es um die klinische Präsentation eines Patienten mit einer akuten Appendizitis geht. Je nach Lage kann auch die Symptomatik stark variieren und somit den Diagnosezeitpunkt hinauszögern.^{39, 40}

1.4 Funktion, Ätiologie und Pathogenese

1.4.1 Funktion der Appendix

Bis heute ist die genaue Funktion der Appendix nicht eindeutig geklärt, es existieren jedoch verschiedene Hypothesen. Als sekundär lymphatisches Organ wird ihr eine immunologische Funktion und eine Rolle in der Antikörperproduktion zugeschrieben.⁴³⁻⁴⁵ Außerdem scheint die Appendix pro- und antiinflammatorische T-Zell-Reaktionen zu beeinflussen, daher wird ein ursächlicher Einfluss bei der Entstehung chronisch entzündlicher Darmerkrankungen, insbesondere der Colitis ulcerosa, diskutiert.⁴³⁻⁴⁶

Eine weitere Hypothese zur Funktion legt nahe, dass das Immungewebe der Appendix das Wachstum von nützlichen Bakterien bzw. Biofilmen im Darm unterstützt. Diese Biofilme zeigen sich wiederum in höherer Konzentration in der Appendix als in anderen Abschnitten des Kolons^{36, 44, 47}, woraus der Schluss gezogen wird, dass die Appendix als ein bakterielles Reservoir und somit der Aufrechterhaltung der physiologischen Darmflora dient, wenn diese z.B. durch eine Gastroenteritis angegriffen bzw. zerstört wurde.^{45, 47}

Es konnte gezeigt werden, dass es bei einer Clostridium difficile Infektion durch das Toxin A zu einer B-Zell Proliferation in der Appendix kommt. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Produktion von gegen das Toxin A gerichteten Immunglobulinen, welche in die Blutbahn freigesetzt werden.^{36, 44} Somit scheint die Appendix auch in der Produktion spezifischer Antikörper gegen das Toxin A und damit dem Schutz vor einem Rezidiv einer Clostridium difficile Infektion eine Rolle zu spielen.⁴⁴

1.4.2 Ätiologie und Pathogenese der Appendizitis

Die Entstehung einer akuten Appendizitis ist multifaktoriell. Zahlreiche Einflussfaktoren wie z.B. Jahreszeit, Ernährungsgewohnheiten, genetische Faktoren oder Herkunft wurden in der Vergangenheit untersucht, ohne letztendlich eindeutige Ergebnisse zu erhalten, inwieweit diese Faktoren eine Appendizitis bedingen.^{24, 48} Das Risiko an einer Appendizitis zu erkranken ist bei positiver Familienanamnese bis zu dreimal höher, jedoch wurde bisher kein ursächliches Gen gefunden.⁴⁸

In der bereits beschriebenen kanadischen Studie von Al-Omran et al.²⁸ konnte gezeigt werden, dass die Appendizitis häufiger in den Sommermonaten auftrat.²⁸ Dieses Phänomen konnte ebenfalls in den Studien von Addis et al.²⁶ und Luckmann et al.⁴⁹ gezeigt werden.^{26, 49} Brumer et al.⁵⁰ hingegen beschrieben, dass Fälle häufiger von

Oktober bis März auftraten.⁵⁰ Woher diese jahreszeitlichen Unterschiede kommen kann nur vermutet werden. Diskutiert werden u.a. Faktoren wie die veränderte Exposition gegenüber Allergen- oder Umweltfaktoren zu bestimmten Jahreszeiten.^{27.}

29

Bedingt durch die anatomische Lage und den Aufbau mit scherengitterartiger Struktur der Appendixwand durch entsprechende Anordnung des bindegewebigen Skeletts, blind endendes Lumen oder den hohen Anteil lymphatischen Gewebes, ist die Appendixwand nur bedingt dehnbar und somit zur Obstruktion und damit Entstehung einer Entzündung prädisponiert.^{30, 36}

Ursachen für eine Obstruktion können z.B. Narben, Koprolithe, Abknickung, Tumore (meist Karzinoide) oder eine lymphoide Hyperplasie sein.^{30, 51, 52} Auch können spontan ausgeheilte Appendizitiden eine narbige Stenose v.a. im apikalen Anteil hinterlassen, was weitere Appendizitisschübe hervorrufen kann.³⁰ In Folge der Obstruktion kommt es zu einer intraluminalen Druckerhöhung und Dehnung der Appendixwand. Dies führt zunächst zu einer Behinderung des venösen Abflusses und schließlich zu einer arteriellen Minderdurchblutung der A. appendicularis. Hierdurch kommt es dann relativ schnell zu einer Hypoxie der Mucosa, was zu einer Perforation der Appendix führen kann.^{30, 36, 38, 51} Die ischämisch geschädigte Schleimhaut bietet eine geeignete Eintrittspforte für die sich in der Appendix in hoher Konzentration befindenden Bakterien und einen optimalen Nährboden, um eine Entzündung auszulösen bzw. zu unterhalten oder einen Abszess zu bilden.^{51, 53}

Warren et al.⁵² beschreiben auch die Peristaltik als wichtigen Faktor, um das Lumen der Appendix offen zu halten bzw. Lumeninhalt zu bewegen. Eine fehlende Peristaltik, z.B. durch funktionelle oder strukturelle Beeinträchtigung, kann zu einer Obstruktion führen und die Entstehung einer Entzündung begünstigen.⁵² Ob eine Obstruktion tatsächlich die Ursache oder vielmehr das Resultat einer Appendizitis darstellt, wird jedoch kontrovers diskutiert.^{54, 55}

1.5 Formen der Appendizitis und ihre histopathologischen Befunde

Die akute Appendizitis kann in verschiedene Stadien bzw. Formen eingeteilt werden (Tabelle 1). Grundlage der Einteilung bietet v.a. das mikroskopisch-histologische aber auch das makroskopische Erscheinungsbild, das je nach Intervall zwischen Symptombeginn und Zeitpunkt der Operation variiert.^{30, 55} Bei den angegebenen Zeitintervallen handelt es sich um grobe Schätzungen, da die einzelnen Stadien sehr variabel sind und fließend ineinander übergehen können. Es wird nicht immer zwangsläufig das nächste Stadium erreicht, jedoch ist es genauso möglich, dass es bereits nach wenigen Stunden zur Perforation kommt.^{30, 51} Ob die perforierte Appendizitis tatsächlich eine zeitabhängige Folge einer unkomplizierten Appendizitis ist, oder vielmehr eine eigene Entität darstellt, wird diskutiert.⁵⁶

Tab. 1: Formen der Appendizitis (eigene Darstellung, Daten aus Becker et al.³⁰, Gerharz et al.⁵¹, Carr et al.⁵⁵)

Stadium	Intervall ab Symptombeginn	Makroskopisches Erscheinungsbild	Mikroskopisches Erscheinungsbild
Einfache Appendizitis			
Katarrhalischer/appendizitischer Primäraffekt	6h	Verstärkte Gefäßzeichnung der Serosa	Umschriebene Schleimhauterosion mit granulozytärer Entzündung der angrenzenden Wandschichten
Fortgeschrittene Appendizitis			
Phlegmonöse Appendizitis	12h	Fibrinös-eitrig belegte Serosa, blutig-eitrig Flüssigkeit in der Lichtung	Diffuses Infiltrat aller Wandschichten, Befall des Mesoappendix möglich
Ulzerophlegmonöse Appendizitis	24h	Zunehmende Fibrinbeläge, Appendix ggf. dilatiert	Multiple Schleimhautdefekte und flache Ulcera der Mukosa und Submukosa
Komplizierte Appendizitis			
Abszedierte Appendizitis	48h	Eiterherde in Appendixwand bis zur Schleimhautoberfläche/Serosa	Zahlreiche Gewebnekrosen und fibrinös-eitrig Auflagerungen auf der Serosa
Gangränöse Appendizitis	74h	Schwarzrot bis graugrün verfärbt	Nekrose der Appendixwand
Perforierte Appendizitis • Perityphlitischer Abszess • Freie Perforation	>74h	Abszessbildung, kotig-eitrig Flüssigkeit ggf. mit Peritonitis	Aufgehobene Wanddifferenzierung

Während die ersten vier Stadien (siehe Tabelle 1) ausheilen können, birgt die gangränöse Appendizitis ein hohes Risiko für eine Perforation und sollte daher, wie die perforierte Appendizitis, operiert werden. Kommt es im Rahmen einer perforierten Appendizitis zur Peritonitis und Sepsis, ist diese potentiell tödlich.^{30, 55}

Nicht immer sind entzündliche Veränderungen der Appendix auf eine Manifestation einer akuten Appendizitis zurückzuführen. Es existieren einige Sonderformen, die zwar mit einer begleitenden Entzündung der Appendix einhergehen können, ihren Ursprung jedoch an anderer Stelle nehmen. Gerade in frühen Stadien ist dies nicht immer einfach zu unterscheiden und erfordert eine genaue histologische Aufarbeitung. Die Feststellung des Entzündungsgradienten (zwischen Schleimhaut und Tunica serosa) kann Hinweise auf den Entstehungsort geben, da er, je nach Ursprung der Entzündung, unterschiedlich ausgeprägt ist.⁵¹

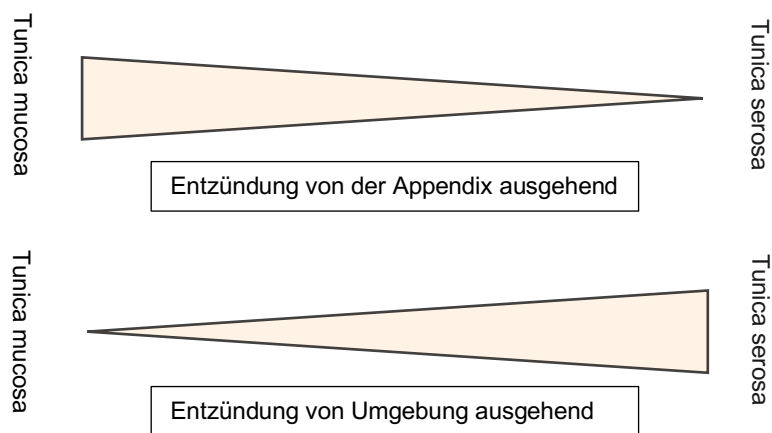


Abb. 2: Entzündungsgradient nach Ursprung (eigene Darstellung, Daten aus Gerharz et al.⁵¹)

Sonderformen, die sekundär zum Bild einer Appendizitis führen können, sind u.a.:

- **Appendixdivertikulose:**

- Pseudodivertikel als Ausgangspunkt einer Divertikulitis⁵¹

- **Morbus Crohn:**

- Im Rahmen einer Mitbeteiligung der Appendix
- Isolierte Manifestation eines M. Crohn in der Appendix eher selten⁵¹

- **Endometriose:**

- Zusammenhang umstritten
- Hypothese: Einblutung in einen Endometrioseherd führt zu Lichtungsverlegung der Appendix⁵¹

- **Tumore:**

- Durch Lichtungsverlegung v.a. bei proximal gelegenen Tumoren
- Primäre Appendixtumore sind selten, meist Karzinoide in der Appendixspitze, selten Adenome, Adenokarzinome oder mesenchymale Tumore⁵¹

- **Neurogene Appendikopathie:**

- Neuromartige Proliferation nervaler Strukturen (Nervenfasern, Schwann-Zellen und enterochromaffine Zellen) der Appendixwand, die in drei Formen eingeteilt werden kann: intramukös, submukös, zentral obliterierend³⁰
- Manifestation als akutes Krankheitsbild mit vegetativer Begleitsymptomatik oder als chronisch rezidivierende Schmerzattacken
- Diagnose/ Abgrenzung zur akuten Appendizitis ausschließlich histologisch möglich⁵¹

- **Chronische und rezidivierende Appendizitis:**

- Existenz einer primär chronischen Appendizitis ist zweifelhaft, vermutet wird eher eine chronisch rezidivierende, in Schüben verlaufende Entzündung³⁰
- Morphologische Kennzeichen: Infiltration der Lamina propria mit Lymphozyten, Histiozyten, Plasmazellen und/ oder Hyperplasie des lymphatischen Gewebes, Epitheldefekte und Fibrose möglich^{30, 57}
- Übergang in eine neurogene Appendikopathie (submuköse oder zentral obliterierende Form) möglich³⁰

1.6 Diagnosestellung und Untersuchungsverfahren

Die Symptomatik einer akuten Appendizitis kann gerade in frühen Stadien oder bei Lageanomalien sehr variabel sein und die Diagnosestellung erschweren.^{39, 40, 58} Gestellt wird die Diagnose in der Regel durch die Kombination aus Anamnese, körperlicher Untersuchung, klinischen Scores, Laborparameter und Bildgebung.⁵⁹

1.6.1 Klinische Untersuchung

Die Mehrheit der Patienten mit einer akuten Appendizitis klagt über Bauchschmerzen. Meist sind diese zunächst nicht konkret lokalisierbar und werden periumbilikal oder epigastrisch beschrieben, um dann in den rechten Unterbauch zu wandern. Begleitet wird dies häufig von Allgemeinsymptomen wie Fieber, Übelkeit, Appetitlosigkeit oder Erbrechen. Klopfschmerz, Abwehrspannung und Loslassschmerz sind die verlässlichsten klinischen Zeichen, um eine Appendizitis zu diagnostizieren. Eine Differenz von 1°C zwischen axillär und rektal gemessener Temperatur, kann ein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen im Bereich des Beckens geben.⁶⁰ Charakteristische schmerzhafte Druckpunkte bzw. klinische Zeichen sind:

- **McBurney-Punkt:** zwischen dem mittleren und lateralen Drittel auf einer Linie zwischen der rechten Spina iliaca anterior superior und dem Bauchnabel⁶¹
- **Lanz-Punkt:** im rechten Drittel auf einer Linie zwischen beiden Spinae iliaca anterior superior⁵⁹
- **Blumberg-Zeichen:** kontralateraler Loslassschmerz bei lokalem Peritonismus⁵⁹
- **Rovsing-Zeichen:** Schmerzen durch retrogrades Ausstreichen des Kolons auf das Zäkum zu^{59, 61}
- **Psoaszeichen:** Anheben des rechten gestreckten Beins gegen Widerstand, oft bei retrozäkaler Lage positiv^{59, 61}
- **Douglas-Zeichen:** Schmerzen während der rektalen Untersuchung bei Lage im kleinen Becken⁶¹
- **Obturator-Zeichen:** Schmerzen bei Innenrotation des rechten Oberschenkels (bei Lage im kleinen Becken)⁶²

1.6.2 Laborparameter

Bisher erwies sich kein Biomarker alleine als spezifisch genug in der Diagnostik einer akuten Appendizitis. Dennoch ist das Blutbild in Kombination mit Entzündungsparametern ein hilfreicher Baustein in der Diagnosestellung^{48, 63}, u.a., um den Schweregrad der Entzündung abschätzen zu können und um mögliche Differentialdiagnosen einzugrenzen.⁶⁴

C-reaktives Protein (CRP)

Während das CRP gegenüber den Leukozyten spezifischer ist, ist es in frühen Stadien einer Appendizitis weniger sensitiv. Für die Diagnose einer perforierten Appendizitis und Abszessbildung scheint es wiederum sensitiver zu sein.^{65, 66} Insgesamt hat sich das CRP besonders bei der komplizierten Appendizitis als hilfreicher diagnostischer Marker erwiesen, nicht jedoch für die frühe bzw. unkomplizierte Appendizitis.⁶⁵⁻⁶⁷

Leukozyten

Eine Leukozytose mit Linksverschiebung ist bei 80% der Patienten mit einer akuten Appendizitis zu beobachten.^{60, 62} Berichtet wird eine Sensitivität zwischen 81% und 95% und eine Spezifität zwischen 41% und 90%.⁶⁴ Sevinç et al. beschrieben bei akuter Appendizitis eine Sensitivität von 72,1% und eine Spezifität von 67,2%.⁶⁸

Eine Besonderheit stellt die perforierte Appendizitis dar. Hier kann es initial zu einem Abfall der Leukozyten kommen.⁶² Sind sowohl das CRP als auch die Leukozyten oder neutrophilen Granulozyten (>75%) erhöht, so erhöht sich die Sensitivität für die Diagnose einer akuten Appendizitis auf 97-100%.^{60, 64} Sind hingegen alle drei Parameter normwertig, ist zumindest eine perforierte Appendizitis unwahrscheinlich.^{62, 63, 65}

Weitere Laborparameter (Lactoferrin, Calprotectin, Procalcitonin, Bilirubin, Interleukin-6)

In zahlreichen Studien wurde die Relevanz weiterer Parameter für die Diagnostik einer Appendizitis untersucht.

In einer Pilotstudie von Thuijls et al.⁶⁹ zeigten sich bei Patienten mit einer akuten Appendizitis im Vergleich zu gesunden Probanden signifikant höhere Werte für Lactoferrin und Calprotectin. Auch bestanden zwischen Calprotectin und dem CRP, sowie zwischen Lactoferrin bzw. Calprotectin und der Leukozytenzahl positive Korrelationen.⁶⁹

Yu et al.⁶⁶ konnten zeigen, dass Procalcitonin (PCT) gegenüber CRP und Leukozyten eine geringere diagnostische Genauigkeit bei einer unkomplizierten Appendizitis aufwies, jedoch eine höhere Genauigkeit für die Diagnose einer komplizierten Appendizitis bestand.⁶⁶ Auch Yamashita et al.⁷⁰ beschrieben, dass bei einer perforierten Appendizitis das PCT erhöht ist und im Vergleich zum CRP einen höheren positiv prädiktiven Wert aufwies (73% vs. 48%).⁷⁰

Einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer perforierten Appendizitis und erhöhtem Bilirubin (>1mg/dl) konnten Sevinç et al. aufzeigen.⁶⁸ Auch Khan⁷¹ machte in seiner Studie deutlich, dass sich v.a. bei einer komplizierten Appendizitis (gangränös oder perforiert) erhöhte Bilirubinwerte (>1,1mg/dl) fanden. Die Spezifität betrug hier 100%, die Sensitivität 82,07%.⁷¹ Emmanuel et al.⁷² bestätigten diese Ergebnisse. Sowohl bei Patienten mit einer einfachen Appendizitis im Vergleich zu Patienten ohne Appendizitis (Spezifität 88%, Sensitivität 30%), als auch bei Patienten mit perforierter oder gangränöser Appendizitis im Vergleich zu Patienten mit einer unkomplizierten Appendizitis (Spezifität 70% und Sensitivität 60%) zeigten sich erhöhte Bilirubinwerte (>20,5 µmol/l).⁷²

Auch wird über einen positiven Zusammenhang zwischen erhöhten Interleukin-6 Werten und dem Entzündungsgrad berichtet. Dies soll v.a. in frühen Phasen der Appendizitis gelten, wobei bisher nicht erwiesen ist, ob Interleukin-6 hier den anderen Entzündungsparametern überlegen ist.⁶⁷

1.6.3 Bildgebung

Durch den Einsatz bildgebender Verfahren soll die diagnostische Genauigkeit erhöht und der Anteil negativer Appendektomien reduziert werden.³⁰ Die Sonographie hat als Basisdiagnostik Einzug in den klinischen Alltag erhalten. Auch die Computertomographie oder Magnetresonanztomographie können bei Bedarf zusätzlich eingesetzt werden.⁷³

Sonographie

Die Sonographie ist ein nicht-invasives, strahlenfreies Untersuchungsverfahren, i.d.R. schnell verfügbar und kostengünstig. V.a. bei Kindern und Schwangeren wird sie aufgrund der fehlenden ionisierenden Strahlung als bevorzugtes bildgebendes

Verfahren eingesetzt.⁷⁴ Ihr Nachteil liegt darin, dass die Ergebnisse bzw. deren Interpretation stark vom Untersucher und dessen Erfahrung abhängen.^{64, 74} Hinweisend auf eine Appendizitis ist das Targetphänomen.⁷⁵ Ebenso die fehlende Komprimierbarkeit der Appendix, ein Durchmesser von >6mm (unter Kompression), eine unregelmäßige Kontur und ggf. freie Flüssigkeit periappendikal oder ein schattengebender Appendikolith werden als diagnostische Hinweise beschrieben.^{60, 64, 74} Auch eine Hypervaskularisation in der Dopplersonographie gibt Hinweise auf eine Appendizitis, ist jedoch bei fortgeschrittener Entzündung nicht mehr zu sehen.⁷⁴

Abbildung 3 zeigt den sonographischen Befund einer akuten Appendizitis im Längsschnitt.

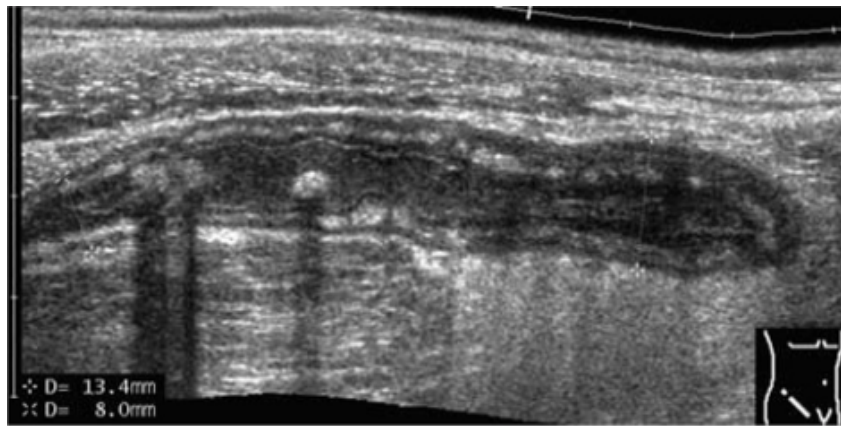


Abb. 3: Sonographischer Befund einer akuten Appendizitis, Bild entnommen aus Seitz et al.⁷⁶: Karlheinz Seitz, Andreas Schuler, Gerhard Rettenmaier, *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose Band II*, Georg Thieme Verlag, 2008, Stuttgart [u.a.], Seite 734, mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags

Es existieren zahlreiche Studien mit Untersuchungen zur diagnostischen Genauigkeit und Relevanz der Sonographie bei einer akuten Appendizitis.

In einer Meta-Analyse von Yu et al.⁷⁷ konnte gezeigt werden, dass die Sensitivität insbesondere bei männlichen Patienten, jüngeren Patienten und Patienten mit typischer Klinik und damit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Appendizitis bei über 90% lag.⁷⁷

In einer anderen Meta-Analyse von Weston et al.⁷⁸ wird die Sonographie als ein nur wenig hilfreiches diagnostisches Mittel beschrieben, besonders in Fällen mit einem klinisch nicht eindeutigen Befund. Für diese Fälle wird hier eine gepoolte Sensitivität von 76,4% und eine gepoolte Spezifität von 95,2% angegeben. Insgesamt betrug hier die gepoolte Sensitivität 87,1% und die gepoolte Spezifität 92,8%.⁷⁸

Orr et al.⁷⁹ zeigten in ihrer Meta-Analyse, dass es in der Vergangenheit bei Anwendung des Ultraschalls zur Diagnosestellung bei Patienten mit einer geringen Wahrscheinlichkeit einer Appendizitis zu einer relativ hohen Rate an falsch positiven Ergebnissen (7,9%) und bei Patienten mit einer hohen Wahrscheinlichkeit einer Appendizitis zu einer hohen Rate an falsch negativen Ergebnissen (12,5%) kam.⁷⁹ Daher scheint die Sonographie ihren Nutzen weniger in der definitiven Diagnosestellung einer Appendizitis zu haben, als in der Abklärung bzw. dem Ausschluss möglicher Differentialdiagnosen.^{75, 79}

Computertomographie (CT)

Die CT wird in der Regel dann zur Diagnostik hinzugezogen, wenn die Sonographie kein eindeutiges Ergebnis liefert, oder die Untersuchungsbedingungen (z.B. bei Adipositas) erschwert sind.⁸⁰ In einigen Ländern wie insbesondere den USA stellt sie den Goldstandard zur Diagnostik einer Appendizitis bzw. zur Abklärung akuter abdomineller Beschwerden dar.⁸¹

Gegenüber der alleinigen klinischen Diagnose verbessert die CT bei Patienten mit klinisch nicht eindeutigem Befund signifikant die Genauigkeit der Diagnosestellung.⁸² Ein weiterer Vorteil der CT ist die Untersucherunabhängigkeit.⁷⁴

Auch für die CT existieren eine Vielzahl an Untersuchungen, um die Relevanz sowie Vor- und Nachteile zu evaluieren. Übereinstimmende Ergebnisse belegen, dass die CT im Vergleich zur Sonographie eine höhere Sensitivität bzw. Genauigkeit in der Diagnostik einer akuten Appendizitis aufweist.^{64, 78, 80, 83}

Lietzen et al.⁸⁴ untersuchten die diagnostische Genauigkeit der CT. Insgesamt wurde bei 1065 Patienten mit Verdacht auf eine akute Appendizitis eine CT durchgeführt, die Sensitivität betrug 96,7% und die Spezifität 95,9%.⁸⁴

Wie Jones et al.⁸⁵ zeigen konnten, ließ sich zwischen 2000 und 2002 durch den vermehrten Einsatz der CT sowohl die Rate an negativen Appendektomien als auch die Perforationsrate senken. Während im Jahr 2000 noch 52% der Patienten einer CT zugeführt wurden, waren es 2002 86%. Die Rate der negativen Appendektomien sank in diesem Zeitraum von 17% auf 2%, die Perforationsrate von 25% auf 9%.⁸⁵

Ähnliche Ergebnisse beschreiben Webb et al.⁸⁶, die in ihrer Studie zeigten, dass gegenüber den Patienten, die präoperativ keiner Bildgebung unterzogen wurden,

sowohl bei Frauen als auch bei Männern die Rate an negativen Appendektomien geringer war, wenn präoperativ eine CT-Untersuchung erfolgte (12,8% vs. 4,7%).⁸⁶

Ein Nachteil gegenüber der Sonographie ist der höhere Zeitaufwand, die höheren Kosten und die Strahlenbelastung, die die CT mit sich bringt.^{81, 87} Außerdem besteht bei dem Einsatz von Kontrastmittel die Gefahr einer allergischen Reaktion oder einer kontrastmittelinduzierten Nephropathie.⁸⁸ Trotz der relativ guten Ergebnisse sollte sie daher nicht unkritisch eingesetzt werden. Besonders bei Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter sollte dies berücksichtigt werden, auch wenn sich, aufgrund der erschwerten Bedingungen, der Einsatz in dieser Gruppe als besonders nützlich erwies.^{64, 82, 89}

Magnetresonanztomographie (MRT)

Die Anwendung der MRT zur Diagnostik einer akuten Appendizitis spielt bisher im klinischen Alltag noch eine untergeordnete Rolle.⁶⁴ Bisher wird sie, trotz ihrer höheren diagnostischen Genauigkeit als die Sonographie und ihrer ähnlichen Genauigkeit wie die CT, lediglich in besonderen Situationen wie z.B. bei einer Allergie gegen jodhaltiges Kontrastmittel oder bei Schwangerschaft als Alternative zur CT angewendet, sofern die Sonographie keine ausreichenden Informationen liefert.^{60, 88, 90} Gründe sind u.a. die relativ lange Untersuchungszeit, hohe Kosten und die vielerorts limitierte Verfügbarkeit.^{60, 73, 91}

1.6.4 Differentialdiagnosen

Bei Patienten mit akuten Unterbauchschmerzen muss neben der Appendizitis differentialdiagnostisch auch an weitere Erkrankungen gedacht werden. Einige Beispiele häufiger und wichtiger Differentialdiagnosen sind:

Tab. 2: Differentialdiagnosen der akuten Appendizitis (eigene Darstellung, Daten aus Humes et al.⁹²)

Chirurgisch	Urologisch	Gynäkologisch	Internistisch
Akute Cholezystitis	Harnwegsinfektion	Extrauterin gravidität	Gastroenteritis
Pankreatitis	Ureterkolik (rechts)	Ovarialzystentorsion	Morbus Crohn
Entzündung des Meckel-Divertikels	Pyelonephritis (rechts)	Salpingitis/ „pelvic inflammatory disease“	Diabetische Ketoazidose
Divertikulitis (Kolon oder Appendixdivertikel)			
Perforiertes Ulcus			
Ileus			
Mesenteriale Lymphadenitis			

1.7 Behandlungsverfahren

1.7.1 Offene/ laparoskopische Appendektomie

Die offene Appendektomie, welche v.a. durch Charles McBurney und Lewis McArthur geprägt wurde, galt jahrelang als Goldstandard zur Therapie einer akuten Appendizitis.^{2, 93}

Mit der Entwicklung der Laparoskopie stieg auch die Zahl der laparoskopischen Appendektomien an. Die weltweit erste laparoskopische Appendektomie führte 1980 Kurt Semm durch⁹⁴, deren Schritte er 1983 erstmals detailliert beschrieb.^{12, 13}

In den letzten Jahren zeigte sich ein deutlicher Trend hin zur laparoskopischen Appendektomie⁹⁵. Diese stellt hierzulande momentan in den meisten Fällen den Goldstandard zur Therapie der akuten Appendizitis dar.^{14, 22}

Mittlerweile existieren zahlreiche Studien, Reviews und Meta-Analysen, um die beiden Operationstechniken zu vergleichen und mögliche Vor- und Nachteile zu diskutieren.¹⁴⁻

^{19, 96-98}

Zusätzlich zu den bereits oben genannten Vorteilen, scheinen von der laparoskopischen Appendektomie v.a. adipöse Patienten, Patienten >65 Jahre und Frauen <40 Jahre zu profitieren.^{97, 98} Als nachteilig werden die längeren Operationszeiten und höheren Kosten beschrieben.⁹⁸

Sauerland et al.¹⁴ zeigten, dass die diagnostische Laparoskopie besonders bei Frauen im gebärfähigen Alter die Zahl der negativen Appendektomien reduzierte.¹⁴ Liegt eine gangränöse oder perforierte Appendizitis vor, so gibt es Hinweise, dass sich nach einer laparoskopischen Appendektomie vermehrt intraabdominelle Abszesse bilden.^{18, 97}

Li et al.¹⁶ schlossen in ihre 2010 veröffentlichte Meta-Analyse 44 randomisierte Studien mit 5292 Patienten ein, 49,3% wurden laparoskopisch appendektomiert, 50,7% offen. Der Vergleich der Operationsdauer ergab, dass die laparoskopische Appendektomie 12 Minuten länger dauerte als die offene. Die Krankenhausaufenthaltsdauer war in der Gruppe der laparoskopisch appendektomierten Patienten um 0,60 Tage und die Rekonvaleszenzzeit um 4,52 Tage kürzer. Auch die postoperativen Schmerzen sowie Wundinfektionen waren bei laparoskopisch appendektomierten Patienten signifikant geringer.¹⁶

Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Ohtani et al.¹⁷ in einer Meta-Analyse mit 39 randomisierten Studien. Die Operationszeit für die laparoskopische Appendektomie war im Mittel 13 Minuten länger als für die offene Appendektomie. Betrachtet man die Operationsdauer zwischen den Zeiträumen von 1990-2000 und 2001-2012 getrennt, so stellte sich heraus, dass die laparoskopische Appendektomie zwischen 1990-2000 um 15 Minuten und zwischen 2001-2012 noch 12 Minuten länger dauerte als die offene Appendektomie. Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes war bei laparoskopisch appendektomierten Patienten um 0,79 Tage kürzer, die benötigte Gesamtdosis an Analgetika ebenso wie die Inzidenz von Wundinfektionen geringer. Sowohl die Rekonvaleszenz als auch der postoperative Kostenaufbau gelangen bei Patienten nach laparoskopischer Appendektomie signifikant schneller. Keine signifikanten Unterschiede gab es hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate.¹⁷

Letztendlich können beide Operationsverfahren als gleichwertige Alternativen betrachtet werden. Neben den oben genannten Vorteilen liegt der Nutzen der Laparoskopie besonders darin, dass es sich gleichzeitig um ein gutes Diagnostikum mit therapeutischer Option handelt, was v.a. bei adipösen Patienten, jungen Frauen oder Patienten mit unklaren Unterbauchschmerzen hilfreich ist. Liegt bereits eine weit

fortgeschrittene Entzündung vor, so wird das laparoskopische Vorgehen aufgrund der höheren Rate an intraabdominellen Abszessen kritisch betrachtet und das offene Verfahren bevorzugt empfohlen.⁹⁷

1.7.2 Datenlage zur konservativen Therapie

Lange Zeit stellte jegliche Form der Appendizitis eine uneingeschränkte Indikation zur Appendektomie dar.^{20,99-101} Seit die ersten erfolgreichen konservativen Therapieansätze der akuten Appendizitis mittels Antibiotika 1953 durch Harrison¹⁰² und 1959 durch Coldrey¹⁰³ beschrieben wurden, wird in den letzten Jahren zunehmend diskutiert, inwieweit die primär antibiotische Therapie als gleichwertige Alternative zur Appendektomie angesehen werden kann²⁰, oder ob die konservative Therapie der unkomplizierten Appendizitis möglicherweise sogar der chirurgischen Therapie überlegen ist.¹⁰⁴⁻¹¹¹

Mittlerweile liegen mehrere Studien und Meta-Analysen vor, in denen die antibiotische Therapie mit der Appendektomie verglichen wurde. Übereinstimmende Ergebnisse belegen, dass die antibiotische Therapie einer unkomplizierten Appendizitis der chirurgischen Therapie nicht unterlegen ist.^{22, 100, 104, 106, 108, 110-115}

Die bisher größte randomisiert-kontrollierte Studie zum Vergleich der antibiotischen mit der chirurgischen Therapie einer akuten unkomplizierten Appendizitis ist eine finnische Multicenter-Studie (APPAC-Trial) von Salminen et al..¹⁰⁴ Inkludiert wurden insgesamt 530 Patienten, darunter 257 Patienten mit primär antibiotischer und 273 Patienten mit primär chirurgischer Therapie. Das Follow-Up betrug ein Jahr.^{20, 104} 70 (27,3%) der 256 für das Follow-Up zugänglichen Patienten wurden sekundär appendektomiert, davon 15 (5,8%) Patienten noch während des ersten stationären Aufenthaltes. 72,7% benötigten keine nachträgliche Operation. Die Erfolgsrate in der chirurgischen Gruppe lag bei 99,6%.^{20, 104} Der Vergleich der Komplikationen (z.B. intraabdominelle Abszesse oder Wundinfektionen) ergab, dass für sekundär appendektomierten Patienten kein höheres Risiko für postinterventionelle Komplikationen bestand. Mit einer Gesamtkomplikationsrate von 20,5% war diese in der Gruppe der primär chirurgisch therapierten Patienten höher als die in der Gruppe der primär antibiotisch therapierten Patienten mit 2,8% bzw. in der Gruppe der sekundär appendektomierten Patienten mit 7,0%.^{20, 104} Die Dauer des primären

Krankenhausaufenthaltes war in der Gruppe der primär operativ therapierten Patienten signifikant kürzer als in der Gruppe der antibiotisch therapierten Patienten. Die Dauer der Arbeitsunfähigkeit hingegen war in der Antibiotika-Gruppe kürzer als in der chirurgischen Gruppe (Median 7 vs. 19 Tage).¹⁰⁴

Zwar konnte die zuvor festgelegte Nicht-Unterlegenheit der antibiotischen Therapie gegenüber der primären Appendektomie formal nicht nachgewiesen werden, dennoch war die konservative Therapie bei über zwei Drittel der Patienten erfolgreich. Da sich darüber hinaus für konservativ therapierte Patienten auch bei einer notwendigen sekundären Appendektomie keine höheren Komplikationsraten zeigten, liefern Salminen et al.¹⁰⁴ evidente Hinweise, dass die antibiotische Therapie als sichere und wirkungsvolle Alternative zur Appendektomie bei der unkomplizierten Appendizitis angeboten werden kann.

