

# La terapia antibiotica dell'appendicite nella popolazione pediatrica

## Una revisione della letteratura e raccomandazioni concordate

FEDERICO MARCHETTI<sup>1</sup>, MARTA MINUTE<sup>1</sup>, EVA DA DALT<sup>2</sup>, ELEONORA BIASOTTO<sup>3</sup>, FRANCESCA ROVERE<sup>1</sup>, DANIELA CODRICH<sup>1</sup> (Comitato di scrittura)

<sup>1</sup>Clinica Pediatrica, UOC di Chirurgia Pediatrica, SC di Farmacia e Nutrizione Parenterale, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste

<sup>2</sup>UOC di Pediatria, Ospedale S. Antonio, San Daniele del Friuli (Udine)

<sup>3</sup>UOC di Pediatria, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

Questo è un contributo che può considerarsi definitivo, quasi altrettanto efficace e completo di quello sul reflusso gastroesofageo pubblicato su questo numero, prodotto da un gruppo di 21 pediatri e chirurghi del Friuli Venezia Giulia, sulla base di una larga revisione della letteratura internazionale.

L'appendicite acuta è uno dei problemi chirurgici più rilevanti nel bambino, tanto che l'appendicectomia è l'intervento più frequente eseguito in urgenza in età pediatrica<sup>1</sup>. Tuttavia, non sembra esistere una univocità di approccio terapeutico per quel che riguarda la gestione della malattia, in particolare in merito alla terapia antibiotica<sup>2</sup>. I risultati di uno studio osservazionale condotto nei reparti di Pediatria della Regione Friuli Venezia Giulia (FVG) confermano la notevole variabilità nelle modalità di utilizzo della terapia antibiotica, sia nell'uso della profilassi antibiotica sia per il trattamento dei casi con perforazione (Box 1).

Si è resa pertanto evidente la necessità di adottare nella Regione FVG un protocollo unico di comportamento sulla terapia antibiotica dell'appendicite dei bambini sottoposti a intervento di appendicectomia in grado di rispondere ai quesiti clinici più frequenti nella pratica clinica, che sono riassunti nella Tabella I.

### MATERIALI E METODI

Per la revisione della letteratura sono stati utilizzati il database *PubMed* (sino a dicembre 2011) con i seguenti

### ANTIMICROBIAL THERAPY FOR CHILDREN WITH APPENDICITIS: A CONCISE REVIEW OF THE LITERATURE

(*Medico e Bambino* 2012;31:111-116)

#### Key words

Appendicitis, Antimicrobial therapy, Children

#### Summary

**Objective** - To review evidence-based data regarding the use of antibiotics for the treatment of appendicitis in children.

**Methods** - A literature search using "appendicitis" and "antibiotics" as key words and restricting target population to children (0-18) was carried out. Selected studies were analyzed to find answers to the following questions: 1) Should perioperative antibiotics be used for paediatric patients with nonperforated appendicitis? 2) Which perioperative antibiotic should be chosen? 3) Is it possible to treat children with nonperforated appendicitis with antibiotics solely? 4) For patients with perforated appendicitis treated with appendicectomy: a) Which intravenous antibiotics should be used? b) How long should intravenous antibiotics be used? c) Is it possible to shift to oral drugs?

**Results** - Children with nonperforated appendicitis must receive preoperative, broad-spectrum antibiotics, even if there is no univocal evidence about which regimen is the best. The sole use of antibiotics is not identified as an alternative to appendectomy in the management of acute appendicitis. In children with perforated appendicitis who had undergone appendicectomy, intravenous broad-spectrum, single, or double agent antibiotics is as equally efficacious as triple agent therapy. However, if intravenous antibiotics are administered properly, oral antibiotics are not necessary, but they could be administered to complete a total antibiotic course of 7 days. Intravenous therapy should be continued until the patient is afebrile and symptoms have resolved completely.

