

Curare l'appendicite con gli antibiotici: un po' di rumore per nulla?

Enrico Valletta*, Francesco S. Camoglio**

*UO di Pediatria, Ospedale "G.B. Morgagni-L. Pierantoni", AUSL di Forlì; **Chirurgia Pediatrica, Policlinico "G.B. Rossi", Università di Verona

Abstract

Antibiotic treatment for appendicitis: much ado about nothing?

Appendectomy has been the mainstay of treatment of acute appendicitis for a long time. Recent studies suggest that in uncomplicated acute appendicitis antibiotic treatment could be a suitable alternative to surgery. It would not significantly increase the risk of peritonitis and could avoid all unnecessary surgery-related morbidity. We offer a commented review of the most recent trials and of at least six systematic reviews or meta-analysis published in the last few months. In our opinion, available data regarding exclusive antibiotic treatment are not conclusive nor immediately applicable to paediatric patients.

Quaderni acp 2012; 19(6): 274-277

Key words Appendicitis. Appendectomy. Antibiotic therapy. Non inferiority trial. Surgery

L'appendicectomia è da sempre ritenuta il trattamento di scelta nell'appendicite acuta. Alcuni studi recenti suggeriscono che il semplice trattamento antibiotico potrebbe rappresentare una valida alternativa all'intervento nell'appendicite acuta non complicata. Intendiamo commentare sinteticamente i risultati di questi studi e di almeno sei revisioni sistematiche o metanalisi che sono state pubblicate nell'arco di pochi mesi. A nostro avviso, i dati disponibili non consentono di essere conclusivi sull'efficacia del solo approccio antibiotico e non sono immediatamente trasferibili al paziente pediatrico.

Parole chiave Appendicite. Appendicectomia. Terapia antibiotica. Studio di non-inferiorità. Chirurgia

L'appendicite acuta è argomento quasi inesauribile di discussione e ricerca. Patologia apparentemente ben nota che, da oltre cento anni, trova nel trattamento chirurgico la sua risoluzione, ha dovuto anch'essa piegarsi alle regole della medicina basata sulle evidenze e portare alla verifica le proprie consuetudini diagnostiche e terapeutiche. Tra gli aspetti più dibattuti, le modalità della diagnosi (clinica, di laboratorio, ecografica e/o tomografica), il tipo e la durata della terapia antibiotica come prevenzione e trattamento delle complicanze postchirurgiche e, infine, le tecniche chirurgiche stesse (laparotomia vs laparoscopia).

Negli ultimi anni un'altra questione ha prodotto alcuni lavori prospettici e di metanalisi di un certo interesse. Si tratta della possibilità di curare l'appendicite non complicata con la sola terapia antibiotica, con l'obiettivo di evitare l'intervento chirurgico e le sue possibili complicanze: quindi terapia medica non solo come "ponte" verso l'atto chirurgico, ma come vera e propria alternativa terapeutica

analoga a quanto avviene per la diverticolite, altro processo infettivo addominale.

L'occasione viene dalla pubblicazione su *BMJ* dell'ultima metanalisi sull'argomento e da un recente lavoro prospettico francese che mette a confronto, nell'appendicite non complicata, l'efficacia della terapia con amoxicillina-clavulanato e dell'appendicectomia [1-2].

Antibiotico "non inferiore" all'appendicectomia.

È questo l'obiettivo?

Il lavoro di Vons e coll. affronta l'argomento in maniera originale prestandosi ad alcune considerazioni di metodo e di sostanza [2]. È uno studio aperto, multicentrico, randomizzato e controllato, condotto in adulti. I pazienti, con una diagnosi di appendicite acuta non complicata verificata con la TAC, erano assegnati casualmente a un trattamento con amoxicillina-clavulanato (3 g/die per 8-15 giorni) o all'intervento di appendicectomia in

