IQWiG-Berichte – Nr. 1437

Operative Verfahren oder konservative Therapie

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis

Evidenzbericht

Auftrag: V21-09A
Version: 1.0
Stand: 24.10.2022

Impressum

Herausgeber
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema
Operative Verfahren oder konservative Therapie – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis

Auftraggeber
Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags
01.10.2021

Interne Auftragsnummer
V21-09A

Anschrift des Herausgebers
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0
Fax: +49 221 35685-1
E-Mail: berichte@iqwig.de
Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde ohne die Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Franziska Vosseberg
- Alexandra Korzeczek
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Dorothea Sow
- Sarah Thys

Schlagwörter

Tonsillitis, Tonsillektomie, Tonsillotomie, Systematische Übersicht

Keywords

Tonsillitis, Tonsillectomy, Tonsillotomy, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ..... **v**
Abbildungsverzeichnis ..... **vi**
Abkürzungsverzeichnis ..... **vii**
1 Hintergrund **1**
2 Fragestellung **2**
3 Projektverlauf **3**
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts **3**
3.2 Spezifizierungen im Projektverlauf **3**
4 Methoden **4**
4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien **4**
4.1.1 Population 4
4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention 4
4.1.3 Endpunkte 4
4.1.4 Studientypen 5
4.1.5 Studiendauer 5
4.1.6 Publikationssprache 5
4.1.7 Publikationszeitraum 5
4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss 5
4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen 5
4.2 Informationsbeschaffung **6**
4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten 6
4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien 6
4.2.3 Selektion relevanter Studien 7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese **8**
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien 8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial) 9
4.3.3 Metaanalysen 9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz 10
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz 11
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz 12
5 Ergebnisse **13**
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung **13**

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien 15
5.3 Übersicht der Endpunkte 23
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten 25
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden 25
5.4.1.1 Metaanalysen 26
5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage 27
5.4.2.1 Metaanalysen 28
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen 29
5.4.3.1 Metaanalysen 31
6 Anmerkungen zu den Ergebnissen 32
7 Literatur 34
8 Studienlisten 38
8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten 38
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen 38
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen 40
Anhang B Übersicht über Autorenanfragen 42
Anhang C Suchstrategien 43
C.1 Bibliografische Datenbanken 43
C.2 Suche nach Primärstudien 44
C.3 Studienregister 45

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss 5
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung 15
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien 17
Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien 19
Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen 22
Tabelle 6: Matrix der Endpunkte 24
Tabelle 7: Evidenzprofil Häufigkeit von Halsschmerzepisoden innerhalb von 12 Monaten 25
Tabelle 8: Evidenzprofil Krankheitstage 27
Tabelle 9: Evidenzprofil Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen innerhalb von 12 Monaten – binäre Daten 29
Tabelle 10: Evidenzprofil Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen innerhalb von 12 Monaten – stetige Daten 30
Tabelle 11: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden 40
Tabelle 12: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage 40
Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen 41
Tabelle 14: Übersicht über Autorenanfragen 42

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung 14
Abbildung 2: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: Hedges' g 26
Abbildung 3: Metaanalyse zu Altersgruppe Kinder / Jugendliche, Krankheitstage, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: MWD 28
Abbildung 4: Metaanalyse zu Altersgruppe Kinder / Jugendliche, Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: MWD 31

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
HNO	Hals-Nasen-Ohren
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MWD	Mittelwertdifferenz
OR	Odds Ratio
PICO	Participants Intervention Comparison Outcomes (Akronym für Studienteilnehmer, Interventionsgruppe, Vergleichsgruppe, Endpunkte)
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RD	absolute Risikodifferenz
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SÜ	Systematische Übersicht
TE	Tonsillektomie
TT	Tonsillotomie

1 Hintergrund

Auf Basis des Digitale-Versorgung-Gesetzes (DVG) kann die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) dem Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Leitlinien vorschlagen, bei denen das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) gemäß SGB V (§§ 139a Abs. 3 Nr. 3, 139b Abs. 6) deren Entwicklung oder Aktualisierung mit Evidenzrecherchen unterstützen soll [1].

Der vorliegende Auftrag umfasst die Beantwortung von Fragestellungen zur Weiterentwicklung der interdisziplinären S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis“ (Registernummer der AWMF: 017-024) [2] zu einer S3-Leitlinie.

2 Fragestellung

Ziel des Evidenzberichts ist die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer Tonsillektomie (TE) oder Tonsillotomie (TT) im Vergleich zur konservativen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit

- ≥ 1 bis 2 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten oder
- ≥ 3 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das IQWiG wurde am 01.10.2021 vom BMG beauftragt, die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V. (DGHNO-KHC) bei der Weiterentwicklung einer interdisziplinären S2k-Leitlinie „Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis“ [2] zu einer S3-Leitlinie zu unterstützen.

