



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

**Dottorato in Epatogastroenterologia Sperimentale e
Clinica - XXXVIII ciclo**

Direttore: Prof. Guido Carpino

Università degli studi di Roma - “La Sapienza”

**FATTORI DI RISCHIO PREDITTIVI DI
FALLIMENTO DELLA TERAPIA CONSERVATIVA
NEGLI ASCESSI DIVERTICOLARI WSES Ib - IIa**

Relatrice:

Prof.ssa Annamaria Pronio

Candidato:

Dott. Gaetano Poillucci

Anno Accademico 2022/2023

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 3
2. DIVERTICOLOSI E DIVERTICOLITE ACUTA	pag. 4
2.1 Epidemiologia	pag. 5
2.2 Eziopatogenesi	pag. 6
2.3 Presentazione clinica e diagnosi	pag. 9
2.4 Classificazione	pag. 11
2.5 Trattamento	pag. 13
3. MATERIALI E METODI	pag. 18
3.1 Disegno dello studio	pag. 18
3.2 Dati clinici	pag. 19
3.3 Criteri di inclusione e di esclusione	pag. 20
3.4 Obiettivo dello studio	pag. 21
3.5 Analisi statistica	pag. 21
4. RISULTATI	pag. 22
4.1 Dati clinici della popolazione in studio e strategie di trattamento	pag. 23
4.2 Caratteristiche TC dell'ascesso	pag. 24
4.3 Outcomes clinici	pag. 24
4.4 Analisi dei fattori di rischio predittivi del fallimento del trattamento conservativo	pag. 25
5. DISCUSSIONE	pag. 30
6. CONCLUSIONI	pag. 36
7. BIBLIOGRAFIA	pag. 37

1. INTRODUZIONE

La diverticolosi del colon sinistro è una patologia comune nei paesi occidentali con una prevalenza in aumento in tutto il mondo, probabilmente dovuto a cambiamenti nello stile di vita [1] e con un notevole aumento della sua incidenza nei più giovani negli ultimi anni. L'insorgenza di un episodio di diverticolite acuta si verifica in circa il 4% dei pazienti [2] e tra questi il 15-20% si complica con una formazione di un ascesso intra-addominale [3-4]. La diverticolite acuta complicata da ascesso può essere classificata secondo la classificazione originale o modificata di Hinchey come di grado Ib (ascesso pericolico confinato <5 cm) o come grado II (ascesso pelvico, intra-addominale distante o ascesso retroperitoneale di almeno 5 cm di dimensione) [4]. Secondo la World Society of Emergency Surgery (WSES), invece, lo stadio Ib indica la presenza di un ascesso ≤ 4 cm, mentre lo stadio IIa indica un ascesso >4 cm [5]. In letteratura sono presenti numerosi studi sia di tipo osservazionale che di tipo randomizzato sul trattamento della diverticolite acuta Hinchey I, III o IV [6-9], mentre è stata posta finora poca attenzione alla coorte di pazienti che presentano diverticolite acuta complicata dalla formazione di ascessi intra-addominali. La dimensione dell'ascesso di 4-6 cm è generalmente accettato come un limite ragionevole per determinare la scelta del trattamento tra antibiotico terapia e/o drenaggio percutaneo [5, 10-13]. Purtroppo, i dati disponibili sul drenaggio percutaneo provengono da un breve elenco di studi con un numero limitato di pazienti, con un breve periodo di follow-up e che, quindi, risulta essere non sufficiente per valutare la reale utilità del drenaggio percutaneo come punto cardine del trattamento [14-16]. In un sottogruppo di pazienti il trattamento conservativo fallirà e sarà necessario un trattamento chirurgico. Dati

provenienti da studi di natura osservazionale suggeriscono un fallimento di circa il 20-30% sia in caso di terapia antibiotica che in caso di drenaggio percutaneo in associazione alla terapia antibiotica [17, 18]. Diversi studi hanno indagato le possibili cause che hanno portato al fallimento dell'approccio conservativo [19, 20]. L'identificazione di un sottogruppo di pazienti con fattori di rischio predittivi di fallimento della terapia conservativa è un campo clinicamente rilevante, nonché inesplorato fino ad oggi, la cui conoscenza potrebbe migliorare i processi decisionali, le strategie di trattamento, le consulenze ai pazienti e persino modificare il percorso terapeutico pianificato nei pazienti ritenuti a più alto rischio di fallimento del trattamento conservativo. Per questo motivo è stato ideato questo studio di coorte retrospettivo multicentrico che raccoglie tutti i casi di diverticolite acuta complicata da ascesso intra-addominale (diagnosticata alla TC addome con e senza mdc come di grado Ib – IIa secondo WSES) inizialmente trattati in modo conservativo. L'obiettivo di questo studio era quello di identificare i fattori di rischio predittivi di fallimento del trattamento conservativo per facilitare la selezione appropriata dei pazienti e valutare la strategia ottimale di trattamento per questo sottogruppo di pazienti.

2. DIVERTICOLOSI E DIVERTICOLITE ACUTA

I diverticoli del colon sono costituiti da piccole estroflessioni che si aprono nel lume del colon stesso, più comunemente a livello del colon discendente e del colon sigmoideo.

La diverticolite acuta è definita come l'infiammazione di questi diverticoli.

2.1 Epidemiologia

La prevalenza della diverticolosi del colon negli adulti è di circa il 2,3% [21]; essa aumenta con in rapporto all'età (meno del 20% di prevalenza all'età di 40 anni, 60% all'età di 60 anni) ed è simile tra uomini e donne [22]. Tra le persone con diverticolosi del colon, il 65% ha diverticoli limitati al colon sigmoideo, il 25% ha diverticoli sia nel colon sigmoideo che in altri tratti del colon [23]. In Asia, i diverticoli coinvolgono principalmente il colon destro.

Una percentuale compresa tra l'1-4% dei pazienti con diverticolosi svilupperà un episodio di diverticolite acuta [2, 24]. L'incidenza della diverticolite acuta negli Stati Uniti è di 180 per 100000 persone all'anno con circa 200000 ricoveri con una spesa sanitaria stimata di oltre 6,3 miliardi di dollari all'anno [21]. Una percentuale pari all'85% degli episodi di diverticolite acuta si manifestano nella forma non complicata, mentre il 15-30% dei pazienti che manifestano un episodio di diverticolite acuta avranno un successivo nuovo episodio [25]. I tassi di ospedalizzazione per diverticolite acuta sono in aumento considerevole a causa della crescita della prevalenza della patologia in soggetti di età inferiore ai 50 anni (dal 18,5% nel 2005 al 28,2% nel 2020). Le persone immunocompromesse, come come quelle con leucemia o linfoma, pazienti sottoposti a chemioterapia o terapia steroidea ad alte dosi e le persone trapiantate, hanno tassi più elevati di diverticolite acuta; le persone immunocompromesse hanno anche una

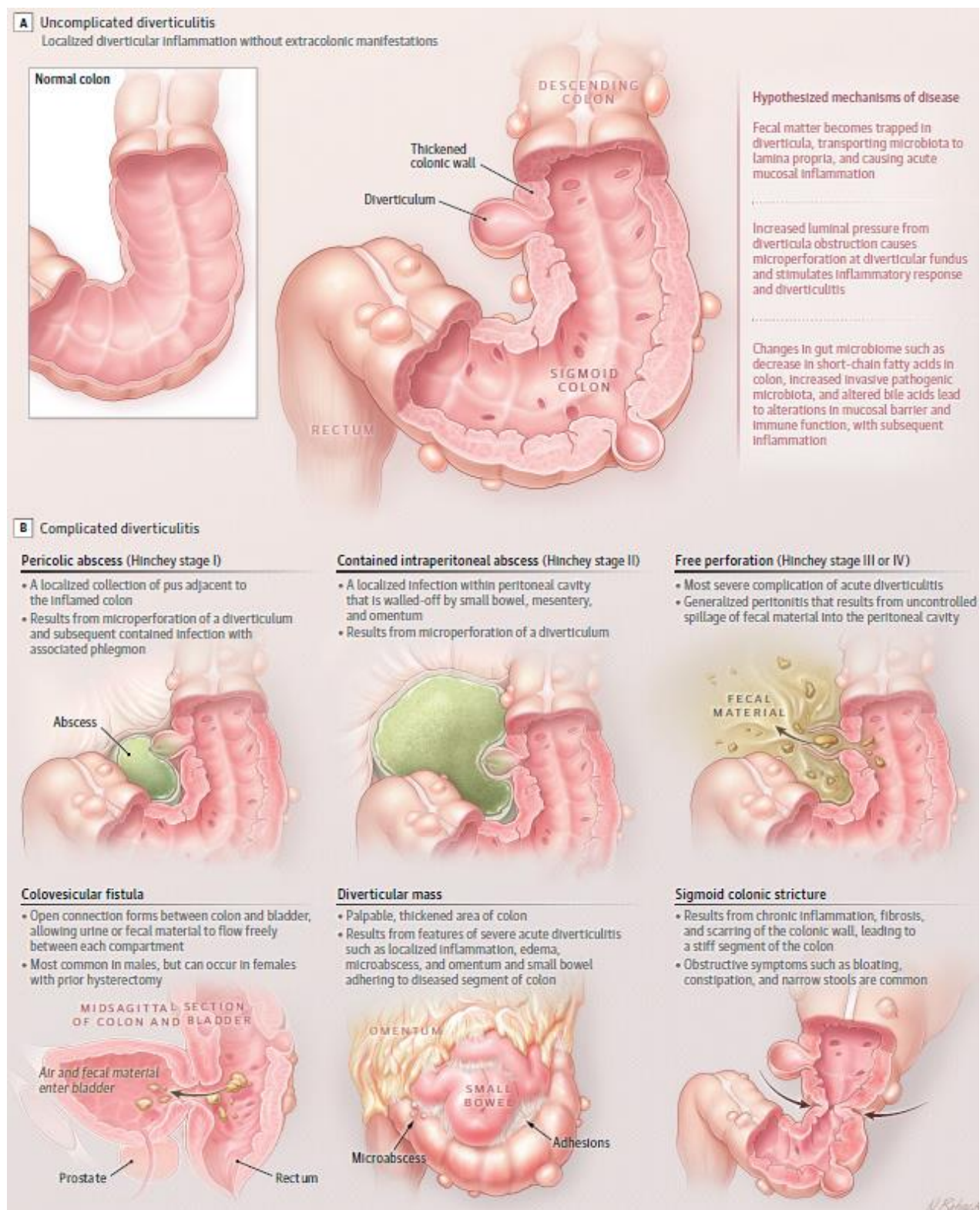
maggiore incidenza di sepsi severa rispetto alle persone immunocompetenti (24,3% vs 10%) [26].

