

Tonsillectomie vermindert het aantal dagen met keelpijn bij volwassenen met recidiverende acute tonsillitis

Referentie

Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2023;401:2051-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00519-6

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet; Laboratoire de Médecine Factuelle, Faculté de Médecine, ULB
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

Klinische vraag

Wat is bij volwassen patiënten met recidiverende acute tonsillitis de klinische doeltreffendheid (op het vlak van vermindering van het aantal dagen met keelpijn) en de kosteneffectiviteit van tonsillectomie versus een conservatieve behandeling?

Achtergrond

Zoals in 2015 reeds aangehaald in een duiding van Minerva van een Cochrane systematische review, is de chirurgische verwijdering van de keelamandelen, met of zonder adenoïdectomie, een vaak uitgevoerde ingreep bij patiënten met frequent recidiverende tonsillitis. Het nut van deze ingreep bij zowel kinderen als volwassenen blijft echter controversieel. We concludeerden dat een tonsillectomie met of zonder adenoïdectomie, vergeleken met een afwachtend beleid, de duur van de keelpijn in het jaar na de ingreep met ongeveer 5 dagen vermindert (1,2). De risico's van tonsillectomie zijn zeldzaam, maar goed gedocumenteerd. Op basis van deze review konden we niet pleiten om aan kinderen en volwassenen met recidiverende en chronische tonsillitis bijna systematisch een tonsillectomie met of zonder adenoïdectomie voor te stellen. In 2023 publiceerden de Britten een gerandomiseerde studie over dit onderwerp bij volwassenen (3).

Samenvatting

Bestudeerde populatie

- inclusiecriteria:
 - leeftijd ≥ 16 jaar
 - voldoen aan de indicatie voor tonsillectomie volgens de Britse aanbevelingen, namelijk: episodes van keelpijn als gevolg van acute tonsillitis; met beperkingen in normaal functioneren; ≥ 7 episodes van klinisch significante keelpijn in het voorbije jaar of ≥ 5 in elk van de 2 voorbije jaren of ≥ 3 in elk van de 3 voorbije jaren.
 - schriftelijke geïnformeerde toestemming
- exclusiecriteria: eerdere tonsillectomie; primaire respiratoire slaapstoornis; verdenking op maligniteit; aanwezigheid van tonsillolieten (amandelstenen); zwangere vrouwen of vrouwen die borstvoeding geven; bloedingsdiathese; antistollingstherapie
- in totaal werden 453 patiënten gerandomiseerd met een mediane leeftijd van 23 jaar (IQR 19-30), 355 (78%) vrouwen en 97 (21%) mannen.

Onderzoeksoepzet

Multicenter open-label gerandomiseerde gecontroleerde fase III-studie ('NATTINA'), met 2 onderzoekarmen:

- tonsillectomie (n=233) versus conservatieve behandeling (n=220).

Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: aantal dagen met keelpijn gedurende de 24 maanden na randomisatie
- secundaire uitkomstmaten:
 - TOI-14-score (Tonsil Outcome Inventory-14) gemeten bij aanvang en na 6, 12, 18 en 24 maanden; gecategoriseerd als 'mild' (0 tot 35), 'matig' (36 tot 48) of 'ernstig' (49 tot 70)
 - globale levenskwaliteit gemeten met de SF-12 (Short Form Survey) bij aanvang en na 6, 12, 18 en 24 maanden
 - aantal ongewenste gebeurtenissen
 - meningen en ervaringen van patiënten en medici over tonsillectomie en conservatieve behandeling
 - globale mortaliteit
 - economische evaluatie
- intention-to-treat-analyse.

