

Onderzoekshandleiding (SOP)

Rijnstate

APAC Trial

“Initial non-operative treatment strategy versus appendectomy treatment strategy for simple appendicitis in children aged 7-17 years. Antibiotics versus Primary Appendectomy in Children with simple appendicitis; APAC trial”

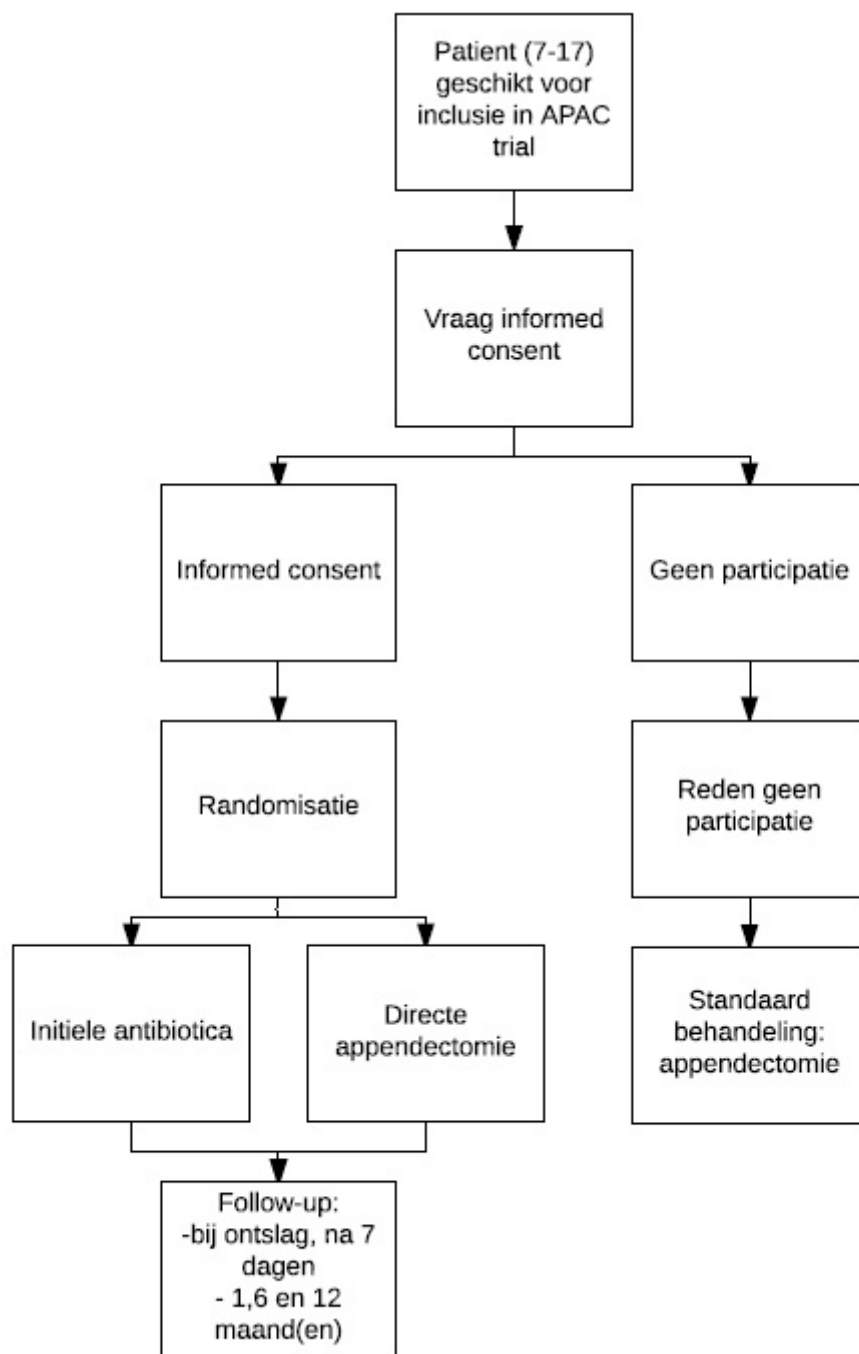
Inhoudsopgave

Contact gegevens:	5
Data verzameling/CRF:	6
SEH: Verdenking appendicitis.....	7
Kinderafdeling: Inclusie	8
Stap 3: Invoer Baseline	10
Kinderafdeling: Behandelfase	11
Non-operatieve arm: Behandeling.....	12
Stap 2: Vocht en analgetica volgens onderstaand protocol.....	13
Stap 3: Overige afspraken	13
Stap 4 : Opdrachten Verpleegkundigen	14
Stap 5: Na 24 uur opname.....	14
Stap 6: Na 48 uur	15
Stap 7: Voldoet patiënt aan ontslag criteria?.....	15
Stap 8: Na 72 uur (enkel als patiënt niet voldeed aan ontslag criteria)	15
Operatieve arm: Klinische behandeling	16
Stap 1: Appendectomie	16
Stap 2: Vocht en analgetica volgens onderstaand protocol:.....	16
Stap 3 : Opdrachten Verpleegkundigen	16
Stap 4 : Na 24 uur	17
Stap 5 : Na 48 uur (enkel als niet voldeed aan ontslag criteria).....	17
Stap 6 : Na 72 uur (enkel als niet voldeed aan ontslag criteria).....	17
Kinderafdeling: Ontslag	18
Non-operatieve behandeling: Ontslag	18
Stap 1: Thuismedicatie (Door kinderartsen)	18
Stap 2: Organisatie follow-up	18
Operatieve behandeling: Ontslag.....	19
Stap 1: Ontslag criteria	19
Stap 2: Organisatie follow-up	19
Poliklinische follow-up 4 weken:.....	20
Off study report:.....	21
Adverse events:	22
Unscheduled visit:	23
Missing value in CRF:	24
Bijlagen	24
1. In/exclusie criteria + klinische scoring systeem	

Standard Operating Procedure APAC trial V1.3 Rijnstate

2. Bespreekpuntenlijst informed consent kind 7 tm 11 jaar
3. Sepsis criteria
4. Predefined criteria of clinical deterioration.