Die meisten der bisher zu diesem Thema existierenden Studien wählten einen Follow-Up Zeitraum von einem Jahr, sodass belastbare Langzeitergebnisse bisher fehlten. Zu diesem Zweck fand ein Langzeit-Follow-Up der im Rahmen der finnischen Studie¹¹⁶ primär antibiotisch therapierten Patienten statt. Während des 3-5 Jahre dauernden Follow-Up-Zeitraums wurden 30 Patienten (16,1%) zusätzlich zu den bereits nach einem Jahr 70 sekundär appendektomierten Patienten operiert, sodass letztendlich insgesamt 100 der 256 re-evaluierten antibiotisch behandelten Patienten appendektomiert wurden. Die kumulative Inzidenz einer rekurrenten Appendizitis betrug nach 5 Jahren 39,1%. Die Gesamtkomplikationsrate war auch nach 5 Jahren in der Antibiotika-Gruppe geringer (6,5%) als in der Chirurgie-Gruppe (24,4%). Für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes gab es keine signifikanten Unterschiede, wohl aber für die Dauer der Arbeitsunfähigkeit, die in der chirurgischen Gruppe 11 Tage länger als in der Antibiotika-Gruppe war.¹¹⁶

Weitere Langzeitergebnisse mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 5,9 Jahren wurden von Lundholm et al. erhoben.¹¹⁷ Das zugrunde liegende Patientenkollektiv bestand aus drei zu einem früheren Zeitpunkt durchgeführten Studien (eine randomisierte Studie¹⁰⁸, eine populationsbasierte Studie¹⁰⁹ und eine unveröffentlichte nicht-randomisierte Untersuchung). Von 710 re-evaluierten Patienten wurden 93 (13,1%) Patienten während des Follow-Ups nachträglich appendektomiert, die meisten innerhalb des ersten Jahres nach Behandlungsbeginn. Berücksichtigt man diejenigen Patienten, die schon während des ersten stationären Aufenthaltes appendektomiert werden mussten (10-23%), so kommen Lundholm et al.¹¹⁷ zu der

Prognose, dass der Erfolg einer antibiotischen Therapie 10 Jahre nach Behandlungsbeginn, bei rund 60-70% liegen würde.¹¹⁷

Auch in einigen Meta-Analysen wurden in den letzten Jahren die beiden Therapiealternativen verglichen.

Wilms et al.¹⁰⁰ inkludierten alle randomisierten sowie quasi-randomisierten Studien im Zeitraum von 1966 bis 2011 (fünf Studien, n=901). 73,4% der Patienten konnten durch antibiotische Therapie erfolgreich behandelt werden, ohne dass während der Nachbeobachtungszeit von einem Jahr eine erneute Appendizitis auftrat. Die Erfolgsrate der primär chirurgischen Therapie lag bei 97,4%. Während es bei 83,2% der primär antibiotisch behandelten Patienten zu keinen Major-Komplikationen (definiert als Notwendigkeit einer invasiven Therapie, Perforation, Abszess) kam, lag diese Rate bei den primär operativ behandelten Patienten bei 97,1% (Major-Komplikationen wurden hier als Notwendigkeit einer zweiten Operation, Wundinfektion oder Ileus definiert). Allerdings werden die Ergebnisse dieser Arbeit kritisch diskutiert, da einige Studien die Art der Randomisierung nicht angaben, oder sich der Vergleich der Komplikationen der verschiedenen Therapieansätze aufgrund mangelnder Dokumentation schwierig gestaltete. Dennoch konnte gezeigt werden, dass die antibiotische Therapie gegenüber der primären Appendektomie nicht als minderwertig eingestuft werden sollte und dass die Krankenhausaufenthaltsdauer der primär operativ behandelten Patienten signifikant kürzer war als die der antibiotisch behandelten Patienten.¹⁰⁰

Varadhan et al.¹¹⁵ führten eine Meta-Analyse mit vier randomisiert-kontrollierten Studien und 900 Patienten durch. Die Erfolgsrate der antibiotischen Therapie betrug nach einem Jahr 63%. Für die Gruppe der antibiotisch therapierten Patienten zeigte sich ein signifikant geringeres Risiko für Komplikationen, während für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes oder die Inzidenz für eine komplizierte Appendizitis kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen bestand. Bei 20% der primär antibiotisch behandelten Patienten traten erneut Symptome einer Appendizitis auf, drei Patienten konnten durch eine erneute antibiotische Therapie erfolgreich behandelt werden, alle anderen wurden appendektomiert.¹¹⁵

In der 2017 veröffentlichten Meta-Analyse von Podda et al.²² mit fünf inkludierten randomisiert-kontrollierten Studien und 1351 Patienten lag die Rezidivrate nach einem Jahr bei 22,5%. Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen

(operativ vs. antibiotisch therapiert) wurden für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes, Dauer der Arbeitsunfähigkeit, postinterventionelle Gesamtkomplikationen oder Komplikationen, basierend auf der Anzahl der tatsächlich appendektomierten Patienten, gefunden.²²

Auch wurde eine eigene Meta-Analyse¹¹⁸ zum Vergleich der antibiotischen mit der operativen Therapie einer akuten Appendizitis durchgeführt, um zu untersuchen, ob nach aktueller Datenlage die antibiotische Therapie genauso sicher und effektiv durchführbar ist, wie die primär chirurgische Therapie. In die Analyse wurden alle fünf bis dato publizierten randomisiert-kontrollierten Studien eingeschlossen. Die Gesamtzahl der Patienten betrug 1430, von denen 727 primär antibiotisch und 703 operativ behandelt wurden. Komplikationen waren in der Gruppe der primär operativ behandelten Patienten häufiger (126/703, 17,92%) als in der Gruppe der primär antibiotisch behandelten Patienten (74/727, 10,19%). Die Mehrheit der postoperativen Komplikationen waren Wundinfektionen, gefolgt von intraabdominellen Abszessen, Wundschmerzen, Kolitis oder intestinalen Obstruktionen. Keine signifikanten Unterschiede gab es für die Dauer des Krankenhausaufenthaltes (im Mittel 0,11 Tage kürzer in der chirurgischen Gruppe), die Dauer der Arbeitsunfähigkeit war in der Antibiotika-Gruppe jedoch signifikant kürzer (um 2,49 Tage) als in der chirurgischen Gruppe.¹¹⁸

In der Netzwerkmetaanalyse von Poprom et al.¹¹³ wurde neben der Untersuchung des Therapieerfolgs, der Rezurrenz- und Komplikationsraten zusätzlich analysiert, welche Antibiotikakombination sich zur Therapie einer akuten Appendizitis als die Wirkungsvollste erwies. Der Therapieerfolg der antibiotischen Behandlung war unabhängig vom verwendeten Antibiotikaregime geringer als derjenige bei chirurgischer Therapie. Im Vergleich der verschiedenen Antibiotikaregimes zur Therapie einer akuten Appendizitis erwies sich ein Betalaktamase-Inhibitor mit oder ohne Kombination eines Penicillins wirkungsvoller als die Kombination aus einem Cephalosporin und Metronidazol. Beide Vergleiche waren statistisch nicht signifikant. Was die Risiko von Komplikationen betrifft, so zeigte sich im Vergleich zur operativen Therapie ein signifikant geringeres Risiko unter antibiotischer Therapie. Am geringsten war dieses unter der Therapie mit einem Betalaktamase-Inhibitor. Die gepoolte Inzidenz für eine rezurrente Appendizitis innerhalb eines Jahres betrug 18,3% (316/1725).¹¹³

Sowohl die Appendektomie als auch die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis bringen gewisse Vorteile aber auch Risiken mit sich. Ein deutlicher Vorteil der antibiotischen Therapie besteht darin, dass spezifische postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen (im früh postoperativen Stadium), Adhäsionen mit Ileus (im spät postoperativen Stadium) oder Narbenhernien vermieden werden können.²⁰ Weiterhin entfällt durch eine konservative Therapie das Risiko von Narkosen sowie das Blutungsrisiko, was vor allem bei älteren Patienten (häufige Einnahme von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern) eine wesentliche Rolle spielen dürfte. Als weitere Vorteile der erfolgreichen antibiotischen Therapie sind die kürzere Krankenhausaufenthaltsdauer, eine kürzere Arbeitsunfähigkeitsdauer und nicht zuletzt in den geringeren Kosten zu nennen.^{20, 104, 118, 119}

Gegenüberzustellen sind aber auch die Risiken der antibiotischen Therapie, die v.a. im Versagen der antibiotischen Therapie (unter Umständen mit Appendixperforation, Peritonitis und Sepsis) und in einer zunehmenden Resistenzentwicklung gegenüber Antibiotika liegen.^{20, 104, 118, 120} Darüber hinaus besteht das lebenslange Risiko einer rekurrenten Appendizitis.²⁰

1.8 Zielsetzung der Studie

Das primäre Ziel der durchgeführten prospektiven Beobachtungsstudie war es, die Sicherheit, Effektivität sowie die Akzeptanz und Machbarkeit der antibiotischen Behandlung der akuten unkomplizierten Appendizitis als mögliche Alternative zur Appendektomie im klinischen Alltag zu evaluieren.²⁰

Sekundäres Ziel der Studie war es, Kriterien abzuleiten, anhand derer die Selektion der Patienten zu einem der beiden entsprechenden Studienarme (konservative Therapie mittels Antibiose oder primäre Appendektomie) im Vorfeld vorgenommen werden kann.

2 PATIENTEN UND METHODEN

2.1 Ethische Gesichtspunkte und Datenschutz

Die Ethik-Kommission II der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat der Durchführung der Studie zugestimmt (Zeichen: 2015-906W-MA).²⁰

Vor Einschluss der Patienten und Beginn der prospektiven Datenerhebung wurde von allen Patienten nach ausführlicher Aufklärung durch den behandelnden Arzt eine schriftliche Einverständniserklärung (siehe Anlage 1 im Anhang) eingeholt.²⁰ Die Zustimmung zur Studienteilnahme konnte jederzeit ohne Angaben von Gründen widerrufen werden.

Für die Studienteilnehmer bedeutete die Teilnahme an der Studie, abgesehen von der Aufklärung und Einwilligung, keinen zusätzlichen Aufwand, da die zusätzlichen studienbezogenen Maßnahmen lediglich in einer dreimaligen telefonischen Befragung, die nur wenige Minuten in Anspruch nahm, bestand. Somit war kein relevantes studienbezogenes Risiko zu erwarten.

2.2 Definition der Behandlungsgruppen

Patienten mit primär antibiotischer Therapie einer akuten unkomplizierten Appendizitis stellen die konservative Behandlungsgruppe dar. Als Kontroll- bzw. Vergleichsgruppe dienten diejenigen Patienten, bei denen eine primär chirurgische Therapie (Appendektomie) erfolgte. Patienten, die trotz antibiotischer Behandlung im Verlauf appendektomiert werden mussten, wurden als sekundäre Appendektomie-Gruppe definiert.

2.3 Endpunkte

2.3.1 Primärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war die erfolgreiche antibiotische Behandlung der akuten unkomplizierten Appendizitis. Die erfolgreiche Behandlung war definiert als Verlauf ohne operativen Interventionsbedarf (Appendektomie) und ohne konservativ behandelte rezidivierende Appendizitis während einer Nachbeobachtungszeit (Follow-Up) von einem Jahr.²⁰

2.3.2 Sekundäre Endpunkte

Zu den sekundären Endpunkten der Studie zählten die Erfassung der Dauer des Krankenhausaufenthaltes, sowie die Erfassung des Schmerzniveaus, gemessen mittels numerischer Ratingskala (NRS) bei Aufnahme und während des stationären Aufenthaltes. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der Schmerzstärke der konservativ behandelten Patienten bei jedem telefonischen Follow-Up.²⁰

Ein weiterer sekundärer Endpunkt der Studie war die Erfassung von Art und Schweregrad perioperativer Komplikationen gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation für alle Gruppen.^{20, 121, 122} Ziel war es hierbei, die perioperativen Komplikationen der Patienten, bei denen primär eine chirurgische Therapie erfolgte, mit den Komplikationen der sekundären Appendektomie-Gruppe zu vergleichen. Die sekundäre Appendektomie selbst wurde hierbei nicht als Komplikation gewertet. Außerdem wurden mittels der Clavien-Dindo-Klassifikation auch Komplikationen erfasst, die nicht unmittelbar im Zusammenhang der primären bzw. sekundären Appendektomie standen, sondern z.B. als Nebenwirkung der antibiotischen Therapie auftraten (u.a. Übelkeit, Diarrhö oder Exantheme).

Ein weiterer sekundärer Endpunkt war die Erfassung der Dauer der Arbeitsunfähigkeit der konservativ behandelten Patienten.²⁰

2.4 Ein- und Ausschlusskriterien zur Studienteilnahme bei konservativer Therapie

2.4.1 Einschlusskriterien

- Patienten mit unkomplizierter Appendizitis, bei denen durch einen chirurgischen Facharzt eine antibiotische Therapie indiziert und gemeinsam mit dem Patienten die Entscheidung zu dieser getroffen wurde²⁰
- Alter ≥ 18 Jahre, kein Höchstalter
- Einwilligungsfähigkeit

2.4.2 Ausschlusskriterien

- Begründete Zweifel an der Compliance, die eine Nachverfolgung über 12 Monate ernsthaft in Frage stellen

2.5 Studiendesign

Es handelt sich um eine monozentrische prospektive Studie.²⁰ Nach Diagnosesicherung einer akuten Appendizitis und Indikationsstellung und Entscheidung zur antibiotischen Therapie einer unkomplizierten Appendizitis wurde das Screening bezüglich der Einschlusskriterien durchgeführt. Bei Erfüllung der Einschlusskriterien wurde der Patient über Ziele und Ablauf der Studie aufgeklärt und um eine schriftliche Einverständniserklärung zur Studienteilnahme gebeten.²⁰ Alle relevanten Informationen über den Ablauf der Studie wurden dem Patienten neben der mündlichen Mitteilung auch zusätzlich in schriftlicher Form im Rahmen einer Patienteninformation (siehe Anlage 1 im Anhang) ausgehändigt. Alle Patienten stimmten der Studienteilnahme schriftlich zu (siehe Anlage 1 im Anhang).²⁰

2.6 Ablauf der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis

Patienten mit akuter unkomplizierter Appendizitis wurde an der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim bei entsprechender medizinischer Eignung nach Indikationsstellung durch einen chirurgischen Facharzt eine antibiotische Therapie angeboten.²⁰ Eine antibiotische Therapie wurde regelhaft nicht indiziert bei klinischem Hinweis auf Perforation bzw. Peritonitis oder bildgebendem Verdacht auf das Vorliegen einer komplizierten Appendizitis mit Abszess, Appendikolith oder freier Flüssigkeit außerhalb des rechten unteren Quadranten.²⁰ Ebenso wurde die Indikation zur antibiotischen Therapie in der Regel nicht gestellt bei immunsupprimierten Patienten, klinischem oder bildgebendem Verdacht auf einen Tumor oder schweren systemischen Begleiterkrankungen. Die antibiotische Therapie selbst stellte keine studienbezogene Maßnahme im Hinblick auf die vorliegende Beobachtungsstudie dar, da es sich um ein anerkanntes Behandlungsverfahren handelt und auch Patienten, die eine Studienteilnahme ablehnen, antibiotisch behandelt wurden.²⁰

Die antibiotische Therapie orientierte sich an definierten Standards. Sie erfolgte während des vorgesehenen dreitägigen stationären Aufenthaltes parenteral mit Ceftriaxon 2g 1-0-0 und Metronidazol 500mg 1-0-1. Nach Entlassung wurde die Therapie für weitere 7 Tage oral mit Ciprofloxacin 500mg 1-0-1 und Metronidazol 400mg 1-0-1 fortgeführt.²⁰ Im Falle einer klinischen Verschlechterung unter

antibiotischer Therapie wurde dem Patienten die Appendektomie empfohlen.²⁰ Kam es zu einer Beschwerdebesserung wurde dem Patienten auch im Verlauf keine geplante Appendektomie empfohlen.

Die erste klinische Re-Evaluation erfolgte nach 12 Stunden, die nächste klinische, laborchemische und bei klinischer Verschlechterung sonographische Re-Evaluation nach 24 Stunden, dann folgten weitere Re-Evaluationen bei den üblichen täglichen Visiten.²⁰

Bis zur ersten klinischen Re-Evaluation durfte der/die Patient/in frei trinken, danach folgte bei Beschwerdebesserung der Kostenaufbau nach Klinik. Zur Bedarfsanalgesie wurde Novalgin 500mg bis zu 4/die gegeben, wenn keine Unverträglichkeit vorlag. Die Entlassung aus der stationären Behandlung erfolgte frühestens 72 Stunden nach Erstkontakt.²⁰

2.7 Follow-Up

Nach Einwilligung zur Teilnahme an der Studie, wurde der Patient in den Abständen von 1 Woche, 3 Monaten sowie 1 Jahr nach (stationärem) Behandlungsbeginn telefonisch kontaktiert, um in einem kurzen Interview den Behandlungserfolg zu evaluieren.²⁰ Dabei wurde das Auftreten möglicher Komplikationen, Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie, die Notwendigkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes und einer Operation aufgrund einer rekurrenten Appendizitis, die höchste Schmerzstärke seit dem letzten Kontakt und die Dauer einer möglichen Arbeitsunfähigkeit erfragt.²⁰

2.8 Datenerhebung und Dokumentation

2.8.1 Konservativ behandelte Patienten

Nach entsprechender Einwilligung in die Studienteilnahme und Datenerhebung (siehe Anlage 1 im Anhang) wurden folgende Daten der konservativ behandelten Patienten erhoben:

- Name
- Geschlecht
- Geburtsdatum/ Alter
- Datum der Vorstellung in der ZNA

- Laborwerte (Leukozyten, C-reaktives Protein (CRP), Kreatinin)
- Körpertemperatur bei Aufnahme (in °C)
- CT erfolgt (ja/nein)
- Höhe der Schmerzstärke zu folgenden Zeitpunkten: Aufnahme, stationärer Aufenthalt, Entlassung
- Dauer des stationären Aufenthaltes
- Auftreten und Art von Komplikationen während des stationären Aufenthaltes
- Durchmesser der Appendix (sofern sonographisch darstellbar)
- Notwendigkeit einer sekundären Appendektomie (ja/ nein)
- Kontaktdaten für die geplanten telefonischen Re-Evaluationen

Für die Informationen der telefonischen Re-Evaluation wurden für jeden Befragungszeitpunkt folgende erfragten Parameter dokumentiert:

- Notwendigkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes (ja/nein)
- Notwendigkeit einer Appendektomie (ja/nein)
- Auftreten, Art und Schwere von Komplikationen oder Nebenwirkungen (z.B. Übelkeit, Diarrhö, Hautexanthem durch antibiotische Therapie)
- Höchste Schmerzstärke seit stationärem Aufenthalt / letzter Re-Evaluation
- Dauer der Arbeitsunfähigkeit nach stationärem Aufenthalt

Blieb die telefonische Kontaktaufnahme ohne Erfolg, wurde ein schriftlicher Fragebogen (siehe Anlage 2 im Anhang) an den Patienten versendet mit der Bitte, diesen ausgefüllt zurückzusenden.²⁰ Als Anlage zum Fragebogen erfolgte nochmals der Hinweis zur Teilnahme an dieser Studie und der dazu erfolgten Einwilligung. Die Fragen in dem versendeten Fragebogen entsprachen exakt den Fragen des telefonischen Interviews (Frage nach der Notwendigkeit eines erneuten stationären Krankenhausaufenthaltes und sekundären Appendektomie, Komplikationen, Höhe der Schmerzstärke sowie Dauer der Arbeitsunfähigkeit).²⁰

Allgemeine Daten, klinische Befunde und Dauer der Arbeitsunfähigkeit

Daten wie Fallnummer, Geburtsdatum, Alter, Temperatur, Laborwerte, Aufenthaltsdauer, sonographisch ermittelter Durchmesser der Appendix und Notwendigkeit einer CT wurden der jeweiligen chirurgischen Patientenakte bzw. dem Krankenhausinformationssystem entnommen. Patienten, die zum Zeitpunkt der

Befragung in keinem Arbeitsverhältnis standen, angaben selbstständig zu sein, noch zur Schule gingen oder aus anderen Gründen (wie z.B. Elternzeit) vorübergehend nicht arbeiteten, wurden befragt, wann alltägliche Dinge wieder bewältigt werden konnten. Konnte ein Patient zu einem Befragungszeitpunkt nicht erreicht werden, so erfolgte die nachträgliche Erfassung im Rahmen des nächsten Re-Evaluationszeitpunktes.

2.8.2 Erfassung des Schmerzniveaus

Die Erfassung des Schmerzniveaus erfolgte mittels der numerischen Ratingskala (NRS). Die erste Dokumentation erfolgte direkt bei Aufnahme noch in der ZNA, gefolgt von weiteren Dokumentationen bei den täglichen Visiten durch das ärztliche Personal und durch das Pflegepersonal in der Regel dreimal täglich. Die letzte Erfassung des Schmerzniveaus erfolgte am Tag der Entlassung.

Die durch den Patienten angegebenen Schmerzstärken wurde direkt nach Befragung schriftlich in der Patientenakte dokumentiert und von dort übernommen. Eine weitere Erfassung der höchsten Schmerzstärke erfolgte bei den telefonischen Re-Evaluationen.

Numerische Ratingskala (NRS)

Die numerische Ratingskala ist eine der meist genutzten Skalen zur Erfassung der subjektiven Schmerzintensität des Patienten. Bei der NRS handelt es sich um eine eindimensionale Ordinalskala, die in elf Stufen (0-10) angeordnet ist, wobei die Zahl 0 für keinen Schmerz, die Zahl 10 für den stärksten vorstellbaren Schmerz steht.^{123, 124} Abbildung 4 zeigt den Aufbau der NRS.

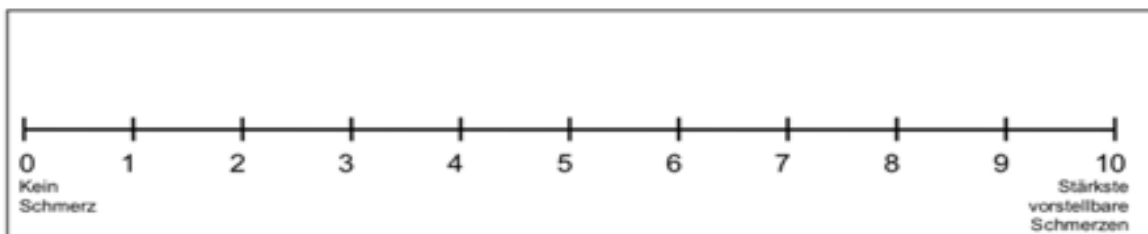


Abb. 4: Numerische Ratingskala (NRS), enthalten in: DGAI, Anhang Klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, 2015¹²³

Dem Patienten wird diese Skala entweder vorgelegt, sodass die Zahl, die der aktuellen Schmerzintensität entspricht, ausgewählt werden kann. Alternativ kann die Skala auch verbal angewendet werden, hier werden die gleichen Zahlenbereiche vorgegeben und beschrieben und der Patient gibt die für ihn zutreffende Zahl an.

Obwohl die zur Erfassung der Schmerzintensität verwendeten Skalen (visuelle Analogskala (VAS), numerische Ratingskala (NRS), verbale Rangskala (VRS)) ein hohes Maß an Übereinstimmung zeigen¹²⁴⁻¹²⁸, konnte für die NRS hinsichtlich geringer Fehlerquote, hoher Sensitivität sowie Reliabilität und hoher Akzeptanz durch einige Studien ein Vorteil belegt werden.¹²⁹⁻¹³¹

Ein weiterer Vorteil der NRS z.B. gegenüber der VAS ist die telefonische Anwendbarkeit¹²⁸, was angesichts des Designs der vorliegenden Studie unverzichtbar war.

2.8.3 Erfassung von Komplikationen und Nebenwirkungen

Für die Erfassung der Komplikationen wurde die Clavien-Dindo-Klassifikation (siehe unten) verwendet. Die hierfür relevanten Daten wurden der jeweiligen Patientenakte entnommen bzw. bei den telefonischen Re-Evaluationen erfragt. Nebenwirkungen, die im Rahmen der antibiotischen Therapie auftraten, wie z.B. Übelkeit, Diarrhö, Hautexanthem etc. wurden ebenfalls in der Datenbank dokumentiert und in der Auswertung berücksichtigt. Anhand der Clavien-Dindo-Klassifikation fand zusätzlich noch eine Einteilung in Minor (Grad I-IIIa) und Major-Komplikationen (Grad IIIb-V) statt.

Clavien-Dindo-Klassifikation

Die Clavien-Dindo-Klassifikation dient der Erfassung und Klassifizierung perioperativer Komplikationen. Sie wurde erstmals 1992 von Clavien et al.¹²² definiert und beschreibt jedwede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf.¹³²

2004 wurde die ursprüngliche Version modifiziert. Die modifizierte Version ist bis heute gültig (siehe Tabelle 3). Sie wurde im Rahmen einer Studie mit großer Patientenkohorte (6336 Patienten) auf Anwendbarkeit, Validität, Reproduzierbarkeit und Akzeptanz überprüft.¹³² Mit den Ergebnissen dieser Studie konnten die Autoren die Gültigkeit und Anwendbarkeit der Clavien-Dindo-Klassifikation als zuverlässige und geeignete Bewertung postoperativer Komplikationen in vielen operativen Bereichen demonstrieren.¹³²

Tab. 3: Clavien-Dindo-Klassifikation (eigene Darstellung, Daten aus Dindo et al.¹³²)

Grad	Definition
Grad I	Jede Abweichung vom normalen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung oder chirurgischer, radiologischer und endoskopischer Intervention. Erlaubte Therapieformen sind: Medikamente wie Antiemetika, Antipyretika, Analgetika, Diuretika, Elektrolyte und Physiotherapie. Ebenso sind Wundinfektionen, die bettseitig therapiert werden, in diesem Grad beinhaltet
Grad II	Notwendigkeit pharmakologischer Behandlung mit anderen als bei Grad I erlaubten Medikamenten, ebenso Bluttransfusionen und parenterale Ernährung
Grad III	Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention
Grad IIIa	Intervention ohne Vollnarkose
Grad IIIb	Intervention unter Vollnarkose
Grad IV	Lebensbedrohliche Komplikation (inklusive zentralnervöser Komplikationen) die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig macht
Grad IVa	Versagen eines Organsystems (inklusive Dialyse)
Grad IVb	Multiorganversagen
Grad V	Tod des Patienten
Suffix „d“	Leidet der Patient an einer Komplikation zum Zeitpunkt der Entlassung, so wird das Suffix „d“ dem entsprechenden Grad angefügt. Diese Kategorie erfordert eine Nachsorge des Patienten um den Verlauf vollständig zu evaluieren

2.8.4 Primär operativ behandelte Patienten

Von primär operativ behandelten Patienten wurden abweichend von konservativ behandelten Patienten (siehe 2.8.1) folgende zusätzliche Daten retrospektiv aus den Behandlungsunterlagen erhoben:

- Dauer der Operation
- Operationsmethode (offen/ laparoskopisch)
- Art der Appendizitis nach histologischer Untersuchung (ulzero-phlegmonös, perforiert, gangränös, abszedierend, chronisch)
- ASA-Score

Erfassung des Schmerzniveaus

Die Schmerzerfassung erfolgte identisch wie bei den konservativ behandelten Patienten mittels NRS, zunächst direkt bei Aufnahme, dann dreimal täglich während des stationären Aufenthaltes sowie vor Entlassung. Diese Angaben wurden wie oben beschrieben entweder durch das Pflegepersonal oder bei den Visiten durch das ärztliche Personal erhoben und in der Patientenakte dokumentiert.

Erfassung von Komplikationen

Sämtliche intra- und postoperative Komplikationen (z.B. Abszess, Wundinfektion, Reoperation) wurden gemäß der Clavien-Dindo-Klassifikation erhoben.

Informationen lieferten auch hier die jeweiligen Patientenakten mit den darin enthaltenen OP-Berichten und Verlaufsdokumentationen.

Erfassung der Operationsmethode und Operationsdauer

Sowohl die Operationsmethode (laparoskopisch oder offen) als auch die Dauer der Operation wurden dem jeweiligen Operationsbericht entnommen. Ebenfalls hieraus entnommen und dokumentiert wurde, ob eine Konversion vom laparoskopischen zum offenen Vorgehen notwendig war.

2.8.5 Erfassung des ASA-Scores

Der ASA-Score wurde durch den diensthabenden Anästhesisten erhoben und in der Patientenakte hinterlegt. Aus dieser wurde der ASA-Score für die Datenerhebung extrahiert.

ASA- Klassifikation

Die ASA-Klassifikation, benannt nach der American Society of Anesthesiologists, dient der präoperativen Kategorisierung des körperlichen Status von Patienten anhand des Vorhandenseins von systemischen Erkrankungen und wurde 1941 erstmals von Saklad et al.¹³³ beschrieben. Seither erfolgte eine ständige Weiterentwicklung und Modifikation dieser Klassifikation.¹³⁴⁻¹³⁶

Während sie anfänglich lediglich einen deskriptiven Zweck erfüllte, konnten zahlreiche Studien im Laufe der Jahre zeigen, dass die ASA-Klassifikation eine hohe Korrelation mit dem perioperativen Risiko aufweist und somit der prognostischen Beurteilung desselben dienen kann.¹³⁶

Da vor allem für die ASA-Klassen 3, 4 und 5 verschiedene Definitionen existieren und auch weiterhin einem ständigen Wandel unterlegen sind, wird die ASA-Klassifikation in der aktuellen Literatur nicht einheitlich zitiert.¹³⁶ In der vorliegenden Studie wurde zur Erfassung des körperlichen Status und somit des perioperativen Risikos die 1963 publizierte Version^{136, 137} verwendet (Tabelle 4).

Tab. 4: ASA-Klassifikation (eigene Darstellung, Daten aus Irlbeck et al.¹³⁶ und Doyle et al.¹³⁴)

ASA-Grad	körperlicher Status
I	Normaler, gesunder Patient
II	Patient mit leichter Systemerkrankung
III	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die ihn in seiner Aktivität einschränkt, aber keine Behinderung bedeutet
IV	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die mit einer Behinderung einhergeht und eine ständige Lebensbedrohung bedeutet
V	Moribunder Patient, der ohne Operation die nächsten 24h vermutlich nicht überlebt
VI ¹	Für hirntot erklärter Patient, dessen Organe zur Transplantation entnommen werden
¹ Später hinzugefügte Definition von ASA Class 6	

Seit 2014 werden Beispieldiagnosen benannt, damit die Zuteilung der Patienten in die jeweilige Gruppe möglichst einheitlich und valide erfolgen kann und die Interobserver-Variabilität verringert wird.^{136, 138} In ASA-Grad I wird z.B. ein gesunder, nichtrauchender Patient ohne feste Medikamenteneinnahme eingestuft. Unter Grad II fallen beispielsweise Patienten mit gut eingestellter Hypertonie oder gut eingestelltem Diabetes mellitus.^{134, 136, 139} Beispieldiagnosen, die zu einer Zuordnung in Grad III führen sind COPD, Adipositas mit einem BMI>40, Myokardinfarkt oder eine transitorische ischämische Attacke (TIA) vor mindestens 3 Monaten.^{136, 139}

In Grad IV werden z.B. Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt oder TIA vor weniger als 3 Monaten, Sepsis oder Nierenversagen ohne regelmäßige Dialyse eingeteilt.^{136, 139} Eine Einteilung in Grad V findet statt, wenn z.B. ein rupturiertes Aortenaneurysma oder eine schwere intraabdominelle Blutung vorliegt.^{134,}

136

2.9 Statistische Analyse

Da es sich um eine Beobachtungsstudie ohne formale Hypothese handelte, erfolgte keine Fallzahlberechnung im eigentlichen Sinne. Die Rekrutierung der Patienten erfolgte über den Zeitraum von eineinhalb Jahren (von Januar 2016 bis Juni 2017).²⁰

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurden in die Auswertung mit einbezogen, diese erfolgte somit nach dem „Intention-to-Treat-Prinzip“.²⁰

Sowohl die deskriptive Analyse als auch die vergleichende Statistik erfolgte mit Hilfe der Software „IBM SPSS Statistics“ (IBM Corp. Released 2017. IBM SPSS Statistics for Macintosh, Version 25.0. Armonk, NY: IBM Corp).²⁰

Die Auswertung des primären Endpunktes „erfolgreiche Behandlung der akuten unkomplizierten Appendizitis“ erfolgte, nachdem alle Patienten, die initial antibiotisch therapiert wurden, 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach Therapiebeginn befragt wurden. Dieser wurde als Proportion mit 95%-Konfidenzintervall dargestellt.

Für intervallskalierte sekundäre Endpunkte (Krankenhausverweildauer und Dauer der Arbeitsunfähigkeit) sowie für weitere erhobene intervallskalierte Parameter (Laborwerte), wurden die Ergebnisse mittels Mittelwert (MW), Standardabweichung (SD), Minimum, Maximum, Median, Perzentilen inklusive 95%-Konfidenzintervall (KI) des Mittelwerts dargestellt.²⁰

Hinsichtlich des Schmerzniveaus wurde von jedem Patienten der innerhalb des Krankenhausaufenthaltes erhobene maximale Wert sowie ein Mittelwert aus allen erfolgten Messungen erfasst. Außerdem erfolgte in beiden Gruppen eine Auswertung der Schmerzstärke während des Krankenhausaufenthaltes pro Tag. Auch diese Ergebnisse wurden mittels Mittelwert, Median, Minimum, Maximum sowie Perzentilen dargestellt. Ein Vergleich zwischen beiden Gruppen erfolgte für die Zeitpunkte „bei Aufnahme“ und „Tag 3“ sowie für die jeweils erhobenen maximalen Werte innerhalb des Krankenhausaufenthaltes.

Für den sekundären Endpunkt „Komplikationen“, wurde sowohl die Gesamtzahl in der jeweiligen Behandlungsgruppe, als auch die jeweilige Häufigkeit für jeden Schweregrad in der Clavien-Dindo-Klassifikation angegeben. Auch hier erfolgte die Darstellung als Proportion mit 95%-Konfidenzintervall. Zusätzlich wurde auch die Häufigkeit für die Art der Komplikation (z.B. intraabdomineller Abszess, Ileus, Wundinfektion etc.) des jeweiligen Grades angegeben.