**Conclusions** - Current evidence supports using guidelines in the paediatric population for the antibiotic management of acute appendicitis, in order to uniform clinical approach to this problem.

termini: "appendicitis" and "antibiotics", limitando la ricerca alla fascia di età 0-18 anni. È stato utilizzato anche il database della *Cochrane* sulle revisioni sistematiche e sono state considera-

te le revisioni sistematiche e le Linee Guida (LG) pubblicate che facessero riferimento a specifici quesiti oggetto della ricerca. Sono stati considerati sia gli studi clinici controllati randomizza-

**Box 1  
I RISULTATI  
DI UNA SORVEGLIANZA  
SULLA TERAPIA ANTIBIOTICA  
DEI CASI  
DI APPENDICITE ACUTA  
IN FRIULI VENEZIA GIULIA  
(Anno 2009)**

Dalla casistica di 756 bambini operati per appendicite acuta, 634 casi presentavano una appendicite acuta non complicata e 99 una forma complicata.

Tra le appendicitis acute non complicate solo il 37,4% dei casi (N = 237) ha eseguito la profilassi antibiotica short term, mentre il 52,3% dei casi (N = 332) ha eseguito un trattamento prolungato. Come profilassi nel 59% dei casi è stato impiegato il ceftriaxone.

Nelle forme complicate il 97% ha eseguito la terapia antibiotica con modalità e durata molto variabili: monoterapia nel 36,5% dei casi (amoxicillina + acido clavulanico o piperacillina + tazobactam), biterapia nel 37,5% dei casi (cefalosporina + metronidazolo, penicillina + metronidazolo, o altri schemi). La triplice terapia antibiotica (ampicillina + aminoglicosidico + metronidazolo o clindamicina) è stata utilizzata nel 26% dei casi.

ti (RCT) che quelli non randomizzati con gruppo di controllo. Le informazioni ottenute dai lavori sono state poi stratificate in base al grado di evidenza (Tabella II), in modo da poter caratterizzare le nostre conclusioni con un grado di raccomandazione (Tabella III)<sup>3</sup>. La definizione dei casi di appendicite non complicata e complicata è riportata nella Tabella IV.

**RISULTATI**

**L'appendicite acuta non complicata richiede una terapia antibiotica perioperatoria?**

La terapia antibiotica perioperatoria dell'appendicite acuta non perforata è l'unico aspetto su cui esiste un accordo unanime di gestione. La metanalisi della *Cochrane*<sup>4</sup> del 2005 ha considerato gli RCT sull'argomento che hanno reclutato 9500 pazienti, sia adulti che bambini. L'antibiotico è superiore al placebo nel prevenire sia l'infezione della ferita chirurgica sia l'insorgenza di ascessi intra-addominali, indipendentemente dallo stato dell'appendice.

**LE DOMANDE PIÙ FREQUENTI SULLA TERAPIA ANTIBIOTICA DELLE APPENDICITI**

- L'appendicite acuta non perforata richiede una terapia antibiotica perioperatoria?
- Quale antibiotico si utilizza per la profilassi?
- L'appendicectomia può essere sostituita dalla sola terapia antibiotica nell'appendicite non complicata?
- Quale deve essere il regime di terapia antibiotica per l'appendicite perforata?
- Per quanto tempo va somministrata la terapia antibiotica? Quali criteri devono essere utilizzati per la sospensione della terapia e l'eventuale passaggio alla terapia antibiotica per via orale?

Tabella I

**DEFINIZIONE DELLE CLASSI DI EVIDENZA**

Classe	Evidenza
I	Studi clinici randomizzati o metanalisi di questi studi
II	Studi prospettici o retrospettivi non randomizzati con risultati ben determinati
III	Pareri di esperti, serie di casi, studi non controllati

Tabella II. Da voce bibliografica 3, modificato.

**GRADO DELLA RACCOMANDAZIONE**

Grado	Evidenza della raccomandazione
A	Basato su almeno due studi di Classe I di evidenza
B	Basato su almeno uno studio di Classe I di evidenza
C	Basato su piccoli studi randomizzati con risultati incerti
D	Basato su almeno uno studio non randomizzato con la presenza di un gruppo di controllo
E	Basato sul parere di esperti, serie di casi, studi non controllati

Tabella III. Da voce bibliografica 3, modificato.

**LE DEFINIZIONI DELLE FORME DI APPENDICITE**

Appendicite non complicata	Appendicite complicata
Appendicite acuta senza segni di perforazione: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Appendicite catarrale</li> <li>• Appendicite flemmonosa</li> <li>• Appendicite gangrenosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Appendicite acuta con segno di perforazione o coprolita in addome</li> <li>• Peritonite</li> <li>• Ascesso</li> </ul>

Tabella IV

Gli RCT che hanno valutato l'efficacia della profilassi antibiotica solo in pazienti pediatriche sono sette e non dimostrano un'efficacia superiore della profilassi antibiotica nella prevenzione delle complicanze infettive. Tuttavia la numerosità dei singoli studi non è adeguata per valutare una differenza di efficacia. Gli estensori della metanalisi ritengono che, sulla base dei risultati ottenuti (che in molti RCT hanno reclutato pazienti sia adulti che in età pediatrica), la validità della profilassi anti-

biotica perioperatoria nelle appendicitis non sia più motivo di dibattito<sup>4,5</sup>.