Standard Operating Procedure APAC trial V1.3 Rijnstate



Contact gegevens:

Lokale onderzoeker

Eva Stortelder
AIOS chirurgie
EStortelder@Rijnstate.nl

Lokale hoofdonderzoeker

dr. C. Blanken, Chirurg
Rijnstate ziekenhuis

Uitvoerend coördinerend onderzoeker:

Max Knaapen
Arts-onderzoeker/promovendus
APACtrial@AMC.nl
+31-6-20979124

Superviserend coördinerend onderzoeker:

Ramon Gorter
Chirurg
RR.Gorter@vumc.nl
+31-6-14171086

Data verzameling/CRF:

Alle data zal worden verzameld in een elektronisch Case Report Form (eCRF) via het datamanagement programma Castor EDC. De data uit de klinische fase en het polikliniek bezoek zal door jullie zelf worden ingevoerd. In principe zal dit door de lokale onderzoeker worden gedaan, uitzonderingen zijn mogelijk in onderling overleg. Echter blijft de lokale onderzoeker verantwoordelijk. Voor data invoer ga naar:

APACtrial.nl -> **Patiënt includeren/CRF bijwerken**

Log in met -> **EStortelder@Rijnstate.nl**
Wachtwoord bel -> onderzoeker Max Knaapen (06-20979124)

Voor de studie blijft het bronbestand de status, deze is leidend en hier moeten dus ook alle informatie in vermeld zijn. Informed consent, inclusie in studie, studiecode, uitkomst randomisatie, complicaties, behandelplan, afwijkingen van het protocol etc.

Alle data in het eCRF is gecodeerd en dus anoniem, het sleutelbestand wordt door de hoofdonderzoeker bijgehouden dus de patiëntgegevens moeten worden gemaild naar APACtrial@AMC.nl:

Datum informed consent:

Naam patiënt:

Record ID/studie nr:

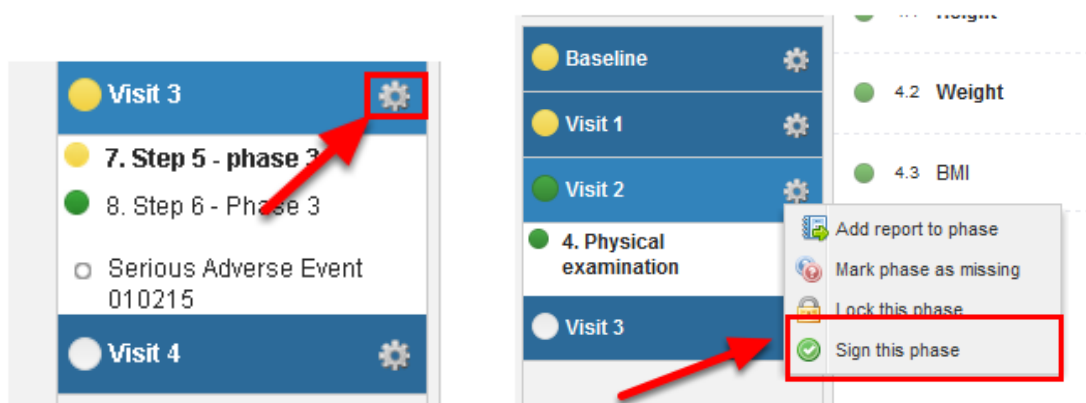
Geboortedatum:

Telefoonnummer ouders

Email ouders:

Tevens moet deze informatie worden bijgehouden in het Proefpersonen Identificatie Log welke te vinden is in de lokale studiemap, deze ligt in op de assistentenkamer.

Tot slot moet iedere invoer worden getekend (dit kan per fase of stap), zie uitleg hieronder



In het SOP hieronder staat per stap steeds uitgelegd hoe CRF moet worden ingevuld. En bij vragen zeer laagdrempelig contact opnemen met de uitvoerend onderzoeker:

Max Knaapen. APACtrial@AMC.nl of 06-20979124

SEH: Verdenking appendicitis

Stap 1: Verdenking appendicitis bij kind van 7 tm 17 jaar

Deel zo vroeg mogelijk mee dat er een studie loopt naar de behandeling van appendicitis bij kinderen en geef de patiënt/ouder informatie brief, dit kan dus ook al bij de (sterke) verdenking appendicitis. (Te downloaden en uit te printen via APACtrial.NL). Of door SEH-arts.

Echo bij verdenking appendicitis:

Herinner de radioloog bij de aanvraag van de echo aan de APAC studie en het standaardverslag en de checklist die aanwezig is in de echo kamers. De radioloog zal in het verslag beschrijven of het inderdaad om een simpele appendicitis gaat. Zo niet check dan zelf onderstaande checklist. Mocht de appendix niet a vue komen ga dan verder volgens lokaal protocol (echo herhalen, MRI, CT etc). **Appendicitis bevestigd? Neem het kind op de kinderafdeling.**

<u>NR</u>	<u>Omschrijving</u>	<u>Simpele appendicitis</u>	<u>Gecompliceerde appendicitis</u>	<u>Niet te beoordelen</u>
1	Is de appendix a vue?	X	X	
2	Dikte van de appendix:mm	(>6mm)		
3	Is de appendix oncomprimeerbaar?	X		
4	Is de appendix pijnlijk gedurende het onderzoek?	X		
5	Wat is de bloodflow in de appendix: Normaal / Hyperemisch	Hyperemisch		
6	Is er sprake van vetinfiltratie rondom de appendix?	X		
7	Is er sprake van vrij vocht? Karakteristieken van het vocht: Soort vocht: Helder / Troebel	Geen/spoortje (<1cm max. diameter)	Veel (>1cm max. diameter) Troebel	
8	Aanwijzingen voor paralytische ileus? (multiple verwijde darmlussen met vocht)		X	
9	Is er een faecoliet aanwezig?		X	
10	Is er sprake van een peri-appendiculair infiltraat?		X	
11	Is er sprake van extraluminaal gas/lucht?		X	
12	Is er sprake van diffuus of lokaal verlies van de echogene submucosale laag van de appendix?		X	
13	Is er sprake van een abces?		X	
14	Uiteindelijke diagnose: Simpele appendicitis / geen simpele appendicitis			

Kinderafdeling: Inclusie

Bij een 7-17 jarige patiënt met een gediagnosticeerde (echografisch/CT/MRI) appendicitis, die voldoet aan de inclusie criteria (zie lijst bijlage 1/zakkaartje), dient er een inclusiegesprek plaats te vinden. Dit gesprek zal in principe gedaan worden door de assistent chirurgie/chirurg. In het gesprek wordt gebruikt gemaakt van de informatie uit de patiënt/ouder brief en deze SOP en voor kinderen van 7 tm 11 jaar wordt gebruik gemaakt van de bespreekpunten lijst (zie bijlage 2).

