



## Gemeinsame Stellungnahme

### zum Artikel

#### **Association of Long-Term Risk of Respiratory, Allergic, and Infectious Diseases with Removal of Adenoids and Tonsils in Childhood**

(Langzeitriskien respiratorischer, allergologischer und infektiöser Erkrankungen nach Adenotomie und Tonsillektomie in der Kindheit)

**Studie von S. G. Byars, S. C. Sterns, J. J. Boomsma (2018)**  
**JAMA Otolaryngology/Head- and Neck-Surgery**  
**doi: 10.1001/jamaoto.2018.0614**

Die Studie von Byars et al. beschreibt die langfristigen Risikoerscheinungen in einem Follow-up-Zeitraum von 30 Jahren, basierend auf einer medizinischen Datenbank eines dänischen Gesundheitsregisters, in der Personen ab der Geburt erfasst werden. In dieser fanden sich über 60.000 dänische Kinder, die einer Tonsillektomie (TE), n = 11.830), Adenotomie (AT, n = 17.460) oder beiden Eingriffen gleichzeitig (ATE, n = 31.377) unterzogen wurden zu einem Zeitpunkt, als sie 9 Jahre oder jünger waren.

Verglichen wurden diese Kinder mit einer nicht operierten Kontrollgruppe derselben Zeit aus einer Datenbank mit 1,2 Mio. Personen, die zwischen Januar 1979 und 2009 geboren wurden. Die Autoren vermuteten, dass eine der operativen Maßnahmen nachfolgend das Risiko für eine immunbezogene Erkrankung (Allergie, Infektionen, Herz-Kreislauf, Autoimmunsystem, Endokriniem, Nervensystem) erhöhen könnte.

Hierbei zeigten sich nach Angaben der Autoren für einige Erkrankungen eine zusätzliche Schadensfallzahl (Number needed to harm, NNH), d. h., der Anzahl von Fällen der operierten Gruppe, die im Vergleich zur Kontrollgruppe zusätzlich an den untersuchten Sekundärerkrankungen nach 30 Jahren litten. Für die AT ergab sich eine NNH von 38 für Asthma, dieses bedeutet also, dass nach 38 Operationen ein zusätzlicher Patient in der Zukunft mit der Diagnose Asthma behaftet sein würde.

Die AT hatte zudem in der Studie ein NNH von 9 für Infektionen der oberen Luftwege, 339 für eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), 624 für eine Konjunktivitis. Für das erhöhte Risiko einer Infektionskrankheit lag die NNH für eine ATE bei 47, die TE alleine für eine NNH=5. Signifikante Assoziationen wurden für 78% der 28 untersuchten Erkrankungsgruppen festgestellt, die klinisch bedeutsamsten Ergebnisse zeigten sich für Asthma, COPD, Pneumonie, Infektionskrankheiten, Hautaffektionen und Infektionskrankheiten der Atemwege.

In der gleichen Analyse wurde die Anzahl der Fälle für einen Nutzen durch die Operationen (Number needed to treat for benefit NNT) untersucht. Eine leicht verminderte Inzidenz von einer chronischen Tonsillitis (NNT = 48) und Tonsillitis (NNT = 345) konnte für die operierte Gruppe festgestellt werden. Die AT hatte einen sehr schmalen Nutzen für schlafbezogene Atmungsstörungen (NNT = 1.205). Abnormales Atmen veränderte sich durch die Operation nicht, aber die Fallzahl für akute Mittelohrentzündungen war nach Angaben der Autoren erhöht (NNH 5 bis 19), ebenso für Sinusitis nach ATE (NNH = 909), nicht jedoch für AT oder TE alleine. Die Autoren schließen daraus, dass der Anstieg in dem langfristigen Krankheitsrisiko (z. B. Asthma und COPD) erheblich größer war als der beobachtete Nutzen durch die Operation.