Resultaten

- primaire uitkomstmaat: gedurende de follow-up van 24 maanden was het totale aantal dagen met keelpijn statistisch significant lager in de groep die onmiddellijk een tonsillectomie onderging (n=224) versus de conservatieve behandelgroep (n=205); **incidence rate ratio** of **IRR** 0,53 met 95% BI van 0,43 tot 0,65; $p < 0,0001$; gedurende de follow-up van 24 maanden hadden deelnemers die onmiddellijk een tonsillectomie ondergingen minder dagen keelpijn dan deelnemers in de conservatieve behandelgroep (mediaan 23 dagen (IQR 11-46) versus 30 dagen (14-65))
- secundaire uitkomstmaten:
 - de TOI-14-score verbeterde (verminderde) over 24 maanden in beide behandelgroepen, maar de daling was meer uitgesproken en sneller in de groep die onmiddellijk een tonsillectomie onderging versus de conservatieve behandelgroep (gemiddeld 4,3 (95% BI van 3,4 tot 5,3) bij 122 (55%) deelnemers versus 21,7 (18,5-24,9) bij 117 (50%) deelnemers na 12 maanden; gemiddeld 4,7 (2,9-6,4) bij 99 (42%) deelnemers versus 15,4 (12,0-18,8) bij 100 (45%) deelnemers na 24 maanden; $p < 0,0001$)
 - de SF-12 was hoger in de onmiddellijke tonsillectomiegroep gedurende de follow-up van 24 maanden
 - kosten (rekening houdend met de kosten van de deelnemers): tonsillectomie was minder duur dan de conservatieve aanpak (gemiddeld verschil £ 889 (95% BI van 40 tot 1,738)) en doeltreffender (gemiddeld verschil 0,12 QALY's (0,09-0,14))
 - 191 ongewenste gebeurtenissen werden gemeld bij 90 (39%) van de 231 deelnemers die een tonsillectomie ondergingen; ze werden beschouwd als gerelateerd aan de tonsillectomie, met bloedingen als meest voorkomend ongewenst effect (waargenomen bij 19% van de mensen die de ingreep ondergingen)
 - geen sterfgevallen waargenomen.

Besluit van de auteurs

Vergeleken met de conservatieve behandeling is onmiddellijke tonsillectomie klinisch doeltreffend en kosteneffectief bij volwassenen met recidiverende acute tonsillitis.

Financiering van de studie

Door het 'NIHR Health Technology Assessment programme'.

Belangenconflicten van de auteurs

Geen conflicterende banden met de industrie gerapporteerd.

Bespreking

Beoordeling van de methodologie

Dit is een open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie met twee studie-armen, waarvan de statistische beslissingen moesten worden herzien vanwege rekruteringsproblemen. Het vooraf vereiste aantal patiënten dat gerandomiseerd moest worden, was aanvankelijk vastgelegd op 510 maar moest worden verminderd tot 444. Daardoor daalde de power van 90% naar 85% om het vooraf bepaalde verschil van 3,6 dagen voor de primaire uitkomstmaat te kunnen detecteren. De analyse werd volgens intention to treat uitgevoerd. In totaal beoordeelde men 4 165 patiënten in hoeverre ze geschikt waren voor deelname aan de studie. Er werden 3 712 patiënten geëxcludeerd, van wie de helft weigerde om deel te nemen. Men randomiseerde uiteindelijk 453 patiënten maar hiervan werden er 24 uit de analyse geweerd wegens gebrek aan gegevens over de primaire uitkomstmaat. Daardoor bleven er 429 patiënten over voor de intention-to-treat-analyse. Van de 220 patiënten die in de groep met conservatieve behandeling terecht kwamen, ondergingen er 57 uiteindelijk toch een tonsillectomie. De resultaten van de per protocolanalyse zijn consistent met deze van de intention-to-treat-analyse en de uitgevoerde sensitiviteitsanalyses waarbij men zich beperkte tot patiënten die de formulieren correct hadden ingevuld. Men vroeg niet aan artsen om gegevens te verzamelen tijdens de consultaties, maar wel aan de patiënten om wekelijks vragenlijsten in te vullen. Voor 115 (25%) van de 453 deelnemers ontvingen de onderzoekers geen volledige gegevens over keelpijn gedurende een totaal van 104 weken; 15 deelnemers (3%) verstrekten helemaal geen gegevens over keelpijn. Er was een groter responspercentage over keelpijn in de tonsillectomiegroep dan in de conservatieve behandelgroep: 144 (62%) versus 115 (53%) patiënten vulden de gegevens in over keelpijn gedurende 83 (80%) van de 104 weken.