Questa terapia dovrebbe essere in singola dose prima dell'intervento e in ogni caso sospesa entro le 24 ore, dato che l'obiettivo è quello di evitare l'insorgenza di un'infezione della ferita chirurgica piuttosto che curare l'eventuale focolaio già esistente.

**Messaggi chiave.** In caso di intervento di appendicectomia è indispensabile adottare la profilassi antibiotica in sin-

gola dose prima dell'intervento. Questa andrebbe in ogni caso sospesa, nei casi di appendicite non complicata, entro 24 ore dall'intervento (Evidenza I, grado di raccomandazione A).

### Quale antibiotico si utilizza per la profilassi?

La revisione *Cochrane* non fornisce dati definitivi su quale sia il regime terapeutico più adatto, limitandosi invece a sottolineare l'importanza di usare combinazioni o singoli antibiotici che diano una copertura adeguata per Gram-negativi e anaerobi. I regimi terapeutici che sono stati adottati sono diversi, sia per quanto riguarda la monoterapia (piperacillina, cefoxitina, metronidazolo, cefotetan) sia per quanto riguarda le combinazioni di farmaci, con schemi che prevedono nella quasi totalità dei casi il metronidazolo - scelto per la sua buona copertura sugli anaerobi - associato ad altri antibiotici quali la gentamicina (o tobramicina) o il cefuroxime, ma nessuno degli studi in questione ha una potenza tale da poter fornire indicazioni definitive sulla scelta di una strategia terapeutica rispetto alle altre<sup>4,6</sup>. Non è dirimente nemmeno la proposta degli schemi fornita dal *BNF for Children* che indica come possibili, senza graduare la preferenza, uno a scelta tra amoxicillina + acido clavulanico (o ampicillina + sulbactam) e l'associazione di metronidazolo e gentamicina (o tobramicina) o di metronidazolo e cefuroxime, in singola dose.

**Messaggi chiave.** Non esiste un consenso unanime su quale sia il regime di terapia antibiotica da adottare per la profilassi antibiotica dell'appendicite. Gli antibiotici da utilizzare devono coprire obbligatoriamente sia i Gram-negativi che gli anaerobi (Evidenza I, grado di raccomandazione A). Gli schemi proposti prevedono sia l'utilizzo di un singolo antibiotico (come una cefalosporina di II generazione come la cefoxitina o una penicillina ad ampio spettro, come l'ampicillina + sulbactam) che di associazioni di antibiotici (aminoglicosidico o cefuroxime + metronidazolo) in singola dose.

### L'appendicectomia può essere sostituita dalla sola terapia antibiotica nell'appendicite non complicata?

L'appendicectomia è l'intervento di scelta per l'appendicite acuta. Considerando la morbilità intrinsecamente associata all'intervento chirurgico, alcuni Autori si sono interrogati sul ruolo che potrebbe avere la gestione conservativa dell'appendicite acuta non complicata con la sola terapia antibiotica. Questo approccio è concettualmente molto diverso da quello dell'appendicectomia ritardata, tipica delle appendiciti complicate in cui la flogosi potrebbe essere inizialmente "raffreddata" con la terapia antibiotica (pratica sulla quale peraltro non esistono studi clinici adeguati).

Una revisione canadese<sup>7</sup> ha preso in considerazione 4 RCT (di cui uno solo pediatrico)<sup>8</sup> e 8 studi osservazionali. Nella popolazione adulta la terapia antibiotica può essere utilizzata come trattamento iniziale per pazienti selezionati, ma questo approccio non è superiore all'appendicectomia. Solo il 68% è stato trattato con successo con la terapia antibiotica al primo accesso, con un'ulteriore ricaduta nel 15% dei casi. In pratica il 42% dei pazienti trattati con un regime di terapia antibiotica ha avuto bisogno di intervento, o al primo o a un successivo accesso<sup>9</sup>. Le conclusioni della revisione sono che la terapia antibiotica non può essere sostitutiva dell'intervento chirurgico, ma va usata, eventualmente, solo come trattamento "ponte".

