

Het verwijderen van de keelamandelen (tonsillectomie), al dan niet gecombineerd met het verwijderen van de neusamandel (adenotomie), is één van de meest frequent uitgevoerde operaties bij kinderen in westerse landen. Opvallend is dat veel meer Nederlandse kinderen een (adeno)tonsillectomie ondergaan (115 per 10.000 kinderen per jaar) dan Britse (65 per 10.000) en Amerikaanse (50 per 10.000) kinderen. Deze variatie wordt deels verklaard door culturele verschillen zoals voorkeur voor een chirurgische dan wel een antibiotische behandeling van bovenste luchtweginfecties. Ook speelt het ontbreken van richtlijnen omtrent de indicatie voor deze ingreep een belangrijke rol. De belangrijkste oorzaak voor het ontbreken van algemeen geaccepteerde richtlijnen is het gebrek aan kwaliteit van het beschikbare wetenschappelijke onderzoek naar de effectiviteit van (adeno)tonsillectomie bij kinderen. Er is consensus onder artsen dat adenotonsillectomie (ATE) effectief is bij kinderen met zeer frequente keelontstekingen (7 of meer per jaar) en bij kinderen met obstructief slaap-apnoesyndroom. Er is echter geen consensus over het nut van (adeno)tonsillectomie bij de meerderheid (ongeveer 65% van alle ingrepen) van de kinderen die momenteel in Nederland geopereerd worden voor minder frequent recidiverende keelontstekingen, milde obstructieve klachten ten gevolge van tonsil en adenoid hypertrofie en andere indicaties zoals recidiverende bovenste luchtweginfecties.

Niet alleen is onze kennis over de effectiviteit van de ingreep beperkt, ook is weinig bekend over de klachten van kinderen, die in aanmerking komen voor adenotonsillectomie. Zoals de Melker al in 1995 verwoordde: “de meest frequent voorkomende ziekten worden het minst frequent bestudeerd.”. Zo is onderzoek naar de incidentie van bovenste luchtweginfecties en geassocieerde koortsepisoden bij “gezonde” kinderen en kinderen met een indicatie voor adenotonsillectomie nauwelijks voorhanden. Bovendien is de aetiologie van bovenste luchtweginfecties nog niet opgehelderd. Bij veel kinderen die last hebben van recidiverende keelontstekingen en andere bovenste luchtweginfecties zullen de klachten spontaan en op relatief korte termijn verdwijnen, terwijl bij andere kinderen de klachten aan zullen houden. Als het mogelijk zou zijn te voorspellen bij welke kinderen de klachten aan zullen houden en bij welke niet, zouden daardoor onnodige interventies kunnen worden voorkomen bij kinderen die ook spontaan op korte termijn minder klachten zouden krijgen.

Om meer inzicht te krijgen in de hierboven beschreven onderwerpen, hebben we een aantal studies opgezet. Naast een gerandomiseerde trial om de effectiviteit van adenotonsillectomie vast te stellen bij kinderen die volgens de gangbare praktijk in

Nederland in aanmerking komen voor deze operatie, zijn een aantal cross-sectionele en follow-up onderzoeken uitgevoerd.

In **Hoofdstuk 2** onderzochten we de leeftijd- en sexspecifieke incidentie en duur van koortsepisoden bij 321 kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar die in aanmerking kwamen voor adenotonsillectomie vanwege relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie. Daarnaast werden de voornaamste symptomen die deze kinderen ondervonden gedurende deze koortsepisoden en de medische gevolgen, in het bijzonder artsbezoek en antibioticavoorschriften beschreven. Gedurende de follow-up van 2 jaar werd de temperatuur van het kind dagelijks gemeten met een gevalideerde infrarood oorthermometer. Bovendien hielden de ouders een dagboek bij waarin klachten van de bovenste luchtwegen en andere klachten, alsmede artsbezoek en gebruik van medicatie werden genoteerd.