2.2 Eziopatogenesi

I diverticoli del colon sono falsi diverticoli, definiti come diverticoli che coinvolgono solo la mucosa e la muscolare della parete del colon. I diverticoli si sviluppano in siti di ridotta integrità della parete del colon dove i vasa recta, una rete di capillari, penetrano nello strato muscolare circolare per fornire sangue alla mucosa del colon. Secondo la legge di Laplace, la pressione è direttamente proporzionale alla tensione della parete e inversamente proporzionale al raggio. Pertanto, il colon sigmoideo è la sede più frequente della malattia diverticolare in virtù del diametro minore [27].

Ci sono diverse ipotesi sull'insorgenza della diverticolite acuta. In prima ipotesi, il contenuto fecale può rimanere intrappolato nei diverticoli trasportando il microbiota fecale alla lamina propria e causando infiammazione della mucosa [28]. In seconda ipotesi, una microperforazione del fondo diverticolare dovuta a un aumento della pressione intraluminale dovuta all'ostruzione del diverticolo può stimolare una risposta infiammatoria con conseguente episodio di diverticolite acuta (Figura 1) [29].

Figura 1. Fisiopatologia, progressione e complicanze della diverticolite acuta.



Le persone anziane hanno una maggiore prevalenza di diverticolosi rispetto ai più giovani, poiché la maggiore età è associata alla perdita dei neuroni del plesso

mioenterico, con conseguenti contrazioni non coordinate del colon ed aumento della pressione intraluminale.

Il ruolo dell'assunzione di fibre nella patogenesi della diverticolosi non è ancora del tutto chiaro.

La familiarità per l'insorgenza della patologia è stata studiata da Strate *et al.* [30] sulla base di un registro nazionale di pazienti danesi che comprendeva un totale di 142143 casi di malattia diverticolare con un rapporto di rischio per i familiari stimato pari a 2,92 [IC 95%, 2,50-3,39]. Uno studio islandese e danese ha identificato che le varianti genetiche ARHGAP15, COLQ e FAM155A associate alla funzione neuromuscolare del colon fossero associate con la malattia diverticolare [31].

Inoltre, le malattie ereditarie del tessuto connettivo come il rene policistico autosomico dominante, la sindrome di Marfan e la sindrome di Ehlers-Danlos sono associate a una maggiore prevalenza di diverticolosi del colon [32].

Come fattori di rischio che predispongono all'insorgenza della malattia diverticolare ci sono un Body Mass Index (BMI) pari o superiore a 30 mentre sono fattori predittivi sull'insorgenza di malattia diverticolare una attività fisica costante ed un BMI inferiore a 25.

2.3 Presentazione clinica e diagnosi

Circa il 70% dei pazienti con diverticolite acuta presenta un'insorgenza graduale della sintomatologia dolorosa addominale localizzata al quadrante inferiore di sinistra. Pazienti con localizzazione di malattia al colon destro o con un dolicosigma possono avere dolore addominale sovrapubico o localizzato ai quadranti inferiori di destra. Possono essere presenti nausea e/o vomito in circa il 30% dei pazienti [33], febbre in circa il 33% [34]. L'esame fisico tipico evidenzia dolorabilità e difesa nel quadrante inferiore sinistro, mentre in caso di diverticolite acuta complicata da perforazione avremo un quadro caratterizzato da peritonismo diffuso a tutto l'addome e segni di shock come tachicardia, ipotensione ed estremità umide e fredde. In circa il 20% dei pazienti con diverticolite acuta complicata, è possibile palpare una massa nel quadrante addominale inferiore sinistro.

Gli esami di laboratorio evidenziano una alterazione degli indici infiammatori/infettivi quali una leucocitosi neutrofila, un aumento della Proteina C-Reattiva (PCR) ed un aumento della ProCalciTonina (PCT).

La PCR è stata identificata come un utile biomarcatore dell'infiammazione e può essere utile nella previsione della gravità clinica della diverticolite acuta come dimostrato da diversi studi recenti [35, 36]. In particolare, uno studio retrospettivo è stato pubblicato nel 2014 [35] che ha identificato un valore di cut-off della PCR pari a 170 mg/l: questo valore è molto utile per predire una diverticolite grave da una forma lieve (87,5% di

sensibilità, 91,1% di specificità). Mäkelä *et al.* [37] hanno pubblicato uno studio che concludeva che pazienti con un valore di PCR superiore a 150 mg/l hanno un aumento del rischio di diverticolite acuta complicata e dovrebbero sottoporsi sempre a un esame TC dell'addome. Tuttavia, nelle fasi iniziali della malattia i valori della PCR potrebbero non essere ancora aumentati, poiché c'è una latenza di 6-8 ore dall'insorgenza dei sintomi, raggiungendo il picco a 48 h [38].

La TC dell'addome e della pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato per via endovenosa è il gold standard per la diagnosi di diverticolite acuta avendo una sensibilità pari al 98-99% ed una specificità del 99-100% [39]. L'ecografia addominale eseguita da uno specialista radiologo ha una sensibilità compresa tra il 77-98% ed una specificità compresa tra l'80-99% per la diagnosi di diverticolite acuta [40]. L'ecografia addominale e pelvica può anche aiutare ad escludere cause alternative di dolore addominale, come cisti ovariche, torsione o ascessi tubo-ovarici, oltre che evitare ulteriori esami diagnostici. La risonanza magnetica nucleare ha una sensibilità dell'86-94% ed una specificità dell'88-92% [41] per la diagnosi di diverticolite acuta rispetto alle scansioni TC e risulta essere molto utile per valutare i pazienti soprattutto durante la gravidanza. La colonscopia ed il clistere con mezzo di contrasto non devono essere utilizzati per diagnosticare la diverticolite acuta perché aumenta il rischio di perforazione del colon [42]. Per i pazienti con un recente episodio di diverticolite acuta non complicata, una colonscopia di follow-up non è sempre necessaria, ma deve essere eseguita se il paziente deve sottoporsi a screening per il cancro del colon-retto. Inoltre, si raccomanda una

colonscopia per valutare la presenza di cancro del colon dopo un episodio di diverticolite acuta complicata trattata conservativamente, perché spesso i tumori del colon perforati possono presentarsi in modo simile alla diverticolite acuta. La colonscopia deve essere sempre eseguita dalle sei alle otto settimane dopo la risoluzione dei sintomi [43, 44].

2.4 Classificazione

Esistono diversi sistemi di classificazione; nessuno si è dimostrato essere superiore nel prevedere l'evoluzione della patologia e, pertanto, una raccomandazione specifica non può essere fornita.

Negli ultimi tre decenni, la classificazione di Hinchey è stata quella più utilizzata nella letteratura internazionale [45] dividendo la gravità della patologia in quattro livelli: 1) ascesso pericolic; 2) ascesso pelvico, intra-addominale o retroperitoneale; 3) peritonite purulenta generalizzata; 4) peritonite fecale generalizzata.

Nel 1989, Neff *et al.* [46] hanno presentato una nuova classificazione della diverticolite acuta sulla base dei risultati della TC; essa si divide in cinque stadi: 0) diverticolite non complicata; presenza di diverticoli con parete ispessita, aumento della densità del grasso pericolic; 1) localmente complicato con ascesso pericolic; 2) complicato con ascesso pelvico; 3) complicato con ascesso a distanza; 4) complicato con altre complicazioni a distanza.

Nel 2002, Ambrosetti *et al.* [47] hanno classificato la diverticolite acuta in malattia grave

o moderata; in questa classificazione, la TC determina il grado di gravità che guida il medico nel trattamento delle complicanze acute (forma moderata definita da un ispessimento della parete del colon ≥ 5 mm e segni di infiammazione del grasso pericolico; forma grave definita da un ispessimento della parete del colon con evidenza di ascesso, gas extraluminale o contrasto extraluminale).

Nel 2005, Kaiser *et al.* [48] hanno modificato la classificazione di Hinchey secondo specifici risultati della TC: stadio 0) diverticolite acuta lieve; stadio 1a) infiammazione pericolica confinata; stadio 1b) ascesso pericolico confinato; stadio 2) ascesso pelvico o intra-addominale distante; stadio 3) peritonite purulenta generalizzata; stadio 4) peritonite fecale.

Recentemente, Sallinen *et al.* [49] hanno pubblicato un interessante studio retrospettivo di pazienti trattati per diverticolite acuta che vengono classificati in base a parametri clinici, radiologici e fisiologici: 1) diverticolite non complicata; 2) diverticolite complicata con piccolo ascesso (< 6 cm); 3) diverticolite complicata con ascesso di grandi dimensioni (≥ 6 cm) o gas intraperitoneale o retroperitoneale a distanza; 4) peritonite generalizzata senza disfunzione d'organo; 5) peritonite generalizzata con disfunzione d'organo.

Infine, una proposta per una nuova classificazione in base ai referti della TC dell'addome è stata pubblicata nel 2015 dalla WSES [5]. La classificazione WSES divide la diverticolite acuta in due gruppi: non complicata e complicata. In caso di diverticolite

acuta non complicata, il processo flogistico coinvolge solo il colon e non si estende al peritoneo, in caso di diverticolite acuta complicata il processo flogistico si estende oltre il colon. La classificazione WSES si divide in:

Diverticolite acuta non complicata

Grado 0 - Ispessimento della parete del colon, aumento della densità del grasso pericolico;

Diverticolite acuta complicata

Grado 1a - Bolle d'aria pericoliche o piccola quantità di fluido libero senza evidenza di ascesso (entro 5 cm dal colon infiammato); Grado 1b - Ascesso ≤ 4 cm;

Grado 2a - Ascesso >4 cm; Grado 2b (bolle aeree >5 cm dal colon infiammato);

Grado 3 - Fluido diffuso senza gas libero distante;

Grado 4 - Fluido diffuso con gas libero distante.

2.5 Trattamento

Diverticolite acuta non complicata

Gli obiettivi terapeutici per la diverticolite acuta non complicata includono il miglioramento della sintomatologia prevenendo per quanto possibile complicanze e

ricorrenze. Lo standard terapeutico comprende da sempre la terapia antibiotica; tuttavia, l'osservazione clinica senza terapia antibiotica è un trattamento adeguato in pazienti immunocompetenti con diverticolite acuta non complicata che non hanno sintomi sistemici come febbre e brividi [50].