urgenza. L'obiettivo era dimostrare la non-inferiorità dell'antibiotico rispetto alla chirurgia nel prevenire la peritonite entro 30 giorni dal trattamento, assumendo come tollerabile una minore efficacia dell'antibiotico tale per cui il limite superiore dell'intervallo di confidenza (IC 95%) delle differenze tra i due trattamenti fosse inferiore a 10 punti percentuali. In sintesi, non si puntava a dimostrare che il trattamento antibiotico mantenesse invariata o riducesse la frequenza delle possibili peritoniti, quanto a verificare che non ne causasse il 10% in più oltre a quelle attese con l'appendicectomia. Il risultato finale era in favore dell'appendicectomia con solo il 2% di peritoniti post-trattamento rispetto all'8% (differenza dei trattamenti 5,8%, IC 95% 0,3-12,1) con l'antibiotico, per il quale non era quindi possibile dimostrare la non-inferiorità. Nonostante il 68% dei pazienti trattati con antibiotico non abbia richiesto un'appendicectomia entro l'anno successivo, il 12% veniva operato entro un mese e un altro 29% tra un mese e un anno dal primo episodio. Nel 26% dei casi l'intervento era per appendicite acuta. Al di là del verdetto sfavorevole all'antibiotico e di alcune peculiarità dello studio – il sistematico utilizzo della TAC, il difficile confronto tra due trattamenti così diversi e l'utilizzo di un antibiotico a cui l'*E. coli* appare sempre più resistente – è il disegno di non-inferiorità a meritare qualche considerazione. In un commento all'articolo, i ricercatori del "Mario Negri" criticano la scelta del margine di non-inferiorità del 10% ritenendolo potenzialmente svantaggioso per il paziente [3-4]. Questo valore porta, infatti, ad accettare un rischio di peritonite cinque volte superiore a quello atteso (2%) per l'appendicectomia e quindi 100 casi di peritonite su 1000 pazienti trattati con antibiotico a fronte dei 20 casi prevedibili con la chirurgia. La differenza dell'IC 95% (0,3-12,1) ottenuto da Vons e coll. significa da 3 a 121 casi in

Per corrispondenza:
Enrico Valletta
e-mail: e.valletta@ausl.fo.it

il punto su

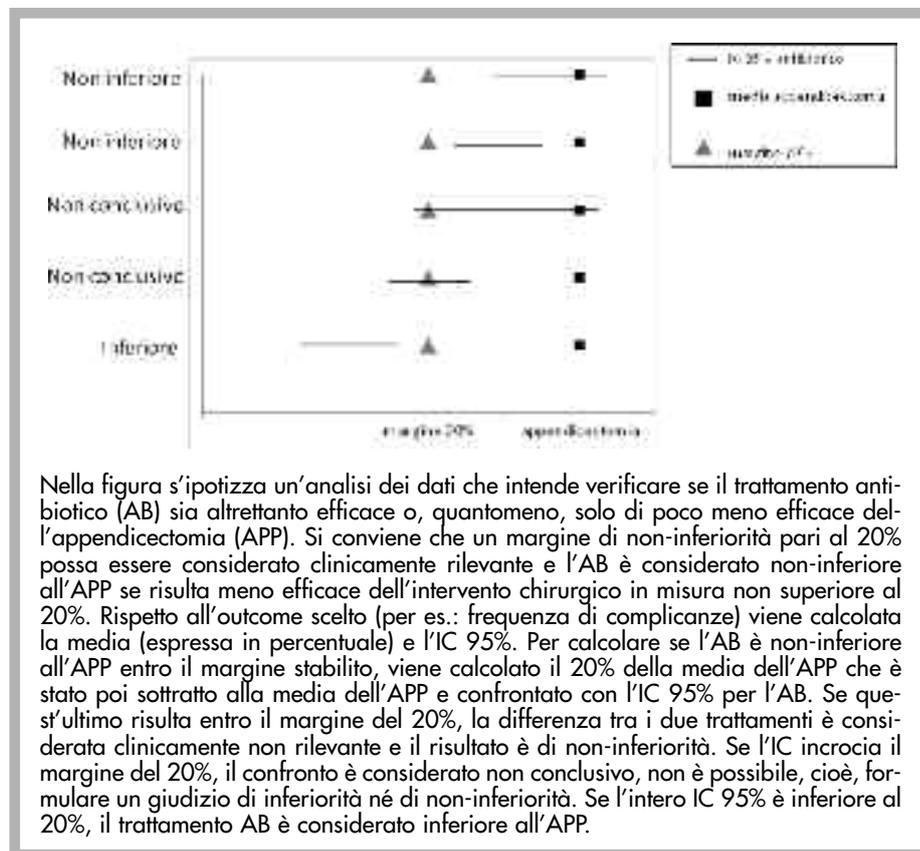
più di peritonite ogni 1000 pazienti posti in amoxicillina-clavulanato. Se il limite scelto per la non-inferiorità fosse stato addirittura il 15% come suggerito da Mason, l'antibiotico sarebbe stato giudicato una buona alternativa all'appendicectomia pur risultando, alla fine, peggiore (limite inferiore dell'IC 95% > 0,0) [5].

