

Aus der Klinik für Chirurgie der Universität zu Lübeck

Direktor: **Prof. Dr. Tobias Keck**

**Vergleich der konservativen und chirurgischen Therapie
der abszedierten Appendizitis unter medizinischen und
gesundheitsökonomischen Aspekten**
-Eine retrospektive Multicenterstudie-

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -
vorgelegt von

Sarah Shekarriz Foumani

aus Hamburg

Lübeck 2019

1. Berichterstatterin/Berichterstatter: **Prof. Dr. med. Tobias Keck**

2. Berichterstatterin/Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Christian Elsner, MBA

Tag der mündlichen Prüfung: 22.10.2019

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 22.10.2019

Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhaltsverzeichnis

1	<u>VERZEICHNISSE</u>	5
1.1	TABELLENVERZEICHNIS	5
1.2	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	5
1.3	ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
2	<u>EINLEITUNG</u>	8
2.1	APPENDIZITIS	8
2.1.1	HINTERGRUND	8
2.1.2	DEFINITION	8
2.1.3	GESCHICHTE DER APPENDIZITIS	9
2.1.4	EPIDEMIOLOGIE	10
2.1.5	PATHOGENESE	10
2.1.6	KLINIK	12
2.1.7	DIAGNOSTIK	14
2.1.8	BEHANDLUNG DER APPENDIZITIS	15
2.2	GESUNDHEITSÖKONOMISCHE EVALUATION DER MEDIZINISCHEN THERAPIEN	19
2.2.1	KOSTEN-EFFEKTIVITÄTS-ANALYSEN	20
2.2.2	KOSTEN-NUTZWERT-ANALYSE (CUA)	21
2.2.3	GESUNDHEITSÖKONOMISCHE BEWERTUNG DER THERAPIEN BEI APPENDIZITIS	23
3	<u>FRAGESTELLUNG</u>	26
4	<u>METHODIK</u>	27
4.1	PATIENTENKOLLEKTIV	27
4.2	ERFASSTE PARAMETER	27
4.3	METHODIK DER MEDIZINISCHEN EVALUATION	30
4.4	STATISTISCHE METHODIK	34
4.5	METHODIK DER GESUNDHEITSÖKONOMISCHEN EVALUATION	34
5	<u>ERGEBNISSE</u>	36
5.1	ALLGEMEINE PATIENTENDATEN	36
5.2	MEDIZINISCHE PARAMETER	38
5.2.1	VERWEILDAUER IM KRANKENHAUS UND AUF DER INTENSIVSTATION	38
5.2.2	WIEDERAUFNAHMEN	38
5.2.3	ANZAHL DER INTERVENTIONEN	39
5.2.4	KOMPLIKATIONS RATEN	41
5.2.5	VERLUST AN LEBENSQUALITÄT	47

5.3	ÖKONOMISCHE BEWERTUNG	48
5.3.1	DIREKTE KOSTEN	48
5.3.2	KOSTEN-EFFEKTIVITÄTS-ANALYSE	48
6	<u>DISKUSSION.....</u>	49
6.1	METHODISCHE ASPEKTE.....	49
6.2	INTERPRETATION DER MEDIZINISCHEN ERGEBNISSE	51
6.3	INTERPRETATION DER GESUNDHEITSÖKONOMISCHEN ERGEBNISSE	57
6.4	THEORETISCHE ÜBERLEGUNG/ SCHLUSSFOLGERUNG /EMPFEHLUNG	58
7	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	60
8	<u>LITERATURVERZEICHNIS.....</u>	61
9	<u>ANHÄNGE.....</u>	70
10	<u>DANKSAGUNGEN</u>	71
11	<u>LEBENS LAUF</u>	72
12	<u>PUBLIKATION DER DISSERTATION</u>	74

1 Verzeichnisse

1.1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Vollstationäre Fallzahlen von Krankheiten der Appendix	10
Tabelle 2 Stadien der Appendizitis	11
Tabelle 3 ICD-10-Codes der Appendizitis	13
Tabelle 4 Studientypen gesundheitsökonomischer Evaluation	20
Tabelle 5 ICER-Berechnung	21
Tabelle 6 QALY-Berechnung	22
Tabelle 7 Bewertungsrelation und Fallkosten von Appendektomien (2018)	25
Tabelle 8 Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) – Eingriffe Appendizitis - Version 2017 ...	28
Tabelle 9 Komplikationskategorien	30
Tabelle 10 Komplikationskategorie Minor und Major	31
Tabelle 11 Nutzwerte, die für die Berechnung der QALD herangezogen wurden	33
Tabelle 12 Berechnung Kosten-Nutzwert-Verhältnis (CUA)	35
Tabelle 13 Patientencharakteristika	37
Tabelle 14 Komorbiditäten	37
Tabelle 15 Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation	38
Tabelle 16 Anzahl der Wiederaufnahmen	39
Tabelle 17 Anzahl der Operationen	40
Tabelle 18 Anzahl komplikationsbedingter Operationen	40
Tabelle 19 Anzahl der erweiterten Resektionen	41
Tabelle 20 Anzahl der Konversionen (von LA auf OA)	41
Tabelle 21 Anzahl der Komplikationen	43
Tabelle 22 Anzahl der Patienten mit mind. 1 Komplikation	45
Tabelle 23 QALD-Verlust	47
Tabelle 24 DRG-Kosten	48

1.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Flow-Chart zur Behandlung der abszedierten Appendizitis	17
Abbildung 2 Kosten-Effektivitäts-Ebene	21
Abbildung 3 Übersicht des eingeschlossenen Patientenkollektivs	36

1.3 Abkürzungsverzeichnis

AE	Appendektomie
AOK	Allgemeinen Ortskrankenkasse
ARDS	Acute Respiratory Distress Syndrome
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIP	Bruttoinlandsprodukt
BMI	Body mass index
BWR	Bewertungsrelation
CBA	Kosten-Nutzen-Analyse (cost-benefit analysis)
CC	Komplikation (complication)
CEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse (cost-effectiveness analysis)
CEVR	Center for the Evaluation of Value and Risk in Health
CMA	Kosten-Minimierungs-Analysen (cost-minimization analysis)
CRP	C-reaktiven Proteins
CT	Computertomographie
CUA	Kosten-Nutzwert-Analysen (cost-utility analysis)
dl	Deciliter
DM2	Diabetes mellitus Typ 2
DRG	Diagnosebezogenen Fallgruppen (diagnoses related groups)
EAES	European Association for Endoscopic Surgery
EQ-5D	Euroqol 5D
GBE	Gesundheitsberichterstattung des Bundes
HUI	Health utilities index
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten (International Statistical Classification of diseases)
ICER	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (incremental cost-effectiveness relation)
ICU	Intensivstation (intensive care unit)
Kg	Kilogramm
KH	Krankenhaus
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
KIS	Krankenhausinformationssystem
LA	Laparoskopische Appendektomie
LQ	Lebensqualität
mg	Milligramm
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
NBB	Nicht berechenbar
OA	Offene Appendektomie
OP	Operation
OPS	Operationen und Prozeduren-Schlüssel
QALD	Quality-adjusted life days
QALM	Qualitätsadjustierte Lebensmonate (quality-adjusted life months)
QALY	Qualitätsadjustierten Lebensjahren (quality-adjusted life years)
RCT	Randomisierte klinische Studie
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SF-6	Short-form 36
SG	Standard gamble

SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SSI	Superficial surgical site infection
TTO	Time trade-off
US	Ultraschall
VAS	Visual analog scale
VHF	Vorhofflimmern
VWD	Verweildauer
WSES	World Society of Emergency Surgery

2 Einleitung

2.1 Appendizitis

2.1.1 Hintergrund

Die akute Appendizitis (ICD-10 K35) ist eine der häufigsten Ursachen für Notfallbehandlung in den Kliniken. Laut Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE) wurden im Jahr 2016 insgesamt 110.688 stationäre Fälle mit der ICD-10-Diagnose K35-K38 (Krankheiten der Appendix) in Deutschland gemeldet [1]. Trotz ihrer Häufigkeit kann die akute Appendizitis eine diagnostische und therapeutische Herausforderung darstellen. Bei den meisten Patienten mit einer akuten Appendizitis wird frühzeitig eine notfallmäßige operative Therapie, eine Appendektomie (AE), durchgeführt, noch bevor Komplikationen entstehen. Bei einigen Patienten (ca. 2 % - 10 %) kommt es jedoch zu einer gedeckten Perforation der inflammatorischen Appendix unter Ausbildung eines „perityphlitischen“ Abszesses [2-5]. Diese Patientengruppe wird meist mit einer Verzögerung von einigen Tagen nach Einsatz der abdominalen Schmerzen in der Klinik vorstellig.

Die Behandlung der abszedierten Appendizitis ist nach wie vor umstritten. Es stehen sowohl die konservative Therapie, z. B. durch alleinige Antibiose oder in Kombination mit interventioneller Drainage, als auch die primäre operative Appendektomie als Therapieoption zur Verfügung. Ebenso strittig ist, ob nach einer erfolgreichen konservativen Therapie eine elektive Appendektomie angezeigt ist. In den deutschen Kliniken besteht kein Konsensus über die optimale Therapie. Auch international wird das Thema kontrovers diskutiert [3; 6-12].

2.1.2 Definition

Die Appendix (deutsch Wurmfortsatz, lat. Appendix vermiformis) ist ein blind endendes ca. 7 cm langes Anhängsel des Blinddarms (Caecum), der wiederum Teil des aufsteigenden Dickdarms (Colon ascendens) ist. Mit einem durchschnittlichen Durchmesser von 0,7 cm geht die Appendix in der Regel 2,5 cm unterhalb der Dünndarmmündung vom Blinddarm ab. Bei ca. 65 % der Menschen liegt die Appendix hochgeschlagen hinter dem Blinddarm (retrocaecale Lage). Es sind aber auch andere Lagevarianten möglich, z. B. kann sie kaudal ins kleine Becken hineinreichen (31 % absteigend) oder horizontal hinter dem Blinddarm verlaufen (2 %)[13; 14].

Unter einer Appendizitis versteht man die Entzündung des Wurmfortsatzes (Appendix) des Blinddarms. In den meisten Fällen tritt eine Appendizitis plötzlich auf. Der Krankheitsverlauf kann von einer leichten Reizung über eine schwere Entzündung bis hin zu einer Perforation (Wanddurchbruch) und somit zu einer Peritonitis (Bauchfellentzündung) führen. Bei einem

perityphlitischen Abszess handelt es sich um einen abgekapselten Abszess, der die Folge einer gedeckten Perforation der Appendix ist. Patienten mit Appendizitis werden häufig klassifiziert als komplizierte oder unkomplizierte Appendizitis, je nach prä-, intraoperativen und/oder histologischen Befunden. Die unkomplizierte Appendizitis wird häufig definiert als ein entzündeter Appendix ohne Zeichen einer Gangrän, einer Perforation, intraperitonealer Flüssigkeit oder eines Abszesses. Die komplizierte Appendizitis trifft auf Patienten mit einer gangränösen Appendizitis oder einer Perforation zu [15]. Eine derartige Klassifikation ist wichtig, um eine passende Therapie zu definieren.

Trotz der exzellenten Fortschritte bei der Diagnostik und Therapie der Appendizitis, bleiben bis heute nach wie vor viele Fragen in diesem Feld offen. Die Ursachen der akuten Appendizitis sind weiterhin im Wesentlichen nicht identifiziert und es ist bis heute nicht bekannt, warum es bei einigen Patienten mit einer akuten Appendizitis zu einer Ruptur der Appendix kommt, während bei den anderen die Appendizitis spontan verheilt.

2.1.3 Geschichte der Appendizitis

Seit ihrer Erscheinung in der anatomischen Welt genießt der Appendix ein mysteriöses Dasein. Berengario da Capri beschrieb erstmals die Appendix im Menschen im Jahr 1521, wobei er bereits im Jahr 1421 von Leonardo Da Vinci in seinen anatomischen Zeichnungen dargestellt wurde, die allerdings nicht vor dem 18. Jahrhundert veröffentlicht wurden [16]. Trotz dieser frühen Beschreibungen und Zeichnungen besteht bis heute weitgehende Unklarheit über die Funktion der Appendix. Wohl bekannt ist die Tatsache, dass sie sich entzünden und dadurch ernsthafte Komplikationen verursachen kann. Claudius Amyand führte 1735 die weltweit erste erfolgreiche Appendektomie im St. George's Hospital in London durch. Der Patient war ein elf Jahre alter Junge dessen Appendix in einer Leistenhernie perforiert war [17].

2.1.4 Epidemiologie

Die akute Appendizitis (ICD K35) ist eine der häufigsten Ursachen für akute Abdominalschmerzen. Laut GBE wurden im Jahr 2016 109.885 stationäre Fälle mit der ICD-10 K35-K38 (Krankheiten der Appendix) gemeldet (Tabelle 1) [1]. Das Risiko im Laufe des Lebens an einer Appendizitis zu erkranken beträgt ca. 7–9 % [18]. Weiterhin wurde eine durchschnittliche Inzidenz der Appendizitis in Europa und Amerika von etwa 100 pro 100.000 Personenjahre berichtet [19].

Die Appendizitis tritt in allen Altersklassen auf, am häufigsten betrifft sie allerdings die Altersgruppe der 10–19-Jährigen [18]. Im Durchschnitt erkranken Männer häufiger als Frauen (Overall Rate Ratio, 1,4:1), wobei das Risiko im Laufe des Lebens appendektomiert zu werden bei Frauen doppelt so hoch ist: das Lebenszeitrisiko einer akuten Appendizitis liegt bei 8,6 % bei Männern und 6,9 % bei Frauen; das Risiko im Laufe des Lebens appendektomiert zu werden beträgt 12 % bei Männern und 23 % bei Frauen [18]. Die durchschnittliche Inzidenz der perforierten Appendizitis wurde mit ca. 20 Fällen pro 100.000 Personenjahre berichtet [19]. Abszesse oder Phlegmone treten bei weniger als 5 % der Patienten mit akuter Appendizitis auf [3]. Weitere Studien berichten von einem Anteil an Phlegmonen oder Abszessen bei akuter Appendizitis zwischen 2 % und 10 % [2-5].

Tabelle 1 Vollstationäre Fallzahlen von Krankheiten der Appendix

ICD-10	2016	2015	2014	2013	2012	2011	2005
K35-K38	109.885	111.657	114.160	115.849	119.575	121.743	140.232
K35	98.137	98.885	99.556	100.500	103.245	103.262	114.175
K36	9.833	10.829	12.363	13.055	14.056	15.902	20.660
K37	1.087	1.184	1.296	1.385	1.427	1.677	4.513
K38	828	759	945	909	847	902	884

K35: Akute Appendizitis; K36: Sonstige Appendizitis; K37: Nicht näher bezeichnete Appendizitis; K38: Sonstige Krankheiten der Appendix

2.1.5 Pathogenese

Ein besseres Verständnis der Pathogenese der Appendizitis ist wichtig in Hinblick auf die Therapieentscheidung. Es wird vermutet, dass die Entzündung mit der Obstruktion des Lumens der Appendix beginnt, welche insbesondere hervorgerufen wird z. B. durch Koprolithen, Tumoren, Narbenstenose, lymphoide Hyperplasien, Fremdmaterialien oder spezifische Erreger (z. B. Parasiten) [13; 20-22]. Durch die anhaltende Sekretion der Mukosa bei gleichzeitig behindertem Abtransport kommt es zu einem intraluminalen Druckanstieg mit nachfolgender Minderdurchblutung. Durch den intraluminalen Druckanstieg kann es zu einer Mukosaulzeration und Hypoxie kommen, wodurch Bakterien in die Wand eindringen können [23; 24]. Hinzukommt,

dass anatomische Besonderheiten wie die Gerlach-Klappe am Eingang der Appendix und die scheringitterartige Wandstruktur der Appendix, die eine Erweiterung der Appendixlichtung verhindert, die Entstehung einer akuten Appendizitis begünstigen. Die Gefäßversorgung durch die Endarterie Arteria appendicularis unterstützt diesen Prozess, da sie den gesteigerten Sauerstoffbedarf nicht kompensieren kann und somit ischämische Schäden resultieren. [13] In der Entwicklung einer akuten Appendizitis gibt es, abhängig vom Ausmaß der stattfindenden immunologischen Prozesse, verschiedene pathologische Stadien (Tabelle 2).

Tabelle 2 Stadien der Appendizitis

Stadium	Beschreibung
Akut katarrhalisch	Es zeigen sich verstärkte Gefäßzeichnung in der Serosa und Granulozyteninfiltrate der Schleimhaut.
Phlegmonös	Die Appendix präsentiert sich mit fibrinös-eitrig belegter Serosa und deutlicher Schwellung. Ausbreitung der Entzündung in alle Wandschichten.
Ulzerophlegmonös	Zusätzlich zur phlegmonösen Appendizitis zeigen sich ausgedehnte Schleimhautulzerationen und multiple Schleimhautdefekte
Perityphlitischer Abszess	Es zeigen sich Eiterherde in der Appendixwand mit Durchbruch zur Schleimhautoberfläche oder zur Serosa mit histologisch zahlreichen Gewebnekrosen in allen Wandschichten und breiten fibrinös-eitrigen Auflagerungen auf der Serosa.
Gangrös	Die Appendix ist schwarzrot bis graugrün verfärbt mit ausgedehnten Wandnekrosen.

Quelle: [13; 25]

Die genaue Ätiologie der Appendizitis bleibt allerdings nach wie vor unklar und wird diskutiert. In einer aktuelleren Studie, die den intraluminalen Druck bei Patienten mit Appendizitis untersuchte, wurde ein Druckanstieg lediglich in einem Viertel der Patienten gemessen [26]. Ebenso zeigte eine weitere Studie, dass Koproolithen in nur 18 % der Patienten mit Appendizitis (und in 29 % ohne Appendizitis) nachgewiesen wurden [27]. Es gibt vermehrt Hinweise, dass eine Perforation nicht zwangsweise die unvermeidliche Folge einer Obliteration des Appendixlumens ist. Bei der perforierten Appendizitis und nicht-perforierten Appendizitis scheint es sich um unterschiedliche Krankheitsentitäten zu handeln [28], wobei eine Perforation häufiger bei Patienten mit veränderten Entzündungsreaktionen oder einer Veränderung des intestinalen Mikrobioms vorkommt [29].

2.1.6 Klinik

Das klinische Bild einer akuten Appendizitis variiert – von milden Symptomen bis zu Anzeichen einer generalisierten Peritonitis und Sepsis. Unterleibsschmerzen sind die häufigsten klinischen Symptome bei der Appendizitis, und kommen in nahezu allen Fällen vor [30]. Klassische Symptome sind Schmerzen im rechten unteren Quadranten des Unterbauches (McBurney's Punkt), Anorexie, Übelkeit, Erbrechen und Durchfälle. Patienten berichten oft von Schmerzen anfangs in der Magen- oder Nabelgegend, die nach einigen Stunden in den rechten Unterbauch wandern. Dies kommt bei ca. 50-90 % der Patienten vor [30-32]. Im weiteren Verlauf tritt eine Leukozytose auf und die Körpertemperatur kann auf bis zu 39°C ansteigen (Fieber) [30; 33-36]. Allerdings treten diese Symptome nicht immer auf – weniger als 50 % der Patienten weisen alle Anzeichen auf [37], und es wird angenommen, dass bei ca. 25 % der Patienten die Symptomatik atypisch und unspezifisch ist [38]. Die Symptome der Appendizitis variieren je nach anatomischer Lage der Appendix. Die Gefahr hierbei ist eine verspätete oder Fehldiagnose. Faktoren, die mit einer atypischen Symptomatik assoziiert sind, sind hohes Alter, Schwangerschaft und Komorbiditäten (wie z. B. Morbus Crohn) [38]. Die klinische Symptomatik unterscheidet sich nicht zwischen älteren und jüngeren Patienten, allerdings gestaltet sich die Diagnostik bei älteren Patienten schwieriger, zum Teil aufgrund des Umfanges an Differenzialdiagnosen akuter Unterleibsschmerzen bei dieser Patientengruppe [39-41]. Fehldiagnosen treten in ca. 30 % der Patienten über 50 Jahre und bei 8 % der Patienten unter 50 Jahre auf, trotz ähnlicher Beschwerden, Körpertemperatur und Leukozytenzahl [41; 42].

