

Trattamento non chirurgico per l'appendicite non complicata nei bambini: sicura ma mancano ancora dati per valutarne l'efficacia vs l'approccio chirurgico. Un trial multicentrico

Minneci PC, Hade EM, Lawrence AE, et al.

Association of Nonoperative Management Using Antibiotic Therapy vs Laparoscopic Appendectomy With Treatment Success and Disability Days in Children With Uncomplicated Appendicitis

JAMA. 2020;324(6):581-593

L'appendicectomia è una delle più frequenti indicazioni per la chirurgia d'urgenza addominale e le complicanze si presentano nel 5-15% dei casi. La gestione non chirurgica dell'appendicite tramite terapia antibiotica si è dimostrata sicura ed efficace in alcuni trial. Lo scopo di questo trial controllato è di confrontare i giorni di disabilità nel trattamento antibiotico dell'appendicite nel bambino rispetto alla chirurgia laparoscopica. I risultati mostrano che il trattamento non chirurgico è efficace nella maggior parte dei casi e i giorni di disabilità al follow-up di un anno sono inferiori, tuttavia l'elevata perdita al follow-up e gli obiettivi predefiniti a inizio trial non raggiunti non permettono di trarre conclusioni di certezza.

Non surgical management of uncomplicated appendectomy in children: safe but efficacy data are still lacking vs the surgical approach. A multicentric trial

Appendectomy is one of the most frequent indications for emergency abdominal surgery and complications occur in 5-15% of cases. Non-surgical management of appendicitis with antibiotic therapy has been shown to be safe and effective in some trials. The purpose of this controlled trial is to compare the disability days in the antibiotic treatment of appendicitis in the child versus laparoscopic surgery. The results show that the non-surgical treatment is effective in most cases and the disability days at the one-year follow-up are shorter, however the high loss at the follow-up and the predefined goals at the start of the trial not achieved draw conclusions of certainty.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Determinare con uno studio multicentrico controllato non randomizzato il tasso di successo del trattamento non chirurgico nei bambini con appendicite non complicata e confrontare le differenze in disabilità correlate alla terapia, gradimento, qualità della vita in termini di salute e complicanze tra il trattamento non chirurgico e quello chirurgico.

Popolazione

1.068 bambini dai 7 ai 17 anni con appendicite non complicata trattati in 10 ospedali pediatrici di terzo livello in 7 stati americani.

Criteri di inclusione: 1. appendicite non complicata confermata tramite ecografia, tomografia computerizzata (CT) o risonanza

magnetica con evidenza di un'appendice di diametro <1.1 cm in assenza di ascesso, coprolita o flemmone; 2. conta leucocitaria tra 5.000/ μ L e 18.000/ μ L; 3. dolore addominale da meno di 48 ore prima dell'inizio della terapia con antibiotici.

Criteri di esclusione: 1. storia di dolore addominale intermittente cronico, 2. peritonite diffusa all'esame obiettivo, 3. test di gravidanza positivo, o 4. difficoltà di comunicazione.

Dopo aver confermato l'eleggibilità allo studio e aver ottenuto il consenso, un medico dell'equipe di ricerca presentava, utilizzando uno schema illustrativo standardizzato, le due possibilità (chirurgia e terapia non chirurgica). La famiglia ed il paziente sopra i 9 anni sceglievano l'opzione di trattamento.

Intervento

Trattamento non chirurgico con solo antibiotici.

Ricovero ospedaliero con ≥ 24 ore di terapia antibiotica ev (piperacillina-tazobactam; se allergia a penicilline, ciprofloxacina e metronidazolo). L'alimentazione veniva ripresa dopo almeno 12 ore e solo in caso di miglioramento clinico.

Se tollerata l'alimentazione (definita come assunzione di circa il 50% di un pasto abituale), veniva impostata terapia antibiotica per via orale (amoxicillina-clavulanato o ciprofloxacina e metronidazolo se allergia alle penicilline). I pazienti sono stati dimessi con la prescrizione di completare il ciclo di terapia antibiotica orale di 7 giorni (compreso gli antibiotici IV) e informazioni standardizzate sulla ripresa delle attività.

Controllo

Appendicectomia laparoscopica urgente (entro 12 ore dall'ingresso). Ricovero ospedaliero con inizio di antibiotici ev (piperacillina-tazobactam o ciprofloxacina e metronidazolo se allergia alle penicilline) e appendicectomia laparoscopica urgente entro 12 ore dall'ingresso. Nel post-operatorio gli antibiotici sono stati sospesi, ripresa l'alimentazione e i pazienti sono stati dimessi quando tolleravano una dieta regolare. Alla dimissione tutti i pazienti hanno ricevuto informazioni standardizzate sulla ripresa delle attività.