Le metanalisi

Tra il 2011 e il 2012 sono almeno sei i lavori che cercano di fare il punto sul confronto antibiotico vs appendicectomia in maniera sistematica. Fitzmaurice e coll., partendo da una precedente revisione del 2008 di Mason – che, pur basandosi su evidenze “scarse e di modesta qualità”, concludeva per l'efficacia dell'approccio antibiotico in circa il 70% dei casi – selezionano 13 lavori pertinenti di cui solo 4 RCT (tutti, tranne uno, condotti su pazienti adulti), 9 studi retrospettivi monocentrici e una review (quella di Mason, appunto) [6-7].

Pur non conducendo una vera e propria metanalisi, giudicano che non vi siano evidenze sufficienti per raccomandare l'utilizzo dell'antibiotico in alternativa alla chirurgia e ribadiscono il ruolo dell'appendicectomia come *gold standard* terapeutico. Liu e Fogg costruiscono la loro metanalisi su 6 lavori (1201 pazienti) focalizzandosi sulla percentuale di fallimenti dell'antibiotico (il 6,9%, range 5-11,8%, dei pazienti doveva ricorrere all'intervento entro 24-48 ore dall'inizio della terapia) e sul tasso di ricorrenza di appendicite 4-12 mesi dopo il termine dell'antibiotico (14,2%, range 5-35%) [8]. Nel 7,3% delle appendicectomie di prima istanza l'appendice risultava normale e le complicanze dell'approccio antibiotico erano del 31% (IC 95% 19-49), inferiori rispetto a quelle dell'appendicectomia. Considerando che fino al 35% dei casi l'appendicectomia risultava non necessaria (risoluzione spontanea o appendici normali), gli Autori ritenevano la scelta dell'antibiotico ragionevole e sicura nelle appendiciti non complicate pur considerando indispensabili ulteriori ricerche prospettiche di approfondimento. Sempre del 2011 è una *Cochrane Review* che affronta il problema secondo lo schema della non-inferiorità assumendo come clinicamente tollerabile un margine del 20% di differenza rispetto all'appendicectomia [9]. Cinque sono gli

BOX 1: SCHEMATIZZAZIONE DEL PRINCIPIO DI NON-INFERIORITÀ (MODIFICATO DA [9])



studi considerati (uno di questi sarà successivamente ritirato per duplicazione di dati). Il trattamento antibiotico ancora una volta non supera in maniera conclusiva la prova della non-inferiorità rispetto all'appendicectomia, né per quanto riguarda la guarigione, né per il semplice verificarsi di complicanze maggiori. Gli stessi Autori s'interrogano sull'opportunità di accettare un margine del 20%, in altri termini di accettare che in 1 paziente su 5 il trattamento non sia efficace o sia causa di complicanze (*box 1*). La successiva metanalisi di Mason e coll. è decisamente a favore dell'appendicectomia, attribuendole l'8,5% dei fallimenti contro il 40,2% dell'antibiotico (OR 6,72; IC 95% 0,08-12,99; $p < 0,001$) [10]. Sempre del 2012 è la revisione sistematica di Varadhan e coll. che prende in considerazione 4 RCT già ampiamente utilizzati in alcune precedenti metanalisi, per un totale di 900 pazienti (470 relativi al trattamento antibiotico e 430 per quello chirurgico) [1]. Il trattamento conservativo si dimostrava efficace a un anno nel 63% dei casi con una significativa riduzione

del rischio di complicanze (infezione della ferita, perforazione, peritonite) che, a seconda dei criteri utilizzati, andava dal 31% al 39% rispetto all'appendicectomia. Tuttavia, il 20% dei pazienti trattati con antibiotico doveva essere successivamente appendicectomizzato e nel 20% di questi il quadro era di un'appendicite perforata o gangrenosa. L'efficacia del trattamento, la durata del ricovero e il rischio di sviluppare un'appendicite complicata erano comparabili nei due gruppi. Il giudizio degli Autori è positivo nei confronti dell'approccio con antibiotico che giudicano sicuro ed efficace senza apprezzabile incremento del rischio di perforazione. Nell'editoriale di commento alla metanalisi, Bakker solleva alcune critiche di metodo (giudizio di efficacia del trattamento per due approcci completamente diversi) e di sostanza (rischio inaccettabile di appendicectomia differita in caso di fallimento dell'antibiotico, consistente ricorrenza, 20%, di appendicite a un anno, necessità di eseguire una TAC in tutti i pazienti, possibilità di sottovalutare un coinvolgimento

annessiale nelle femmine con rischio futuro di ridotta fertilità: (3-5% delle donne con appendicite complicata), ritenendo ancora preferibile, per il momento e in attesa di ulteriori evidenze, l'approccio chirurgico [11]. Un ulteriore, recentissimo tentativo di sintesi della consueta letteratura disponibile risulta anch'esso non conclusivo [12].