Tali conclusioni vengono ulteriormente suffragate da un recente RCT di non inferiorità che compara il trattamento classico di appendicectomia con la terapia antibiotica con amoxicillina + acido clavulanico, utilizzata per un periodo di 8 o 15 giorni<sup>10</sup>. L'outcome primario valutato in questo lavoro è rappresentato dall'incidenza di peritoniti a 30 giorni dal trattamento, che risulta dell'8% nel gruppo trattato con antibiotico a fronte del 2% nel gruppo sottoposto ad appendicectomia. Il 25% dei pazienti trattati con antibiotico ha presentato una ricorrenza in un arco di tempo compreso tra un mese e un anno dal trattamento. Le conclusioni degli

Autori dell'RCT sono che l'appendicectomia rimane il trattamento di scelta dell'appendicite acuta non complicata.

**Messaggi chiave.** In merito alla possibilità che nell'appendicite non complicata l'appendicectomia possa essere sostituita dalla sola terapia antibiotica non esistono studi di buon livello di evidenza che fanno riferimento alla popolazione pediatrica. Nei pazienti adulti con appendicite acuta non complicata non va utilizzata la terapia antibiotica con l'obiettivo di non eseguire o rimandare l'intervento di appendicectomia, alla luce del fatto che un'alta percentuale di pazienti trattati con un regime di terapia antibiotica ha avuto bisogno dell'intervento, o al primo o a un successivo accesso (Evidenza I, grado di raccomandazione B).

### Qual è la terapia antibiotica per l'appendicite complicata?

I regimi ad ampio spettro basati sull'utilizzo di più classi di antibiotici (tra cui gli aminoglicosidi) sono utilizzati con successo da decenni perché hanno permesso di ridurre drasticamente la percentuale delle complicanze delle appendiciti perforate sottoposte ad appendicectomia<sup>11</sup>. La triplice terapia (ampicillina + gentamicina + clindamicina o metronidazolo) è ancora la più utilizzata<sup>12</sup>. Recentemente sono stati proposti schemi di terapia antibiotica più semplificati, con possibili minori effetti collaterali e che necessitano di un minor numero di infusioni, rappresentati da uno o due antibiotici a largo spettro attivi in particolare su germi Gram-negativi e anaerobi. Molti di questi studi sono osservazionali su popolazioni pediatriche e hanno comparato gli outcome clinici e i costi/benefici di diversi regimi di terapia antibiotica<sup>13-16</sup>. I risultati di questi studi dimostrano un'efficacia equivalente dei diversi regimi di terapia antibiotica<sup>5</sup>.

Sono stati pubblicati solo due RCT su popolazioni pediatriche, che hanno cercato di rispondere a questo quesito clinico. Il primo è un lavoro turco del 1997 che ha testato 4 diversi schemi: una monoterapia (piperacillina), un regime a due antibiotici (ceftriaxone + or

nidazolo, un equivalente del metronidazolo) e due diversi schemi di triplice terapia (ampicillina, aminoglicoside, clindamicina vs ampicillina, aminoglicoside, ornidazolo). Questo RCT non mette in evidenza alcuna differenza statisticamente significativa sulla durata della febbre, dell'ospedalizzazione e della terapia antibiotica, sulla leucocitosi e sulla percentuale di complicazioni tra i 4 gruppi di pazienti<sup>17</sup>. Gli Autori del lavoro consigliano l'utilizzo del metronidazolo, visto l'emergere di ceppi di anaerobi resistenti alla clindamicina. L'altro RCT è uno studio americano del 2008<sup>18</sup> che mostra la sostanziale equivalenza tra la triplice terapia e un regime a due antibiotici che prevede la monosomministrazione giornaliera di ceftriaxone e di metronidazolo. Lo schema semplificato comporterebbe anche una riduzione dei costi<sup>15,18</sup>.

I due RCT citati hanno evidenti limiti, in particolare in merito alla potenza dello studio. Per dimostrare almeno l'equivalenza sulla percentuale di complicanze tra due gruppi di trattamento è stato stimato che sarebbero necessari circa 500 pazienti per braccio di trattamento, visto che le complicanze attese sono circa del 10%<sup>19</sup>. I due trial disponibili hanno reclutato circa 50 per braccio di trattamento.