Outcome/Esiti

I 2 esiti primari valutati a 1 anno erano i giorni di disabilità, definiti come il numero totale di giorni in cui il bambino non era in grado di svolgere tutte le sue normali attività a causa delle cure per appendicite (differenza attesa, 5 giorni), e tasso di successo del trattamento non chirurgico, definito come la percentuale di

pazienti inizialmente trattati senza chirurgia che non sono stati sottoposti ad appendicectomia entro 1 anno (tasso minimo di successo accettabile, >70%). Sono stati valutati 16 esiti secondari, di cui 3 di tipo medico (tasso di successo durante l'ospedalizzazione, durata della degenza, percentuale di appendicite complicata) e 13 riportati dal paziente.

Tempo

Lo studio è stato realizzato tra il 1 Maggio 2015 e il 31 Ottobre 2018 con 1 anno di follow-up sino a Ottobre 2019.

Risultati principali

Dei 1.068 pazienti arruolati (età media 12.4 anni; 38% femmine), 370 (35%) hanno scelto il trattamento non chirurgico e 698 (65%) hanno scelto la chirurgia. 806 (75%) hanno completato il follow-up: 284 (77%) nel gruppo non chirurgico; 522 (75%) nel gruppo chirurgico. Dopo aggiustamento dei dati, il tasso di successo del trattamento non chirurgico a 1 anno era del 67.1% (IC 95% 61.5%, 72.31%; $p=0.86$). Il trattamento non chirurgico era significativamente associato con un minor numero di giorni di disabilità a 1 anno rispetto alla chirurgia (media aggiustata, 6.6 vs 10.9 giorni; differenza media, -4.3 giorni (IC 95% -6.17, -2.43; $p<0.001$). Il tasso di successo del trattamento non chirurgico durante l'iniziale ospedalizzazione è stato dell'85.4% (IC 95% 81.0%, 88.9%; $p<0.001$). 53 pazienti del gruppo non chirurgico sono stati sottoposti ad appendicectomia durante il ricovero iniziale, di cui 16 per decisione del genitore. 10 dei 16 altri esiti secondari pre-specificati non hanno mostrato differenze statisticamente significative.

Conclusioni

Un iniziale trattamento non chirurgico con antibiotici nei bambini con appendicite non complicata ha avuto un tasso di successo del 67.1% e, rispetto alla chirurgia in urgenza, era associato con un minor numero di giorni di disabilità a 1 anno. Tuttavia si segnala l'importante perdita al follow-up, la non significatività statistica del tasso di successo accettabile rispetto alla soglia pre-specificata, e il mancato raggiungimento della differenza ipotizzata per i giorni di disabilità.

Altri studi sull'argomento

Ad oggi è stato pubblicato un unico studio randomizzato controllato sul trattamento non chirurgico con antibiotici vs chirurgia per l'appendicite acuta non complicata nei bambini [1]. Sono stati arruolati 50 pazienti (26 chirurgia, 24 trattamento antibiotico) con appendicite acuta non perforata confermata da studio di immagine e seguiti per 1 anno. 2/24 pazienti nel gruppo non chirurgico sono stati sottoposti ad appendicectomia durante il trattamento iniziale e 1 dopo 9 mesi per appendicite acuta ricorrente. Durante il follow-up altri 6 pazienti sono stati sottoposti ad appendicectomia per dolore addominale ricorrente ($n = 5$) o richiesta dei genitori ($n = 1$); nessuno di questi 6 pazienti aveva segni di appendicite all'esame istopatologico. Secondo questo studio pilota il trattamento non chirurgico dell'appendicite acuta nei bambini è fattibile e sicuro, da confermare con studi più ampi. È stato recentemente pubblicato il follow-up a 5 anni