Die definierten Endpunkte wurden schließlich mit der Kontrollgruppe der Patienten, bei denen im Untersuchungszeitraum keine antibiotische, sondern eine primär chirurgische Therapie der akuten Appendizitis erfolgte, verglichen.²⁰

Ein p-Wert $<0,05$ galt dabei als statistisch signifikant.²⁰

Für den primären Endpunkt „erfolgreiche Behandlung der akuten unkomplizierten Appendizitis“ war ein formaler statistischer Vergleich zwischen beiden Gruppen nicht sinnvoll, da bei primär operierten Patienten ein Therapieerfolg in allen Fällen anzunehmen ist. Daher erfolgte dieser Vergleich deskriptiv.

Der Vergleich für nominalskalierte (kategoriale) Variablen erfolgte mittels des Chi-Quadrat-Tests (χ^2 -Test) bzw. des exakten Tests nach Fisher, falls die Häufigkeit pro Ausprägung weniger als fünf betrug.²⁰

Für den Vergleich von ordinalskalierten Merkmalen wurde ein nicht parametrisches Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) für zwei unverbundene Stichproben angewendet.²⁰

Für den Vergleich von intervallskalierten Variablen wurde der t-Test für zwei unverbundene Stichproben verwendet.²⁰

Da bei einer Stichprobengröße von $n > 30$ von einer Normalverteilung ausgegangen werden kann, wurde an dieser Stelle aufgrund mangelnder Trennschärfe und häufig zu konservativen Ergebnissen auf die Anwendung eines Normalverteilungstests (Kolmogorov-Smirnov-Test) verzichtet und diese lediglich graphisch überprüft. Ergab diese Überprüfung eine zumindest näherungsweise Normalverteilung der Variablen, wurde der t-Test verwendet, da dieser auch bei leichten Abweichungen von der Normalverteilung robust ist und zuverlässige Ergebnisse liefert, sowie gegenüber dem nicht parametrischen Testverfahren eine größere Power besitzt.^{140, 141}

Zusätzlich erfolgte ein Test auf Varianzhomogenität mittels Levene-Test. Bei vorliegender Varianzhomogenität wurde der t-Test verwendet, lag hingegen keine Varianzhomogenität vor, wurde der Welch-Test angewendet.

Lag eine starke Abweichung von der Normalverteilung vor, oder waren viele Ausreißer vorhanden, so wurde auf ein nicht parametrisches Testverfahren (Mann-Whitney-U-Test) zurückgegriffen.²⁰

3 ERGEBNISSE

3.1 Übersicht über die Zuteilung und Anzahl der inkludierten Patienten

Insgesamt wurde zwischen Januar 2016 und Juni 2017 bei 152 Patienten, die sich in der ZNA der Universitätsmedizin Mannheim vorstellten, eine akute Appendizitis diagnostiziert. 14 Patienten wurden bereits zu diesem Zeitpunkt aus der Studie exkludiert, da aus Kapazitätsgründen eine Verlegung in ein externes Krankenhaus erfolgte, was eine Erhebung der erforderlichen Parameter unmöglich machte²⁰ (Abbildung 5).

Bei 71 Patienten zeigte sich eine komplizierte Appendizitis²⁰, weshalb bei diesen Patienten die primäre Appendektomie indiziert wurde. Bei fünf der 71 Patienten mit komplizierter Appendizitis zeigte sich in der sonographischen Untersuchung ein Appendikolith, bei weiteren 5 Patienten war freie Flüssigkeit mit einem Abszess sichtbar. Der sonographische Verdacht auf eine perforierte Appendizitis mit oder ohne klinischen Zeichen einer Peritonitis lag bei 31 Patienten vor. Bei 8 Patienten war die antibiotische Therapie aufgrund einer malignen Erkrankung oder laufender immunsupprimierender Therapie nicht möglich. Für 22 Patienten mit primärer Appendektomie konnte die Operationsindikation retrospektiv nicht zuverlässig ermittelt werden.

Bei 67 Patienten lag eine unkomplizierte Appendizitis vor²⁰ und es erfolgte die Beratung und Aufklärung über die beiden möglichen Behandlungsalternativen (operativ vs. konservativ). Von diesen 67 Patienten wurden 12 Patienten der operativen Behandlungsgruppe zugeführt. Gründe hierfür waren, dass 5 Patienten die Einschlusskriterien nicht erfüllten (Alter < 18 Jahre) bzw. bei 2 Patienten Zweifel an der Compliance bezüglich der Antibiotikatherapie bestanden.²⁰ Weitere 5 Patienten entschieden sich nach erfolgter Aufklärung über die konservative Behandlung für die primär operative Therapie²⁰ (Abbildung 5).

Die konservative Therapie erfolgte letztendlich bei 55 Patienten, davon lehnte ein Patient die Studienteilnahme ab und wurde daher nicht in das Follow-Up und die statistische Auswertung mit aufgenommen.²⁰

Aus der Gruppe der 83 primär appendektomierten Patienten wurden 13 Patienten aus der Auswertung exkludiert, da das Alter < 18 Jahre betrug.

In die Studie sowie die statistische Auswertung wurden somit insgesamt 124 Patienten eingeschlossen. Darunter fielen 70 Patienten mit einer primären Appendektomie und 54 Patienten mit einer primär konservativen Therapie²⁰ (Abbildung 5).

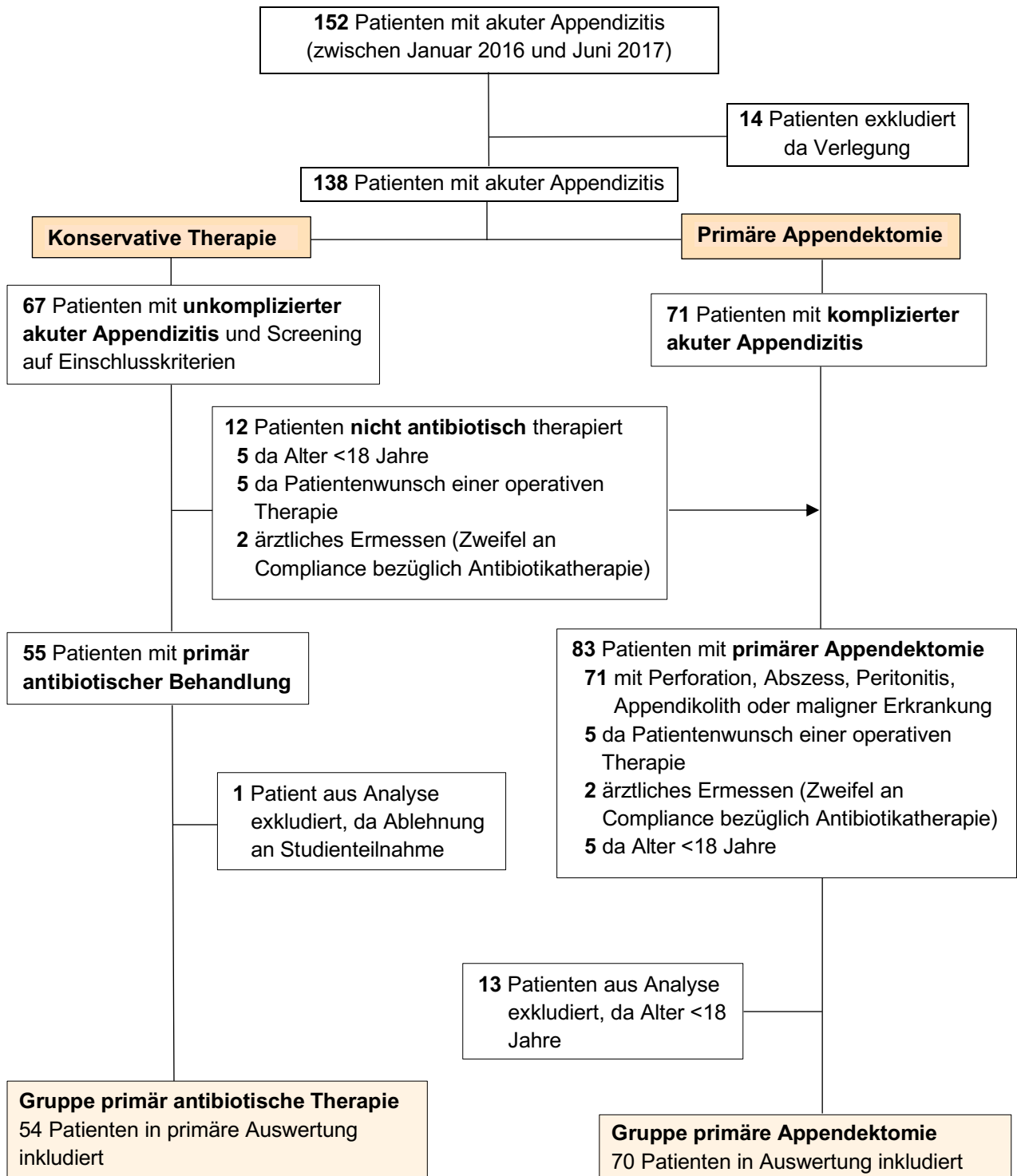


Abb. 5: Übersicht über den Entscheidungsprozess der Behandlungsmethode bzw. die Anzahl der in den jeweiligen Studienarm inkludierten Patienten, Erstveröffentlichung in Prechal et al.²⁰

3.2 Deskriptive Auswertung und Gegenüberstellung der Patientencharakteristika

3.2.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Während in der Antibiotika-Gruppe nahezu gleich viele Männer und Frauen vertreten waren (48,1% bzw. 51,9%), überwog in der primären OP-Gruppe der Anteil an männlichen Patienten (61,4%) gegenüber dem Anteil an weiblichen Patienten mit 38,6% (Tabelle 5).

In beiden Gruppen lagen die Häufigkeitsgipfel des Alters bei Auftreten der Appendizitis zwischen 18 und 23 Jahren (15 bzw. 13 Personen). Ebenfalls zu erkennen ist, dass die antibiotische Therapie v.a. bei jüngeren Patienten (in der Gruppe der 18-41-Jährigen) erfolgte. Insgesamt wurden in dieser Altersgruppe 40/54 (74,1%) Patienten konservativ und 34/70 (48,6%) Patienten operativ behandelt (Abbildung 6). Mit zunehmendem Alter überwog dann die primär operative Therapie.

In Tabelle 5 sind die Geschlechterverteilung sowie die wesentlichen Kennzahlen des Alters beider Gruppen gegenübergestellt.

Tab. 5: Geschlechterverteilung und Alter des Patientenkollektives²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=54)	OP-Gruppe (n=70)	p-Wert
Geschlecht	Anzahl	Anzahl	0,14
männlich	26 (48,1%)	43 (61,4%)	
weiblich	28 (51,9%)	27 (38,6%)	
Alter in Jahren			
MW±SD*	34,8±15,1	44,1±19,8	0,004
Median (25.-75.Perzentil)	31(23-43)	42,5 (25-59)	
Maximum	80	91	
Minimum	18	18	

*Mittelwert± Standardabweichung

Betrachtet man das mittlere Alter beider Behandlungsgruppen, so fällt auf, dass Patienten mit primär konservativer Therapie um durchschnittlich 9,3 Jahre jünger waren als Patienten mit einer primären Appendektomie (Tabelle 5 und Abbildung 7).

Abbildung 6 zeigt die Altersverteilung der Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen.

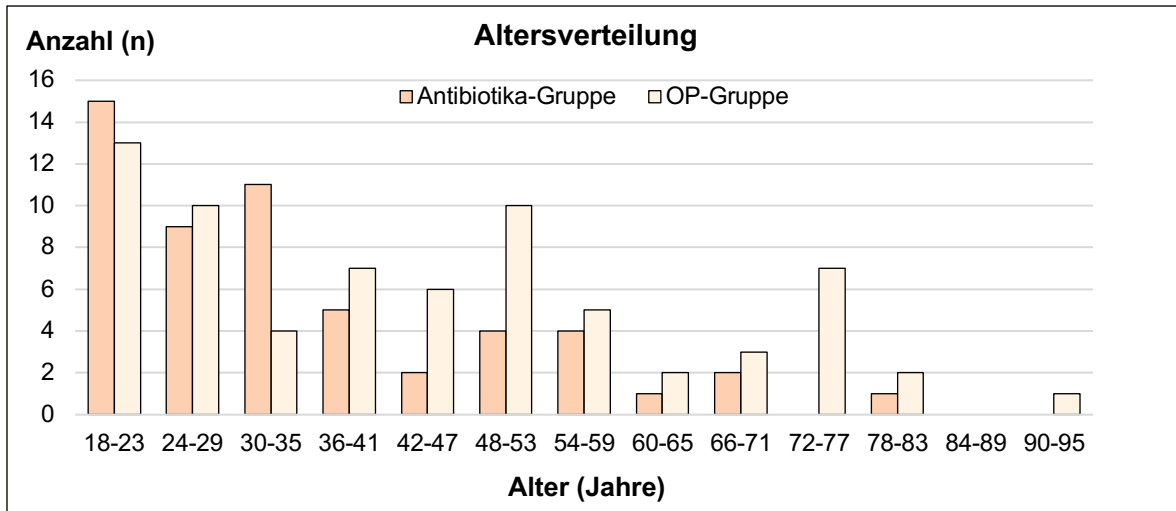


Abb. 6: Altersverteilung der Patienten in den jeweiligen Behandlungsgruppen

In der Antibiotika-Gruppe war das Durchschnittsalter der Frauen mit 37 Jahren um 4,5 Jahre höher als das der Männer (32,5 Jahre). In der OP-Gruppe lag das durchschnittliche Alter der Frauen bei 46,6 Jahren und bei Männern bei 42,4 Jahren. Männer in der primären OP-Gruppe waren im Durchschnitt um 9,9 Jahre und Frauen um 9,6 Jahre älter als diejenigen der primär konservativen Behandlungsgruppe.

Abbildung 7 zeigt den Vergleich des mittleren Alters aller Patienten sowie den Vergleich stratifiziert nach Geschlecht.

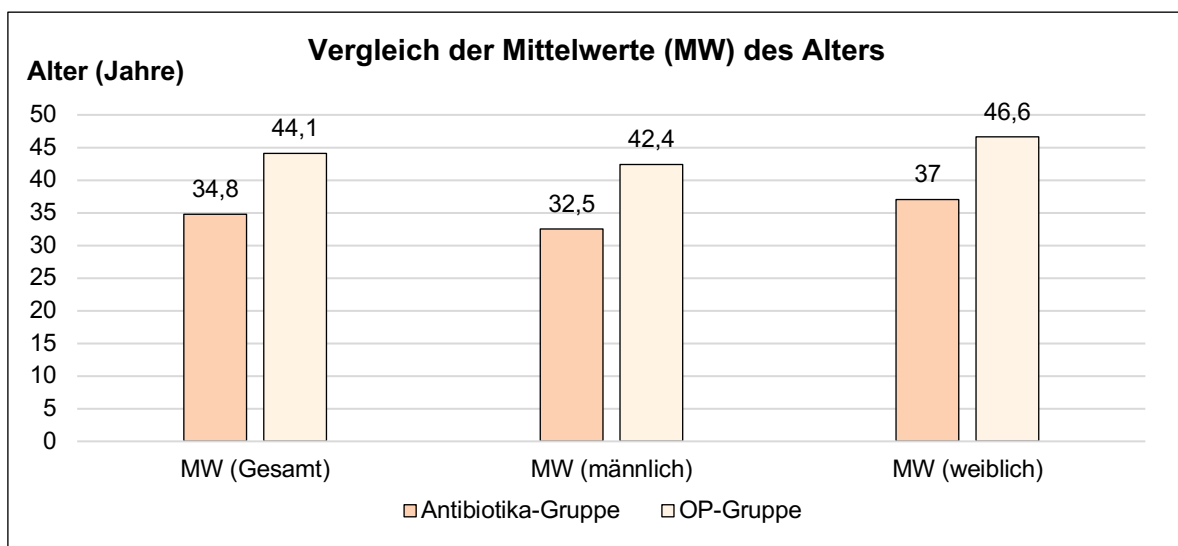


Abb. 7: Vergleich der Mittelwerte des Alters

3.2.2 Laborchemische und bildgebende Diagnostik

Laborparameter

Bei allen Patienten wurden die Entzündungsparameter (CRP und Leukozyten) zur Diagnostik hinzugezogen und bei Aufnahme des Patienten erfasst. Außerdem wurde in beiden Gruppen der Kreatinin-Wert erhoben.

Eine Erhöhung des CRP-Wertes war als Überschreitung des Normbereiches von 0-5mg/l definiert. Wurde der CRP-Wert im Laborbefund mit <2,90mg/l angegeben, so wurde diese Angabe bei der Datenerhebung mit dem Wert 2mg/l berücksichtigt.

Eine Leukozytose war definiert als die Überschreitung des Normwertes von $10,2 \times 10^9/l$, das Kreatinin galt ab einem Wert $>1,4 \text{mg/dl}$ als erhöht.

Die Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung, sowie die Anzahl der Patienten mit erhöhten Entzündungsparametern bei Aufnahme, sind in Tabelle 6 dargestellt.

Tab. 6: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=54)			OP-Gruppe (n=70)		
	CRP [mg/l]	Leukozyten [$\times 10^9/l$]	Kreatinin [mg/dl]	CRP [mg/l]	Leukozyten [$\times 10^9/l$]	Kreatinin [mg/dl]
MW \pm SD*	35,4 \pm 35,7	11,8 \pm 3,6	0,9 \pm 0,2	88,8 \pm 86,7	14,5 \pm 5,2	1,0 \pm 0,4
Median	23,8	11,4	0,9	71,6	14	1
95%-KI	25,7-45,2	10,9-12,8	0,8-1	68,2-109,5	13,3-15,7	0,9-1,3
25.-75. Perzentil	6,0-55,5	9,5-14,7	0,8-1	15,5-131,3	11,1-18,1	0,8-1,1
Maximum	144,0	20,0	1,6	406,0	28,4	2,8
Minimum	2,0	5,7	0,6	2,0	2,3	0,5
	CRP >5mg/l	Leukozyten > $10,2 \times 10^9/l$	Kreatinin >1,4mg/dl	CRP >5mg/l	Leukozyten > $10,2 \times 10^9/l$	Kreatinin >1,4mg/dl
Anzahl	44 (81,5%)	39 (72,2%)	2 (3,7%)	63 (90%)	55 (78,6%)	7 (10%)

*Mittelwert \pm Standardabweichung

In beiden Behandlungsgruppen lag zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten etwas häufiger eine Erhöhung des CRP-Wertes vor als eine Leukozytose (Tabelle 6).

Eine gleichzeitige Erhöhung beider Entzündungsparameter lag in der Antibiotika-Gruppe bei 32 (59,3%) Patienten vor. Bei 19 (35,2%) Patienten war entweder das CRP (bei 12 (22,2%) Patienten) oder die Leukozyten (bei 7 (13%) Patienten) erhöht.

Bei 3 (5,6%) Patienten waren bei Aufnahme sowohl das CRP als auch die Leukozyten normwertig (Abbildung 8).

In der Gruppe der primär operativ behandelten Patienten waren zum Zeitpunkt der Aufnahme bei 49 (70%) Patienten beide Entzündungsparameter erhöht. Bei 20 (28,6%) Patienten lag entweder ein erhöhter CRP-Wert (bei 14 (20%) Patienten) oder eine Leukozytose (bei 6 (8,6%) Patienten) vor. Bei 1 (1,4%) Patient lagen zu diesem Zeitpunkt beide Entzündungsparameter innerhalb des Normbereiches (Abbildung 8).

Abbildung 8 zeigt jeweils die Anzahl der Patienten mit erhöhten bzw. normwertigen Entzündungsparametern zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme.

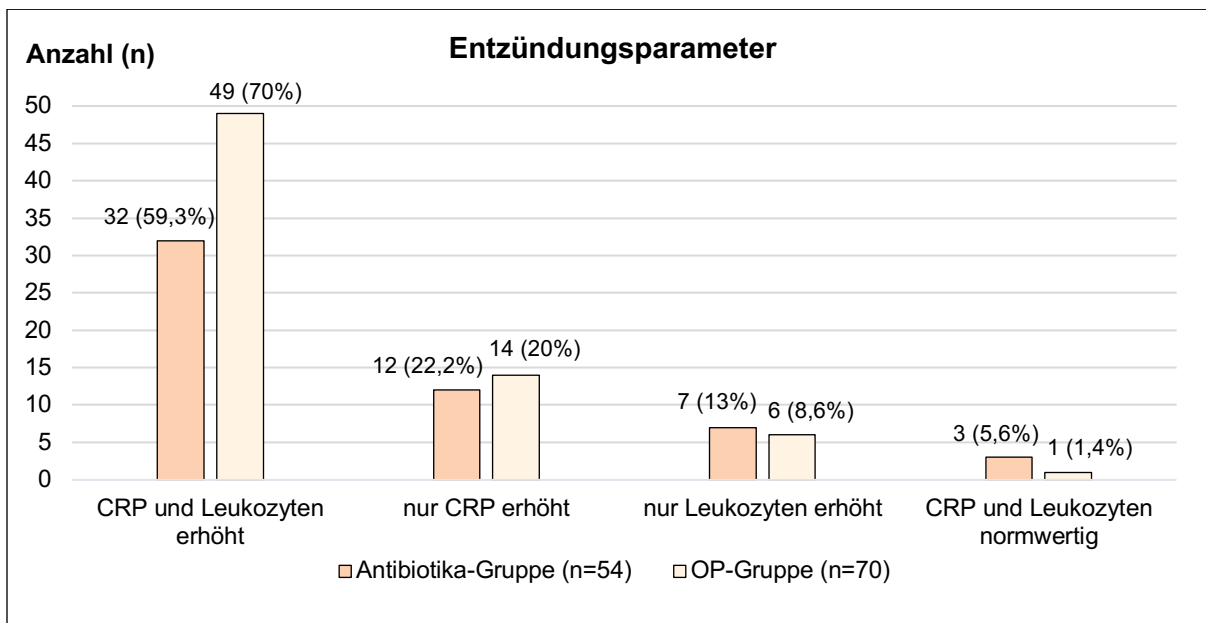


Abb.8: Häufigkeit von pathologisch erhöhten Entzündungsparametern

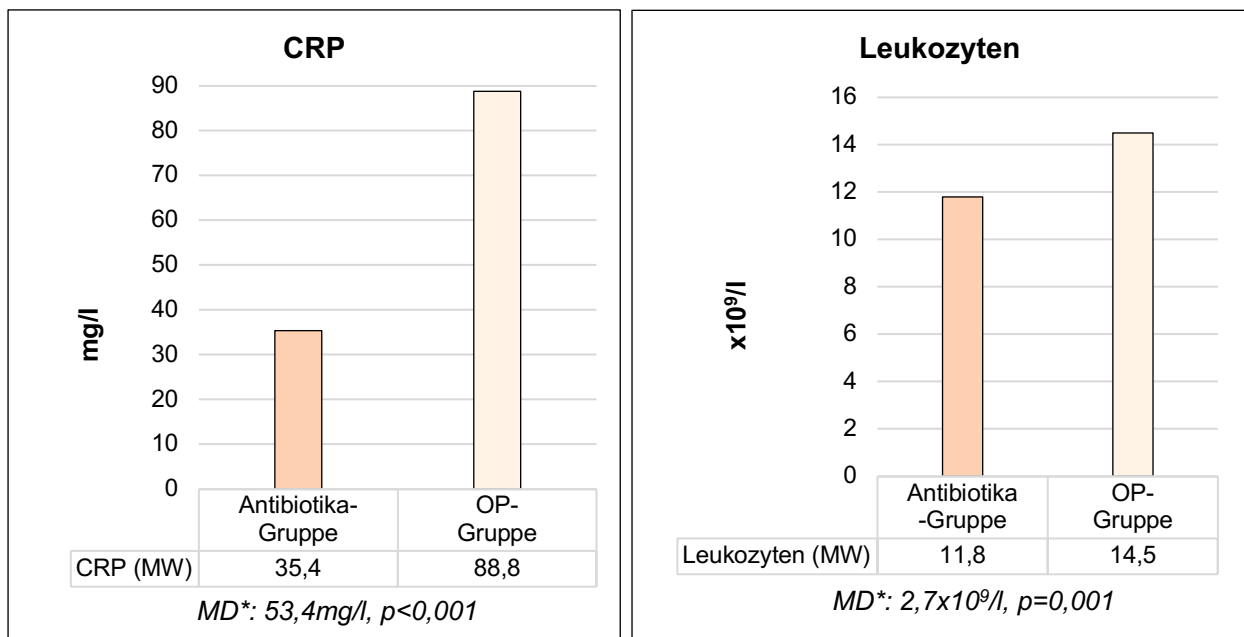
Vergleich der Mittelwerte der Entzündungsparameter beider Behandlungsgruppen

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme war das CRP bei primär antibiotisch therapierten Patienten um durchschnittlich 53,4mg/l (95%-KI: 30,7–76,1mg/l) niedriger als bei Patienten mit primärer Appendektomie (Tabelle 6). Der Vergleich mittels t-Test ergab mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied.²⁰

Auch die Leukozyten waren zu diesem Zeitpunkt in der Antibiotika-Gruppe um durchschnittlich $2,7 \times 10^9/l$ (95%-KI: $1,1 - 4,2 \times 10^9/l$) niedriger als in der OP-Gruppe (Tabelle 6). Dieser Unterschied ist mit $p = 0,001$ ebenfalls statistisch signifikant.²⁰

Die Kreatinin-Werte unterschieden sich hingegen kaum zwischen beiden Behandlungsgruppen.

Abbildung 9 und 10 sollen die Mittelwertunterschiede der Entzündungsparameter beider Gruppen nochmals verdeutlichen.



*MD=mittlere Differenz

Abb. 9: Mittelwertvergleich CRP

Abb. 10: Mittelwertvergleich Leukozyten

Körpertemperatur

Ein weiterer Baustein der Diagnostik war die Erfassung der Körpertemperatur mittels Ohrthermometer. Diese war in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten in 49 von 54 (90,7%) Fällen dokumentiert und in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten in 65 von 70 (92,9%) Fällen. Fieber war definiert als Temperatur $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$.

In Tabelle 7 ist die bei Aufnahme gemessene Temperatur beider Behandlungsgruppen mittels Mittelwert, 95%-KI, Perzentilen, Median, Minimum und Maximum dargestellt.

Tab. 7: Vergleich der gemessenen Temperatur bei Aufnahme²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=49)	OP-Gruppe (n=65)
	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]	Temperatur [$^{\circ}\text{C}$]
MW \pm SD*	36,9 \pm 0,86	36,9 \pm 0,78
Median	36,8	36,8
95%-KI	36,7-37,1	36,7-37,1
25.-75. Perzentil	36,3-37,3	36,3-37,4
Maximum	39,0	38,8
Minimum	35,5	35,4
Temperatur	Anzahl	Anzahl
<37 $^{\circ}\text{C}$	29 (59,2%)	38 (58,5%)
37,0-37,9 $^{\circ}\text{C}$	14 (28,6%)	17 (26,1%)
$\geq 38^{\circ}\text{C}$	6 (12,2%)	10 (15,4%)

*Mittelwert \pm Standardabweichung

Vergleich der Temperaturwerte beider Behandlungsgruppen

Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme wiesen in beiden Behandlungsgruppen mehr Patienten eine normale Körpertemperatur als Fieber auf.

In der OP-Gruppe wiesen 3,2% Patienten mehr Fieber auf als in der Antibiotika-Gruppe (Tabelle 7).

Der Vergleich zeigt, dass es zwischen beiden Gruppen keinen wesentlichen Unterschied gab. Die maximal gemessene Temperatur in der Antibiotika-Gruppe lag bei 39,0 $^{\circ}\text{C}$ und in der OP-Gruppe bei 38,8 $^{\circ}\text{C}$. Während sich die medianen Werte beider Gruppen nicht unterschieden, zeigte der Mittelwertvergleich einen Unterschied um 0,02 $^{\circ}\text{C}$ (95%-KI: -0,3–0,3 $^{\circ}\text{C}$). Der Vergleich mittels t-Test ergab mit $p=0,91$ keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen.²⁰

Durchmesser der Appendix

Der Durchmesser der Appendix wurde im Rahmen der sonographischen Untersuchung erfasst. Bei Überschreitung eines Durchmessers von 7mm galt die Appendix als vergrößert.

In der Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten lag diese Information für 43 (79,6%) der 54 Patienten vor, in der OP-Gruppe für 67 (95,7%) der 70 Patienten. In 14 Fällen war der Durchmesser der Appendix entweder nicht dokumentiert oder die Appendix mittels Sonographie nicht eindeutig identifizierbar.

Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse der erfassten Appendixdurchmesser, dargestellt durch Mittelwert inklusive 95%-KI, Perzentilen, Median, Minimum und Maximum.

Tab. 8: Vergleich des Durchmessers der Appendix bei Aufnahme

	Antibiotika-Gruppe (n=43)	OP-Gruppe (n=67)
Durchmesser Appendix [mm]		
MW±SD*	9,5±3,3	10,5±3,7
95%-KI	8,5-10,5	9,6-11,4
Median (25.-75. Perzentil)	9 (7,9-11)	10 (7-13)
Maximum	23,1	20,0
Minimum	4,0	5,0
	Anzahl	Anzahl
Durchmesser >7mm	35 (71,4%)	50 (74,6%)

*Mittelwert± Standardabweichung

Vergleich des Durchmessers der Appendix beider Behandlungsgruppen

Im Vergleich zur Antibiotika-Gruppe zeigte sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme in der primären Appendektomie-Gruppe bei 3,2% Patienten mehr eine vergrößerte Appendix.

Sowohl der Mittelwert als auch der maximal bzw. minimal gemessene Durchmesser unterschieden sich kaum zwischen beiden Gruppen (Tabelle 8).

Der Durchmesser der Appendix war in der OP-Gruppe um durchschnittlich 1,0mm (95%-KI: -0,4–2,4mm) größer als in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten. Der t-Test ergab mit p=0,15 keinen signifikanten Unterschied.

Computertomographie (CT)

Eine CT wurde dann zur Diagnostik hinzugezogen, wenn die Diagnose nach Durchführung einer Sonographie nicht eindeutig war. Dies war in der Antibiotika-Gruppe bei 4 Patienten der Fall (2 Männer und 2 Frauen), in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten kam die CT in 11 Fällen (7 Männer und 4 Frauen) zum Einsatz (Tabelle 9).

Tabelle 9 zeigt die Anzahl der durchgeführten CT-Untersuchungen in der jeweiligen Behandlungsgruppe sowie die prädiktiven Werte der CT-Untersuchung für die OP-Gruppe.

Tab. 9: Vergleich der Häufigkeit einer erfolgten CT-Untersuchung²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=54)	OP-Gruppe (n=70)
Computertomographie	Anzahl	Anzahl
erfolgt	4 (7,4%)	11 (15,7%)
Appendizitis diagnostiziert	4 (100%)	11 (100%)
richtig positiv		10 (90,9%)
falsch positiv		1 (9,1%)

Sowohl in der Antibiotika-Gruppe als auch in der OP-Gruppe wurde der CT-Befund in allen Fällen als akute Appendizitis gewertet und die klinische und sonographische Verdachtsdiagnose bestätigt.

In der Gruppe der primär appendektomierten Patienten bestätigte sich dieser Befund intraoperativ bzw. in der histopathologischen Untersuchung in 10 von 11 Fällen.

Bei einem Patienten hingegen zeigte sich die Appendix intraoperativ unauffällig und es folgte eine Gelegenheitsappendektomie. Auch der spätere histopathologische Befund war unauffällig und lieferte keinen Anhalt auf das Vorliegen einer Appendizitis. Der positiv prädiktive Wert der CT-Untersuchung lag damit in dieser Gruppe bei 90,9%.

3.3 Follow-Up

Alle Patienten, die in der primären Analyse berücksichtigt wurden (n=54), wurden in das Follow-Up eingeschlossen. Das Follow-Up endete bei allen Patienten nach einem Jahr oder bei Notwendigkeit einer sekundären Appendektomie.

Abbildung 11 zeigt eine Übersicht über die in das Follow-Up eingeschlossenen Patienten und die Anzahl der an den jeweiligen Befragungszeitpunkten erreichten Patienten.

Von 54 primär konservativ behandelten Patienten wurden 4 (7,4%) Patienten noch während des primären stationären Aufenthaltes sekundär appendektomiert.²⁰ Für diese Patienten endete das Follow-Up somit bereits zu diesem Zeitpunkt.

Am ersten Befragungszeitpunkt (1 Woche nach Behandlungsbeginn) konnten 35 (70%) Patienten telefonisch re-evaluiert werden. 15 Patienten konnten zu diesem Zeitpunkt nicht evaluiert werden, da sich eine Patientin noch in intensivmedizinischer Behandlung befand und von 14 Patienten entweder keine Kontaktdaten verfügbar waren, oder unter den angegebenen Kontaktdaten nicht erreichbar waren.

Von allen Patienten, deren Kontaktdaten am ersten Befragungszeitpunkt fehlten, konnten diese zwischenzeitlich ermittelt werden. 8 Patienten, die schon am ersten Befragungszeitpunkt nicht kontaktiert werden konnten, waren auch nach 3 Monaten weder telefonisch erreichbar, noch antworteten sie auf den ihnen zugesendeten Fragebogen. Weitere 7 Patienten, die am ersten Befragungszeitpunkt nicht verfügbar waren, konnten nach 3 Monaten erstmals erreicht werden.

Am zweiten Befragungszeitpunkt (3 Monate nach Behandlungsbeginn) konnten somit 42 (84%) Patienten re-evaluiert werden. Dabei gaben 2 Patienten an, in dem Zeitraum zwischen 1 Woche und 3 Monaten nach Behandlungsbeginn sekundär appendektomiert worden zu sein.

Für den letzten Befragungszeitpunkt waren daher noch 48 Patienten in das Follow-Up inkludiert. Hier wurden alle Patienten erreicht, die auch am ersten und zweiten Befragungszeitpunkt erreicht wurden. Zusätzlich antworteten zwei der bisher nicht erreichten 8 Patienten auf den Fragebogen und konnten somit erstmals nach 1 Jahr re-evaluiert werden.