Nel 2021 un trial clinico randomizzato [51] con una coorte di 480 pazienti non ospedalizzati con diagnosi di diverticolite acuta non complicata trattati o con terapia antibiotica per os (Amoxicillina - Acido Clavulanico) o con terapia sintomatica per 7 giorni. L'outcome principale era il tasso di ospedalizzazione che è risultato essere non statisticamente significativo tra i due gruppi (p-value = 0.18). I risultati di questo studio erano in linea con quelli ottenuti da quello svedese AVOD del 2013 [52] e da quello olandese DIABOLO del 2018 [6]. Il trial clinico randomizzato DIABOLO [6] non ha evidenziato nessuna differenza statisticamente significativa nel corso dei 6 mesi di follow-up sia per quanto concerne la guarigione clinica (p-value = 0.30) sia per il tasso di complicanze intese come formazione di ascessi, perforazione o necessità di intervento chirurgico e sia per il tasso di ricorrenza entro 2 anni dal primo episodio (p-value = 0.81).

Per i pazienti con diverticolite acuta non complicata che necessitano di terapia antibiotica, è indicata una copertura con antibiotici ad ampio spettro che devono essere somministrati per 4-7 giorni. La terapia antibiotica per os di prima linea è costituita da Amoxicillina/Acido Clavulanico o una Cefalosporina più Metronidazolo. La terapia antibiotica rappresenta il gold standard terapeutico per i pazienti con diverticolite acuta non complicata che hanno comorbidità come cirrosi epatica, insufficienza renale

cronica, scompenso cardiaco congestizio o diabete, per i pazienti con più di 80 anni, per i pazienti immunodepressi. Inoltre, le pazienti in gravidanza, i pazienti con peggioramento della sintomatologia dolorosa addominale, i pazienti con febbre superiore a 38,5°C, i pazienti con peritonismo localizzato o diffuso e quelli con aumento degli indici di flogosi dovrebbero essere ospedalizzati e trattati con antibiotici per via endovenosa (Ceftriaxone più Metronidazolo come prima linea, in alternativa Ampicillina/Sulbactam).

Un nuovo esame di imaging è necessario nei pazienti con diverticolite acuta non complicata con persistenza o peggioramento della sintomatologia [53].

Diverticolite acuta complicata

Circa il 12-15% dei pazienti si presenta con una diverticolite acuta complicata. Nei pazienti con reperti TC di diverticolite acuta di grado Ia sec. WSES è raccomandata la terapia antibiotica [54], così come è emerso in una sotto-analisi del trial DIABOLO [55] che aveva come outcome principale il tasso di fallimento della terapia antibiotica con necessità di drenaggio percutaneo o di intervento chirurgico entro 30 giorni dall'insorgenza dei sintomi.

Circa il 15-20% dei pazienti ricoverati con diverticolite acuta ha un ascesso diagnosticato alla TC [56]. Se l'ascesso è di dimensioni limitate (≤ 4 cm), la terapia antibiotica sistemica da sola è considerata sicura ed efficace nel rimuovere l'ascesso e

nel risolvere l'infiammazione acuta con un tasso di fallimento pari al 20% ed un tasso di mortalità pari allo 0,6% [17].

Per gli ascessi di dimensioni maggiori (>4 cm) è indicato un drenaggio percutaneo combinato con trattamento antibiotico (Piperacillina/Tazobactam o Ciprofloxacina associata a Metronidazolo); ogni volta che il drenaggio percutaneo dell'ascesso risulta essere non tecnicamente eseguibile o non disponibile, si consiglia di trattare inizialmente questi pazienti solamente con terapia antibiotica sistemica con stretto monitoraggio clinico ed in caso di peggioramento considerare la terapia chirurgica [57, 58]. La terapia conservativa è efficace in circa l'80% dei pazienti nelle diverticoliti acute di grado Ib sec. WSES; in quelle di grado IIa, invece, i tassi di fallimento sono del 25-28% [13, 59].

Nei pazienti con reperti TC di diverticolite acuta complicata di grado IIb sec. WSES si consiglia un trattamento conservativo solamente in pazienti selezionati e nei Centri dove sia possibile uno strettissimo monitoraggio clinico.

Nonostante l'evidenza TC di aria libera a distanza sia un predittore noto di fallimento del trattamento conservativo, Dharmarajan *et al.* [60] e Sallinen *et al.* [61] hanno riportato che il trattamento conservativo era fattibile solamente in pazienti con emodinamica stabile. Per i pazienti non candidabili a trattamento conservativo, è raccomandato l'intervento chirurgico di resezione e anastomosi (con o senza ileostomia di protezione) in pazienti stabili senza comorbidità, mentre è consigliato eseguire l'intervento sec. Hartmann in pazienti instabili o in pazienti con comorbidità multiple

[52].

La gestione della diverticolite acuta di grado III o IV sec. WSES è chirurgica e consiste tipicamente nella resezione del tratto di colon malato esteriorizzando il colon prossimale attraverso la parete addominale (procedura di Hartmann) oppure eseguendo una anastomosi primaria (con o senza ileostomia di protezione).

Un trial clinico randomizzato condotto tra Giugno 2008 e Maggio 2012, il DIVERTI [9], è stato pubblicato nel 2017. In questo studio la mortalità complessiva non differiva in modo statisticamente significativo tra l'intervento di Hartmann e l'anastomosi primaria (p-value = 0,4233), così come la morbidità post-operatoria.

Nel 2019, il DIVA study group del trial randomizzato LADIES [62] ha dimostrato che in pazienti emodinamicamente stabili, immunocompetenti e con età inferiore agli 85 anni, l'anastomosi primaria (con o senza ileostomia di protezione) è preferibile all'intervento di Hartmann come trattamento chirurgico per la diverticolite acuta grado III – IV sec. WSES in termini di assenza di stomia a 12 mesi dall'intervento chirurgico.

Il lavaggio peritoneale laparoscopico con drenaggio è consigliabile solo in pazienti estremamente selezionati con diverticolite acuta di grado III sec. WSES. Su questo argomento si discute ancora oggi e risulta essere molto aperto, soprattutto a causa della discrepanza tra i diversi studi ed i risultati degli ultimi trial prospettici come SCANDIV, LADIES e DILALA [63-65]. Nel 2014, i primi risultati del trial clinico randomizzato

DILALA sono stati pubblicati [63] e da questi risultava che morbidità e mortalità post-operatorie dopo lavaggio e drenaggio laparoscopici non differivano rispetto alla procedura di Hartmann. Nel 2015, i risultati del trial SCANDIV sono stati pubblicati [64]: in questo trial l'uso del lavaggio e drenaggio laparoscopici rispetto alla resezione primaria non ha ridotto le gravi complicanze post-operatorie riportando, inoltre, a esiti peggiori negli endpoint secondari. Nello stesso anno, i risultati del trial LADIES sono stati pubblicati [65] ed anche in questo studio il lavaggio e drenaggio laparoscopici non si sono dimostrati superiori alla sigmoidectomia. Alla luce di questi risultati, il trattamento laparoscopico di lavaggio e drenaggio non può essere considerato il trattamento di prima linea in pazienti con diverticolite acuta di grado III sec. WSES.

La mortalità postoperatoria risulta essere pari al 10,6% in caso di intervento chirurgico in regime di urgenza e pari allo 0,5% in caso di intervento chirurgico in regime di elezione [66].

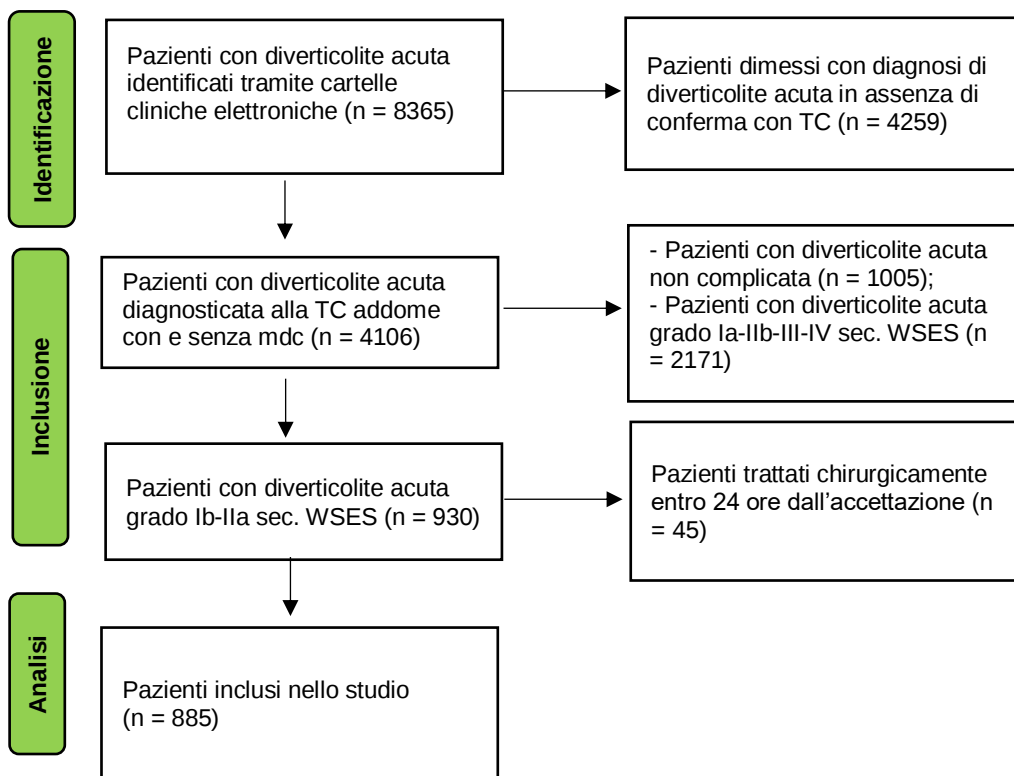
3. MATERIALI E METODI

3.1. Disegno dello studio

Questo studio è di natura osservazionale ed include tutti i pazienti ricoverati dal 01/01/2016 al 31/12/2024 presso otto Unità Operative di Chirurgia Generale d'Urgenza italiane con diagnosi di diverticolite acuta complicata di grado Ib o IIa sec. WSES.

Questo studio è stato condotto secondo i principi della Dichiarazione di Helsinki ed è stato elaborato e presentato secondo la checklist del STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology (STROBE) (Figura 2) [67].

Figura 2. STROBE checklist.