Nach ICD-10 ist die Appendizitis (K35-K38) den Krankheiten des Verdauungssystems (K00-K93) zugeordnet [43]:

Tabelle 3 ICD-10-Codes der Appendizitis

ICD-10	Version 2009	Aktuelle Version (seit 2010)
K35	Akute Appendizitis	Akute Appendizitis
K35.2	Nicht vorhanden	Akute Appendizitis mit generalisierter Peritonitis Appendizitis (akut) mit generalisierter (diffuser) Peritonitis nach Perforation oder Ruptur
K35.3	Nicht vorhanden	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis
K35.30	Nicht vorhanden	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis ohne Perforation oder Ruptur
K35.31	Akute Appendizitis mit Peritonealabszess	Akute Appendizitis mit lokalisierter Peritonitis mit Perforation oder Ruptur
K35.32	Nicht vorhanden	Akute Appendizitis mit Peritonealabszess
K35.8	Nicht vorhanden	Akute Appendizitis, nicht näher bezeichnet Akute Appendizitis ohne Angabe einer lokalisierten oder generalisierten Peritonitis
K35.9	Akute Appendizitis, nicht näher bezeichnet. Akute Appendizitis ohne: Peritonealabszess Perforation Peritonitis Ruptur	Nicht vorhanden
K36	Nicht vorhanden	Sonstige Appendizitis (inkl.: Appendizitis: chronisch, rezidivierend)
K37	Nicht vorhanden	Nicht näher bezeichnete Appendizitis

2.1.7 Diagnostik

Bei der Diagnose der akuten Appendizitis spielen die Anamnese und klinische Beurteilung eine zentrale Rolle. Neben der körperlichen Untersuchung – insbesondere der Palpation des Unterbauchs – können weitere Untersuchungen bei der Diagnose helfen, wie z. B. Temperaturmessung, Labordiagnostik (Laborchemisch können häufig erhöhte Leukozyten ($> 10.000 \mu\text{l}$) sowie eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins (CRP) nachgewiesen werden) und eine Abdominalsonographie [44]. In einer Studie bei Patienten mit Unterleibschmerzen und Verdacht auf Appendizitis, war der stärkste Prädiktor einer Appendizitis die Migration der Schmerzen zum rechten Unterbauch (Odds Ratio, 3,4; 95 % Konfidenzintervall [KI], 1,5 – 7,8) und Erbrechen (Odds Ratio, 5,4; 95 % KI, 2,4 – 12,4) [37]. Der Einsatz diagnostischer Bildgebung, am häufigsten Computertomographie (CT) oder Ultraschall (US), kann das Risiko einer falschen Diagnose minimieren und die Häufigkeit unnötiger Appendektomien verringern [45]. Auch wenn die aus Studien berichteten Sensitivitäten und Spezifitäten der Bildgebung stark variieren, ist die Sensitivität und Spezifität des CT, mit und ohne orale Kontrastmittel, hoch ($> 90\%$) [46] und sind dem des Ultraschalls überlegen, bei dem stärkere Schwankungen der Sensitivität (44 % bis 100 %) und Spezifität (47 % bis 99 %) unter den Zentren berichtet wurden [47]. Die Magnetresonanztomographie (MRT) weist ähnliche Leistungsmerkmale wie die CT auf [48], wird aber aufgrund der zusätzlichen Kosten sowie des höheren zeitlichen Aufwands häufig nur bei Patienten eingesetzt, die der höheren Strahlenbelastung der CT nicht ausgesetzt werden sollten sowie bei Patienten, bei denen ein Ultraschall schwer durchzuführen ist, wie z. B. bei den Schwangeren [49]. Eine diagnostische Laparoskopie kann bei Hochrisikopatienten mit Verdacht auf eine Appendizitis, bei denen ein Abwarten problematisch ist, durchgeführt werden. Charakteristika, die auf eine Appendizitis hinweisen, sind eine verdickte und nicht kompressible Appendix, ein Durchmesser von mehr als 6 mm, kein Gas im Lumen, Appendikolithen, echoreiches periappendikuläres Fettgewebe, Flüssigkeitsansammlung vereinbar mit einem Abszess, Dilatation und Hypoperistaltik der Appendix, freie Flüssigkeit und Lymphadenopathie [50].

Biochemische Tests werden routinemäßig bei den meisten Patienten durchgeführt. Der Nutzen solcher Tests zur Bestätigung einer akuten Appendizitis ist umstritten. Ein systematisches Review zeigte, dass erhöhte Werte des CRP die höchste diagnostische Genauigkeit besitzen, gefolgt von erhöhter Leukozytenzahl.

2.1.8 Behandlung der Appendizitis

2.1.8.1 Chirurgische Appendektomie

Patienten mit einer akuten Appendizitis benötigen entweder eine Antibiotikatherapie oder eine chirurgische Appendektomie um die Symptome zu lindern und Komplikationen zu vermeiden [52-56]. Die Chirurgische Therapie der Appendizitis begann während der 1880er Jahre. Fortschritte in der Anästhesie und Chirurgie führten dazu, dass die chirurgische Entfernung der Appendix in Form der Appendektomie relativ schnell zum Goldstandard der Therapie der Appendizitis wurde und heute mit 111.053 Eingriffen pro Jahr eine der 50 am häufigsten durchgeführten Operationen in Deutschland ist [57]. Es wird zwischen zwei Arten der Appendektomie unterschieden: die offene Appendektomie (OA) (Entfernung der Appendix mittels Laparotomie) und die laparoskopische Appendektomie (LA) (Entfernung der Appendix durch die Schlüssellochoperation) [52; 54]. Die LA wird von internationalen Leitlinien als sichere und wirksame Methode zur Behandlung der Appendizitis empfohlen [58]. Bei Patienten mit einer komplizierten Appendizitis unterscheidet man zwischen einer sofortigen oder Intervall-Appendektomie [3; 7; 52]. Eine universal anerkannte Definition der sofortigen Appendektomie gibt es nicht [3; 7]. Somit wird im Rahmen dieser Arbeit jede Appendektomie, die sofort oder innerhalb von wenigen Tagen im selben Aufenthalt bei Patienten mit abszedierter Appendizitis durchgeführt wurde als sofortige Appendektomie betrachtet. Eine Intervall-Appendektomie wird definiert als eine initial konservative (nichtchirurgische) Therapie gefolgt von einer Appendektomie nach mehreren Wochen im Folgeaufenthalt. Die Rolle der Intervall-Appendektomie bei Patienten mit abszedierter Appendizitis ist kontrovers: einige Autoren berichten, dass eine Intervall-Appendektomie nicht notwendig ist, solange der Patient keine erneuten Symptome aufweist [3; 59; 60], da diese Prozedur bei 12,4 % der Patienten mit Morbidität assoziiert ist (CI 0.3–24.5) [3], wobei andere dem nicht zustimmen [6; 61]. Eine systematische Übersichtsarbeit von Hall et al. untersuchte 127 Fälle von nichtoperativer Behandlung der abszedierten Appendizitis bei Kindern: nach erfolgreicher nichtoperativer Behandlung war das Risiko eines Rezidiv-Appendizitis 20,5 % (95 %-KI 14,3 % – 28,4 %). Das bedeutet, dass ca. 80 % der Kinder eventuell keine Intervallappendektomie benötigen [62]. Andere Autoren empfehlen die routinemäßige Intervallappendektomie nicht um ein Rezidiv zu vermeiden, sondern um eine mögliche Appendix-Neoplasie (Inzidenz 6 %) auszuschließen. So zeigte eine retrospektive Studie bei der 18 von 24 konservativ behandelte Patienten mit akuter komplizierter Appendizitis, die einer Intervallappendektomie unterzogen wurden, dass die Inzidenz der Neoplasien signifikant höher war als bei Patienten, die eine sofortige Appendektomie erhielten (fünf Patienten, 28 % vs. drei

Patienten, 1 %, $p < 0,0001$). Die Autoren empfehlen nach einer konservativen Behandlung Neoplasien zu untersuchen, insbesondere bei Patienten über 40 Jahre [63].

Die Prognose der abszedierten Appendizitis ist gut [52]. Die Gesamtmortalitätsrate liegt bei weniger als 1 % [2; 52]. Allerdings ist die abszedierte Appendizitis mit einer höheren Morbidität verbunden als die unkomplizierte Appendizitis [2; 7; 64; 65]. Häufige postoperative Komplikationen sind Wundinfektionen, intraabdominelle Abszesse, Narbenhernien und Darmverschlüsse [2; 66-71]. Andersson berichtet, dass eine sofortige Appendektomie in 35,6 % der Fälle mit Morbidität assoziiert ist (CI: 26,9–44,2) [3]. Weitere Bedenken bei der sofortigen Appendektomie sind potentielle überflüssige Ileocaecal-Resektionen oder eine Hemikolektomie rechts aufgrund von technischen Problemen oder Verdacht auf Malignität [3; 7]. Das Risiko einer derartigen Darmresektion nach einer Appendektomie bei der abszedierten Appendizitis liegt zwischen 25 und 30 % [6; 72].

Obwohl eine sofortige Appendektomie nach Diagnose in Deutschland zur gängigen Praxis gehört wird ihr Nutzen hinterfragt. Eine Studie belegt, dass die Zeit zwischen Untersuchung auf der Notfallstation und OP kein Prädiktor für das Risiko einer Perforation ist [73]. Diese Daten werfen die Frage zur Notwendigkeit der Durchführung einer prompten Appendektomie mit dem Ziel der Vermeidung einer Perforation auf. Eine weitere Studie zeigt, dass eine längere Zeit bis zur OP nicht mit einem höheren Perforationsrisiko verbunden war, allerdings mit einem höheren Risiko von Wundinfektionen [74].

2.1.8.2 Konservative Therapie

In der Literatur finden sich eine Vielzahl an Meinungen, die eine prompte Appendektomie im Kontext einer abszedierten Appendizitis nicht unterstützen, sondern eine konservative Behandlung bevorzugen. Auch internationale Leitlinien empfehlen eine initiale nichtoperative Therapie als bevorzugte Erstbehandlung bei der abszedierten Appendizitis [15; 75]. Die konservative Therapie beinhaltet dabei die Bild-geführten perkutanen Drainage und/oder den Einsatz von Breitbandantibiotika. Erfolgsraten der Therapie mit Drainage und intravenöser Antibiotikagabe von 91 % wurden berichtet [76] und ähnliche Ergebnisse wurden bei pädiatrischen Patienten gezeigt [77]. Mögliche Komplikationen der perkutanen Drainage sind Infektionen (oberflächlich, intra-abdominell), Blutungen und verfehlte Punktion (non-target puncture) [78]. Der Abszess kann tief im Becken sitzen und somit technisch schwer erreichbar sein. In der pädiatrischen Population ist die perkutane Drainage mit einem 11 % Risiko von

schwerwiegenden Komplikationen verbunden, bei erwachsenen Patienten beträgt dieses Risiko bis zu 6 % [72].

In Anbetracht dieser Risiken wird empfohlen, Abszesse, die größer als 5 cm sind sowie persistierende Abszesse interventionell zu drainieren. Kleinere Abszesse sollen allein antibiotisch behandelt werden (Abbildung 1) [72; 79]. Die chirurgische Therapie sollte nur Patienten mit Therapieversagen nach Antibiose zukommen. Eine Routine-Intervallappendektomie wird nicht empfohlen, sollte jedoch bei persistierenden Beschwerden (häufig im rechten Unterbauch), nachweisbarem Fäkolith, rezidivierender Appendizitis oder persistierendem Abszess über einige Wochen erwogen werden [79].

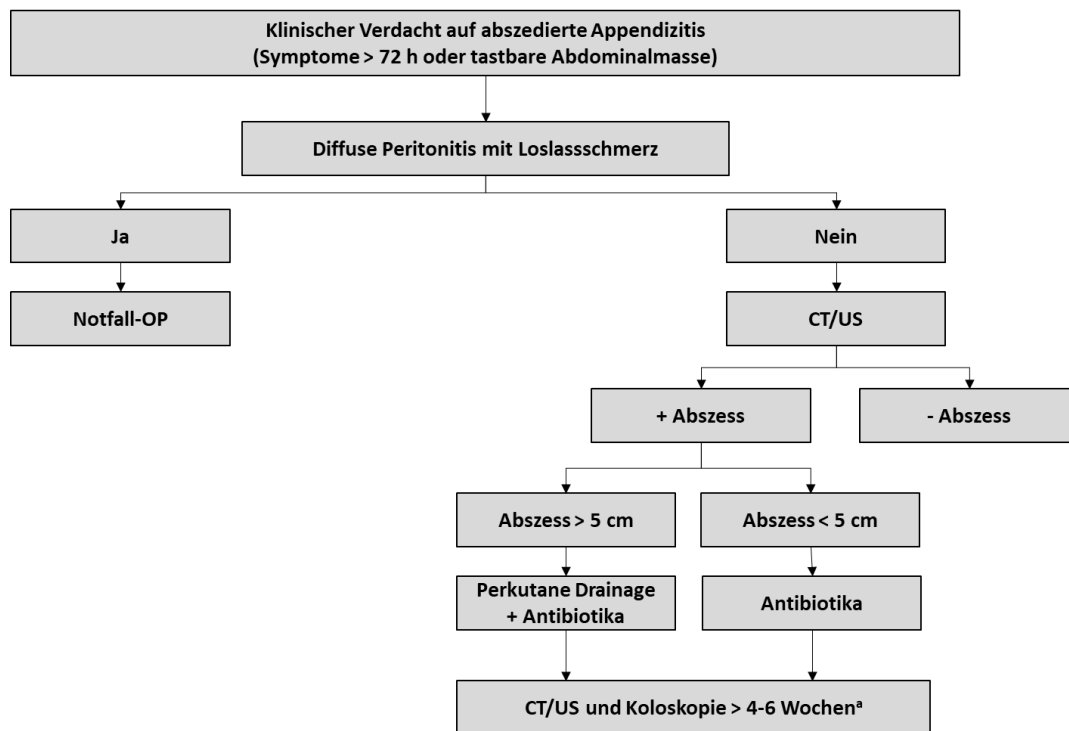


Abbildung 1 Flow-Chart zur Behandlung der abszedierten Appendizitis

Die konservative Vorgehensweise der abszedierten Appendizitis ist keine neue Idee. Ihre Geschichte reicht zurück bis zum Anfang des letzten Jahrhunderts. Seitdem wurde in den letzten Jahren häufiger die Frage untersucht ob eine konservative Therapie der abszedierten Appendizitis durch alleinige Antibiose, wie z. B. Cephalosporin plus Metronidazol, als Alternative mit geringeren Störfwirkungen infrage kommt.

In 2007 zeigten Andersson et al. [3] in einem systematischen Review und anhand einer Meta-Analyse, die 61 Studien einschloss, dass seine sofortige chirurgische Behandlung bei Patienten mit Abszess oder Phlegmone mit einer höheren Morbidität verbunden war als die nichtoperative

Behandlung (OR 3,3; 95 % CI 1,9 – 5,6). Die konservative Therapie war darüber hinaus bei mehr als 90 % der Patienten erfolgreich, mit einem Rezidivrisiko von 7,4 % (KI: 3,7 – 11,1).

Im Jahr 2010 folgten weitere Studien, mit Teils konträren Schlussfolgerungen. Die Meta-Analyse von Simillis et al., die 17 Studien und 1.572 Patienten einbezog, schlussfolgerte, dass die konservative Therapie im Vergleich zur sofortigen Appendektomie mit signifikant weniger Komplikationen (Wundinfektionen, abdominelle/pelvine Abszesse, Ileus/Darmverschluss, und Re-Operationen) verbunden war. Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Krankenhausverweildauer und Dauer der intravenösen Antibiose. [7]

Aranda-Narváez et al. kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass eine initiale konservative Behandlung die beste therapeutische Option bei der akuten abszedierten Appendizitis ist, da basierend auf den Ergebnissen der retrospektiven Kohortenstudie, es in dieser Gruppe zu weniger Wundinfektionen kam als bei Patienten die elektiv nach einer konservativen Behandlung operiert wurden (40 % versus 0 %) [80].

Andere Studien kommen zu einem gegenteiligen Ergebnis. Sie bevorzugen ein chirurgisches Vorgehen bei der Vorstellung einer abszedierten Appendizitis, basierend auf der Idee, dass eine relative hohe Misserfolgsrate bei der konservativen Therapie besteht. So berichteten die im Jahr 2014 publizierte retrospektive Studie von Deelder et al. und die im Jahr 2015 veröffentlichte randomisierte klinische Studie (RCT) von Mentula et al., dass die chirurgische Herangehensweise bei der abszedierten Appendizitis die bevorzugte Therapie ist. Als Begründung fügten sie an, dass es bei der konservativen Therapie bei vergleichbarer Krankenhausaufenthaltsdauer zu mehr zusätzlichen Interventionen (OP oder Drainage) und Wiederaufnahmen aufgrund einer relativ hohen Misserfolgsrate kam [6; 8]. Diese Daten deuten darauf hin, dass es mehrere Faktoren gibt, die eine sofortige OP bei abszedierter Appendizitis unterstützen. Weitere Unizentrische Studien der komplizierten Appendizitis berichten von ähnlichen Rezidivraten nach nichtoperativer Therapie von 14 % nach zwei Jahren [9], bis zu 38 % nach zwölf Monaten [10].

Eine aktuelle retrospektive Studie von Young et al. berichtete, dass aufgrund der hohen Anzahl an erfolgloser konservativer Therapie und der damit verbundenen erhöhten Morbidität, eine sofortige chirurgische Appendektomie eine angemessene Therapieoption ist, die für die komplizierte Appendizitis in Betracht gezogen werden sollte. Neun von 35 konservativ behandelten Patienten (25,7 %) mussten später offen appendektomiert werden. Bei 55,6 % dieser Patienten musste eine Darmresektion durchgeführt werden [12]. Eine weitere retrospektive aktuelle Studie bestätigte ebenfalls, dass eine chirurgische Therapie bei Patienten mit

komplizierter Appendizitis der nichtoperativen Antibiotika-Therapie in Bezug auf die Dauer des Krankenhausaufenthaltes und Wiederaufnahmen überlegen ist [11].

Basierend auf den beschriebenen kontroversen Ergebnissen hinsichtlich der Therapie der abszedierten bzw. komplizierten Appendizitis bedarf es an weiteren Untersuchungen, die die Fragestellung nach der besten Therapie, aus medizinischer Sicht, beantworten.

2.2 Gesundheitsökonomische Evaluation der medizinischen Therapien

Entwickelte Länder haben zunehmend die Herausforderung, Entscheidungen über die Verteilung von Ressourcen für die Gesundheitsversorgung zu treffen und die Ausgaben in ihren Gesundheitssystemen zu priorisieren. Gesundheitsausgaben wachsen in den meisten Industrienationen deutlich schneller als das Bruttoinlandsprodukt (BIP). Während die meisten Experten der Meinung sind, dass dieser Trend langfristig nicht tragbar ist und bereits politische und wirtschaftliche Probleme aufwirft, hat es sich als schwierig erwiesen, Maßnahmen zu ergreifen, um das Wachstum der Gesundheitsausgaben zu reduzieren. Die Entwicklung und Verbreitung neuer medizinischer Produkte und Technologien gehören zu den Hauptantriebskräften der steigenden Gesundheitsausgaben [81-83]. Diese Erkenntnis hat zunehmend die Notwendigkeit hervorgehoben, den Wert neuer klinischer Strategien zu bewerten, d.h. den Nutzen von Tests, Medikamenten, Verfahren und medizinischen Geräten im Verhältnis zu ihren Kosten zu evaluieren. Gesundheitsökonomische Evaluationen wie die Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) und Kosten-Nutzen-Analyse (CBA) (Tabelle 4) zielen darauf ab, solche Fragen zu bewerten, um Entscheidungsträger und die Gesundheitspolitik über eine bessere Verteilung der Ressourcen zu informieren.

Tabelle 4 Studientypen gesundheitsökonomischer Evaluation

Studientyp	Identifikation des Outcomes	Messung des Outcomes
Kosten-Minimierungs-Analysen (CMA)	Keine	Keine
Kosten-Effektivitäts-Analysen (CEA)	Misst einzelne Effekte, die bei beiden Interventionen vorkommen, aber im unterschiedlichen Maß	Reale Einheiten (z. B. Überlebensrate, therapiebedingte Morbidität und Mortalität)
Kosten-Nutzwert-Analysen (CUA)	Misst einzelne oder mehrere Effekte, die nicht zwangsläufig bei beiden Interventionen vorkommen	Jahre in vollständiger Gesundheit (häufig als QALY gemessen)
Kosten-Nutzen-Analysen (CBA)	Misst einzelne oder mehrere Effekte, die nicht zwangsläufig bei beiden Interventionen vorkommen	Monetär

Quelle: [84]

2.2.1 Kosten-Effektivitäts-Analysen

In der Regel werden eine oder mehrere neue Behandlungen gegen einen Therapiestandard in Bezug auf die Effektivität und Kosten verglichen. Hierbei ergeben sich verschiedene Ergebnismöglichkeiten, die sich grafisch in der sogenannten Kosten-Effektivitäts-Ebene darstellen lassen (Abbildung 2). Würde die konservative Therapie der abszedierten Appendizitis beispielsweise weniger Kosten und mehr gesundheitliche Effekte verursachen als die chirurgische Therapie (Quadrant II der Kosten-Effektivitäts-Ebene), wäre sie eindeutig zu favorisieren. Umgekehrt wäre die konservative Therapie abzulehnen, wenn sie zu höheren Kosten und weniger Effekten als die chirurgische Therapie führen würde (Quadrant IV). Sollte die konservative Therapie zwar weniger Kosten aber auch schlechtere gesundheitliche Effekte verursachen als die chirurgische Therapie (Quadrant III), kann die gesundheitsökonomische Evaluation keine eindeutige Handlungsempfehlung geben. Der Entscheider muss eine Werteentscheidung fällen.

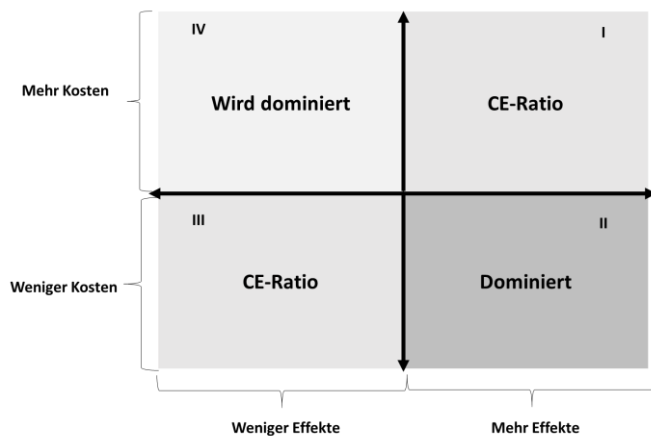


Abbildung 2 Kosten-Effektivitäts-Ebene

Die Aufgabe der gesundheitsökonomischen Evaluation ist, die Informationen über die Kosten und gesundheitlichen Effekte so zu präsentieren, dass die Wirtschaftlichkeit der Therapie beurteilt werden kann. Dies kann durch sogenannte inkrementelle Analysen erreicht werden, bei der eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (ICER) berechnet wird, die die zusätzlichen Kosten und Effekte in Beziehung setzt (Tabelle 5). Der ICER gibt die zusätzlichen Kosten der Therapie pro zusätzlich gewonnene Effekteinheit wieder. Dabei werden die Effekte in realen Einheiten (klinische Parameter) gemessen, wie Laborparameter oder gesundheitliche Outcomes wie die Vermeidung von Komplikationen oder Todesfällen.