Stap 1: inclusie gesprek

Na het gesprek wordt besloten tot een van de volgende opties:

1. **Geen inclusie**. In dit geval moet in de status worden genoteerd wat de reden is voor niet participeren of exclusie, ook als patiënt en ouders besluiten geen reden te geven moet dit genoteerd worden. Zij zullen dan op de gebruikelijke wijze worden behandeld namelijk een appendectomie. Wel wordt bijgehouden hoeveel patiënten niet willen participeren/worden geëxcludeerd en om welke reden. Dit kan per mail naar APACtrial@AMC.nl worden gestuurd volgens onderstaand sjabloon, **geanonimiseerd dus!**

Datum screening:

Leeftijd:

Geslacht:

- Door patiënt/ouders geweigerd want:
- of*
- Gecompliceerde appendicitis want,
(Specifiek welke bevinding het gecompliceerd maakt)
- of*
- Door behandelaar geëxcludeerd want

Tevens moet deze informatie verplicht worden bijgehouden in het **Anoniem screening log** welke te vinden is in de lokale studiemap, deze ligt op de assistentenkamer.

2. **Patiënt en ouders willen graag meedoen in de studie** en patiënt voldoet aan de inclusie/exclusie criteria. Dit betekent dat zij worden geïncludeerd in de APAC trial en daarvoor moeten zij de informed consent formulieren tekenen, te printen vanaf APACtrial.NL

NB Het informed consent moet getekend worden door zowel **BEIDE OUDERS ALS DOOR HET KIND (mits ouder dan 11 jaar)**. Dit moet in **tweevoud**, ouders en patiënt ontvangen de andere getekende toestemmingsverklaringen. Bewaar de getekende informed consent formulieren in de lokale studiemap.

De toestemming en de uitkomst van de randomisatie moeten tevens in de status worden genoteerd maar **niet de studiecode**. Zie onderstaande standaard tekst:

- APAC studie besproken en informatie gegeven. Patiënt voldoet aan alle in/exclusie criteria.
- Patiënt geïncludeerd in APAC trial: Informed consent direct getekend door beide ouders/getekend door een ouder, andere ouder heeft telefonisch toestemming gegeven en tekent later.
- Kopie aan ouders meegegeven. Alle vragen zijn beantwoord.
- Uitslag randomisatie: Non-operatieve behandeling/Operatieve behandeling

Stap 2: Randomisatie:

APACtrial.nl -> **Patiënt includeren/CRF bijwerken**

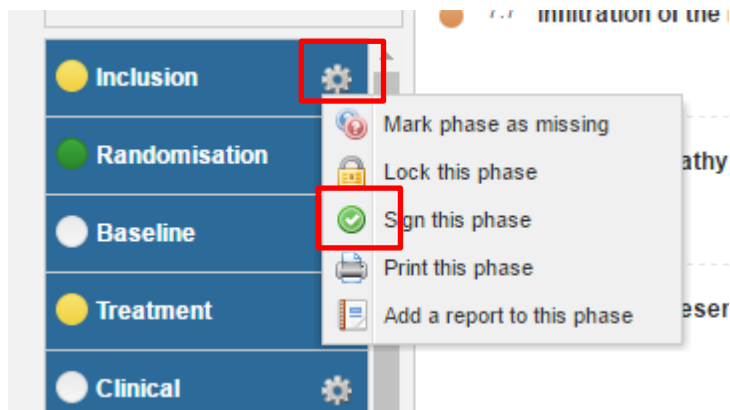
Log in met -> **EStortelder@Rijnstate.nl**
Wachtwoord bel -> onderzoeker Max Knaapen (06-20979124)

Kies create new record. Kies institute: Rijnstate Hij kiest automatisch de goede record ID, dit is ook de **studiecode** die gemaïld moet worden naar APACtrial@AMC.nl! Loop de vragenlijst inclusie/exclusie criteria door. Bij akkoord voor inclusie selecteer in de **boven balk** randomisation. Klik op button randomize. **Mail de contactgegevens naar APACtrial@AMC.nl** volgens onderstaand sjabloon, dit is van groot belang voor de follow-up.

Datum informed consent:
Naam patiënt:
Record ID/studie nr:
Geboortedatum:
Telefoonnummer ouders
Email ouders:

Tevens moet deze informatie worden bijgehouden in het **Proefpersonen Identificatie Log** welke te vinden is in de lokale studiemap, deze ligt in op de assistentenkamer.

Voltooi tevens Step 3. *Signing*. Controleer de gegevens van Phase 1: Inclusion. En teken deze fase (klik grijze tandwiel naast inclusion).



Stap 3: Invoer Baseline

Voer na de randomisatie de baseline gegevens in: Demographics, Presentation en Radiology results en teken de *phase: baseline* via het grijze tandwiel naast *phase baseline*.

Vraag de volgende gegevens uit:

- Voorgeschiedenis/Allergieën
- Aantal dagen buikpijn
- Koorts >38.5 thuis gemeten?
- Anorexie/misselijkheid of braken bij presentatie?

Lichamelijk onderzoek:

- Algeheel ziek zijn
- Drukpijn abdominaal? Zo ja waar?
- Pols, temperatuur bij presentatie

Aanvullende onderzoek:

- Leukocyten/CRP
- Echo of andere beeldvorming.

Stap 4: Opname vragenlijsten

Geef patiënt en ouders de volgende vragenlijsten te downloaden via APACtrial.nl, deze moeten zo snel mogelijk na opname worden ingevuld.