La revisione del Comitato Etico è stata esentata per questo studio a causa del suo disegno retrospettivo, osservazionale e non interventistico.

3.2 Dati clinici

Le cartelle cliniche elettroniche sono state analizzate retrospettivamente estrapolando i dati per ogni paziente e raccogliendoli in un database creato con Microsoft Excel© versione 16.74 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, Stati Uniti, 2021). Le variabili raccolte riguardavano le caratteristiche basali del paziente, la sua anamnesi (età, genere,

BMI, indice di comorbidità di Charlson [68], comorbidità associate, fumo e consumo di alcol), parametri vitali (pressione arteriosa, frequenza cardiaca e temperatura corporea) ed esami di laboratorio (emoglobina, globuli bianchi, piastrine, PCR, PCT e creatinina) all'accettazione, durata dei sintomi prima del ricovero, caratteristiche dell'ascesso alla TC dell'addome con e senza mezzo di contrasto (classificazione WSES, numero di ascessi, diametro massimo dell'ascesso, presenza di bolle aeree all'interno dell'ascesso, numero di bolle aeree presenti all'interno dell'ascesso, presenza di bolle aeree a distanza e presenza di liquido libero pelvico), variabili relative alla terapia conservativa (tipo di antibiotico utilizzato e drenaggio percutaneo ecografico o TC-guidato), esiti clinici (fallimento del trattamento conservativo, motivo del fallimento, strategie di gestione in caso di fallimento del trattamento conservativo e giorni trascorsi dall'inizio della terapia conservativa e fallimento).

3.3 Criteri di inclusione e di esclusione

La coorte di pazienti era composta da adulti (≥ 18 anni di età) al primo episodio di diverticolite acuta complicata dalla formazione di ascesso intra-addominale diagnosticata mediante TC dell'addome-pelvi con e senza mdc (WSES Ib-IIa), stabili emodinamicamente all'accettazione e che sono stati trattati conservativamente mediante antibiotico terapia o mediante drenaggio percutaneo dell'ascesso in associazione ad antibiotico terapia. La decisione di concentrarsi esclusivamente sui pazienti al loro primo episodio di diverticolite acuta con formazione di ascessi intra-addominale è dovuta al fatto che, dopo approfondita revisione della letteratura, il numero di episodi

precedenti di diverticolite acuta predice gravità [69, 70].

I pazienti esclusi da questo studio sono quelli di età inferiore ai 18 anni, i pazienti con diagnosi di diverticolite acuta di grado differente al Ib-IIa sec. WSES, pazienti instabili emodinamicamente, quelli al secondo episodio o più di diverticolite acuta ed i pazienti sottoposti a trattamento chirurgico d'urgenza al momento del ricovero.

3.4 Obiettivo dello studio

L'obiettivo principale di questo studio è quello di identificare i fattori di rischio predittivi di fallimento del trattamento conservativo nelle diverticoliti acute di grado Ib-IIa sec. WSES. Il fallimento del trattamento conservativo è definito ogniqualevolta un paziente è stato sottoposto ad intervento chirurgico in regime di urgenza (a causa di insorgenza di peritonite acuta diffusa, shock settico, aumento dimensionale dell'ascesso alla TC di follow-up, presenza di liquido addominale libero nei quattro quadranti dell'addome alla TC di follow-up) o è deceduto a causa di complicanze settiche durante la degenza ospedaliera. Il trattamento conservativo si considera efficace quando la condizione infettiva acuta è stata risolta con la regressione dei sintomi e la normalizzazione degli indici infiammatori con il paziente che è stato dimesso senza necessità di intervento chirurgico.

3.5 Analisi statistica

L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando SPSSR Statistics versione 26 (IBM,

Armonk, NY, USA). Le caratteristiche basali della coorte sono state espresse sia come numeri assoluti per le variabili quantitative che come frequenze per le variabili qualitative. I pazienti sono stati classificati in base al successo e al fallimento del trattamento conservativo. Le variabili quantitative sono state presentate come medie o come mediane con Deviazione Standard (SD) con differenze tra i due gruppi valutate o dal T-test o dal test U di Mann-Whitney. Per le variabili qualitative, le differenze statistiche tra i due gruppi sono state determinate mediante o con il test di Pearson χ^2 o con l'exact test di Fisher.

Modelli di regressione logistica univariata e multivariata sono stati utilizzati per identificare i fattori di rischio di fallimento del trattamento conservativo. Il raggiungimento di un p-value <0.05 nell'analisi di regressione logistica univariata per tutti i fattori di rischio analizzati è stato considerato per l'inclusione nei modelli di regressione logistica multivariata. Le variabili continue sono state trasformate in dicotomiche per fornire un chiaro valore di cut-off. Al modello di regressione logistica multivariata un valore di p-value < 0.05 è stato considerato statisticamente significativo.

4. RISULTATI

Una ricerca mediante ICD9 con codici 562.11, 562.13, 567.22, 567.38, 569.5 (malattia diverticolare acuta dell'intestino) è stata praticata nella cartella clinica elettronica. La

ricerca ha prodotto un totale di 8365 pazienti trattati per malattia diverticolare presso gli otto ospedali aderenti allo studio. I pazienti con diverticolite acuta del colon sinistro diagnosticati alla TC dell'addome con e senza mdc sono stati 4106 e, tra questi, 930 avevano una diverticolite acuta complicata di grado WSES Ib o WSES IIa. Un totale di 45 pazienti con ascessi diverticolari sono stati sottoposti a trattamento chirurgico in regime di urgenza al momento del ricovero venendo, di conseguenza, esclusi dalla presente analisi; il totale dei pazienti con ascessi diverticolari trattati in modo conservativo ed inclusi in questo studio sono stati, quindi, 885 (Figura 2).

4.1 Dati clinici della popolazione in studio e strategie di trattamento

Un tempo mediano pari a 14.9 (DS $\pm$ 3.9) ore tra l'insorgenza dei sintomi e l'ingresso in Pronto Soccorso è stato riportato nella coorte di studio. I parametri vitali registrati al momento dell'accettazione hanno evidenziato una temperatura corporea media pari a 37.4 (DS $\pm$ 0.5) °C ed una pressione sistolica media pari a 134.2 (DS $\pm$ 16.4) mmHg.

Gli esami del sangue al momento dell'accettazione hanno evidenziato una conta leucocitaria media pari a 14.3 (DS $\pm$ 4.2) $\times 10^3/\text{ul}$, un valore di PCR medio di 43.4 (DS $\pm$ 52.8) mg/L ed un valore medio di PCT pari a 2.1 (SD $\pm$ 1.4) ng/ml come illustrato in Tabella 1.

Tutte le caratteristiche dei pazienti arruolati, i loro parametri vitali ed i loro esami di laboratorio al momento dell'accettazione nonché le modalità di trattamento conservativo

sono elencate nella Tabella 1. Gli antibiotici o la combinazione di antibiotici utilizzati nei pazienti trattati conservativamente sono, invece, elencati nella Tabella 2. Un totale di 426 pazienti (48.1%) sono stati classificati alla TC come diverticolite acuta complicata di grado Ib se. WSES, 459 (51.9%) erano di grado IIa sec. WSES.

La maggior parte dei pazienti (665 pazienti pari al 75.1%) era inizialmente trattato con sola terapia antibiotica sistemica; 108 pazienti (12.2%) e 112 pazienti (12.7%) sono stati sottoposti a drenaggio percutaneo ecoguidato e TC-guidato, rispettivamente.

4.2 Caratteristiche TC dell'ascesso

Alla TC dell'addome, 806 pazienti (91.1%) presentava un solo ascesso, 70 pazienti (7.9%) aveva due ascessi e 9 pazienti (1%) aveva più di due ascessi. Il diametro medio dell'ascesso alla TC era pari a 34.3 (DS $\pm$ 14.5) mm. Il 34% (301 pazienti) degli ascessi presentava bolle aeree nel loro contesto: in 135 pazienti (15.3%) era evidente una sola bolla aerea, mentre in 166 pazienti (18.7%) erano presenti più bolle aeree. Nel 44.1% dei casi (390 pazienti), è stata segnalata la presenza di liquido libero in pelvi; nel 23.4% dei casi (207 pazienti), la TC ha evidenziato la presenza di aria extraluminale distante dal colon infiammato.

4.3 Outcomes clinici

Il trattamento conservativo ha fallito in 213 casi pari al 24,1%. Le cause principali del fallimento della terapia conservativa sono state la mancata riduzione delle dimensioni

dell'ascesso alla TC addome di follow-up e l'insorgenza di peritonite acuta diffusa all'esame obiettivo dell'addome con un tempo medio tra l'inizio del trattamento conservativo ed il suo fallimento pari a 8.2 (SD $\pm$ 4.4) giorni (Figura 3). Gli interventi chirurgici eseguiti dopo fallimento del trattamento conservativo sono illustrati in Figura 4. La degenza ospedaliera media è stata di 16 giorni per tutti i pazienti arruolati nello studio; per i pazienti trattati con successo con la terapia conservativa è stata pari a 9 (SD $\pm$ 4.8) giorni, mentre per i pazienti trattati chirurgicamente è stata pari a 19 (SD $\pm$ 6.5) giorni.

4.4 Analisi dei fattori di rischio predittivi del fallimento del trattamento conservativo

Analisi univariata

L'analisi univariata dei fattori di rischio predittivi di fallimento del trattamento conservativo ha evidenziato che l'età (p-value < 0.0001), i valori di PCR (p-value < 0.0001), il fumo di tabacco (p-value < 0.0001), la classificazione WSES (p-value < 0.0001), il diametro massimo dell'ascesso (p-value < 0.0001) e la presenza di liquido libero in pelvi (p-value < 0.0001) erano i predittori più significativi di fallimento del trattamento conservativo. Inoltre, anche la presenza di bolle aeree all'interno dell'ascesso era, tra le altre variabili, associata al fallimento del trattamento conservativo (p-value = 0.03) (Tabella 3).

Analisi multivariata

Come illustrato nella Tabella 4, nell'analisi di regressione logistica multivariata, solo l'età (p-value = 0.03) e la presenza di liquido libero in pelvi (p-value = 0.04) sono stati confermati come fattori di rischio predittivi indipendenti di fallimento del trattamento conservativo.

Tabella 1. Caratteristiche cliniche dei pazienti arruolati nello studio.