We vonden een hoge incidentie van koortsepisoden bij deze kinderen, namelijk 3,0 koortsepisoden per persoonsjaar. Met het ouder worden veranderde de incidentie van de koortsepisoden niet wezenlijk. De mediane duur van de koortsepisoden was 1 dag (interkwartielafstand 1-2) en 60,4% van alle koortsepisoden duurde slechts 1 dag. Bij 55,9% van de koortsepisoden hadden kinderen klachten van de bovenste luchtwegen (loopneus in 38,9% van de koortsepisoden, keelpijn in 20,5% en hoest in 35,4%). Gastro-intestinale klachten werden gerapporteerd in 11,1% van alle koortsepisoden. Antibiotica werden voorgeschreven bij 7,0% van alle koortsepisoden en bij 87,3% van de koortsepisoden werd geen arts geraadpleegd.

In **Hoofdstuk 3** presenteren wij onze poging om een bruikbare predictieregel voor de huisarts te ontwikkelen, waarmee kinderen geïdentificeerd kunnen worden met een hoog risico op het ontwikkelen van chronisch recidiverende bovenste luchtweginfecties. Als het mogelijk zou zijn deze kinderen te identificeren, zouden onze medische interventies, zoals adenotonsillectomie, vooral op deze groep kinderen kunnen worden gericht. We bestudeerden 230 kinderen in de leeftijd van 2 tot 8 jaar, die hun huisarts bezochten vanwege recidiverende bovenste luchtwegklachten. Deze kinderen maakten deel uit van het cohort kinderen, dat deelnam aan onze gerandomiseerde trial naar de effectiviteit van adenotonsillectomie. Univariate en multivariate regressie modellen werden gebruikt om te evalueren welke informatie, verkregen uit de anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratorium bepalingen, onafhankelijk bijdroegen aan het voorspellen van chronisch recidiverende bovenste luchtweginfecties. De uitkomst chronisch recidiverende bovenste luchtweginfecties was gedefinieerd als meer dan 84 dagen met bovenste luchtwegklachten. Deze

uitkomstmaat was gebaseerd op een gemiddelde incidentie bij kinderen van 6 bovenste luchtweginfecties per jaar met een gemiddelde duur van 14 dagen. Onafhankelijke voorspellers voor het ontwikkelen van chronisch recidiverende bovenste luchtwegklachten waren leeftijd, het aantal bovenste luchtweginfecties in het voorafgaande jaar, het aantal keelontstekingen in het voorafgaande jaar, en rokende ouders. Met deze onafhankelijke voorspellers construeerden wij een predictieregel ($\text{score} = 4 + (-8 \times \text{leeftijd} \geq 4 \text{ jaar}) + (-6 \times \geq 3 \text{ keelontstekingen in het voorafgaande jaar}) + (7 \times > 6 \text{ bovenste luchtweginfecties in het voorafgaande jaar}) + (-8 \times \text{rokende ouders})$). De oppervlakte onder de ROC curve was 0,68 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,61-0,75), hetgeen betekent dat de predictieregel een matig discriminerend vermogen heeft. Uitbreiding van de regel met laboratoriumbepalingen, zoals haemoglobuline gehalte, IgA waarde, of keelkweek vergrootte het voorspelende vermogen niet. Wij concluderen dat de huisarts met behulp van eenvoudig vast te stellen parameters in de praktijk onvoldoende kan voorspellen, welke kinderen chronisch recidiverende bovenste luchtweginfecties zullen ontwikkelen.