Tabelle 5 ICER-Berechnung

Formel zur ICER Berechnung
$ICER = \frac{\text{Kosten konservativ} - \text{Kosten chirurgisch}}{\text{Effekt konservativ} - \text{Effekt chirurgisch}}$

2.2.2 Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA)

Die Kosten-Nutzwert-Analyse ergänzt die beschriebene Kosten-Effektivitäts-Analyse um eine weitere Dimension. Sie ermöglicht es gleichzeitig mehrere Effekte zu berücksichtigen, da die Ergebnisparameter in einen sogenannten Nutzwert (englisch health utility) überführt werden, und damit aggregierbar sind. Der Nutzwert stellt die Lebensqualität dar (Werte von 0 = Tod bis 1 = optimale Gesundheit) und wird mit dem Gewinn an Lebenszeit zu einem Index aggregiert, den sogenannten qualitätsadjustierten Lebensjahren (quality-adjusted life years, QALY). Ein QALY ist ein zusätzliches Lebensjahr in optimaler Gesundheit.

Das QALY-Konzept wurde ursprünglich entwickelt um die Kosten-Effektivität zu messen, um somit Entscheidungsträger bei der Allokation von knappen Ressourcen für Gesundheitsprogramme zu unterstützen. Die Grundidee ist, dass Individuen im Laufe der Zeit verschiedene Gesundheitszustände durchlaufen und dass jeder Gesundheitszustand eine bestimmte Lebensqualität bedingt, die wiederum gemessen und quantifiziert werden kann. Mit dem QALY-Ansatz lässt sich somit die Gesundheit in zwei Komponenten reduzieren: die Lebensquantität und -qualität. Die Lebensquantität ist die Lebenserwartung.

Für die Messung der Lebensqualität als Nutzwert, existieren verschiedene Methoden. Zum einen sind es direkte Erhebungsmethoden wie Visual Analog Scale (VAS), Standard Gamble (SG) und Time Trade-Off (TTO). Diese direkten Präferenz-basierten Methoden sind zeitaufwendig und gaben in der Vergangenheit Anlass zur ethischen und methodischen Kritik. Indirekte generische Messmethoden versuchen diese Nachteile zu umgehen. Beispiele für solche Messmethoden zur Berechnung der Nutzwerte sind der EuroQol (EQ)-5D, der Short Form 6D (SF-6D) [85] oder der Health Utilities Index (HUI) [86]. Der EQ-5D ist dabei das am häufigsten verwendete Instrument [87]. Patienten werden hierbei gefragt, in welchem Ausmaß sie ggf. unter einem Problem in einer der fünf Gesundheitsbereiche, Mobilität, Schmerz/Unwohlsein, Selbstpflege, Angst/Depression und gewöhnliche Tätigkeiten leiden.

Der Nutzwert wird als prozentualer Anteil an vollständiger Gesundheit angegeben und kann daher Werte zwischen 0 (Tod) und 1 (100% vollkommene Gesundheit) annehmen. Bei der Berechnung von QALY wird die jeweilige Lebenszeit in einem bestimmten Gesundheitszustand mit dem Nutzwert des Gesundheitszustandes gewichtet (Tabelle 6). Ein Jahr in optimaler Gesundheit (Nutzwert von 1) ergibt beispielsweise 1 QALY und 4 Jahre mit Nutzwert 0,75 ergeben 3 QALYs.

Tabelle 6 QALY-Berechnung

Formel zur QALY-Berechnung
$QALY = Anzahl\ Jahre \times Nutzwert$
Beispielrechnung für QALY-Gewinn
Intervention A: 4 Jahre mit Nutzwert 0,75 = 3 QALYs
Intervention B: 4 Jahre mit Nutzwert 0,5 = 2 QALYs
QALY-Gewinn durch Intervention A = 1 QALY

2.2.3 Gesundheitsökonomische Bewertung der Therapien bei Appendizitis

Durch die immer stärker ansteigenden Kosten und persistierende Mittelknappheit im Gesundheitswesen besteht der Bedarf, den Leistungskatalog zu präzisieren, um durch den Ausschluss unwirksamer Leistungen aus der bzw. Einschluss wirksamer Leistungen in die Regelversorgung mögliche Ursachen der Verschwendung zu beseitigen. Die Evaluation medizinischer Verfahren und Technologien ist dabei eine wichtige Komponente. Durch die gesundheitsökonomische Relevanz der abszedierten Appendizitis ist die Untersuchung der chirurgischen Appendektomie im Vergleich zur konservativen Therapie als höchst relevant für das deutsche Gesundheitssystem anzusehen. Im Jahr 2015 wurden in Deutschland 113.314 Appendektomien (Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) 5-470) durchgeführt [57]. Somit gehört die Appendektomie zu den 50 am häufigsten durchgeführten vollstationären Eingriffen in Deutschland. Auch die indirekten Kosten durch Abwesenheit von der Arbeit spielen bei der Appendizitis eine Rolle. 2008 belief sich die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitsfälle der Pflichtmitglieder der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) mit der Diagnose akute Appendizitis (ICD-10 K35) auf 14.363 und die Anzahl der Arbeitsunfähigkeitstage auf 227.897 [88]. Die akute Appendizitis ist ein häufiges Vorkommen und trifft Patienten jeden Alters. Die derzeitige Therapie beinhaltet u.a. Krankenhausaufenthalte, Operationsräume und Personal. Eine Datenerhebung aus 2018 an Krankenhäusern, die an der Kalkulation zur Weiterentwicklung des diagnosebezogenen Fallgruppen (DRG)-Systems teilnahmen, führte zur Ermittlung von durchschnittlichen Fallkosten für eine Appendektomie von 2.950,67 € bis 6.615,61 €, je nach Schwere oder Komplikation der Erkrankung (Tabelle 7) [89]. Es ist somit von großer Bedeutung zu untersuchen, ob eine konservative Therapie der akuten komplizierten Appendizitis die Kosten der Behandlung reduzieren kann. Derzeit mangelt es an Studien, die diese Fragestellung bei der abszedierten Appendizitis untersuchen. Eine Studie evaluierte die Kosten-Effektivität der konservativen Behandlung der akuten Appendizitis und fand heraus, dass die konservative Therapie, inklusive aller radiologischen Untersuchungen und Wiederaufnahmen, kosteneffektiver war als die chirurgische Therapie (433 \$ versus 559 \$) [90]. Eine aktuellere Studie kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Wu et al. untersuchten die Kosten-Effektivität der nichtoperativen Therapie im Vergleich zur laparoskopischen Appendektomie bei Kindern mit akuter unkomplizierter Appendizitis und schlussfolgerten, dass die nichtoperative Therapie kosteneffektiver ist: die operative Therapie kostete 11.119 \$ mit einem QALM (quality-adjusted life months) gewinn von 23,56. Die nichtoperative Therapie hingegen kostete 2.277 \$, erreichte aber 0,03 weniger QALM. Das ICER der LA betrug 901.800 \$ pro QALY-Gewinn und überschritt somit die Grenze von 100.000 \$/QALY und war nicht kosten-effektiv. Eine probabilistische Sensitivitätsanalyse zeigte hingegen, dass die nichtoperative Therapie in 92 % der Simulationen

kosten-effektiv war. [91] Eine weitere Studie bei Kindern mit akuter Appendizitis zeigte anhand einer CUA einen QALM-Gewinn von 0,007 – 0,03 und Kostenersparnisse von 1.359 \$ (von 4.130 \$ auf 2.771 \$) pro konservativ behandelten Patienten [92]. Derzeit gibt es keine Studien zur Kosten-Effektivität oder Kosten-Minimierung bei der akuten komplizierten oder unkomplizierten Appendizitis in Deutschland.

Tabelle 7 Bewertungsrelation und Fallkosten von Appendektomien (2018)

DRG	Bezeichnung	BWR	Kosten*
G07A	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse bei Peritonitis mit auß. schw. od. schw. CC od. kl. Ingr. an Dünn- / Dickdarm od. an abdom. Gefäßen, oh. auß. schw. CC od. best. Anorektoplastik, Alter < 3 Jahre od. mit best. Ingr. an abdominalen Gefäßen	1,908	6.615,61 €
G07B	Appendekt. od. laparoskop. Adhäsionolyse bei Peritonitis mit auß. schw. od. schw. CC od. kl. Eingriffe an Dünn- / Dickdarm, oh. äußerst schwere CC od. best. Anorektoplastik, Alter > 2 Jahre u. Alter < 10 Jahre od. mit laparoskopischer Adhäsionolyse od. Rektopexie	1,817	6.300,08 €
G07C	Appendektomie bei Peritonitis mit äußerst schweren oder schweren CC oder kleine Eingriffe an Dünn- und Dickdarm ohne äußerst schwere CC od. best. Anorektoplastik, Alter > 9 Jahre, ohne laparoskopische Adhäsionolyse oder Rektopexie	1,479	5.128,14 €
G22A	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse bei Peritonitis oder mit äußerst schweren oder schweren CC, Alter < 10 Jahre oder bei bösartiger Neubildung	1,540	5.339,64 €
G22B	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse bei Peritonitis oder mit äußerst schweren oder schweren CC, Alter > 9 Jahre, mit laparoskopischer Adhäsionolyse oder Alter < 16 Jahre, außer bei bösartiger Neubildung	1,473	5.107,33€
G22C	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse bei Peritonitis oder mit äußerst schweren oder schweren CC, Alter > 15 Jahre, außer bei bösartiger Neubildung	1,151	3.990,86 €
G23A	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse außer bei Peritonitis, ohne äußerst schwere oder schwere CC, Alter < 10 Jahre oder bei bösartiger Neubildung	1,012	3.508,91 €
G23B	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse außer bei Peritonitis, ohne äußerst schwere oder schwere CC, Alter > 9 Jahre, mit laparoskopischer Adhäsionolyse oder Alter < 14 Jahre, außer bei bösartiger Neubildung	0,950	3.293,94 €
G23C	Appendektomie oder laparoskopische Adhäsionolyse außer bei Peritonitis, ohne äußerst schwere oder schwere CC, Alter > 13 Jahre, außer bei bösartiger Neubildung	0,851	2.950,67 €

Quelle: [89]. *Eigene Berechnung basierend auf einem Bundesbasisfallwert (BBFW) für 2018 von 3.467,30 €
 Od. = oder; auß. = äußerst; schw. = schweren; CC = Komplikationen; kl. Ingr. = kleinen Eingriffen; best. = bestehend

3 Fragestellung

Ziel dieser Arbeit ist die Evaluation der medizinischen Wirksamkeit und der Kosteneffektivität der konservativen Therapie im Vergleich zur sofortigen chirurgischen Appendektomie bei Patienten mit abszedierter Appendizitis. Hierbei sollen im Wesentlichen die nachfolgenden Fragen beantwortet werden.

Medizinische Wirksamkeit

Unterscheiden sich die beiden Therapien in Ihren medizinischen Ergebnissen hinsichtlich der aus der Literatur bekannten Zielparameter, insbesondere: (1) Komplikationsrate, (2) Krankenhausverweildauer, (3) Liegedauer auf der Intensivstation, (4) Anzahl der Operationen, (5) Anzahl der komplikationsbedingten Operationen (Wiedereingriffe), (6) Anzahl der Wiederaufnahmen und (7) Verlust an Lebensqualität.

Kosteneffektivität

Unterscheiden sich die beiden Therapien in Ihren gesundheitsökonomischen Ergebnissen unter (1) Vergleich der direkten Kosten (Krankenhausaufenthaltskosten), (2) Kosten-Effektivitäts-Analyse (CEA) und (3) Kosten-Nutzwert-Analyse (CUA).

4 Methodik

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine retrospektive, Multicenterstudie, die die konservative Therapie mit der chirurgischen Appendektomie (LA und OA) bei Patienten mit abszedierter Appendizitis im Hinblick auf die medizinische Wirksamkeit sowie Kosteneffektivität vergleicht.

4.1 Patientenkollektiv

Für diese retrospektive Analyse wurden anonymisierte Patientendaten von allen Patienten, die zwischen Januar 2008 und Dezember 2017 aufgrund einer abszedierten Appendizitis in den folgenden Kliniken behandelt wurden, ausgewertet: 1. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck; 2. Helios Klinikum Schleswig; 3. Krankenhaus Reinbek; 4. Segeberger Kliniken und 5. Westküstenkliniken, Standort Heide. Notwendige Daten wurden direkt an der Quelle (Krankenhausinformationssystem (KIS)) anonymisiert und zur weiteren Auswertung gespeichert. Hierbei wurden zunächst Daten zu Patienten mit den ICD-10 Codes K35 - K38 abgefragt.

Die Studienpopulation umfasste alle Patienten, die entweder eine konservative Therapie erhielten (z.B. Drainage und/oder Antibiose) oder primär einer Appendektomie (LA oder OA) unterzogen wurden. Das Einschlusskriterium war der Nachweis eines perityphlitischen Abszesses durch präoperative Diagnostik (Sonografie, CT, MRT) oder intraoperativ im Rahmen einer diagnostischen Laparoskopie oder Appendektomie. Patienten mit einem Karzinom wurden ausgeschlossen. Um sicher zu stellen, dass keine Fälle mit abszedierter Appendizitis aufgrund einer möglichen Fehlkodierung ausgeschlossen werden, wurden alle K35-K38 Fälle manuell anhand der Entlassungsbriefe, Operationsberichte sowie Radiologischen Befunde (CT, US, Computer Radiographie (CR) oder MRT) auf eine abszedierte Appendizitis untersucht. Weitere Ausschlusskriterien wie das Alter, Geschlecht oder Vorerkrankungen wurden nicht angewandt.

4.2 Erfasste Parameter

Es wurde über die krankenhauseigenen Systeme die Diagnose K35 – K38 eingegeben um die relevanten Patienten zu erfassen. Anhand des OPS konnte differenziert werden, welcher Patient konservativ und welcher Patient chirurgisch (LA oder OA) therapiert wurde (siehe Tabelle 8 für die OPS).

Tabelle 8 Operationen- und Prozedurenschlüssel (OPS) – Eingriffe Appendizitis - Version 2017

OPS	Beschreibung
5-452	Lokale Exzision und Destruktion von erkranktem Gewebe des Dickdarmes
5-455.4	Hemikolektomie rechts
5-455.3	Zäkumresektion
5-455.2	Ileozäkalsektion
5-469.2	Adhäsiolyse
5-470	Appendektomie
5-479	Andere Operationen an der Appendix
5-541	Laparotomie und Eröffnung des Retroperitoneums
5-549.5	Laparoskopie mit Drainage
5-590.2	Drainage, retroperitoneal
8-148	Therapeutische Drainage von anderen Organen und Geweben

Quelle: [93]

Anschließend erfolgte manuell die retrospektive Auswertung der Krankenakte (chirurgischer Entlassungsbrief, radiologische Ergebnisse, Laboruntersuchungen und Operationsberichte) um Patienten mit einem Abszess zu identifizieren und für die weitere Auswertung zu selektieren.

Bei Patienten mit einem Abszess wurden die Daten zur Anamnese, zum körperlichen, laborchemischen und bildgebenden Untersuchungsbefund sowie zum Therapieergebnis und postoperativem klinischen Verlauf ebenfalls aus den Entlassungsbriefen, Verlegungsbriefen, radiologischen und laborchemischen Befunden sowie den Operationsberichten der Kliniken erhoben. Zusätzliche Daten zu den Kosten sowie dokumentierten Diagnosen, Komplikationen (ICD) und Interventionen (OPS) wurden aus dem DRG Workplace ermittelt.

Folgende demographische Merkmale und krankheitsspezifische Angaben wurden von jedem Patienten mit Microsoft (MS)-Excel erfasst:

Allgemeine Patientendaten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geschlecht ▪ Alter bei Operation(en) ▪ Hauptdiagnose und Komorbiditäten / Nebendiagnosen ▪ Leukozytenzahl ▪ CRP-Wert im Blut
Prätherapeutische Diagnostik (Sonografie, CT oder MRT)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abszess ja/nein
Intraoperative Daten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Abszess ja/nein
Medizinische Daten (nach Eingriff)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Durchgeführte Eingriffe und Operationen ▪ Durchgeführte komplikationsbedingten Operationen ▪ Durchgeführte Konversionen ▪ Durchgeführte Resektionen ▪ Anzahl und Dauer der Wiederaufnahmen ▪ Krankenhausverweildauer ▪ Aufenthaltsdauer auf Intensivstation (ICU) ▪ Aufgetretene Komplikationen (mit ICD-10 Code, wenn vorhanden)
Ökonomische Daten	<ul style="list-style-type: none"> ▪ DRG-Code ▪ DRG-Kosten ▪ Bewertungsrelation ▪ Zusatzentgelte

Bei Patienten, die nach ihrer Entlassung aufgrund eines nichterfolgreichen Behandlungsergebnisses wiederaufgenommen wurden, wurden die DRG-Kosten und Bewertungsrelationen der beiden Fälle zusammengefasst.

4.3 Methodik der medizinischen Evaluation

Für die medizinische Bewertung wurden folgende klinische Outcome Parameter erfasst:

1. **Komplikationsrate:** Die Behandlungsqualität der jeweiligen Intervention wurde anhand von Komplikationen, z. B. bei oder infolge einer Appendektomie, untersucht. Komplikationen wurden separat und in folgenden Kategorien ausgewertet:

Tabelle 9 Komplikationskategorien

Infektionen, tief	Peritonitis, intra-abdominelle oder retroperitoneale Abszesse, Darmfistel, Leberabszess, Platzbauch, Nahtinsuffizienz
Infektion, oberflächlich	Wundinfektionen, Subkutane Infekte, Wundheilungsstörungen, Wund-Abszesse, Dekubitus
Sepsis	Sepsis, septischer Schock, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)
Harnwegskomplikationen	Harnwegsinfekte, Harnleiterverletzung
Pulmonale Komplikationen	Pulmonale Insuffizienz, Pleuraerguss, Pneumonie mit und ohne Beatmung, akutes Lungenversagen (ARI), Dyspnoe, Acute respiratory distress syndrome (ARDS), Kandidose der Lunge.
Gastrointestinale Komplikationen	Ileus, Darmatonie, Erbrechen, Übelkeit, Dünndarmresektion, Diarrhoe, Hyponatriämie, Ileumperforation, Mesenterialinfarkt
Blutungen	Blutungsanämie
Zerebrale Komplikationen	Delir, Apoplex
Renale Komplikationen	akutes Nierenversagen
Thromboembolische Komplikationen	Thrombose, Embolie
Kardiale Komplikationen:	Herzrhythmusstörung (AV-Block, Vorhofflimmern (VHF), Myokardinfarkt, akute Herzinsuffizienz

Darüber hinaus wurden Komplikationen in „minor“ und „major“ klassifiziert und ausgewertet. Die Klassifikation wurde nach der Art von Therapie, die zur Korrektur der Komplikation erforderlich war bewertet. Als „minor“ Komplikation wurde jede Abweichung vom üblichen Verlauf ohne chirurgische, radiologische oder endoskopische Intervention definiert (Clavien-Dindo I-IIIa). Invasive Therapien wurden als „major“ klassifiziert (Clavien-Dindo IIIb-V) (Tabelle 10).

Tabelle 10 Komplikationskategorie Minor und Major

Minor	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alle Abweichungen vom gewöhnlichen postoperativen Verlauf ohne Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention. ▪ Notwendigkeit pharmakologischer Therapie.
Major	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Notwendigkeit chirurgischer, radiologischer oder endoskopischer Intervention. ▪ Lebensbedrohliche Komplikationen, die eine Behandlung auf der Intensivstation notwendig machen. ▪ Versagen eines Organsystems (z. B. Dialyse bei Nierenversagen) oder Multiorganversagen. ▪ Tod des Patienten.

2. **Krankenhausverweildauer:** Die durchschnittliche Zahl der Tage, die ein Patient in vollstationärer Behandlung verbracht hat. Dabei wurde die Verweildauer aus den Angaben: Aufnahme- und Entlassungs-Datum errechnet. Wenn es zu einer Wiederaufnahme kam, wurde der erneute Aufenthalt dazu addiert.

3. **Liegedauer auf der Intensivstation:** Die Zahl der Tage, die ein Patient insgesamt auf der Intensivstation verbracht hat.

4. **Anzahl der Operationen:** Die Anzahl und Art der Operationen insgesamt sowie ungeplante Folgeeingriffe nach der Intervention, d. h. therapieabhängige, auftretende interventions- bzw. operationspflichtige Komplikationen. Hierzu zählen geplante (Second-Look) und nichtgeplante (aufgrund von Verschlechterung des Gesundheitszustandes) Re-Laparotomien oder Laparoskopien (während desselben Aufenthaltes und/oder während der Wiederaufnahme).

5. **Anzahl der Konversionen:** Umsteigen der Operationsmethode von laparoskopisch auf offen chirurgisch.
6. **Anzahl der OP-Erweiterungen:** Hierzu zählen: Exzision lokale des Dickdarmes (OPS 5-452), Partielle Resektion des Dickdarmes (OPS 5-455), Ileozäkalsektion (OPS 5-455.2), Zäkumresektion (5-455.3) sowie Hemikolektomie (OPS 5-455.4).
7. **Anzahl der Wiederaufnahmen:** Die Anzahl der stationären Wiederaufnahmen nach Entlassung aus dem ersten stationären Aufenthalt.
8. **Verlust an Lebensqualität:** Bei der Berechnung des Verlustes an Lebensqualität wurden alle die Lebensqualität beeinträchtigenden Faktoren (Krankenhausaufenthalt, Operationen, therapiebedingte Morbiditäten bzw. Komplikationen, etc.) berücksichtigt. Hierfür wurden die morbiditätsabhängigen Nutzwertverluste unter Berücksichtigung der entsprechenden Dauer der Morbidität berechnet. Die Nutzwerte der jeweiligen Eingriffe und Morbiditäten bzw. Komplikationen, die als Folge der Therapie entstanden, wurden aus der Literatur sowie aus dem „Tufts Cost Effectiveness Registry (CEA™) des Center for the Evaluation of Value and Risk in Health“ (CEVR) ermittelt [94]. Die dort publizierten Nutzwerte wurden anhand der Originalpublikation überprüft (Tabelle 11). Aus diesen wurden zunächst die Nutzwert-Verluste (disutilities) berechnet ($1 - \text{Utility}$). Aus der Dauer der jeweiligen Morbidität (Anzahl der Tage, in denen der Patient unter der jeweiligen Morbidität litt) und den jeweiligen Nutzwertverlusten konnte der Verlust an qualitätsadjustierten Lebenstagen (quality-adjusted life days, QALD) ermittelt werden.