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von dem Leitlinienkoordinator in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt hat. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off Treffen, an dem der Leitlinienkoordinator und Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen fand am 10.12.2021 statt. Diese Evidenzberichte wurden an den Koordinator der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

Nach Abschluss aller Evidenzberichte für diesen Auftrag wurden diese zusammen an das BMG übermittelt und 4 Wochen später auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

3.2 Spezifizierungen im Projektverlauf

Nach Rücksprache mit dem Leitlinienkoordinator wurde folgende Änderung vorgenommen: Die Endpunkte eitrige Folgeerkrankungen sowie nicht eitrige Folgeerkrankungen wurden durch den übergeordneten Endpunkt HNO-Infektionen ersetzt.

4 Methoden

Die PICO-Fragestellung wird durch die Darstellung von Evidenzprofilen beantwortet. Die Erstellung der Evidenzprofile erfolgte auf Grundlage der methodischen Vorgaben von Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) [3] und ist konform zu den Allgemeinen Methoden [4].

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien

4.1.1 Population

In die Evidenzdarstellung wurden Studien mit Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 bis 2 oder ≥ 3 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten aufgenommen.

Die Studien wurden jeweils für Kinder (bis einschließlich 12 Jahre), Jugendliche (bis einschließlich 19 Jahre) und Erwachsene (ab 20 Jahre) separat dargestellt.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die TE oder TT dar.

Als Vergleichsintervention galt die konservative Therapie (z. B. antibiotisch, nicht antibiotisch).

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 bis 2 oder ≥ 3 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten der Kategorie “kritisch für die Entscheidung“ (im Folgenden: kritisch) zugeordnet worden sind:

- Mortalität
- unerwünschte Ereignisse
- Häufigkeit von Halsschmerzepisoden
- Häufigkeit von Scharlachepisoden
- HNO-Infektionen
- Krankheitstage (z. B. Fehltage in der Schule oder auf der Arbeit, Tage mit relevantem Krankheitsgefühl)
- Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen

Zu diesem Vorgehen gab es eine Änderung im Projektverlauf, siehe Abschnitt 3.2.

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Evidenzdarstellung einer medizinischen Intervention.

Für den zu erstellenden Evidenzbericht sind RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung eingeflossen.

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

In der folgenden Tabelle 1 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit ≥ 1 bis 2 oder ≥ 3 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: TE oder TT
E3	Vergleichsintervention: konservative Therapie
E4	kritische Endpunkte, wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs, wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar[a]

a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [5] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind.

CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TE: Tonsillektomie; TT: Tonsillotomie

4.1.9 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für die Einschlusskriterien E1 (Population), E2 (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der

Studie) reichte es aus, wenn bei mindestens ca. 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten diese Kriterien erfüllt waren. Lagen für solche Studien Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten vor, die die Einschlusskriterien erfüllten, wurde auf diese Analysen zurückgegriffen. Studien, bei denen die Einschlusskriterien E1, E2 und E3 bei weniger als ca. 80 % erfüllt waren, konnten ggf. unberücksichtigt bleiben.

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die letzte Suche fand am 16.12.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang C.

Die Selektion erfolgte durch 1 Person und wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Es wurde geprüft, ob mindestens eine hochwertige und aktuelle systematische Übersicht infrage kam, deren Informationsbeschaffung als Grundlage für die Evidenzdarstellung verwendet werden konnte (im Folgenden: Basis-SÜ). Dafür erfolgte eine Bewertung der Qualität der Informationsbeschaffung dieser systematischen Übersicht(en). Konnte mindestens eine diesbezüglich hochwertige und aktuelle Basis-SÜ identifiziert werden, wurden die zugrunde liegenden Studien beziehungsweise Dokumente von 1 Person auf deren Relevanz für die vorliegende Evidenzdarstellung geprüft und das Ergebnis von einer 2. Person überprüft. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten wurden nicht übernommen.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen werden sollte, erfolgte nach Erstellung der Projektskizze anhand der darin festgelegten Kriterien. In jedem Fall wurden die Referenzlisten der identifizierten systematischen Übersichten hinsichtlich relevanter Primärstudien gesichtet (siehe Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Für den Fall, dass mindestens eine systematische Übersicht als Basis-SÜ für die Informationsbeschaffung des Evidenzberichts verwendet werden konnte (siehe Abschnitt 4.2.1), wurde diese für die Informationsbeschaffung von Studien für den von der Übersicht abgedeckten Zeitraum herangezogen. Dieser Teil der Informationsbeschaffung sollte ergänzt werden um eine systematische Recherche nach relevanten Studien beziehungsweise Dokumenten für den nicht von der Übersicht abgedeckten Zeitraum. Gegebenenfalls sollte auf eine ergänzende fokussierte Informationsbeschaffung von Studien ganz verzichtet werden.

Für den Fall, dass keine Basis-SÜ identifiziert werden konnte, fand eine systematische Recherche für den gesamten relevanten Zeitraum statt.