di questo studio in base ai dati estratti da documenti computerizzati e interviste telefoniche. Il 46% dei bambini trattati con antibiotico è stato sottoposto ad appendicectomia, nonostante l'appendicite sia stata confermata istologicamente in 4/24 (17%). Nessuno dei bambini si è ripresentato con appendicite complicata. Secondo gli autori il trattamento con antibiotici sembra efficace anche a medio termine [2]. Una revisione sistematica e metanalisi ha incluso 21 studi (totale 5.727 casi) sul trattamento non operatorio dell'appendicite acuta non complicata nei bambini; 13 studi riportavano dati comparativi e 8 riportavano solo esiti del trattamento non chirurgico senza un gruppo di controllo; la selezione in molti studi comparativi è stata fatta in base alla scelta dei genitori, l'unico studio randomizzato era lo studio pilota di Svensson. Gli studi avevano differenti criteri di inclusione ed esclusione rispetto all'età, durata dei sintomi e presenza di colite; gli outcome principali erano l'efficacia del trattamento (nessuna necessità di appendicectomia durante il ricovero iniziale) e il tasso di complicanze per entrambe le strategie di trattamento; un terzo outcome era l'appendicectomia nei bambini dopo la dimissione, compresi i casi operati per scelta del chirurgo o dei genitori. L'efficacia, sulla base di 16 studi che hanno utilizzato differenti definizioni, è risultata del 92%; la metanalisi ha mostrato che un ulteriore 16% di pazienti è stato sottoposto ad appendicectomia dopo la dimissione. Le complicanze, riportate da 8 studi, e la durata di degenza, riportata da 7 studi, non sono risultate differenti tra i pazienti trattati con antibiotico rispetto a quelli sottoposti ad appendicectomia. Secondo gli autori il trattamento non chirurgico è sicuro ed efficace, tuttavia mancano ampi studi randomizzati per confrontare correttamente gli esiti dei due trattamenti. Aggiungiamo inoltre che l'eterogeneità degli studi inclusi e l'assenza di valutazione della loro qualità limitano la validità di questa revisione [3]. Di buona qualità sono invece due revisioni precedenti: una del 2019 che ha incluso 10 studi pediatrici conferma che la terapia antibiotica può essere un'opzione terapeutica per i pazienti con appendicite non complicata confermata dall'imaging. La metanalisi su 607 pazienti è a favore del trattamento antibiotico sia per quanto riguarda le complicanze del trattamento (OR 0.21, IC 95% 0.10, 0.44; I2 51%), sia per la sua efficacia dopo un anno (OR 0.08, IC 95% 0.04, 0.16; I2 0%), cioè l'8% dei soggetti pediatrici trattati con antibiotici va incontro a intervento nei successivi 12 mesi (verso il 18% dei pazienti adulti). Il tasso di perforazione non è aumentato quando viene intrapreso il trattamento conservativo [4]. L'altra revisione è del 2017 e ha incluso solo 5 studi (1 RCT e 4 studi di coorte, tutti compresi nella metanalisi di Maita) per valutare come outcome primario la percentuale di bambini con complicazioni e come outcome secondari i fallimenti precoci, appendiciti ricorrenti e appendicectomie per tutte le indicazioni e su richiesta. La percentuale di bambini con complicanze variava da 0-13% versus 0-17% rispettivamente per il gruppo non chirurgico e il gruppo appendicectomia. A distanza di un anno il trattamento non chirurgico evitava l'appendicectomia nel 62-81% dei bambini. I bambini sottoposti ad appendicectomia differita (per fallimento precoce del trattamento medico, appendicite ricorrente o appendicectomia su richiesta) non presentavano più complicanze rispetto a quelli sottoposti ad appendicectomia immediata. Gli autori concludono sulla mancanza di una sufficiente mole di dati evicence-based, anche se l'approccio terapeutico non chirurgico si è rivelato sicuro [5]. Altre revisioni sistematiche hanno mostrato gli stessi limiti [6,7]. Le nuove evidenze sul trattamento