- EQ-5D-Youth 1x door kind
- EQ-5D-Proxy 1x in te vullen door beide ouders
- CHQ-CF87 1x door kind

Codeer de vragenlijsten met de studie code van patiënt. Scan de ingevulde vragenlijsten en mail ze naar APACtrial@AMC.nl. Bewaar de ingevulde vragenlijsten met het informed consent in de lokale studiemap, deze ligt in

Apeldoorn: in de trialkast bij de kluisjes op de assistentenkamer.

Zutphen: Bovenste lade in de kast op de artsenkamer op de SEH naast radiologiebespreking map. Bij postvakjes arts-assistenten.

Kinderafdeling: Behandelfase

Als de proefpersoon op eigen besluit of om andere redenen de studie verlaat direct de uitvoerend onderzoeker contacteren (Max Knaapen). Tevens moet het off-study report via APAC-trial.NL worden ingevuld.

In het geval van een Adverse Event dit melden via een adverse event report in het CRF (zie verder op in de handleiding).

(AE= elk ongewenst voorval/contact/opname tijdens de studie periode zonder dat het verband met de studie hoeft te hebben)

Bij het constateren of twijfel over een Serious Adverse Event of een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) direct de uitvoerend onderzoeker contacteren

Max Knaapen
+31-6-20979124
APACtrial@AMC.nl

Non-operatieve arm: Behandeling

De medicatie komt uit de reguliere ziekenhuisvoorraad en wordt voorgeschreven volgens de reguliere wijze in het elektronisch voorschrijfsysteem.

Stap 1: Antibiotica **(Wordt door artsen van de kindergeneeskunde voorgeschreven)**

Na opname direct starten van antibiotica volgens onderstaand voorschrift. Vul het gewicht in en controleer de doseringen en eind data.

Schrijf voor volgens de standaard incl. tijden, dosering, einddatum (ip 48 uur), en onder vermelding van APAC studie in de opmerkingen.

Voorschrift intraveneuze studiemedicatie:

- **Augmentin 100/10 mg/kg per dag (in 4 dosissen)**
Maximum dosering: 6000/600 mg per dag

NB onthoud dat u dit dus moet verdelen over 4 dosissen. Indien een patiënt dus 60 kg weegt betekent dit dus dat de patiënt 4dd 1500/150 mg krijgt. Kinderen die meer dan 60 kg wegen krijgen dus ook deze dosering.

- **Gentamicine 7mg/kg een keer per dag**
Geen maximumdosering

Stap 2: Vocht en analgetica volgens onderstaand protocol

Wordt door artsen van de kindergeneeskunde voorgeschreven

- **IV vocht: 0.45% NaCl + 2.5% Glucose**

De hoeveelheid vocht wordt berekend obv het gewicht:

- 0-10 kg= 100 ml/kg
- + 10-20 kg= 50 ml/kg extra
- + >20 kg= 20 ml/kg

Bijvoorbeeld: 40 kilogram betekent totaal vocht: 10x100ml + 10x50 ml + 20x20ml=1,9 Liter per 24 uur

- **Analgetica, stapsgewijs: Bij VAS >4 :**

1. Paracetamol

Oraal: Start dosis 20 mg/kg. Daarna: 60-90 mg/kg/dag (in 4 dosissen)

of

Rectaal: Start dosis: 40 mg/kg. Daarna: 90 mg/kg/dag (in 3 dosissen)

2. Diclofenac 1-3 mg/kg/dag (in 3 dosissen)

3. Morfine (rectaal) 1.2-2.4 mg/kg/dag (in 6 dosissen)

4. Morfine (IV, dus **stop morfine rectaal**);

Start dosis: 0.1 mg/kg (in 10 minuten) Daarna continue dosis: 0.25 mg/kg/dag

Stap 3: Overige afspraken

- **Eigen medicatie:** Mag gecontinueerd worden.

- **Dieet:** Eerste 12 uur nuchter. De patiënt mag eventueel wel wat drinken. Indien na 12 uur de patiënt honger krijgt en het monitoren geen aanwijzingen laat zien voor verslechtering kan gekozen worden om het dieet te herstarten.

- **Beoordelingen arts:** 2x daags waarbij gelet wordt, naast evaluatie van de controles:

- Symptomen van gegeneraliseerde peritonitis:

Inflammatie van het peritoneum met klinische tekenen zoals toename buikpijn, diffuus drukpijnlijk, diffuus loslaatpijn, defense musculaire, sinus tachycardie, tekenen van paralytische ileus.

- Tekenen van sepsis (zie bijlage 3)

- Na elke herbeoordeling → evaluatie of er sprake is van klinische achteruitgang (zie bijlage 4) en zo nodig overleg met chirurg of de antibiotische behandeling gecontinueerd kan worden of dat er een appendectomie verricht moet worden.

Stap 4 : Opdrachten Verpleegkundigen

- 4x daags:
 - VAS score
 - Hartfrequentie, Bloeddruk, Ademfrequentie, Saturatie, Temperatuur.
 - Beoordelen of de mictie adequaat is en evalueren of de kinderen misselijk zijn.
- Bij afwijkende controles, zorgen of verschillen met de baseline metingen moet de behandeld arts worden gewaarschuwd.

Stap 5: Na 24 uur opname

- Leukocyten + CRP
- Is er sprake van klinische achteruitgang (zie tabel) -> Appendectomie + invullen gegevens operatie in CRF. Verder behandelen zoals lokale standaard voor appendectomie.
- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 1**

<p>Are there any signs of clinical deterioration:</p> <p>1. Increasing level of pain (on vas/comfort scale compared to level at admission, despite adequate pain medication; see appendix)</p> <p>2. Signs of generalized peritonitis, defined as: Diffuse inflammation of the peritoneum with clinical signs consisting of increasing abdominal pain, generalized tenderness, diffuse abdominal rigidity, sinus tachycardia, signs of paralytic ileus.</p> <p>3. Persistent elevated temperature >39 degree Celsius.</p> <p>4. Persistent vomiting (>24 hours)</p> <p>5. Signs of sepsis or organ failure (see appendix)</p> <p>6. Persistent tachycardia after 24 hours after start of iv antibiotics</p> <p>7. Exponential increasing CRP of leucocytosis with signs of clinical deterioration?</p> <p>8. Persisting desire parents for appendectomie?</p>				
<p>Does <u>any</u> result contradict continuation in the study?</p>	*Yes	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
<p><i>*If YES, subject must not continue and undergo an appendectomie</i></p>				