Tabelle 11 Nutzwerte, die für die Berechnung der QALD herangezogen wurden

Komplikation	Nutzwert
Infektion, tief (Mittelwert (MW))	0,43
Infection, deep [95]	0,46
Wound infection requiring reoperation [96]	0,46
Peritonitis [97]	0,19
Fluid collection/abscess with surgical intervention [98]	0,64
Infektion, oberflächlich (MW)	0,5
Wound infection requiring intravenous antibiotics [96]	0,45
Superficial surgical site infection (SSI) [95]	0,56
Sepsis [98-100]	0,47
Harnwegskomplikationen [98; 101-105]	0,82
Pulmonale Komplikationen (MW)	0,74
Lungenödem [106]	0,7
Pulmonale Embolie [98]	0,62
Akutes respiratorisches Versagen (ARV) [107; 108]	0,77
Pneumonie [98; 109-113]	0,88
Gastrointestinale Komplikationen [98]	0,65
Blutungen (MW)	0,69
Anämie [114; 115]	0,58
Gastrointestinale Blutung [116-121]	0,79
Zerebrale Komplikationen [98; 122; 123]	0,51
Renale Komplikationen [124-129]	0,64
Thromboembolische Komplikationen [98; 130; 131]	0,75
Kardiale Komplikationen [132-134]	0,82
Tod	0
Hospitalisierung [135]	0,75
Aufenthalt auf der Intensivstation [136]	0,5
Appendektomie bei Appendizitis mit Abszess [137]	0,82

MW = Mittelwert

4.4 Statistische Methodik

Kategoriale Variablen wurden deskriptiv anhand von Häufigkeiten und Anteilen beschrieben und mit einem Test auf Anteilswerte (Risikodifferenz, z-Test) auf Unterschiede untersucht. Der Fisher's exact test wurde zusätzlich durchgeführt, kam aber zu keinen anderen Schlussfolgerungen. Kontinuierliche Variablen wurden anhand von Mittelwerten und der Standardabweichung (SD) beschrieben und mit t-Tests für unabhängige Stichproben (mit Annahme gleicher Varianzen) überprüft. Für Outcomes, die auf Zählraten basieren (d.h. Anzahl der Ereignisse pro Patienten), wurde ein Ratenvergleich mittels Poisson-Test durchgeführt. Alle Tests wurden als zweiseitig mit einem Signifikanzniveau von 0,05 (ohne Korrektur für Multiplizität) in MS-Excel durchgeführt.

Als H0 Hypothese wurde angenommen, dass es keinen Unterschied zwischen der konservativen Behandlung und chirurgischen Appendektomie bei Patienten mit abszedierter Appendizitis gibt, mit Blick auf die erhobenen abhängigen Variablen.

4.5 Methodik der gesundheitsökonomischen Evaluation

Die Kosten wurden aus der Perspektive der Kostenträger erhoben. Für die Kostenbestimmung werden die DRG-Erlöse aus den Abrechnungsdaten der Krankenhäuser herangezogen. Zunächst wurde die Summe der einzelnen Abrechnungssummen aller Patienten gebildet. Es wurde dann die durchschnittlichen Kosten berechnet. Des Weiteren wurden noch die Bewertungsrelationen und Zusatzentgelte der beiden Gruppen erhoben und der Durchschnitt gebildet. Anschließend wurde der Kostenunterschied ermittelt. Die Ergebnisse wurden auf statistisch signifikante Unterschiede mit dem t-Test untersucht. Ein p-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant bewertet.

Für die CEA/CUA werden die durchschnittlichen DRG-Kosten herangezogen. Ist eine der beiden Therapiealternativen günstiger **und** effektiver, wird aufgrund der Dominanz kein ICER berechnet. Ist eine Therapie effektiver aber teurer oder weniger effektiv aber günstiger, wird ein ICER wie in den folgenden Tabellen beschrieben berechnet.

Als Effektparameter kommen alle erhobenen und zuvor beschriebenen medizinischen Outcomes in Frage:

1. Krankenhausverweildauer
2. ICU-Verweildauer
3. Anzahl Wiederaufnahmen
4. Anzahl der Interventionen
5. Konversionsrate

6. Resektionsrate
7. Komplikationsrate
8. QALD-Verlust

Formel zur ICER Berechnung
$ICER = \frac{\text{Kosten konservativ} - \text{Kosten chirurgisch}}{\text{Effekt konservativ} - \text{Effekt chirurgisch}}$

Tabelle 12 Berechnung Kosten-Nutzwert-Verhältnis (CUA)

Formel für das Kosten-Nutzwert-Verhältnis
$\frac{(\text{Kosten konservativ} - \text{Kosten operativ})}{\text{Anzahl QALDs konservativ} - \text{Anzahl QALDs operativ}}$

5 Ergebnisse

5.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt wurden 2687 Patientenakten analysiert. Es handelte sich um Patienten, die zwischen 01.01.2007 und 31.12.2017 mit der Diagnose „akute Appendizitis“ behandelt wurden. Es gingen 248 Patienten mit abszedierter Appendizitis in die Bewertung ein. Eine primär konservative Therapie erhielten 53 Patienten (21,4 %), 195 Patienten (78,6 %) wurden primär im Rahmen der Notfallbehandlung appendektomiert (Abbildung 3).

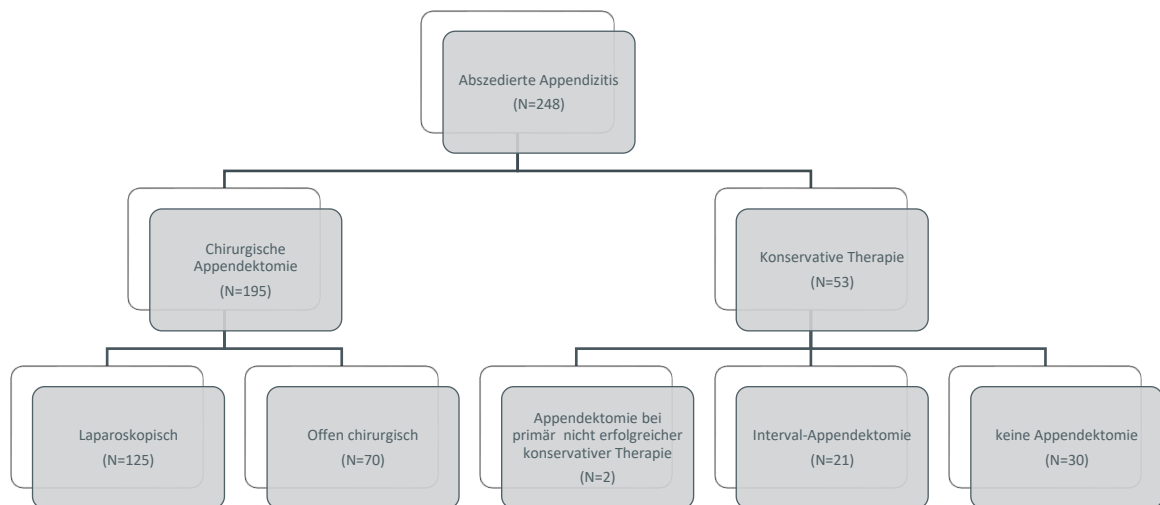


Abbildung 3 Übersicht des eingeschlossenen Patientenkollektivs

Die Patientencharakteristika sind in Tabelle 13 dargestellt. Das Durchschnittsalter in der konservativen Gruppe betrug 56,02 Jahre, der Anteil von Männern betrug 50,9 %. In der operativen Gruppe betrug das Durchschnittsalter 53,55 Jahre und der Anteil von Männern betrug 57,4 %. Die mittlere Nachbeobachtungszeit der Patienten betrug 86,26 Monate (SD 196,98). Die Anzahl der Leukozyten betrug in der konservativen Gruppe im Durchschnitt 14.910 pro Mikroliter und in der chirurgischen Gruppe 13.530 pro Mikroliter. Der durchschnittliche CRP-Wert lag in der konservativen Gruppe bei 20,73 mg/dl und in der operativen bei 15,89 mg/dl.

Die Verteilung des American Society of Anesthesiologists (ASA)-score nach den Kategorien 1 bis 3 betrug jeweils 58,2 %, 34,1 %, und 7,7 % in der konservativen Gruppe und 60,4 %, 35,2 %, und 4,4 % in der operativen Gruppe. Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) war 32,4 kg/m² in der konservativen und 30,8 kg/m² in der operativen Gruppe. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen, bezogen auf das Alter (p = 0,46), das Geschlecht

(p = 0,40), die Anzahl der Leukozyten (p = 0,32), den CRP-Wert (p = 0,14), ASA-score (p = 0,38), und BMI (p = 0,28).

Tabelle 13 Patientencharakteristika

Patientencharakteristika	Konservativ (n=53)	Operativ (n=195)	p-Wert
Alter (Jahre)			
Mittelwert	56,02	53,55	0,4570 ^a
Standardabweichung	19,65	21,80	
Median	61,32	56,58	
Min; Max	9,95; 91,41	6,89; 92,60	
Geschlecht (n, %)			
Männlich	27 (50,9%)	112 (57,4%)	0,3984 ^b
Weiblich	26 (49,1%)	83 (42,6%)	
Leukozyten (x1000/µL)			
Mittelwert	14,91	13,53	0,3192 ^a
Standardabweichung	4,86	5,88	
Median	14,70	11,80	
Min; Max	3,90; 30,00	5,70; 34,38	
CRP (mg/dl)			
Mittelwert	20,73	15,89	0,1428 ^a
Standardabweichung	19,13	11,49	
Median	14,80	15,79	
Min; Max	1,90; 106,00	0,75; 50,00	

^aZweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben mit homogenen Varianzen; ^bz-test, CRP = C-reaktives Protein; Min = Minimum; Max = Maximum

Bei 59 Patienten (23,8 %) bestand zum Zeitpunkt der Behandlung eine Komorbidität. Die häufigste war hierbei die Hypertonie (12,3 %). Die Verteilung von Komorbiditäten zwischen den beiden Therapiealternativen ist vergleichbar und unterscheidet sich nicht signifikant (Tabelle 14).

Tabelle 14 Komorbiditäten

Anzahl der Patienten mit Komorbiditäten	Konservativ (n=53)	Operativ (n=195)
Gesamt, n (%)	14 (26,4 %)	45 (23,1 %)
Differenz der Anteilswerte	3,3 %	
Standardfehler	0,066	
Teststatistik	0,506	
p-Wert	0,6128^b	
^b z-test		

5.2 Medizinische Parameter

5.2.1 Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Die durchschnittliche Krankenhausverweildauer betrug 13,3 Tage (SD = 12,4 Tage) in der operativen sowie 12,5 Tage (SD = 6,3 Tage) in der konservativen Gruppe ($p = 0,53$) (Tabelle 15). Die durchschnittliche Verweildauer auf der Intensivstation betrug 1,99 (SD = 6,2) Tage in der operativen Gruppe und war signifikant länger ($p = 0,0198$). In der konservativen Gruppe musste kein Patient auf die Intensivstation übernommen werden.

Tabelle 15 Verweildauer im Krankenhaus und auf der Intensivstation

Krankenhausverweildauer (Tage)	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Mittelwert	12,5	13,3
Standardabweichung	6,26	12,37
Median	11,0	8,98
Min; Max	3,00; 31,00	2,60; 88,63
Mittelwertdifferenz	-0,785	
Standardfehler	11,356	
Teststatistik	-0,446	
p-Wert	0,6559^a	
Liegedauer auf der Intensivstation (Tage)	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Mittelwert	0	1,99
Standardabweichung	0,000	6,164
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 59,00
Mittelwertdifferenz	-1,99	
Standardfehler	5,474	
Teststatistik	-2,346	
p-Wert	0,0198^a	
^a Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben mit homogenen Varianzen		

5.2.2 Wiederaufnahmen

Insgesamt kam es zu 47 Wiederaufnahmen der Patienten. In der konservativen Gruppe kam es zu signifikant mehr Wiederaufnahmen als in der operativen Gruppe (MW 0,60 vs. 0,08, $p < 0,001$) und die Anzahl der Patienten, die wiederaufgenommen wurden war in der konservativen Gruppe signifikant höher als in der operativen Gruppe (54,7 % vs. 6,2 %, $p < 0,001$) (Tabelle 16).

Tabelle 16 Anzahl der Wiederaufnahmen

Anzahl der Wiederaufnahmen	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
n	32	15
Mittelwert	0,604	0,077
Standardabweichung	0,60	0,58
Median	1,00	0,00
Min; Max	0,00; 2,00	0,00; 2,00
Ratenverhältnis	7,849	
Standardfehler	0,313	
Teststatistik	6,584	
p-Wert	< 0,001^c	
Anzahl der Patienten mit Wiederaufnahme	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
n (%)	29 (54,7 %)	12 (6,2 %)
Differenz der Anteilswerte	48,56 %	
Standardfehler	0,058	
Teststatistik	8,439	
p-Wert	< 0,001^c	
°Poisson-Test		

5.2.3 Anzahl der Interventionen

In der operativen Gruppe wurden insgesamt 308 Operationen (1,58 Operationen pro Patient) durchgeführt (Tabelle 17), davon handelte es sich bei 113 Eingriffen (36,7 %) um komplikationsbedingte Operationen, d.h. erneute Eingriffe aufgrund von bestehenden Schmerzen oder Verschlechterung des Krankheitszustandes (Tabelle 18). Diese entstanden in der Regel aufgrund der Entstehung postoperativer intraabdomineller Abszesse, die eine erneute Operation z. B. mit Spülung oder Lavage notwendig machten. In der konservativen Gruppe wurden 41 Operationen (0,77 Operationen pro Patienten) bei 32 (60,4 %) Patienten durchgeführt. Davon waren 22 Appendektomien, eine erweiterte Resektion und 18 diagnostische Laparoskopien mit oder ohne Drainage des Abdomens. Eine Appendektomie und eine erweiterte Resektion wurden während des ersten KH-Aufenthaltes aufgrund von Komplikationen bzw. trotz der konservativen Therapie, persistierenden Beschwerden durchgeführt. Einundzwanzig Appendektomien wurden nach einem Intervall von sechs Wochen bis 14 Monaten durchgeführt. Sieben dieser Intervall-Appendektomien wurden aufgrund von bestehenden oder wiederkehrenden Symptomen durchgeführt, 14 wurden auf Wunsch des Patienten geplant. Insgesamt wurden in der konservativen Gruppe 13 interventionelle oder chirurgische Drainagen angewendet. Einundzwanzig (39,6 %) der Patienten in der konservativen Gruppe erhielten keine chirurgische Behandlung.

Die Anzahl der komplikationsbedingten Eingriffe pro Patienten zwischen den beiden Gruppen war signifikant unterschiedlich (0,04 in der konservativen Gruppe vs. 0,58 in der operativen Gruppe; $p < 0,001$) (Tabelle 18).

Tabelle 17 Anzahl der Operationen

Anzahl der Operationen	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
N	41	308
Mittelwert	0,774	1,579
Standardabweichung	0,72	1,24
Median	1,00	1,00
Min; Max	0,00; 2,00	1,00; 13,00
Ratenverhältnis		0,490
Standardfehler		0,166
Teststatistik		-4,294
p-Wert		$p < 0,001^c$
Anzahl der operierten Patienten	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
n (%)	32 (60,4 %)	195 (100 %)
Differenz der Anteilswerte		-39,62 %
Standardfehler		0,043
Teststatistik		-9,188
p-Wert		$p < 0,001^b$
^b z-test; ^c Poisson-Test		

Tabelle 18 Anzahl komplikationsbedingter Operationen

Anzahl der komplikationsbedingten Operationen	Konservativ (n = 53)	Chirurgisch (n = 195)
n	2	113
Mittelwert	0,04	0,58
Standardabweichung	0,19	1,24
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 12,00
Ratenverhältnis		0,065
Standardfehler		0,713
Teststatistik		-3,829
p-Wert		$p < 0,001^c$
Anzahl der Patienten mit komplikationsbedingten Operationen	Konservativ (n = 53)	Chirurgisch (n = 195)
n (%)	2 (3,8 %)	70 (35,9 %)
Differenz der Anteilswerte		-32,12 %
Standardfehler		0,070
Teststatistik		-4,569
p-Wert		$p < 0,001^b$
^b z-test; ^c Poisson-Test		

Patienten, die konservativ behandelt wurden, mussten im Rahmen der Appendektomie signifikant seltener einer erweiterten Resektion unterzogen werden (4,3 % vs. 31,3 % der operierten Patienten, $p < 0,01$) (Tabelle 19).

Tabelle 19 Anzahl der erweiterten Resektionen

Anzahl der Patienten mit Appendektomien mit erweiterter	Konservativ (n = 23)	Chirurgisch (n = 195)
n (%)	1 (4,3 %)	61 (31,3 %)
Differenz der Anteilswerte		-26,93 %
Standardfehler		0,099
Teststatistik		-2,708
p-Wert		< 0,007^b
^b z-test		

Eine Konversion der Operationsmethode (von der laparoskopischen auf die offene Methode) musste bei 68 Operationen in der operativen Gruppe (34,9 % der Appendektomien) und einer Operation in der konservativen Gruppe (4,3 % der Appendektomien) erfolgen (Tabelle 20). Somit fanden signifikant mehr Konversionen in der operativen Gruppe statt ($p = 0,003$).

Tabelle 20 Anzahl der Konversionen (von LA auf OA)

Anzahl der Appendektomien mit Konversion	Konservativ (n = 23)	Chirurgisch (n = 195)
n (%)	1 (4,3 %)	68 (34,9 %)
Differenz der Anteilswerte		-30,5 %
Standardfehler		0,103
Teststatistik		-2,977
p-Wert		p = 0,003^b
^b z-test		

5.2.4 Komplikationsraten

Es kam insgesamt zu 232 Komplikationen bei 138 Patienten im Rahmen der Behandlungen. Davon waren 160 (69,0 %) Minor- und 72 (31,0 %) Majorkomplikationen. Es traten 221 (95,3 %) Komplikationen in der operativen Gruppe und elf (4,7 %) in der konservativen Gruppe auf (Tabelle 21). Der Unterschied der Komplikationen insgesamt war signifikant ($p < 0,001$). In der operativen Gruppe waren 31,7 % der Komplikationen Majorkomplikationen, in der konservativen Gruppe waren es 18,2 % der Komplikationen. Die Anzahl der Minor- und Majorkomplikationen war ebenfalls signifikant höher in der operativen Gruppe als in der konservativen ($p < 0,001$ und $p = 0,002$). Betrachtet man die Einzelkategorien, traten signifikant mehr Komplikationen unter

einer operativen als unter einer konservativen Behandlung auf, ausgenommen von Infektionen (tief und oberflächlich), kardiale und zerebrale Komplikationen, Sepsis, Nierenversagen und Todesfällen. Hier zeigte sich ein numerischer Vorteil der konservativen Therapie.

Komplikationen traten bei neun Patienten (17,0 %) in der konservativen Gruppe und bei 129 Patienten (66,2 %) in der operativen Gruppe auf (Tabelle 22). Hierbei handelte es sich bei zwei Patienten (3,8 %) in der konservativen sowie 45 Patienten (23,1 %) in der operativen Gruppe um Majorkomplikationen ($p = 0,0015$).

Gastrointestinale Komplikationen stellten in beiden Gruppen die häufigste Komplikation dar (insgesamt 63 Patienten, 25,4 %). Diese waren in der operativen Gruppe mit 29,7 % (58 Patienten) signifikant höher als in der konservativen Gruppe mit 9,4 % (fünf Patienten) ($p = 0,0026$). Pulmonale Komplikationen traten signifikant häufiger in der operativen Gruppe auf, nämlich bei 34 Patienten (17,4 %) in der operativen Gruppe und bei einem Patienten (1,9 %) in der konservativen Gruppe ($p = 0,0039$).

Tiefe Infektionen traten bei 18 Patienten (9,2 %) und oberflächliche Infektionen bei 17 Patienten (8,7 %) in der operativen Gruppe auf, wohingegen in der konservativen Gruppe jeweils drei Patienten (5,7 %) bzw. ein Patient (1,9 %) eine tiefe bzw. oberflächliche Infektion entwickelt haben. Die Unterschiede der tiefen und oberflächlichen Infektionen zwischen den beiden Gruppen waren nicht signifikant ($p = 0,408$ und $p = 0,089$).

Bei zehn Patienten (5,1 %) in der operativen Gruppe und einem Patienten in der konservativen Gruppe (1,9 %) kam es zu kardialen Komplikationen ($p = 0,310$). In der operativen Gruppe kam es signifikant häufiger zu Blutungen als in der konservativen (13,8 % vs. 0 %, $p = 0,004$).

Außerdem litten mehr Patienten in der operativen Gruppe an einer Sepsis (4,6 % vs. 0 %, $p = 0,111$), einer Harnwegskomplikation (9,7 % vs. 0 %, $p = 0,018$), einem akuten Nierenversagen (3,1 % vs. 0 %, $p = 0,196$), einer thromboembolischen (2,1 % vs. 0 %, $p = 0,293$) oder einer zerebralen Komplikation (Delirium) (2,1 % vs. 0 %, $p = 0,293$) als in der konservativen Gruppe. Zudem verstarben in der operativen Gruppe sechs Patienten als Folge von Komplikationen während des Krankenhausaufenthaltes; in der konservativen Gruppe verstarb kein Patient (3,1 % vs. 0 %, $p = 0,196$).