6 Patienten konnten weiterhin weder telefonisch noch über den Fragebogen erreicht werden („lost to follow-up“).²⁰

In die Auswertung des primären Endpunktes (erfolgreiche Behandlung) konnten somit 48 (88,9%) der initial 54 konservativ behandelten Patienten inkludiert werden, da diese Information 1 Jahr nach Behandlungsbeginn letztendlich für all diese Personen vorlag.²⁰

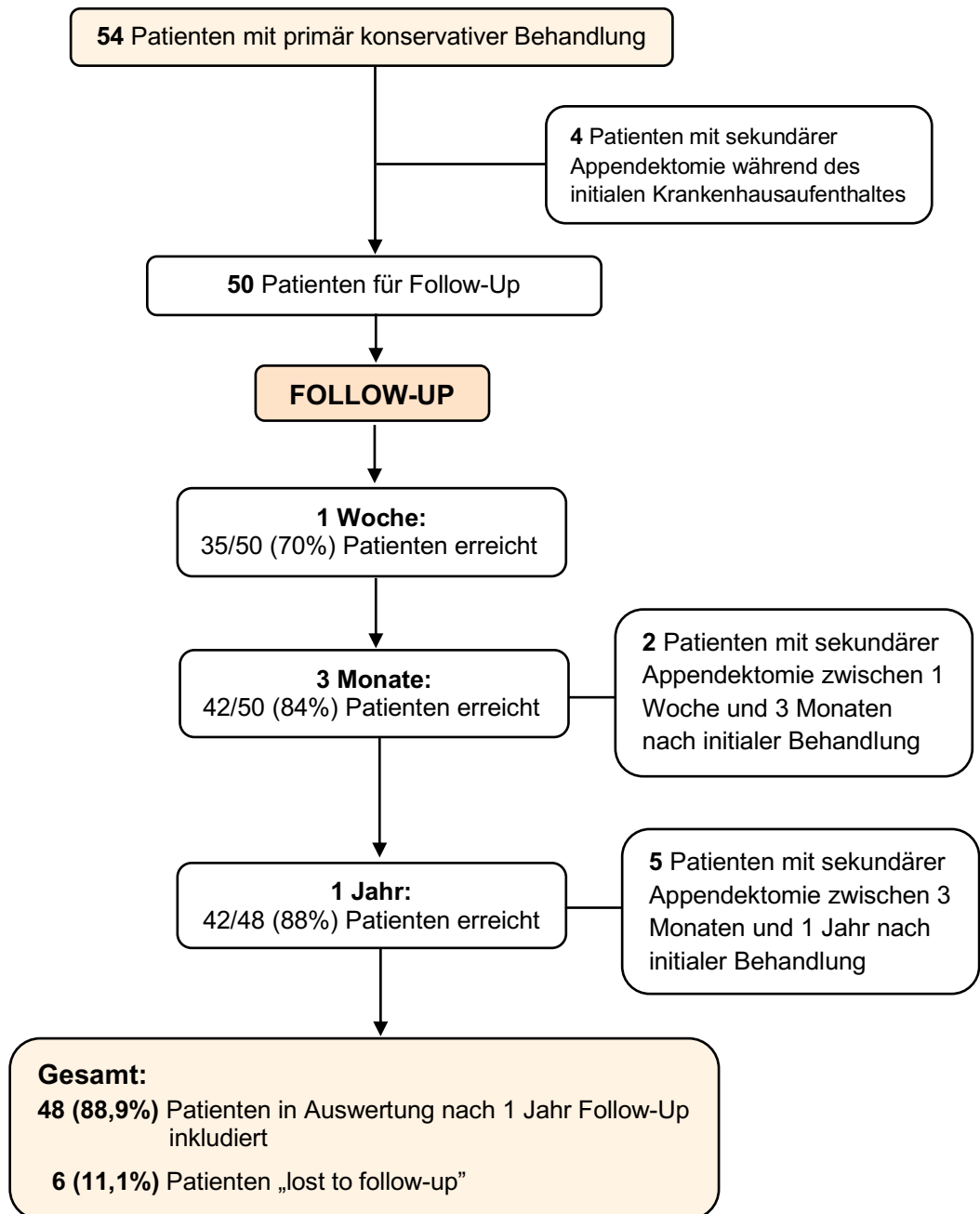


Abb. 11: Übersicht Follow-Up: Anzahl inkludierter Patienten sowie Anzahl der zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten re-evaluierten Patienten

3.4 Primärer Endpunkt

Die Auswertung des primären Endpunktes (erfolgreiche Behandlung, definiert als Verlauf ohne operativen Interventionsbedarf) erfolgte, wie unter „statistischer Analyse“ beschrieben, deskriptiv.

Der Therapieerfolg in der Gruppe der primär operativ behandelten Patienten (definiert als tatsächlich durchgeführte Operation nach Indikationsstellung) lag in dieser Studie bei 100%.²⁰

Tabelle 10 zeigt die Anzahl der sekundären Appendektomien bzw. die Erfolgsraten der konservativen Therapie zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten.

Tab. 10: Erfolgsrate der primär konservativen Therapie und Anzahl sekundär appendektomierter Patienten im Ein-Jahres-Follow-Up

Die Raten in den einzelnen Zeiträumen beziehen sich jeweils auf die Anzahl der Patienten mit vorhandenem Follow-Up, die im jeweiligen Zeitraum das Risiko hatten, sekundär appendektomiert zu werden.

Zeitpunkt	Anzahl Patienten mit sekundärer Appendektomie	Erfolgsrate (Antibiotika-Gruppe)	Erfolgsrate (OP-Gruppe)
primärer stationärer Aufenthalt	4/54 (7,4%)	50/54 (92,6%)	70/70 (100%)
1 Woche nach Behandlungsbeginn	0/44 [#] (0%)	44/44 (100%)	
1 Woche bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn	2/44 [#] (4,5%)	42/44 (95,5%)	
3 Monate bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn	5/42 [‡] (11,9%)	37/42 (88,1%)	
Gesamt	11/48[†] (22,9%)	37/48 (77,1%)	70/70 (100%)

[#] die Proportion bezieht sich auf alle Patienten, die nach 1 Jahr Follow-Up re-evaluiert werden konnten (n=48), unter Ausschluss der bereits während des stationären Aufenthaltes sekundär appendektomierten Patienten (n=4) (54-4-6=44)

[‡] die Proportion bezieht sich auf alle Patienten, die nach 1 Jahr Follow-Up re-evaluiert werden konnten (n=48), unter Ausschluss der zu diesem Zeitpunkt bereits sekundär appendektomierten Patienten (n=6) (54-6-6=42)

[†] die Proportion bezieht sich auf alle Patienten, die nach 1 Jahr Follow-Up re-evaluiert werden konnten

Erfolgreiche Behandlung während des primären stationären Aufenthaltes

Wie in Tabelle 10 dargestellt, konnten 50 der initial 54 konservativ behandelten Patienten ohne sekundäre Appendektomie aus dem Krankenhaus entlassen werden. Die Erfolgsrate lag zu diesem Zeitpunkt bei 92,6% (95%-KI: 82,1–98%).

Bei 4 Patienten (alle männlich) verschlechterte sich nach konservativem Behandlungsbeginn der klinische Zustand während des stationären Aufenthaltes, sodass eine sekundäre Appendektomie notwendig war²⁰ (Tabelle 10). Bei zwei dieser Patienten erfolgte die Appendektomie noch am Tag der stationären Aufnahme.²⁰ Bei zwei weiteren Patienten erfolgte die Appendektomie jeweils einen Tag nach der stationären Aufnahme.²⁰

Erfolgreiche Behandlung nach einem Jahr Follow-Up

Innerhalb der Studiendauer mussten weitere 7 der 44 Patienten (15,9%), von denen Informationen zum Follow-Up vorlagen sekundär appendektomiert werden. Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, erfolgte die sekundäre Appendektomie bei 2 Patienten im Zeitraum zwischen erstem und zweitem Befragungszeitpunkt (1 Woche bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn) und bei 5 Patienten innerhalb des Zeitraumes zwischen 3 Monaten und 1 Jahr nach Behandlungsbeginn.

Innerhalb des Follow-Ups von einem Jahr wurden letztendlich insgesamt 11 (22,9%, 95%-KI: 12–37,3%) der 48 Patienten mit vorliegenden Informationen zum Follow-Up sekundär appendektomiert.²⁰ 37 Patienten benötigten keine nachträgliche Appendektomie, die Erfolgsrate der primär konservativen Therapie einer akuten unkomplizierten Appendizitis lag damit bei 77,1% (95%-KI: 62,8–88%).²⁰

Die Erfolgsraten beider Behandlungsgruppen unterschieden sich um 22,9% (95%-KI: 11–35%).

3.5 Charakteristika der sekundär appendektomierten und erfolgreich antibiotisch therapierten Patienten und Vergleich mit der primären OP-Gruppe

3.5.1 Alters- und Geschlechterverteilung

Sowohl in der primären als auch in der sekundären Appendektomie-Gruppe war der Anteil männlicher Patienten etwas höher als der Anteil weiblicher Patienten.

In der primären OP-Gruppe waren es 22,8% mehr Männer als Frauen und in der sekundären Appendektomie-Gruppe waren es 45,4% mehr Männer als Frauen (Tabelle 11).

Betrachtet man hingegen die Gruppe der erfolgreich konservativ behandelten Patienten, so fällt auf, dass hier der Anteil an Frauen um 19% höher war als der Anteil an Männern.

In Tabelle 11 sind die Geschlechterverteilung sowie die wesentlichen Kennzahlen des Alters aller drei Gruppen mittels Mittelwert, Median, Perzentilen, Minimum und Maximum gegenübergestellt.

Tab. 11: Geschlechterverteilung und Alter aller drei Gruppen im Vergleich²⁰

	Sekundäre Appendektomie-Gruppe (n=11)	Primäre OP-Gruppe (n=70)	Erfolgreiche konservative Therapie (n=37)[#]	p-Wert
Geschlecht	<i>Anzahl</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Anzahl</i>	0,061 [†] 0,039 [‡]
männlich	8 (72,7%)	43 (61,4%)	15 (40,5%)	
weiblich	3 (27,3%)	27 (38,6%)	22 (59,5%)	
Alter in Jahren				
MW±SD*	44,4±20,8	44,1±19,8	32,5±11,7	0,13 [†] <0,001 [‡]
Median (25.-75.Perzentil)	48(19-58)	42,5 (25-59)	31 (23-35)	
Maximum	80	91	62	
Minimum	18	18	19	
Korrelation erfolgreiche konservative Therapie und Geschlecht				0,061

* Mittelwert± Standardabweichung

[#] Angaben beziehen sich auf alle Patienten, die nach 1 Jahr Follow-Up re-evaluiert werden konnten (n=48) und im Verlauf nicht sekundär appendektomiert wurden (48-11 Patienten)

[†] dieser p-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen der sekundären Appendektomie-Gruppe und erfolgreicher konservativer Therapie

[‡] dieser p-Wert bezieht sich auf den Vergleich zwischen primärer Appendektomie-Gruppe und erfolgreicher konservativer Therapie

Zwischen beiden OP-Gruppen unterschied sich das mittlere Alter kaum. Patienten der sekundären Appendektomie-Gruppe waren um durchschnittlich 0,3 Jahre älter als Patienten mit einer primären Appendektomie.

Patienten mit einer erfolgreichen konservativen Therapie waren hingegen um durchschnittlich 11,9 bzw. 11,6 Jahre jünger als Patienten mit einer sekundären bzw. primären Appendektomie. Der Chi-Quadrat-Test zeigte mit $p=0,061$ keinen signifikanten Zusammenhang zwischen einer erfolgreichen konservativen Therapie und dem Geschlecht.

3.5.2 Laborparameter und sonographische Untersuchung

Laborparameter

Betrachtet man die bei Aufnahme erhobenen Entzündungsparameter aller drei Gruppen, so fällt auf, dass sowohl das CRP als auch die Leukozyten jeweils in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten am höchsten waren.

Patienten, die initial konservativ behandelt wurden, jedoch im Verlauf eine sekundäre Appendektomie benötigten, hatten bereits zum Zeitpunkt der Aufnahme durchschnittlich höhere Entzündungswerte als Patienten mit erfolgreicher konservativer Therapie. Tabelle 12 zeigt die bei Aufnahme bestimmten Laborparameter aller drei Gruppen im Vergleich, dargestellt durch Mittelwert inklusive 95%-KI und Median sowie jeweils die Anzahl der Patienten mit pathologisch erhöhten Werten.

Tab. 12: Laborparameter aller drei Gruppen im Vergleich²⁰

	Sekundäre Appendektomie-Gruppe (n=11)		Primäre OP-Gruppe (n=70)		Erfolgreiche konservative Therapie (n=37)	
	MW±SD* (95%-KI)	Median	MW±SD* (95%-KI)	Median	MW±SD* (95%-KI)	Median
CRP [mg/l]	44±38,2 (18,4-69,7)	47,3	88,8±86,7 (68,2-109,5)	71,6	35,7±36,9 (23,5-48)	22,5
Leukozyten [$\times 10^9/l$]	13,2±3,6 (10,8-15,6)	11,9	14,5±5,2 (13,3-15,7)	14	11,4±3,6 (10,2-12,6)	11,4
Kreatinin [mg/dl]	1,1±0,3 (0,9-1,2)	1	1,0±0,4 (0,9-1,3)	1	0,9±0,2 (0,8-0,9)	0,8
	Anzahl		Anzahl		Anzahl	
CRP>5mg/l	11 (100%)		63 (90%)		28 (75,7%)	
Leukozyten>10,2 $\times 10^9/l$	10 (90,9%)		55 (78,6%)		24 (64,9%)	
Kreatinin>1,4mg/dl	2 (18,2%)		7 (10%)		0 (0%)	

*Mittelwert± Standardabweichung

Bei allen Patienten mit sekundärer Appendektomie lag bereits bei initialer stationärer Aufnahme eine Erhöhung des CRP-Wertes vor, bei 10 (90,9%) Patienten fand sich zu diesem Zeitpunkt eine Leukozytose.

Bei Patienten mit erfolgreicher konservativer Therapie lag zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 28 (75,7%) Patienten eine Erhöhung des CRP-Wertes vor, eine Leukozytose lag bei 24 (64,9%) Patienten vor. Die Kreatinin-Werte unterschieden sich nicht wesentlich zwischen den Gruppen (Tabelle 12).

Statistischer Vergleich der Entzündungsparameter zwischen den einzelnen Gruppen

Primäre Appendektomie vs. erfolgreiche konservative Therapie

Der Mittelwertvergleich zeigt, dass das CRP in der Gruppe der erfolgreich antibiotisch therapierten Patienten bei Aufnahme um durchschnittlich 53,1mg/l (95%-KI: 29,3–76,9mg/l) niedriger war als bei primär appendektomierten Patienten (Tabelle 12). Der Vergleich mittels t-Test ergab mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied.²⁰

Die Leukozyten waren in der Gruppe der erfolgreich konservativ behandelten Patienten bei Aufnahme um durchschnittlich $3,1 \times 10^9/l$ (95%-KI: $1,4 - 4,8 \times 10^9/l$) niedriger als in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten. Auch hier ergab der t-Test mit $p < 0,001$ einen signifikanten Unterschied.²⁰

Sekundäre Appendektomie vs. erfolgreiche konservative Therapie

Die CRP-Werte waren bei Aufnahme in der Gruppe der erfolgreich konservativ therapierten Patienten durchschnittlich um 8,3 mg/l (95%-KI: -17,2–33,8mg/l) niedriger als bei Patienten mit sekundärer Appendektomie im Verlauf (Tabelle 12). Der Mittelwertvergleich mittels Mann-Whitney-U-Test ergab keinen signifikanten Unterschied ($p=0,37$).

Der Vergleich der Mittelwerte der Leukozyten zwischen diesen beiden Gruppen zeigt, dass diese bei erfolgreich konservativ behandelten Patienten um durchschnittlich $1,8 \times 10^9/l$ (95%-KI: $-0,7 - 4,3 \times 10^9/l$) niedriger waren, als bei Patienten mit einer sekundären Appendektomie (Tabelle 12). Dieser Unterschied war mit $p=0,15$ (Mann-Whitney-U-Test) ebenfalls nicht signifikant. Auch konnte mittels Chi-Quadrat-Test kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit initial erhöhter Entzündungsparameter und der Häufigkeit sekundärer Appendektomien nachgewiesen werden ($p=0,07$ für CRP und $p=0,095$ für Leukozyten).

Körpertemperatur und sonographische Untersuchung

Weder die bei Aufnahme gemessene Körpertemperatur noch der Appendixdurchmesser unterschieden sich wesentlich zwischen den einzelnen Gruppen.

In Tabelle 13 sind die Mittelwerte inklusive 95%-KI sowie die medianen Werte der Temperatur und des Appendixdurchmessers aller drei Gruppen gegenübergestellt.

Tab. 13: Temperatur und Appendixdurchmesser aller drei Gruppen im Vergleich²⁰

	Sekundäre Appendektomie (n=11) [#]		Primäre Appendektomie (n=70) [‡]		Erfolgreiche konservative Therapie (n=37) [†]	
	MW±SD* (95%-KI)	Median	MW±SD* (95%-KI)	Median	MW±SD* (95%-KI)	Median
Temperatur [°C] ²⁰	36,9±1,3 (36,0–37,9)	36,4	36,9±0,78 (36,7–37,1)	36,8	37±0,8 (36,7–37,3)	36,9
Durchmesser Appendix [mm]	9,6±1,7 (8,3–10,8)	10,0	10,5±3,7 (9,6–11,4)	10,0	9,5±3,8 (8–10,9)	9,0
	Anzahl		Anzahl		Anzahl	
Temperatur>38°C	3 (33,3%)		10/65 (15,4%)		3/34 (8,8%)	
Durchmesser Appendix>7mm	9 (90%)		50/67 (74,6%)		23/30 (76,6%)	

*Mittelwert± Standardabweichung

[#] Temperaturangaben beziehen sich auf n=9 und Angaben zum Durchmesser der Appendix auf n=10

[‡] Temperaturangaben beziehen sich auf n=65 und Angaben zum Durchmesser der Appendix auf n=67

[†] Temperaturangaben beziehen sich auf n=34 und Angaben zum Durchmesser der Appendix auf n=30

3.5.3 Zeitpunkt der sekundären Appendektomie

Wie bereits beschrieben, erfolgte die sekundäre Appendektomie bei 4 Patienten noch während des primären stationären Aufenthaltes und bei weiteren 7 Patienten im Verlauf des Ein-Jahres-Follow-Ups.

In Tabelle 14 sind die genauen Zeitpunkte der sekundären Appendektomie in Tagen nach konservativem Behandlungsbeginn dargestellt.

Tab. 14: Zeitpunkt der sekundären Appendektomie

Patient	Konversion [Tage nach konservativem Behandlungsbeginn]
1	0
2	0
3	1
4	1
5	25
6	65
7	120
8	167
9	173
10	190
11	214
Median (25.-75.Perzentil)	65 (1-173)

Der mediane Zeitpunkt der sekundären Appendektomie lag bei 65 Tagen nach konservativem Behandlungsbeginn.²⁰

Betrachtet man nur diejenigen Patienten, die ohne notwendige sekundäre Appendektomie aus dem Krankenhaus entlassen wurden, jedoch im Verlauf des Ein-Jahres-Follow-Ups doch appendektomiert wurden (n=7), so lag der mittlere Operationszeitpunkt bei 136,3 Tagen (95%.KI: 72,1–200,4 Tage), was ca. 4,5 Monaten entspricht. Der mediane Operationszeitpunkt lag hier bei 167 Tagen.

3.5.4 Operationsmethode, Operationsdauer und ASA-Score

Sowohl in der Gruppe der primär als auch in der Gruppe der sekundär operierten Patienten erfolgten die meisten bzw. alle Appendektomien laparoskopisch (75,4% bzw. 100%).

Bei 3 Patienten der primär operativen Behandlungsgruppe war eine Konversion vom laparoskopischen zum offenen Vorgehen notwendig. Gründe hierfür waren bei 2 Patienten der intraoperative Befund einer perforierten Appendizitis mit Peritonitis, bei einer Patientin bestätigte sich der Verdacht auf ein Appendixkarzinom, sodass eine Hemikolektomie rechts erfolgte.²⁰

Tabelle 15 zeigt die Häufigkeit der durchgeführten Operationsmethoden, die mittlere Operationsdauer sowie die Häufigkeit des jeweiligen ASA-Grades.

Tab. 15: Häufigkeit der durchgeführten Operationsmethode, mittlere Operationsdauer und ASA-Score

	Primäre OP-Gruppe (n=69[#])	Sekundäre Appendektomie-Gruppe (n=11)
Operationsmethode²⁰	Anzahl	Anzahl
offen	14 (20,3%) ²⁰	0 (%)
laparoskopisch	52 (75,4%) ²⁰	11 (100%) ²⁰
Konversion	3 (4,3%) ²⁰	0 (%)
Operationsdauer [min]	MW±SD*	MW±SD*
Gesamt	65,6±33,1	69,3±29,5 [‡]
offen	50,9±16,1	
laparoskopisch	63,7±18,9	69,3±29,5 [‡]
Konversion	168±96	
ASA-Score		
I	31 (44,3%)	5 (45,5%)
II	29 (41,4%)	4 (36,4%)
III	10 (14,8%)	2 (18,2%)
IV-VI	0 (0%)	0 (0%)

*Mittelwert± Standardabweichung

[#] n=69, da in einem Fall keine Information über OP-Dauer und OP-Methode verfügbar war

[‡] Angaben beziehen sich auf 9 Patienten, da 2 Patienten in einem externen Krankenhaus appendektomiert wurden und daher keine Informationen verfügbar waren

Gründe für das primär offen Vorgehen waren in den meisten Fällen der präoperative Verdacht auf eine zumindest gedeckt perforierte Appendizitis, Patientenwunsch oder der präoperative kardiopulmonale Zustand.

Betrachtet man die Operationsdauer der einzelnen Verfahren in der primären Appendektomie-Gruppe, so fällt auf, dass das laparoskopische Vorgehen durchschnittlich 12,8 Minuten länger dauerte als das primär offene Verfahren. Bei Patienten mit Konversion dauerte die Operation im Durchschnitt 117,1 Minuten länger als bei Patienten mit primär offener Appendektomie (Tabelle 15). In der Gruppe der sekundär operierten Patienten dauerte die laparoskopische Appendektomie durchschnittlich 5,6 Minuten länger als diejenige bei primär appendektomierten Patienten (Tabelle 15).

3.5.5 Histopathologisches Stadium der Appendizitis

Das Stadium der Appendizitis wurde für beide OP-Gruppen (primäre und sekundäre Appendektomie) aus den histopathologischen Befunden entnommen.

Sowohl bei primär als auch bei sekundär appendektomierten Patienten lag am häufigsten eine ulcero-phlegmonöse Appendizitis vor.

Laut histopathologischen Befunden lag insgesamt häufiger eine phlegmonöse bzw. ulcero-phlegmonöse Appendizitis als eine komplizierte Appendizitis vor.

In Tabelle 16 sind die Häufigkeiten der einzelnen Stadien in der jeweiligen Gruppe aufgeführt.

Tab. 16: Häufigkeit der Appendizitisstadien in der jeweiligen OP-Gruppe²⁰

	Primäre OP-Gruppe (n=70)	Sekundäre Appendektomie- Gruppe (n=9*)
Stadium der Appendizitis	Anzahl	
Fortgeschrittene Appendizitis		
phlegmonös	5 (7,1%)	2 (22,2%)
ulcero-phlegmonös	34 (48,6%)	4 (44,4%)
Komplizierte Appendizitis		
abszedierend	2 (2,9%)	0 (0%)
gangränös	4 (5,7%)	0 (0%)
perityphlitischer Abszess	1 (1,4%)	0 (0%)
gedeckt perforiert	6 (8,6%)	1 (11,1%)
freie Perforation	8 (11,4%)	1 (11,1%)
Sonstige Befunde		
chronisch-rezidivierend	4 (5,7%)	0 (0%)
unauffällig	5 (7,1%)	1 (11,1%)
Appendixkarzinom	1 (1,4%)	0 (0%)

* die Angaben beziehen sich auf 9 Patienten, da 2 Patienten in einem externen Krankenhaus operiert wurden

In der sekundären Appendektomie-Gruppe lag in 2 Fällen eine komplizierte Appendizitis (gedeckte bzw. freie Perforation)²⁰ und in 6 Fällen eine fortgeschrittene Appendizitis vor. Bei einer Patientin erfolgte die sekundäre Appendektomie trotz intraoperativ unauffälliger Appendix. Der histopathologische Befund ergab hier den Befund einer Endometriose.²⁰ Die Rate der negativen Appendektomien (definiert als Appendektomie ohne intraoperativen und histopathologischen Anhalt für eine Appendizitis) betrug in der Gruppe der sekundär appendektomierten Patienten somit 11,1%.²⁰

In der Gruppe der primär operierten Patienten zeigte sich in 5 (7,1%) Fällen intraoperativ eine unauffällige Appendix. Bei 3 (4,3%) Patienten wurde die Appendix belassen, bei 2 (2,9%) Patienten erfolgte eine Gelegenheitsappendektomie. Die Rate der negativen Appendektomie betrug in dieser Gruppe 2,9%.²⁰

3.6 Vergleiche der sekundären Endpunkte

3.6.1 Häufigkeit und Art von Komplikationen

Primär konservative Therapie vs. primäre Appendektomie während stationärem Aufenthalt

Während des stationären Aufenthaltes kam es bei insgesamt 20 Patienten zu Komplikationen. Davon traten 19 (27,1%, 95%-KI: 17,2–39,1%) Komplikationen in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten auf.²⁰ In der Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten kam es in einem (1,9%, 95%-KI: 0,1–9,9%) Fall zu einer Komplikation.²⁰ Diese bestand in einem Nicht-ST-Hebungsinfarkt (NSTEMI) während des stationären Aufenthaltes, was eine Verlegung auf die Intensivstation notwendig machte (Grad IVa).

Die Häufigkeiten der jeweiligen Komplikationsgrade sind in Tabelle 17 aufgeführt.

Tab. 17: Häufigkeit der Komplikationsgrade (Clavien-Dindo-Klassifikation) während des stationären Aufenthaltes²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=54)	OP-Gruppe (n=70)	p-Wert
Komplikationsgrad	Anzahl		
Grad I	0	8 (11,4%)	
Grad II	0	5 (7,1%)	
Grad IIIa	0	1 (1,4%)	
Grad IIIb	0	4 (5,7%)	
Grad IVa	1 (1,9%)	0	
Grad IVb	0	1 (1,4%)	
Grad V	0	0	
Gesamt	1/54 (1,9%)	19/70 (27,1%)	<0,001

Unterscheidet man zwischen Minor (Grad I-IIIa) - und Major-Komplikationen (Grad IIIb-IV), so fällt auf, dass es bei Patienten mit primärer Appendektomie zu insgesamt 14 Minor-Komplikationen kam, während es bei Patienten mit primär konservativer Therapie während des stationären Aufenthaltes zu keinen Komplikationen dieser Art kam.

Major-Komplikationen traten hingegen in beiden Behandlungsgruppen auf. Fünf bei Patienten der primären Appendektomie-Gruppe²⁰ und eine bei einer Patientin der konservativen Behandlungsgruppe (Tabelle 17).

Unter Grad I Komplikationen fielen am häufigsten starke postoperative Schmerzen (5 Patienten), welche einer zusätzlichen analgetischen Therapie bedurften. Bei einem Patienten bestand postoperativ eine substitutionspflichtige Hypokaliämie und bei einem Patienten trat postoperativ subfebrile Temperatur auf, sodass eine antipyretische Therapie indiziert war. Bei einem Patienten trat aufgrund eines Seroms Sekret aus der Laparotomiewunde aus, weshalb diese teilweise eröffnet wurde.

3 Patienten mit einer Grad II Komplikation benötigten aufgrund einer lokalen Peritonitis (2 Patienten) bzw. aufgrund eines Abszesses (1 Patient) postoperativ eine prolongierte postoperative antibiotische Therapie.

Bei einem Patienten bestand postoperativ eine, mit Neostigmin therapierte, Darmatonie. Bei einem weiteren Patienten trat postoperativ ein anamnestisch bisher nicht bekanntes Vorhofflimmern auf, die Therapie erfolgte mittels eines β -Blockers.

Eine Patientin mit einer Grad IIIa-Komplikation benötigte eine CT-gesteuerte Abszessdrainage.

Unter Grad IIIb-Komplikationen fiel ein Patient mit einer kompletten Fasziendehiszenz (Platzbauch), die eine erneute Operation mit Sekundärnaht notwendig machte. Bei einem anderen Patienten war aufgrund einer ausgeprägten Peritonitis mit septischem Verlauf eine Revisionslaparoskopie mit einer Lavage indiziert. Bei einem weiteren Patienten erfolgte eine Revisionslaparoskopie aufgrund eines sich postoperativ gebildeten Abszesses. Eine weitere Grad IIIb-Komplikation bestand in einer medikamentös nicht erfolgreich therapierbaren Darmatonie. Bei diesem Patienten erfolgte die Anlage eines temporären Ileostomas.

Ebenfalls intensivpflichtig (postoperativ beatmungs- und katecholaminpflichtig) wurde eine Patientin der primären Appendektomie-Gruppe aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz mit Sepsis nach Appendektomie mit intraoperativem Befund eines Appendixkarzinoms und erfolgter Hemikolektomie rechts (Grad IVb).

Die Komplikationsraten beider Gruppen unterschieden sich um 25,2% (95%-KI: 14–36%) (Tabelle 17). Der Vergleich mittels Chi-Quadrat-Test ergab, dass Patienten mit primär konservativer Therapie während des stationären Aufenthaltes eine signifikant geringere Komplikationsrate hatten als Patienten mit einer primären Appendektomie ($p < 0,001$).²⁰

Primäre Appendektomie vs. sekundäre Appendektomie

Vergleicht man die Häufigkeiten von Komplikationen aller tatsächlich appendektomierten Patienten (primär oder sekundär) fällt auf, dass diese bei sekundär appendektomierten Patienten seltener waren als in der primären Appendektomie-Gruppe.

Komplikationen in der primären Appendektomie-Gruppe traten wie oben beschrieben bei 19 (27,1%) Patienten auf, in der Gruppe der sekundär appendektomierten Patienten (n=11) lag die Komplikationsrate bei 9,1% (95%-KI: 0,2–41,3%).²⁰

Major-Komplikationen traten im Vergleich zur primären Appendektomie-Gruppe bei sekundär appendektomierten Patienten nicht auf (Tabelle 18).

Tabelle 18 zeigt den Vergleich der Häufigkeiten der jeweiligen Komplikationsgrade.

Tab. 18: Häufigkeit der jeweiligen Komplikationsgrade aller appendektomierten (primär und sekundär) Patienten im Vergleich²⁰

	Sekundäre Appendektomie (n=11)	Primäre Appendektomie (n=70)	p-Wert
Komplikationsgrad	<i>Anzahl</i>		
Grad I	0	8 (11,4%)	
Grad II	1 (9,1%)	5 (7,1%)	
Grad IIIa	0	1 (1,4%)	
Grad IIIb	0	4 (5,7%)	
Grad IVa	0	0 (0%)	
Grad IVb	0	1 (1,4%)	
Grad V	0	0 (0%)	
Gesamt	1/11 (9,1%)	19/70 (27,1%)	0,28

In der sekundären Appendektomie-Gruppe kam es insgesamt zu einer Komplikation (Grad II).²⁰ Diese bestand in der Notwendigkeit einer postoperativen PPSB-Gabe aufgrund einer Marcumar-Dauertherapie einer Patientin. Außerdem kam es bei dieser Patientin zu einer chirurgisch nicht interventionsbedürftigen Nachblutung aus einer Trokarwunde.²⁰

Die Komplikationsrate in der Gruppe der sekundär appendektomierten Patienten war im Vergleich zu jener der primären Appendektomie-Gruppe um 18% (95%-KI: -2–38%) geringer.²⁰ Der statistische Vergleich mittels des exakten Tests nach Fisher ergab mit p=0,28 keinen signifikanten Unterschied.²⁰

Gesamtkomplikationen primär konservative Therapie vs. primäre Appendektomie nach 1 Jahr Follow-Up

Der Vergleich der Gesamtkomplikationsraten zeigt, dass bei Patienten mit primär konservativer Therapie innerhalb eines Jahres weniger Komplikationen auftraten als bei Patienten mit primärer Appendektomie.

Innerhalb des Ein-Jahres-Follow-Ups kam es in der Antibiotika-Gruppe bei insgesamt 10 der 48 re-evaluierten Patienten zu Komplikationen (Tabelle 19). Darunter sind auch die Komplikationen der im Verlauf sekundär appendektomierten Patienten berücksichtigt. 9 der 10 Komplikationen waren Minor-Komplikationen.²⁰ Diese bestanden in mutmaßlichen Nebenwirkungen der antibiotischen Therapie wie Übelkeit (1x), Diarrhö (4x), Vaginalmykose (2x) und einer medikamentös induzierten Kolitis (1x). Weitere, eher nicht kausal durch die antibiotische Therapie bedingte Komplikationen bestanden in der oben bereits beschriebene Nachblutung aus einer Trokarwunde mit PPSB-Gabe bei Marcumar-Dauertherapie und aus dem ebenfalls oben beschriebenen NSTEMI.

In Tabelle 19 sind die Gesamthäufigkeiten der jeweiligen Komplikationsgrade beider Gruppen gegenübergestellt und die Zeitpunkte des Auftretens der Komplikationen in der Antibiotika-Gruppe aufgeführt.

Tab 19: Vergleich der Gesamtkomplikationsraten beider Behandlungsgruppen nach 1 Jahr Follow-Up²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=48)				OP-Gruppe (n=70)
Komplikationsgrad	Anzahl				
	Stationärer Aufenthalt	1 Woche nach Behandlungsbeginn	1 Woche bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn	3 Monate bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn	
Grad I	0	5 (11,6%)	0	0	8 (11,4%)
Grad II	0	2 (4,7%)	1 (2,3%)	1 (2,4%)	5 (7,1%)
Grad IIIa	0	0	0	0	1 (1,4%)
Grad IIIb	0	0	0	0	4 (5,7%)
Grad IVa	1 (1,9%)	0	0	0	0
Grad IVb	0	0	0	0	1 (1,4%)
Grad V	0	0	0	0	0
Gesamt	1/54*	7/43[‡]	1/44[†]	1/42[†]	
Gesamtkomplikationen	10/48[#] (20,8%)				19 (27,1%)

* die Proportion bezieht sich auf 54 primär konservativ behandelte Patienten

[‡] die Proportion bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen die Information verfügbar war und die bisher nicht sekundär appendektomiert wurden (54-4-6-1 (vier sekundäre Appendektomien während stationärem Aufenthalt, 6 „lost to follow-up“, 1 Patient zu diesem Zeitpunkt noch in intensivmedizinischer Behandlung)

[†] die Proportion bezieht sich auf die Anzahl der Patienten, von denen die Information verfügbar war und bisher nicht sekundär appendektomiert wurden (54-4-6) bzw. 54-4-6-2 (für Proportion nach 1 Jahr)

[#] die Proportion bezieht sich auf die insgesamt 48 re-evaluierten Patienten nach 1 Jahr Follow-Up

Im Vergleich zu insgesamt 14 (20%, 95%-KI: 17–44,1%) Minor-Komplikationen in der primären Appendektomie-Gruppe traten bei primär konservativ behandelten Patienten während des Ein-Jahres-Follow-Ups insgesamt 9 (18,8%, 95%-KI: 8,9–32,6%) Minor-Komplikationen auf (Tabelle 19).

Zwischen beiden Gruppen bestand nach 1 Jahr Follow-Up kein signifikanter Unterschied bezüglich der Minor-Komplikationsraten ($p=0,87$). Der Vergleich der Major-Komplikationen zeigt, dass diese auch nach 1 Jahr Follow-Up seltener bei primär konservativ behandelten Patienten auftraten (1 (2,1%) Major-Komplikation) als bei primär appendektomierten Patienten (5 (7,1%) Major-Komplikationen).

Der Unterschied in der Major-Komplikationsrate lag bei 5% (95%-KI: -2–12%). Auch hier ergab der Chi-Quadrat-Test mit $p=0,40$ keinen signifikanten Unterschied.