Stap 6: Na 48 uur

- Leukocyten + CRP
- Echografie → Echo abdomen aanvragen volgens standaard procedure ziekenhuis. Belangrijk is om **bij de aanvraag aan te geven dat het gaat om een patiënt van de APAC studie**. De radioloog zal dan nl. een uitgebreide echografie verrichten volgens een standaardverslag.
- Is er sprake van klinische achteruitgang (zie tabel hierboven) of aanwijzingen voor gecompliceerde appendicitis op echo (zie tabel bij inclusie) -> Appendectomie + invullen gegevens operatie in CRF. Verder behandelen zoals lokale standaard voor appendectomie.
- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 2**

Stap 7: Voldoet patiënt aan ontslag criteria?

<u>Predefined Discharge Criteria:</u>			
<u>Code</u>	<u>Criteria</u>	<u>Yes</u>	<u>No</u>
1	Body temperature < 38.0 degrees Celsius		
2	VAS/Comfort scale <4		
3	Adequate oral intake		
4	Able to mobilize		
5	Decreased Leucocytosis		
6	Decreased level of C-reactive protein		
7	No signs of complex appendicitis on ultrasound		
8	Consent of parents for discharge		

- Alle vragen met **JA** beantwoord -> Ga door naar **hoofdstuk ontslag**
- Een of meer vragen met **NEE** beantwoord -> Continueren intraveneuze toediening tot maximaal 72 uur. Of overwegen appendectomie.

Stap 8: Na 72 uur (enkel als patiënt niet voldeed aan ontslag criteria)

- Leukocyten + CRP
- Voldoet de patiënt na 72 uur **niet** aan de ontslagcriteria -> **Appendectomie en uitbehandelen volgens lokaal protocol**
- Voldoet patiënt na 72 uur aan alle ontslagcriteria -> Ga door naar **hoofdstuk ontslag**
- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 3**

Operatieve arm: Klinische behandeling

Stap 1: Appendectomie

- Appendectomie (open of scopisch) + peri-operatieve antibiotica profylaxe volgens lokaal protocol. Alle appendix naar patholoog anatoom. Geen postoperatieve antibiotica, tenzij sprake is van een gecompliceerde appendicitis peroperatief.
- **Registeren informatie + uitkomst operatie in eCRF via APACtrial.nl bij Phase: Treatment**

Stap 2: Vocht en analgetica volgens onderstaand protocol:

- **IV vocht: 0.45% Nacl + 2.5% Glucose**
De hoeveelheid vocht wordt berekend obv het gewicht:

- 0-10 kg = 100 ml/kg
- + 10-20 kg = 50 ml/kg extra
- + >20 kg = 20 ml/kg

Bijvoorbeeld: 40 kilogram betekent totaal vocht: 10x100ml + 10x50 ml + 20x20ml=1,9 Liter per 24 uur

- **Analgetica, stapsgewijs: Bij VAS >4 :**

1. Paracetamol
Oraal: Start dosis 20 mg/kg. Daarna: 60-90 mg/kg/dag (in 4 dosissen)

of

Rectaal: Start dosis: 40 mg/kg. Daarna: 90 mg/kg/dag (in 3 dosissen)

2. Diclofenac 1-3 mg/kg/dag (in 3 dosissen)
3. Morfine (rectaal) 1.2-2.4 mg/kg/dag (in 6 dosissen)
4. Morfine (IV, dus **stop morfine rectaal**;) Start dosis: 0.1 mg/kg (in 10 minuten. Daarna continue dosis: 0.25 mg/kg/dag

- **Eigen medicatie:** Mag gecontinueerd worden
- **Dieet:** Zoals voorschift operateur, in principe wensdieet

Stap 3 : Opdrachten Verpleegkundigen

- Controles 4x daags:
 - VAS score
 - Hartfrequentie, Bloeddruk, Ademfrequentie, Saturatie, Temperatuur.
 - Beoordelen of de mictie adequaat is en evalueren of de kinderen misselijk zijn.
- Bij afwijkende controles, zorgen of verschillen met de baseline metingen moet de behandeld arts worden gewaarschuwd.

Stap 4 : Na 24 uur

- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 1**
- In principe ontslag zoals lokaal protocol, maar mag binnen de studie enkel als de patiënt voldoet aan onderstaande ontslag criteria:

Code	Criteria	Yes	No
1	Body temperature < 38.0 degrees Celsius		
2	VAS/Comfort scale <4		
3	Adequate oral intake		
4	Able to mobilize		
5	Consent of parents for discharge		

- **Voldoet patiënt? -> Hoofdstuk ontslag**
- **Voldoet patiënt niet? -> Nog 24u klinisch zie stap 5: na 48u**

Stap 5 : Na 48 uur (enkel als niet voldeed aan ontslag criteria)

- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 2**
- Voldoet patiënt nu wel aan ontslag criteria? -> Hoofdstuk ontslag
- **Voldoet patiënt niet? -> Nog 24u klinisch zie stap 6: na 72u**

Stap 6 : Na 72 uur (enkel als niet voldeed aan ontslag criteria)

- **Werk het eCRF bij via APACtrial.NL phase clinical: day 3**
- Voldoet patiënt nu wel aan ontslag criteria? -> Hoofdstuk ontslag
- **Voldoet patiënt niet? -> behandel uit volgens lokaal protocol, enkel nog het CRF invullen bij ontslag/discharge.**