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgte eine Einschränkung auf Studienergebnisse)
  - U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
  - World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
  - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
  - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien
- Autorenanfrage(n)

4.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus den Ergebnissen der bibliografischen Recherche

Die in bibliografischen Datenbanken identifizierten Treffer wurden in einem 1. Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts in Bezug auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der Einschlusskriterien bewertet. Als potenziell relevant erachtete Dokumente wurden in einem 2. Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Selektion relevanter Studien bzw. Dokumente aus weiteren Informationsquellen

Rechercheergebnisse aus den folgenden Informationsquellen wurden von 1 Person auf Studien gesichtet:

- Studienregister
- Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten

Die identifizierten Studien wurden dann auf ihre Relevanz geprüft. Der gesamte Prozess wurde anschließend von einer 2. Person überprüft. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftraten, wurden diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

4.3 Informationsdarstellung und Synthese

4.3.1 Darstellung der Einzelstudien

Alle für den Evidenzbericht notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen extrahiert. Ergeben sich im Abgleich der Informationen aus unterschiedlichen Dokumenten zu einer Studie (aber auch aus multiplen Angaben zu einem Aspekt innerhalb eines Dokumentes selbst) Diskrepanzen, die auf die Interpretation der Ergebnisse erheblichen Einfluss haben könnten, wurde dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt.

Die Extraktion erfolgte durch eine Person und wurde von einer 2. Person auf Grundlage der Studien kontrolliert.

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten kritischen Endpunkten werden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend werden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [6]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wurde als relativer Effektschätzer primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wurde im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wurde vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wurde in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos wurden mithilfe des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit wurden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse berechnet. Wurde keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgt eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wird standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [7] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [8] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wurde dieses angegeben.

Für stetige Daten wurde primär die Mittelwertdifferenz (MWD) herangezogen. Falls notwendig (z. B. wenn verschiedene Skalen gepoolt werden sollten oder dies zur Bewertung der Qualität der Evidenz benötigt wurde), wurde außerdem eine standardisierte Mittelwertdifferenz (SMD, z. B. Hedges' g) angegeben.

Ergebnisse konnten ggf. im Evidenzbericht unberücksichtigt bleiben, wenn ein großer Anteil der in die Auswertung eigentlich einzuschließenden Personen nicht in der Auswertung berücksichtigt worden war. Für die Entscheidung hierüber wurde sich an einem Anteil von ca. 70 % orientiert, die in der Auswertung mindestens berücksichtigt sein sollten.

Die Ergebnisse konnten ggf. auch dann unberücksichtigt bleiben, wenn der Unterschied der Anteile nicht berücksichtigter Personen zwischen den Gruppen sehr groß war. Als Orientierung für die Entscheidung diente ein Unterschied von 15 Prozentpunkten.

Die im folgenden Absätzen festgelegten Grenzen von 70 und 15 Prozentpunkten konnten in begründeten Einzelfällen projektspezifisch verändert werden.

4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial)

Der Einfluss möglicher Studienlimitationen auf die Ergebnisse wurde endpunktspezifisch pro Studie insbesondere anhand folgender Kriterien bewertet:

- adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz
- Verdeckung der Gruppenzuteilung
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KI aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [9] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0{,}05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll war. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [10]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive KI dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Waren in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wurde aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Bei 3 und 4 Studien erfolgte vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ ist und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung bestand. Andernfalls wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, blieb es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [11]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wurde abgesehen, falls sich die KI der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen wiesen.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [12,13]:

- Eine hohe Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt sehr sicher nahe bei dem Effektschätzer liegt.
- Eine moderate Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer liegt, aber die Möglichkeit besteht, dass er relevant verschieden ist.
- Eine niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt durchaus relevant verschieden zum Effektschätzer sein kann.
- Eine sehr niedrige Qualität der Evidenz bedeutet, dass der wahre Effekt wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer ist.

Die Bewertung erfolgte durch 2 Personen unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst.

Ergebnissen aus RCTs wird im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [12]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen

würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte konnten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgte unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [14].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde bei Inkonsistenz (unerklärter Heterogenität) zwischen Studienergebnissen um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Die Einschätzung einer möglichen Heterogenität erfolgte anhand der in Abschnitt 4.3.3 beschriebenen Kriterien.

Falls für binäre Daten Metaanalysen für 2 Effektmaße durchgeführt wurden und eine der beiden einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied anzeigt, wurde die Inkonsistenz anhand dieser Metaanalyse bewertet. War der Gruppenunterschied für beide Effektmaße nicht statistisch signifikant, wurde die Bewertung in der Regel anhand des relativen Effektmaßes vorgenommen.

Bei stetigen Daten wurde die Bewertung in der Regel anhand der Metaanalyse der Mittelwertdifferenz vorgenommen. Falls die fehlende Genauigkeit anhand der standardisierten Mittelwertdifferenz bewertet wurde, wurde die Inkonsistenz auch anhand dieser Metaanalyse bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgte, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis liefert. Um 2 Stufen konnte z. B. abgewertet werden, wenn aufgrund der Heterogenität der Studienergebnisse keine gepoolte Effektschätzung berechnet wurde.