Tabelle 21 Anzahl der Komplikationen

Anzahl der Komplikation	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Gesamt, n (MW)	11 (0,21)	221 (1,13)
Standardabweichung	0,49	1,68
Median	0,00	1,00
Min; Max	0,00; 2,00	0,00; 8,00
Ratenverhältnis		0,18
Standardfehler		0,31
Teststatistik		-5,50
p-Wert		< 0,001^c
Minor, n (MW)	9 (0,17)	151 (0,77)
Standardabweichung	0,47	1,14
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 2,00	0,00; 6,00
Ratenverhältnis		0,22
Standardfehler		0,34
Teststatistik		-4,42
p-Wert		< 0,001^c
Major, n (MW)	2 (0,04)	70 (0,36)
Standardabweichung	0,19	0,78
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 5,00
Ratenverhältnis		0,11
Standardfehler		0,72
Teststatistik		-3,14
p-Wert		0,002^c
Gastrointestinale Komplikation, n (MW)	5 (0,09)	62 (0,32)
Standardabweichung	0,30	0,51
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 2,00
Ratenverhältnis		0,30
Standardfehler		0,46
Teststatistik		-2,61
p-Wert		0,009^c
Pulmonale Komplikation, n (MW)	1 (0,02)	37 (0,19)
Standardabweichung	0,14	0,43
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 2,00
Ratenverhältnis		0,10
Standardfehler		1,01
Teststatistik		-2,28
p-Wert		0,023^c
Infektion, tief, n (MW)	3 (0,06)	19 (0,10)
Standardabweichung	0,23	0,31
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 2,00
Ratenverhältnis		0,58
Standardfehler		0,62
Teststatistik		-0,87

Anzahl der Komplikation	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
p-Wert	0,382^c	
Blutung, n (MW)	0 (0,00)	27 (0,14)
Standardabweichung	0,00	0,35
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	
p-Wert	0,000^c	
Infektion, oberflächlich, n (MW)	1 (0,02)	17 (0,09)
Standardabweichung	0,14	0,28
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	0,22	
Standardfehler	1,03	
Teststatistik	-1,49	
p-Wert	0,137^c	
Sepsis, n (MW)	0 (0,00)	9 (0,05)
Standardabweichung	0,00	0,21
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	
p-Wert	0,000^c	
Komplikation der Harnwege, n (MW)	0 (0,00)	19 (0,10)
Standardabweichung	0,00	0,30
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	
p-Wert	0,000^c	
Kardialen Ischämie/ Herzrhythmusstörung, n (MW)	1 (0,02)	10 (0,05)
Standardabweichung	0,14	0,22
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 1,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	0,37	
Standardfehler	1,05	
Teststatistik	-0,95	
p-Wert	0,340^c	
Nierenversagen, n (MW)	0 (0,00)	6 (0,03)
Standardabweichung	0,00	0,17
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	

Anzahl der Komplikation	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
p-Wert	0,000^c	
Thrombose/Embolie, n (MW)	0 (0,00)	5 (0,03)
Standardabweichung	0,00	0,19
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 2,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	
p-Wert	0,000^c	
Zerebrale Komplikation, n (MW)	0 (0,00)	4 (0,02)
Standardabweichung	0,00	0,14
Median	0,00	0,00
Min; Max	0,00; 0,00	0,00; 1,00
Ratenverhältnis	NBB	
Standardfehler	NBB	
Teststatistik	NBB	
p-Wert	0,000^c	
MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten, NBB = nicht berechenbar, ^c Poisson-Test		

Tabelle 22 Anzahl der Patienten mit mind. 1 Komplikation

Anzahl der Patienten mit Komplikationen	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Gesamt, n (%)	9 (17,0 %)	129 (66,2 %)
Differenz der Anteilswerte	-49,2 %	
Standardfehler	0,077	
Teststatistik	-6,390	
p-Wert	< 0,001^b	
Minor, n (%)	7 (13,2%)	84 (43,1%)
Differenz der Anteilswerte	-29,9 %	
Standardfehler	0,075	
Teststatistik	-4,001	
p-Wert	< 0,001^b	
Major, n (%)	2 (3,8%)	45 (23,1%)
Differenz der Anteilswerte	-19,3 %	
Standardfehler	0,061	
Teststatistik	-3,180	
p-Wert	0,0015^b	
Gastrointestinale Komplikation, n (%)	5 (9,4%)	58 (29,7%)
Differenz der Anteilswerte	-20,3 %	
Standardfehler	0,067	
Teststatistik	-3,012	
p-Wert	0,0026^b	
Pulmonale Komplikation, n (%)	1 (1,9%)	34 (17,4%)
Differenz der Anteilswerte	-15,5 %	
Standardfehler	0,054	
Teststatistik	-2,883	
p-Wert	0,0039^b	

Anzahl der Patienten mit Komplikationen	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Infektion, tief, n (%)	3 (5,7%)	18 (9,2%)
Differenz der Anteilswerte		-3,6%
Standardfehler		0,043
Teststatistik		-0,828
p-Wert		0,4077^b
Blutungen, n (%)	0 (0,0%)	27 (13,8%)
Differenz der Anteilswerte		-13,8 %
Standardfehler		0,048
Teststatistik		-2,870
p-Wert		0,0041^b
Infektion, oberflächlich, n (%)	1 (1,9%)	17 (8,7%)
Differenz der Anteilswerte		-6,8 %
Standardfehler		0,040
Teststatistik		-1,700
p-Wert		0,0892^b
Sepsis, n (%)	0 (0,0%)	9 (4,6%)
Differenz der Anteilswerte		-4,6 %
Standardfehler		0,029
Teststatistik		-1,593
p-Wert		0,1111^b
Tod, n (%)	0 (0,0%)	6 (3,1%)
Differenz der Anteilswerte		-3,1 %
Standardfehler		0,024
Teststatistik		-1,293
p-Wert		0,1961^b
Komplikation der Harnwege, n (%)	0 (0,0%)	19 (9,7%)
Differenz der Anteilswerte		-9,7 %
Standardfehler		0,041
Teststatistik		-2,365
p-Wert		0,0180^b
Kardialen Ischämie/ Herzrhythmusstörung, n (%)	1 (1,9%)	10 (5,1%)
Differenz der Anteilswerte		-3,2 %
Standardfehler		0,032
Teststatistik		-1,016
p-Wert		0,3095^b
Nierenversagen, n (%)	0 (0,0%)	6 (3,1%)
Differenz der Anteilswerte		-3,1 %
Standardfehler		0,024
Teststatistik		-1,293
p-Wert		0,1961^b
Thrombose / Embolie, n (%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)
Differenz der Anteilswerte		-2,1 %
Standardfehler		0,020
Teststatistik		-1,051
p-Wert		0,2932^b
Zerebrale Komplikation, n (%)	0 (0,0%)	4 (2,1%)
Differenz der Anteilswerte		-2,1 %
Standardfehler		0,020

Anzahl der Patienten mit Komplikationen	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Teststatistik		-1,051
p-Wert		0,2932^b
^b z-test, MW = Mittelwert, n = Anzahl der Patienten		

5.2.5 Verlust an Lebensqualität

Unter Berücksichtigung der Letalität betrug der Verlust an Lebensqualität 106,1 QALD (SD = 682,51) pro Patienten in der operativen sowie 4,3 QALD (SD = 4,05) pro Patienten in der konservativen Gruppe (p = 0,281). Werden verstorbene Patienten aus dieser Berechnung herausgenommen, sind die Verluste an Lebensqualität in den beiden Gruppen mit 7,5 QALD (SD = 9,10) in der operativen sowie 4,3 QALD (SD = 4,05) in der konservativen Gruppe signifikant unterschiedlich (p = 0,0123).

Table 23 QALD-Verlust

QALD-Verlust (alle Patienten)	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Mittelwert	4,32	105,83
Standardabweichung	4,05	682,51
Median	3,00	4,08
Min; Max	0,00; 20,86	0,00; 7959,21
Mittelwertdifferenz		-101,51
Standardfehler		606,096
Teststatistik		-1,081
p-Wert		0,281^a
QALD-Verlust (ohne Tod)	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 189)
Mittelwert	4,32	7,52
Standardabweichung	4,05	9,10
Median	3,00	4,08
Min; Max	0,00; 20,86	0,00; 48,52
Mittelwertdifferenz		-3,24
Standardfehler		8,293
Teststatistik		-2,523
p-Wert		0,0123^a
^a Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben mit homogenen Varianzen, QALD = qualitätsadjustierte Lebenstage		

5.3 Ökonomische Bewertung

5.3.1 Direkte Kosten

Die durchschnittlichen Kosten waren in der operativen Gruppe mit € 8.457 (SD = 11.603) signifikant ($p = 0,0349$) höher als in der konservativen Gruppe mit € 5.044 (SD = 2.777).

Tabelle 24 DRG-Kosten

DRG-Kosten €	Konservativ (n = 53)	Operativ (n = 195)
Mittelwert	5.044,78	8.457,42
Standardabweichung	2.777,62	11.603,30
Median	5.102,11	4.674,96
Min; Max	1.500,00; 14.601,15	2.241,56; 92.182,00
Mittelwertdifferenz		-3.412,64
Standardfehler		10.383,04
Teststatistik		-2,122
p-Wert		0,0349^a
^a Zweistichproben-t-Test für unabhängige Stichproben mit homogenen Varianzen		

5.3.2 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Da die konservative Behandlung kostengünstiger ist und in allen hier ermittelten medizinischen Ergebnis-Parametern, außer in der Wiederaufnahmerate (32 vs. 15, $p < 0,001$), entweder überlegen oder gleichwertig ist zur operativen Behandlung, wurde eine Kosten-Effektivitätsanalyse nur in Bezug auf den Endpunkt „Wiederaufnahme“ durchgeführt.

In der konservativen Gruppe kam es zu signifikant mehr Wiederaufnahmen als in der operativen Gruppe. Auch die Anzahl der wiederaufgenommenen Patienten war in der konservativen Gruppe signifikant höher als in der operativen Gruppe (54,7 % vs. 6,2 %).

Es ergibt sich folgende CE-Ratio (ICER):

$$ICER = \frac{5.044,78 \text{ €} - 8.457,42 \text{ €}}{32 \text{ Wiederaufnahmen} - 15 \text{ Wiederaufnahmen}} = \frac{3.412,64 \text{ €}}{17 \text{ Wiederaufnahmen}} = 200,74 \text{ €}$$

Somit betragen die Kosten für eine verhinderte Wiederaufnahme ca. 200 €.

6 Diskussion

6.1 Methodische Aspekte

Probandenanzahl

Die vorliegende Studie ist derzeit die größte Primärstudie zur abszedierten Appendizitis. Aus Deutschland sind keine Studien bekannt. Publierte europäische und amerikanische Studien, wie z. B. die von Helling et al. 2017, Young et al. 2017, Mentula et al. 2016, Deelder et al. 2014, Aranda-Narváez et al. 2010 oder Peter et al. 2010 schlossen wesentlich weniger Probanden ein und beziehen sich meist auf die komplizierte Appendizitis, die ihrerseits auch die abszedierte einschließt. Dadurch ist die Anzahl der Patienten mit abszedierter Appendizitis nur ein Bruchteil der Gesamtanzahl der Patienten, da die Abszedierung nur eine mögliche Komplikation von mehreren darstellt.

Übertragbarkeit

Bei dieser Arbeit handelte es sich um eine retrospektive Studie, bei der die Auswahl der Patienten weder zufällig noch methodengeleitet erfolgte. Stattdessen wurden alle Patienten in die Auswertung eingeschlossen, die sich wegen einer abszedierten Appendizitis in eines der fünf Krankenhäuser – 1. Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, 2. Helios Klinikum Schleswig; 3. Krankenhaus Reinbek, 4. Segeberger Kliniken und 5. Westküstenkliniken, Standort Heide - in Deutschland vorstellten und behandeln ließen. Die Ergebnisse sind daher nur mit Einschränkungen auf andere Populationen übertragbar. Auch wenn kontrollierte prospektive Studien, wie beispielsweise RCTs, im Vergleich zu retrospektiven Studien validere Ergebnisse liefern können, erlaubt die vorliegende Studie aufgrund des multizentrischen Charakters und weniger selektierten Patientengruppen eine recht gute Generalisierbarkeit.

Homogenität der Gruppen

Ein möglicher Störfaktor, der grundsätzlich in den retrospektiven Studien und somit auch in dieser Studie wirken kann, ist die strukturelle Ungleichheit der Gruppen, z. B. in Hinblick auf das Alter, Geschlecht, Komorbiditäten (z. B. Adipositas, KHK), Krankheitsschwere (Dauer der Symptomatik, Abszessgröße) oder Zentrumseffekte und die damit verbundene Expertise der behandelnden Ärzte.

Diese Arbeit weist einige Merkmale auf, die die beschriebenen Störfaktoren minimieren. Zum einen vermindert der multizentrische Charakter und die lange Erhebungszeit von über zehn Jahren (2006 bis 2017) dieser Studie eine mögliche Verzerrung durch Zentrumseffekte und die

unterschiedliche Qualität der behandelnden Ärzte. Zum anderen zeigen die Ergebnisse, dass die beiden Gruppen in Bezug auf Patientencharakteristika wie Geschlecht, Alter, Laborparameter und Komorbiditäten nicht signifikant unterschiedlich sind (Tabelle 13). So war die konservativ behandelte Gruppe im Mittel 2,5 Jahre älter ($p = 0,431$), hatte einen $1,4 \times 1000/\text{Mikroliter}$ höheren Leukozyten- ($p = 0,346$) sowie einen um $4,9 \text{ mg/dl}$ höheren CRP-Wert ($p = 0,148$) als die operative Gruppe. Auch bei den Komorbiditäten zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede: die konservative Gruppe hatte im Mittel $0,06$ weniger Komorbiditäten ($p = 0,584$). Allerdings hatten in der konservativen Gruppe mehr Patienten eine Komorbidität als in der operativen ($26,4 \% \text{ vs. } 25,1 \%$, $p = 0,613$). Auch dieser Unterschied ist statistisch nicht signifikant.

Eine weitere Limitation in diesem Zusammenhang stellt die ungleiche Stichprobengröße zwischen der konservativen und operativen Gruppe dar ($53 \text{ vs. } 195$ Patienten). Das Ausmaß dieses Ungleichgewichts war überraschend. Dies spricht für ein Übergewicht der operativen Therapie in der therapeutischen Strategie der deutschen Kliniken in der Behandlung der abszedierten Appendizitis. Dieser Nachteil kann bei weiteren Studien nur durch eine Randomisierung der Patienten im Rahmen einer prospektiven Studie aufgehoben werden.

Follow-up-Modalitäten

Das Follow-up der Patienten endete mit ihrer Entlassung aus der Klinik. Sie wurden nach ihrer Entlassung nicht weiterverfolgt. Somit kann es bei Patienten, die im Falle einer Wiederaufnahme eventuell eine andere Einrichtung aufsuchten, zu einem Informationsverlust gekommen sein, wie z. B. in Bezug auf später auftretende post-operative Langzeitkomplikationen (z. B. Adhäsionen) bei operierten Patienten oder Rezidive bei konservativ behandelten Patienten.

Outcome-Indikatoren

Aufgrund des retrospektiven Charakters der Studie, konnten einige Outcome-Parameter nicht untersucht werden, die eventuell eine klinische Relevanz haben könnten. Dies lag im Wesentlichen an der fehlenden bzw. mangelhaften Dokumentation. Hierzu zählen beispielsweise die postoperative Schmerzintensität und die kosmetischen Ergebnisse. Sollten diese Parameter nachweisbare Einflüsse auf die Therapieentscheidung entfalten, müssen hierfür randomisierte Studien mit entsprechendem Design zur Beantwortung der Überlegenheit einer Methode entwickelt werden.

6.2 Interpretation der medizinischen Ergebnisse

Status quo „das Problem“

Während die Appendizitis nach wie vor als chirurgische Erkrankung angesehen wird, wird ihre operative Therapie in den letzten Jahren zunehmend kontrovers diskutiert. Besonders umstritten ist hierbei die Therapie der abszedierten Appendizitis. Nachdem sich im anglosächsischen Raum die konservative Therapie der abszedierten Appendizitis durch alleinige Antibiose oder in Kombination mit einer Drainage des Abszesses als Therapie der ersten Wahl weitgehend etabliert hat, wird die abszedierte Appendizitis in der Bundesrepublik Deutschland nach wie vor überwiegend durch Notfallappendektomie behandelt. Angesichts der kontroversen internationalen Empfehlungen sowie des Überwiegens der Empfehlung und Praxis der konservativen Therapie der abszedierten Appendizitis war das (Miss-)Verhältnis zwischen der operativen und der konservativen Therapie von etwa 4:1 (195 Patienten zu 53 Patienten) zugunsten der sofortigen operativen Therapie in den fünf o.g. deutschen Kliniken durchaus unerwartet. An sich wäre ein Verhältnis von 1:1 zu erwarten gewesen.

Empfehlungen heute: Einige „PRO“ andere „CON“

Laut dem „Consensus Statement“ der European Association for Endoscopic Surgery (EAES) ist die initiale nichtoperative Behandlung der abszedierten Appendizitis nach wie vor die bevorzugte Behandlung [15]. Auch die World Society of Emergency Surgery (WSES) empfiehlt die nichtoperative Behandlung als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit abszedierter Appendizitis [75]. Insbesondere die hohe Morbidität einer sofortigen Appendektomie sowie das Potenzial für unnötige aber aufgrund technischer Probleme oder eines Malignitätsverdachts über das Ausmaß der Notfallappendektomie hinaus erweiterte Resektionen in Form von Ileozökalresektionen oder Hemikolektomien führten zu der Schlussfolgerung, dass die konservative Therapie bei der Behandlung der abszedierten Appendizitis zu favorisieren sei [3; 7].

Allerdings kamen andere Studien auch zu differenten Schlussfolgerungen. Sie favorisieren ein primär operatives Vorgehen bei der abszedierten Appendizitis, vorwiegend aufgrund der hohen Versagerquote der primären konservativen Therapie. So favorisierten Deelder et al. in ihrer im Jahr 2014 publizierten retrospektiven Studie sowie Mentula et al. in ihrer im Jahr 2015 veröffentlichten randomisiert-kontrollierten Studie die primär operative Therapie mit der Begründung, dass es bei der konservativen Therapie zu mehr zusätzlichen Interventionen (Operation oder Drainage) (53,6 % vs. 0 % und 30,0 % vs. 7,4 %) sowie Wiederaufnahmen (47,7 % vs. 5,9 % und 27,0 % vs. 3,0 %) aufgrund einer relativ hohen Misserfolgsrate bei vergleichbarer

Krankenhausaufenthaltsdauer (13,9 Tage vs. 9,2 Tage und 5 Tage vs. 4 Tage) gekommen war [6; 8].

Krankenhausverweildauer, Wiederaufnahme, Operationen

Unsere Studie kommt in Hinblick auf die Wiederaufnahmerate zu ähnlichen Ergebnissen. Konservativ behandelte Patienten zeigten signifikant höhere Wiederaufnahmeraten (54,7 % vs. 6,2 % $p < 0,001$). Dies ist jedoch auch zu einem Großteil auf die Wiederaufnahmen der Patienten zur Durchführung einer elektiven Appendektomie zurückzuführen. Inwiefern die Wiederaufnahmerate der Patienten als ein selbständiger Prognose- bzw. Evaluationsparameter betrachtet werden kann bleibt sicherlich auch von der Einstellung des Betrachters abhängig. Bei statistisch gleichen weiteren bzw. wichtigeren Vergleichsparametern wäre es sicherlich berechtigt, die Wiederaufnahmerate mit in die Entscheidung hinein zu beziehen. Die vorliegende Arbeit zeigt jedoch deutliche und in wesentlichen Anteilen statistisch signifikante Vorteile für die konservative Therapie, sodass die unabhängige Aussagekraft dieses Parameters erheblich zu relativieren ist.

Die Gesamtkrankenhausverweildauer (12,50 Tage vs. 13,30 operativ Tage, $p = 0,6559$) der Patienten unterschied sich nicht signifikant in den beiden Gruppen. Die KH-Aufenthaltsdauer der Patienten bei der Wiederaufnahme wurde inkludiert. Insofern wurde auch nicht nur der Effekt der notfallmäßigen und komplikationsbedingten, sondern auch der elektiven Wiederaufnahmen in der konservativen Gruppe zur elektiven Appendektomie berücksichtigt.

Die national Unterschiedliche Krankenhausverweildauer in den verschiedenen Studien lassen sich auf die Besonderheiten unterschiedlicher Gesundheitssysteme zurückführen (Bei Deelder et al.: Niederlande; Mentula et al.: Finnland).

Eine Diskrepanz der Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien ergab sich bei der Anzahl der Patienten mit komplikationsbedingten Operationen, die bei konservativ behandelten Patienten in unserer Studie mit 17,0 % niedriger und bei operativ vorbehandelten mit 35,9 % höher lagen als bei anderen Studien. Davon waren bei den initial konservativ behandelten zwei im ersten Aufenthalt und sieben im Intervall aufgrund von persistierenden oder wiederkehrenden Symptomen. Aranda-Narvaez et al. berichten, dass bei 33,3 % der konservativ behandelten Patienten aufgrund von wiederauftretenden Symptomen eine Appendektomie durchgeführt werden musste. Bei dieser Studie ist allerdings die sehr kleine Studienpopulation anzumerken (konservative Gruppe mit Abszess = 7 Patienten ohne Abszess = 8 Patienten; operative mit Abszess = 9 Patienten, ohne Abszess = 6 Patienten). Dadurch ist die Aussagekraft der Studie erheblich limitiert [80]. Bei Mentula et al. mussten 20,0 % der konservativ behandelten Patienten operiert

werden, während zwei (6,7 %) Patienten in der operativ behandelten Gruppe aufgrund eines Abszesses drainiert werden mussten [8]. Auch in dieser Studie kann die zu geringe Fallzahl in der RCT (30 Patienten pro Arm) ein Grund für die Diskrepanz der Häufigkeit komplikationsbedingter Operationen sein.