Kinderafdeling: Ontslag

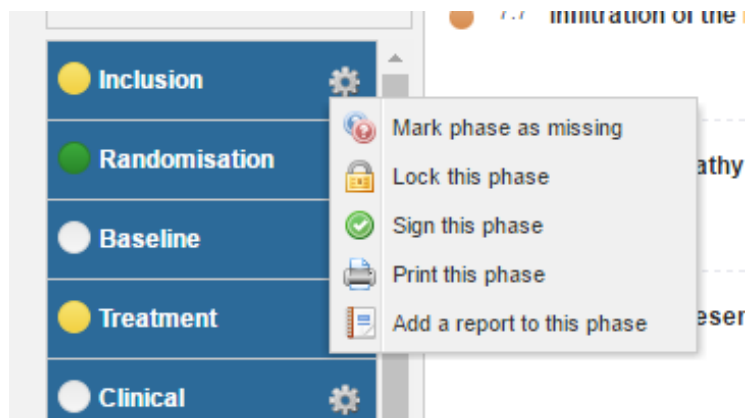
Non-operatieve behandeling: Ontslag

Stap 1: Thuismedicatie (Door kinderartsen)

- Indien patiënt aan de ontslagcriteria voldoet → over op orale antibiotica:
 - **Jonger dan 12 jaar:** Augmentin drank 50/12,5mg/kg/dag (max 500/125mg 3dd)
 - **Ouder dan 12 jaar:** Augmentin drank 500/125mg 3dd
 - Schrijf de medicatie voor volgens reguliere wijze in het elektronisch voorschrijf systeem.
 - **NB de totale duur van de antibiotische behandeling is 7 dagen. Dit is inclusief iv toediening**
- Pijnmedicatie voorschrijven naar eigen inzicht. Wel volgens dosering en stapsgewijs zoals in het klinisch protocol.

Stap 2: Organisatie follow-up

- Dag 7: telefonische follow-up door Arts-onderzoeker (**controleer of telefoon nummer en email van ouders zijn gemaïld naar APACtrial@AMC.nl inclusief record ID/studie code, bij twijfel nogmaals mailen**)
- **Retour polikliniek chirurgie 4 weken** (geen belafpraak)
- **Bijwerken CRF via APACtrial.nl en alle stappen t/m Discharge tekenen**



Operatieve behandeling: Ontslag

Stap 1: Ontslag criteria

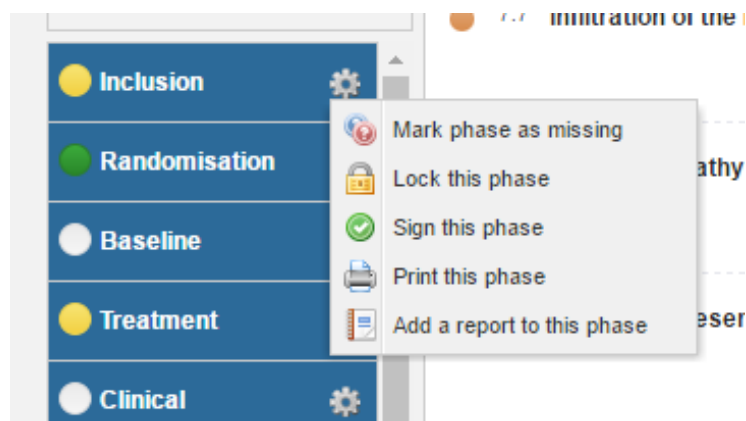
- Ontslag gaat volgens lokaal protocol, maar mag binnen de studie enkel als de patiënt voldoet aan onderstaande ontslag criteria:

Code	Criteria	Yes	No
1	Body temperature < 38.0 degrees Celsius		
2	VAS/Comfort scale <4		
3	Adequate oral intake		
4	Able to mobilize		
5	Consent of parents for discharge		

- Pijnmedicatie voorschrijven naar eigen inzicht. Wel volgens dosering en stapsgewijs zoals in het klinisch protocol.

Stap 2: Organisatie follow-up

- Dag 7: telefonische follow-up door Arts-onderzoeker (**controleer of telefoon nummer en email van ouders zijn gemaïld naar APACtrial@AMC.nl inclusief record ID/studie code, bij twijfel nogmaals mailen**)
- **Retour polikliniek chirurgie 4 weken** (geen belafspraak)
- **Bijwerken CRF via APACtrial.nl en alle stappen t/m Discharge tekenen**



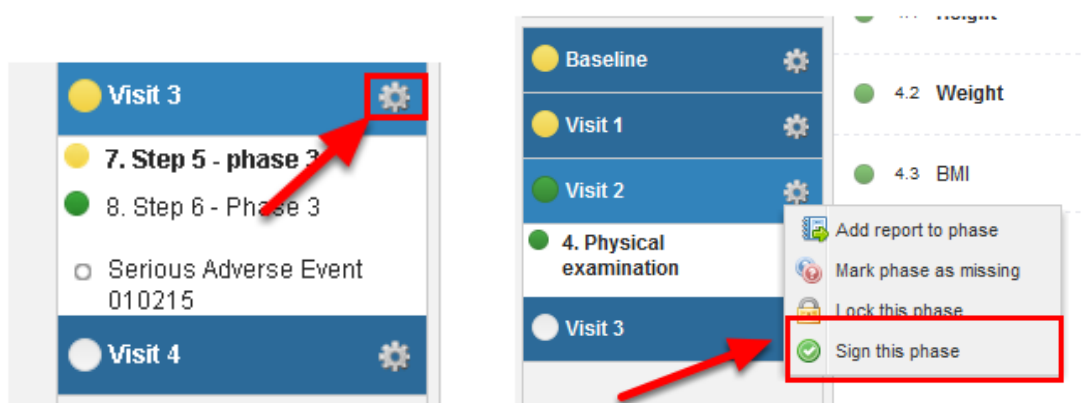
Poliklinische follow-up 4 weken:

Noteer de volgende zaken in de status en het eCRF via APACtrial.NL

1. Zijn vragenlijsten online ingevuld door ouders (hebben via mail een uitnodiging gehad)
2. Pathologie uitslag.
3. Hoeveel dagen is patiënt afwezig geweest van school, sport en of sociale activiteiten?
 - a. Tel iedere dag dat patiënt een van de activiteiten niet heeft kunnen uitvoeren.
4. Hoeveel dagen zijn ouders afwezig geweest van werk.
 - a. Tel totaal van beide ouders bij elkaar op.
5. Hoe vaak is patiënt bij (ongepland) arts geweest?
6. Heb er zich complicaties voor gedaan sinds opname?
 - a. Welke complicatie?
 - b. Welke behandeling?
 - c. Welke maten is patiënt hersteld van klachten?