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wurde bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit konnte auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [15].

D: Publikationsbias

Die Qualität der Evidenz wurde um 1 Stufe abgewertet, wenn ein Publikationsbias wahrscheinlich oder sehr wahrscheinlich war.

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, welche vorzeitige Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufweist oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [16].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [17]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn das Konfidenzintervall eines gepoolten Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigte.

Andernfalls erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckt. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder −0,5 umfasste. In diesen Fällen sollte eine Abwertung wegen fehlender Genauigkeit um 1 Stufe in Betracht gezogen werden. Eine Abwertung um 2 Stufen wurde in Fällen in Betracht gezogen, in denen die zuvor genannten KI-Grenzen beide, d. h. z. B. im Fall binärer Daten sowohl 0,5 als auch 2 im KI enthalten waren.

4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz

A: Große Effekte

Die Qualität der Evidenz sollte in methodisch guten, nicht randomisierten Interventionsstudien bei großen bzw. sehr großen Effekten um 1 oder 2 Stufen aufgewertet werden. Eine Aufwertung um 1 Stufe war bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 lag, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern konnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 lag, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorlagen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen KI) geschätzt werden konnten [18].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [18].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [18].

5 Ergebnisse

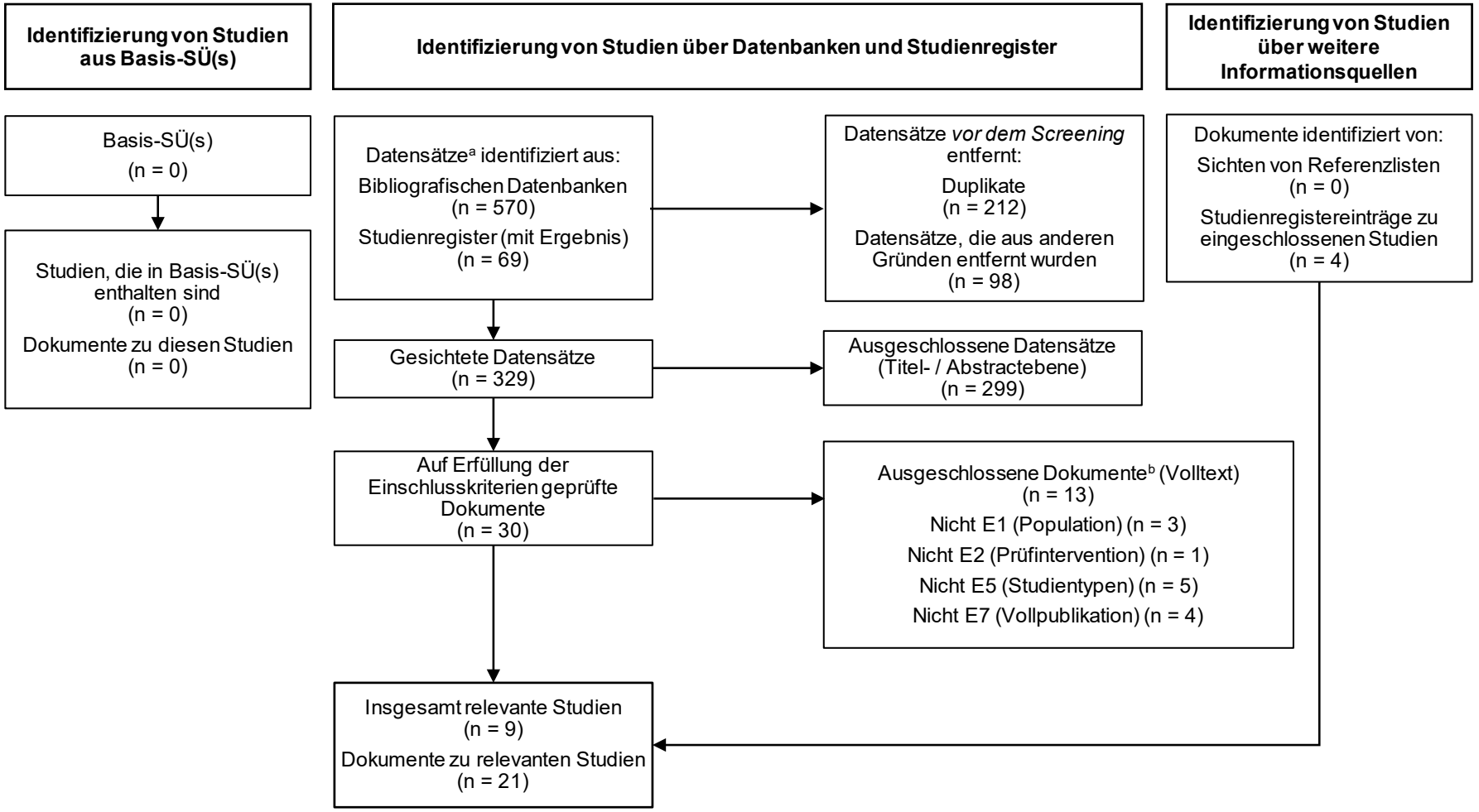
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 17.01.2022) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 07.03.2022) sind in Anhang C dargestellt.