Die Gesamtkomplikationsrate der primär konservativ behandelten Patienten war mit 20,8% (95%-KI: 10,5–35%) nicht signifikant ($p=0,43$) geringer als die

Gesamtkomplikationsrate in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten (27,1%; 95%-KI: 17,2–39,1%).²⁰ Die Differenz der Gesamtkomplikationsraten zwischen beiden Gruppen betrug 6,3% (95%-KI: -0,1–22%).²⁰

3.6.2 Dauer des Krankenhausaufenthaltes

Vergleich der Dauer des primären stationären Aufenthaltes

2 Patienten mit primär antibiotischer Therapie lehnten die stationäre Aufnahme ab, nahmen aber dennoch an der Studie teil.

Die maximale primäre Aufenthaltsdauer in der Antibiotika-Gruppe lag bei 25 Tagen. Dies ist durch einen, bereits oben beschriebenen NSTEMI einer Patientin während des stationären Aufenthaltes begründet. Im Vergleich dazu lag in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten die maximale Krankenhausaufenthaltsdauer bei 23 Tagen. Der Grund hierfür war eine postoperative Darmatonie mit Anlage eines temporären Ileostomas. Die mediane Krankenhausverweildauer betrug in beiden Behandlungsgruppen 3 Tage.

In Tabelle 20 sind die Mittelwerte inklusive 95%-KI sowie die medianen, minimalen und maximalen Werte der primären Krankenhausaufenthaltsdauer beider Behandlungsgruppen gegenübergestellt.

Tab. 20: *Dauer des primären stationären Aufenthaltes im Vergleich²⁰*

	Antibiotika-Gruppe (n=54)	OP-Gruppe (n=70)	p-Wert
Krankenhausaufenthaltsdauer [Tage]			
MW±SD*	3,6±3,2	4,8±3,9	0,03
95%-KI	2,7–4,5	3,9–5,7	
Median (25.–75. Perzentil)	3 (3–4)	3 (3–5)	
Maximum	25	23	
Minimum	0	2	

*Mittelwert± Standardabweichung

Patienten mit primär konservativer Therapie hatten eine signifikant kürzere initiale Krankenhausaufenthaltsdauer als Patienten mit einer primären Appendektomie (p=0,03).²⁰ Der mittlere Unterschied lag bei 1,2 Tagen (95%-KI: 0–2,5 Tage).

Vergleich der Gesamtaufenthaltsdauer primäre vs. sekundäre Appendektomie

Zwischen diesen beiden Gruppen erfolgten zwei Vergleiche. Zum einen wurde ein Vergleich zwischen der Krankenhausaufenthaltsdauer der primär operierten Patienten und der Gesamtaufenthaltsdauer (primärer Aufenthalt für die antibiotische Therapie plus Aufenthaltsdauer im Rahmen der sekundären Appendektomie) der sekundär appendektomierten Patienten durchgeführt. Die maximale Gesamtaufenthaltsdauer in der sekundären Appendektomie-Gruppe betrug 30 Tage. Im Vergleich zur primären Appendektomie-Gruppe war die maximale Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer in der sekundären Appendektomie-Gruppe um 7 Tage länger (Tabelle 21).

Ein weiterer Vergleich erfolgte zwischen der Aufenthaltsdauer der primären Appendektomie-Gruppe und der notwendigen zusätzlichen stationären Aufenthaltsdauer der sekundär appendektomierten Patienten (ohne Berücksichtigung des initialen Krankenhausaufenthaltes im Rahmen der antibiotischen Therapie). Da bei 4 Patienten die sekundäre Appendektomie noch während des primären stationären Aufenthaltes erfolgte, kam bei diesen Patienten keine zusätzliche Krankenhausaufenthaltsdauer hinzu. Die zusätzliche Aufenthaltsdauer der verbleibenden 7 sekundär appendektomierten Patienten betrug insgesamt 23 Tage, die durchschnittliche zusätzliche stationäre Verweildauer lag bei 2,1 Tagen (95%-KI: 0,9–3,3 Tage).

Tabelle 21 zeigt die Gesamt- bzw. zusätzliche Krankenhausaufenthaltsdauer der sekundär appendektomierten Patienten sowie diejenige der primär operierten Patienten im Vergleich.

Tab. 21: Gesamt- und zusätzliche Krankenhausaufenthaltsdauer der sekundären Appendektomie-Gruppe vs. primäre Appendektomie-Gruppe²⁰

	Gesamt- aufenthaltsdauer sekundäre Appendektomie (n=11)	Zusätzliche Aufenthaltsdauer sekundäre Appendektomie (n=11)	Primäre Appendektomie (n=70)
Krankenhausaufenthaltsdauer [Tage]			
MW±SD*	8,1±7,4	2,1±1,8	4,8±3,9
95%-KI	3,1–13,1	0,9–3,3	3,9–5,7
Median (25.–75. Perzentil)	6 (4–8)	3 (0–3)	3 (3–5)
Maximum	30	5	23
Minimum	4	0	2

*Mittelwert± Standardabweichung

Patienten mit primär antibiotischer Therapie und im Verlauf erfolgter sekundärer Appendektomie hatten eine um durchschnittlich 3,3 Tage (95%-KI: -1,2–7,8 Tage) längere Gesamtaufenthaltsdauer als Patienten mit primärer Appendektomie. Die mediane Gesamtaufenthaltsdauer war bei sekundär appendektomierten Patienten doppelt so lang wie bei primär appendektomierten Patienten (6 vs. 3 Tage). Der Unterschied der Gesamtaufenthaltsdauer zwischen primär und sekundär appendektomierten Patienten war mit $p=0,001$ (Mann-Whitney-U-Test) signifikant.²⁰

Im Vergleich zu Patienten mit einer primären Appendektomie war die im Rahmen der sekundären Appendektomie notwendige zusätzliche Krankenhausaufenthaltsdauer (ohne Berücksichtigung des primären Aufenthaltes für die antibiotische Therapie) in dieser Gruppe um 2,7 Tage (95%-KI: 1,3–4,1 Tage) kürzer als in der Gruppe der primär operierten Patienten. Auch hier ergab der Mann-Whitney-U-Test mit $p=0,005$ einen signifikanten Unterschied.

Vergleich der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes nach 1 Jahr

Der Vergleich der Gesamtaufenthaltsdauer basiert in der Antibiotika-Gruppe auf den Daten aller Patienten, die während des Ein-Jahres-Follow-Up re-evaluiert und nach der Notwendigkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes befragt werden konnten ($n=48$). Von den 6 Patienten, die nicht re-evaluiert werden konnten („lost to follow-up“), wurde für diesen Vergleich auch die primäre stationäre Aufenthaltsdauer nicht berücksichtigt.

Für die Ermittlung der Gesamtaufenthaltsdauer wurde in der Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten die Dauer des primären und, falls zutreffend, des sekundären Krankenhausaufenthaltes addiert. Berücksichtigt wurden hierbei alle notwendigen zusätzlichen stationäre Aufenthalte, unabhängig davon, ob aufgrund einer sekundären Appendektomie oder aufgrund einer Komplikation bzw. Nebenwirkung der antibiotischen Therapie.

Ein sekundärer stationärer Aufenthalt war innerhalb des Ein-Jahres-Follow-Ups bei insgesamt 9 (18,8%) der primär konservativ behandelten Patienten notwendig.²⁰

Bei 7 (14,6%) Patienten war der Grund für eine erneute stationäre Behandlung eine sekundäre Appendektomie, bei 2 (4,2%) Patienten erfolgte die erneute stationäre Aufnahme aufgrund einer medikamentös induzierten Kolitis bzw. persistierenden Unterbauchschmerzen.²⁰

Bei 39 (81,3%) Patienten war innerhalb des Ein-Jahres Follow-Ups keine erneute stationäre Behandlung notwendig.

In Tabelle 22 ist die Gesamtaufenthaltsdauer beider Gruppen nach 1 Jahr Follow-Up durch Mittelwert inklusive 95%-KI, Perzentilen, Median, Minimum und Maximum gegenübergestellt.

Tab. 22: Vergleich der kumulativen Verweildauer nach 1 Jahr Follow-Up²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=48)	OP-Gruppe (n=70)	p-Wert
Krankenhausaufenthaltsdauer [Tage]			
MW±SD*	4,2±4,1	4,8±3,9	0,46
95%-KI	3,0–5,4	3,9–5,7	
Median (25.–75. Perzentil)	3 (3–4)	3 (3–5)	
Maximum	30	23	
Minimum	0	2	

*Mittelwert± Standardabweichung

Die Werte der maximalen Krankenhausaufenthaltsdauer unterschieden sich zwischen den Gruppen um 7 Tage (Tabelle 22).

Der Grund für die maximale Krankenhausverweildauer von 30 Tagen in der Antibiotika-Gruppe war, dass eine Patientin bedingt durch einen NSTEMI bereits einen langen primären stationären Aufenthalt (25 Tage) hatte und im Verlauf sekundär appendektomiert wurde, was eine erneute stationäre Behandlung von 5 Tagen notwendig machte.

Die Gesamtaufenthaltsdauer war nach 1 Jahr Follow-Up in der Antibiotika-Gruppe um durchschnittlich 0,6 Tage (95%-KI: -0,9–2,1 Tage) kürzer als in der primären Appendektomie-Gruppe.²⁰

In der Gesamtdauer des stationären Aufenthaltes unterschieden sich beide Gruppen im Ein-Jahres-Follow-Up mit $p=0,46$ (Mann-Whitney-U-Test) nicht signifikant voneinander.²⁰

3.6.3 Schmerzstärke

Vergleich der maximalen Schmerzstärke bei Aufnahme und an Tag 3 des stationären Aufenthaltes

Informationen über die maximale Schmerzstärke zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme lagen in der Gruppe der konservativ behandelten Patienten für 42/54 (77,8%) Patienten und in der Gruppe der primär appendektomierten Patienten für 50/70 (71,4%) Patienten vor.

Während in der Antibiotika-Gruppe zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme 4 (9,5%) Patienten angaben, schmerzfrei zu sein (NRS=0), war dies in der primären Appendektomie-Gruppe bei 1 (2%) Patient der Fall. 1 (2,4%) Patient der primär konservativen Behandlungsgruppe gab zu diesem Zeitpunkt den auf der NRS maximalen Wert (NRS=10) an. In der primären OP-Gruppe lag die bei stationärer Aufnahme maximal angegebene Schmerzintensität hingegen bei NRS=8 (Tabelle 23).

Tabelle 23 zeigt die Daten der Schmerzintensität (Mittelwert, Median, Perzentilen, Minimum und Maximum) beider Behandlungsgruppen zum Zeitpunkt „bei Aufnahme“ und an Tag 3 im Vergleich.

Tab. 23: Vergleich der maximalen Schmerzstärke zu den Zeitpunkten bei Aufnahme und an Tag 3²⁰

Max. Schmerzstärke [NRS [#]]	Antibiotika-Gruppe		OP-Gruppe	
	Bei Aufnahme (n=42 [†])	Tag 3 (n=43 [‡])	Bei Aufnahme (n=50 [†])	Tag 3 (n=53 [‡])
MW±SD*	4,3±2,7	0,4±0,8	4,5±2,2	1,1±1,5
Median (25.–75. Perzentil)	4 (2–6)	0 (0–0)	4 (3–6)	1 (0–2)
Maximum	10	3	8	7
Minimum	0	0	0	0

*Mittelwert± Standardabweichung

Numerische Ratingskala

[†] Diese Information war von 42/54 Patienten (Antibiotika-Gruppe) bzw. 50/70 Patienten (OP-Gruppe) verfügbar

[‡] Diese Information war von 43/45 Patienten (Antibiotika-Gruppe) bzw. 53/61 Patienten (OP-Gruppe) verfügbar

Wie ebenfalls Tabelle 23 zu entnehmen ist, unterschied sich die maximale Schmerzintensität der Patienten zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme nicht wesentlich (um 0,2; 95%-KI: -0,8–1,2) zwischen den beiden Behandlungsgruppen.²⁰ Der Unterschied zum Zeitpunkt „bei Aufnahme“ war mit p=0,73 (Mann-Whitney-U-Test) nicht signifikant.²⁰

An Tag 3 des stationären Aufenthaltes war die maximal angegebene Schmerzstärke in 43/45 Fällen (Antibiotika-Gruppe) bzw. in 53/61 Fällen (Appendektomie-Gruppe) dokumentiert. 9 Patienten der primären Appendektomie-Gruppe wurden an Tag 3 entlassen. Da die Dokumentation bzw. Erhebung der maximalen Schmerzstärke bei diesen Patienten nur lückenhaft oder gar nicht erfolgte, wurden Patienten mit Entlassung an Tag 3 an dieser Stelle aus der Auswertung exkludiert. Auch in der Antibiotika-Gruppe war dies bei 9 Patienten der Fall (2 Patienten verweigerten die stationäre Aufnahme, 1 Patient wurde bereits an Tag 2 entlassen, bei 6 Patienten erfolgte die Entlassung an Tag 3). Vergleicht man die Daten an Tag 3, so fällt auf, dass hier sowohl die höchste maximal angegebene Schmerzintensität als auch der Mittelwert der maximal angegebenen Schmerzintensitäten aller Patienten in der Antibiotika-Gruppe geringer war als in der primären OP-Gruppe (Tabelle 23). In der Gruppe der primär konservativ behandelten Patienten gaben zu diesem Zeitpunkt 33 (76,7%) Patienten an, schmerzfrei (NRS=0) zu sein. Bei vier dieser 33 Patienten traten im weiteren stationären Verlauf (erneut) Schmerzen auf (maximale Schmerzintensität: NRS=2), 29 blieben bis zur Entlassung schmerzfrei.

Drei der Patienten mit Schmerzrezidiv während des stationären Aufenthaltes gehörten zu der Gruppe mit sekundärer Appendektomie noch während des primären Krankenhausaufenthaltes.

In der Gruppe der primär appendektomierten Patienten gaben an Tag 3 des stationären Aufenthaltes 26 (49,1%) Patienten an, schmerzfrei zu sein. Hiervon blieben 23 Patienten bis zur Entlassung schmerzfrei, 3 Patienten gaben im Verlauf erneut Schmerzen (maximale Schmerzintensität: NRS=3) an.

Die maximale Schmerzintensität an Tag 3 des stationären Aufenthaltes war in der Antibiotika-Gruppe signifikant ($p=0,003$) geringer als in der primären Appendektomie-Gruppe. Der mittlere Unterschied der maximalen Schmerzstärke zwischen beiden Behandlungsgruppen betrug zu diesem Zeitpunkt 0,7 (95%-KI: 0,2–1,2).

Vergleich der maximalen Schmerzstärke während des gesamten Krankenhausaufenthaltes

Für diesen Vergleich diente die innerhalb des stationären Aufenthaltes jeweils pro Patient höchste dokumentierte Schmerzstärke. Aus diesen maximalen Werten wurde ein Mittelwert gebildet.

In beiden Behandlungsgruppen war die Schmerzintensität während des stationären Aufenthaltes nahezu identisch (Tabelle 24). Der mittlere Unterschied lag bei 0,3 (95%-KI: -0,6–1,2). Der mediane Wert lag in beiden Gruppen bei NRS=4. In beiden Gruppen gab es Patienten, die während des gesamten stationären Aufenthaltes schmerzfrei waren (NRS=0). In der Antibiotika-Gruppe war dies bei 6 Patienten der Fall und unter den primär appendektomierten Patienten gaben 2 Patienten zu jedem Befragungszeitpunkt einen Wert von NRS=0 an.

Tabelle 24 zeigt die maximale Schmerzstärke beider Gruppen im Vergleich, dargestellt durch Mittelwert, Median, Perzentilen, Minimum und Maximum.

Tab. 24: Vergleich der maximalen Schmerzstärke während des gesamten stationären Aufenthaltes²⁰

	Antibiotika-Gruppe (n=50[†])	OP-Gruppe (n=63[†])
Max. Schmerzstärke [NRS[#]]		
MW±SD*	4,2±2,6	4,5±2,2
Median (25.–75. Perzentil)	4 (3–6)	4 (3–6)
Maximum	10	9
Minimum	0	0

*Mittelwert± Standardabweichung

Numerische Ratingskala

[†] Von 50 Patienten (Antibiotika-Gruppe) bzw. 63 Patienten (OP-Gruppe) konnte ein Wert für die maximal angegebene Schmerzstärke während des stationären Aufenthaltes ermittelt werden

Der statistische Vergleich zeigt, dass es zwischen beiden Behandlungsgruppen keinen signifikanten Unterschied in der maximalen Schmerzstärke während des gesamten stationären Aufenthaltes gab (p=0,59).²⁰

Vergleich der mittleren Schmerzstärke während des Krankenhausaufenthaltes

Für diesen Vergleich wurde von jedem Patienten zunächst ein Mittelwert aus allen, während des stationären Aufenthaltes erfassten maximalen NRS-Werten pro Tag, gebildet. Aus diesen Mittelwerten wurde wiederum ein Mittelwert gebildet, welcher dem Vergleich beider Behandlungsgruppen diene.

Der Mittelwertunterschied zwischen beiden Gruppen betrug 0,3 (95%-KI: -0,2–0,8) (1,9 in Antibiotika-Gruppe vs. 2,2 in OP-Gruppe), dieser war mit $p=0,23$ nicht signifikant.

Schmerzstärke der primär konservativ behandelten Patienten während des Ein-Jahres-Follow-Ups

Da Patienten mit primärer Appendektomie nicht re-evaluiert wurden, lagen für die Schmerzintensität im Ein-Jahres-Follow-Up keine Vergleichswerte vor. Hier erfolgte daher kein statistischer Vergleich, sondern eine deskriptive Auswertung. Wurden Patienten zu einem Befragungszeitpunkt nicht erreicht, so erfolgte die nachträgliche Erfragung der maximal empfundenen Schmerzintensität an dem jeweils nächsten Befragungszeitpunkt.

Am Befragungszeitpunkt eine Woche nach Behandlungsbeginn konnte die maximale Schmerzstärke von 41 (93,2%) Patienten erfasst werden. Die Mehrheit der Patienten (21; 51,2%) gaben zu diesem Zeitpunkt an, schmerzfrei zu sein (NRS=0). Die höchste maximale Schmerzintensität wurde von 1 (2,4%) Patienten mit NRS=5 angegeben. 8 (19,5%) Patienten ordneten ihre Schmerzen auf der NRS mit 1 ein und 6 (14,6%) Patienten mit NRS=2. Weitere 4 (9,8%) Patienten bewerteten ihre Schmerzintensität mit NRS=3 und 1 (2,4%) Patient mit NRS=4.

Tabelle 25 gibt die Ergebnisse der maximalen Schmerzintensitäten während des Follow-Ups, dargestellt durch Mittelwert \pm Standardabweichung, Median, Minimum, Maximum sowie Perzentilen, wieder.

Tab. 25: Maximale Schmerzstärke während des Ein-Jahres-Follow-Ups²⁰

Max. Schmerzstärke [NRS [#]]	1 Woche nach Behandlungs- beginn (n=41/44)	3 Monate nach Behandlungs- beginn (n=43/44)	1 Jahr nach Behandlungs- beginn (n=40/42)
MW±SD*	1±1,3	0,4±1,4	0,6±1,8
Median (25.–75. Perzentil)	0 (0–2)	0 (0–0)	0 (0–0)
Maximum	5	8	8
Minimum	0	0	0

Numerische Ratingskala

* Mittelwert± Standardabweichung

Am Befragungszeitpunkt 3 Monate nach Behandlungsbeginn gaben insgesamt 36 (83,7%) der erreichten Patienten an, schmerzfrei (NRS=0) zu sein. Darunter waren 18 (50%) Patienten, die bereits 1 Woche nach Behandlungsbeginn schmerzfrei waren und in dem Zeitraum zwischen beiden Befragungszeitpunkten auch kein Schmerzrezidiv angaben. Von 2 (5,6%) Patienten lag kein Vergleichswert vor und 16 (44,4%) der 36 schmerzfremen Patienten gaben am ersten Re-Evaluationszeitpunkt noch Schmerzen an, waren jedoch bis zum zweiten Befragungszeitpunkt beschwerdefrei.

Bei 3 (8,3%) Patienten traten nach initialer Schmerzfreiheit innerhalb der 3 Monate nochmals Schmerzen auf. Darunter war eine Patientin mit sekundärer Appendektomie während dieses Zeitraumes. Diese Patientin gab ihre Schmerzintensität mit NRS=8 an, was gleichzeitig der höchste maximale Wert an diesem Befragungszeitpunkt war (Tabelle 25).

Ein weiterer Patient mit sekundärer Appendektomie innerhalb des Zeitraumes von 3 Monaten nach Therapiebeginn konnte keine zuverlässigen Angaben zur Schmerzintensität machen und wurde daher nicht berücksichtigt.

Alle weiteren fünf zwischen 3 Monaten und 1 Jahr nach initialer stationärer antibiotischer Behandlung sekundär appendektomierten Patienten waren am zweiten Befragungszeitpunkt beschwerdefrei (NRS=0).

Ein Jahr nach Behandlungsbeginn waren insgesamt 35 (87,5%) der 40 befragten Patienten schmerzfrei (NRS=0). Von den fünf zwischen 3 Monaten und 1 Jahr sekundär appendektomierten Patienten konnten drei zuverlässige Angaben zur Schmerzintensität machen. Auch hier lag die höchste maximal angegebene

Schmerzstärke bei NRS=8 (Tabelle 25). Die beiden anderen sekundär appendektomierten Patienten bewerteten ihre Schmerzintensität mit NRS=7 bzw. NRS=5.

Während des gesamten Follow-Ups gab es insgesamt 2 Patienten, die an keinem Befragungszeitraum angeben, schmerzfrei (NRS=0) zu sein, ohne jedoch eine sekundäre Appendektomie zu benötigen. 15 (37,5%) der 40 Patienten, von denen zu allen Befragungszeitpunkten die maximale Schmerzstärke vorlag, waren an allen drei Befragungszeitpunkten schmerzfrei.

Betrachtet man isoliert die Gruppe der sekundär appendektomierten Patienten (n=11), so lagen hier nach 1 Jahr Follow-Up von 8 Patienten Informationen über die maximale Schmerzstärke vor. Die maximal angegebene Schmerzintensität lag hier bei NRS=9. Diese Angabe stammt von einem Patienten, der noch während des primären stationären Aufenthaltes sekundär appendektomiert wurde. Die minimal angegebene Schmerzintensität in dieser Gruppe war NRS=2. Sowohl der mediane Wert als auch der Mittelwert lag bei NRS=6 (25.–75. Perzentil: 4–8).

3.6.4 Dauer der Arbeitsunfähigkeit

Auch für diesen Endpunkt erfolgte die Auswertung rein deskriptiv, da keine Vergleichswerte für primär appendektomierte Patienten vorlagen.

Die folgenden Angaben beziehen sich auf alle re-evaluierten, primär konservativ behandelten Patienten, inklusive derer, die im Verlauf sekundär appendektomiert wurden und daher ggf. erneut arbeitsunfähig waren.

Während die mittlere Dauer der Arbeitsunfähigkeit 1 Woche nach Beginn der antibiotischen Therapie bei 4,5 Tagen (95%-KI: 3,1–5,8 Tage) lag, waren es zwischen dem ersten und zweiten Re-Evaluationszeitpunkt (1 Woche bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn) noch durchschnittlich 0,5 Tage (95%-KI: -0,5–1,4 Tage).

In dem Zeitraum zwischen dem zweiten und dritten Befragungszeitpunkt (3 Monate bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn) lag die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit bei 0,9 Tagen (95%-KI: -0,6–2,3 Tage).

Die kumulative Dauer der Arbeitsunfähigkeit betrug nach dem Ein-Jahres Follow-Up durchschnittlich 5,4 Tage²⁰ (95%-KI: 3,3–7,6 Tage).

Tabelle 26 zeigt die Ergebnisse der Dauer der Arbeitsunfähigkeit an den einzelnen Befragungszeitpunkten, dargestellt durch Mittelwert, Median, Perzentilen, Maximum und Minimum.

Tab. 26: Dauer der Arbeitsunfähigkeit während des Ein-Jahres-Follow-Ups

Dauer der Arbeitsunfähigkeit [Tage]	1 Woche nach Behandlungsbeginn (n=37/44)	1 Woche bis 3 Monate nach Behandlungsbeginn (n=41/44)	3 Monate bis 1 Jahr nach Behandlungsbeginn (n=40/42)	Gesamt (n=37/44)
MW±SD*	4,5±4,1	0,5±3,0	0,9±4,5	5,4±6,5
Median (25.–75. Perzentil)	4 (0–7)	0 (0–0)	0 (0–0)	4 (0–7)
Maximum	14	19	28	35
Minimum	0	0	0	0

*Mittelwert± Standardabweichung

Betrachtet man nur die Gruppe der nach ein Jahr Follow-Up erfolgreich konservativ therapierten Patienten (n=37), so lag hier die mittlere Gesamtarbeitsunfähigkeitsdauer bei 4,4 Tagen (95%-KI: 2,9–5,9 Tage), bei einem medianen Wert von 4 Tagen und einer minimalen bzw. maximalen Arbeitsunfähigkeitsdauer von 0 bzw. 14 Tagen.

Diese Angaben beziehen sich auf 33 Patienten, da von diesen zu allen drei Befragungszeitpunkten zuverlässige Informationen über die Arbeitsunfähigkeitsdauer vorlagen.

Die erneute Arbeitsunfähigkeit bei Patienten mit sekundärer Appendektomie im Verlauf (n=11) betrug durchschnittlich 4,4 Tage (95%-KI: -3,7–12,5 Tage). Die mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer lag in dieser Gruppe bei 0 Tagen, die maximale Arbeitsunfähigkeitsdauer bei 28 Tagen.

Die kumulative Arbeitsunfähigkeitsdauer der sekundär appendektomierten Patienten lag durchschnittlich bei 13,8 Tagen²⁰ (95%-KI: -10–37,5 Tage), die mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer bei 10 Tagen. Diese Angaben beziehen sich auf vier der im Verlauf sieben sekundär appendektomierten und in das Follow-Up inkludierten Patienten.

Patienten mit einer erfolgreichen konservativen Therapie hatten im Ein-Jahres-Follow-Up eine um durchschnittlich 9,4 Tage kürzere Arbeitsunfähigkeitsdauer als Patienten mit einer sekundären Appendektomie.

In Abbildung 12 ist der Vergleich der Gesamtarbeitsunfähigkeitsdauer nach 1 Jahr Follow-Up in Form von Box-Plots visualisiert.

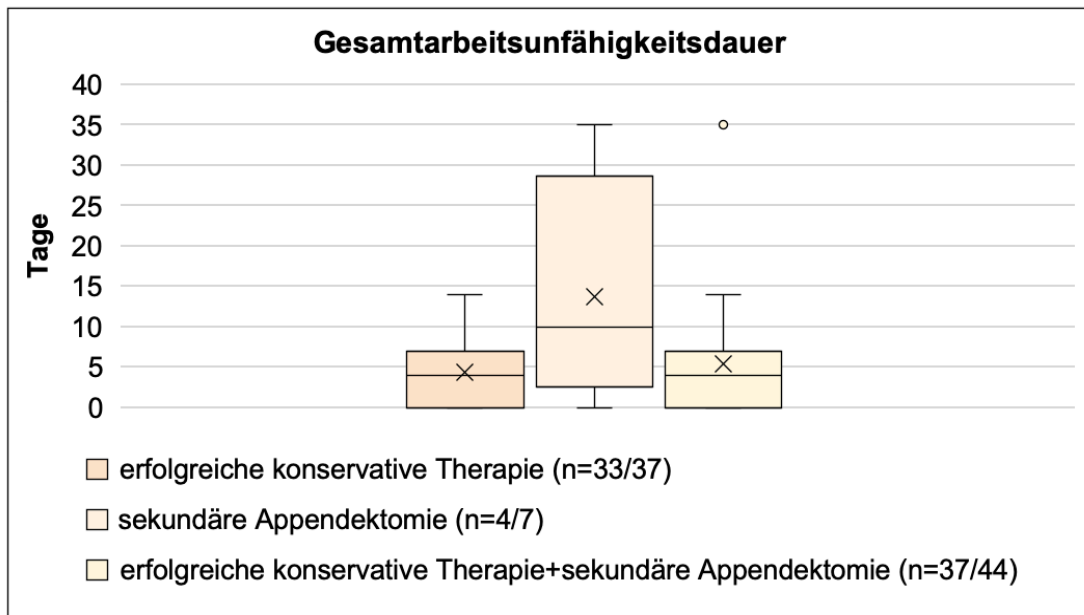


Abb. 12: Vergleich der Gesamtarbeitsunfähigkeitsdauer nach 1 Jahr Follow-Up

4 DISKUSSION

Zusammenfassung der Ergebnisse

Die vorliegende Studie umfasst insgesamt 124 Patienten, darunter 70 Patienten mit primärer Appendektomie und 54 Patienten mit primär antibiotischer Therapie.²⁰ Innerhalb des Ein-Jahres-Follow-Ups konnten 48/54 (88,9%) der initial konservativ behandelten Patienten re-evaluiert werden. Bei über zwei Drittel (37/48, 77,1%) der Patienten war die primär konservative Therapie erfolgreich. Bei weniger als einem Drittel (11/48, 22,9%) der Patienten erfolgte eine sekundäre Appendektomie.²⁰ Die Erfolgsrate der primären Appendektomie lag bei 100% und war damit um 22,9% höher als die Erfolgsrate der primär konservativen Therapie.

Die Komplikationsrate war während des primären stationären Aufenthaltes in der Antibiotika-Gruppe um 25,2% signifikant ($p < 0,001$) geringer als in der primären Appendektomie-Gruppe.²⁰ Auch nach einjährigem Follow-Up waren Komplikationen sowohl bei primär antibiotisch behandelten als auch bei sekundär appendektomierten Patienten nichtsignifikant seltener als bei primär appendektomierten Patienten (20,8% vs. 27,1% bzw. 9,1% vs. 27,1%).²⁰

Die Schmerzintensitäten beider Gruppen unterschieden sich weder zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme, noch über den gesamten Krankenhausaufenthalt gesehen wesentlich voneinander.²⁰

Die initiale Krankenhausverweildauer war in der Antibiotika-Gruppe signifikant kürzer (3,6 Tage vs. 4,8 Tage, $p = 0,03$), nach einem Jahr unterschied sich die kumulative Verweildauer nicht (4,2 Tage in der Antibiotika-Gruppe vs. 4,8 Tage in der Appendektomie-Gruppe).²⁰

Die durchschnittliche Arbeitsunfähigkeit aller primär konservativ behandelten Patienten lag nach 1 Jahr Follow-Up bei 5,4 Tagen.²⁰ Sekundär appendektomierte Patienten hatten eine zusätzliche Arbeitsunfähigkeitsdauer von durchschnittlich 4,4 Tagen, die kumulative Arbeitsunfähigkeitsdauer dieser Patienten lag durchschnittlich bei 13,8 Tagen.²⁰

Diskussion der Ergebnisse

Betrachtet man die Altersverteilung des untersuchten Patientenkollektives, so lässt sich festhalten, dass die antibiotische Therapie in der vorliegenden Studie v.a. bei jüngeren Patienten (18-41 Jahre) durchgeführt wurde. Unter den primär konservativ therapierten Patienten waren nur 4 Patienten ≥ 60 Jahre alt, in der primären Appendektomie-Gruppe waren hingegen 15 Patienten ≥ 60 Jahre alt (Abbildung 6).

Im Vergleich zu Studien mit ähnlichem Patientengut^{104, 106, 108, 110, 111} waren Patienten der primären Appendektomie-Gruppe in der vorliegenden Studie durchschnittlich älter. Für primär konservativ behandelte Patienten lässt sich eine solche Aussage nicht treffen. In einigen der publizierten Studien waren die Patienten im Mittel jünger, in anderen älter als in der vorliegenden Studie.

Die Ergebnisse hinsichtlich der Erfolgsrate der konservativen Therapie decken sich mit den Ergebnissen der eingangs beschriebenen, bisher größten randomisierten Multicenter-Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ Bei 257 primär konservativ behandelten Patienten lag dort die Erfolgsrate der antibiotischen Therapie nach 1 Jahr Follow-Up bei 72,7%. 70 (27,3%) Patienten benötigten eine sekundäre Appendektomie.¹⁰⁴ Die Erfolgsrate der konservativen Therapie war im Vergleich dazu in der vorliegenden Studie um 4,4% höher und die Rate an notwendigen sekundären Appendektomien um 4,4% geringer. Jüngst publizierte Langzeitergebnisse dieser Studie zeigen, dass nach 5 Jahren Follow-Up die Erfolgsrate der primär konservativen Therapie noch bei 60,9% lag.¹¹⁶

Auch die Ergebnisse weiterer randomisiert-kontrollierter Studien decken sich hinsichtlich der Erfolgsrate der konservativen Therapie mit denen der vorliegenden Studie. So berichten Vons et al.¹¹¹ von einer erfolgreichen konservativen Therapie bei 76/120 (63,3%), Styrod et al.¹¹⁰ konnten 97/128 (75,8%) der Patienten erfolgreich konservativ behandeln. Die Erfolgsrate der primär operativen Therapie lag in diesen Studien zwischen 99,6%¹⁰⁴ und 100%.^{110, 111} Auch in diesen Studien betrug die Nachbeobachtungszeit 1 Jahr und die erfolgreiche Therapie war definiert als keine Notwendigkeit einer sekundären Appendektomie innerhalb des angegebenen Zeitraumes. In einer weiteren randomisierten Studie von Eriksson et al.¹⁰⁶ lag die Erfolgsrate in der Antibiotika-Gruppe bei 12/20 (60%). Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug hier 13,2 Monate. Aufgrund der insgesamt geringen Fallzahl von 40 Patienten (jeweils 20 Patienten in der OP- bzw. Antibiotika-Gruppe) ist

die Aussagekraft dieser Studie, sowohl im Vergleich zu den anderen randomisierten Studien als auch zu der vorliegenden Studie, geringer.