Qualche commento

Sei metanalisi pubblicate nell'arco di nove mesi (ottobre 2011 - giugno 2012), costruite su un totale di otto lavori originali (considerandone da quattro a sette ciascuna), sono molte, forse troppe. Indicano l'attualità dell'argomento, ma anche la difficoltà di giungere a una conclusione univoca (*tabella 1*). L'argomento è evidentemente difficile da circoscrivere.

L'appendicite acuta è indicazione all'intervento da oltre un secolo; la tecnica chirurgica è ultraconsolidata (e mininvasiva con la laparoscopia), risolve il problema nella totalità dei casi, mette al sicuro dal rischio di perforazione (15-25%), ha un tasso contenuto di complicanze e soprattutto non pone il problema delle recidive. È oggettivamente difficile fare meglio e da qui nasce il tentativo di mostrare se non la superiorità almeno la non-inferiorità di un approccio alternativo. C'è da chiedersi chi accetterebbe un trattamento che, nella peggiore delle ipotesi, lo esporrebbe a un rischio maggiore della chirurgia per il semplice motivo che un margine di 10-20% di complicanze in più è ritenuto accettabile dai ricercatori. D'altra parte, l'appendicectomia è da sempre gravata dal problema delle appendici "bianche", interventi probabilmente evitabili che espongono il paziente a rischi superflui. In questi casi la precisione diagnostica è fondamentale: laddove si è utilizzata sistematicamente la TAC (sensibilità 100%, specificità 95%) la percentuale degli interventi su appendici indenni è stata inferiore (3%) rispetto al passato (10-15%) [2]. Esistono poi le appendici che "guariscono" spontaneamente (3,6-20%), anch'esse sottoposte impropriamente a intervento chirurgico [8].

I trials che hanno testato il trattamento antibiotico vs l'appendicectomia sono abbastanza disomogenei nell'iter diagnostico (solo Vons e coll. utilizzano siste-

TABELLA 1: SINTESI DELLE CONCLUSIONI DELLE METANALISI/REVISIONI SISTEMATICHE CITATE NEL TESTO

Autore	Conclusioni
Fitzmaurice [6]	L'appendicectomia resta il <i>gold standard</i> .
Liu [8]	L'antibiotico è approccio ragionevole e sicuro. Necessari ulteriori studi randomizzati e controllati.
Wilms [9]	L'antibiotico non può essere definito non-inferiore all'appendicectomia adottando il margine del 20% (confronto non conclusivo). L'appendicectomia resta il <i>gold standard</i> . Giustificati ulteriori studi randomizzati e controllati.
Mason [10]	L'antibiotico è associato a minori complicanze, grado di malattia e migliore controllo del dolore, ma risulta complessivamente meno efficace dell'appendicectomia per una più elevata frequenza di fallimento.
Varadhan [1]	L'antibiotico è efficace e sicuro e merita di essere considerato come primo approccio nell'appendicite non complicata.
Svensson [12]	Comparabile il grado di fallimento tra antibioticoterapia (necessità di intervento) e chirurgia (appendice "bianca"). Minori complicanze nel braccio trattato con antibiotico.

TABELLA 1: SINTESI DEI LAVORI ORIGINALI CONSIDERATI NELLE DIVERSE REVISIONI SISTEMATICHE O METANALISI

Autore	Popolazione studiata	Terapia antibiotica utilizzata
Eriksson [13]	40 pazienti >18 anni	Cefotaxime + finidazolo
Styrud [14]	252 pazienti >18 anni	Cefotaxime + finidazolo per 2 giorni; poi ofloxacina + finidazolo
Farahnak [15]	42 pazienti >6 anni	Gentamicina + metronidazolo; poi amoxicillina-clavulanato
Liu [16]	170 pazienti adulti	A discrezione del chirurgo
Hansson [17]	369 pazienti > 18 anni	Ciprofloxacina + metronidazolo
Malik [18] (studio ritirato)	80 pazienti >17 anni	Ciprofloxacina + metronidazolo
Turhan [19]	290 pazienti >13 anni	Ampicillina + gentamicina + metronidazolo
Vons [2]	239 pazienti >18 anni	Amoxicillina-clavulanato