Die Referenzen der als Volltexte geprüften, jedoch ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Abschnitt 8.2.

Details zu der gestellten Autorenanfrage finden sich in Anhang B.

Von den 7 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist.
b. nicht gelistete Ein- und Ausschlusskriterien (n = 0)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 9 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Die Studie Paradise 2002 beinhaltet eine 3- und eine 2-armige RCT, welche im Folgenden mit Paradise 2002 (3-armig) und Paradise 2002 (2-armig) benannt und einzeln dargestellt werden.

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Altersgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Registereintrag / Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Kinder		
El Hennawi 2016[a]	ja [19]	nein / nein
Lock 2010	ja [20-23]	ja [24] / ja
Mawson 1967[b]	ja [25]	nein / nein
van Staaij 2004	ja [26-31]	ja [32] / ja
Kinder / Jugendliche		
Paradise 1984	ja [33]	nein / nein
Paradise 2002 (2-armig)	ja [34]	nein / nein
Paradise 2002 (3-armig)	ja [34]	nein / nein
Erwachsene		
Alho 2007[a]	ja [35]	ja [36] / ja
Koskenkorva 2013	ja [37,38]	ja [39] / ja

a. In dieser Studie wurden keine verwertbaren Ergebnisse berichtet.
b. Die Studie wurde nicht berücksichtigt.

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Von den 9 relevanten Studien erfüllten 3 zwar die formalen Einschlusskriterien, wurden jedoch in diesem Evidenzbericht nicht berücksichtigt [19,25,35].

1 Studie [25] wurde im Jahr 1967 publiziert. Die Studie wurde aus Gründen der unzureichenden Beschreibung der Intervention und einer damit einhergehenden fehlenden Übertragbarkeit auf die aktuelle Versorgungssituation nicht weiter berücksichtigt.

Die Studien El Hennawi 2016 und Alho 2007 berichten Ergebnisse nur zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Tabelle 6), welche jedoch nur in der Prüfinterventionsgruppe erhoben wurden und deswegen nicht verwertbar waren.

Insgesamt konnten für die Analysen 6 Studien herangezogen werden.

Studiendesign und Studienintervention

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien und deren Interventionen charakterisiert.

Bei den im Bericht dargestellten Studien handelt es sich um 6 RCTs, von denen 3 in den USA, 2 in der EU sowie 1 im Vereinigten Königreich durchgeführt wurden (siehe Tabelle 3). Die Größe der Studienpopulationen umfasste zum Zeitpunkt der Randomisierung 86 bis 300 Patientinnen und Patienten. Bezüglich der Nachbeobachtungszeit zeigte sich in den Studien eine Spannweite von 5 Monaten bis zu 3 Jahren.

Alle Studien untersuchten die TE im Vergleich zu einer konservativen Therapie. In den Studien Lock 2010, van Staaij 2004, Paradise 2002 (3-armig) sowie Paradise 2002 (2-armig) war neben der TE zusätzlich eine Adenoidektomie durchgeführt worden. In der Studie Paradise 1984 war je nach klinisch notwendiger Entscheidung eine TE mit oder ohne Adenoidektomie erfolgt. Weitere Informationen zur verwendeten Operationstechnik oder konservativen Vergleichstherapie werden nur in wenigen Studien berichtet. In der Studie Lock 2010 wird spezifiziert, dass sowohl die kalte als auch die heiße (diathermische) TE angewendet wurde. In der Studie Paradise 1984 wird zudem beschrieben, dass für die Durchführung der TE eine Dissektions- bzw. Schnitttechnik verwendet wurde (kalte TE). In den Studien Paradise 2002 (3-armig) und Paradise 2002 (2-armig) wird bei der Beschreibung der Operationstechniken auf die Studie Paradise 1984 verwiesen. In keiner der Studien werden weiteren Angaben gemacht, z. B. zur Expertise der Operateurinnen oder der Operateure.

