

## Dutch summary

Het doel van dit proefschrift is om de korte – en lange termijn uitkomsten van de non-operatieve behandelstrategie voor kinderen met acute simpele appendicitis te onderzoeken.

### Deel 1: Huidige stand van zaken

De appendectomie is de gouden standaard voor patiënten met appendicitis (zowel voor volwassenen als kinderen). In hoofdstuk 2 worden enkele key-elementen van een appendectomie bediscussieert. Specifiek wordt er aandacht gegeven aan de rol van de laparoscopische appendectomie bij kinderen met simpele appendicitis. Harde conclusies op basis van de op dat moment beschikbare gegevens konden niet gemaakt worden. Daarom wordt in hoofdstuk 3 de uitkomsten onderzocht van een appendectomie bij kinderen met simpele en complexe appendicitis. Er werd een retrospectieve studie waarin 878 kinderen zijn geïnccludeerd in een 10-jaar periode verricht. Twee groepen werden gemaakt: kinderen met simpele en kinderen met complexe appendicitis. In de groep van kinderen met simpele appendicitis vonden wij een intra-abdominaal abces in 2.6% (7/265), een oppervlakkige wondinfectie in 3.4% (9/265) en een heropname percentage van 3.4% (9/265) voor kinderen die een wisselsnede ondergingen. In de kinderen die een laparoscopie ondergingen vonden wij een intra-abdominaal abces in 1.8% (6/333), een oppervlakkige wondinfectie in 1.5% (5/333) en een heropname percentage van 2.4% (8/333). De verschillen waren niet statistisch significant. In het laatste hoofdstuk (4) wordt de recentelijk gepubliceerde richtlijn van de Europese vereniging voor endoscopische chirurgie (EAES) besproken. De conclusies en aanbevelingen van deze richtlijn werden opgesteld door een team van experts en onderzoekers. Een uitgebreide systematische review werd uitgevoerd waarna de literatuur en de conclusies worden besproken volgens de Delphi methode om consensus te bereiken. Uiteindelijk werden er 46 conclusies en aanbevelingen geformuleerd welke zijn voorgelegd aan de leden van de EAES tijdens het jaarlijkse congres in Boekarest (Juni 2015) en middels een online enquête. Uiteindelijk leidde dit ertoe dat een laparoscopische appendectomie wordt aanbevolen in kinderen met een simpele appendicitis. In de volwassen populatie kon op dat moment de non-operatieve behandelstrategie niet worden aanbevolen gezien het gebrek aan beschikbaar bewijs.

### Deel 2 Nieuwe inzichten: Simpele versus complexe appendicitis.

Er bestaan twee vormen van appendicitis. Het is daarom essentieel om een onderscheid te maken tussen deze twee vormen op basis van klinische, biochemische en radiologische karakteristieken. Zodoende kunnen we de patiënten selecteren die potentieel voordeel hebben van de non-operatieve behandelstrategie (degenen met simpele appendicitis). In Hoofdstuk 5 worden de resultaten besproken van een multi-pele logistische regressie analyse in 64

kinderen met simpele appendicitis en 66 kinderen met complexe appendicitis. Uiteindelijk werden er 5 variabelen geïdentificeerd die samen 64% van de variatie verklaarden. Deze werden samengevoegd tot een predictie model waarvan de optimale afkapwaarde <4 punten was. Validatie van dit model in een onafhankelijk cohort toonde een positieve likelihood ratio van 10 (4.19-23.42) en negatieve likelihood ratio van 0.11 (0.02-0.71). Geconcludeerd wordt dat dit model in de klinische praktijk een complexe appendicitis kan uitsluiten als de score < 4 is. Naast verschillen in klinische variabelen, bestaan er ook verschillen in de samenstelling van het cellulaire infiltraat. In hoofdstuk 6 hebben wij de histopathologische coupes van 23 kinderen met simpele appendicitis en 24 kinderen met complexe appendicitis immunohistochemisch gekleurd en geanalyseerd met Image J software. Kinderen met complexe appendicitis hadden significant meer myeloperoxidase + cellen (neutrofielen) en minder CD20/21 + cellen (B-lymfocyten) en minder CD 8 + cellen (T-lymfocyten) in vergelijking met kinderen met simpele appendicitis. Dit suggereert dat beide vormen gekenmerkt worden door een unieke samenstelling van het infiltraat in de appendix wat mogelijk een verschil in immuunrespons weerspiegelt.

### **Deel 3. Nieuwe inzichten: Behandel opties**

De korte en lange termijn uitkomsten van non-operatieve behandel strategie voor kinderen met simpele appendicitis worden bediscussieert in dit deel. Een prospectief, niet gerandomiseerd, multicentrisch cohort studie is uitgevoerd tussen September 2012 en Juni 2014. Kinderen in de leeftijd van 7-17 jaar met een radiologisch bewezen simpele appendicitis konden worden geïnccludeerd. Van de 44 kinderen die geïnccludeerd hadden kunnen worden, hebben er 25 toestemming gegeven (inclusie ratio: 57% [95%BI: 42-70%]). In twee kinderen werd een uitgestelde appendectomy uitgevoerd binnen 8 weken na de start van de behandeling. (Hoofdstuk 7) Deze non-operatieve groep van 25 kinderen werden in Oktober 2015 vergeleken met de 19 kinderen die geen toestemming gaven en die dus een appendectomy direct ondergingen. Follow-up was 25 (16-36) en 26 (17-34) maanden. Het percentage dat een complicatie kreeg was vergelijkbaar tussen beide groepen en respectievelijk: 12 (95%BI: 4-30)% en 11 (95%BI: 3-31)% voor de non-operatieve groep en operatieve groep. In de non-operatieve groep, was geen appendectomy uitgevoerd bij 19/25 kinderen (76%) (Hoofdstuk 8). Een mogelijk nadeel van de non-operatieve behandel strategie is de mogelijkheid dat andere onderliggende pathologie zoals een carcinoid wordt gemist omdat een operatie en dus histologische beoordeling van de appendix niet meer wordt uitgevoerd. Hoofdstuk negen laat de uitkomsten zien van een retrospectieve studie in 484 kinderen (241 met simpele appendicitis en 222 met complexe appendicitis en 21 met een appendix sana). Het voorkomen van onverwachte bevindingen tijdens histologische beoordeling was 2.1% in de totale groep. We zagen onverwachte bevindingen in 4/241 (1.6%) van de patiënten met simpele appendicitis, 2/222 (1.0%) patiënten met complexe appendicitis en 2/21 (9.6%) van de patiënten met een

appendix sana. Tijdens operatie werden er onverwachte bevindingen gevonden bij twee patiënten met een appendix sana (ovariële torsie en ileitis terminalis). Van de tien kinderen met onverwachte bevindingen had dit bij slechts 4 patiënten consequenties t.a.v. de behandeling. Als laatste worden de resultaten laten zien van een systematische review naar de uitkomsten van non-operatieve behandelstrategie in kinderen met simpele appendicitis (Hoofdstuk 10). In totaal werden er 5 studies geïncludeerd met in totaal 146 (non-operatieve behandeling) en 173 (appendectomie) kinderen met 1-jaar follow-up. Het percentage kinderen met een complicatie was 0-13% en 0-17% voor non-operatieve behandeling en appendectomie. De geïncludeerde studies lieten zien dat in 62-81% van de kinderen die behandeld waren met non-operatieve behandeling een appendectomie kon worden voorkomen. Alhoewel het huidige bewijs zwak is laat dit zien dat de complicaties tussen beide groepen niet verschillen en dat non-operatieve behandeling een appendectomie kan voorkomen bij de meerderheid van de kinderen.