maticamente la TAC), negli antibiotici utilizzati, nella scelta degli outcomes, nella frequenza del crossover dal trattamento antibiotico a quello chirurgico (quasi il 50% in uno studio) e, soprattutto, sono condotti quasi esclusivamente in pazienti adulti (*tabella 2*). I due approcci sono diversi come tipologia e rilevanza delle possibili complicanze, e la necessità di passare da un trattamento all'altro in caso di fallimento dell'antibiotico è un importante fattore di disturbo. Infine, chi è andato all'appendicectomia è stato, comunque, sottoposto a terapia antibiotica pre-postintervento come è ormai prassi acquisita. In alcuni studi sono state escluse, prudenzialmente, le femmine.

Resta, come dato grezzo, il fatto che il 44-85% dei pazienti trattati con l'antibiotico ha potuto evitare, in prima istanza, l'intervento e questo continua ad alimentare, ragionevolmente, le aspettative di una strategia alternativa all'appendicectomia.

In quale misura tutto questo riguarda il bambino?

La trasferibilità al bambino di quanto fin qui discusso non può essere immediata e i pochi dati pediatrici retrospettivi sono gravati da bias troppo consistenti per poter essere fruibili [12]. Il frequente uso dei chinolonici, negli studi su popolazioni adulte, potrebbe poi sollevare qualche

perplexità nell'eventuale impiego in età pediatrica. Un trial prospettico multicentrico simile a quelli condotti sull'adulto, volto a saggiare l'efficacia dell'antibiotico nel contenere l'evoluzione dell'appendicite acuta in peritonite e portare quindi a una guarigione senza ricorrere all'intervento chirurgico, è stato di recente proposto in alcuni centri europei, ma a oggi non si hanno risultati concreti su cui poter ragionare [13]. E non è detto che le certezze verranno a trials ultimati. Il punto critico è in buona parte diagnostico prima ancora che terapeutico. Al momento, nessuna delle indagini disponibili è in grado di fornire dettagli attendibili sul grado della flogosi appendicolare. Solamente lo studio anatomopatologico di un'appendice rimossa può distinguere con certezza un'appendice flemmonosa – che presumibilmente potrebbe veder spegnere la sua flogosi con terapia antibiotica – da un'appendice che, in preda a seppur limitati ma probabilmente irreversibili fenomeni di gangrena, avrà invece una quasi ineluttabile evoluzione verso la perforazione e dovrà quindi essere asportata. La TAC, pur con evidenti vantaggi rispetto all'ecografia (ha maggiore sensibilità e specificità e non è operatore-dipendente, particolare da non sottovalutare in una patologia da gestire in urgenza), trova scarsa applicazione nella diagnostica dell'appendicite acuta in età pediatrica. È infatti penalizzata dalla possibile necessità di sedazione, dall'elevata esposizione alle radiazioni, dall'utilizzo del mezzo di contrasto e da un rapporto costo-beneficio tuttora inferiore a quello dell'ecografia [14]. La riduzione dell'irradiazione con TAC di ultima generazione (2 mSv vs gli 8 mSv di una TAC convenzionale) rimuoverà forse alcune perplessità, ma i dati disponibili sono ancora scarsi e non riferibili all'età pediatrica [15].

Quand'anche si riesca a raggiungere un ragionevole sospetto di appendicite acuta non complicata in un bambino, mancano evidenze sufficienti a ritenere che un approccio puramente medico e conservativo sia percorribile in sicurezza. E pertanto l'obiettivo del pediatra e del chirurgo non può che essere quello di limitare al massimo i rischi di un'estensione del processo flogistico al cavo peritoneale: tale obiettivo è al momento raggiungibile solamente ricorrendo alla chirurgia [16-22].