NB denk aan het melden van een adverse event indien daar aanleiding voor is.

Werk het eCRF bij via APACtrial.NL. Phase: Week 4, teken de stap als volgt:



Off study report:

In het geval een patiënt/ouders besluiten te stoppen met de studie. Of in het geval het kind door een verzet/complicatie/overlijden de studie moet verlaten:

1. Neem contact op met de onderzoeker: Max Knaapen
2. Vul het off study report in op APACtrial.nl via eCRF.
3. Meld eventuele adverse events via het adverse event report op APACtrial.nl via het eCRF.

1. Ga naar APACtrial.NL.
2. Klik op button CRF bijwerken.
3. Log in met -> EStortelder@Rijnstate.nl
-> **Wachtwoord bel ->**
Max Knaapen (06-20979124)
4. Selecteer de juiste studie patiënt
5. Ga naar reports
6. Add report -> Off study report

Max Knaapen
+31-6-20979124
APACtrial@AMC.nl

Adverse events:

In het geval van een adverse event (elk ongewenst voorval/contact/opname tijdens de studie periode, zonder er een verband met de studie hoeft te zijn) dit melden via een “adverse event report” in het eCRF.

Bij het constateren of twijfel over een Serious Adverse Event of een Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction (SUSAR) direct de uitvoerend onderzoeker contacteren: Max Knaapen.

Voor het invullen van een adverse event report:

1. Ga naar APACtrial.NL.
2. Klik op button CRF bijwerken.
3. Log in met -> EStortelder@Rijnstate.nl
-> **Wachtwoord bel ->**
Max Knaapen (06-20979124)
4. Selecteer de juiste studie patiënt
5. Ga naar reports
6. Add report -> Adverse event report

Max Knaapen
+31-6-20979124
APACtrial@AMC.nl

Unscheduled visit:

In het geval van een ongepland bezoek aan het ziekenhuis, bedenk of dit een adverse event is (een heropname is altijd een adverse event). Zo ja meld dit als een adverse event.

Zo nee meld het bezoek via een “unscheduled appointment report” in het eCRF .

Voor het invullen van een “unscheduled appointment report”

1. Ga naar APACtrial.NL.
2. Klik op button CRF bijwerken.
3. Log in met -> EStortelder@Rijnstate.nl
-> **Wachtwoord bel -> Max Knaapen (06-20979124)**
4. Selecteer de juiste studie patiënt
5. Ga naar reports
6. Add report -> “unscheduled visit report”

Missing value in CRF:

Kom je tijdens het invullen van het CRF een vraag tegen waar geen antwoord op te vinden is:

1. Selecteer dan als mogelijk: *Unknown* in de keuze lijst.
2. Is dit geen optie?: Klik dan op het grijze tandwiel naast de vraag en selecteer user missing. Selecteer de best passende optie en geef waar mogelijk een toelichting.

9.4 Oral feeding Yes No Unknown

9.5 Temperature degrees celsius (ex. 37.5)

9.6 Puls bpm
This field is required

- Clear
- User missing**
- Comments
- Audit trail
- Queries

Choose reason for missing value for field Puls.

Choose reason: Measurement failed (-95) Not applicable (-96) Not asked (-97) Asked but unknown (-98) Not done (-99)

Comment:

Save Cancel

Bijlagen

Bijlage 1: In/exclusie criteria

1.1. Inclusion criteria

In order to be eligible to participate in this study, a subject must meet all of the following criteria:

1. Age 7-17 years, inclusive
2. Radiologically confirmed simple appendicitis, defined as:
 - a. Clinical findings:
 - i. Unwell, but not generally ill
 - ii. Localized tenderness in the right iliac fossa region
 - iii. Normal/hyperactive bowel sounds
 - iv. No guarding
 - v. No mass palpable
 - b. Ultrasonography (see appendix E):
 - i. Incompressible appendix with an outer diameter of ≥ 6 mm
 - ii. Hyperaemia within the appendiceal wall
 - iii. Without faecolith
 - iv. Infiltration of surrounding fat
 - v. No signs of perforation
 - vi. No signs of intra-abdominal abscess/phlegmon

1.2. Exclusion criteria

A potential subject who meets any of the following criteria will be excluded from participation in this study:

1. Patients with severe general illness at time of presentation:
 - a. Generalized peritonitis defined as:
Diffuse inflammation of the peritoneum with clinical signs consisting of increasing abdominal pain, generalized tenderness, diffuse abdominal rigidity, sinus tachycardia, and signs of paralytic ileus.
 - b. Severe sepsis or septic shock, as defined by the international paediatric sepsis consensus conference. (Zie bijlage 4)
 - c. Signs of complex appendicitis. For this our own developed clinical prediction rule will be used. (see scoring system next page)
2. Children with a faecolith on ultrasonography
3. Patients with serious associated conditions or malformations such as:
 - a. Congenital or acquired cardiac or pulmonary disease with significant hemodynamic consequences
 - b. Immunodeficiency
 - c. Malignancy
 - d. Homozygous sickle cell disease
 - e. Metabolic disorders
4. Patients with documented type 1 allergy to the antibiotics used
5. Patients who have been treated for acute simple appendicitis non-operatively in the past year
6. Patients with a suspicion of an underlying malignancy based upon clinical and radiological evaluation

Scoring system [13]

Determinants	<i>Adjusted OR (95% CI)</i>	<i>p value</i>	<i>Awarded points</i>
<u>Final model</u>			
Diffuse abdominal guarding	5.4 (1.4-21.1)	0.01	3
CRP level more than 38 mg/L	4.4 (1.4-14.6)	0.009	2
"Signs indicative of complex appendicitis" On ultrasound	4.2 (1.3-13.5)	0.02	2
>1 day of abdominal pain	3.9 (1.3-12.0)	0.02	2
Temperature > 37.5 degree Celsius	2.6 (0.9-7.7)	0.09	1

Cut-off value:

<4: Simple appendicitis

Bijlage 2: Bespreekpunten lijst informed consent 7 tm 11 jarige

(zie bijlage voor algemene regels informed consent)