In **Hoofdstuk 4** onderzochten wij of de tonsillaire flora van kinderen met een indicatie adenotonsillectomie verschilt van die van kinderen zonder indicatie adenotonsillectomie. Bij 218 kinderen die in aanmerking kwamen voor adenotonsillectomie vanwege relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen, milde obstructieve klachten ten gevolge van tonsil en adenoid hypertrofie of recidiverende bovenste luchtweginfecties werd een uitstrijk van het tonsiloppervlak afgenomen. Bij 100 controle kinderen zonder deze klachten, die de polikliniek oogheeskunde bezochten werd ook een uitstrijk van het tonsiloppervlak afgenomen. Bij 54% van de kinderen van de adenotonsillectomie groep werden potentieel respiratoire pathogenen gekweekt, en bij 41% van de controlegroep ($p=0,04$). *Haemophilus influenzae* was in beide groepen de meest frequent geïsoleerde bacterie: bij 41% in de adenotonsillectomie groep en bij 34% in de controlegroep ($p=0,27$). *Moraxella catarrhalis* werd vaker gekweekt bij de adenotonsillectomie groep dan bij de controlegroep: 7% versus 0% ($p=0,004$). *Haemophilus influenzae* werd vaker gevonden bij kinderen die in aanmerking kwamen voor adenotonsillectomie vanwege milde obstructieve klachten ten gevolge van tonsil en adenoid hypertrofie of recidiverende bovenste luchtweginfecties dan bij kinderen met klachten van recidiverende keelontstekingen, respectievelijk 48% versus 32% ($p=0,03$). Wij concluderen dat het voorkomen van potentieel respiratoire pathogenen bij kinderen met relatief milde klachten van keelontstekingen of adenotonsilaire hypertrofie nauwelijks verschilt van die in kinderen zonder zulke klachten. Variatie in de

microbiologische flora op het tonsiloppervlak lijkt daarom geen belangrijke rol te spelen bij de aanleg van kinderen tot relatief milde klachten van keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie.

In **Hoofdstuk 5** van dit proefschrift worden de beschikbare studies naar het huidige bewijs voor de effectiviteit van (adeno)tonsillectomie bij kinderen kritisch beschouwd. Een meta-analyse van de zes gepubliceerde trials toont bij kinderen in de (adeno)tonsillectomie groep in vergelijking met een afwachtend beleid een afname van keelontstekingen met 1,2 episoden per persoonsjaar (95% betrouwbaarheidsinterval 1,1 tot 1,3), een afname van keelpijn-gerelateerd schoolverzuim met 2,8 dagen per persoonsjaar (95% betrouwbaarheidsinterval 1,6 tot 3,9) en een afname van bovenste luchtweginfecties met 0,5 episoden per persoonsjaar (95% betrouwbaarheidsinterval 0,3 tot 0,7). Aanvullende informatie uit niet-gerandomiseerde studies bevestigt deze bevindingen. Hoewel de methodologie alsmede de omvang van de beschikbare onderzoeken veel beperkingen kent, maakt dit review aannemelijk dat (adeno)tonsillectomie in vergelijking met een afwachtend beleid hoogstens een beperkte winst oplevert betreffende keelontstekingen en bovenste luchtweginfecties. Klaarblijkelijk neemt de frequentie van deze infecties af met het ouder worden, en wordt het beloop nauwelijks beïnvloedt door het wel of niet ondergaan van een adenotonsillectomie.

In onze gerandomiseerde trial (zie hoofdstuk 7) is koorts, gemeten met een infrarood oorthermometer, gekozen als de primaire uitkomstmaat. Daartoe werd door de ouders dagelijks de temperatuur gemeten met een infrarood oorthermometer. In **Hoofdstuk 6** presenteren we de betrouwbaarheid van de infrarood oorthermometer (Braun Pro 3000) en haalbaarheid van dagelijkse temperatuurmetingen met een oorthermometer in de thuissituatie. Om de betrouwbaarheid van de infrarood oorthermometer te bepalen, werden zowel rectale als tympanale (in het oor) temperatuurmetingen verricht bij 41 kinderen in de leeftijd van 2 tot 10 jaar. Om de haalbaarheid van dagelijkse temperatuurmetingen met de oorthermometer in de thuissituatie te onderzoeken, namen 21 ouders gedurende 2 weken dagelijks de temperatuur op bij hun kind. Bij een definitie van koorts als een lichaamstemperatuur van $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ was de sensitiviteit 93,3%, de specificiteit 92,0%, de positief voorspellende waarde 87,5%, de negatief voorspellende waarde 95,8% en de concordantie ratio 92,5%. De technische uitvoering van de temperatuurmetingen door de ouders werd aan het einde van de 2 weken durende testperiode beoordeeld door de onderzoeksarts; deze bleek bij 93% van de

ouders goed te zijn. Wij concluderen dat de Braun Pro 3000 betrouwbaar de lichaamstemperatuur weergeeft en dat de thermometer gemakkelijk is in het gebruik.