Ein gemeinsames Fazit mehrerer randomisierter Studien ist, dass die antibiotische Therapie trotz des Risikos einer rekurrenten Appendizitis als alternative Behandlungsmethode angeboten werden kann.^{104, 108, 110} Auch für Patienten mit einer notwendigen sekundären Appendektomie ist kein höheres Gesamtkomplikationsrisiko zu erwarten.¹⁰⁴ In der Studie von Salminen et al. konnte die vorher selbst festgelegte Grenze der Nicht-Unterlegenheit von 24% zwar formal nicht nachgewiesen werden, dennoch benötigte die Mehrheit der primär konservativ therapierten Patienten keine sekundäre Appendektomie.¹⁰⁴

Kritiker der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis sehen den Nachteil v.a. im Risiko des Versagens der konservativen Therapie und in der Möglichkeit einer rekurrenten Appendizitis. So wird häufig ein Nachteil hinsichtlich eines erhöhtes Risikos für Komplikationen wie z.B. eine Appendixperforation mit Peritonitis und Sepsis^{20, 99, 118, 142} befürchtet. Dass dies nicht der Fall ist, ist ein weiterer wichtiger Aspekt, der in der vorliegenden Studie gezeigt werden konnte.²⁰ Die Gesamtkomplikationsraten beider Behandlungsgruppen unterschieden sich nach 1 Jahr Follow-Up nicht signifikant. Dies trifft sowohl für den Vergleich zwischen primärer Appendektomie und primär konservativer Therapie als auch für den Vergleich der tatsächlich appendektomierten Patienten (primär vs. sekundär) zu.²⁰

Dass der Operationszeitpunkt keinen wesentlichen Einfluss auf die Häufigkeit einer komplizierten bzw. perforierten Appendizitis hat, belegen Ergebnisse einer Multicenter-Studie und Meta-Analyse von Bhangu et al.⁹⁶ Für Patienten, die mit einer Verzögerung von 12-24 Stunden nach Indikationsstellung appendektomiert wurden, bestand kein höheres Risiko für eine komplizierte Appendizitis. Nach über 48 Stunden Verzögerung stieg die Rate der Wundinfektionen und Nebenwirkungen in den ersten 30 postoperativen Tagen an, nicht jedoch die Perforationsrate.⁹⁶ Auch Drake et al.⁵⁶ fanden keinen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit einer perforierten Appendizitis und der Zeit, die zwischen der Vorstellung im Krankenhaus und Operationsbeginn verging.⁵⁶

Komplikationen bzw. Nebenwirkungen, die unter antibiotischer Therapie hauptsächlich auftraten waren Diarrhö, Übelkeit oder Vaginalmykosen. Diese waren bei allen Patienten gut beherrschbar, wenn nicht sogar selbstlimitierend. In der konservativen Behandlungsgruppe litt ein Patient an einer Kolitis und eine Patientin hatte eine

Komplikation Grad IVa, da sie während des stationären Aufenthaltes einen NSTEMI erlitt. Die Frage nach der Kausalität bzw. einem möglichen kausalen Zusammenhang zwischen der antibiotischen Therapie und dem NSTEMI kann an dieser Stelle nicht definitiv beantwortet werden. Würde man davon ausgehen, dass der NSTEMI nicht kausal durch die Antibiotikatherapie bedingt war und dies hinsichtlich der Komplikationsraten berücksichtigen, so traten in der konservativen Behandlungsgruppe nach 1 Jahr Follow-Up keine Major-Komplikationen auf, in der primären Appendektomie-Gruppe waren es hingegen 5 Major-Komplikationen. Die Gesamtkomplikationsrate nach 1 Jahr Follow-Up wäre unter dieser Berücksichtigung dann in der Antibiotika-Gruppe um 8,3% geringer, jedoch wäre auch dieser Unterschied nicht signifikant. Jedoch muss bei der Interpretation des Vergleiches dieser Komplikationsraten beachtet werden, dass aufgrund des Studiendesigns Patienten mit einer komplizierten Appendizitis primär der operativen Behandlungsgruppe zugeführt wurden.²⁰ Somit kann man vermuten, dass, bedingt durch die Schwere der Appendizitis, in der primären Appendektomie-Gruppe mehr Patienten mit einem erhöhten Komplikationsrisiko vertreten waren als in der konservativen Behandlungsgruppe.

Ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Komplikationsraten sind auch in der internationalen Literatur zu finden.²⁰ Nach 1 Jahr Follow-Up zeigte sich auch in den Studien von Salminen et al.¹⁰⁴, Styrud et al.¹¹⁰, Eriksson et al.¹⁰⁶ und Hansson et al.¹⁰⁸ eine geringere Komplikationsrate bei primär konservativ behandelten Patienten als in der primären Appendektomie-Gruppe. Die Ergebnisse von Vons et al.¹¹¹ unterscheiden sich diesbezüglich, hier traten Komplikationen etwas häufiger in der Antibiotika-Gruppe auf (12 vs. 3 Komplikationen), ohne dass der Unterschied statistisch signifikant war. Auch in Meta-Analysen konnte gezeigt werden, dass sich die Gesamtkomplikationsraten beider Gruppen nicht signifikant unterscheiden.^{22, 118}

In einer jüngst publizierten Meta-Analyse¹¹⁸ waren Komplikationen nichtsignifikant seltener in der Antibiotika-Gruppe (10,2% vs. 17,9%). Am häufigsten traten Wundinfektionen auf, gefolgt von intraabdominellen Abszessen, Ileus, Wundschmerzen oder Enterokolitis. Betrachtet man nur die tatsächlich operierten Patienten (primäre oder sekundäre Appendektomie), so gab es auch hier keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Komplikationsraten (14,4% in der sekundären Appendektomie-Gruppe vs. 13,3% in der primären Appendektomie-Gruppe).¹¹⁸

In der Meta-Analyse von Harnoss et al.¹⁴³ unterschieden sich postoperative Komplikationen ebenfalls nicht zwischen beiden Behandlungsgruppen, Nebenwirkungen überwogen jedoch in der Antibiotika-Gruppe.¹⁴³

Dies lässt die Schlussfolgerung zu, dass die antibiotische Therapie eine sichere Alternative in der Behandlung einer akuten unkomplizierten Appendizitis darstellt und Patienten mit einer primär konservativen Therapie keinem höheren Komplikationsrisiko ausgesetzt sind. Weder in Bezug auf die antibiotische Therapie selbst, noch auf die vorliegende Appendizitis (z.B. Sepsis oder intraabdominelle Abszesse) oder bei einer notwendigen sekundären Appendektomie.

Auch Patienten mit initial konservativem Therapieversuch und sekundärer Appendektomie noch während des stationären Aufenthaltes (n=4) hatten in dieser Studie durch die verzögerte Appendektomie keine höhere Komplikationsrate als Patienten mit primärer Appendektomie. Dies bestätigt die oben beschriebene Beobachtung von Bhangu et al..⁹⁶

Der Zeitpunkt einer sekundären Appendektomie lag in der vorliegenden Studie mehrheitlich (bei 7/11; 63,6% Patienten) nach dem primären stationären Aufenthalt (durchschnittlich 86,9 Tage danach). Dieses Ergebnis deckt sich ebenfalls mit Angaben der internationalen Literatur. Auch in den randomisierten Studien^{104, 110, 111} erfolgte eine sekundäre Appendektomie, sofern nötig, meist nach dem initialen stationären Aufenthalt, während des einjährigen Follow-Ups.

Vorteile, die dem konservativen Vorgehen zugeschrieben werden sind eine kürzere Hospitalisierung, schnellere Rekonvaleszenz und geringere Kosten.^{20, 104}

Die vorliegende Studie kann dies nur bedingt bestätigen.²⁰ Die initiale Hospitalisierungszeit war in der Antibiotika-Gruppe zwar signifikant kürzer (durchschnittlich um 1,2 Tage), nach einem Jahr unterschied sich die kumulative Aufenthaltsdauer jedoch nur noch um 0,6 Tage (Tabelle 22). Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer nach einem Jahr lag in beiden Behandlungsgruppen bei 3 Tagen (Tabelle 22). Widersprüchliche Ergebnisse hinsichtlich der primären Krankenhausaufenthaltsdauer liefert die Studie von Salminen et al.¹⁰⁴, hier war diese in der primären Appendektomie-Gruppe signifikant kürzer.

Im Vergleich zu Ergebnissen der internationalen Literatur war die initiale Hospitalisierungszeit in der vorliegenden Studie mit durchschnittlich 4,8 Tagen in der Appendektomie-Gruppe und 3,6 Tagen in der Antibiotika-Gruppe in beiden

Behandlungsgruppen länger.²⁰ In anderen Studien lagen diesbezügliche Ergebnisse zwischen 3 und 3,1 Tagen in der Antibiotika-Gruppe und zwischen 2,6 und 3,4 Tagen in der Appendektomie-Gruppe.^{106, 108, 110} In der vorliegenden Studie lag die mediane initiale Krankenhausaufenthaltsdauer in beiden Gruppen bei 3 Tagen, was sich mit den Ergebnissen der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ deckt.

Von den bisher vorliegenden randomisierten Studien berichteten nur Vons et al.¹¹¹ über die Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer inklusive zusätzlicher Aufenthalte nach 1 Jahr Follow-Up (durchschnittlich 3,96 Tage in der Appendektomie-Gruppe vs. 3,04 Tage in der Antibiotika-Gruppe).^{20, 111} Auch in diesem Vergleich war die Hospitalisierungszeit in der vorliegenden Studie jeweils in beiden Gruppen länger (durchschnittlich 4,8 Tage in der Appendektomie-Gruppe vs. 4,2 Tage in der Antibiotika-Gruppe).

Eine mögliche Erklärung für die abweichenden Ergebnisse könnte das unterschiedliche Vorgehen hinsichtlich des Entlasszeitpunktes sein.^{20, 118} So wurden z.B. konservativ behandelte Patienten in der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ frühestens nach 3 Tagen entlassen. In der Studie von Styrud et al.¹¹⁰ erfolgte die Entlassung bei konservativer Therapie bereits standardmäßig nach 2 Tagen, operierte Patienten wurden entlassen, sobald der klinische Zustand stabil war. Patienten der Studie von Hansson et al.¹⁰⁸ konnten, sofern die Symptome rückläufig waren, das Krankenhaus bereits nach 24 Stunden verlassen.¹¹⁸ In der vorliegenden Studie erfolgte die Entlassung laut Studienprotokoll frühestens 72 Stunden nach Erstkontakt.²⁰ Jedoch gab es Ausnahmen, z.B. wenn Patienten die stationäre Aufnahme verweigerten oder sich selbst gegen ärztlichen Rat entließen. Die primäre Krankenhausaufenthaltsdauer bei primär konservativer Therapie ließe sich möglicherweise reduzieren, indem die antibiotische Therapie komplett ambulant erfolgt, statt im Rahmen eines vorgesehenen stationären Aufenthaltes. Rechtfertigen ließe sich dieses Vorgehen mit der geringen Anzahl an Patienten, die während des initialen Krankenhausaufenthalts eine sekundäre Appendektomie benötigten.²⁰

Eine Kostenanalyse wurde in der vorliegenden Studie nicht durchgeführt, jedoch untersuchten Sippola et al.¹¹⁹ die ökonomischen Aspekte beider Therapiealternativen (operativ vs. antibiotisch) anhand des Patientenkollektives des APPAC-Trials¹⁰⁴ und kamen zu dem Ergebnis, dass Produktivitätseinbußen den größten Anteil an Kosten verursachten. In die Analyse gingen alle während des einjährigen Follow-Ups anfallenden Kosten mit ein. Die gesamtgesellschaftlichen Kosten in der chirurgischen

Gruppe waren mit insgesamt 5989,20€ 1,6-mal (2244,80€) so hoch, wie die in der Gruppe der antibiotisch therapierten Patienten mit 3744,40€. Den größten Anteil dieser Kosten verursachte dabei in beiden Gruppen der Arbeitsausfall, während die Behandlungskosten wie Medikamente, Laborkosten oder Bildgebung in beiden Gruppen einen eher geringen Anteil der Gesamtkosten verursachten (2882€ in der chirurgischen Gruppe vs. 1806,80€ in der antibiotischen Gruppe).¹¹⁹

Ein Unterschied der Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer von 0,6 Tagen, wie es in der vorliegenden Studie der Fall war, dürfte aber aus sozioökonomischer Sicht kaum eine Rolle spielen.¹¹⁸ Auch Hansson et al.¹⁰⁸ untersuchten die Kosten in ihrer randomisierten Studie und zeigten geringere Kosten für eine antibiotische Behandlung als für eine primäre Appendektomie. Was bei dieser Analyse allerdings berücksichtigt werden muss ist, dass nur Kosten des initialen Aufenthaltes miteinbezogen wurden und zusätzlich anfallende Kosten, z.B. im Rahmen einer Re-Hospitalisierung, außer Acht gelassen wurden.¹¹⁸

Die mittlere Arbeitsunfähigkeit von 5,4 Tagen bzw. die mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer von 4 Tagen in der Antibiotika-Gruppe ist im Vergleich zu Ergebnissen der randomisierten Studien^{104, 108, 110, 111} kürzer. In den Studien von Hansson et al.¹⁰⁸, Styrud et al.¹¹⁰ und Vons et al.¹¹¹ variierte die mittlere Arbeitsunfähigkeitsdauer in der Antibiotika-Gruppe zwischen 7-9,8 Tagen.^{108, 110, 111} Auch die mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer in der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ war mit einem medianen Wert von 7 Tagen um 3 Tage länger als in der vorliegenden Studie. Jedoch muss an dieser Stelle berücksichtigt werden, dass die absolute Dauer der Arbeitsunfähigkeit von vielen Faktoren abhängt, welche in der vorliegenden Arbeit jedoch nicht im Detail berücksichtigt wurden. Ein wichtiger Faktor ist z.B. die Lohnfortzahlung im Krankheitsfall.²⁰ In Systemen ohne eine solche Absicherung würden Patienten im Krankheitsfall unter Umständen trotzdem oder früher wieder arbeiten, um finanzielle Ausfälle oder einen Jobverlust zu vermeiden.

Da die Arbeitsunfähigkeitsdauer der primär operierten Patienten in der vorliegenden Studie nicht erfasst wurde, ist kein direkter Vergleich zwischen beiden Behandlungsgruppen bzw. mit diesbezüglichen Ergebnissen der internationalen Literatur möglich.²⁰ Vergleiche der randomisierten Studien^{104, 108, 110, 111} zeigen aber, dass die Arbeitsunfähigkeitsdauer bei appendektomierten Patienten deutlich länger war. Angaben der Mittelwerte variieren hier zwischen 10,1 und 11 Tagen^{108, 110, 111}, Salminen et al.¹⁰⁴ berichten über eine mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer von 19

Tagen. Nach 5 Jahren Follow-Up betrug die mediane Arbeitsunfähigkeitsdauer bei primär appendektomierten Patienten sogar 22 Tage im Vergleich zu 11 Tagen bei konservativ behandelten Patienten.¹¹⁶ Bezieht man die Erkenntnisse der Kostenanalysen von Sippola et al.¹¹⁹ auf die in der vorliegenden Studie ermittelte Arbeitsunfähigkeitsdauer der Patienten und auf die diesbezüglichen Ergebnisse der internationalen Literatur, so könnte der Unterschied der Arbeitsunfähigkeitsdauer zwischen beiden Behandlungsgruppen durchaus sozioökonomisch relevant sein.

Was die Ergebnisse zu den Vergleichen der Schmerzintensitäten angeht, sollte berücksichtigt werden, dass die NRS für die Schmerzerfassung zwar im Allgemeinen gut validiert ist, es sich hierbei jedoch um subjektive Angaben handelt, die häufig schwer reproduzierbar sind. In der vorliegenden Studie lag die mittlere Schmerzintensität während des Krankenhausaufenthaltes bei NRS=4,5 (Median NRS=4) in der Appendektomie-Gruppe und bei NRS=4,2 (Median NRS=4) in der Antibiotika-Gruppe. Eine Woche, drei Monate und ein Jahr nach stationärem Aufenthalt betrug die mittlere Schmerzstärke in der Antibiotika-Gruppe 1, 0,4 bzw. 0,6 (medianer Wert jeweils NRS=0).

In der Literatur wird nicht einheitlich über die Ergebnisse bezüglich der Schmerzintensität berichtet. Styurd et al.¹¹⁰ analysierten weder die Dauer noch die Intensität der Schmerzen, in Studien von Vons et al.¹¹¹ und Hansson et al.¹⁰⁸ wurden die Dauer der Symptome erfasst. In den Studien von Salminen et al.¹⁰⁴, Vons et al.¹¹¹ und Eriksson et al.¹⁰⁶ liegen Ergebnisse bezüglich der Schmerzintensität vor. In diesen Studien war bei konservativ behandelten Patienten sowohl die Dauer als auch die Intensität der Schmerzen kürzer, bzw. niedriger als bei appendektomierten Patienten. Eine Ausnahme stellt die Studie von Hansson et al.¹⁰⁸ dar, hier war die Dauer der Schmerzen während des Ein-Jahres-Follow-Up in der Antibiotika-Gruppe länger (39 Tage vs. 30 Tage).¹⁰⁸ Im Vergleich zu den Ergebnissen der Studien von Salminen et al.¹⁰⁴ (medianer NRS-Score 5 in Antibiotika-Gruppe und 6 in Appendektomie-Gruppe) und Vons et al.¹¹¹ (mittlerer NRS-Score 6,4 in der Appendektomie-Gruppe und 6,3 in der Antibiotika-Gruppe) war die Schmerzintensität in der vorliegenden Studie während des Krankenhausaufenthaltes in beiden Behandlungsgruppen niedriger. Vergleichswerte für die Schmerzintensitäten zu den einzelnen Follow-Up Zeitpunkten liegen nicht vor.

Da sich die Schmerzintensitäten in allen Studien jeweils nicht wesentlich zwischen beiden Behandlungsgruppen unterschieden, scheint dies bei adäquater Schmerztherapie kein ausschlaggebendes Argument für oder gegen eine antibiotische Therapie bzw. die Appendektomie zu sein.

Diskussion der Methoden

Bei einigen der bisher vorliegenden Studien bestand das Patientenkollektiv ausschließlich aus Kindern.¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ In anderen Studien^{104, 106, 108, 110, 111} hingegen galt ein Alter <18 Jahre als Ausschlusskriterium, so auch in der vorliegenden Studie. Hieraus lässt sich die erste Limitation der Studie ableiten. Während der Häufigkeitsgipfel einer Appendizitis wie eingangs beschrieben, im Alter zwischen 15-19 Jahren liegt^{24, 26, 28, 29}, bleibt dieses Kollektiv in der vorliegenden Arbeit teilweise unberücksichtigt. Insgesamt wurden 13 Patienten unter 18 Jahre aus der Studie exkludiert.

Über die Relevanz der vorliegenden Studie lässt sich sagen, dass die Datenlage an vergleichenden Studien zu diesem Thema mittlerweile zwar relativ groß ist, die vorliegende Arbeit jedoch nach heutigem Stand deutschlandweit die einzige Untersuchung ist, die die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis bei Erwachsenen außerhalb kontrollierter Studien untersucht. Es sei an dieser Stelle nochmals darauf hingewiesen, dass die Vergleiche in der vorliegenden Arbeit auf unterschiedlichen Patientenkollektiven beruhen. Patienten mit primärer Appendektomie wurden mehrheitlich aufgrund des klinischen und sonographischen Verdachtes auf eine komplizierte Appendizitis der operativen Behandlungsgruppe zugeführt, auch wenn sich eine komplizierte Appendizitis intraoperativ nur bei rund 30% bestätigte²⁰ (Tabelle 16).

Die Untersuchung an verschiedenen Populationen ist insofern von Bedeutung als dass, wie eingangs beschrieben vermutet wird, dass die Ätiologie der Appendizitis u.a. auch von der Herkunft oder genetischen Faktoren beeinflusst werden könnte.^{24, 48} Möglicherweise könnten ebensolche Faktoren für eine erfolgreiche konservative Therapie eine Rolle spielen.

Eine Stärke der vorliegenden Studie ist die relativ geringe „lost to follow-up“ Rate von 11% (6/54 Patienten). Die Informationen zu den definierten Endpunkten konnten nach

1 Jahr Follow-Up somit nahezu vollständig erhoben werden. Weiterhin waren beide Behandlungsgruppen trotz Nicht-Randomisierung ähnlich groß, was der Aussagekraft der Vergleiche zugutekommt.

Eine Limitation dieser Studie besteht gegenüber den randomisierten internationalen Studien^{104, 106, 108, 110, 111} im Studiendesign. Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine monozentrische nicht-randomisierte Beobachtungsstudie, was den Nachteil hat, dass Patienten nicht rein zufällig einer Behandlungsgruppe zugeführt wurden, sondern primär nach klinischem Befund und Patientenwunsch. Dies birgt das Risiko einer Inhomogenität der Patientencharakteristika zwischen beiden Gruppen.²⁰ Gleichzeitig kann die Stärke des nicht-kontrollierten Studiendesigns darin gesehen werden, dass die Ergebnisse die antibiotische Behandlung der unkomplizierten Appendizitis im klinischen Alltag, außerhalb kontrollierter Bedingungen, wiedergeben. Dies erhöht zum einen die externe Validität und zum anderen wird hier die Patientenpräferenz hinsichtlich der gewählten Behandlungsmethode berücksichtigt und evaluiert.²⁰

Bisher sind keine ursächlichen oder prädiktive Faktoren für eine erfolgreiche konservative Therapie bekannt. Daher erfolgte die Entscheidung, welchen Patienten eine konservative Therapie angeboten wird und welchen nicht, in dieser Studie vor allem nach ärztlichem Ermessen der Schwere der Appendizitis. Dass in dieser Entscheidung Faktoren wie die Erfahrung und Meinung gegenüber einer konservativen Therapie und damit eine gewisse Subjektivität des behandelnden Arztes eine Rolle gespielt haben, lässt sich nicht mit Sicherheit ausschließen. Ein Blick auf die Altersverteilung der Patienten beider Behandlungsgruppen (Tabelle 5 und Abbildung 6) zeigt, dass v.a. bei jüngeren Patienten eine konservative Therapie durchgeführt wurde. Ob dies daran liegt, dass bei jüngeren Patienten häufiger eine unkomplizierte Appendizitis vorlag, oder daran, dass bei ebendiesen Patienten das Risiko eines komplizierten Verlaufes als geringer eingeschätzt (da meist weniger Komorbiditäten) und die antibiotische Therapie daher bevorzugt diesen Patienten angeboten wurde, bleibt ebenso unbeantwortet.

Dass vermutlich eine Inhomogenität zwischen beiden Gruppen besteht, lässt sich damit begründen, dass Patienten mit zumindest dem Verdacht auf eine komplizierte Appendizitis die primäre Operation empfohlen wurde. In anderen Studien, z.B.^{104, 111}, wurden hingegen ausschließlich Patienten mit einer unkomplizierten Appendizitis in beide Gruppen randomisiert. Man könnte daher vermuten, dass in der primären

Appendektomie-Gruppe Patienten von vornherein „schwerer“ erkrankt waren, sodass das höhere Komplikationsrisiko in dieser Gruppe auf den Schweregrad der Appendizitis (z.B. Perforation mit Peritonitis) zurückzuführen ist. Auch die unterschiedliche Altersverteilung beider Gruppen könnte einen Einfluss auf die Komplikationsraten haben. Häufig haben ältere Patienten durch Komorbiditäten ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen. Diese beiden Aspekte sollten bei der Interpretation der Komplikationsraten beachtet werden.

Was in der vorliegenden Studie bei der Interpretation der Ergebnisse und Vergleiche, die auf sekundär appendektomierten Patienten beruhen, beachtet werden sollte, ist die kleine Fallzahl von n=11. Gegenüber multizentrischen Studien mit Fallzahlen an sekundär appendektomierten Patienten zwischen 31 und 119^{104, 108, 110, 111} ist die statistische Aussagekraft dieser Vergleiche geringer.²⁰

Die Diagnosestellung einer akuten Appendizitis basierte in der vorliegenden Studie hauptsächlich auf der klinischen Untersuchung, Laborwerten und der sonographischen Untersuchung. Eine zusätzliche CT-Untersuchung war nicht obligat und erfolgte nur bei insgesamt 15/124 (12,1%) Patienten. Möglicherweise hätte man durch den Einsatz der CT bei allen Patienten mit Verdacht auf eine akute Appendizitis, wie es in den Studien von Salminen et al.¹⁰⁴ und Vons et al.¹¹¹ praktiziert wurde, die diagnostische Genauigkeit erhöhen und die 4 Patienten, die noch während des stationären Aufenthaltes sekundär appendektomiert werden mussten, schon zu einem früheren Zeitpunkt identifizieren und primär die Indikation für eine Appendektomie stellen können.

Eine Limitation der Studie besteht außerdem in dem Follow-Up Zeitraum von einem Jahr. Da bisher kaum belastbare Langzeitergebnisse vorliegen, wäre ein Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren wie z.B. bei Salminen et al.¹¹⁶ hilfreich, um noch mehr Erkenntnisse über die Effektivität der antibiotischen Therapie auch über mehrere Jahre hinweg zu gewinnen.²⁰

Ein Nachteil des telefonischen Follow-Ups besteht besonders hinsichtlich der Validität der Re-Evaluation des Schmerzniveaus. Da sich Schmerzen nur bedingt objektiv messen lassen, individuell anders empfunden und subjektiv bewertet werden, sind diesbezügliche Angaben und Vergleiche ohnehin mit einem Risiko behaftet. Schmerzen, die von einem Patienten als besonders stark eingestuft werden, würde ein anderer Patient möglicherweise als weniger stark empfinden und umgekehrt. In

der vorliegenden Studie wurden die während des stationären Aufenthaltes erfragten Schmerzintensitäten jeweils direkt in der Patientenakte dokumentiert. Daher sind dies Angaben, welche das unmittelbare Schmerzempfinden des Patienten wiedergeben.

Bei den erfragten Schmerzintensitäten im Rahmen des Follow-Ups hingegen ist der subjektive Einfluss noch einmal höher zu bewerten. Patienten, die z.B. 2 Monate nach antibiotischer Therapie Schmerzen verspürten, bewerteten diese möglicherweise zum Zeitpunkt der Re-Evaluation nach 3 Monaten oder 1 Jahr mit einem geringeren Wert auf der NRS als sie es zum Zeitpunkt des eigentlichen Schmerzereignisses getan hätten. Diese Angaben sind daher mit Vorsicht zu interpretieren. Da dies unabhängig der Follow-Up Methode ein Problem ist, stellt dies jedoch keinen expliziten Nachteil gegenüber anderen Studien dar.

Da primär appendektomierte Patienten nicht re-evaluiert wurden, fehlen sowohl für die Schmerzstärke und Komplikationen als auch für die Dauer der Arbeitsunfähigkeit Vergleichswerte für den Zeitpunkt 1 Jahr nach Therapiebeginn. Dieser Aspekt wurde in allen bisher durchgeführten randomisierten Studien berücksichtigt, was ein Vorteil dieser Studien^{104, 106, 108, 110, 111} gegenüber der vorliegenden Arbeit ist.

Schlussfolgerung

Das primäre Ziel dieser Arbeit bestand darin, die Sicherheit, Effektivität sowie die Machbarkeit der antibiotischen Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis als mögliche Alternative zur Appendektomie zu evaluieren.

Die vorliegende Studie zeigt, dass die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis ausgewählten Patienten durchaus als alternative und sichere Behandlungsmethode zur Appendektomie angeboten werden kann. Die konservative Therapie stellt für Patienten sowohl hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate als auch hinsichtlich der Komplikationen bei einer möglichen notwendigen sekundären Appendektomie kein höheres Risiko dar.²⁰ Im Gegenteil, in Fällen der erfolgreichen Therapie kann Patienten eine Operation inklusive spezifischer postoperativer Komplikationen wie Adhäsionen, Wundinfektionen oder Narbenhernien erspart werden.^{20, 118}

Da die Erfolgsrate der primären Appendektomie sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der internationalen Literatur jeweils höher war als die der konservativen

Therapie, bleibt die Appendektomie dennoch das effektivere Verfahren.²⁰ Der große Vorteil der operativen Therapie ist, dass es sich um ein definitives Verfahren ohne Risiko einer rekurrenten Appendizitis handelt. Es bleibt lediglich das hypothetische Risiko einer Stumpfappendizitis.^{118, 147} Unter Betrachtung dieser Aspekte kann vermutet werden, dass die konservative Therapie die definitive operative Therapie einer unkomplizierten Appendizitis wahrscheinlich auch in Zukunft nicht als routinemäßiges Behandlungsverfahren ablösen wird, auch wenn die Gesamtkomplikationsrate sowohl in der vorliegenden Studie als auch in fast allen randomisierten Untersuchungen^{104, 106, 108, 110} in der primären Appendektomie-Gruppe höher war als in der konservativen Behandlungsgruppe. Ausgewählten Patienten z.B. bei hohem Operationsrisiko oder Angst vor einer Operation kann die antibiotische Therapie aber als sichere alternative Behandlungsmöglichkeit angeboten werden.

Neben der Abwägung der Vor- und Nachteile beider Therapiealternativen ist und bleibt der möglicherweise sogar wichtigste Aspekt der Patientenwunsch und die Berücksichtigung der Lebensqualität, wenn es um die Entscheidung des Behandlungsverfahrens der unkomplizierten Appendizitis geht.^{20, 118} Die Bedeutung einer konservativen Therapie ist für manche Mediziner eventuell von untergeordneter Bedeutung, da mit der Appendektomie ein sicheres, effektives und definitives Therapieverfahren zur Verfügung steht. Aus Patientensicht stellt sich dies jedoch möglicherweise anders dar. Auch wenn die Appendektomie heutzutage zu den Routineoperationen zählt, ist eine Operation und die damit verbundene Narkose für viele Patienten ein beängstigendes und belastendes Ereignis.^{20, 118} Für einige Patienten bedeutet ein chirurgischer Eingriff möglicherweise ein höherer Verlust an Lebensqualität als mit dem Risiko einer rekurrenten Appendizitis zu leben, auch wenn das Outcome nach einer Appendektomie in der Regel gut ist und keine größeren Komplikationen zu erwarten sind.^{20, 118} Kann diesen Patienten mit der konservativen Therapie eine alternative Behandlungsmöglichkeit angeboten werden, so hat dies für den individuellen Patienten hinsichtlich der Lebensqualität eine viel größere Bedeutung als z.B. aus rein medizinischer Sicht.

Dies zeigt die Tatsache, dass sich in der vorliegenden Studie von insgesamt 67 Patienten mit einer diagnostizierten unkomplizierten Appendizitis, 55 (78,6%) Patienten für die angebotene konservative Therapie entschieden. Berücksichtigt man die Tatsache, dass von 67 Patienten mit einer unkomplizierten Appendizitis 7

Patienten aufgrund des Alters oder Zweifel an der Compliance hinsichtlich der Antibiotikatherapie keine antibiotische Therapie angeboten wurde, so kann man vermuten, dass der Anteil der Patienten, die sich für eine antibiotische Therapie entschieden hätten, noch etwas höher gewesen wäre.

Auf der anderen Seite gibt es sicher auch Patienten, die sich vor dem lebenslangen Risiko einer rekurrenten Appendizitis fürchten, selbst wenn die initiale antibiotische Therapie erfolgreich ist.²⁰ Diese Patienten empfinden wiederum die konservative Therapie als eine Einschränkung ihrer Lebensqualität und bevorzugen die Appendektomie. In der vorliegenden Studie bevorzugten insgesamt 5 Patienten mit einer unkomplizierten Appendizitis nach Aufklärung über die Möglichkeit einer konservativen Therapie die Appendektomie. Die genauen Gründe dieser Patienten für die Entscheidung gegen die konservative und für die operative Therapie bleiben an dieser Stelle offen.

Letztendlich lässt sich festhalten, dass sich in der vorliegenden Studie die Mehrheit der Patienten mit einer unkomplizierten Appendizitis, denen eine antibiotische Therapie angeboten wurde, sich für die konservative Therapie entschieden.

Zudem gibt es Studien, die zeigen konnten, dass die Patientenpräferenz für das gewählte Behandlungsverfahren (operativ oder konservativ) v.a. von der medizinischen Vorgeschichte und auch von sozioökonomischen Faktoren abhängt.^{20, 99, 118, 142} Eine 2013 durchgeführte Befragung in einer Klinik nahe Los Angeles von Kadera et al.⁹⁹ zeigte, dass viele Personen bisher nur wenig über die Möglichkeit der antibiotischen Therapie einer akuten Appendizitis informiert sind oder werden. Von 129 befragten Personen (Patienten, Besucher und medizinisches Personal) bestand bei 110 Personen eine leere Anamnese bezüglich einer Appendektomie, davon hielten 54 (49%) die Appendektomie für die korrekte Therapie einer Appendizitis. Wurden diese 110 Personen mit der Hypothese konfrontiert, an einer akuten Appendizitis zu erkranken, so würden 60 (55%) Personen eine konservative Therapie bevorzugen, 41 (37%) eine chirurgische Therapie, die restlichen Personen waren sich unsicher oder antworteten nicht. Die am häufigsten geäußerten Bedenken dieser Befragten bestanden in der Angst zu sterben (61%), Angst vor perioperativen Komplikationen (55%), Schmerzen (53%) und den Kosten (53%). Von den 19 Befragten, die eine positive Anamnese für eine Appendektomie aufwiesen, gaben 14 (74%) an, dass sie stattdessen lieber antibiotisch behandelt worden wären.⁹⁹

Hanson et al.¹⁴² führten eine Online-Befragung durch, in der zwischen April und Juni 2016 1728 Personen befragt wurden, welche Therapieform (antibiotische Therapie, laparoskopische oder offene Appendektomie) sie bevorzugen würden, wenn sie selbst oder ihr Kind an einer Appendizitis erkranken würden. Außerdem wurden 220 Personen persönlich befragt. Unter den online befragten Personen hätten sich 9,4% für eine rein antibiotische Therapie entschieden und 85,8% bzw. 4,9% für eine laparoskopische bzw. offene Appendektomie. Für Personen die die konservative Therapie bevorzugen würden, war der wichtigste Grund die Vermeidung einer Operation. Eine schnelle Behandlung, Schmerzen oder die Vermeidung einer rekurrenten Appendizitis hielten diese Patienten für weniger wichtig. Für Personen die hingegen die operative Therapie bevorzugen würden, war der wichtigste Grund die schnelle Behandlung, gefolgt von der definitiven Therapie ohne Risiko einer rekurrenten Appendizitis. Schmerzen spielten bei der Entscheidung auch in dieser Gruppe eine untergeordnete Rolle. Unter den persönlich befragten Personen zeigten sich ähnliche Ergebnisse, hier hätten sich 86,8% bzw. 5,5% für eine laparoskopische bzw. offene Appendektomie entschieden und 7,7% für eine primäre antibiotische Therapie. Letztendlich kommen auch Hanson et al. zu dem Schluss, dass die konservative Therapie zumindest als alternative Therapiemöglichkeit bei der akuten unkomplizierten Appendizitis angeboten werden kann und sollte.¹⁴²

Die Lebensqualität oder Patientenpräferenz wurden bisher nur in wenigen Studien als eigener Endpunkt berücksichtigt z.B.¹⁴⁸⁻¹⁵⁰. Dies wäre ein Aspekt, der in zukünftige Untersuchungen noch mehr einbezogen werden könnte und sollte.

Auch wenn die antibiotische Therapie als alternative Behandlungsmöglichkeit einer unkomplizierten Appendizitis angeboten werden kann, dürfen die Nachteile und Risiken nicht verschwiegen werden.

Ein Nachteil der konservativen Therapie ist, dass das Vorliegen eines Appendixkarzinoms verpasst werden könnte. Zwar machen Appendixkarzinome weniger als 1% aller Karzinome aus und sind damit sehr selten, die Symptome sind aber initial oft nahezu identisch mit denen einer akuten Appendizitis und daher leicht zu übersehen.^{20, 118, 151} Eine populationsbasierte finnische Studie zeigt, dass 3,24% der Patienten mit der Diagnose einer komplizierten Appendizitis und 0,87% der Patienten mit einer diagnostizierten unkomplizierten Appendizitis letztendlich ein Appendixkarzinom hatten.^{20, 118, 152} Werden diese Patienten primär konservativ behandelt und die Diagnosestellung hinausgezögert, kann dies wiederum das Risiko

einer Metastasierung des Karzinoms erhöhen.¹¹⁸ Dies kann mitunter fatale Folgen haben und daher sollte v.a. bei suspekten Befunden die Entscheidung für eine konservative Therapie kritisch abgewogen werden.