Die Studie ist prinzipiell sehr interessant, die Schlussfolgerungen verdienen jedoch eine genauere Analyse. Retrospektive Untersuchungen mit Register-Daten beinhalten spezifische Limitationen, die zu Fehlern bei der Interpretation der Daten führen können. Diese wurden durch den HNO-Kollegen R. Rosenfeld vom SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, New York, in einem Kommentar zu der o. g. Studie im selben Heft publiziert. Dieser Kommentar soll nachfolgend wiedergegeben werden:

Nach Rosenfeld müssen hinsichtlich der o. g. Studie folgende Schwächen, Möglichkeiten einer Fehlinterpretation bedacht werden:

### **1. Verwechslung (Confounding)**

Diese erscheint, wenn eine Variable bei dem Prädiktor (also die operative Maßnahme) und dem Resultat (hier also die Krankheitsinzidenz) eine scheinbare, jedoch falsche Assoziation erzielt. Die Autoren haben z. B. nicht die primären und sekundären Exposition der Probanden hinsichtlich Tabak-Rauchs untersucht, die ebenfalls das Risiko für eine Operation (TE, AT oder ATE) und unabhängig davon zu einem Anstieg des Risikos für eine Vielzahl von Erkrankungen (Asthma, Infektion, Nasennebenhöhlen-Entzündung, COPD etc.) erzeugen. Auch ein gleichzeitiger Antibiotikakonsum während der Kindheit, der ebenfalls nicht protokolliert wurde, ist assoziiert mit TEs, ATs oder ATEs und mit verschiedenen akuten und chronischen Erkrankungen, die mit einem veränderten Mikrobiom, bakteriellen Resistenzen und Nebenwirkungen verbunden sind. Es ist also denkbar, dass sekundäre, nicht untersuchte Einflüsse sowohl die Indikation zur Operation als auch die Inzidenz späterer Erkrankungen beeinflusst haben.

Die Schlüsse der Autoren sind vor diesem Hintergrund zu beleuchten. Die Arbeit erlaubt also nicht den einfachen Schluss, dass die erhöhte Inzidenz für bestimmte Erkrankungen auf eine TE, AT oder ATE zurückzuführen sind.

## 2. Inverse Kausalität (Reverse causation)

Diese lässt sich am einfachsten wie folgt beschreiben: B erscheint nach A, es wird vermutet, dass B durch A verursacht wird, aber das Gegenteil ist wahr. Die in der Studie beschriebene Steigerung der Inzidenz einer Otitis media nach AT kann z. B. auch dadurch erklärt werden, dass Kinder, die an rezidivierenden Otitiden leiden, häufiger einer AT unterzogen worden sind und alleine aufgrund ihrer Grundkonstitution eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, eine gehäufte Anzahl von Mittelohrentzündungen auch nach der Operation im Vergleich zu einer gesunden Kohorte zu haben. Kinder mit Asthma, Allergien und wiederholten Atemwegsinfekten sind zudem häufiger in ärztlicher Behandlung, werden häufiger Hals-Nasen-Ohren-Fachärzten vorgestellt und haben somit per se eine erhöhte Wahrscheinlichkeit, einer Operation unterzogen zu werden.

Zusammengefasst verursacht also nicht die Operation die Mittelohrentzündung, sondern es ist mehr wahrscheinlich, dass die Mittelohrentzündungen ihrerseits zur Operation führen. Schließlich sei noch angemerkt, dass die Indikationen für die Operationen (Sinusitis, Tonsillitis, Otitis media, nasale Obstruktion, Schlafstörungen etc.) mit der Kohorte von 60.000 Kindern nicht bekannt sind, die aber ebenfalls einen großen Einfluss auf die Präsenz chronischer und akuter Erkrankungen haben kann.

Zudem ist seit langem bekannt, dass die identischen mikrobiellen Erreger, die bei Kindern zu chronischen oder chronisch-rezidivierenden Infektionen und somit zur Notwendigkeit einer AT und/oder TE führen, auch das Risiko für die Entwicklung eines Asthma bronchiale erheblich fördern. Dieses Risiko ist vollkommen unabhängig von einer Operation erhöht, was einen starken Hinweis darauf gibt, dass nicht die Operationen selbst das Risiko für ein Asthma oder Atemwegsinfektionen erhöhen, sondern die identischen Ursachen, die die Operation notwendig machen, auch zu den genannten Folgeerkrankungen führen.

Somit ist die Studie leider unter wissenschaftlichen Kriterien falsch konzipiert. Man hätte als Vergleichsgruppe zu den operierten Kindern nicht eine Gruppe von gesunden, nicht operierten Kindern wählen dürfen, sondern eine Gruppe von kranken Kindern, bei denen die Indikation zur Operation identisch bestanden hätte, diese Operation aber nicht durchgeführt wurde. Nur so wäre ein echter Vergleich möglich gewesen.