<i>Media delle variabili ± SD o N. (%)</i>	<i>Risultati</i>	
Genere (M:F)	403 (45.5%):482 (54.5%)	
Età (anni)	65.8 ± 7.2	
Body Mass Index (BMI) (>30 Kg/m ²)	388 (43.8%)	
Charlson Comorbidity Index (CCI)	2.4 ± 2.6	
White Blood Cells (WBC) x10 ³ /ul	14.3 ± 4.2	
Proteina C-Reattiva (PCR) (mg/l)	43.4 ± 52.8	
Creatinina (mg/dl)	0.8 ± 0.9	
Emoglobina (g/dl)	13 ± 1.8	
Piastrine x10 ³ /ul	284.4 ± 79.4	
ProCalciTonina (PCT) (ng/ml)	2.1 ± 1.4	
Temperatura corporea (C°)	37.4 ± 0.5	
Pressione sistolica (mmHg)	134.2 ± 16.4	
Frequenza cardiaca (bpm)	80.6 ± 15.7	
Comorbidità cardiovascolari	383 (43.3%)	
Diabete	241 (27.2%)	
Insufficienza renale cronica	32 (3.6%)	
BPCO	39 (4.4%)	
Immunodeficienze (Congenite/Acquisite)	11 (1.2%)	
Tumori	9 (1.0%)	
Terapia corticosteroidica	98 (11.1%)	
Chemioterapia	5 (0.6%)	
Fumo di tabacco	362 (40.9%)	
Abuso di alcool	37 (4.2%)	
World Society of Emergency Surgery (WSES) TC scan Ib	426 (48.1%)	
World Society of Emergency Surgery (WSES) TC scan IIa	459 (51.9%)	
Diametro dell'ascesso (massimo) alla TC (mm)	34.3 ± 14.5	
Bolle aeree nell'ascesso	301 (34%)	
Numero di ascessi alla TC	1 ascesso	806 (91.1%)
	2 ascessi	70 (7.9%)
	>2 ascessi	9 (1%)
Numero di bolle aeree nell'ascesso	No bolle	584 (66%)
	1 bolla	135 (15.3%)
	>1 bolla	166 (18.7%)
Presenza di aria libera distante	207 (23.4%)	
Presenza di liquido libero in pelvi	390 (44.1%)	
Drenaggio percutaneo ETG-guidato	108 (12.2%)	
Drenaggio percutaneo TC-guidato	112 (12.7%)	
Tempo tra l'inizio della terapia antibiotica e il fallimento (giorni)	8.2 ± 4.4	
Tempo tra l'inizio dei sintomi e l'arrivo in Ospedale	14.9 ± 3.9	

Tabella 2. Terapia antibiotica somministrata.

Terapia antibiotica	Numero di pazienti (%)
Piperacillina/Tazobactam (4.5 g ogni 8 h)	310 (35%)
Ceftriaxone (1-2 g ogni 12 h) + Metronidazolo (500 mg ogni 8 h)	87 (10.1%)
Ceftazidime (1-2 g ogni 8 h)	98 (11.1%)
Amoxicillina/Acido Clavulanico (1-2 g ogni 8 h)	71 (8%)
Ciprofloxacina (400 mg ogni 12 h) + Metronidazolo (500 mg ogni 8 h)	120 (13.5%)
Levofloxacina (500 mg ogni 12 h) + Metronidazolo (500 mg ogni 8 h)	40 (4.4%)
Ertapenem (1 g ogni 24h)	15 (1.7%)
Meropenem (500 mg/1 g ogni 8 h)	16 (1.8%)
Ceftazidima/Avibactam (2.5 g ogni 8 h)	38 (4.2%)
Ceftriaxone (1-2 g ogni 12 h)	90 (10.2%)

Tabella 3. Risultati dell'analisi univariata dei fattori di rischio predittivi di fallimento del trattamento conservativo.

Variabili	Successo (n=672)	Fallimento (n=213)	p-value
Genere (M:F): N. (%)	303 (45.1):369 (54.9)	100 (46.9):113 (53.1)	0.64
Età: media ± SD	64.5 ± 6.8	70.1 ± 8.6	< 0.0001
BMI (<30 kg/m²: >30 kg/m²): N. (%)	367 (54.6):305 (45.4)	130 (61):83 (39)	0.11
CCI: media ± SD	2.3 ± 2.5	2.6 ± 2.9	0.14
Emoglobina (g/dl): media ± SD	13.0 ± 1.9	12.8 ± 1.3	0.15
WBC (x10 ³ /ul): media ± SD	14.2 ± 4.1	14.8 ± 4.5	0.07
PCR (mg/l): media ± SD	36.8 ± 51.5	64.3 ± 56.7	< 0.0001
Creatinina (mg/dl): media ± SD	0.8 ± 0.8	0.9 ± 1.2	0.16
PCT (ng/ml): media ± SD	2.1 ± 1.2	2.3 ± 1.9	0.07
Piastrine (x10 ³ /ul): media ± SD	282 ± 84	292 ± 65	0.11
Comorbidità cardiovascolari (Sì:No)	284 (42.3):388 (57.7)	99 (46.5):114 (53.5)	0.30
Diabete (Sì:No): N. (%)	186 (27.7):486 (72.3)	55 (25.8):158 (74.2)	0.66
Fumo di tabacco (Sì:No): N. (%)	242 (36):430 (64)	120 (56.3):93 (43.7)	< 0.0001
Classificazione WSES (Ib:IIa): N. (%)	351 (52.2):321 (47.8)	75 (35.2):138 (64.8)	< 0.0001
Terapia corticosteroidica (Sì:No): N. (%)	73 (10.9):599 (89.1)	25 (11.7):188 (88.3)	0.71
Diametro massimo dell'ascesso (mm): media ± SD	25 ± 11	43 ± 9	< 0.0001
Numero di ascessi: media ± SD	1.2 ± 0.8	1.3 ± 0.9	0.12
Bolle aeree nell'ascesso: (Sì:No): N. (%)	215 (32):457 (68)	86 (40.4):127 (59.6)	0.03
Numero di bolle aeree nell'ascesso: media ± SD	1.4 ± 0.2	1.4 ± 0.6	1.00
Aria libera distante: (Sì:No): N. (%)	155 (23.1):517 (76.9)	52 (25.8):161 (74.2)	0.71
Liquido libero in pelvi: (Sì:No): N. (%)	266 (39.6):406 (60.4)	124 (58.2):89 (41.8)	< 0.0001
Drenaggio percutaneo: (ETG:TC): N. (%)	61 (9.1):64 (9.5)	47 (22.1):48 (22.5)	1.00
Insorgenza dei sintomi (ore): media ± SD	15.1 ± 5.5	14.2 ± 8.5	0.07

Tabella 4. Risultati dell’analisi multivariata dei fattori di rischio predittivi di fallimento del trattamento conservativo.

Variabili	p-value	Adjusted Odds Ratio	95% CI
Età: anni	0.03	2.087	0.04; 1.18
PCR (mg/l)	0.11	1.581	0.34; 3.76
Fumo di tabacco (Sì:No)	1	6.801	4.16; 7.53
Classificazione WSES (Ib:IIa)	0.45	1.598	2.15; 2.76
Diametro massimo dell'ascesso (mm)	0.34	0.951	0.30; 0.87
Bolle aeree nell'ascesso: (Sì:No)	1	1.863	2.38; 2.94
Liquido libero in pelvi: (Sì:No)	0.04	2.009	0.55; 4.66

Figura 3. Cause di fallimento del trattamento conservativo.

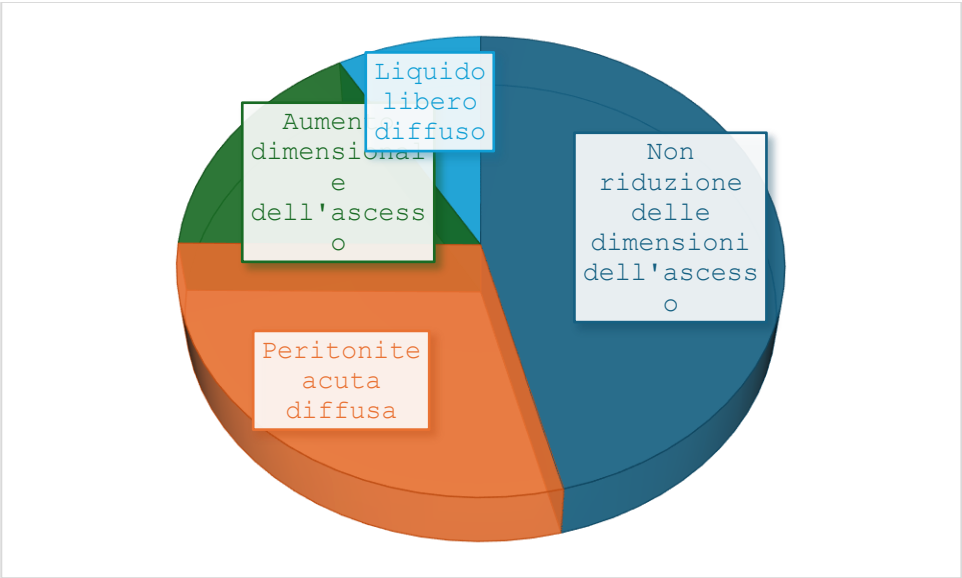
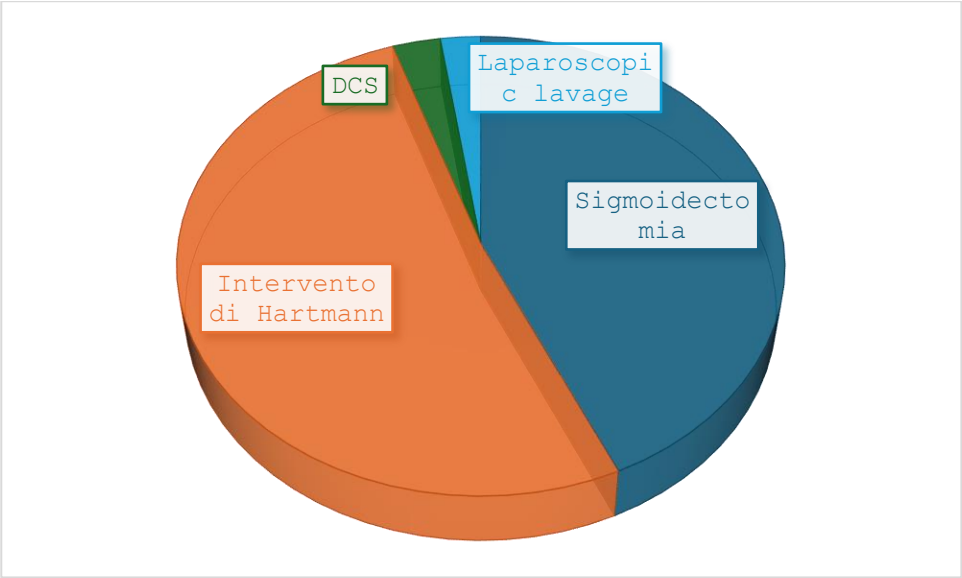


Figura 4. Interventi chirurgici eseguiti in regime di urgenza.