Sulla base di questi risultati, le LG delle Società di Infettivologia Chirurgica e di Infettivologia americana<sup>19,20</sup> sono concordi nell'affermare che la terapia antibiotica delle appendiciti perforate in età pediatrica debba prevedere a scelta uno dei regimi di terapia antibiotica endovenosa riportati nella *Tabella V*.

Il costo giornaliero dei diversi regimi proposti, tenendo conto della posologia riportata nell'ultima edizione del *BNF for children*<sup>21</sup> e riferito al solo costo ospedaliero dei farmaci (a prescindere dai costi relativi alla preparazione e dispensazione dello schema terapeutico previsto) è circa il doppio per la triplice terapia antibiotica rispetto al regime di associazione tra il ceftriaxone e il metronidazolo, mentre è molto più elevato, da 4 a 8 volte, per le monoterapie ad ampio spettro come la piperacillina + tazobactam o il meropenem, rispettivamente (*Tabella VI*).

**Messaggi chiave.** Nei bambini con appendicite perforata è possibile scegliere tra un regime che prevede l'uso dell'ampicillina in associazione alla tobramicina e al metronidazolo (triplice terapia) e un regime che associa una cefalosporina di terza generazione (ceftriaxone, cefotaxime o ceftazidime) al metronidazolo (Evidenza I, grado di raccomandazione C). Gli schemi di monoterapia antibiotica (piperacillina + tazobactam, ticarcillina + acido clavulanico, meropenem) andreb-

bero riservati ai casi complicati o a quelli che non rispondono alla terapia di prima scelta, in considerazione del costo elevato del trattamento e del possibile aumento delle resistenze antibiotiche (Evidenza II, grado di raccomandazione D).

**Per quanto tempo va somministrata la terapia antibiotica?**

**Quali criteri devono essere utilizzati per la sospensione e l'eventuale passaggio alla terapia per via orale?**

La risposta al primo quesito è stata

### SCHEMI DI TERAPIA ANTIBIOTICA PER IL TRATTAMENTO DELL'APPENDICITE PERFORATA

*Triplice terapia*

• Ampicillina + Gentamicina (o Tobramicina) + Metronidazolo (o Clindamicina)

*Duplica terapia*

• Cefalosporina di III generazione (ceftriaxone, cefotaxime, cefepime o ceftazidime) + Metronidazolo

*Monoterapia*

• Piperacillina + Tazobactam; Ticarcillina + acido clavulanico; Meropenem; Imipenem-cilastina

Tabella V

### COSTO COMPARATIVO GIORNALIERO DELLA TERAPIA ANTIBIOTICA NELL'APPENDICITE COMPLICATA

Schema terapeutico	Posologia pediatrica/die	Costo farmaci preparati con sistema centralizzato (euro)*	Costo farmaci preparati con sistema non centralizzato (euro)
Ampicillina flac ev	50 mg/kg x 4	3,2	4,3
Metronidazolo flac ev	7 mg/kg x 3	0,8	1,2
Tobramicina flac ev	6 mg/kg x 1	1,4	1,4
<b>Totale costo giornaliero</b>		<b>5,4</b>	<b>6,9</b>
Metronidazolo flac ev	7 mg/kg x 3	0,8	1,2
Ceftriaxone flac ev	80 mg/kg x 1	2,1	2,1
<b>Totale costo giornaliero</b>		<b>2,9</b>	<b>3,3</b>
Piperacillina+Tazobactam flac ev	100 mg**/kg x 3	12,3	12,3
<b>Totale costo giornaliero</b>		<b>12,3</b>	<b>12,3</b>
Meropenem flac ev	20 mg/kg x 3	38,8	58,2
<b>Totale costo giornaliero</b>		<b>38,8</b>	<b>58,2</b>

Si fa riferimento al solo costo dei farmaci (Gara Regionale FVG, 2010-11) preparati in ambito ospedaliero con un sistema centralizzato o non centralizzato, a prescindere dai costi relativi alla preparazione e dispensazione dello schema terapeutico previsto.

Il calcolo che è stato eseguito fa riferimento a un bambino di 30 kg.