Wenngleich die konservativ behandelten Patienten auch in unserer Studie zu einem größeren Anteil aufgrund persistierender bzw. rezidivierender Beschwerden wieder behandelt werden mussten als die primär operierten, waren sie von einer signifikant geringerer Inzidenz an Komplikationen und Letalität und somit einem signifikant geringeren Verlust an Lebensqualität betroffen. Dies ist wahrscheinlich auf die Tatsache zurückzuführen, dass die konservative Behandlung den inflammatorischen Prozess lokalisiert und das Risiko von postoperativen Komplikationen im Vergleich zur sofortigen Appendektomie während der akuten Entzündungsphase verringert [3; 7; 69].

Insofern erscheint es nicht gerechtfertigt, allein aufgrund höherer Wiederaufnahme oder Reinterventionsrate die konservative Therapie der abszedierten Appendizitis gegenüber der sofortigen AE für unterlegen zu erklären, wie dies bei einigen Studien als Fazit herausgestellt wurde. Entscheidend für das Outcome beider Verfahren sind, die mit dem jeweiligen Verfahren assoziierten Morbiditäts- und Mortalitätsraten sowie der jeweilige verfahrensbedingte Verlust an Lebensqualität und Lebenserwartung. Nicht zuletzt spielen auch die Kosten der jeweiligen Therapie zumindest in volkswirtschaftlicher Hinsicht eine wesentliche Rolle. Bei der Beurteilung der Therapiealternativen sollten daher in erster Linie die wesentlichen und direkten medizinischen und gesundheitsökonomischen Parameter Berücksichtigung finden, die in unmittelbarem Zusammenhang mit der Lebensqualität und Lebenserwartung der Patienten stehen. Diese standen bei der vorliegenden Arbeit auch im Vordergrund.

Therapiebedingte Morbiditäten/ Komplikationen, Konversionen, erweiterte Resektionen

Dass eine sofortige chirurgische Behandlung bei Patienten mit abszedierter Appendizitis mit einer höheren Morbidität bzw. mehr Komplikationen (Wundinfektionen, abdominelle/pelvine Abszesse, Ileus/Darmverschluss, und Re-Operationen) einhergeht als die konservative Therapie, konnte in zahlreichen Studien gezeigt werden [3; 6-8; 11; 80; 138; 139] und wurde auch in der vorliegenden Arbeit belegt. In den meisten Studien wurden Komplikationsraten von 0 % - 24 % bei initial konservativ behandelten und 6 % - 67 % bei initial operativ behandelten Patienten berichtet. So berichtet Andersen et al., dass die sofortige chirurgische Therapie in 35,6 % der Fälle mit Morbidität verbunden ist, im Vergleich zu 13,5 % der Fälle bei der konservativen Therapie (Differenz 22,1 %) und zusätzlich 11,0 % nach einer Intervall-Appendektomie [3]. Brown et al

gaben an, dass Patienten die sofort Appendektomiert wurden eine signifikant höhere Komplikationsrate aufwiesen als initial konservativ behandelte Patienten (67 % vs. 24 %, $p < 0,001$).

Unsere Ergebnisse stehen im Einklang mit diesen Publikationen. Komplikationen traten in der operativen Gruppe signifikant häufiger auf als in der konservativen Gruppe. Während 129 Patienten (66,2 %) in der operativen Gruppe im Verlauf der Therapie zumindest eine Komplikation entwickelten, waren es in der konservativen Gruppe nur 9 Patienten (17,0 %) ($p < 0,001$). Diese Aussage gilt sowohl für Minor- (13,2 % konservativ vs. 43,1 % operativ), als auch Majorkomplikationen (3,8 % konservativ vs. 23,1 % operativ). Hinzukommt die Tatsache, dass Patienten in der operativen Gruppe auch im Mittel etwa sechsmal so häufig Komplikationen entwickelten als Patienten der konservativen Gruppe (1,13 vs. 0,21 Komplikationen/Patient, $p < 0,001$). Auch diese Aussage gilt sowohl für Minor- (0,17 konservativ vs. 0,77 operativ, $p < 0,001$), als auch Majorkomplikationen (0,04 konservativ vs. 0,36 operativ, $p = 0,002$).

Auch in der Betrachtung der einzelnen Komplikationen gab es, abgesehen von postoperativen Infektionen, Sepsis, Nierenversagen, thromboembolische, zerebralen und kardialen Komplikationen, die statistisch gleichhäufig auftraten, bei allen anderen (Blutung, gastrointestinale, Harnwegs- und pulmonale Komplikationen) signifikant höhere Ereignisse in der operativen Gruppe.

Einige Studien berichten geringere Komplikationsraten. Deelder et al. berichtet von einer Komplikationsinzidenz von 8,70 % in der konservativen und 17,60 % in der operativen Gruppe [6]. Bei Helling et al. wurden Komplikationsraten von 20,7 % in der konservativen und 17,0 % in der operativen Gruppe angegeben, und Mentula et al. berichtet eine Inzidenz von 6,7 % bei konservativ und 10,0 % bei operative behandelten Patienten [8; 11]. Die Diskrepanz in den Komplikationsraten zwischen den Studien hat mehrere Gründe, die im Wesentlichen auf die unterschiedlichen Definitionen der Patientengruppen und der Komplikationen bzw. Morbiditäten zurückzuführen sind. Zum einen liegt es an den unterschiedlichen Studienpopulationen. Bei Deelder et al. wurden alle Patienten mit einem entzündlichen Konglomerattumor eingeschlossen. Nicht alle Patienten in dieser Studie wiesen einen Abszess aus (20,3 % in der konservativen und 14,2 % in der operativen Gruppe). Helling et al. schlossen Patienten mit einer komplizierten Appendizitis ein. Das bedeutete, laut Definition des Autors, alle Patienten mit Perforation, Abszess oder Phlegmone oder mit einer Symptombdauer von > 48 Stunden vor Krankenhausaufnahme [11]. Mentula et al. schloss nur erwachsene Patienten und keine Kinder ein. Hier ist ebenfalls zu beachten, dass es sich um eine RCT in einer Klinik handelte, in der die meisten Appendektomien

von einem Chirurgen durchgeführt wurden. Die laparoskopische Appendektomie kann bei einer komplexen Pathologie eine technische Herausforderung darstellen. Somit bestimmen die außerordentliche Fähigkeit eines einzelnen Chirurgen und die Arbeitsumgebung die Studienergebnisse. Unklar ist zudem, wie viele Patienten in den Studien an welcher Komorbidität litten und wie die Generalisierbarkeit der Ergebnisse somit zu beurteilen wäre. Ebenso können unterschiedliche Operationalisierungen sowie der Umfang von erhobenen Komplikationen zu abweichenden Ergebnissen führen. Es wird nicht klar beschrieben, welche Morbiditäten bei Andersen et al. in die Analysen eingeschlossen wurden. Deelder et al. berichtet weniger Komplikationskategorien als in der vorliegenden Arbeit, in der zusätzlich noch kardiale, pulmonale, renale, thromboembolische und zerebrale Komplikationen sowie Harnwegsinfekte und Blutungen dokumentiert wurden. Ebenso wurden unter den gastrointestinalen Komplikationen auch die Ileumperforation, Diarrhoe und der Mesenterialinfarkt erhoben.

Grundsätzlich kann jedoch festgehalten werden, dass die Komplikationsrate bzw. die Morbiditätsrate der operativen Vorgehensweise bei der abszedierten Appendizitis im Vergleich zur konservativen Therapie signifikant höher sind. Dies stellt eine wichtige Information für die endgültige Beurteilung der beiden Methoden dar. Komplikationen haben nämlich einen unmittelbaren Einfluss auf die Lebenserwartung und die Lebensqualität der Patienten. Dies zeigte sich auch bei weiteren Analysen der vorliegenden Daten. Während es in der konservativen Gruppe zu keinem Todesfall kam, betrug die Letalität in der operativen Gruppe beachtliche 3,1 %.

Auch der Anteil an intraoperativen Komplikationen (Konversionen, erweiterte Resektionen) lag in der operativen Gruppe signifikant höher. Konversionen im Rahmen der laparoskopischen Appendektomien waren bei primär im Notfall operierten Patienten signifikant häufiger (34,9 %) als in der konservativen Gruppe (4,3 %) ($p < 0,01$). Dies führen wir auf die Tatsache zurück, dass die laparoskopische Appendektomie nach einer mehrmonatigen Erholungszeit der Patienten in der konservativen Gruppe technisch einfacher und somit mit weniger Konversionen behaftet war.

Diese Erklärung gilt unseres Erachtens auch für die Feststellung, dass auch die Anzahl der erweiterten Operationen (mit Dünn- und/oder Dickdarmresektion) in der operativen Gruppe signifikant höher lag als in der konservativen Gruppe (31,3 % vs. 4,3 %) ($p < 0,001$). Diese erweiterten Resektionen sind häufig aus technischen Gründen und aufgrund der fehlenden Übersicht sowie erschwerter Präparationsverhältnisse erzwungen und bei einer späteren Operation nach entsprechender Ausheilung des Abszesses in der Regel vermeidbar. In wie fern, ein Verlust der entsprechend Darmstrecke (Ileozökalklappe, Colon ascendens etc.) einen Einfluss auf die Lebenserwartung oder die Lebensqualität der Patienten ausübt, muss unklar bleiben.

Feststeht jedoch die triviale Aussage, dass Resektionen grundsätzlich auf das notwendige limitiert werden sollten. Auch unter diesem Aspekt ergibt sich eine deutliche Überlegenheit der konservativen Therapie bei der abszedierten Appendizitis.

Letalität

Des Weiteren zeigte die vorliegende Arbeit eine erhöhte Letalität bei Patienten, die initial Appendektomiert wurden. Die Letalität betrug in der operativen Gruppe 3,1 % (6 Patienten). In der konservativen Gruppe kam es zu keinem Todesfall. Ähnliche Zahlen wurden von Kim et al berichtet. Dort verstarb 1 Patient (3,6 %) der initial operiert wurde und an einer Leberzirrhose litt [139].

Dies stellt der härteste Evaluationsparameter dar. Die Letalität ist die letztendliche Folge der Majorkomplikationen. Insofern ist es plausibel, dass beide Parameter in der operativen Gruppe häufiger aufgetreten sind.

Posttherapeutische Lebenserwartung und Lebensqualität (QALY)

Die letzte Konsequenz aller Komplikationen, Morbidität sowie Letalität für die Patienten ist der Verlust an Lebenserwartung oder Lebensqualität. Wenngleich die Quantifizierung dieser Messgrößen problematisch und in Deutschland auch nicht verbreitet ist, erscheint der Verlust an QALY z. B. in der Einheit QALD als sinnvoller Messparameter für einen objektiven Vergleich der verschiedenen Therapieoptionen. Er stellt den aggregierten Parameter für alle medizinischen Indikatoren dar. Mehr Komplikationen, insbesondere die Majorkomplikationen, komplexe, komplikationsbedingte Eingriffe sowie intensivmedizinische Komplexbehandlungen führten verständlicherweise zu größeren Einbußen in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit primär operativer Therapie. So entstand im Durchschnitt ein signifikant höherer QALD-Verlust durch die primär operative Behandlung (7,56 Tage) im Vergleich zur konservativen Therapie (4,23 Tage) ($p = 0,0123$) bei den überlebten Patienten. Hierbei wurden die gestorbenen Patienten aus der operativen Gruppe nicht berücksichtigt. Berücksichtigt man auch die gestorbenen Patienten, steigt der QALD-Verlust in der operativen Gruppe auf einen Mittelwert von 105,83 Tagen. Dieser Wert widerspiegelt das nicht zu vernachlässigende Risiko an dieser Therapie zu sterben.

Dies bedeutet, dass ein primär operativ behandelte (die Therapie überlebender) Patient im Durchschnitt 7,56 Tage seiner Lebenserwartung mit der ursprünglichen Lebensqualität durch die Therapie der abszedierten Appendizitis verliert. Der Verlust bei den konservativ behandelten Patienten liegt hingegen bei nur 4,23 Tagen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch von anderen

Autoren berichtet. Hartwich et al., 2016 zeigten in ihrer in den USA durchgeführten CUA bei Kindern mit akuter Appendizitis einen Gewinn an QALM (Quality Adjusted Life Months) von 0,007 – 0,03 [92]. Eine weitere amerikanische Studie von Wang et al. bei Kindern mit akuter unkomplizierter Appendizitis berichtet von einem um 0,03 geringeren QALM-Verlust unter der konservativen Behandlung im Vergleich zur chirurgischen Therapie [91].

Unterschiede beim Verlust an QALY in verschiedenen Studien, sind zumindest partiell auf die nationalen Unterschiede in der KH-Aufenthaltsdauer zurück zu führen.

Unsere Ergebnisse zeigen somit, dass Sowohl in der Beurteilung der unmittelbaren medizinischen Parameter als auch der QALY die konservative Therapie der abszedierten Appendizitis in Hinblick auf die medizinische Effektivität der primär operativen Therapie überlegen ist.

6.3 Interpretation der gesundheitsökonomischen Ergebnisse

Kosten

Mehr Komplikationen, insbesondere die Majorkomplikationen, komplexe, komplikationsbedingte Eingriffe sowie intensivmedizinische Komplexbehandlungen waren zugleich die Ursache für die höheren Therapiekosten bei Patienten mit primär operativer Therapie. So entstanden im Durchschnitt pro Patient 3.412,64 € Mehrkosten durch die primär operative Behandlung im Vergleich zu der konservativen Therapie (8.457,42 € vs. 5.044,78 €, $p = 0,0349$).

Somit ist die konservative Behandlung nicht nur aus medizinischer Sicht, sondern auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten effektiver als die primär operative Behandlung. Ähnliche Ergebnisse wurden auch aus anderen Studien berichtet. Hartwich et al., 2016 zeigten in ihrer in den USA durchgeführten CUA bei Kindern mit akuter Appendizitis Kosteneinsparungen von 1.359 \$ (ca. 1.188 €) pro konservativ behandelten Patienten [92]. Eine weitere amerikanische Studie von Wang et al. bei Kindern mit akuter unkomplizierter Appendizitis berichtet von einer Kostenersparnis von 2.277 \$ (ca. 1.990 €) im Vergleich zur chirurgischen Therapie [91]. Eine kanadische retrospektive Studie ebenfalls bei Kindern mit akuter Appendizitis zeigte, dass, obwohl die ursprünglichen Krankenhauskosten unter der konservativen Behandlung signifikant geringer waren als unter der operativen, die Kosten des gesamten Krankenhausaufenthaltes sich zwischen den beiden Gruppen nicht unterschieden [140]. Ein direkter bzw. absoluter Kostenvergleich zu diesen Studien ist nicht sinnvoll, da Krankenhauskosten, genau wie die Krankenhausaufenthaltsdauer, von Land zu Land unterschiedlich sind.

Kosten-Effektivitäts-Analyse

Kosten-Effektivitäts-Analysen aus Deutschland oder zur abszedierten Appendizitis liegen bislang nicht vor.

Da die konservative Behandlung kostengünstiger ist und in allen hier ermittelten medizinischen Ergebnis-Parametern, außer in der Wiederaufnahmerate (32 vs. 15, $p < 0,001$) der operativen Behandlung entweder überlegen oder gleichwertig ist, kann eine Kosten-Effektivitätsanalyse nur in Bezug auf den Endpunkt „Wiederaufnahme“ durchgeführt werden.

In der konservativen Gruppe kam es zu signifikant mehr Wiederaufnahmen als in der operativen Gruppe. Auch die Anzahl der wiederaufgenommenen Patienten war in der konservativen Gruppe signifikant höher als in der operativen Gruppe (54,7 % vs. 6,2 %, $p < 0,001$).

Die Kosten-Effektivität-Analyse ergab hierfür einen ICER-Wert von 200,74 € pro verhinderte Wiederaufnahme.

Angesichts des Vorteils der konservativen Therapie bei allen anderen Parametern sowohl unter medizinischem als auch unter gesundheitsökonomischem Aspekt erscheint der geringe Vorteil der operativen Therapie bei der Vermeidung der Wiederaufnahmen belanglos, zumal hieraus kein medizinischer oder gesundheitsökonomischer Vorteil resultiert. Sowohl die Gesamtkrankenhausdauer als auch die Gesamtrate an therapiebedingten Komplikationen und Kosten sind bei der konservativen Therapie niedriger bzw. günstiger.

6.4 Theoretische Überlegung/ Schlussfolgerung /Empfehlung

Aufgrund der teils gegensätzlichen Ergebnisse, die in zahlreichen Publikationen berichtet wurden, ist die Behandlung der abszedierten Appendizitis nach wie vor kontrovers. Hinzukommt, dass mehrere Faktoren einen Einfluss auf den Krankheitsverlauf ausüben, wie z. B. Komorbiditäten, Erfahrung des Chirurgen, Alter des Patienten. Unsere Ergebnisse zeigen allerdings, dass die konservative Therapie mit signifikant weniger Komplikationen, Morbidität und Letalität behaftet ist als die primär operative Therapie. Die große Studienpopulation und der multizentrische Charakter der Studie verringern hierbei ein mögliches Verzerrungspotential durch die oben genannten Faktoren.

Hilfreich ist hier aus unserer Sicht auch die vergleichende Betrachtung ähnlicher Krankheitsbilder mit intraabdomineller Abszedierung, z. B. der abszedierten Sigmadivertikulitis. Der Vergleich liefert eine theoretische Grundlage für die Hypothese, dass die sofortige Appendektomie äquivalent zu der sofortigen Resektion des Colon sigmoideum nicht die Therapie der ersten Wahl

bei der abszedierten Appendizitis sein dürfte. Sowohl in der evidenzbasierten Medizin, als auch im klinischen Alltag ist die konservative Behandlung der abszedierten Sigmadivertikulitis als Therapie der ersten Wahl etabliert. Es gilt als bewiesen, dass die sofortige operative Behandlung der abszedierten Sigmadivertikulitis mit einem signifikant höheren Risiko für Morbidität und Mortalität einhergeht und auch mehr Kosten verursacht. Auch bei anderen intraabdominellen Abszessen der parenchymatösen Organe oder im Retroperitoneum gelten konservative bzw. interventionelle Therapieformen in Form von Drainagen und Antibiose etc. als Therapie der ersten Wahl. Insofern ist es durchaus bemerkenswert, dass in den meisten deutschen Kliniken die sofortige Appendektomie der abszedierten Appendizitis nach wie vor die dominierende Therapie darstellt.

Vor dem Hintergrund der nachgewiesenen medizinischen und ökonomischen Überlegenheit der konservativen Therapie der abszedierten Appendizitis, sollte eine Abszedierung im Rahmen der Notfalldiagnostik der Patienten mit Appendizitis evaluiert und in diesen Fällen eine konservative Therapie durchgeführt werden.

Aufgrund der signifikant erhöhten Risiken der operativen Soforttherapie bei der abszedierten Appendizitis hinsichtlich der Komplikationen, Morbidität und Letalität, sollte diese nur Patienten mit Versagen der konservativen Therapie vorbehalten bleiben.

7 Zusammenfassung

In den deutschen Kliniken besteht kein Konsens über die optimale primäre Therapie der abszedierten Appendizitis. Auch international wird das Thema nach wie vor kontrovers diskutiert. Es stehen sowohl die konservative Therapie (Antibiose, Drainage), als auch die primäre Appendektomie als Therapieoption zur Verfügung. Ziel dieser Multi-Center-Studie war die Evaluation der medizinischen Wirksamkeit und der Kosteneffektivität der konservativen Therapie im Vergleich zur sofortigen Appendektomie bei abszedierter Appendizitis.

Es wurden 2687 Datensätze von Patienten mit Appendizitis aus fünf deutschen Kliniken aus den Jahren 2008 bis 2017 analysiert. In die Studie eingeschlossen wurden 248 Patienten, die aufgrund einer abszedierten Appendizitis stationär behandelt wurden. Sie erhielten entweder eine primär konservative Therapie (53 Patienten) oder eine sofortige Appendektomie (195 Patienten). Sowohl Klinische als auch Gesundheits-ökonomische Zielparameter wurden zum Vergleich der beiden Gruppen herangezogen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen für Alter, Geschlechterverteilung, ASA, Body Mass Index, Entzündungswerte und Krankenhausliegedauer (12,5 Tage vs. 13,3 Tage). Zwei Patienten wurden bei erfolgloser konservativer Therapie appendektomiert. Einundzwanzig der primär konservativ behandelten Patienten wurden nach einem Intervall von Wochen bis Monaten appendektomiert, 7 (33,3 %) aufgrund von Persistenz oder Rezidiv der Symptome und 14 (66,7 %) auf Patientenwunsch. Eine Appendektomie war bei 30 primär konservativ behandelten Patienten (56,6 %) in der Beobachtungszeit nicht notwendig. Einundzwanzig Patienten (39,6 %) wurden überhaupt nicht operiert. Im Vergleich zu der operativen Gruppe gab es signifikant niedrigere Werte in der konservativen Gruppe für Intensivstation-Liegedauer (0 vs. 1,9 Tage), Anzahl der Operationen pro Patienten (0,77 vs. 1,58), Anteil der erweiterten Resektionen bei Appendektomien (4,4 % vs. 31,3 %), Konversionsrate der Operationstechnik (4,3 % vs. 34,9 %), Komplikationsrate (17,0 % vs. 66,2 %), Verlust an Quality Adjusted Life Days (QALD) (4,32 Tage vs. 7,52 Tage) sowie die stationären Therapiekosten (5044 € vs. 8457 €). Die Letalität war in der operativen Gruppe mit 3,1 % (6 Patienten) höher als in der konservativen Gruppe (0 %). Der Unterschied war statistisch nicht signifikant.