In **Hoofdstuk 7** wordt verslag gedaan van de resultaten van het NATAN project (Nederlands Adenotonsillectomy project; Tonsillectomy and Adenoidectomy in the Netherlands) naar de effectiviteit van adenotonsillectomie bij 300 Nederlandse kinderen van 2 tot 8 jaar die volgens de huidige klinische praktijk in aanmerking kwamen voor adenotonsillectomie. Uitgesloten werden kinderen met frequent recidiverende keelontstekingen (7 of meer keelontstekingen in het voorafgaande jaar; of 5 of meer in elk van de voorafgaande 2 jaren; of 3 of meer in elk van de voorafgaande 3 jaren) of een sterke verdenking op het obstructief slaap-apnoesyndroom (Brouillette score van meer dan 3,5). Gedurende de mediane follow-up periode van 22 maanden, hadden kinderen in de ATE groep 2,97 koortsepisoden per persoonsjaar versus 3,18 bij kinderen in de niet-chirurgische groep. Dit betekent dat adenotonsillectomie in vergelijking met een afwachtend beleid het aantal koortsepisoden met 0,21 (95% BI -0,12 tot 0,54) per persoonsjaar verminderde. Kinderen in de adenotonsillectomie groep hadden respectievelijk 0,56 keelontstekingen en 5,47 bovenste luchtweginfecties per persoonsjaar, versus respectievelijk 0,77 keelontstekingen en 6,00 bovenste luchtweginfecties in de niet-chirurgische groep. Dit betekent dat adenotonsillectomie in vergelijking met een afwachtend beleid het aantal keelontstekingen met 0,21 (95% BI 0,06 tot 0,36) per persoonsjaar verminderde en het aantal bovenste luchtweginfecties met 0,53 (95% BI 0,08 tot 0,97) per persoonsjaar. Er werden geen klinisch relevante verschillen gevonden voor gezondheids-gerelateerde kwaliteit van leven. Subgroepanalyses toonden aan dat adenotonsillectomie in vergelijking met een afwachtend beleid iets effectiever was in de subgroep van kinderen met 3 tot 6 keelontstekingen in het jaar voorafgaand aan de studie dan bij kinderen met 0 tot 2 keelontstekingen. Deze resultaten geven aan dat bij kinderen met relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie en andere indicaties zoals recidiverende bovenste luchtweginfecties, de voordelen van een adenotonsillectomie gering zijn in vergelijking met een afwachtend beleid.

In **Hoofdstuk 8** onderzochten we de balans tussen kosten en effecten van adenotonsillectomie bij kinderen met relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie. Parallel met de klinische studie werden de werkelijke kosten per behandelingsstrategie geschat vanuit een maatschappelijk perspectief. De balans tussen kosten en effecten werd geraamd door

een directe vergelijking van de kosten en effecten in de beide armen van de trial. De onzekerheid van de schattingen werd onderzocht met behulp van bootstrap technieken. De kosten per patiënt waren in de adenotonsillectomie groep gemiddeld €1.196 en in de niet-chirurgische groep gemiddeld €804; de kosten in de adenotonsillectomie groep waren dus 49% hoger dan in de niet-chirurgische groep. Op basis van bootstrapsimulaties kon met 100% zekerheid worden vastgesteld dat de kosten in de adenotonsillectomie-arm hoger uitvielen. De incrementele kosten per voorkomen koortsepisoden, per voorkomen keelontsteking en per voorkomen bovenste luchtweginfectie waren respectievelijk €2.333, €1.444 en €788. We concluderen daarom dat voor een aanzienlijk deel van de Nederlandse kinderen, die momenteel een adenotonsillectomie ondergaat voor relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie, adenotonsillectomie resulteert in een significante verhoging van de kosten zonder relevante klinische effecten.