\*I farmaci antibiotici iniettabili sono presenti in commercio in flaconi contenenti dosi fisse di principio attivo. Diversamente dall'adulto i principi attivi da somministrare coincidono solo raramente con l'intero contenuto del flacone. Per questa ragione è possibile "personalizzare la terapia", diluendo solo una frazione di farmaco presente in un flacone. Questa procedura "centralizzata" consente di avere un risparmio, in quanto le parti del farmaco non utilizzate possono essere preparate in modo asettico e utilizzate per le dosi successive, nel caso in cui siano previste più dosi giornaliere.

\*\*Riferito alla Piperacillina.

Tabella VI

valutata in una revisione canadese del 2004<sup>22</sup> che ha preso in considerazione tutti i lavori pediatrici che confrontavano la terapia antibiotica con una durata fissa (tradizionalmente dai 5 ai 10 giorni) a un regime di terapia che veniva interrotto sulla base delle condizioni cliniche. La review comprende 28 lavori osservazionali e alcuni RCT di piccole dimensioni. I risultati non evidenziano una correlazione tra la durata della terapia antibiotica e la percentuale di accessi. I revisori concludono che, in base alle evidenze della letteratura, la terapia non debba avere una durata fissa, ma piuttosto essere modulata in base alla risposta clinica. Oltre a non comprendere RCT di adeguata potenza, questa revisione presenta un ulteriore limite metodologico dovuto al fatto che alcuni dei lavori considerati non differenziano le appendiciti perforate da quelle gangrenose, che presentano un rischio molto ridotto, rispetto alle prime, di complicarsi<sup>23</sup>.

Un recente RCT sempre su una popolazione di bambini<sup>24</sup>, con una discreta potenza (0,8 calcolata su una percentuale di complicanze attese del 20%), ha valutato la percentuale di complicanze nei due gruppi: il primo con una terapia endovenosa per 5 giorni, l'altro che prevedeva, non appena fossero raggiunti i criteri clinici, quali l'assenza di febbre da 12 ore e la tolleranza della dieta per via orale, il passaggio all'antibiotico per bocca, con una durata totale di una settimana. I due gruppi presentavano percentuali di accessi simili, con una durata minore di ospedalizzazione nel braccio che utilizzava gli antibiotici per via orale. Gli Autori concludono che, quando il paziente tollera una regolare dieta per bocca ed è sfebbrato, può essere dimesso in terapia antibiotica per bocca se quella endovenosa è durata meno di 5 giorni, arrivando a un totale di 7 giorni complessivi di terapia.

Altri lavori condotti sempre su una popolazione pediatrica<sup>25-27</sup> sono concordi nell'affermare la sostanziale equivalenza in termini di complicanze nell'utilizzo di una terapia antibiotica per bocca, una volta raggiunti i criteri clinici di sospensione dell'antibiotico endovena. I criteri clinici che vengono

considerati negli studi sono ancora una volta l'assenza della febbre (da alcuni considerata da 24 ore) e del dolore, la tolleranza della dieta per via orale. Tra i criteri di laboratorio, in alcuni studi clinici osservazionali, viene consigliata la conta dei globuli bianchi.

**Messaggi chiave.** *Nei bambini con appendicite perforata la terapia endovenosa non deve avere una durata fissa, ma dipendente dalle condizioni cliniche del paziente (Evidenza I, grado di raccomandazione C). I criteri clinici da valutare per sospendere la terapia antibiotica endovenosa sono lo sfebbramento, la tolleranza alla dieta per bocca, l'assenza di dolore addominale (Evidenza I, grado di raccomandazione C); è possibile valutare anche la normalizzazione della conta dei leucociti (Evidenza II, grado di raccomandazione D). Una terapia antibiotica ev per 5 giorni risulterebbe essere equivalente a un'iniziale terapia antibiotica ev con successivo passaggio (in presenza di criteri clinici che lo permettano) a quella orale, per una durata complessiva di 7 giorni, ma con una possibile minore durata dell'ospedalizzazione (Evidenza I, grado di raccomandazione B). I bambini che hanno eseguito un adeguato periodo di terapia antibiotica ev non richiedono una terapia antibiotica per via orale (Evidenza II, grado di raccomandazione C). Non ci sono studi che abbiano definito quale regime di terapia antibiotica debba essere utilizzato per via orale. È possibile l'utilizzo dell'amoxicillina + acido clavulanico eventualmente in associazione con il metronidazolo (Evidenza III, grado di raccomandazione E).*

## CONCLUSIONI

I lavori in letteratura sulla terapia antibiotica delle appendiciti nel bambino sono numerosi, ma presentano evidenti limiti che lasciano dei dubbi in merito ad alcuni dei quesiti clinici formulati. Infatti, molti studi fanno riferimento a una popolazione adulta e mancano RCT che non abbiano come unico obiettivo quello di valutare la "non in-

feriorità" di alcuni regimi terapeutici rispetto ad altri.