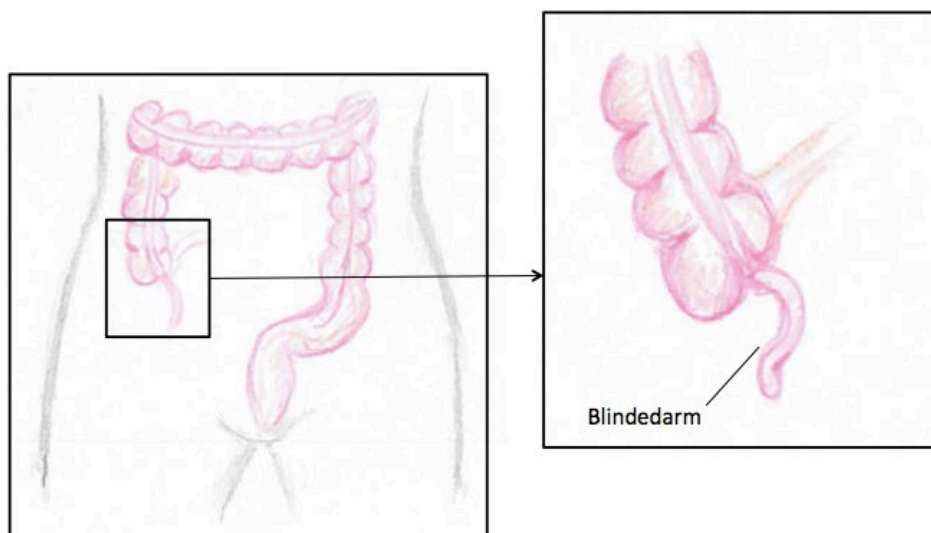
APAC – Bespreekpunten lijst 7-11 jaar

(zie bijlage voor algemene regels informed consent)

Geachte collega,

Kinderen die mogelijk willen participeren in APAC trial in de leeftijdscategorie 7-11 jaar hoeven geen informed consent af te geven, echter moeten zij wel worden geïnformeerd op een voor hun begrijpelijke manier. Om een handvat te geven voor dit informatie gesprek volgt hier een lijst van de bespreekpunten.

1. Uitleg appendicitis, hier kun je onderstaande afbeelding eventueel voor gebruiken.



2. Introductie onderzoeksonderwerp
 - a. Verschil simpele en gecompliceerde appendicitis
 - b. Standaard behandeling (appendectomie)
3. Doel onderzoek
 - a. Behandelen met antibiotica om operatie te voorkomen
4. Uitleg uitvoering onderzoek
 - a. Randomisatie
 - b. Groep 1: Antibiotica via infuus en 2x bloedafnames (in principe via infuus anders via vena punctie). Na 2 dagen naar huis met antibiotica als tablet of drank. Als antibiotica niet werkt alsnog operatie.
 - c. Groep 2: Appendectomie
 - d. Na 4 weken controle in het ziekenhuis en 3x contact met de ouders.
 - e. Invullen van vragenlijsten door kind en ouders

Standard Operating Procedure APAC trial V1.3 Rijnstate

5. Mogelijk bijwerkingen en voordelen
 - Groep 1: Antibiotica
 - i. Een blindedarmonsteking op latere leeftijd
 - ii. Een allergische reactie op de medicatie (antibiotica)
 - iii. Een gat in de blindedarm en/of ontsteking van het buikvlies
 - iv. Je kan last(bijwerkingen) van de toegediende medicijnen (antibiotica) krijgen. Hierover kan je meer vinden in de bijlage.
 - Groep 2: Operatie
 - i. Een allergische reactie op de eventuele medicatie (antibiotica) die voor of na de operatie wordt gegeven
 - ii. Je kan last(bijwerkingen) van de eventueel toegediende medicijnen (antibiotica) krijgen
 - iii. Je kan last van de narcose (slaapmiddel) of door de operatie zelf krijgen zoals een ontsteking van de wond.
6. Vrijwillige deelname en altijd de optie om te stoppen met onderzoek.
7. Gegevens geheim bewaard en door onafhankelijke dokters en wetenschappers gecontroleerd.
8. Geen vergoeding of kosten.
9. Extra toelichting altijd mogelijk, of bij behandelend arts, onderzoeker of onafhankelijk arts.

Namens de gehele studie groep,

drs. M. Knaapen
Uitvoerend onderzoeker/Promovendus
Kinderchirurgisch centrum Amsterdam
06-20979124
apactrial@amc.uva.nl

drs. R.R. Gorter
Coordinator APAC
Kinderchirurgisch centrum Amsterdam

dr. R. Bakx
APAC hoofdonderzoeker
Kinderchirurgisch centrum Amsterdam

Bijlage 3: Sepsis criteria

Table 2. Definitions of systemic inflammatory response syndrome (SIRS), infection, sepsis, severe sepsis, and septic shock

<i>SIRS^a</i>
The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count: <ul style="list-style-type: none"> ● Core^b temperature of $>38.5^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$. ● Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 sd above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β-blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period. ● Mean respiratory rate >2 sd above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia. ● Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or $>10\%$ immature neutrophils.
<i>Infection</i>
A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)
<i>Sepsis</i>
SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.
<i>Severe sepsis</i>
Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.
<i>Septic shock</i>
Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Modifications from the adult definitions are highlighted in boldface.

^aSee Table 3 for age-specific ranges for physiologic and laboratory variables; ^bcore temperature must be measured by rectal, bladder, oral, or central catheter probe.

Bijlage 4: Predefined criteria of clinical deterioration.

- A. Bij follow up aanwijzingen voor een diffuus geprikkelde buik
- B. Bij follow up hebben van een leucocytose van $>20 \times 10^9$ cells/L of een doostijgende leucocytose na 48 uur na het starten van de intraveneuze antibiotica
- C. Het hebben van persisterende koorts ($>38,5$ graden Celsius) 24 uur na aanvang van de intraveneuze antibiotica
- D. Het hebben van een tachycardie (waarde afhankelijk van leeftijd) 24 uur na aanvang van de intraveneuze antibiotica
- E. Persisterend of stijgend CRP na 48 uur na aanvang van de intraveneuze antibiotica.
- F. Patiënt die niet voldoet aan de ontslagcriteria na 72 uur iv antibiotica.