Beoordeling van de resultaten

Dit is een zeer representatieve patiëntenpopulatie, gerekruteerd in Groot-Brittannië tussen 2015 en 2018. In plaats van recidiverende tonsillitis (angina) kozen de onderzoekers zelfgerapporteerde keelpijn zonder klinische diagnose als primaire uitkomstmaat. Bovendien kende men het aantal waargenomen gevallen van keelpijn tijdens de follow-up niet. Over twee jaar daalde het aantal dagen met keelpijn na een ingreep van 30 naar 23. We moeten opmerken dat veel patiënten weigerden om aan het onderzoek deel te nemen. Het is dus mogelijk dat patiënten met meer ernstige recidieven niet aan de studie hebben deelgenomen. Het ging om routinematige behandelingen. Wat de chirurgische behandeling betreft, werd de ingreep uitgevoerd door een chirurg die vaak, maar niet altijd, ervaren was. De conservatieve behandeling bestond uit zelfmedicatie (pijnstilling) en het ad hoc voorschrijven van antibiotica in de eerste lijn op de spoeddienst in geval van ernstige tonsillitis, maar details hierover worden niet gerapporteerd. We weten evenmin hoeveel antibioticavoorschriften werden afgeleverd. Tonsillectomie blijkt kosteneffectief te zijn in het gezondheidszorgsysteem van het Verenigd Koninkrijk. De analyse hield rekening met zowel directe als indirecte kosten. Het zou interessant zijn om een soortgelijke studie uit te voeren in de context van de Belgische gezondheidszorg.

Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Er zijn geen recente aanbevelingen over tonsillectomie bij volwassenen; alle beschikbare aanbevelingen hebben betrekking op kinderen (4). In 2013 raadde Prescrire tonsillectomie af omdat niet bewezen was dat de ingreep recidiverende tonsillitis voorkomt (5), wat in lijn lag met een duiding in Minerva van de Cochrane systematische review van 2014 (1,2). Beiden concluderen dat chirurgie de duur van de keelpijn, inclusief de postoperatieve pijn, met ongeveer 5 dagen vermindert in het jaar na de ingreep. Het gerandomiseerde Britse onderzoek bevestigt dit effect bij volwassenen.

Besluit van Minerva

Deze open-label gerandomiseerde gecontroleerde studie bevestigt dat onmiddellijke tonsillectomie in vergelijking met een conservatieve behandeling bij volwassenen het aantal dagen met keelpijn vermindert gedurende de twee jaar na de ingreep.

Referenties

1. Matthys J, De Meyere M. Vermindert (adeno)tonsillectomie het aantal episodes met tonsillitis en het aantal dagen met keelpijn? Minerva Duiding 15/10/2015.
2. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY, Venekamp RP. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database Syst Rev 2014, Issue 11. DOI: 10.1002/14651858.CD001802.pub3
3. Wilson JA, O'Hara J, Fouweather T, et al. Conservative management versus tonsillectomy in adults with recurrent acute tonsillitis in the UK (NATTINA): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2023;401:2051-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00519-6
4. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. Amygdalectomie de l'enfant. Actualisation 2020 de la recommandation SFORL & CFC 2020. Available at: https://www.sforl.org/wp-content/uploads/2021/11/Recommandation-SFORL-Amygdalectomie_2021.pdf
5. Prescrire Rédaction. Prévention des récurrences d'angine : pas d'amygdalectomie. Une balance bénéfices-risques défavorable, même en cas de récurrences très fréquentes. Rev Prescrire 2013;33:519-23.