Als ein weiterer möglicher Kritikpunkt am Einsatz von Antibiotika zur Behandlung einer akuten Appendizitis sei an dieser Stelle die zunehmende Entwicklung von Resistenzen genannt. Dies stellt sowohl für jeden Patienten individuell aber auch für die Gesamtpopulation ein Problem dar und wurde in bisherigen Studien nicht berücksichtigt.^{20, 118}

Neben weiteren Langzeitergebnissen beider Therapiegruppen wäre ein weiterer interessanter Aspekt die Untersuchung, inwieweit sich eine rezidivierende Appendizitis erneut konservativ behandeln ließe. Dies wurde bisher nur vereinzelt (z.B. in der Studie von Park et al.¹¹²) durchgeführt, jedoch nicht in einer eigenen Studie als Endpunkt untersucht.

Ein weiteres Ziel der vorliegenden Studie bestand darin, Kriterien abzuleiten, anhand derer die Selektion der Patienten in eine der beiden Behandlungsmethoden (primäre Appendektomie oder konservative Therapie mittels Antibiose) im Vorfeld vorgenommen werden kann. In der vorliegenden Studie stellte sich in der Analyse der diagnostischen Bausteine (Höhe der Entzündungsparameter, Temperatur, Appendixdurchmesser) beider Behandlungsgruppen heraus, dass sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme weder die Temperatur noch der sonographisch bestimmte Appendixdurchmesser wesentlich zwischen beiden Gruppen unterschieden. Bezüglich der Ergebnisse der Appendixdurchmesser liegen keine Vergleichswerte aus internationalen Studien vor, Ergebnisse hinsichtlich der Temperatur bestätigen diese der vorliegenden Studie.^{106, 108, 110, 111} Weder die Temperatur noch der Appendixdurchmesser scheinen daher zuverlässige Faktoren für eine Selektion der Patienten zu sein.

Anders verhält es sich mit der Höhe der Entzündungsparameter (CRP und Leukozyten) zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme. In der vorliegenden Studie konnten zu diesem Zeitpunkt signifikant niedrigere Entzündungsparameter in der Antibiotika-Gruppe nachgewiesen werden ($p < 0,001$ für CRP und $p = 0,001$ für Leukozyten). Diese Beobachtung deckt sich nur bedingt mit den Ergebnissen der randomisierten Studien.^{104, 106, 108, 110, 111} Die Höhe der Leukozyten unterschied sich hier bis auf in der Studie von Hansson et al.¹⁰⁸ ($12,7 \times 10^9/l$ in Antibiotika-Gruppe vs.

13,6x10⁹/l in Appendektomie-Gruppe) nicht wesentlich zwischen beiden Behandlungsgruppen. CRP-Werte waren hingegen auch in allen randomisierten Studien höher in der Appendektomie-Gruppe, mit einer Ausnahme in der Studie von Eriksson et al.¹⁰⁶, wo sich zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme minimal höhere Werte in der Antibiotika-Gruppe zeigten (41,0mg/l vs. 40,0mg/l). Da sich das CRP, wie eingangs beschrieben, besonders bei der komplizierten Appendizitis als hilfreicher Marker erwies⁶⁵⁻⁶⁷, kann unter Berücksichtigung der Ergebnisse der vorliegenden Studie am ehesten das CRP als ein möglicher Faktor für eine Selektion der Patienten herangezogen werden. Die höchste Aussagekraft liegt vermutlich dennoch in der Kombination beider Entzündungsparameter (CRP plus Leukozyten), wobei man sich bei der Entscheidung für die Eignung einer konservativen Therapie nicht allein auf Laborwerte verlassen kann bzw. sollte.

Was die bildgebenden Verfahren betrifft, so hat hierzulande die Sonographie im klinischen Alltag den höchsten Stellenwert in der Diagnostik einer Appendizitis. Auch in der vorliegenden Studie wurde sie bei allen Patienten routinemäßig durchgeführt. Eine CT-Untersuchung wurde bei insgesamt 15 Patienten (bei 4 Patienten aus der Antibiotika-Gruppe und bei 11 Patienten aus der Appendektomie-Gruppe) durchgeführt. In allen Fällen wurde der Befund als akute Appendizitis gewertet, in der Appendektomie-Gruppe bestätigte sich dieser Befund intraoperativ bei 10 (90,9%) Patienten. Durch die im Vergleich zu internationalen Untersuchungen^{78, 80, 83, 84} relativ geringe Anzahl an Patienten mit erfolgter CT-Untersuchung kann über die Sensitivität bzw. Spezifität für die Diagnosestellung einer Appendizitis keine zuverlässige Aussage getroffen werden. Basierend auf internationale Daten lässt sich dennoch festhalten, dass die CT gegenüber der Sonographie eine höhere Sensitivität aufweist.^{64, 78, 80, 83}

Trotz dieser moderner Diagnostik kann in einigen Fällen eine unkomplizierte nicht immer von einer komplizierten Appendizitis oder anderen Differentialdiagnosen unterschieden werden. Dies birgt das Risiko, dass Patienten mit einer vermeintlich unkomplizierten Appendizitis eine antibiotische Therapie angeboten bekommen, obwohl entweder keine oder eine bereits fortgeschrittene Appendizitis vorliegt. Auch kommt es vor, dass Patienten mit einer vermeintlich komplizierten Appendizitis operiert werden und sich dann eine intraoperativ unauffällige Appendix zeigt, wie es in der vorliegenden Studie bei 5 Patienten der Fall war. Wie viele Patienten antibiotisch therapiert wurden, ohne dass letztendlich eine Appendizitis die Ursache der Beschwerden war, lässt sich für diese Patientengruppe nicht sagen. Das Beispiel einer

Studienteilnehmerin mit primär konservativer Therapie und sekundärer Appendektomie im Verlauf macht dies deutlich. Bei dieser Patientin stellte sich intraoperativ heraus, dass eine Endometriose und keine Appendizitis die Ursache der Beschwerden war. Ob dies allerdings bei initialer Vorstellung der Patientin schon der Fall war, oder ob zu diesem Zeitpunkt tatsächlich eine Appendizitis vorlag, lässt sich im Nachhinein nicht sicher feststellen. Daher gilt es, auch in Zukunft über die bisher nur in Ausnahmefällen eingesetzten bildgebenden Verfahren wie die CT oder MRT zu diskutieren, auch wenn sich durch deren Einsatz die negative Appendektomie bisher nicht mit Sicherheit verhindern lässt und vor einer Operation mit dem Patienten besprochen werden muss. Auch Lietzen et al.¹⁵³ plädieren für dieses Vorgehen, da sie aufgrund ihrer Studienergebnisse zu dem Schluss kommen, dass eine unkomplizierte Appendizitis nicht alleinig durch eine klinische Untersuchung oder anhand von Laborparametern von einer komplizierten Appendizitis unterschieden werden könne.¹⁵³

Eventuell ließe sich durch einen standardisierten Einsatz der CT, wie es z.B. in den Studien von Salminen et al.¹⁰⁴ und Vons et al.¹¹¹ der Fall war und in den USA routinemäßig praktiziert wird, die Genauigkeit der Diagnose einer unkomplizierten Appendizitis und damit die Erfolgsrate einer konservativen Therapie erhöhen und die Rate an negativen Appendektomien zumindest senken. Darüber hinaus könnte die Zahl verpasster Appendizitiden eventuell gesenkt werden, was wiederum die Zahl der Patienten, die bei einer verpassten Appendizitis unter Umständen nicht spezifisch behandelt werden, senken würde.

In der vorliegenden Studie lag die Rate der negativen Appendektomien bei 2,4% (2/124), in der Literatur sind u.a. Angaben zwischen 1,3%¹⁰⁴ und 30,6-36%^{154, 155} zu finden. Dass eine CT-Untersuchung auch keine 100%ige Genauigkeit liefert, zeigen u.a. Beispiele aus den Studien von Salminen et al.¹⁰⁴ oder Vons et al..¹¹¹

Z.B. zeigte sich in der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ bei insgesamt 7 Patienten intraoperativ eine unauffällige Appendix, statt der in der CT diagnostizierten unkomplizierten Appendizitis.¹⁰⁴

Gleichzeitig stellt sich die Frage nach der Verhältnismäßigkeit, denn gegenüber der geringen Komplikationsrate¹⁵⁴⁻¹⁵⁶ einer negativen Appendektomie steht die relativ hohe Strahlenbelastung einer CT, was v.a. bei Kindern und Frauen im gebärfähigen Alter berücksichtigt werden muss. Auch der höhere Zeitaufwand, vielerorts limitierte

Verfügbarkeit und nicht zuletzt auch die im Vergleich zur Sonographie höheren Kosten einer CT oder MRT- Untersuchung sollten berücksichtigt werden.^{60, 73, 81, 87, 156}

Darüber hinaus sollte es in zukünftigen Untersuchungen v.a. darum gehen, das Hauptaugenmerk auf die Weiterentwicklung und Verbesserung der antibiotischen Therapie zu legen. Bis heute gibt es keinen Konsens darüber, welches Antibiotikaregime das erfolgversprechendste ist. Ebenso fehlt bisher eine Standardisierung der Art (intravenös oder peroral) und Dauer der Antibiotikatherapie.

In der vorliegenden Studie erfolgte die antibiotische Therapie während des vorgesehenen dreitägigen stationären Aufenthaltes zunächst parenteral mit Ceftriaxon und Metronidazol, gefolgt von der oralen Therapie mit Ciprofloxacin und Metronidazol für 7 Tage. In den bisher vorliegenden randomisierten Studien variierten Dauer und eingesetzte Antibiotika. Die Dauer der antibiotischen Therapie variierte von 3 Tagen i.v. + 7 Tage oral¹⁰⁴ bis hin zu 1 Tag i.v. + 10 Tage oral.¹⁰⁸ Alle randomisierten Studien benutzen ein unterschiedliches Antibiotikaregime. In der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ wurde die Kombination aus dem Breitbandantibiotikum Ertapenem, Levofloxacin und Metronidazol verwendet. Vons et al.¹¹¹ hingegen setzten die Kombination aus Amoxicillin plus Clavulansäure ein. In den Studien von Styrud et al.¹¹⁰ und Eriksson et al.¹⁰⁶ bekamen Patienten während des stationären Aufenthaltes Cefotaxim plus Tinidazol, die weitere orale Therapie erfolgte mit Ofloxacin plus Tinidazol. Hansson et al.¹⁰⁸ kombinierten für die i.v. Therapie Cefotaxim plus Metronidazol, die orale Fortsetzung bestand aus Ciprofloxacin plus Metronidazol. Welche der Kombinationen sich letztendlich als besonders wirkungsvoll erwies konnte nicht abgeleitet werden. Der Einsatz des Breitbandantibiotikums Ertapenem in der Studie von Salminen et al.¹⁰⁴ und teilweise in der Studie von Park et al.¹¹² ist ein sehr aggressives Vorgehen, da dies normalerweise ein Reserveantibiotikum darstellt^{118,157} und daher nicht routinemäßig eingesetzt werden sollte. In der vorliegenden Studie wurde mit Ceftriaxon plus Metronidazol bzw. Ciprofloxacin plus Metronidazol wie auch in der Studie von Hansson et al.¹⁰⁸ eine weniger aggressive Antibiotikatherapie gewählt, mit vergleichbarem Ergebnis. Dies zeigt, dass für eine erfolgreiche konservative Therapie einer akuten unkomplizierten Appendizitis nicht zwangsläufig Reserveantibiotika zum Einsatz kommen müssen. Um den Einsatz der antibiotischen Therapie v.a. hinsichtlich des Antibiotikaregimes bei der akuten unkomplizierten Appendizitis zu optimieren, sind weitere Untersuchungen hilfreich. Haijanen et al.¹⁵⁸ führen hierzu eine randomisierte Multicenter-Studie (APPAC II-Trial) durch, in der die Art der Antibiotikagabe verglichen

wird (i.v. plus oral vs. orale Monotherapie). Die kombinierte i.v. und orale Therapie erfolgt mit Ertapenem für 2 Tage gefolgt von Levofloxacin plus Metronidazol für 5 Tage, die orale Monotherapie erfolgt mit Moxifloxacin für 7 Tage.¹⁵⁸ Die diesbezüglichen Ergebnisse bleiben abzuwarten. Um den Stellenwert der antibiotischen Therapie bei akuter unkomplizierter Appendizitis zu untersuchen, wird in einer weiteren randomisierten Multicenter-Studie (APPAC III-Trial) von Sippola et al.¹⁵⁹ die antibiotische Therapie (Ertapenem i.v. plus Levofloxacin oral) mit einer Placebothherapie (i.v. plus orales Placebo) verglichen. Ziel dieser Untersuchung ist es zu zeigen, dass für die erfolgreiche Behandlung einer unkomplizierten Appendizitis eine Antibiotikatherapie erforderlich ist und diese der Placebothherapie überlegen ist.¹⁵⁹ Auch diese Ergebnisse bleiben abzuwarten.

Um den Einsatz der antibiotischen Therapie bei ausgewählten Patienten im klinischen Alltag erleichtern zu können, wäre eine Standardisierung der antibiotischen Therapie bei unkomplizierter Appendizitis möglicherweise hilfreich. Dies würde unter Umständen dazu beitragen, die Akzeptanz auch unter Medizinern noch weiter zu erhöhen und eventuell dazu führen, dass noch mit mehr Patienten über die Möglichkeit einer konservativen Therapie bei der unkomplizierten Appendizitis kommuniziert wird und ausgewählte Patienten über diese Therapiealternative aufgeklärt werden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Mit einer Lebenszeitprävalenz von ca. 7% stellt die Appendizitis einer der häufigsten Gründe für Schmerzen im Unterbauch und somit für die Vorstellung in Notaufnahmen dar. Lange Zeit galt jegliche Form der Appendizitis als uneingeschränkte Indikation zur Appendektomie. In den letzten Jahren wird diskutiert, inwieweit die primär antibiotische Therapie als gleichwertige Behandlungsalternative zur Appendektomie bei der akuten unkomplizierten Appendizitis angesehen werden kann.

Das primäre Ziel der vorliegenden monozentrischen prospektiven Beobachtungsstudie war, die Sicherheit, Effektivität sowie die Machbarkeit der antibiotischen Behandlung der akuten unkomplizierten Appendizitis im klinischen Alltag zu evaluieren. Hierzu wurden zwischen Januar 2016 und Juni 2017 alle Patienten, die sich für eine konservative Therapie eigneten und dieser zustimmten, eine Woche, drei Monate sowie ein Jahr nach stationärem Aufenthalt mittels Telefoninterview re-evaluiert. Weitere Ziele waren neben der Erfassung von Komplikationen, Schmerzen und Krankenhausaufenthaltsdauer in beiden Behandlungsgruppen, die quantifizierte Erfassung und Auswertung der Patienten, bei denen die primär antibiotische Therapie versagte und eine sekundäre Appendektomie notwendig war. Die definierten Endpunkte wurden mit der Kontrollgruppe der Patienten mit primär chirurgischer Therapie der akuten Appendizitis verglichen.

Insgesamt wurden 124 Patienten in die Studie eingeschlossen. Darunter waren 70 Patienten mit primärer Appendektomie und 54 Patienten mit primär konservativer Therapie. 50/54 (92,6%; 95%-KI: 82,1–98%) der antibiotisch therapierten Patienten konnten ohne sekundäre Appendektomie aus dem Krankenhaus entlassen werden. Insgesamt konnten 48/54 (88,9%) Patienten re-evaluiert werden. Die Erfolgsrate der antibiotischen Therapie nach 1 Jahr Follow-Up lag bei 77,1% (95%-KI: 62,8–88%), diejenige der primären Appendektomie bei 100%.

Eine sekundäre Appendektomie erfolgte bei insgesamt 11/48 (22,9%; 95%- KI: 12–37%) Patienten, davon bei 4 Patienten noch während des primären stationären Aufenthaltes und bei 7 Patienten innerhalb des Follow-Ups.

Der mediane Operationszeitpunkt einer sekundären Appendektomie war 65 Tage nach konservativem Behandlungsbeginn (95%- KI: 28,4–145,4 Tage).

Komplikationen waren während des primären stationären Aufenthaltes in der konservativen Behandlungsgruppe signifikant seltener (1,9% vs. 27,1%; $p < 0,001$). Nach einjährigem Follow-Up unterschieden sich die Gesamtkomplikationsraten nicht

signifikant zwischen beiden Gruppen, jedoch konnte im Vergleich zur Appendektomie-Gruppe in der konservativen Behandlungsgruppe eine um 6,3% (20,8% vs. 27,1%, 95%-KI: -0,1–22%) geringere Komplikationsrate gezeigt werden.

Im Vergleich zu insgesamt 14 (20%; 95%-KI: 17–44,1%) Minor-Komplikationen in der primären Appendektomie-Gruppe traten bei konservativ behandelten Patienten während des Ein-Jahres-Follow-Ups insgesamt 9 (18,8%; 95%-KI: 8,9–32,6%) Minor-Komplikationen auf. Major-Komplikationen traten während des Follow-Ups in der konservativen Behandlungsgruppe bei 1 (2,1%) Patient auf, in der Appendektomie-Gruppe bei 5 Patienten (7,1%). Sekundär appendektomierte Patienten hatten eine um 18% (9,1% vs. 27,1%, 95%-KI: -2–38%) geringere Komplikationsrate als primär appendektomierte Patienten.

Die mittlere initiale Krankenhausaufenthaltsdauer war signifikant (3,6 vs. 4,8 Tage, $p=0,03$) kürzer in der Antibiotika-Gruppe, nach 1 Jahr Follow-Up unterschied sich die kumulative Krankenhausaufenthaltsdauer zwischen beiden Behandlungsgruppen jedoch nicht mehr. Die Schmerzintensitäten unterschieden sich nicht wesentlich zwischen beiden Gruppen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die antibiotische Therapie der akuten unkomplizierten Appendizitis ausgewählten Patienten durchaus als alternative und sichere Behandlungsmethode zur Appendektomie angeboten werden kann. Für Patienten mit einer konservativen Therapie ist sowohl hinsichtlich der Gesamtkomplikationsrate als auch hinsichtlich der Komplikationen bei einer ggf. notwendigen sekundären Appendektomie gegenüber Patienten mit primärer Appendektomie kein höheres Risiko zu erwarten. Da die Erfolgsrate der primären Appendektomie sowohl in der vorliegenden Studie als auch in der internationalen Literatur höher war als die der antibiotischen Therapie, bleibt die Appendektomie dennoch das effektivere Verfahren. Darüber hinaus ist auch die Appendektomie in der Regel mit einem geringen absoluten Komplikationsrisiko belastet, weshalb die konservative Therapie die definitive operative Therapie bei einer akuten Appendizitis wahrscheinlich nicht als routinemäßiges Behandlungsverfahren ablösen wird. Ausgewählten Patienten z.B. bei hohem Operationsrisiko oder Angst vor einer Operation kann sie aber als sichere alternative Behandlungsmöglichkeit angeboten werden. Um noch weitere Erkenntnisse über die Effektivität der antibiotischen Therapie auch über mehrere Jahre hinweg zu gewinnen, wären Untersuchungen mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 5 Jahren hilfreich.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Meade, RH: The evolution of surgery for appendicitis. *Surgery*, 55: 741-752, 1964.
2. Williams, GR: Presidential Address: a history of appendicitis. With anecdotes illustrating its importance. *Annals of Surgery*, 197: 495-506, 1983.
3. Kujajewski, O: *10 Jahre laparoskopische Appendektomie in einem Krankenhaus der Regelversorgung - eine retrospektive Studie der Jahre 1996 – 2005*. Med. Dissertation. Charité, Universitätsmedizin Berlin, 2012.
4. Schadewaldt, H: 1. Indikationen zum chirurgischen Eingriff —Wandlungen und Entwicklungen aus der Sicht des Medizinhistorikers. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 337: 35-46, 1974.
5. Ebstein, E: Sektionsbefund Lorenz Heister's über eine akute brandige Blinddarmentzündung aus dem Jahre 1711. *Virchows Archiv für Pathologische Anatomie und Physiologie und für Klinische Medizin*, 226: 96-100, 1919.
6. Fitz, RH: Perforating inflammation of the vermiform appendix; with special reference to its early diagnoses and treatment. *American Journal of the Medical Sciences*, 92: 321-346, 1886.
7. McCarty, AC: *History of Appendicitis Vermiformis Its diseases and treatment*. 1927.
Online: <http://www.innominateociety.com/Articles/History%20of%20Appendicitis.htm>,
Stand: 02.12.2018
8. Teixeira, PGR, Demetriades, D: Appendicitis: Changing Perspectives. *Advances in Surgery*, 47: 119-140, 2013.
9. CUTLER, ER: Eleven Cases of Operation for Appendicitis. *The Boston Medical and Surgical Journal*, 120: 554-556, 1889.
10. Fowler, GR: II. Observations Upon Appendicitis. *Annals of Surgery*, 19: 4-46, 1894.
11. Fowler, GR: *A treatise on appendicitis*, Philadelphia, J.B. Lippincott Company, 1900.
12. Semm, K: Endoscopic appendectomy. *Endoscopy*, 15: 59-64, 1983.
13. Semm, K, Freys, I: Endoscopic appendectomy: Technical operative steps. *Minimally Invasive Therapy*, 1: 41-50, 1991.
14. Sauerland, S, Lefering, R, Neugebauer, EA: Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Cd001546, 2004.
15. Guller, U, Hervey, S, Purves, H, Muhlbaier, LH, Peterson, ED, Eubanks, S, Pietrobon, R: Laparoscopic versus open appendectomy: outcomes comparison based on a large administrative database. *Annals of Surgery*, 239: 43-52, 2004.
16. Li, X, Zhang, J, Sang, L, Zhang, W, Chu, Z, Li, X, Liu, Y: Laparoscopic versus conventional appendectomy--a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Gastroenterology*, 10: 129, 2010.
17. Ohtani, H, Tamamori, Y, Arimoto, Y, Nishiguchi, Y, Maeda, K, Hirakawa, K: Meta-analysis of the results of randomized controlled trials that compared laparoscopic and open surgery for acute appendicitis. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 16: 1929-1939, 2012.

18. Pedersen, AG, Petersen, OB, Wara, P, Ronning, H, Qvist, N, Laurberg, S: Randomized clinical trial of laparoscopic versus open appendectomy. *The British Journal of Surgery*, 88: 200-205, 2001.
19. Ukai, T, Shikata, S, Takeda, H, Dawes, L, Noguchi, Y, Nakayama, T, Takemura, YC: Evidence of surgical outcomes fluctuates over time: results from a cumulative meta-analysis of laparoscopic versus open appendectomy for acute appendicitis. *BMC Gastroenterology*, 16: 37, 2016.
20. Prechal, D, Post, S, Pechlivanidou, I, Ronellenfitsch, U: Feasibility, acceptance, safety, and effectiveness of antibiotic therapy as alternative treatment approach to appendectomy in uncomplicated acute appendicitis. *International journal of colorectal disease*, 2019. (zur Publikation angenommen, <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03392-1>)
21. Cervellin, G, Mora, R, Ticinesi, A, Meschi, T, Comelli, I, Catena, F, Lippi, G: Epidemiology and outcomes of acute abdominal pain in a large urban Emergency Department: retrospective analysis of 5,340 cases. *Annals of Translation Medicine*, 4: 362, 2016.
22. Podda, M, Cillara, N, Di Saverio, S, Lai, A, Feroci, F, Luridiana, G, Agresta, F, Vettoretto, N: Antibiotics-first strategy for uncomplicated acute appendicitis in adults is associated with increased rates of peritonitis at surgery. A systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials comparing appendectomy and non-operative management with antibiotics. *Surgeon*, 15: 303-314, 2017.
23. Fagerstrom, A, Paajanen, P, Saarelainen, H, Ahonen-Siirtola, M, Ukkonen, M, Miettinen, P, Paajanen, H: Non-specific abdominal pain remains as the most common reason for acute abdomen: 26-year retrospective audit in one emergency unit. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52: 1072-1077, 2017.
24. Treutner, KH, Schumpelick, V: [Epidemiology of appendicitis]. *Chirurg*, 68: 1-5, 1997.
25. Statistisches Bundesamt: *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern*. 2017.
Online: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/fallpauschalen-krankenhaus-2120640167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4, Stand: 02.12.2018
26. Addiss, DG, Shaffer, N, Fowler, BS, Tauxe, RV: The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American Journal of Epidemiology*, 132: 910-925, 1990.
27. Ohmann, C, Franke, C, Kraemer, M, Yang, Q: Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Der Chirurg*, 73: 769-776, 2002.
28. Al-Omran, M, Mamdani, M, McLeod, RS: Epidemiologic features of acute appendicitis in Ontario, Canada. *Canadian Journal of Surgery*, 46: 263-268, 2003.
29. Luckmann, R: Incidence and case fatality rates for acute appendicitis in California. A population-based study of the effects of age. *American Journal of Epidemiology*, 129: 905-918, 1989.
30. Becker, K, Höfler, H: Pathologie der Appendizitis. *Der Chirurg*, 73: 777-781, 2002.

31. Statistisches Bundesamt: *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Operationen und Prozeduren der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (4-Steller)*. 2018.
Online: https://www.destatis.de/GPStatistik/servlets/MCRFileNodeServlet/DEHeft_derivate_00048788/5231401177014.pdf Stand: 30.11.2018
32. Flum, DR, Morris, A, Koepsell, T, Dellinger, EP: Has misdiagnosis of appendicitis decreased over time? A population-based analysis. *JAMA*, 286: 1748-1753, 2001.
33. Statistisches Bundesamt: *Diagnosedaten der Patienten und Patientinnen in Krankenhäusern (einschl. Sterbe- und Stundenfälle)*. 2017.
Online: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Krankenhaeuser/Publikationen/Downloads-Krankenhaeuser/diagnosedaten-krankenhaus-2120621167004.pdf?__blob=publicationFile&v=4, Stand: 30.11.2018
34. Statistisches Bundesamt: *Sterbefälle, Sterbeziffern (je 100.000 Einwohner, altersstandardisiert) (ab 1998). Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10, Art der Standardisierung (Primärquelle: Statistisches Bundesamt, Todesursachenstatistik)*.
Online: <http://www.gbe-bund.de/gbe10/abrechnung.prc abr test logon?p uid=gast&p aid=12720463&p knote n=VR&p sprache=D&p suchstring=appendizitis>
(Thematische Recherche: [Startseite](#) > [Gesundheitliche Lage](#) > [Sterblichkeit](#) > [Mortalität und Todesursachen](#) > Tabelle), Stand: 02.12.2018
35. Anderhuber, F, Waldeyer, A: Innere Organe in Thorax, Abdomen und Becken. In: *Waldeyer - Anatomie des Menschen : Lehrbuch und Atlas in einem Band*. 19., vollst. überarb. und aktualis. Aufl. ed. edited by ANDERHUBER, F., FILLER, T. J., PERA, F., PEUKER, E. T., Berlin [u.a.], De Gruyter, 2012, pp 427-510.
36. Barlow, A, Muhleman, M, Gielecki, J, Matusz, P, Tubbs, RS, Loukas, M: The vermiform appendix: a review. *Clinical Anatomy*, 26: 833-842, 2013.
37. Lüllmann-Rauch, R, Asan, E: Speiseröhre und Magen-Darm-Kanal. In: *Taschenlehrbuch Histologie*. 5. Auflage ed. edited by LÜLLMANN-RAUCH, R., Georg Thieme Verlag, 2015, pp 411-436.
38. Ellis, H, Mahadevan, V: Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Surgery - Oxford International Edition*, 32: 155-158, 2014.
39. de Souza, SC, da Costa, SRMR, de Souza, IGS: Vermiform appendix: positions and length – a study of 377 cases and literature review. *Journal of Coloproctology*, 35: 212-216, 2015.
40. Schumpelick, V, Dreuw, B, Ophoff, K, Prescher, A: APPENDIX AND CECUM: Embryology, Anatomy, and Surgical Applications. *Surgical Clinics of North America*, 80: 295-318, 2000.
41. Wakeley, CP: The Position of the Vermiform Appendix as Ascertained by an Analysis of 10,000 Cases. *Journal of Anatomy*, 67: 277-283, 1933.
42. Fritsch, H, Kühnel, W: Dickdarm. In: *Taschenatlas Anatomie Band 2: Innere Organe*. 12., aktualisierte Auflage ed. edited by FRITSCH, H., KÜHNEL, W., Stuttgart [u.a.], Georg Thieme Verlag, 2018, pp 216-222.

43. Ansaloni, L, Catena, F, Pinna, AD: What is the function of the human vermiform appendix?. Evolution-based surgery: a new perspective in the Darwinian year 2009. *European Surgical Research*, 43: 67-71, 2009.
44. Im, GY, Modayil, RJ, Lin, CT, Geier, SJ, Katz, DS, Feuerman, M, Grendell, JH: The appendix may protect against *Clostridium difficile* recurrence. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 9: 1072-1077, 2011.
45. Kooij, IA, Sahami, S, Meijer, SL, Buskens, CJ, Te Velde, AA: The immunology of the vermiform appendix: a review of the literature. *Clinical and Experimental Immunology*, 186: 1-9, 2016.
46. Andersson, RE, Olaison, G, Tysk, C, Ekbohm, A: Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 344: 808-814, 2001.
47. Bollinger, RR, Barbas, AS, Bush, EL, Lin, SS, Parker, W: Biofilms in the normal human large bowel: fact rather than fiction. *Gut*, 56: 1481-1482, 2007.
48. Bhangu, A, Soreide, K, Di Saverio, S, Assarsson, JH, Drake, FT: Acute appendicitis: modern understanding of pathogenesis, diagnosis, and management. *Lancet*, 386: 1278-1287, 2015.
49. Luckmann, R, Davis, P: The epidemiology of acute appendicitis in California: racial, gender, and seasonal variation. *Epidemiology*, 2: 323-330, 1991.
50. Brumer, M: Appendicitis. Seasonal incidence and postoperative wound infection. *The British Journal of Surgery*, 57: 93-99, 1970.
51. Gerharz, CD, Gabbert, HE: [Pathomorphological aspects of acute appendicitis]. *Chirurg*, 68: 6-11, 1997.
52. Warren, S: The Etiology of Acute Appendicitis. *The American journal of pathology*, 1: 241-246, 1925.
53. Van Zwalenburg, C: VIII. The Relation of Mechanical Distention to the Etiology of Appendicitis. *Annals of Surgery*, 41: 437-450, 1905.
54. Swidsinski, A, Dorffel, Y, Loening-Baucke, V, Theissig, F, Ruckert, JC, Ismail, M, Rau, WA, Gaschler, D, Weizenegger, M, Kuhn, S, Schilling, J, Dorffel, WV: Acute appendicitis is characterised by local invasion with *Fusobacterium nucleatum/necrophorum*. *Gut*, 60: 34-40, 2011.
55. Carr, NJ: The pathology of acute appendicitis. *Annals of Diagnostic Pathology*, 4: 46-58, 2000.
56. Drake, FT, Mottey, NE, Farrokhi, ET, Florence, MG, Johnson, MG, Mock, C, Steele, SR, Thirlby, RC, Flum, DR: Time to appendectomy and risk of perforation in acute appendicitis. *JAMA surgery*, 149: 837-844, 2014.
57. Remmele, W: Appendix vermiformis. In: *Pathologie: Ein Lehr- und Nachschlagebuch: 2 Verdauungsorgane einschließlich exokrines Pankreas Leber Gallenwege Peritoneum Retroperitoneum Hernien*. ed. edited by REMMELE, W., BETTENDORF, U., KLINGE, O., MORGENROTH, K., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 1984, pp 333-358.

58. Ohle, R, O'Reilly, F, O'Brien, KK, Fahey, T, Dimitrov, BD: The Alvarado score for predicting acute appendicitis: a systematic review. *BMC Medicine*, 9: 139, 2011.
59. Schick, KS, Hoffmann, JN: Appendizitis. In: *Chirurgie Basisweiterbildung: In 100 Schritten durch den Common Trunk*. 2. Aufl. ed. edited by JAUCH, K.-W., MUTSCHLER, W., HOFFMANN, J. N., KANZ, K.-G., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2013, pp 417-424.
60. Petroianu, A: Diagnosis of acute appendicitis. *International Journal of Surgery (London, England)*, 10: 115-119, 2012.
61. Peiper, C, Binnebösel, M: Appendizitis. In: *Praxis der Viszeralchirurgie Gastroenterologische Chirurgie*. 3., Aufl. ed. edited by SIEWERT, J. R., ROTHMUND, M., SCHUMPELICK, V., Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2011, pp 573-584.
62. Hardin, DM, Jr.: Acute appendicitis: review and update. *American Family Physician*, 60: 2027-2034, 1999.
63. Andersson, RE: Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 91: 28-37, 2004.
64. Zielke, A: Appendizitis Moderne Diagnostik. *Der Chirurg*, 73: 782-790, 2002.
65. Gronroos, JM, Gronroos, P: Leucocyte count and C-reactive protein in the diagnosis of acute appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 86: 501-504, 1999.
66. Yu, CW, Juan, LI, Wu, MH, Shen, CJ, Wu, JY, Lee, CC: Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell count for suspected acute appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 100: 322-329, 2013.
67. Kabir, SA, Kabir, SI, Sun, R, Jafferbhoy, S, Karim, A: How to diagnose an acutely inflamed appendix; a systematic review of the latest evidence. *International Journal of Surgery (London, England)*, 40: 155-162, 2017.
68. Sevinç, MM, Kinaci, E, Cakar, E, Bayrak, S, Ozakay, A, Aren, A, Sari, S: Diagnostic value of basic laboratory parameters for simple and perforated acute appendicitis: an analysis of 3392 cases. *Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Dergisi Turkish Journal of Trauma & Emergency Surgery*, 22: 155-162, 2016.
69. Thuijls, G, Derikx, JP, Prakken, FJ, Huisman, B, van Bijnen Ing, AA, van Heum, EL, Buurman, WA, Heineman, E: A pilot study on potential new plasma markers for diagnosis of acute appendicitis. *American Journal of Emergency Medicine*, 29: 256-260, 2011.
70. Yamashita, H, Yuasa, N, Takeuchi, E, Goto, Y, Miyake, H, Miyata, K, Kato, H, Ito, M: Diagnostic value of procalcitonin for acute complicated appendicitis. *Nagoya Journal of Medical Science*, 78: 79-88, 2016.
71. Khan, S: Elevated serum bilirubin in acute appendicitis :a new diagnostic tool. *Kathmandu University Medical Journal (KUMJ)*, 6: 161-165, 2008.
72. Emmanuel, A, Murchan, P, Wilson, I, Balfe, P: The value of hyperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 93: 213-217, 2011.