5. DISCUSSIONE

Nel corso degli ultimi anni, le strategie di trattamento per la diverticolite acuta complicata da ascesso intra-addominale si sono gradualmente spostate dal trattamento chirurgico al trattamento non chirurgico. L'attuale gestione della diverticolite acuta complicata dalla formazione di ascessi diverticolari richiede un approccio multidisciplinare coinvolgendo specialisti in malattie infettive, radiologi interventisti e chirurghi. Le decisioni terapeutiche si basano sui risultati della TC, che forniscono informazioni accurate sulle dimensioni e la posizione degli ascessi aiutando a determinare l'approccio terapeutico. Per ascessi diverticolari di piccole dimensioni, si raccomanda la terapia antibiotica per via endovenosa; ascessi più grandi possono richiedere, invece, il posizionamento di un drenaggio percutaneo eco-guidato o TC-guidato, se anatomicamente accessibile. La chirurgia è riservata ai casi in cui il drenaggio percutaneo non è tecnicamente eseguibile o per ascessi che non rispondono alla terapia antibiotica. Una recente revisione sistematica con metanalisi di Fowler *et al.* [71] ha riscontrato che i tassi di fallimento a seguito del trattamento non chirurgico dell'ascesso diverticolare non è diminuito significativamente negli ultimi tre decenni. In questo contesto, l'individuazione dei fattori di rischio predittivi del fallimento della terapia conservativa può indicare i pazienti a maggior rischio di complicanze e di progressione settica della malattia.

Questo studio osservazionale multicentrico condotto in otto Unità Chirurgiche italiane di Chirurgia Generale e d'Urgenza indica che il trattamento conservativo o con terapia

antibiotica sistemica o con terapia antibiotica e drenaggio percutaneo eco-guidato o TC-guidato è una strategia efficace per evitare interventi chirurgici in regime di urgenza.

I risultati del nostro studio hanno mostrato tassi di successo del trattamento conservativo pari al 75.9% in linea con i risultati di studi precedenti [17, 72]. Questi suggeriscono che i pazienti che si presentano con un primo episodio di diverticolite acuta generalmente hanno un quadro di malattia più severo rispetto ai pazienti con episodi ricorrenti [69, 70]. Inoltre, la letteratura indica che le complicanze come la perforazione o lo shock settico si verificano più frequentemente in pazienti durante il primo episodio rispetto agli episodi successivi [73, 74]. Alla luce di queste evidenze, riteniamo che il focus del nostro studio sull'episodio iniziale di diverticolite acuta complicata dalla formazione di ascessi intra-addominali consenta una valutazione più precisa della gravità della condizione e dell'efficacia del trattamento conservativo oggetto di indagine.

Nonostante la mancanza in letteratura di evidenze di alta qualità, le linee guida redatte dalle varie organizzazioni internazionali raccomandano il drenaggio percutaneo a seconda della dimensione dell'ascesso [5, 10, 75]. Tuttavia, c'è controversia tra le diverse linee guida per quanto riguarda il diametro massimo dell'ascesso che richieda il drenaggio percutaneo. Infatti, la definizione di "piccolo" e di "grande" ascesso varia tra le diverse linee guida, portando spesso a raccomandazioni incoerenti. Ad esempio, una delle linee guida più recenti, quella della German Society of Gastroenterology/Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) e della German Society of General and Visceral Surgery (DGAV), individua come diametro massimo di 3 cm il valore per distinguere

tra micro e macro-ascessi [76]. Questo limite è condiviso anche da altre società, come l'American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS) e dalla National Institute for Health and Care Excellence (NICE) [11, 77]. Tuttavia, differisce da questi la WSES che ha riportato un cut-off pari a 4 cm [5]. Le linee guida della NICE suggeriscono di considerare il drenaggio percutaneo solo per gli ascessi più grandi di 3 cm a causa di difficoltà tecniche nell'esecuzione della procedura su ascessi più piccoli di quel diametro [77]. Tuttavia, le presenti linee guida riconoscono che le prove a sostegno di questa raccomandazione è di qualità molto bassa a causa di bias di selezione e di altre limitazioni.

I risultati di questo studio evidenziano una percentuale di drenaggio percutaneo pari al 24.9%, in linea con quanto riportato in letteratura, che varia dal 24 al 48% [72, 78] per ascessi intra-addominali classificati come WSES IIa o come Hinchey II. Questa variabilità ed eterogeneità clinica possono essere in gran parte attribuite alla natura ed alla qualità delle evidenze che guidano tali raccomandazioni (studi con coorte piccola di pazienti e basata su studi non randomizzati).

Risulta chiaro che la decisione di trattare conservativamente i pazienti con diverticolite acuta complicata da ascesso intra-addominale non dovrebbe essere basata esclusivamente sulle dimensioni dell'ascesso alla TC, ma devono essere prese in considerazione anche le caratteristiche cliniche del paziente stesso e della malattia.

Il ruolo dell'età nell'evoluzione della diverticolite acuta complicata è stato evidenziato

dal nostro studio. Nell'analisi statistica univariata, l'età avanzata è stata un fattore di rischio per il fallimento del trattamento conservativo con una differenza di età media tra i pazienti per i quali il trattamento conservativo ha avuto successo e quelli in cui ha fallito pari a 5.6 anni, suggerendo l'ipotesi che il fallimento possa essere correlato con l'età avanzata dei pazienti contrariamente a quanto emerso dallo studio multicentrico di Podda *et al.* [79].

Dai risultati del nostro studio nasce la necessità di enfatizzare l'impatto di alcune abitudini, tra cui il fumo di tabacco, sulla probabilità di fallimento del trattamento conservativo. Diversi studi hanno indagato l'associazione tra il fumo di tabacco e la diverticolite acuta. I risultati di questo studio rafforzano l'evidenza che il fumo di tabacco è associato sia a una maggiore incidenza di complicanze nei pazienti con diverticolite acuta [80] sia ad un maggiore rischio di fallimento del trattamento conservativo nei pazienti con ascessi diverticolari [81]. Nello studio di Murzi *et al.* era l'unico fattore di rischio indipendente predittivo di fallimento del trattamento conservativo [18]. Il fumo di tabacco può essere un fattore patogenetico inibendo le citochine (IL-1 e TNF) ed i leucociti, alterando il flusso sanguigno della mucosa del colon con conseguente aumento della permeabilità tissutale che possono favorire la disfunzione endoteliale riducendo l'apporto di ossigeno al sangue; tutte queste condizioni potrebbero evolvere verso la perforazione diverticolare su base ischemica [82-84]. Infine, il fumo di tabacco è un noto fattore di rischio per ipertensione arteriosa sistemica, aterosclerosi, insufficienza renale cronica, diabete e malattie cerebrovascolari, i quali rappresentano tutti predittori

indipendenti per l'insorgenza di complicanze diverticolari. I risultati di questo studio sono in linea con lo studio pubblicato da Turunen *et al.*, che ha dimostrato che il fumo di tabacco favorisce lo sviluppo di complicanze della diverticolite acuta ed è un fattore determinante nel fallimento della terapia conservativa [85].

Tra i vari fattori di rischio analizzati, la classificazione della WSES è risultata statisticamente significativa nell'analisi univariata così come il diametro principale dell'ascesso alla TC dell'addome. Questi risultati confermano la bontà delle attuali linee guida della WSES [5], della European Association of Endoscopic Surgery (EAES) e della Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgery (SAGES) [10]. Il gruppo di esperti nel panel della EAES e della SAGES nel 2018 ha raccomandato che il drenaggio percutaneo è da considerare per ascessi >4 cm di diametro massimo, per quelli che non si risolvono dopo adeguata terapia antibiotica sistemica e/o in presenza di deterioramento delle condizioni cliniche del paziente [10]. Sulla necessità del drenaggio percutaneo per gli ascessi diverticolari di grandi dimensioni sono stati pubblicati, negli ultimi anni, studi con dati non sempre concordanti tra loro [13, 14, 86, 87]. Sulla base degli studi citati, la dimensione dell'ascesso può essere indicativa, ma non dovrebbe essere l'elemento principale nella scelta del trattamento, in quanto non correlato in modo assoluto con un esito positivo. Il drenaggio percutaneo è un'opzione da considerare in associazione con la terapia antibiotica sistemica, sebbene il suo successo non elimini nemmeno il rischio di future complicanze e recidive.

Un altro fattore di rischio predittivo di fallimento della terapia conservativa identificato

nella nostra analisi univariata è la PCR dosata al momento dell'accettazione. Elevati valori di PCR sono stati spesso associati ad episodi di diverticolite acuta severa, in particolare valori superiori a 150 mg/l [35, 37].

Nell'analisi statistica univariata, ulteriori due caratteristiche evidenziate alla TC dell'addome si sono dimostrate essere fattori di rischio del fallimento del trattamento conservativo: la presenza di bolle aeree all'interno dell'ascesso e la presenza di liquido libero in pelvi. Quanto emerso dall'analisi statistica si può spiegare considerando questi ultimi due aspetti radiologici come fotografia di una diverticolite acuta diagnosticata ad uno stadio più avanzato e peggiore di quello caratterizzato dalla presenza di un micro o macro-ascesso diverticolare.

Questo studio ha evidenziato, nell'analisi statistica multivariata, che l'età avanzata e la presenza di liquido libero in pelvi sono stati i fattori di rischio predittivi indipendenti più forti del fallimento della terapia conservativa.

Questo ampio studio di coorte multicentrico evidenzia anche diverse ed inevitabili limitazioni associate ad un disegno di studio di natura retrospettiva oltre ai differenti atteggiamenti terapeutici dei diversi Centri partecipanti allo studio soprattutto per quanto riguarda l'indicazione all'intervento chirurgico urgente. Un limite intrinseco del nostro studio riguarda la soglia per stabilire il fallimento del trattamento conservativo e la conseguente decisione di procedere con un intervento chirurgico in regime di urgenza. Nonostante gli sforzi per delineare dei criteri precisi per la definizione di fallimento del

trattamento conservativo, riconosciamo che l'ultima decisione di procedere al trattamento chirurgico è molto influenzato dal comportamento individuale del chirurgo e dal suo giudizio clinico.