Pur tenendo in considerazione questi limiti, il lavoro di revisione della letteratura evidenzia la possibilità di rispondere in modo sufficientemente adeguato ad alcune delle principali domande sulla terapia antibiotica che si incontrano nella pratica clinica di fronte a un bambino con appendicite. Questo può consentire di uniformare i comportamenti, cercando di ridurre le possibili complicanze e di evitare inutili costi aggiuntivi al trattamento chirurgico e alla necessaria breve ospedalizzazione. Il passo successivo è quello dell'adozione delle raccomandazioni che sono state formulate nella pratica clinica, evidenziandone l'adesione e i possibili limiti nella loro trasferibilità.

## Il documento è stato discusso e approvato da:

(Coautori) Bruno Sacher e Samantha Marcuzzi, *Pediatria e Chirurgia, Ospedale di San Daniele del Friuli (Udine)*; Agostino Nocerino e Sergio Giuseppe Intini, *Pediatria e Chirurgia, Università di Udine*; Roberto Dall'Amico, *Pediatria, Pordenone*; Roberto Perini, Luigi Di Cacciamo, Mario Sorrentino, *Pediatria e Chirurgia, Ospedale di Latisana e Ospedale di Palmanova*; Tiziano Basso, *Pediatria, Tolmezzo (Udine)*; Franco Colonna, Marzia Contardo, Luca Pincirolli, *Pediatria e Chirurgia, San Vito al Tagliamento*; Dana Dragovic, *Pediatria, Monfalcone e Gorizia*; Alessandro Ventura e Jurgen Schleeff, *Clinica Pediatrica e Chirurgia Pediatrica, IRCCS Pediatrico "Burlo Garofolo", Trieste*.