In **Hoofdstuk 9** exploreren we de potentiële invloed van onze trial op de dagelijkse praktijk. De resultaten van onze trial tonen aan dat een verwijzing voor chirurgie bij kinderen met relatief milde klachten van recidiverende keelontstekingen en/of adenotonsillaire hypertrofie over het algemeen niet geïndiceerd is. Echter, veel huisartsen en KNO-artsen zijn van mening dat adenotonsillectomie effectief is bij deze kinderen. Ouders hebben in het algemeen ook hoge verwachtingen ten aanzien van de effectiviteit van de ingreep. De vraag is of onze trialresultaten deze verwachtingen zal veranderen. Als de huisarts zich kan vinden in de resultaten van ons onderzoek en besluit deze toe te passen in zijn dagelijkse praktijkvoering, heeft hij enkele mogelijkheden om dit evidence-based beleid te ondersteunen. Voorbeelden zijn het geven van gezondheidsvoorlichting, het stimuleren van zelfredzaamheid bij de behandeling van bovenste luchtwegklachten, het in de spreekkamer gebruik maken van gesprekstechnieken zoals “shared decision-making”, het gebruik maken van behandelingsrichtlijnen en het aanbieden van andere behandelingsmogelijkheden. Aanbevelingen voor toekomstig onderzoek:

1) IPD meta-analyse. Omdat er geen twijfel over bestaat dat er subgroepen kinderen zijn bij wie adenotonsillectomie effectiever is, zou het individualiseren van de reeds bestaande behandelingsmogelijkheden -adenotonsillectomie of een niet-chirurgisch beleid- één van de doelen van toekomstig onderzoek kunnen zijn. Omdat de patiëntenaantallen van de huidige beschikbare trials te klein zijn om subgroepen te identificeren, is het wenselijk een meta-analyse uit te voeren met individuele-patiënten-data. Een dergelijke analyse, waarin de data van alle tot nu toe uitgevoerde trials worden samengevoegd, inclusief die van de NATAN trial, is een efficiënte

methode om subgroepen te identificeren die een groter effect van de behandeling hebben.

2) Prognostisch onderzoek. Als het mogelijk zou zijn kinderen te identificeren met een hoog risico op het ontwikkelen van chronisch recidiverende bovenste luchtwegklachten of complicaties, zouden medische interventies speciaal op deze groep kinderen kunnen worden gericht. Momenteel is het echter nog niet mogelijk aan de hand van een predictieregel te voorspellen bij welke kinderen bovenste luchtweginfecties een gunstig natuurlijk beloop hebben en bij welke kinderen de klachten blijven voortduren.

3) Aetiologisch onderzoek. Het is bekend dat bovenste luchtweginfecties multifactorieel bepaald zijn en worden veroorzaakt door interactie tussen gastheerfactoren, zoals genetische predispositie, leeftijd en immunologische respons, en omgevingsfactoren, zoals microbiologische belasting (viraal en bacterieel), het aantal broers/zussen, kinderdagverblijf en seizoen. De relatieve invloed van en de interactie tussen de verschillende bekende aetiologische factoren is onvoldoende bekend.

4) Preventieve en therapeutische maatregelen. Het verkrijgen van meer inzicht in de aetiologie van bovenste luchtweginfecties is essentieel, om effectievere preventieve en therapeutische maatregelen te ontwikkelen die zowel het aantal als de ernst van bovenste luchtweginfecties kunnen doen verminderen. Het meeste succes is te verwachten van interventies die gericht zijn op de interacties tussen verschillende pathogene factoren.