73. Karul, M, Berliner, C, Keller, S, Tsui, TY, Yamamura, J: Imaging of appendicitis in adults. *RoFo : Fortschritte auf dem Gebiete der Röntgenstrahlen und der Nuklearmedizin*, 186: 551-558, 2014.
74. Birnbaum, BA, Jeffrey, RB, Jr.: CT and sonographic evaluation of acute right lower quadrant abdominal pain. *AJR: American Journal of Roentgenology*, 170: 361-371, 1998.
75. Franke, C, Böhner, H, Yang, Q, Ohmann, C, Röher, HD: Ultrasonography for diagnosis of acute appendicitis: results of a prospective multicenter trial. Acute Abdominal Pain Study Group. *World Journal of Surgery*, 23: 141-146, 1999.
76. Dirks, K: Akut entzündliche Darmerkrankungen. In: *Klinische Sonographie und sonographische Differenzialdiagnose*. 2., komplett neu bearbeitete und erweiterte Auflage ed. edited by SEITZ, K., SCHULER, A., RETTENMAIER, G., Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2008, pp 732-737.
77. Yu, SH, Kim, CB, Park, JW, Kim, MS, Radosevich, DM: Ultrasonography in the diagnosis of appendicitis: evaluation by meta-analysis. *Korean Journal of Radiology*, 6: 267-277, 2005.
78. Weston, AR, Jackson, TJ, Blamey, S: Diagnosis of appendicitis in adults by ultrasonography or computed tomography: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Technology Assessment in Health Care*, 21: 368-379, 2005.
79. Orr, RK, Porter, D, Hartman, D: Ultrasonography to evaluate adults for appendicitis: decision making based on meta-analysis and probabilistic reasoning. *Academic Emergency Medicine*, 2: 644-650, 1995.
80. Styrud, J, Josephson, T, Eriksson, S: Reducing negative appendectomy: evaluation of ultrasonography and computer tomography in acute appendicitis. *International Journal for Quality in Health Care*, 12: 65-68, 2000.
81. Reich, B, Zalut, T, Weiner, SG: An international evaluation of ultrasound vs. computed tomography in the diagnosis of appendicitis. *International Journal of Emergency Medicine*, 4: 68, 2011.
82. Wijetunga, R, Doust, B, Bigg-Wither, G: The CT diagnosis of acute appendicitis. *Seminars in Ultrasound, CT and MR*, 24: 101-106, 2003.
83. Ozkan, S, Duman, A, Durukan, P, Yildirim, A, Ozbakan, O: The accuracy rate of Alvarado score, ultrasonography, and computerized tomography scan in the diagnosis of acute appendicitis in our center. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 17: 413-418, 2014.
84. Lietzen, E, Salminen, P, Rinta-Kiikka, I, Paajanen, H, Rautio, T, Nordstrom, P, Aarnio, M, Rantanen, T, Sand, J, Mecklin, JP, Jartti, A, Virtanen, J, Ohtonen, P, Anas, N, Gronroos, JM: The Accuracy of the Computed Tomography Diagnosis of Acute Appendicitis: Does the Experience of the Radiologist Matter? *Scandinavian Journal of Surgery*, 107: 43-47, 2018.
85. Jones, K, Pena, AA, Dunn, EL, Nadalo, L, Mangram, AJ: Are negative appendectomies still acceptable? *American Journal of Surgery*, 188: 748-754, 2004.
86. Webb, EM, Nguyen, A, Wang, ZJ, Stengel, JW, Westphalen, AC, Coakley, FV: The negative appendectomy rate: who benefits from preoperative CT? *AJR: American Journal of Roentgenology*, 197: 861-866, 2011.

87. Wagner, PL, Eachempati, SR, Soe, K, Pieracci, FM, Shou, J, Barie, PS: Defining the current negative appendectomy rate: for whom is preoperative computed tomography making an impact? *Surgery*, 144: 276-282, 2008.
88. 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: American Journal of Roentgenology*, 206: 508-517, 2016.
89. Balthazar, EJ, Rofsky, NM, Zucker, R: Appendicitis: the impact of computed tomography imaging on negative appendectomy and perforation rates. *American Journal of Gastroenterology*, 93: 768-771, 1998.
90. 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. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 43: 1346-1354, 2016.
91. Leeuwenburgh, MM, Wiarda, BM, Wiezer, MJ, Vrouwenraets, BC, Gratama, JW, Spilt, A, Richir, MC, Bossuyt, PM, Stoker, J, Boermeester, MA: Comparison of imaging strategies with conditional contrast-enhanced CT and unenhanced MR imaging in patients suspected of having appendicitis: a multicenter diagnostic performance study. *Radiology*, 268: 135-143, 2013.
92. Humes, DJ, Simpson, J: Acute appendicitis. *BMJ*, 333: 530-534, 2006.
93. Yale, SH, Musana, KA: Charles Heber McBurney (1845 – 1913). *Clinical Medicine and Research*, 3: 187-189, 2005.
94. Litynski, GS: Kurt Semm and the fight against skepticism: endoscopic hemostasis, laparoscopic appendectomy, and Semm's impact on the "laparoscopic revolution". *JSLs : Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 2: 309-313, 1998.
95. Fleischer, GM, Neumann, U, Schaarschmid, R: Behält die laparoskopische Appendektomie ihre Berechtigung hinsichtlich der Komplikationsraten? In: ENCKE, A., HARTEL, W. (Eds.) *Perspektiven der Chirurgie im 21 Jahrhundert*. Berlin, Heidelberg, Springer Berlin Heidelberg, 2000 pp 177-182.
96. Bhangu, A: Safety of short, in-hospital delays before surgery for acute appendicitis: multicentre cohort study, systematic review, and meta-analysis. *Annals of Surgery*, 259: 894-903, 2014.
97. Lippert, H, Koch, A, Marusch, F, Wolff, S, Gastinger, I: [Open vs. laparoscopic appendectomy]. *Chirurg*, 73: 791-798, 2002.
98. Naf, R, Buchmann, P: [Is open appendectomy still up-to-date?]. *Therapeutische Umschau*, 62: 111-117, 2005.
99. Kadera, SP, Mower, WR, Krishnadasan, A, Talan, DA: Patient perspectives on antibiotics for appendicitis at one hospital. *Journal of Surgical Research*, 201: 253-257, 2016.
100. Wilms, IM, de Hoog, DE, de Visser, DC, Janzing, HM: Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*: Cd008359, 2011.

101. Sakorafas, GH, Mastoraki, A, Lappas, C, Sampanis, D, Danias, N, Smyrniotis, V: Conservative treatment of acute appendicitis: heresy or an effective and acceptable alternative to surgery? *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 23: 121-127, 2011.
102. Harrison, PW: Appendicitis and the antibiotics. *American Journal of Surgery*, 85: 160-163, 1953.
103. Coldrey, E: Five years of conservative treatment of acute appendicitis. *The Journal of the International College of Surgeons*, 32: 255-261, 1959.
104. Salminen, P, Paajanen, H, Rautio, T, Nordström, P, Aarnio, M, Rantanen, T, Tuominen, R, Hurme, S, Virtanen, J, Mecklin, JP, Sand, J, Jartti, A, Rinta-Kiikka, I, Grönroos, JM: Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 313: 2340-2348, 2015.
105. Al-Mulhim, AS: Readmission after antibiotic management of uncomplicated acute appendicitis in adults: prospective study. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 2018. doi: 10.1007/s00068-018-1038-0
106. Eriksson, S, Granstrom, L: Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 82: 166-169, 1995.
107. Eriksson, S, Tisell, A, Granstrom, L: Ultrasonographic findings after conservative treatment of acute appendicitis and open appendectomy. *Acta Radiologica*, 36: 173-177, 1995.
108. Hansson, J, Korner, U, Khorram-Manesh, A, Solberg, A, Lundholm, K: Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *The British Journal of Surgery*, 96: 473-481, 2009.
109. Hansson, J, Korner, U, Ludwigs, K, Johnsson, E, Jonsson, C, Lundholm, K: Antibiotics as first-line therapy for acute appendicitis: evidence for a change in clinical practice. *World Journal of Surgery*, 36: 2028-2036, 2012.
110. Styrd, J, Eriksson, S, Nilsson, I, Ahlberg, G, Haapaniemi, S, Neovius, G, Rex, L, Badume, I, Granstrom, L: Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World Journal of Surgery*, 30: 1033-1037, 2006.
111. 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*, 377: 1573-1579, 2011.
112. Park, HC, Kim, MJ, Lee, BH: Randomized clinical trial of antibiotic therapy for uncomplicated appendicitis. *The British Journal of Surgery*, 104: 1785-1790, 2017.
113. Poprom, N, Numthavaj, P, Wilasrusmee, C, Rattanasiri, S, Attia, J, McEvoy, M, Thakkinstian, A: The efficacy of antibiotic treatment versus surgical treatment of uncomplicated acute appendicitis: Systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *The American Journal of Surgery*, 218: 192-200, 2019.

114. Rollins, KE, Varadhan, KK, Neal, KR, Lobo, DN: Antibiotics Versus Appendectomy for the Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: An Updated Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *World Journal of Surgery*, 40: 2305-2318, 2016.
115. Varadhan, KK, Neal, KR, Lobo, DN: Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*, 344: e2156, 2012.
116. Salminen, P, Tuominen, R, Paajanen, H, Rautio, T, Nordstrom, P, Aarnio, M, Rantanen, T, Hurme, S, Mecklin, JP, Sand, J, Virtanen, J, Jartti, A, Gronroos, JM: Five-Year Follow-up of Antibiotic Therapy for Uncomplicated Acute Appendicitis in the APPAC Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 320: 1259-1265, 2018.
117. Lundholm, K, Hansson-Assarsson, J, Engstrom, C, Iresjo, BM: Long-Term Results Following Antibiotic Treatment of Acute Appendicitis in Adults. *World Journal of Surgery*, 41: 2245-2250, 2017.
118. Prechal, D, Damirov, F, Grilli, M, Ronellenfitsch, U: Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 34: 963-971, 2019.
119. Sippola, S, Gronroos, J, Tuominen, R, Paajanen, H, Rautio, T, Nordstrom, 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. *The British Journal of Surgery*, 104: 1355-1361, 2017.
120. Elder, DP, Kuentz, M, Holm, R: Antibiotic Resistance: The Need For a Global Strategy. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105: 2278-2287, 2016.
121. Clavien, PA, Barkun, J, de Oliveira, ML, Vauthey, JN, Dindo, D, Schulick, RD, de Santibanes, E, Pekolj, J, Slankamenac, K, Bassi, C, Graf, R, Vonlanthen, R, Padbury, R, Cameron, JL, Makuuchi, M: The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Annals of Surgery*, 250: 187-196, 2009.
122. Clavien, PA, Sanabria, JR, Strasberg, SM: Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*, 111: 518-526, 1992.
123. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015). *Anhang Klinische Messinstrumente zur S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. 2015*, AWMF-Registriernummer: 001/012. Online: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012a-km_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf, Stand: 03.01.2019.
124. Jensen, MP, Karoly, P, Braver, S: The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain*, 27: 117-126, 1986.
125. Akinpelu, AO, Olowe, OO: Correlative study of 3 pain rating scales among obstetric patients. *African Journal of Medicine and Medical Sciences*, 31: 123-126, 2002.
126. Breivik, EK, Bjornsson, GA, Skovlund, E: A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *Clinical Journal of Pain*, 16: 22-28, 2000.

127. Briggs, M, Closs, JS: A descriptive study of the use of visual analogue scales and verbal rating scales for the assessment of postoperative pain in orthopedic patients. *Journal of Pain and Symptom Management*, 18: 438-446, 1999.
128. Paice, JA, Cohen, FL: Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nursing*, 20: 88-93, 1997.
129. Aubrun, F, Paqueron, X, Langeron, O, Coriat, P, Riou, B: What pain scales do nurses use in the postanaesthesia care unit? *European Journal of Anaesthesiology*, 20: 745-749, 2003.
130. Gagliese, L, Weizblit, N, Ellis, W, Chan, VW: The measurement of postoperative pain: a comparison of intensity scales in younger and older surgical patients. *Pain*, 117: 412-420, 2005.
131. Herr, KA, Spratt, K, Mobily, PR, Richardson, G: Pain intensity assessment in older adults: use of experimental pain to compare psychometric properties and usability of selected pain scales with younger adults. *Clinical Journal of Pain*, 20: 207-219, 2004.
132. Dindo, D, Demartines, N, Clavien, PA: Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Annals of Surgery*, 240: 205-213, 2004.
133. Saklad, MDM: GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. *Anesthesiology*, 2: 281-284, 1941.
134. Doyle, DJ, Garmon, EH: American Society of Anesthesiologists Classification (ASA Class). *StatPearls*, 2018.
135. Fitz-Henry, J: The ASA classification and peri-operative risk. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 93: 185-187, 2011.
136. Irlbeck, T, Zwissler, B, Bauer, A: [ASA classification : Transition in the course of time and depiction in the literature]. *Der Anaesthesist*, 66: 5-10, 2017.
137. Dripps, RD: New classification of physical status. *Anesthesiology*, 24: 111, 1963.
138. Owens, WD, Felts, JA, Spitznagel, EL, Jr.: ASA physical status classifications: a study of consistency of ratings. *Anesthesiology*, 49: 239-243, 1978.
139. Hurwitz, EE, Simon, M, Vinta, SR, Zehm, CF, Shabot, SM, Minhajuddin, A, Abouleish, AE: Adding Examples to the ASA-Physical Status Classification Improves Correct Assignment to Patients. *Anesthesiology*, 126: 614-622, 2017.
140. Bortz, J, Weber, R: Kapitel 3 Stichprobe und Grundgesamtheit. In: *Statistik für Human- und Sozialwissenschaftler : mit 242 Tabellen*. 6., vollst. überarb. und aktualisierte Aufl. ed. edited by BORTZ, J., WEBER, R., Heidelberg, Springer Medizin, 2005, pp 85-106.
141. Kubinger, KD, Rasch, D, Moder, K: Zur Legende der Voraussetzungen des t-Tests für unabhängige Stichproben. *Psychologische Rundschau*, 60: 26-27, 2009.
142. Hanson, AL, Crosby, RD, Basson, MD: Patient Preferences for Surgery or Antibiotics for the Treatment of Acute Appendicitis. *JAMA surgery*, 153: 471-478, 2018.

143. Harnoss, JC, Zelienska, I, Probst, P, Grummich, K, Muller-Lantzsch, C, Harnoss, JM, Ulrich, A, Buchler, MW, Diener, MK: Antibiotics Versus Surgical Therapy for Uncomplicated Appendicitis: Systematic Review and Meta-analysis of Controlled Trials (PROSPERO 2015: CRD42015016882). *Annals of Surgery*, 265: 889-900, 2017.
144. Gorter, RR, van der Lee, JH, Cense, HA, Kneepkens, CM, Wijnen, MH, In 't Hof, KH, Offringa, M, Heij, HA: Initial antibiotic treatment for acute simple appendicitis in children is safe: Short-term results from a multicenter, prospective cohort study. *Surgery*, 157: 916-923, 2015.
145. Knaapen, M, van der Lee, JH, Heij, HA, van Heurn, ELW, Bakx, R, Gorter, RR: Clinical recovery in children with uncomplicated appendicitis undergoing non-operative treatment: secondary analysis of a prospective cohort study. *European Journal of Pediatrics*, 178: 235-242, 2019.
146. Svensson, JF, Patkova, B, Almstrom, M, Naji, H, Hall, NJ, Eaton, S, Pierro, A, Wester, T: Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Annals of Surgery*, 261: 67-71, 2015.
147. Roberts, KE, Starker, LF, Duffy, AJ, Bell, RL, Bokhari, J: Stump appendicitis: a surgeon's dilemma. *JSLS: Journal of the Society of Laparoendoscopic Surgeons*, 15: 373-378, 2011.
148. Gorter, RR, van der Lee, JH, Heijsters, F, Cense, HA, Bakx, R, Kneepkens, CMF, Wijnen, MH, van der Steeg, AFW, In't Hof, KH, Offringa, M, Heij, HA: Outcome of initially nonoperative treatment for acute simple appendicitis in children. *Journal of Pediatric Surgery*, 53: 1849-1854, 2018.
149. Shekarriz, S, Keck, T, Kujath, P, Shekarriz, J, Strate, T, Keller, R, Schloricke, E, Nolde, J, Ehlert, A, Shekarriz, H: Comparison of conservative versus surgical therapy for acute appendicitis with abscess in five German hospitals. *International Journal of Colorectal Disease*, 34: 649-655, 2019.
150. Chorozioglou, M, Reading, I, Eaton, S, Hutchings, N, Hall, NJ: Health economics and quality of life in a feasibility RCT of paediatric acute appendicitis: a protocol study. *BMJ paediatrics open*, 2: e000347-e000347, 2018.
151. Shaib, WL, Assi, R, Shamseddine, A, Alese, OB, Staley, C, 3rd, Memis, B, Adsay, V, Bekaii-Saab, T, El-Rayes, BF: Appendiceal Mucinous Neoplasms: Diagnosis and Management. *The Oncologist*, 22: 1107-1116, 2017.
152. Lietzen, E, Gronroos, JM, Mecklin, JP, Leppaniemi, A, Nordstrom, P, Rautio, T, Rantanen, T, Sand, J, Paajanen, H, Kaljonen, A, Salminen, P: Appendiceal neoplasm risk associated with complicated acute appendicitis-a population based study. *International Journal of Colorectal Disease*, 34: 39-46, 2019.
153. Lietzen, E, Mallinen, J, Gronroos, JM, Rautio, T, Paajanen, H, Nordstrom, P, Aarnio, M, Rantanen, T, Sand, J, Mecklin, JP, Jartti, A, Virtanen, J, Ohtonen, P, Salminen, P: Is preoperative distinction between complicated and uncomplicated acute appendicitis feasible without imaging? *Surgery*, 160: 789-795, 2016.
154. Allaway, MGR, Eslick, GD, Cox, MR: The Unacceptable Morbidity of Negative Laparoscopic Appendectomy. *World Journal of Surgery*, 43: 405-414, 2019.

155. Lee, M, Paavana, T, Mazari, F, Wilson, TR: The morbidity of negative appendectomy. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 96: 517-520, 2014.
156. Bijnen, CL, Van Den Broek, WT, Bijnen, AB, De Ruiter, P, Gouma, DJ: Implications of removing a normal appendix. *Digestive Surgery*, 20: 115-121, 2003.
157. Zhanel, GG, Johanson, C, Embil, JM, Noreddin, A, Gin, A, Vercaigne, L, Hoban, DJ: Ertapenem: review of a new carbapenem. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 3: 23-39, 2005.
158. Haijanen, J, Sippola, S, Gronroos, J, Rautio, T, Nordstrom, P, Rantanen, T, Aarnio, M, Ilves, I, Hurme, S, Marttila, H, Virtanen, J, Mattila, A, Paajanen, H, Salminen, P: Optimising the antibiotic treatment of uncomplicated acute appendicitis: a protocol for a multicentre randomised clinical trial (APPAC II trial). *BMC Surgery*, 18: 117, 2018.
159. Sippola, S, Gronroos, J, Sallinen, V, Rautio, T, Nordstrom, P, Rantanen, T, Hurme, S, Leppaniemi, A, Merilainen, S, Laukkarinen, J, Savolainen, H, Virtanen, J, Salminen, P: A randomised placebo-controlled double-blind multicentre trial comparing antibiotic therapy with placebo in the treatment of uncomplicated acute appendicitis: APPAC III trial study protocol. *BMJ Open*, 8: e023623, 2018.

7 EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Prechal, D, Damirov, F, Grilli, M, Ronellenfitsch, U: Antibiotic therapy for acute uncomplicated appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *International journal of colorectal disease*, 34: 963-971, 2019.

Publikation aus vorliegender Dissertation

Prechal, D, Post, S, Pechlivanidou, I, Ronellenfitsch, U: Feasibility, acceptance, safety, and effectiveness of antibiotic therapy as alternative treatment approach to appendectomy in uncomplicated acute appendicitis. *International journal of colorectal disease*, 2019. (zur Publikation angenommen, <https://doi.org/10.1007/s00384-019-03392-1>)

8 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

	Seite
Abbildung 1: Lagevarianten der Appendix.....	5
Abbildung 2: Entzündungsgradient nach Ursprung	9
Abbildung 3: Sonographischer Befund einer akuten Appendizitis	14
Abbildung 4: Numerische Ratingskala (NRS).....	29
Abbildung 5: Übersicht über den Entscheidungsprozess der Behandlungsmethode bzw. die Anzahl der in den jeweiligen Studienarm inkludierten Patienten	37
Abbildung 6: Altersverteilung der Patienten in den jeweiligen Behandlungs- gruppen	39
Abbildung 7: Vergleich der Mittelwerte des Alters	39
Abbildung 8: Häufigkeit von pathologisch erhöhten Entzündungsparametern	41
Abbildung 9: Mittelwertvergleich CRP	42
Abbildung 10: Mittelwertvergleich Leukozyten.....	42
Abbildung 11: Übersicht Follow-Up: Anzahl inkludierter Patienten sowie Anzahl der zu den jeweiligen Befragungszeitpunkten re-evaluierten Patienten ...	47
Abbildung 12: Vergleich der Gesamtarbeitsunfähigkeitsdauer nach 1 Jahr Follow-Up	74

9 TABELLENVERZEICHNIS

	Seite
Tabelle 1: Formen der Appendizitis.....	8
Tabelle 2: Differentialdiagnosen der akuten Appendizitis.....	17
Tabelle 3: Clavien-Dindo-Klassifikation.....	31
Tabelle 4: ASA-Klassifikation.....	33
Tabelle 5: Geschlechterverteilung und Alter des Patientenkollektives.....	38
Tabelle 6: Ergebnisse der laborchemischen Untersuchung.....	40
Tabelle 7: Vergleich der gemessenen Temperatur bei Aufnahme.....	43
Tabelle 8: Vergleich des Durchmessers der Appendix bei Aufnahme.....	44
Tabelle 9: Vergleich der Häufigkeit einer erfolgten CT- Untersuchung.....	45
Tabelle 10: Erfolgsrate der primär konservativen Therapie und Anzahl sekundär appendektomierter Patienten im Ein-Jahres-Follow-Up.....	48
Tabelle 11: Geschlechterverteilung und Alter aller drei Gruppen im Vergleich.....	50
Tabelle 12: Laborparameter aller drei Gruppen im Vergleich.....	51
Tabelle 13: Temperatur und Appendixdurchmesser aller drei Gruppen im Vergleich.....	53
Tabelle 14: Zeitpunkt der sekundären Appendektomie.....	54
Tabelle 15: Häufigkeit der durchgeführten Operationsmethode, mittlere Operationsdauer und ASA-Score.....	55
Tabelle 16: Häufigkeit der Appendizitisstadien in der jeweiligen OP-Gruppe.....	56
Tabelle 17: Häufigkeit der Komplikationsgrade (Clavien-Dindo-Klassifikation) während des stationären Aufenthaltes.....	58
Tabelle 18: Häufigkeit der jeweiligen Komplikationsgrade aller appendektomierten (primär und sekundär) Patienten im Vergleich.....	60
Tabelle 19: Vergleich der Gesamtkomplikationsraten beider Behandlungsgruppen nach 1 Jahr Follow-Up.....	62
Tabelle 20: Dauer des primären stationären Aufenthaltes im Vergleich.....	63
Tabelle 21: Gesamt- und zusätzliche Krankenhausaufenthaltsdauer der sekundären Appendektomie-Gruppe vs. primäre Appendektomie-Gruppe.....	64
Tabelle 22: Vergleich der kumulativen Verweildauer nach 1 Jahr Follow-Up.....	66
Tabelle 23: Vergleich der maximalen Schmerzstärke zu den Zeitpunkten bei Aufnahme und an Tag 3.....	67
Tabelle 24: Vergleich der maximalen Schmerzstärke während des gesamten stationären Aufenthaltes.....	69
Tabelle 25: Maximale Schmerzstärke während des Ein-Jahres-Follow-Ups.....	71
Tabelle 26: Dauer der Arbeitsunfähigkeit während des Ein-Jahres-Follow-Ups.....	73

10 ANHANG

Anlage 1: *Patienteninformation*

Anlage 2: *Patientenfragebogen*



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg

Universitätsklinikum Mannheim



CHIRURGISCHE KLINIK

DIREKTOR: PROF. DR. MED. S. POST

Endoskopie

Gefäßchirurgie

Thoraxchirurgie

Transplantation

Viszeralchirurgie

Telefon: +49 621 383-1501

Telefax: +49 621 383-2166

ulrich.ronellenfisch@umm.de

Patienteninformation

Klinische Beobachtungsstudie: Wirksamkeit und Sicherheit der antibiotischen Therapie als Alternative zur Appendektomie bei der akuten unkomplizierten Appendizitis

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

Sie werden gebeten, Ihr Einverständnis für die Erhebung und Dokumentation Ihrer persönlichen Daten im Rahmen der oben genannten Studie zu geben. Bitte nehmen Sie sich kurz Zeit, die folgenden Informationen durchzulesen. Fragen sie Ihren Arzt / Ihre Ärztin, falls etwas nicht verständlich sein sollte oder wenn Sie weitere Information wünschen.

Um was geht es in der Studie?

Über lange Zeit stellte jegliche Blinddarmentzündung eine uneingeschränkte Indikation zum chirurgischen Vorgehen im Sinne einer Blinddarmentfernung dar. In den letzten Jahren wurde jedoch in mehreren wissenschaftlichen Studien nachgewiesen, dass bei Vorliegen einer unkomplizierten Blinddarmentzündung eine Antibiotikatherapie eine gleichwertige und sichere Behandlungsalternative darstellt. Eine unkomplizierte Blinddarmentzündung liegt dann vor, wenn sich aus den durchgeführten Untersuchungen (körperliche Untersuchung, Laboruntersuchungen,

Patienteninformation - UMM Stand 30.1.2016 - Version 1.1

Seite 1/5

Ultraschalluntersuchung) kein Hinweis darauf ergibt, dass eine Entzündung des Bauchfelles, ein Durchbruch des Blinddarmes, eine Eiteransammlung in der Bauchhöhle oder ein Kotstein im Blinddarm vorliegen könnten. Eine solche unkomplizierte Blinddarmentzündung wurde bei Ihnen festgestellt. Dies hat Ihr behandelnder Arzt/Ärztin mit Ihnen besprochen und sie haben sich gemeinsam mit ihm/ihr für die antibiotische Therapie entschieden.

Um eine Beurteilung des Langzeitverlaufs nach einer solchen Therapie zu ermöglichen, ist die Erhebung weiterer Daten notwendig. Diesbezüglich werden alle Patienten, bei denen eine unkomplizierte Blinddarmentzündung antibiotisch behandelt wird, gefragt, ob sie an dieser Beobachtungsstudie teilnehmen möchten.

Wie läuft die Studie ab?

Ziel der Studie ist die Nachverfolgung von Patienten, bei denen eine unkomplizierte Blinddarmentzündung antibiotisch behandelt wurde. Die antibiotische Behandlung selbst ist nicht Gegenstand der Studie, da sie mittlerweile als Behandlungsverfahren etabliert ist.

Zur Erhebung der für die Studie notwendigen Daten möchten wir Sie eine Woche, drei Monate und zwölf Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung telefonisch kontaktieren. Es werden die mögliche Notwendigkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes und einer Operation aufgrund einer Appendizitis, das Auftreten von Komplikationen, die Dauer einer eventuellen Arbeitsunfähigkeit sowie das Schmerzniveau erfragt. Die telefonische Befragung wird jeweils nur wenige Minuten Ihrer Zeit in Anspruch nehmen.

Ihre Teilnahme ist freiwillig!

Sie haben die Möglichkeit, an dieser Studie teilzunehmen. Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie haben das Recht, jederzeit ohne Nennung von Gründen die Zustimmung zur Teilnahme zu widerrufen. Wenn Sie sich für eine Teilnahme entscheiden, werden Sie gebeten, eine Einverständniserklärung zu unterschreiben.

Welche Vor- und Nachteile haben Sie davon?

Durch die Studienteilnahme und die damit einhergehende regelmäßige telefonische Befragung haben Sie zwar keine unmittelbaren Vorteile. Allerdings können eventuelle Beschwerden oder Folgezustände telefonisch erkannt und gegebenenfalls entsprechende weitere diagnostische oder therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden.

Abgesehen von dem Zeitaufwand, der wenige Minuten beträgt, entstehen Ihnen durch die Studienteilnahme keine ersichtlichen Nachteile. Insbesondere sind keine zusätzlichen apparativen oder invasiven studienbedingte Untersuchungen erforderlich.

Datenschutz und Vertraulichkeit

Die Erfassung der Daten erfolgt elektronisch über eine Datenbank. Zugang zu den Daten haben nur Ihr behandelnder Arzt und in anonymisierter Form der/die auswertende Mitarbeiter/In. Der Datenschutz wird streng berücksichtigt. Alle erhobenen Patientendaten werden streng vertraulich behandelt. Die Auswertung der Daten erfolgt ohne Angabe Ihres Namens (Pseudonymisierung). Ihr Name wird in keiner Weise in irgendeinem Bericht oder in einer Veröffentlichung erwähnt.

Ethikkommission

Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission zu dieser Studie wurde eingeholt.

Einverständniserklärung

Ich habe mich gemeinsam mit meinem behandelnde/n Ärztin/Arzt für eine antibiotische Therapie der bei mir vorliegenden unkomplizierten Appendizitis (Blinddarmentzündung) entschieden.

Mit der Angabe meiner folgenden persönlichen Daten zur Kontaktaufnahme willige ich ein, bei der Beurteilung des Langzeitverlaufs nach einer solchen Therapie mitzuwirken. Ich bin darüber unterrichtet worden, dass ich in definierten Zeitabständen (eine Woche, drei Monate und zwölf Monate nach Entlassung aus der stationären Behandlung – insgesamt drei Mal) telefonisch in einem kurzen Interview befragt werde.

Dabei werden die Notwendigkeit eines erneuten stationären Aufenthaltes und einer Operation aufgrund einer Appendizitis (Blinddarmentzündung), das Auftreten von Komplikationen, die Dauer einer eventuellen Arbeitsunfähigkeit, sowie das Schmerzniveau erfragt.

Kontaktaufnahme mittels E-Mail / Telefon- oder Handynummer:

Ich habe eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort, Datum, Uhrzeit

Patientin / Patient

Ärztin / Arzt

DATENSPEICHERUNG

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass zur Gewinnung wissenschaftlicher Erkenntnisse personenbezogene Daten, die den Verlauf meiner spezifischen klinischen Behandlung (antibiotische Behandlung der Appendizitis) betreffen, in Papierform oder auf elektronischen Datenträgern in der Chirurgischen Klinik der Universitätsmedizin Mannheim aufgezeichnet und gespeichert werden. Soweit erforderlich, dürfen die erhobenen Daten pseudonymisiert (verschlüsselt) an wissenschaftliche Kooperationspartner weitergegeben werden.

Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich meine Einwilligung in die Aufzeichnung, Speicherung und Verwendung meiner Daten jederzeit widerrufen kann. Bei einem Widerruf werden meine Daten unverzüglich gelöscht.

Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten für 10 Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit dem nicht gesetzliche oder satzungsmäßige Aufbewahrungsfristen entgegenstehen.

Ebenso erkläre ich mich damit einverstanden, dass Mitarbeiter der Universitätsmedizin Mannheim (UMM) innerhalb der nächsten 12 Monate schriftlichen oder telefonischen Kontakt mit mir aufnehmen dürfen, um Daten zum weiteren klinischen Verlauf zu erheben.

Ich habe eine Kopie dieser Einverständniserklärung erhalten.

Ort, Datum, Uhrzeit

Patientin / Patient

Ärztin / Arzt



Medizinische Fakultät Mannheim
der Universität Heidelberg
Universitätsklinikum Mannheim



Fragebogen zur antibiotischen Therapie der unkomplizierten Appendizitis (Blinddarmentzündung)

Universitätsmedizin Mannheim (UMM)
Chirurgische Klinik, Haus 1
Theodor- Kutzer- Ufer 1-3
68167 Mannheim

Name:

1.) Musste nach der antibiotischen Therapie der Appendizitis/ nach Ihrem stationären Aufenthalt der Blinddarm nachträglich doch entfernt werden?

ja

nein

2.) War ein erneuter stationärer Aufenthalt notwendig?

ja

nein

**3.) Gab es irgendwelche Komplikationen mit der antibiotischen Therapie?
(Unverträglichkeiten, Übelkeit, Diarrhö...)**

ja wenn ja, welche? _____

nein

4.) Wie lange waren Sie nach Ihrem stationären Aufenthalt krank geschrieben?

**5.) Wie stark würden Sie Ihre Schmerzen auf einer Skala von 0-10 (0= keine Schmerzen,
10= stärkster vorstellbarer Schmerz) beschreiben?**

Schmerzen bei Aufnahme (Zahl von 0-10): _____

Schmerzen während des stationären Aufenthaltes (Zahl von 0-10): _____

Schmerzen bei Entlassung (Zahl von 0-10): _____

6.) Kontaktdaten falls eine Änderung erfolgt ist (Angabe freiwillig):

Telefon: _____

E-Mail: _____

All Ihre Daten und Angaben unterliegen selbstverständlich der ärztlichen Schweigepflicht sowie dem Datenschutz!

Herzlichen Dank für die Teilnahme an unserer Studie!

11 LEBENS LAUF

PERSONALIEN

Name: Daniela Carolin Prechal

Geburtsdatum: 03.04.1994

Geburtsort: Herrenberg

SCHULISCHER WERDEGANG

2000-2004	Grundschule Nebringen
2004-2010	Theodor-Schüz-Realschule Herrenberg
2010-2013	Mathilde-Weber-Schule Tübingen
20.06.2013	Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS 2013/14	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität des Saarlandes
27.08.2015	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
2015-2018	Hauptstudium an der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
11.10.2018	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
SS 2019- SS 2020	Praktisches Jahr am Universitätsklinikum Heidelberg

12 DANKSAGUNG

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Ulrich Ronellenfitsch für die Überlassung und durchgängig hervorragende Betreuung des Promotionsthemas sowie für die Unterstützung jeglicher Art während der Erstellung dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich für die Zeit, Geduld und die stetige Bereitschaft für Rückfragen, die er mir neben seinen Verpflichtungen entgegenbrachte, bedanken. Außerdem danke ich ihm für die Durchsicht der Arbeit sowie für die wertvollen inhaltlichen Anmerkungen.

Mein Dank gilt außerdem Frau Dr. med. Ioanna Pechlivanidou und Herrn Fuad Damirov für die organisatorische Unterstützung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinen Eltern Annerose Prechal und Manfred Prechal für die selbstverständliche und bedingungslose Unterstützung während meines gesamten Studiums und darüber hinaus sowie für das stets große Interesse trotz anderer beruflicher Richtungen.

Ich danke außerdem Frau Birgit Marquart für die finale Durchsicht meiner Arbeit und Herrn Erich Marquart für den fachkundigen Austausch vor allem, was die Statistik betrifft.

Bedanken möchte ich mich auch bei Michelle Gruszka und Benita Birthelmer für das Interesse an meinem Thema und besonders dafür, dass Ihr immer ein offenes Ohr für mich habt und für Euren Rat und Zuspruch, wenn ich mal wieder zu ungeduldig war oder Zweifel aufkamen.

Nicht zuletzt danke ich allen Patientinnen und Patienten, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gaben und diese Arbeit dadurch mit ermöglicht haben.