conservativo con antibiotici dell'appendicite acuta suggeriscono che in futuro possano essere modificate le informazioni evidence-based da offrire al paziente nel processo di scelta condivisa dell'opzione terapeutica in caso di appendicite acuta; in questo senso è interessante sapere qual è l'orientamento attuale principale dei pazienti: in un studio che ha intervistato su internet con questionario anonimo 1.738 soggetti rispetto al trattamento che preferirebbero per una appendicite non complicata l'85% sceglie il trattamento chirurgico laparoscopico mentre solo il 9% sceglierebbe gli antibiotici [8].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio aggiunge altri dati a favore della sicurezza e fattibilità del trattamento non chirurgico dell'appendicite acuta non complicata, ma evidenzia anche la necessità di uniformare i criteri di inclusione e individuare esiti confrontabili, oggettivi e misurabili anche a medio termine.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: il team multidisciplinare che ha condotto lo studio, sulla base della possibile difficoltà di adesione da parte delle famiglie a una lista di randomizzazione, ha optato per la scelta dei genitori, informati in modo standardizzato sulle 2 possibilità terapeutiche. Questa modalità rappresenta un bias di selezione e non consente di interpretare le differenze nella composizione dei due gruppi (maggiore presenza di neri o altre etnie, e livello di istruzione a laurea triennale nel gruppo non chirurgico). La percentuale di persi al follow-up era alta (23% nel gruppo non chirurgico, 25% nel gruppo chirurgico); non era presente una descrizione dei persi; l'analisi è stata eseguita per tutti i casi estrapolando i dati mancanti per gli outcome "medici" dalla documentazione sanitaria e con "imputazione multipla" per quelli autoriportati. Discutibile la scelta di considerare fallimento terapeutico durante il ricovero iniziale 16 casi che, arruolati nel gruppo non chirurgico, per scelta dei genitori sono passati al gruppo chirurgico. La soglia di successo al 70%, è stata scelta sulla base del consenso dei chirurghi, mentre il gruppo multidisciplinare, che comprendeva anche le famiglie, aveva indicato una soglia del 50%, scelta legittima, ma in contrasto con la linea di condivisione considerata dagli autori come punto di forza dello studio.

Esiti: i 2 esiti primari considerati sono clinicamente rilevanti e ben definiti, tuttavia la valutazione a 1 anno dei giorni di disabilità è poco significativa sia perché autoriportata, sia per l'alto numero di dati mancanti. Sono più rilevanti i 3 outcome secondari di tipo medico, tra cui il successo terapeutico nel ricovero iniziale e il tasso di appendicite complicata, non differente nei due gruppi.

Conflitto di interesse: alcuni autori dichiarano di aver ricevuto finanziamenti da enti istituzionali o enti no-profit.

Trasferibilità

Popolazione studiata: secondo i criteri di inclusione sono risultati eleggibili solo il 19.3% dei pazienti con appendicite, quindi i risultati potrebbero essere trasferibili solo a una limitata percentuale di bambini; da notare che la necessità di uno studio di

immagine ha portato a un elevato utilizzo di CT e RMN, non realizzabile, anche eticamente, nel nostro contesto [gruppo non chirurgico CT 102 (27.6%), CT+US 27 (7.3%); gruppo chirurgico CT 226 (32.4%) CT+US 48 (6.9%)].

Tipo di intervento: in Italia la diagnostica per appendicite acuta viene generalmente eseguita su base clinica, di laboratorio ed ecografica. La CT e la RMN vengono utilizzati in casi eccezionali. Non abbiamo dati sull'approccio non chirurgico all'appendicite acuta non complicata.

1. Svensson JF, Patkova B, Almström M, et al. Nonoperative treatment with antibiotics versus surgery for acute nonperforated appendicitis in children. *Ann Surg.* 2015;261:67-71
2. Patkova B, Svenningsson A, Almström M, et al. Nonoperative Treatment Versus Appendectomy for Acute Nonperforated Appendicitis in Children: Five-year Follow Up of a Randomized Controlled Pilot Trial. *Ann Surg.* 2020;271(6):1030-1035.
3. Maita S, Andersson B, Svensson JF, et al. Nonoperative treatment for nonperforated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Surgery International* 2020;36:261-269.
4. Podda M, Gerardi C, Cillara N, et al. Antibiotic Treatment and Appendectomy for Uncomplicated Acute Appendicitis in Adults and Children A Systematic Review and Meta-analysis. *AnnSurg.* 2019;270(6):1028-1040.
5. Gorter RR, The SML, Gorter-Stam MAW, et al. Systematic review of nonoperative versus operative treatment of uncomplicated appendicitis. *Pediatr Surg.* 2017;52(8):1219-1227.
6. Huang L, Yin Y, Yang L, et al. Comparison of Antibiotic Therapy and Appendectomy for Acute Uncomplicated Appendicitis in Children: a Meta-analysis. *Pediatr.* 2017;171(5):426-434.
7. Kessler U, Mosbahi S, Walker B, et al. Conservative treatment versus surgery for uncomplicated appendicitis in children: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child.* 2017;102(12):1118-1124.
8. Hanson AL, Crosby RD, Basson MD. Patient preferences for surgery or antibiotics for the treatment of acute appendicitis. *JAMA Surg.* 2018;153:471-478.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apolito, Francesco Peja, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Maddalena Migliavacca, Federica Zuchetti, Aurelio Nova, Giulia Ramponi, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.