La scelta terapeutica deve essere personalizzata in base alle caratteristiche anamnestiche e cliniche del paziente. In tale contesto sono necessari ulteriori studi, possibilmente di natura prospettica e randomizzata, per comprendere tutti i parametri ed i fattori di rischio che possono prevedere il fallimento della terapia conservativa in pazienti con diverticolite acuta complicata da ascesso, sia una migliore comprensione della patologia stessa sia per migliorare gli outcomes clinici dei pazienti.

È, inoltre, necessario identificare ulteriori fattori di rischio in grado di prevedere il fallimento del trattamento conservativo degli ascessi diverticolari al fine di redigere linee guida condivise sulle strategie preventive e la gestione terapeutica (in particolare per quanto riguarda il ruolo della terapia antibiotica e del drenaggio percutaneo per ridurre la necessità di chirurgia d'urgenza) dei pazienti con diverticolite acuta complicata. Questo approccio risparmierebbe ai pazienti trattamenti non necessari, migliorerebbe la loro qualità di vita e ridurrebbe l'utilizzo di risorse sanitarie.

6. CONCLUSIONI

Un approccio conservativo ha successo nella maggior parte dei pazienti con ascessi

diverticolari; il successo del trattamento non chirurgico dipende non solo dalle caratteristiche specifiche della patologia, ma anche su fattori legati al paziente, comprese le abitudini del singolo paziente, le condizioni cliniche e la risposta al trattamento. È fondamentale uno stretto monitoraggio clinico dei pazienti con diagnosi TC di una diverticolite acuta complicata di grado IIa sec. WSES a causa dell'aumentato rischio di fallimento del trattamento conservativo con progressione settica in questo sottogruppo di pazienti, soprattutto se con età avanzata e con evidenza alla TC dell'addome di liquido libero in pelvi.

I risultati di questo studio potrebbero migliorare il processo decisionale chirurgico in questo sottogruppo di pazienti, sebbene siano necessari studi prospettici e randomizzati per confermare la validità esterna dei nostri risultati.

7. BIBLIOGRAFIA

[1] Weizman AV, Nguyen GC. Diverticular disease: epidemiology and management. *Can J Gastroenterol*. 2011; 25:385-9.

[2] Shahedi K, Fuller G, Bolus R, *et al*. Long-term risk of acute diverticulitis among patients with incidental diverticulosis found during colonoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013; 11:1609–13.

- [3] Loffeld RJ. Long-term follow-up and development of diverticulitis in patients diagnosed with diverticulosis of the colon. *Int J Colorectal Dis.* 2016; 31:15-17.
- [4] Klarenbeek BR, de Korte N, van der Peet DL, Cuesta MA. Review of current classifications for diverticular disease and a translation into clinical practice. *Int J Colorectal Dis.* 2012; 27:207-214.
- [5] Sartelli M, Weber DG, Kluger Y, *et al.* 2020 update of the WSES guidelines for the management of acute colonic diverticulitis in the emergency setting. *World J Emerg Surg.* 2020; 15(1):32.
- [6] Daniels L, Unlu C, de Korte N, *et al.* Randomized clinical trial of observational versus antibiotic treatment for a first episode of CT-proven uncomplicated acute diverticulitis. *Br J Surg.* 2017; 104:52-61.
- [7] van de Wall BJM, Stam MAW, Draaisma WA, *et al.* Surgery versus conservative management for recurrent and ongoing left-sided diverticulitis (DIRECT trial): an open-label, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017; 2:13-22.
- [8] Schultz JK, Wallon C, Bleic L, *et al.* One-year results of the SCANDIV randomized clinical trial of laparoscopic lavage versus primary resection for acute perforated diverticulitis. *Br J Surg.* 2017; 104:1382-1392.

- [9] Bridoux V, Regimbeau JM, Ouaisi M, *et al.* Hartmann's procedure or primary anastomosis for generalized peritonitis due to perforated diverticulitis: a prospective multicenter randomized trial (DIVERTI). *J Am Coll Surg.* 2017; 225:798-805.
- [10] Francis NK, Sylla P, Abou-Khalil M, *et al.* EAES and SAGES 2018 consensus conference on acute diverticulitis management: evidence-based recommendations for clinical practice. *Surg Endosc.* 2019; 33:2726-2741.
- [11] Hall J, Hardiman K, Lee S, *et al.* The American Society of colon and rectal surgeons clinical practice guidelines for the treatment of left-sided colonic diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 63:728-747 (2020).
- [12] Galetin T, Galetin A, Vestweber KH, Rink AD. Systematic review and comparison of national and international guidelines on diverticular disease. *Int J Colorectal Dis.* 2018; 33:261-272.
- [13] Elagili F, Stocchi L, Ozuner G, Kiran RP. Antibiotics alone instead of percutaneous drainage as initial treatment of large diverticular abscess. *Tech Coloproctol.* 2015; 19:97-103.
- [14] Elagili F, Stocchi L, Ozuner G, Dietz DW, Kiran RP. Outcomes of percutaneous drainage without surgery for patients with diverticular abscess. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57:331-336.

- [15] Brandt D, Gervaz P, Durmishi Y, Platon A, Morel P, Poletti PA. Percutaneous CT scan-guided drainage vs. antibiotherapy alone for Hinchey II diverticulitis: a case-control study. *Dis Colon Rectum*. 2006; 49:1533-1538.
- [16] Durmishi Y, Gervaz P, Brandt D, *et al*. Results from percutaneous drainage of Hinchey stage II diverticulitis guided by computed tomography scan. *Surg Endosc*. 2006; 20:1129-1133.
- [17] Gregersen R, Mortensen LQ, Burcharth J, Pommergaard HC, Rosenberg J. Treatment of patients with acute colonic diverticulitis complicated by abscess formation: a systematic review. *Int J Surg*. 2016; 35:201-208.
- [18] Murzi V, Locci E, Carta A, *et al*. Tobacco smoking is a strong predictor of failure of conservative treatment in Hinchey IIa and IIb acute diverticulitis: a retrospective single-center cohort study. *Medicina (Kaunas)*. 2023; 59(7):1236.
- [19] Lambrichts DPV, Bolkenstein HE, van der Does DCHE, *et al*. Multicentre study of non-surgical management of diverticulitis with abscess formation. *Br J Surg*. 2019; 106:458-466.
- [20] Titos-Garcia A, Aranda-Narvaez JM, Romacho-Lopez L, Gonzalez-Sanchez AJ, Cabrera-Serna I, Santoyo-Santoyo J. Nonoperative management of perforated acute diverticulitis with extraluminal air: results and risk factors of failure. *Int J Colorectal Dis*. 2017; 32:1503-1507.

- [21] Peery AF, Shaukat A, Strate LL. AGA clinical practice update on medical management of colonic diverticulitis: expert review. *Gastroenterology*. 2021;160(3):906-911.e1.
- [22] Feuerstein JD, Falchuk KR. Diverticulosis and diverticulitis. *Mayo Clin Proc*. 2016; 91(8):1094-1104.
- [23] Humes D, Smith JK, Spiller RC. Colonic diverticular disease. *Am FamPhysician*. 2011; 84(10):1163-1164.
- [24] Stollman N, Smalley W, Hirano I; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guideline on the management of acute diverticulitis. *Gastroenterology*. 2015; 149(7):1944-1949.
- [25] Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S. Sigmoid diverticulitis: a systematic review. *JAMA*. 2014; 311(3):287-297.
- [26] Tartaglia D, Cremonini C, Annunziata E, *et al*; WIRES-T for Acute Diverticulitis Study Group. Acute diverticulitis in immunocompromised patients: evidence from an international multicenter observational registry (web-based International Register of Emergency Surgery and Trauma, Wires-T). *Tech Coloproctol*. 2023; 27(9):747-757.
- [27] Munie ST, Nalamati SPM. Epidemiology and pathophysiology of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2018; 31(4):209-213.

[28] Humes D, Simpson J, Spiller RC. Colonic diverticular disease. *BMJ Clin Evid.* 2007; 2007:0405.

[29] von Rahden BH, Germer CT. Pathogenesis of colonic diverticular disease. *Langenbecks Arch Surg.* 2012; 397(7):1025-1033.

[30] Strate LL, Erichsen R, Baron JA, *et al.* Heritability and familial aggregation of diverticular disease: a population-based study of twins and siblings. *Gastroenterology.* 2013; 144(4):736-742.e1.

[31] Sigurdsson S, Alexandersson KF, Sulem P, *et al.* Sequence variants in ARHGAP15, COLQ and FAM155A associate with diverticular disease and diverticulitis. *Nat Commun.* 2017; 8:15789.

[32] Broad JB, Wu Z, Clark TG, *et al.* Diverticulosis and nine connective tissue disorders: epidemiological support for an association. *Connect Tissue Res.* 2019; 60(4):389-398.

[33] Longstreth GF, Iyer RL, Chu LH, *et al.* Acute diverticulitis: demographic, clinical and laboratory features associated with computed tomography findings in 741 patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012; 36(9):886-894.

[34] Al-Saadi H, Abdulrasool H, Murphy E. Evaluation of clinical assessment in predicting complicated acute diverticulitis. *Cureus.* 2023; 15(2): e34709.

- [35] Kechagias A, Rautio T, Kechagias G, Mäkelä J. The role of C-reactive protein in the prediction of the clinical severity of acute diverticulitis. *Am Surg.* 2014; 80:391-5.
- [36] Van de Wall BJ, Draaisma WA, van der Kaaij RT, Consten EC, Wiezer MJ, Broeders IA. The value of inflammation markers and body temperature in acute diverticulitis. *Color Dis.* 2013; 15:621-6.
- [37] Mäkelä JT, Klintrup K, Takala H, Rautio T. The role of C-reactive protein in prediction of the severity of acute diverticulitis in an emergency unit. *Scand J Gastroenterol.* 2015; 50:536-41.
- [38] Gewurz H, Mold C, Siegel J, Fiedel B. C-reactive protein and the acute phase response. *Adv Intern Med.* 1982; 27:345-72.
- [39] Kandagatla PG, Stefanou AJ. Current status of the radiologic assessment of diverticular disease. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(4):217-220.
- [40] Laméris W, van Randen A, Bipat S, Bossuyt PMM, Boermeester MA, Stoker J. Graded compression ultrasonography and computed tomography in acute colonic diverticulitis: meta-analysis of test accuracy. *Eur Radiol.* 2008; 18 (11):2498-2511.
- [41] Heverhagen JT, Sitter H, Zielke A, Klose KJ. Prospective evaluation of the value of magnetic resonance imaging in suspected acute sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2008; 51(12):1810- 1815.