Als Vergleich wurden Warte-Kontroll-Gruppen [30,38] oder eine konventionelle medizinische Behandlung [22] eingesetzt. In 3 Studien [33,34] erfolgen keine Angaben zur medizinischen Behandlung der nicht operierten Kontrollgruppe. Es wurde keine Studie mit einer TT als Prüfintervention identifiziert.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Altersgruppe Studie	Studien-design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Dauer der Nachbeobachtung
Kinder						
Lock 2010	RCT	I: 131, C: 137	konventionelle[a, b] oder elektrochirurgische TE + A	nicht operative konventionelle medizinische Behandlung	Vereinigtes Königreich 05/2002 bis 07/2006	2 Jahre
van Staaij 2004	RCT	I: 151; C: 149	TE + A[b]	Warte-Kontroll-Gruppe	Niederlande 03/2000 bis 02/2003	24 Monate
Kinder / Jugendliche						
Paradise 1984	RCT	I: 43; C: 48	kalte TE[b, c]	Kontroll-Gruppe[d]	USA 08/1971 bis 06/1982	3 Jahre
Paradise 2002 (3-armig)	RCT	I_1: 58; I_2: 59; C: 60	I_1: kalte TE[b, e] I_2: kalte TE + A[b, e]	Kontroll-Gruppe[d]	USA 04/1982 bis 03/1994	3 Jahre
Paradise 2002 (2-armig)	RCT	I: 73; C: 78	kalte TE + A[b, e]	Kontroll-Gruppe[d]		
Erwachsene						
Koskenkorva 2013	RCT	I: 46, C: 40	TE[b]	Warte-Kontroll-Gruppe	Finnland 10/2007 bis 12/2010	5 Monate

a: „conventional dissection“
b. keine Spezifizierung der Operationstechnik
c. ja nach klinisch notwendiger Entscheidung: TE oder TE+A
d. keine Spezifizierung bezüglich der Kontrollintervention
e. „standard surgical techniques“

A: Adenoidektomie; C: Vergleichsintervention; I: Prüfintervention; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TE: Tonsillektomie

Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der Studien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Das wesentliche Einschlusskriterium war das wiederholte Auftreten von Tonsillopharyngitisepisoden innerhalb eines Jahres. Dabei unterschieden sich die erforderliche Mindestanzahl an Episoden und die Diagnosekriterien für eine Episode zwischen den Studien. Die geringste Mindestanzahl von 3 Tonsillopharyngitisepisoden pro Jahr waren Teil der Einschlusskriterien der beiden Studien van Staaij 2004 und Koskenkorva 2013. In 4 Studien war eine ärztliche Bestätigung der Tonsillitiden oder Pharyngitiden notwendig [33,34,38]. Keine Studie schloss Patientinnen und Patienten mit weniger als 3 Tonsillopharyngitisepisoden innerhalb eines Jahres ein.

In Paradise 1984, Paradise 2002 (3-armig) sowie Paradise 2002 (2-armig) wurden Patientinnen und Patienten ausgeschlossen, die eine sofortige Tonsillektomie benötigten. Zudem wurden in allen Studien [22,30,33,34,38] Patientinnen und Patienten mit möglichen Risikofaktoren hinsichtlich einer Operation ausgeschlossen. Solche Risikofaktoren waren zum Beispiel ein Peritonsillarabszess [22,38] oder eine Schlafapnoe [22,30].

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kinder		
Lock 2010	▪ wiederholt auftretende Halsschmerzen (≥ 6 Episoden im vergangenen Jahr oder ≥ 4 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre ▪ Kinder zwischen 4 und 15 Jahren	▪ vorherige TE ▪ Krankenhausaufenthalt aufgrund einer Tonsillitis ▪ Peritonsillarabszess ▪ ausgeprägte Obstruktion der Atemwege während des Anfalls ▪ Komorbidität, welche die Möglichkeit einschränkt, sich innerhalb von 6 Monaten einer Operation zu unterziehen ▪ Blutungsstörung ▪ Mittelohrentzündung mit Erguss ▪ Schlafapnoe ▪ seltene Erkrankung (z. B. Glomerulonephritis oder Purpura Schönlein-Henoch) ▪ Verdacht auf velopharyngeale Insuffizienz ▪ kongenitale / valvuläre Herzerkrankung
van Staaij 2004	▪ Kinder im Alter zwischen 2 und 8 Jahren ▪ Indikation zur Adenotonsillektomie, z. B. aufgrund rezidivierender Halsinfektionen (≥ 3 Episoden pro Jahr), obstruktiver Probleme oder rezidivierender Infektionen der oberen Atemwege	▪ rezidivierende Halsinfektionen (≥ 7 Episoden im vergangenen Jahr, ≥ 5 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre oder ≥ 3 Episoden in jedem der vergangenen 3 Jahre) ▪ Verdacht auf obstruktive Schlafapnoe (Brouillette-Score von mehr als 3,5) ▪ Down-Syndrom ▪ kraniofaziale Fehlbildung (z. B. Gaumenspalte) ▪ Immunschwäche mit Ausnahme von IgA- oder IgG_2-Mangel