Vor dem Hintergrund der medizinischen und ökonomischen Überlegenheit der konservativen Therapie, sollte im Rahmen der Notfalldiagnostik der Patienten mit Appendizitis nach einer Abszedierung gefahndet werden und in diesen Fällen primär eine konservative Therapie durchgeführt werden. Aufgrund der signifikant höheren Risiken der sofortigen Appendektomie, sollte diese nur Patienten mit erfolgloser konservativer Therapie vorbehalten bleiben.

8 Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2017. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000* [Online]. Verfügbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=i&p_aid=15097262&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=96134747 [Zugriff am 30.04.2018].
2. Cueto, J., D'Allemagne, B., Vazquez-Frias, J. A., Gomez, S., Delgado, F., Trullenque, L., Fajardo, R., Valencia, S., Poggi, L., Balli, J., Diaz, J., Gonzalez, R., Mansur, J. H. & Franklin, M. E. 2006. Morbidity of laparoscopic surgery for complicated appendicitis: an international study. *Surgical endoscopy*, 20, 717-20.
3. Andersson, R. E. & Petzold, M. G. 2007. Nonsurgical Treatment of Appendiceal Abscess or Phlegmon: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Surgery*, 246, 741-8.
4. Shipsey, M. R. & O'Donnell, B. 1985. Conservative management of appendix mass in children. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 67, 23-4.
5. Arnbjornsson, E. 1984. Management of appendiceal abscess. *Current surgery*, 41, 4-9.
6. Deelder, J. D., Richir, M. C., Schoorl, T. & Schreurs, W. H. 2014. How to treat an appendiceal inflammatory mass: operatively or nonoperatively? *Journal of gastrointestinal surgery : official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract*, 18, 641-5.
7. Simillis, C., Symeonides, P., Shorthouse, A. J. & Tekkis, P. P. 2010. A meta-analysis comparing conservative treatment versus acute appendectomy for complicated appendicitis (abscess or phlegmon). *Surgery*, 147, 818-29.
8. Mentula, P., Sammalkorpi, H. & Leppaniemi, A. 2015. Laparoscopic Surgery or Conservative Treatment for Appendiceal Abscess in Adults? A Randomized Controlled Trial. *Ann Surg*, 262, 237-42.
9. Di Saverio, S., Sibilio, A., Giorgini, E., Biscardi, A., Villani, S., Coccolini, F., Smerieri, N., Pisano, M., Ansaloni, L., Sartelli, M., Catena, F. & Tugnoli, G. 2014. The NOTA Study (Non Operative Treatment for Acute Appendicitis): prospective study on the efficacy and safety of antibiotics (amoxicillin and clavulanic acid) for treating patients with right lower quadrant abdominal pain and long-term follow-up of conservatively treated suspected appendicitis. *Ann Surg*, 260, 109-17.
10. Svensson, J. F., Patkova, B., Almstrom, M., Naji, H., Hall, N. J., Eaton, S., Pierro, A. & Wester, T. 2015. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children: a pilot randomized controlled trial. *Ann Surg*, 261, 67-71.
11. Helling, T. S., Soltys, D. F. & Seals, S. 2017. Operative versus non-operative management in the care of patients with complicated appendicitis. *American journal of surgery*, 214, 1195-200.
12. Young, K. A., Neuhaus, N. M., Fluck, M., Blansfield, J. A., Hunsinger, M. A., Shabahang, M. M., Torres, D. M., Widom, K. A. & Wild, J. L. 2018. Outcomes of complicated appendicitis: Is conservative management as smooth as it seems? *American journal of surgery*, 215, 586-92.
13. Becker, K. & Höfler, H. 2002. Pathologie der Appendizitis. *Der Chirurg*, 73, 777-81.
14. Krahn, V., Rienäcker, J. & Rude, J. 2011. Kurzlehrbuch Anatomie und Embryologie. 3. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-21536>.
15. Gorter, R. R., Eker, H. H., Gorter-Stam, M. A., Abis, G. S., Acharya, A., Ankersmit, M., Antoniou, S. A., Arolfo, S., Babic, B., Boni, L., Bruntink, M., van Dam, D. A., Defoort, B., Deijen, C. L., Delacy, F. B., Go, P. M., Harmsen, A. M., van den Helder, R. S., Iordache, F., Ket, J. C., Muysoms, F. E., Ozmen, M. M., Papoulas, M., Rhodes, M., Straatman, J., Tenhagen, M., Turrado, V., Vereczkei, A., Vilallonga, R., Deelder, J. D. & Bonjer, J. 2016. Diagnosis and management of acute appendicitis. EAES consensus development conference 2015. *Surgical endoscopy*, 30, 4668-90.

16. Davis, P. J., Cladis, F. P. & Motoyama, E. K. 2010. *Smith's Anesthesia for Infants and Children E-Book: Expert Consult Premium*, Elsevier Health Sciences.
17. ColumbiaDoctors 2015. *History of Medicine: The Mysterious Appendix*. [Online]. Verfügbar unter: <http://columbiasurgery.org/news/2015/06/04/history-medicine-mysterious-appendix> [Zugriff am 15.05.2018].
18. Addiss, D. G., Shaffer, N., Fowler, B. S. & Tauxe, R. V. 1990. The epidemiology of appendicitis and appendectomy in the United States. *American journal of epidemiology*, 132, 910-25.
19. Ohmann, C., Franke, C., Kraemer, M. & Yang, Q. 2002. Neues zur Epidemiologie der akuten Appendizitis. *Der Chirurg*, 73, 769-76.
20. Marudanayagam, R., Williams, G. T. & Rees, B. I. 2006. Review of the pathological results of 2660 appendectomy specimens. *Journal of gastroenterology*, 41, 745-9.
21. Bundy, D. G., Byerley, J. S., Liles, E. A., Perrin, E. M., Katznelson, J. & Rice, H. E. 2007. Does this child have appendicitis? *Jama*, 298, 438-51.
22. Alder, A. C., Fomby, T. B., Woodward, W. A., Haley, R. W., Sarosi, G. & Livingston, E. H. 2010. Association of viral infection and appendicitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 145, 63-71.
23. Flum, D. R. 2015. Acute Appendicitis — Appendectomy or the “Antibiotics First” Strategy. *New England Journal of Medicine*, 372, 1937-43.
24. Barth, E., Barth, H., von Baum, H., Becker, T., Berend, M., Biberthaler, P., Böhle, A. S., Braun, F., Brinkmann, A., Brockschmidt, C., Bröring, D., Bruns, J., Cavus, E., Cremer, J., Dohrmann, P., Doniec, M., Dürig, M., Engler, S., Fraund-Cremer, S., Gebhardt, H., Gerbes, A. L., Grimm, H., Gupta, K. D., Heckmann, A., Heller, M., Henne-Bruns, D., Hirt, S. W., Hof, H., Hofbauer, H., Isenmann, R., Juhl, H., Kaatsch, H.-J., Kaczmarek, I., Klomp, H.-J., Knauß, A., Kornmann, M., Kramer, K., Kraemer-Hansen, H., Kreuzsch, T., Krüger, U., Küchler, T., Liebold, A., Löhnert, M., Mayer, J., Niederbichler, A., Oestern, H.-J., Renders, L., Schaube, H., Scheewe, J., Schlosser, W., Schmid, A., Schön, R., Schröder, J., Seeling, W., Sorg, H., Spies, M., Staib, L., Steffen, P., Suger-Wiedeck, H., Tepel, J., Vogel, I., Vogt, P. M., Wagner, F., Wenk, H., Wittau, M., Wolf, A. M., Wolfrum, F. & Würfl, P. 2012. *Chirurgie*. 4. Auflage ed. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. <https://www.thieme-connect.de/products/ebooks/book/10.1055/b-002-89583>.
25. Jurowich, C. F. & Arnold, O. 2003. *Perioperatives Management in der Viszeral- und Thoraxchirurgie*, Dt. Ärzte-Verlag.
26. Arnbjornsson, E. & Bengmark, S. 1983. Obstruction of the appendix lumen in relation to pathogenesis of acute appendicitis. *Acta chirurgica Scandinavica*, 149, 789-91.
27. Singh, J. P. & Mariadason, J. G. 2013. Role of the faecolith in modern-day appendicitis. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 95, 48-51.
28. Andersson, R., Hugander, A., Thulin, A., Nystrom, P. O. & Olaison, G. 1994. Indications for operation in suspected appendicitis and incidence of perforation. *BMJ (Clinical research ed.)*, 308, 107-10.
29. Jackson, H. T., Mongodin, E. F., Davenport, K. P., Fraser, C. M., Sandler, A. D. & Zeichner, S. L. 2014. Culture-independent evaluation of the appendix and rectum microbiomes in children with and without appendicitis. *PLoS one*, 9, e95414.
30. Lee, S. L., Walsh, A. J. & Ho, H. S. 2001. Computed tomography and ultrasonography do not improve and may delay the diagnosis and treatment of acute appendicitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 136, 556-62.
31. Birnbaum, B. A. & Wilson, S. R. 2000. Appendicitis at the millennium. *Radiology*, 215, 337-48.
32. Chung, C. H., Ng, C. P. & Lai, K. K. 2000. Delays by patients, emergency physicians, and surgeons in the management of acute appendicitis: retrospective study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi*, 6, 254-9.
33. Ricci, M. A., Trevisani, M. F. & Beck, W. C. 1991. Acute appendicitis. A 5-year review. *The American surgeon*, 57, 301-5.

34. Silberman, V. A. 1981. Appendectomy in a large metropolitan hospital. Retrospective analysis of 1,013 cases. *American journal of surgery*, 142, 615-8.
35. Berry, J., Jr. & Malt, R. A. 1984. Appendicitis near its centenary. *Ann Surg*, 200, 567-75.
36. Pieper, R., Kager, L. & Nasman, P. 1982. Acute appendicitis: a clinical study of 1018 cases of emergency appendectomy. *Acta chirurgica Scandinavica*, 148, 51-62.
37. Petroianu, A. 2012. Diagnosis of acute appendicitis. *International journal of surgery (London, England)*, 10, 115-9.
38. Yelon, J. A. & Luchette, F. A. 2013. *Geriatric Trauma and Critical Care*, Springer New York.
39. Peltokallio, P. & Jauhiainen, K. 1970. Acute appendicitis in the aged patient. Study of 300 cases after the age of 60. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 100, 140-3.
40. Freund, H. R. & Rubinstein, E. 1984. Appendicitis in the aged. Is it really different? *The American surgeon*, 50, 573-6.
41. Nguyen, B. T., Nguyen, B. T. & Thompson, J. S. 1991. Comparison of appendectomy at a Veterans Administration Medical Center and affiliated university hospital. *The Nebraska medical journal*, 76, 35-8.
42. Owens, B. J. & Hamit, H. F. 1978. Appendicitis in the elderly. *Ann Surg*, 187, 392-6.
43. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2018. *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision German Modification Version 2018* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2018/> [Zugriff am 04.05.2018].
44. Hauser, H., Buhr, H. J. & Mischinger, H. J. 2016. *Akutes Abdomen: Diagnose - Differenzialdiagnose - Erstversorgung - Therapie*, Springer Vienna.
45. Drake, F. T. & Flum, D. R. 2013. Improvement in the diagnosis of appendicitis. *Advances in surgery*, 47, 299-328.
46. Hlibczuk, V., Dattaro, J. A., Jin, Z., Falzon, L. & Brown, M. D. 2010. Diagnostic accuracy of noncontrast computed tomography for appendicitis in adults: a systematic review. *Annals of emergency medicine*, 55, 51-9.e1.
47. Pinto, F., Pinto, A., Russo, A., Coppolino, F., Bracale, R., Fonio, P., Macarini, L. & Giganti, M. 2013. Accuracy of ultrasonography in the diagnosis of acute appendicitis in adult patients: review of the literature. *Critical ultrasound journal*, 5 Suppl 1, S2.
48. Leeuwenburgh, M. M., Wiarda, B. M., Wiezer, M. J., Vrouenraets, B. C., Gratama, J. W., Spilt, A., Richir, M. C., Bossuyt, P. M., Stoker, J. & Boermeester, M. A. 2013. 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, 135-43.
49. Theilen, L. H., Mellnick, V. M., Longman, R. E., Tuuli, M. G., Odibo, A. O., Macones, G. A. & Cahill, A. G. 2015. Utility of magnetic resonance imaging for suspected appendicitis in pregnant women. *American journal of obstetrics and gynecology*, 212, 345.e1-6.
50. Nielsen, J. W., Boomer, L., Kurtovic, K., Lee, E., Kupzyk, K., Mallory, R., Adler, B., Bates, D. G. & Kenney, B. 2015. Reducing computed tomography scans for appendicitis by introduction of a standardized and validated ultrasonography report template. *Journal of pediatric surgery*, 50, 144-8.
51. Andersson, R. E. 2004. Meta-analysis of the clinical and laboratory diagnosis of appendicitis. *The British journal of surgery*, 91, 28-37.
52. Markides, G., Subar, D. & Riyad, K. 2010. Laparoscopic versus open appendectomy in adults with complicated appendicitis: systematic review and meta-analysis. *World journal of surgery*, 34, 2026-40.
53. Salminen, P., Paajanen, H., Rautio, T., Nordstrom, P., Aarnio, M., Rantanen, T., Tuominen, R., Hurme, S., Virtanen, J., Mecklin, J. P., Sand, J., Jartti, A., Rinta-Kiikka, I. & Gronroos, J. M. 2015. Antibiotic Therapy vs Appendectomy for Treatment of Uncomplicated Acute Appendicitis: The APPAC Randomized Clinical Trial. *Jama*, 313, 2340-8.

54. Sauerland, S., Jaschinski, T. & Neugebauer, E. A. 2010. Laparoscopic versus open surgery for suspected appendicitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd001546.
55. Vons, C., Barry, C., Maitre, S., Pautrat, K., Leconte, M., Costaglioli, B., Karoui, M., Alves, A., Dousset, B., Valleur, P., Falissard, B. & Franco, D. 2011. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 377, 1573-9.
56. Wilms, I. M., de Hoog, D. E., de Visser, D. C. & Janzing, H. M. 2011. Appendectomy versus antibiotic treatment for acute appendicitis. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd008359.
57. Statistisches Bundesamt 2016. *Gesundheit: Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) Diagnosen, Prozeduren, Fallpauschalen und Case Mix der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern* [Online]. Verfügbar unter: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/Thematisch/Gesundheit/Krankenhaeuser/FallpauschalenKrankenhaus2120640167004.pdf?__blob=publicationFile [Zugriff am 08.05.2018].
58. Korndorffer, J. R., Jr., Fellingner, E. & Reed, W. 2010. SAGES guideline for laparoscopic appendectomy. *Surgical endoscopy*, 24, 757-61.
59. Willemsen, P. J., Hoorntje, L. E., Eddes, E. H. & Ploeg, R. J. 2002. The need for interval appendectomy after resolution of an appendiceal mass questioned. *Digestive surgery*, 19, 216-20; discussion 21.
60. Deakin, D. E. & Ahmed, I. 2007. Interval appendectomy after resolution of adult inflammatory appendix mass--is it necessary? *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 5, 45-50.
61. Gillick, J., Velayudham, M. & Puri, P. 2001. Conservative management of appendix mass in children. *The British journal of surgery*, 88, 1539-42.
62. Hall, N. J., Jones, C. E., Eaton, S., Stanton, M. P. & Burge, D. M. 2011. Is interval appendectomy justified after successful nonoperative treatment of an appendix mass in children? A systematic review. *Journal of pediatric surgery*, 46, 767-71.
63. Carpenter, S. G., Chapital, A. B., Merritt, M. V. & Johnson, D. J. 2012. Increased risk of neoplasm in appendicitis treated with interval appendectomy: single-institution experience and literature review. *The American surgeon*, 78, 339-43.
64. Andersen, B. R., Kallehave, F. L. & Andersen, H. K. 2005. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *The Cochrane database of systematic reviews*, Cd001439.
65. Cheng, Y., Xiong, X., Lu, J., Wu, S., Zhou, R. & Cheng, N. 2017. Early versus delayed appendectomy for appendiceal phlegmon or abscess. *The Cochrane database of systematic reviews*, 6, Cd011670.
66. Blakely, M. L., Williams, R., Dassinger, M. S., Eubanks, J. W., 3rd, Fischer, P., Huang, E. Y., Paton, E., Culbreath, B., Hester, A., Streck, C., Hixson, S. D. & Langham, M. R., Jr. 2011. Early vs interval appendectomy for children with perforated appendicitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 146, 660-5.
67. Frazee, R. C. & Bohannon, W. T. 1996. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis. *Archives of surgery (Chicago, Ill. : 1960)*, 131, 509-11; discussion 11-3.
68. Kang, K. J., Lim, T. J. & Kim, Y. S. 2000. Laparoscopic appendectomy is feasible for the complicated appendicitis. *Surgical laparoscopy, endoscopy & percutaneous techniques*, 10, 364-7.
69. Kumar, S. & Jain, S. 2004. Treatment of appendiceal mass: prospective, randomized clinical trial. *Indian journal of gastroenterology : official journal of the Indian Society of Gastroenterology*, 23, 165-7.
70. St Peter, S. D., Aguayo, P., Fraser, J. D., Keckler, S. J., Sharp, S. W., Leys, C. M., Murphy, J. P., Snyder, C. L., Sharp, R. J., Andrews, W. S., Holcomb, G. W., 3rd & Ostlie, D. J. 2010. Initial laparoscopic appendectomy versus initial nonoperative management and interval

- appendectomy for perforated appendicitis with abscess: a prospective, randomized trial. *Journal of pediatric surgery*, 45, 236-40.
71. Yau, K. K., Siu, W. T., Tang, C. N., Yang, G. P. & Li, M. K. 2007. Laparoscopic versus open appendectomy for complicated appendicitis. *Journal of the American College of Surgeons*, 205, 60-5.
72. Olsen, J., Skovdal, J., Qvist, N. & Bisgaard, T. 2014. Treatment of appendiceal mass--a qualitative systematic review. *Danish medical journal*, 61, A4881.
73. Ball, C. G., Kortbeek, J. B., Kirkpatrick, A. W. & Mitchell, P. 2004. Laparoscopic appendectomy for complicated appendicitis: an evaluation of postoperative factors. *Surgical endoscopy*, 18, 969-73.
74. Wullstein, C., Barkhausen, S. & Gross, E. 2001. Results of laparoscopic vs. conventional appendectomy in complicated appendicitis. *Diseases of the colon and rectum*, 44, 1700-5.
75. Di Saverio, S., Birindelli, A., Kelly, M. D., Catena, F., Weber, D. G., Sartelli, M., Sugrue, M., De Moya, M., Gomes, C. A., Bhangu, A., Agresta, F., Moore, E. E., Soreide, K., Griffiths, E., De Castro, S., Kashuk, J., Kluger, Y., Leppaniemi, A., Ansaloni, L., Andersson, M., Coccolini, F., Coimbra, R., Gurusamy, K. S., Campanile, F. C., Biffi, W., Chiara, O., Moore, F., Peitzman, A. B., Fraga, G. P., Costa, D., Maier, R. V., Rizoli, S., Balogh, Z. J., Bendinelli, C., Cirocchi, R., Tonini, V., Piccinini, A., Tugnoli, G., Jovine, E., Persiani, R., Biondi, A., Scalea, T., Stahel, P., Ivatury, R., Velmahos, G. & Andersson, R. 2016. WSES Jerusalem guidelines for diagnosis and treatment of acute appendicitis. *World Journal of Emergency Surgery*, 11, 34.
76. Jamieson, D. H., Chait, P. G. & Filler, R. 1997. Interventional drainage of appendiceal abscesses in children. *AJR. American journal of roentgenology*, 169, 1619-22.
77. Emam, A. T. & Awad, F. M. 2009. Appendiceal abscess imaging-guided drainage in children: can it replace laparotomy? *Med J Cairo Univ*, 77, 17e22.
78. Lorenz, J. & Thomas, J. L. 2006. Complications of percutaneous fluid drainage. *Seminars in interventional radiology*, 23, 194-204.
79. Forsyth, J., Lasithiotakis, K. & Peter, M. 2017. The evolving management of the appendix mass in the era of laparoscopy and interventional radiology. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 15, 109-15.
80. Aranda-Narvaez, J. M., Gonzalez-Sanchez, A. J., Marin-Camero, N., Montiel-Casado, C., Lopez-Ruiz, P., Sanchez-Perez, B., Alvarez-Alcalde, A., Ramirez-Plaza, C. P. & Santoyo-Santoyo, J. 2010. Conservative approach versus urgent appendectomy in surgical management of acute appendicitis with abscess or phlegmon. *Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 102, 648-52.
81. Bodenheimer, T. 2005. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Annals of internal medicine*, 142, 932-7.
82. Cutler, D. M., Rosen, A. B. & Vijan, S. 2006. The value of medical spending in the United States, 1960-2000. *The New England journal of medicine*, 355, 920-7.
83. Goldman, D. P., Shang, B., Bhattacharya, J., Garber, A. M., Hurd, M., Joyce, G. F., Lakdawalla, D. N., Panis, C. & Shekelle, P. G. 2005. Consequences of health trends and medical innovation for the future elderly. *Health affairs (Project Hope)*, 24 Suppl 2, W5r-17.
84. Drummond, M. F., Sculpher, M. J., Claxton, K., Stoddart, G. L. & Torrance, G. W. 2015. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*, OUP Oxford.
85. Brazier, J., Roberts, J. & Deverill, M. 2002. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *Journal of health economics*, 21, 271-92.
86. Horsman, J., Furlong, W., Feeny, D. & Torrance, G. 2003. The Health Utilities Index (HUI[®]): concepts, measurement properties and applications. *Health and Quality of Life Outcomes*, 1, 54-.
87. Richardson, G. & Manca, A. 2004. Calculation of quality adjusted life years in the published literature: a review of methodology and transparency. *Health economics*, 13, 1203-10.
88. Gesundheitsberichterstattung des Bundes 2008. *Arbeitsunfähigkeit bei AOK-Pflichtmitgliedern ohne Rentner* [Online]. Verfügbar unter: <http://www.gbe->

bund.de/gbe10/pkg_isgbe5.prc_isgbe?p_uid=gast&p_aid=0&p_sprache=D [Zugriff am 15.05.2018].

89. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus 2018. *Fallpauschalen-Katalog 2018* [Online]. Verfügbar unter: https://www.g-drg.de/G-DRG-System_2018/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2018 [Zugriff am 16.05.2018].
90. Turhan, A. N., Kapan, S., Kutukcu, E., Yigitbas, H., Hatipoglu, S. & Aygun, E. 2009. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Ulusal travma ve acil cerrahi dergisi = Turkish journal of trauma & emergency surgery : TJTES*, 15, 459-62.
91. Wu, J. X., Sacks, G. D., Dawes, A. J., DeUgarte, D. & Lee, S. L. 2017. The cost-effectiveness of nonoperative management versus laparoscopic appendectomy for the treatment of acute, uncomplicated appendicitis in children. *Journal of pediatric surgery*, 52, 1135-40.
92. Hartwich, J., Luks, F. I., Watson-Smith, D., Kurkchubasche, A. G., Muratore, C. S., Wills, H. E. & Tracy, T. F., Jr. 2016. Nonoperative treatment of acute appendicitis in children: A feasibility study. *Journal of pediatric surgery*, 51, 111-6.
93. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) 2017. *Operationen- und Prozedurenschlüssel Version 2017* [Online]. Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/ops/kodesuche/onlinefassungen/opshtml2017/> [Zugriff am 08.05.2018].
94. Center for the Evaluation of Value and Risk in Health 2018. *Tufts Cost Effectiveness Registry* [Online]. Verfügbar unter: <http://healtheconomics.tuftsmedicalcenter.org/cear4/SearchingtheCEARRegistry/SearchtheCEARRegistry.aspx> [Zugriff am 27.04.2018].
95. Slobogean, G. P., O'Brien, P. J. & Brauer, C. A. 2010. Single-dose versus multiple-dose antibiotic prophylaxis for the surgical treatment of closed fractures. *Acta orthopaedica*, 81, 256-62.
96. Fischer, J. P., Basta, M. N., Krishnan, N. M., Wink, J. D. & Kovach, S. J. 2016. A Cost-Utility Assessment of Mesh Selection in Clean-Contaminated Ventral Hernia Repair. *Plastic and reconstructive surgery*, 137, 647-59.
97. Wong, C., Luk, I. W., Ip, M. & You, J. H. 2014. Prevention of gram-positive infections in peritoneal dialysis patients in Hong Kong: a cost-effectiveness analysis. *American journal of infection control*, 42, 412-6.
98. Stevenson, S. M., Danzig, M. R., Ghandour, R. A., Deibert, C. M., Joel Decastro, G., Benson, M. C. & McKiernan, J. M. 2014. Cost-effectiveness of neoadjuvant chemotherapy before radical cystectomy for muscle-invasive bladder cancer. *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, 32, 1172-7.
99. Beauchemin, C., Letarte, N., Mathurin, K., Yelle, L. & Lachaine, J. 2016. A global economic model to assess the cost-effectiveness of new treatments for advanced breast cancer in Canada. *Journal of medical economics*, 19, 619-29.
100. Fowler, R. A., Hill-Popper, M., Stasinou, J., Petrou, C., Sanders, G. D. & Garber, A. M. 2003. Cost-effectiveness of recombinant human activated protein C and the influence of severity of illness in the treatment of patients with severe sepsis¹. *Journal of Critical Care*, 18, 181-91.
101. Lee, B. Y., Bailey, R. R., Smith, K. J., Muder, R. R., Strotmeyer, E. S., Lewis, G. J., Ufberg, P. J., Song, Y. & Harrison, L. H. 2010. Universal methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) surveillance for adults at hospital admission: an economic model and analysis. *Infection control and hospital epidemiology*, 31, 598-606.
102. Bermingham, S. L., Hodgkinson, S., Wright, S., Hayter, E., Spinks, J. & Pellowe, C. 2013. Intermittent self catheterisation with hydrophilic, gel reservoir, and non-coated catheters: a systematic review and cost effectiveness analysis. *BMJ : British Medical Journal*, 346.
103. Tu, H. Y. V., Pemberton, J., Lorenzo, A. J. & Braga, L. H. 2015. Economic analysis of continuous antibiotic prophylaxis for prevention of urinary tract infections in infants with high-grade hydronephrosis. *J Pediatr Urol*, 11, 247.e1-8.

104. Kauf, T. L., Prabhu, V. S., Medic, G., Borse, R. H., Miller, B., Gaultney, J., Sen, S. S. & Basu, A. 2017. Cost-effectiveness of ceftolozane/tazobactam compared with piperacillin/tazobactam as empiric therapy based on the in-vitro surveillance of bacterial isolates in the United States for the treatment of complicated urinary tract infections. *BMC Infectious Diseases*, 17, 314.
105. Thomas, J. A., Tubaro, A., Barber, N., Thorpe, A., Armstrong, N., Bachmann, A. & Van Hout, B. 2015. The Continuing Story of the Cost-Effectiveness of Photoselective Vaporization of the Prostate versus Transurethral Resection of the Prostate for the Treatment of Symptomatic Benign Prostatic Obstruction. *Value in Health*, 18, 376-86.
106. Kerridge, R. K., Glasziou, P. P. & Hillman, K. M. 1995. The use of "quality-adjusted life years" (QALYs) to evaluate treatment in intensive care. *Anaesthesia and intensive care*, 23, 322-31.
107. Thokala, P., Goodacre, S., Ward, M., Penn-Ashman, J. & Perkins, G. D. 2015. Cost-effectiveness of Out-of-Hospital Continuous Positive Airway Pressure for Acute Respiratory Failure. *Annals of emergency medicine*, 65, 556-63.e6.
108. Hamel, M. B., Phillips, R. S., Davis, R. B., Teno, J., Connors, A. F., Desbiens, N., Lynn, J., Dawson, N. V., Fulkerson, W. & Tsevat, J. 2000. Outcomes and cost-effectiveness of ventilator support and aggressive care for patients with acute respiratory failure due to pneumonia or acute respiratory distress syndrome. *The American journal of medicine*, 109, 614-20.
109. Nelson, R. E., Stockmann, C., Hersh, A. L., Pavia, A. T., Korgenksi, K., Daly, J. A., Couturier, M. R., Ampofo, K., Thorell, E. A., Doby, E. H., Robison, J. A. & Blaschke, A. J. 2015. Economic analysis of rapid and sensitive polymerase chain reaction testing in the emergency department for influenza infections in children. *The Pediatric infectious disease journal*, 34, 577-82.
110. Kulpeng, W., Leelahavarong, P., Rattanavipapong, W., Sornsrivichai, V., Baggett, H. C., Meeyai, A., Punpanich, W. & Teerawattananon, Y. 2013. Cost-utility analysis of 10- and 13-valent pneumococcal conjugate vaccines: protection at what price in the Thai context? *Vaccine*, 31, 2839-47.
111. Shiragami, M., Mizukami, A., Leeuwenkamp, O., Mrkvan, T., Delgleize, E., Kurono, Y. & Iwata, S. 2015. Cost-Effectiveness Evaluation of the 10-Valent Pneumococcal Non-typeable Haemophilus influenzae Protein D Conjugate Vaccine and 13-Valent Pneumococcal Vaccine in Japanese Children. *Infectious Diseases and Therapy*, 4, 93-112.
112. Bennett, J. E., Sumner, W., 2nd, Downs, S. M. & Jaffe, D. M. 2000. Parents' utilities for outcomes of occult bacteremia. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 154, 43-8.
113. Damm, O., Eichner, M., Rose, M. A., Knuf, M., Wutzler, P., Liese, J. G., Krüger, H. & Greiner, W. 2015. Public health impact and cost-effectiveness of intranasal live attenuated influenza vaccination of children in Germany. *The European Journal of Health Economics*, 16, 471-88.
114. Klarenbach, S., Manns, B., Reiman, T., Reaume, M. N., Lee, H., Lloyd, A., Wiebe, N., Hemmelgarn, B. & Tonelli, M. 2010. Economic evaluation of erythropoiesis-stimulating agents for anemia related to cancer. *Cancer*, 116, 3224-32.
115. Borg, S., Glennard, A. H., Osterborg, A. & Persson, U. 2008. The cost-effectiveness of treatment with erythropoietin compared to red blood cell transfusions for patients with chemotherapy induced anaemia: a Markov model. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*, 47, 1009-17.
116. Shiffman, D., Slawsky, K., Fufeld, L., Devlin, J. J. & Goss, T. F. 2012. Cost-effectiveness model of use of genetic testing as an aid in assessing the likely benefit of aspirin therapy for primary prevention of cardiovascular disease. *Clinical therapeutics*, 34, 1387-94.
117. Squires, H., Tappenden, P., Cooper, K., Carroll, C., Logan, R. & Hind, D. 2011. Cost-effectiveness of aspirin, celecoxib, and calcium chemoprevention for colorectal cancer. *Clinical therapeutics*, 33, 1289-305.
118. Crespin, D. J., Federspiel, J. J., Biddle, A. K., Jonas, D. E. & Rossi, J. S. 2011. Ticagrelor versus genotype-driven antiplatelet therapy for secondary prevention after acute coronary

syndrome: a cost-effectiveness analysis. *Value in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 14, 483-91.

119. Li, R., Zhang, P., Barker, L. E. & Hoerger, T. J. 2010. Cost-Effectiveness of Aspirin Use Among Persons With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, 33, 1193-9.
120. Greving, J. P., Buskens, E., Koffijberg, H. & Algra, A. 2008. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. *Circulation*, 117, 2875-83.
121. Meenan, R. T., Saha, S., Chou, R., Swartztrauber, K., Pyle Krages, K., O'Keeffe-Rosetti, M. C., McDonagh, M., Chan, B. K. S., Hornbrook, M. C. & Helfand, M. 2007. Cost-Effectiveness of Echocardiography to Identify Intracardiac Thrombus among Patients with First Stroke or Transient Ischemic Attack. *Medical Decision Making*, 27, 161-77.
122. Yong, J. H., Thavorn, K., Hoch, J. S., Mamdani, M., Thorpe, K. E., Dorian, P., Sharma, M., Laupacis, A. & Gladstone, D. J. 2016. Potential Cost-Effectiveness of Ambulatory Cardiac Rhythm Monitoring After Cryptogenic Stroke. *Stroke*, 47, 2380-5.
123. Clarke, P., Gray, A. & Holman, R. 2002. Estimating utility values for health states of type 2 diabetic patients using the EQ-5D (UKPDS 62). *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 22, 340-9.
124. De Wals, P. & Zhou, Z. 2017. Cost-effectiveness Comparison of Monovalent C Versus Quadrivalent ACWY Meningococcal Conjugate Vaccination in Canada. *The Pediatric infectious disease journal*, 36, e203-e7.
125. Davison, S. N., Jhangri, G. S. & Feeny, D. H. 2008. Evidence on the construct validity of the Health Utilities Index Mark 2 and Mark 3 in patients with chronic kidney disease. *Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation*, 17, 933-42.
126. Kiberd, B. A., Miller, A., Martin, S. & Tennankore, K. K. 2016. De Novo Donor-Specific Human Leukocyte Antigen Antibody Screening in Kidney Transplant Recipients After the First Year Posttransplantation: A Medical Decision Analysis. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 16, 3212-9.
127. Coyle, D., Cheung, M. C. & Evans, G. A. 2014. Opportunity cost of funding drugs for rare diseases: the cost-effectiveness of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Medical decision making : an international journal of the Society for Medical Decision Making*, 34, 1016-29.
128. Brown, S. T., Grima, D. G. & Sauriol, L. 2014. Cost-effectiveness of insulin glargine versus sitagliptin in insulin-naïve patients with type 2 diabetes mellitus. *Clinical therapeutics*, 36, 1576-87.
129. Barnieh, L., Gill, J. S., Klarenbach, S. & Manns, B. J. 2013. The Cost-Effectiveness of Using Payment to Increase Living Donor Kidneys for Transplantation. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN*, 8, 2165-73.
130. Monahan, M., Ensor, J., Moore, D., Fitzmaurice, D. & Jowett, S. 2017. Economic evaluation of strategies for restarting anticoagulation therapy after a first event of unprovoked venous thromboembolism. *Journal of thrombosis and haemostasis : JTH*, 15, 1591-600.
131. Locadia, M., Bossuyt, P. M., Stalmeier, P. F., Sprangers, M. A., van Dongen, C. J., Middeldorp, S., Bank, I., van der Meer, J., Hamulyak, K. & Prins, M. H. 2004. Treatment of venous thromboembolism with vitamin K antagonists: patients' health state valuations and treatment preferences. *Thrombosis and haemostasis*, 92, 1336-41.
132. Hayashino, Y., Shimbo, T., Tsujii, S., Ishii, H., Kondo, H., Nakamura, T., Nagata-Kobayashi, S. & Fukui, T. 2007. Cost-effectiveness of coronary artery disease screening in asymptomatic patients with type 2 diabetes and other atherogenic risk factors in Japan: factors influencing on international application of evidence-based guidelines. *International journal of cardiology*, 118, 88-96.

133. Hayashino, Y., Nagata-Kobayashi, S., Morimoto, T., Maeda, K., Shimbo, T. & Fukui, T. 2004. Cost-effectiveness of Screening for Coronary Artery Disease in Asymptomatic Patients with Type 2 Diabetes and Additional Atherogenic Risk Factors. *Journal of General Internal Medicine*, 19, 1181-91.
134. Jiang, M. & You, J. H. 2017. CYP2C19 LOF and GOF-Guided Antiplatelet Therapy in Patients with Acute Coronary Syndrome: A Cost-Effectiveness Analysis. *Cardiovascular drugs and therapy*, 31, 39-49.
135. Desai, A. D., Zhou, C., Stanford, S., Haaland, W., Varni, J. W. & Mangione-Smith, R. M. 2014. Validity and responsiveness of the pediatric quality of life inventory (pedsql) 4.0 generic core scales in the pediatric inpatient setting. *JAMA Pediatrics*, 168, 1114-21.
136. Gu, D., He, J., Coxson, P. G., Rasmussen, P. W., Huang, C., Thanataveerat, A., Tzong, K. Y., Xiong, J., Wang, M., Zhao, D., Goldman, L. & Moran, A. E. 2015. The Cost-Effectiveness of Low-Cost Essential Antihypertensive Medicines for Hypertension Control in China: A Modelling Study. *PLoS medicine*, 12, e1001860.
137. Schurman, J. V., Cushing, C. C., Garey, C. L., Laituri, C. A. & St Peter, S. D. 2011. Quality of life assessment between laparoscopic appendectomy at presentation and interval appendectomy for perforated appendicitis with abscess: analysis of a prospective randomized trial. *Journal of pediatric surgery*, 46, 1121-5.
138. Brown, C. V., Abrishami, M., Muller, M. & Velmahos, G. C. 2003. Appendiceal abscess: immediate operation or percutaneous drainage? *The American surgeon*, 69, 829-32.
139. Kim, J. K., Ryoo, S., Oh, H. K., Kim, J. S., Shin, R., Choe, E. K., Jeong, S. Y. & Park, K. J. 2010. Management of appendicitis presenting with abscess or mass. *Journal of the Korean Society of Coloproctology*, 26, 413-9.
140. Mudri, M., Coriolano, K. & Butter, A. 2017. Cost analysis of nonoperative management of acute appendicitis in children. *Journal of pediatric surgery*, 52, 791-4.

9 Anhänge



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

Herrn
Prof. Dr. med. Peter Kujath
Klinik für Chirurgie

Im Hause

Ethik-Kommission

Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Stellv. Vorsitzender:
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler

Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024
ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 16-172A

Datum: 30. Juni 2016

Vergleich der konservativen und chirurgischen Therapie der abszedierten Appendizitis (mit perityphlitischem Abszess) in Hinblick auf das medizinische Outcome sowie die ökonomischen Aspekte -Eine retrospektive Multicenter- Analyse des „Outcome“s und der Therapiekosten

Ihr Schreiben vom 28. Juni 2016

Sehr geehrter Herr Prof. Kujath,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.

Es werden ausschließlich anonymisierte Daten verarbeitet.

Die Ethik-Kommission nimmt das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zur Kenntnis. Eine Behandlung im normalen Antragsverfahren wird nicht für notwendig erachtet.

Mit freundlichen Grüßen

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Katalinic'.

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

10 Danksagungen

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn Professor Tobias Keck herzlich für die Überlassung der Arbeit, die stets freundliche und kompetente Unterstützung und Betreuung während der Arbeit sowie die Korrektur der Schrift.

Herrn Professor Kujath bin ich ebenfalls für seine kompetenten Hinweise und freundliche Mitbetreuung sehr zu Dank verpflichtet.

Frau Claudia Killaitis danke ich herzlich für die organisatorische Betreuung während der Arbeit sowie die wertvollen Hinweise zur Datenverarbeitung.

Ich danke den Leitern bzw. Chefärzten der an der Studie beteiligten Kliniken, Herrn Prof. Tim Strate, Reinbek, Herrn Dr. med. Robert Keller, Bad Segeberg, Herrn PD Dr. Hodjat Shekarriz, Schleswig, Herrn Dr. Marc Olaf Liedke und Herrn PD. Dr. Erik Schlöricke, Heide für die Überlassung der Daten sowie freundliche Betreuung und Organisation der Arbeit.

Zu größtem Dank verpflichtet bin ich meiner Mutter, Mohtaram Shasti, und meinem Vater, Hodjat Shekarriz, denen ich meine persönlichen und beruflichen Erfolge zum größten Teil verdanke.

11 Lebenslauf

Sarah Shekarriz Foumani



Geburtsdatum: 01.03.1988

Geburtsort: Hamburg

Berufliche Tätigkeit

Seit 06/2018

Lilly Deutschland GmbH, Bad Homburg,
Market Access Manager

02/2013 – 05/2018

SmartStep Consulting GmbH, Hamburg, Deutschland
Healthcare Strategy & Market Access Consulting

Akademische Ausbildung

Seit 01/2017

Dissertation unter der Betreuung von Prof. T. Keck, Klinik für Chirurgie, Medizinische Universität Lübeck. **Thema:** Vergleich der konservativen und chirurgischen Therapie der abszedierten Appendizitis unter medizinischen und gesundheitsökonomischen Aspekten -Eine retrospektiv e Multicenterstudie-

09/2010 – 08/2012

HAW-Hamburg, Hamburg, Deutschland,
Master of Health Sciences

Masterarbeit: The current and future state of innovative contracting in the pharmaceutical industry

09/2006 – 05/2010

The University of Edinburgh, Edinburgh, Scotland,
Bachelor of Science with Honours Biological Science

(Infectious Diseases)

Bachelorarbeit: Investigation of virulence variation of bovine herpesvirus 1 (BoHV-1) using lung slice tissue culture methodology

09/2004 – 06/2006	Sutton Valence School, Kent, England, A-levels
02/2003 – 06/2004	Gymnasium Oberalster, Hamburg, Deutschland
09/1998 – 02/2003	Albert Schweizer Gymnasium, Hamburg, Deutschland
09/1994 – 06/1998	Grundschule Poppenbüttel, Hamburg, Deutschland

Fortbildungen

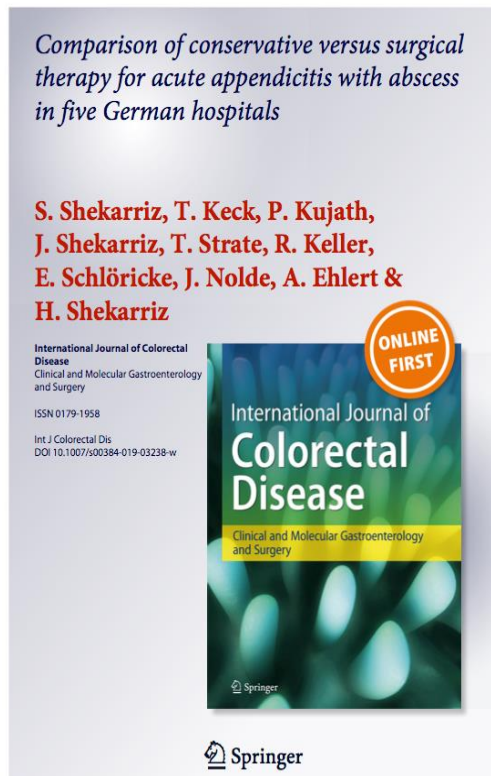
Februar 2013	Schulung für das Literaturverwaltungsprogramm EndNote, Hamburg
August 2013	Grundkurs Evidenzbasierte-Medizin, Lübeck

Publikationen

- 2019** Shekarriz S, Keck T, Kujath P, Shekarriz J, Strate T, Keller R, Schlöricke 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* 2019 (DOI: 10.1007/s00384-019-03238-w).
- 2013** Walzer S, Annemans L, Parow D, Zöllner Y, Shekarriz S, Antoñanzas F. The German AMNOG and its current potential implications on the Spanish and Belgian pricing and reimbursement decisions. *J Health Policy & Outc Res* 2013.
- 2012** Shekarriz S, Hoday K, Zöllner YF. Trends in the use of innovative contracting models between the pharmaceutical industry and payers in Europe: Poster at ISPOR 15th Annual European Congress, Berlin, 2012.

12 Publikation der Dissertation

S. Shekarriz, T. Keck, P. Kujath, J. Shekarriz T. Strate, R. Keller, E. Schlöricke, J. Nolde, A. Ehlert, H. Shekarriz. Comparison of conservative versus surgical therapy for acute appendicitis with abscess in five German hospitals. *International Journal of Colorectal Disease* 2019 (DOI: 10.1007/s00384-019-03238-w)



S