[42] Galgano SJ, McNamara MM, Peterson CM, *et al.* Expert Panel on Gastrointestinal Imaging. ACR Appropriateness Criteria left lower quadrant pain-suspected diverticulitis. J AmColl Radiol. 2019; 16(5S):S141-S149.

[43] Strate LL, Peery AF, Neumann I. American Gastroenterological Association Institute technical review on the management of acute diverticulitis. Gastroenterology. 2015; 149(7):1950-1976.e12.

[44] Redd WD, Holub JL, Nichols HB, Sandler RS, Peery AF. Follow-up colonoscopy for detection of missed colorectal cancer after diverticulitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2024; 22(10):2125-2133.

[45] Hinchey EJ, Schaal PH, Richards MB. Treatment of perforated diverticular disease of the colon. Adv Surg. 1978; 12:85-109.

[46] Neff CC, van Sonnenberg E. CT of diverticulitis. Diagnosis and treatment. Radiol Clin N Am. 1989; 27:743-52.

[47] Ambrosetti P, Becker C, Terrier F. Colonic diverticulitis: impact of imaging on surgical management-a prospective study of 542 patients. Eur Radiol. 2002; 12:1145-9.

[48] Kaiser AM, Jiang JK, Lake JP, *et al.* The management of complicated diverticulitis and the role of computed tomography. Am J Gastroenterol. 2005; 100:910-7.

[49] Sallinen VJ, Leppäniemi AK, Mentula PJ. Staging of acute diverticulitis based on

clinical, radiologic, and physiologic parameters. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015; 78:543-51.

[50] Garfinkle R, Bennett RD, Dantu S, *et al.* SAGES white paper on antibiotic omission in the management of acute uncomplicated diverticulitis: why, when, who, and most importantly, how. *Surg Endosc.* 2025; 39(6):3456-3465.

[51] Mora-López L, Ruiz-Edo N, Estrada-Ferrer O, *et al.* Efficacy and safety of nonantibiotic outpatient treatment in mild acute diverticulitis (DINAMO-study): a multicentre, randomised, open-label, noninferiority trial. *Ann Surg.* 2021; 274(5):e435-e442.

[52] Isacson D, Smedh K, Nikberg M, Chabok A. Long-term follow-up of the AVOD randomized trial of antibiotic avoidance in uncomplicated diverticulitis. *Br J Surg.* 2019; 106(11):1542-1548.

[53] Theodoropoulos D. Current options for the emergency management of diverticular disease and options to reduce the need for colostomy. *Clin Colon Rectal Surg.* 2018; 31(4):229-235.

[54] Sartelli M, Moore FA, Ansaloni L, *et al.* A proposal for a CT driven classification of left colon acute diverticulitis. *World J Emerg Surg.* 2015; 10:3.

[55] Bolkenstein HE, van Dijk ST, Consten ECJ, *et al.* Conservative treatment in

diverticulitis patients with pericolic extraluminal air and the role of antibiotic treatment. *J Gastrointest Surg.* 2019; 23:2269-76.

[56] Andersen JC, Bundgaard L, Elbrønd H, *et al.* Danish national guidelines for treatment of diverticular disease. *Dan Med J.* 2012; 59:C4453.

[57] Ambrosetti P, Chautems R, Soravia C, Peiris-Waser N, Terrier F. Long-term outcome of mesocolic and pelvic diverticular abscesses of the left colon: a prospective study of 73 cases. *Dis Colon Rectum.* 2005; 48:787-91.

[58] Siewert B, Tye G, Kruskal J, *et al.* Impact of CT-guided drainage in the treatment of diverticular abscesses: size matters. *AJR.* 2006; 186:680–6.

[59] Arezzo A, Nicotera A, Bonomo LD, *et al.* Outcomes of surgical treatment of diverticular abscesses after failure of antibiotic therapy. *Updates Surg.* 2023; 75(4):855-862.

[60] Dharmarajan S, Hunt SR, Birnbaum EH, Fleshman JW, Mutch MG. The efficacy of nonoperative management of acute complicated diverticulitis. *Dis Colon Rectum.* 2011; 54:663-71.

[61] Sallinen VJ, Mentula PJ, Leppäniemi AK. Nonoperative management of perforated diverticulitis with extraluminal air is safe and effective in selected patients. *Dis Colon Rectum.* 2014; 57:875-81.

[62] Lambrichts DPV, Vennix S, Musters GD, *et al.* Hartmann's procedure versus sigmoidectomy with primary anastomosis for perforated diverticulitis with purulent or faecal peritonitis (LADIES): a multicentre, parallel-group, randomised, open-label, superiority trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4:599-610.

[63] Angenete E, Thornell A, Burcharth J, *et al.* Laparoscopic lavage is feasible and safe for the treatment of perforated diverticulitis with purulent peritonitis: the first results from the randomized controlled trial DILALA. *Ann Surg.* 2016; 263:117-22.

[64] Schultz JK, Yaqub S, Wallon C, *et al.* Laparoscopic lavage vs primary resection for acute perforated diverticulitis: the SCANDIV randomized clinical trial. *JAMA.* 2015; 314:1364-75.

[65] Vennix S, Musters GD, Mulder IM, *et al.* Laparoscopic peritoneal lavage or sigmoidectomy for perforated diverticulitis with purulent peritonitis: a multicentre, parallel-group, randomised, open-label trial. *Lancet.* 2015; 386(10000):1269-77.

[66] Haas JM, Singh M, Vakil N. Mortality and complications following surgery for diverticulitis: systematic review and meta-analysis. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4(5):706-713.

[67] Vandembroucke JP, von Elm E, Altman DG, *et al.* Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE): explanation and elaboration. *Ann Intern Med.* 2007; 147:W163-194.

- [68] Charlson ME, Sax FL, MacKenzie CR, Braham RL, Fields SD, Douglas RG Jr. Morbidity during hospitalization: can we predict it? *J Chronic Dis.* 1987; 40:705-712.
- [69] Tan JP, Barazanchi AW, Singh PP, Hill AG, McCormick AD. Predictors of acute diverticulitis severity: a systematic review. *Int J Surg.* 2016; 26:43-52.
- [70] Chapman JR, Dozois EJ, Wolff BG, Gullerud RE, Larson DR. Diverticulitis: a progressive disease? Do multiple recurrences predict less favorable outcomes? *Ann Surg.* 2006; 243:876–830.
- [71] Fowler H, Gachabayov M, Vimalachandran D, Clifford R, Orangio GR, Bergamaschi R. Failure of nonoperative management in patients with acute diverticulitis complicated by abscess: a systematic review. *Int J Colorectal Dis.* 2021; 36:1367-1383.
- [72] Mali J, Mentula P, Leppaniemi A, Sallinen V. Determinants of treatment and outcomes of diverticular abscesses. *World J Emerg Surg.* 2019; 14:31.
- [73] Trenti L, Kreisler E, Galvez A, Golda T, Frago R, Biondo S. Long-term evolution of acute colonic diverticulitis after successful medical treatment. *World J Surg.* 2015; 39:266–274.
- [74] Peery AF. Management of colonic diverticulitis. *BMJ.* 2021; 24(372): n72.
- [75] Nagata N, Ishii N, Manabe N, *et al.* Guidelines for colonic diverticular bleeding and colonic diverticulitis: Japan Gastroenterological Association. *Digestion.* 2019;

99(Suppl 1):1–26.

[76] Kruis W, Germer CT, Böhm S, *et al.* German Society of Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS) and the German Society of General and Visceral Surgery (DGAV) (AWMF-Register 021-20). German guideline diverticular disease/diverticulitis: Part II: Conservative, interventional and surgical management. *United Eur. Gastroenterol. J.* 2022, 10, 940–957.

[77] NICE Guideline. Diverticular Disease: Diagnosis and Management. Available online: www.nice.org.uk/guidance/ng147.

[78] Ocana J, Garcia-Perez JC, Fernandez-Martinez D, *et al.* Diverticulitis with abscess formation: outcomes of non-operative management and nomogram for predicting emergency surgery: the Diplicab Study Collaborative Group. *Surgery*. 2023; 174:492–501.

[79] Podda M, Ceresoli M, Di Martino M, *et al.* Towards a tailored approach for patients with acute diverticulitis and abscess formation. The DivAbsc2023 multicentre case-control study. *Surg Endosc*. 2024 Jun; 38(6):3180-3194.

[80] Gayam V, Koirala S, Garlapati PR, Mandal AK. Outcomes of diverticulitis in patients with tobacco smoking: A propensity-matched analysis of nationwide inpatient sample. *Int. J. Color. Dis.* 2021; 36, 1033-1042.

- [81] Hjern F, Wolk A, Håkansson N. Smoking and the risk of diverticular disease in women. *Br. J. Surg.* 2011; 98, 997-1002.
- [82] Thomas GA, Rhodes J, Ingram JR. Mechanisms of disease: Nicotine-A review of its actions in the context of gastrointestinal disease. *Nat. Clin. Pract. Gastroenterol. Hepatol.* 2005; 2, 536-544.
- [83] Fawcett A, Shembekar M, Church JS, Vashisht R, Springall RG, Nott DM. Smoking, hypertension, and colonic anastomotic healing; a combined clinical and histopathological study. *Gut* 1996; 38, 714-718.
- [84] Zullo A. Medical hypothesis: Speculating on the pathogenesis of acute diverticulitis. *Ann. Gastroenterol.* 2018; 31, 747-749.
- [85] Turunen P, Wikström H, Carpelan-Holmström M, Kairaluoma P, Kruuna O, Scheinin T. Smoking increases the incidence of complicated diverticular disease of the sigmoid colon. *Scand. J. Surg.* 2010; 99, 14-17.
- [86] Garfinkle R, Kugler A, Pelsser V, *et al.* Diverticular Abscess Managed With Long-term Definitive Nonoperative Intent Is Safe. *Dis. Colon Rectum.* 2016; 59, 648-655.
- [87] Devaraj B, Liu W, Tatum J, Cologne K, Kaiser AM. Medically Treated Diverticular Abscess Associated With High Risk of Recurrence and Disease Complications. *Dis. Colon Rectum.* 2016; 59, 208-215.