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kinder / Jugendliche		
Paradise 1984	▪ Kinder mit einer Vorgeschichte von wiederkehrenden Episoden einer Halsinfektion (z. B. Tonsillitis, Pharyngitis, oder Tonsillopharyngitis) mit folgendem Krankheitsbild: ▫ Häufigkeit des Auftretens: ≥ 7 Episoden im vergangenen Jahr, ≥ 5 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre oder ≥ 3 Episoden in jedem der vergangenen 3 Jahre ▫ mindestens 1 der klinischen Merkmale: - Fieber ≥ 38,3 °C - zervikale Lymphadenopathie (vergrößerte [> 2 cm] oder schmerzempfindliche Lymphknoten am Hals) - Tonsillen- oder Rachenexsudat - positive Kultur für beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A ▫ Behandlung: Verabreichung von Antibiotika in herkömmlicher Dosierung für nachgewiesene oder vermutete Streptokokkeninfektionsepisoden ▪ Dokumentation: ärztlicher Befund in der Krankenakte für jede Episode	▪ sofortige Entfernung großer Tonsillen oder Adenoide erforderlich aufgrund nachgewiesener oder vermuteter alveolärer Hypoventilation, anhaltender Schluckbeschwerden oder ausgeprägter Atembeschwerden ▪ vorheriger Operation der Tonsillen oder Adenoide ▪ schwerwiegende körperliche oder psychische Erkrankung ▪ strukturelle Mittelohrschädigung oder sensorineurale Schwerhörigkeit ▪ Hypogammaglobulinämie (IgA-, IgG- oder IgM-Level > 2 SD unterhalb des durchschnittlichen Wertes für das entsprechende Alter) ▪ zeitgleiche Aufnahme eines Geschwisterkindes
Paradise 2002 (3-armig und 2-armig)	▪ Kinder im Alter zwischen 3 und 15 Jahren ▪ Vorgeschichte von wiederkehrenden Episoden einer Halsinfektion (z. B. Tonsillitis, Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis) mit folgendem Krankheitsbild[a]: ▫ Häufigkeit des Auftretens: ≥ 7 Episoden im vergangenen Jahr, ≥ 5 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre oder ≥ 3 Episoden in jedem der vergangenen 3 Jahre ▫ mindestens 1 der klinischen Merkmale: - Fieber ≥ 38,3 °C - zervikale Lymphadenopathie (vergrößerte [> 2 cm] oder schmerzempfindliche Lymphknoten am Hals) - Tonsillen- oder Rachenexsudat - positive Kultur für beta-hämolysierende Streptokokken der Gruppe A ▪ Dokumentation: 1 aktueller Befund durch die Studiendurchführenden oder ärztlicher Befund 1 Episode innerhalb der letzten 3 Monate vor der Eingangsuntersuchung	▪ Patientinnen und Patienten, welche die Einschlusskriterien von Paradise 1984 erfüllten ▪ Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund obstruktiver Beschwerden eine sofortige Entfernung großer Mandeln oder Adenoide erforderlich war

Tabelle 4: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Erwachsene		
Koskenkorva 2013	▪ Alter ≥ 13 Jahre ▪ rezidivierende Pharyngitis (≥ 3 Episoden in den vergangenen 12 Monaten) ▫ Episoden der Pharyngitis, die sich so einschränkend auswirken, dass eine ärztliche Behandlung in Anspruch genommen wird ▪ Verdacht, dass die Gaumenmandeln betroffen sind	▪ Vorgeschichte eines Peritonsillarabzesses ▪ chronische Tonsillitis ▪ derzeitige Einnahme von Antibiotika ▪ Vorerkrankungen, die eine Operation am selben Tag unmöglich machen ▪ vorliegende Schwangerschaft
a. Die notwendige Anzahl an Episoden zum Einschluss von Patientinnen und Patienten konnte abweichen / geringer sein, wenn ausreichend ausführliche Informationen in der Dokumentation bezüglich der Häufigkeit des Auftretens und der klinischen Merkmale vorlagen. IgA: Immunglobulin A; IgG: Immunglobulin G; IgG_2: Immunglobulin G2; IgM: Immunglobulin M; SD: Standardabweichung; TE: Tonsillektomie		

Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Charakteristika der Studienpopulationen sind in Tabelle 5 dargestellt.

2 Studien [22,30] schlossen Kinder ein, die mehrheitlich zwischen 4 und 11 Jahre alt waren. Paradise 1984, Paradise 2002 (3-armig) und Paradise 2002 (2-armig) schlossen Kinder und Jugendliche mit einem Alter von 3 bis 15 Jahren ein. In der Studie Koskenkorva 2013 wurden vorrangig erwachsene Personen mit einem durchschnittlichen Alter von 26 Jahren in der Interventionsgruppe und 27 Jahren in der Kontrollgruppe betrachtet. Außer in der Studie van Staaij 2004 wurden überwiegend Patientinnen in den jeweiligen Studienarmen untersucht. In der Studie van Staaij 2004 lag der Anteil an Patientinnen für die Interventionsgruppe bei 46 % bzw. bei 56 % in der Kontrollgruppe.

