



Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial



Corinne Vons, Caroline Barry, Sophie Maitre*, Karine Pautrat, Mahaut Lecante, Bruno Costaglioli, Mehdi Karoui, Arnaud Alves, Bertrand Doussset, Patrice Valleux, Bruno Falissard, Dominique Franco*



Introduction

- 20% des appendicites sont compliquées.
- Traitement d'appendicite:
 - Chirurgical : appendicectomie
 - Médical : antibiothérapie
- Quelle est le meilleur choix ?

Méthodologie (1)

- Étude ouverte, randomisée, contrôlée de non infériorité, réalisée dans six hôpitaux de Paris.
- Critères d'inclusion:
 - âge > 18 ans.
 - suspicion clinique d'appendicite aux urgences.
- Critères d'exclusion:
 - allergie à l'iode,
 - allergie aux B-Lactamines.
 - creatininémie > 200 μ mol/l.
 - antibiothérapie les cinq derniers jours.
 - grossesse.
 - traitement anticoagulant ou stéroïde.

Méthodologie (2)

- Après consentement, un scanner abdominal avec injection est réalisé pour faire le diagnostic d'appendicite aigue non compliquée.
- Après randomisation informatisée:

1^{er} gpe: Le patient reçoit 2g/j d'antibiotique(*acide clavulinique-clamoxyl*) per os ou en IV si vomissements, avec évaluation dans 48heurs:

- Si persistance de douleur abdominale:
appendicectomie

- Si disparition de douleur et de fièvre; continuer l'AB per os pendant 8 jours, si persistance de douleur et/ou de fièvre refaire une TDM ± appendicectomie.

-Contrôle à J15:
si anomalies biologiques (CRP, GB) faire une appendicectomie.

- Contrôle systématique J30; J90; J180;J360

2^{ème} gpe: Le patient subit une appendicectomie (Mac Burney ou laparoscopique)

L'examen histologique est réalisé après chaque appendicectomie

Méthodologie (3)

- Critère de jugement principal: Survenue de péritonite dans 30 jours d'évolution.
- Critères de jugement secondaires:
 - Nombre de jours avec une EVA $> 4/10$.
 - Durée de séjour à l'hôpital.
 - Complications autres qu'une péritonite pendant un an (abcès, occlusion, hernie).
 - Récidive d'appendicite dans le **1^{er} gpe** (pendant un an).

Résultats

- 4 ont refusé de participer
- 239 inclus : 119 dans le **2^{ème} gpe** (*appendicectomie*) et 120 dans le **1^{er} gpe** (*antibiothérapie*)

-La survenue de péritonite après 30 jours est plus importante dans le **1^{er} gpe** et la différence est significative .

-Critères de jugement secondaires: pas de différence significative entre le deux groupes .

-32% des patients traités par les antibiotiques ont subi une appendicectomie dans l'année qui suit .

Caractéristiques démographiques des patients inclus

	Appendicectomy group (n=119)	Antibiotic treatment group (n=120)
Age (years)	34 (12)	31 (9)
Sex		
Men	70 (59%)	73 (61%)
Women	49 (41%)	47 (39%)
Body-mass index (kg/m ²)	24.1 (4.1)	23.0 (3.0)
Employment status		
Full-time or part-time work	87 (73%)	83 (69%)
Clinical symptoms on admission		
Sudden onset of pain†	59 (50%)	57 (48%)
Mean pain score-VAS (0-10)‡	6.4 (2.1)	6.3 (1.9)
Body temperature >37.5°C	32 (28%)	38 (32%)
Lower-right quadrant-rebound tenderness	72 (62%)	56 (48%)
Biological findings		
Leucocytes (10 ⁹ /L)	13.1 (3.4)	13.6 (3.6)
High CRP concentration‡	78 (68%)	76 (68%)
Additional CT findings§		
Local caecal-wall thickening	14 (13%)	17 (15%)
Inflammation of peritendinous fat	47 (44%)	49 (44%)
Intraluminal stoololith	22 (21%)	19 (17%)

	Appendicectomy group (n=119)	Antibiotic-treatment group (n=120)	Difference (95% CI)
Primary endpoint events			
30-day post-therapeutic peritonitis	2 (2%)*	9 (8%) [†]	5.8 (0.3 to 12.1)
Incidence of peritonitis			
Complicated appendicitis with peritonitis identified at surgery	21 (18%) [‡]	9 (8%) [‡]	-10.1 (-18.7 to -1.7)
Postoperative peritonitis	2 (2%) [§]	2 (2%) [§]	0 (-4.4 to 4.4)

Data are number unless otherwise stated. *In the appendicectomy group, two cases of postoperative peritonitis occurred; these patients had postoperative localised peritonitis successfully treated with antibiotics. [†]In the antibiotic group, complicated appendicitis with peritonitis was identified during appendicectomy performed within 30 days of treatment initiation in nine of 14 patients who did not show improvement. [‡]Discovery of a complicated appendicitis with peritonitis in the appendicectomy group was not a primary endpoint. [§]Two patients in the antibiotic group, who underwent secondary appendicectomy, had postoperative peritonitis.

	Appendectomy group (n=119)	Antibiotic- treatment group (n=120)	p value
Duration of pain*	1.70 (1.07)	1.63 (1.35)	0.13
Duration of hospital stay	3.04 (1.50)	3.96 (4.87)	0.08
Duration of disability	10.45 (8.20)	9.82 (10.51)	0.25

Data are mean (SD), p value (Mann-Whitney test). Duration in days. *Pain as assessed with the visual analogue score 0-4.

	Within 30 days (n=120)	Between 30 days and 1 year of follow-up (n=102)*
Number of patients (n; 95% CI)	14 (12%; 7.1–18.6)	30 (29%; 21.4–38.9)
Appendicitis (n; 95% CI)	13 (11%; 6.4–17.7)	26 (25%; 18.0–34.7)
Complicated†	9	3
Uncomplicated	4	23
No appendicitis	1	4
Fibrous	1	4

*120 patients in the antibiotic-treatment group minus 14 patients who had an appendectomy during the first 30 days of follow-up and four who discontinued follow-up before 1 month. †Complicated appendicitis with peritonitis.

Discussion

- La fréquence du critère de jugement principal a été plus importante dans le **1^{er} gpe** ; la non-infériorité de l'antibiothérapie n'a pas été démontré par rapport à la chirurgie dans la prise en charge initiale de l'appendicite non compliquée.
- Limites de l'étude:
 - suivi limité à un an seulement.
 - Diagnostic scannographique de perforation appendiculaire est basé sur des signes indirects et reste donc difficile..
 - Résistance de l'E.Coli à l'association Amox-acide clav.

Conclusion

*Le gold standard dans le traitement
de l'appendicite non compliquée
reste l'appendicectomie.*