**Conflitto di interesse:** nessuno

**Indirizzo per corrispondenza:**  
Federico Marchetti  
e-mail: fedemarche@tin.it

### Bibliografia

1. Aarabi S, Sidhwa F, Riehle KJ, Chen Q, Mooney DP. Pediatric appendicitis in New England: epidemiology and outcomes. *J Pediatr Surg* 2011;46:1106-14.
2. Chen C, Botelho C, Cooper A, et al. Current practice patterns in the treatment of perforated appendicitis in children. *J Am Coll Surg* 2003;196:212-21.
3. Howdieshell TR, Heffernan D, Dipiro JT. Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infection Society. Surgical infection society guidelines for vaccination after traumatic injury. *Surg Infect* 2006;7:275-303.
4. Andersen BR, Kallehave FL, Andersen HK. Antibiotics versus placebo for prevention of postoperative infection after appendectomy. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3):CD-001439.
5. Lee SL, Islam S, Cassidy LD, Abdullah F, Arca MJ; 2010 American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. Antibiotics and appendicitis in the pediatric population: an American Pediatric Surgical Association Outcomes and Clinical Trials Committee. *J Pediatr Surg* 2010;45:2181-5.
6. Ein SH, Sandler A. Wound infection prophylaxis in pediatric acute appendicitis. A 26-year prospective study. *J Pediatr Surg* 2006;41:538-41.
7. Fitzmaurice GJ, McWilliams B, Hurreiz H, Epanomeritakis E. Antibiotics versus appendectomy in the management of acute appendicitis: a review of the current evidence. *Can J Surg* 2011;54:307-14.
8. Farahnak M, Talaei-Khoei M, Gorouhi F, Jalali A, Gorouhi F. The Alvarado score and antibiotics therapy as a corporate protocol versus conventional clinic management: randomised controlled pilot study of approach to acute appendicitis. *Am J Emerg Med* 2007;25:850-2.
9. Varadhan KK, Humes DJ, Neal KR, Lobo DN. Antibiotic therapy versus appendectomy for acute appendicitis: a meta-analysis. *World J Surg* 2010;34:199-209.
10. Vons C, Barry C, Maitre S, et al. Amoxicillin plus clavulanic acid versus appendicectomy for treatment of acute uncomplicated appendicitis: an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet* 2011;377:1573-9.
11. Lund DP, Murphy EU. Management of perforated appendicitis in children: a decade of aggressive treatment. *J Pediatr Surg* 1994;29:1130-4.
12. Goldin AB, Sawin RS, Garrison MM, Zerr DM, Christakis DA. Aminoglycoside-based triple-antibiotic therapy versus monotherapy for children with ruptured appendicitis. *Pediatrics* 2007;119:905-11.
13. Fishman SJ, Pelosi L, Klavon SL, O'Rourke EJ. Perforated appendicitis: prospective outcome analysis for 150 children. *J Pediatr Surg* 2000;35:923-6.
14. Rodriguez JC, Buckner D, Schoenike S, Gomez-Marin O, Oiticica C, Thompson WR. Comparison of two antibiotic regimens in the treatment of perforated appendicitis in pediatric patients. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000;38:492-9.
15. Maltezou HC, Nikolaidis P, Lebesii E, Dimitriou L, Androulakakis E, Kafetzis DA. Piperacillin/tazobactam versus cefotaxime plus metronidazole for treatment of children with intra-abdominal infections requiring surgery. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001;20:643-6.
16. Nadler EP, Reblock KK, Ford HR, Gaines BA. Monotherapy versus multi-drug therapy for the treatment of perforated appendicitis in children. *Surg Infect (Larchmt)* 2003;4:327-33.
17. Ciftci AO, Tanyel FC, Büyükpamukçu N, Hiçsonmez A. Comparative trial of four antibiotic combinations for perforated appendicitis in children. *Eur J Surg* 1997;163:591-6.
18. St Peter SD, Tsao K, Spilde TL, et al. Single daily dosing of ceftriaxone and metronidazole vs standard triple antibiotic regimen for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2008;43:981-5.
19. Nadler EP, Gaines BA; Therapeutic Agents Committee of the Surgical Infection Society. The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for children with appendicitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2008;9:75-83.
20. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS, et al. Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2010;50:133-64.
21. BNF for children. Copyright © BMJ Group, the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, and RCPCH Publications Ltd, 2011.
22. Snelling CM, Poenaru D, Drover JW. Minimum postoperative antibiotic duration in advanced appendicitis in children: a review. *Pediatr Surg Int* 2004;20:838-45.
23. Schein M, Wittmann DH, Lorenz W. Duration of antibiotic treatment in surgical infections of the abdomen. Forum statement: a plea for selective and controlled postoperative antibiotic administration. *Eur J Surg Suppl* 1996: 66-9.
24. Fraser JD, Aguayo P, Leys CM, et al. A complete course of intravenous antibiotics versus a combination of intravenous and oral antibiotics for perforated appendicitis in children: a prospective randomized trial. *J Pediatr Surg* 2010;45:1198-202.
25. Rice HE, Brown RL, Gollin G, et al. Results of a pilot trial comparing prolonged intravenous antibiotics with sequential intravenous/oral antibiotics for children with perforated appendicitis. *Arch Surg* 2001;136:1391-5.
26. Gollin G, Abarbanell A, Moores D. Oral antibiotics in the management of perforated appendicitis in children. *Am Surg* 2002;68:1072-4.
27. Adibe OO, Barnaby K, Dobies J, et al. Postoperative antibiotic therapy for children with perforated appendicitis: long course of intravenous antibiotics versus early conversion to an oral regimen. *Am J Surg* 2008;195:141-3.



**MEDICO**  
E BAMBINO

## LE NUOVE GIORNATE PERUGINE DI PEDIATRIA

Hotel Giò - Centro Congressi - Auditorium Town Hall

Perugia, 21-22 settembre 2012

A QUESTO CONGRESSO SARANNO ASSEGNATI I CREDITI FORMATIVI ECM

### SEGRETERIA SCIENTIFICA

E. Barbi, C. Berardi, F. Panizon, F. Passalacqua, A. Ventura



### SEGRETERIA ORGANIZZATIVA: Quickline Traduzioni&Congressi

via S. Caterina da Siena, 3 - 34122 TRIESTE

Tel. 040773737 - 040363586

Fax 0407606590 Cell. 3357773507

e-mail: [giornateperugine@quickline.it](mailto:giornateperugine@quickline.it) Sito web: <http://www.quickline.it>