E allora, almeno per il momento, un po' di rumore per nulla. ♦

Bibliografia

- [1] Varadhan KK, Neal KR, Lobo DN. Safety and efficacy of antibiotics compared with appendectomy for treatment of uncomplicated acute appendicitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2012;344:e2156.
- [2] Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1573-9.
- [3] Banzi R, Torri V, Bertelè V, Garattini S. Antibiotics versus surgery for appendicitis. *Lancet* 2011;378:1067-8.
- [4] Garattini S, Bertelè V. Non-inferiority trial are unethical because they disregard patients' interests. *Lancet* 2007;370:1875-7.
- [5] Mason RJ. Appendicitis: is surgery the best option? *Lancet* 2011;377:1545-6.
- [6] Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomerikatis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011; 54:307-14.
- [7] Mason RJ. Surgery for appendicitis: is it necessary? *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:481-8.
- [8] Liu K, Fogg L. Use of antibiotic alone for treatment of uncomplicated acute appendicitis: a systematic review and meta-analysis. *Surgery* 2011; 150:673-83.
- [9] Wilms IMHA, de Hoog DENM, de Visser DC, Janzing HJM. Appendectomy versus antibiotic

treatment for acute appendicitis (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2011;(11): CD008359.

- [10] Mason RJ, Moazzez A, Sohn H, Katkhouda N. Meta-analysis of randomized trials comparing antibiotic therapy with appendectomy for acute uncomplicated (no abscess or phlegmon) appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2012;13:74-84.
- [11] Bakker OJ. Should conservative treatment of appendicitis be first line? *BMJ* 2012;344:e2546.
- [12] Svensson JF, Hall NJ, Eaton S, et al. A review of conservative treatment of acute appendicitis. *Eur J Pediatr Surg* 2012;22:185-94.
- [13] Eriksson S, Granstrom L. Randomized controlled trial of appendectomy versus antibiotic therapy for acute appendicitis. *Br J Surg* 1995; 82:166-9.
- [14] Styurd J, Eriksson S, Nilsson I, et al. Appendectomy versus antibiotic treatment in acute appendicitis. a prospective multicenter randomized controlled trial. *World J Surg* 2006;30:1033-7.
- [15] Farahnak M, Talaei-Khoei M, Gorouhi F, et al. The Alvarado score and antibiotics therapy as a corporate protocol versus conventional clinical management: randomized controlled pilot study of approach to acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2007;25:850-2.
- [16] Liu K, Ahanchi S, Pisaneschi M, et al. Can acute appendicitis be treated by antibiotics alone? *Am Surg* 2007;73:1161-5.
- [17] Hansson J, Korner U, Khorram-Manesh A, et al. Randomized clinical trial of antibiotic therapy versus appendectomy as primary treatment of acute appendicitis in unselected patients. *Br J Surg* 2009;96:473-81.
- [18] Malik AA, Bari SU. Conservative management of acute appendicitis. *J Gastrointest Surg* 2009;13:966-70 (articolo ritirato).
- [19] Turhan AN, Kapan S, Kütüçü E, et al. Comparison of operative and non operative management of acute appendicitis. *Turk J Trauma Emerg Surg* 2009;15:459-62.
- [20] Svensson JF. Conservative treatment of acute appendicitis in children (CONSAPP Pilot). NCT01572558. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01572558>. Updated April 4, 2012.
- [21] Wan MJ, Krahn M, Ungar WJ, et al. Acute appendicitis in young children: cost-effectiveness of US versus CT in diagnosis - A Markov decision analytic model. *Radiology* 2009;250:378-86.
- [22] Kim K, Kim YH, Kim SY, et al. Low-dose abdominal CT for evaluating suspected appendicitis. *N Engl J Med* 2012;366:1596-605.

PER MALALA

Malala, ragazzina pachistana, colpita dai talebani il 9 ottobre scorso perché teneva il suo diario online sul quale difendeva il diritto delle ragazze a studiare. A 15 anni si può rischiare di morire per difendersi dalla ignoranza; due pallottole in testa, mirate proprio a ledere l'organo che ti consente di imparare, di studiare, di diventare una insegnante, una professoressa universitaria, o una poetessa, una scrittrice, un'artista, un dottore, un ingegnere, o tanto altro. Un diritto che ti viene negato "in partenza" già nell'utero nel momento

in cui la tua identità sessuale si dichiara. Un bel film del grande Monicelli si intitola "Speriamo che sia femmina", una frase impronunciabile in alcuni paesi di questo strano mondo dove si continua a discriminare, a offendere, a uccidere per questi motivi. A Malala Yousafzai, che continua a lottare per vivere, auguriamo di farcela, e invitiamo tutti a scendere in una piazza virtuale, globale, per difendere la sua vita di quattordicenne e i suoi diritti di poter prendere in mano una penna e aprire un libro.