## 3. Auswahl Bias (Selection bias)

Diese beeinflusst Ergebnisse, wenn behandelte Patienten sich von den Kontrollpatienten in der postoperativen Phase und anderen wichtigen Charakteristika unterscheiden. In der Studie wird nicht gesagt, warum die TE oder AT durchgeführt wurde (keine Indikationen, keine Krankheitsfrequenz, keine nationalen Leitlinien), so dass vermutet werden muss, dass hier nur eine vage Interpretation von klinischen Empfehlungen und Patientenwunsch zusammengespielt haben. Sicherlich unterlagen die Patienten nicht eindeutigen Kriterien, wie sie zum Beispiel in der AMWF-Leitlinie Tonsillitis verfasst sind. Es ist unwahrscheinlich, dass die operierte Kohorte dieselben bekannten und unbekanntem Risikofaktoren für die zukünftigen Entwicklungen von Krankheiten hatte wie die Kontrollgruppe, so dass es schlussendlich unmöglich ist, die möglichen Behandlungseffekte von anderen Einflüssen zu trennen. Wenn nicht bekannt ist, wie diese Patienten für die operativen Eingriffe ausgewählt werden, ist es auch unmöglich, generalisierte Ergebnisse aus der Studiengruppe abzuleiten.

#### 4. Messfehler (Measurement bias)

Diese ergeben sich aus Fehlern, wie Krankheiten und der postoperative Nutzen erfasst worden sind, insbesondere, wenn diese auf diagnostischen oder Prozeduren-Codes einer Datenbank beruhen. Die Datenbanken, die für die Analyse verwendet wurden, wurden nicht für den Zweck dieser Arbeit entwickelt. Die genutzten Datenbanken entsprachen nicht einem modernen klinischen Register.

Daten wurden dem Dänischen Geburts- und Sterberegister und dem Register für die Erfassung von Krankheiten-Codes entnommen. Solche Codes werden häufig uneinheitlich oder unpräzise verwendet, und sie bilden nicht die Häufigkeit einer Erkrankung, ihre Dauer oder Schwere ab, die ebenfalls bedeutsam sein kann im Verständnis bei der klinischen Signifikanz eines Ergebnisses.

Hinzuweisen ist darauf, dass aus einer ebenfalls dänischen Registerstudie (Fakhry et al. Cancer Prev Res; 8(7) July 2015) der alarmierende Aspekt vorgebracht wird, dass mit einem Rückgang von durchgeführten Mandelentfernungen in Dänemark andererseits die Häufigkeit von bösartigen Neubildungen im Rachen gestiegen sei. Auch diese Studie unterliegt den ähnlichen methodischen Vorbehalten solch großer Registerstudien und es wird unter diesem Aspekt nicht die Durchführung von Mandeloperationen zur Vorbeugung von Rachenkrebs abgeleitet.

Die Präsidien der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, sowie des Deutschen Berufsverbandes der Hals-Nasen-Ohrenärzte schließen sich dieser Einschätzung des New Yorker Kollegen ausdrücklich an. In den vergangenen Jahren gab es im Rahmen der neuen deutschen Leitlinie zur Therapie von Tonsillitiden eine lebhafte, kontroverse Diskussion zur Indikation der TE, die bis heute anhält und die einen starken Einfluss auf die Indikationsstellung zur TE hat.

Grundsätzlich ist es wünschenswert und notwendig, die Evidenz einer Tonsillektomie, Adenotomie oder kombinierten Form (und zusätzlich der Tonsillotomie als neuere Behandlungsform) mit entsprechenden Studien wissenschaftlich korrekt zu belegen. Dieses ist im Fachgebiet bekannt und Anlass zu weiteren Studien.

Es ist zu empfehlen, dass TE indizierende und operierende HNO-Kolleginnen und -Kollegen sich mit der Studie auseinandersetzen und die Forschungsentwicklungen auf diesem Gebiet aufmerksam verfolgen.

Bonn und Neumünster, 3. Juli 2018

Prof. Dr. med. Stefan Dazert  
Präsident  
Deutsche Gesellschaft für HNO-Heilkunde;  
Kopf- und Hals-Chirurgie

Prof. Dr. med. Orlando Guntinas-Lichius  
Vorsitzender des Deutschen Studienzentrums  
für HNO-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DSZ-HNO)

Dr. med. Dirk Heinrich  
Präsident  
Deutscher Berufsverband der HNO-Ärzte

Priv.-Doz. Dr. med. Jan Löhler  
Direktor des Wissenschaftlichen Instituts für  
angewandte HNO-Heilkunde (WIAHNO)