In 2 Studien [22,30], in denen auch eine Adenoidektomie durchgeführt wurde, fand diese parallel zur TE statt. In den Studien Paradise 1984, Paradise 2002 (3-armig) und Paradise 2002 (2-armig) wurde die TE sowohl mit paralleler Adenoidektomie als auch als einzelner operativer Eingriff durchgeführt. In allen Studien wurde zudem auch bei Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe eine TE vorgenommen. Die operativen Eingriffe in der Kontrollgruppe wurden in 5 der 6 Studien [22,30,34,38] vor Ablauf des Follow-ups durchgeführt. In 1 Studie [33] blieb unklar, wann die TE bei Personen der Kontrollgruppe durchgeführt worden war. Der Anteil operierter Patientinnen und Patienten in der Kontrollgruppe lag zwischen 8 % in der Studie Koskenkorva 2013 und 100 % in der Studie Paradise 1984.

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Tonsillektomie + Adenoidektomie n (%)	Tonsillektomie n (%)
Kinder					
Lock 2010[a]					
TE + A	131	4–7: 50 (38,2) 8–11: 48 (36,6) 12–15: 33 (25,2)	66 / 34	120 (92)	–
nicht operative konventionelle medizinische Behandlung	137	4–7: 50 (36,5) 8–11: 47 (34,3) 12–15: 40 (29,2)	64 / 36	36 (26)[b]	–
van Staaij 2004					
TE + A	151	4,5 (1,4)[c]	46 / 54	144 (95)	–
Warte- Kontroll-Gruppe	149	4,5 (1,4)[c]	56 / 44	50 (34)[d]	–
Kinder / Jugendliche					
Paradise 1984[a]					
TE	43	3–4: 5 (12) 5–6: 11 (26) 7–15: 27 (63)	51 / 49	16 (37)	27 (63)
Kontroll-Gruppe	48	3–4: 7 (15) 5–6: 10 (21) 7–15: 31 (65)	60 / 40	19 (40)[e]	29 (60)[e]
Paradise 2002 (3-armig)[a]					
TE	58	3–4: 8 (13,8) 5–6: 9 (15,5) 7–15: 41 (70,7)	48 / 52	1 (2)	52 (90)
TE + A	59	3–4: 4 (6,8) 5–6: 13 (22,0) 7–15: 42 (71,2)	66 / 34	50 (85)	4 (7)
Kontroll-Gruppe	60	3–4: 7 (11,7) 5–6: 11 (18,3) 7–15: 42 (70,0)	65 / 35	7(12)[f, g]	5 (8)[f, g]
Paradise 2002 (2-armig)[a]					
TE + A	73	3–4: 13 (16,7) 5–6: 24 (32,9) 7–15: 36 (49,3)	64 / 36	63 (86)[f]	2(3)[f]
Kontroll-Gruppe	78	3–4: 13 (16,7) 5–6: 26 (33,3) 7–15: 39 (50,0)	55 / 45	15 (19)[f, h]	4 (5)[f, h]

Tabelle 5: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	N	Alter [Jahre] MW (SD)	Geschlecht [w / m] %	Tonsillektomie + Adenoidektomie n (%)	Tonsillektomie n (%)
Koskenkorva 2013					
TE	46	26 (8)	65 / 35	–	46 (100)
Warte-Kontroll-Gruppe	40	27 (11)	70 / 30	–	3 (8)[i]

a. Angabe des Alters in dieser Studie in der Form: Altersspanne [Jahre]: n (%).
b. OP fand innerhalb des Follow-ups (24 Monate) statt
c. Umrechnung aus Monaten
d. Behandlungswechsler
e. unklar, wann der Eingriff erfolgte
f. innerhalb des 3-jährigen Follow-ups
g. Angabe für beide Eingriffe zusammen: 5 Personen im 1. Jahr, 2 Personen im 2. Jahr, 5 Personen im 3. Jahr
h. Angabe für beide Eingriffe zusammen: 12 Personen im 1. Jahr, 5 Personen im 2. Jahr, 2 Personen im 3. Jahr
i. OP vor Ablauf der Wartezeit (5 Monate)

A: Adenoidektomie; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; SD: Standardabweichung; TE: Tonsillektomie; TE+A: Adenotonsillektomie; w: weiblich

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 6 Studien [22,30,33,34,38] konnten Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 6 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Der Endpunkt unerwünschte Ereignisse wurde in allen Studien berichtet. Diese Daten waren jedoch nicht verwertbar, da nur Daten für die Interventions-, nicht aber für die Vergleichsgruppe vorlagen.

Zum Endpunkt HNO-Infektionen waren die Daten aus 1 Studie [30] nicht verwertbar. Die zugrundeliegende Operationalisierung schloss mehrere mögliche Symptome ein. Angaben zur Ereignishäufigkeit dieser Symptome lagen jedoch lediglich für das Symptom Halsschmerzen vor. Dieses Symptom wird separat im Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden berichtet. Da keine weiteren Angaben zu den einzelnen Symptomen des Endpunkts HNO-Infektionen erfolgten und naheliegt, dass die Ergebnisse zu Halsschmerzen die Ergebnisse dieses Endpunkts wesentlich beeinflussen, wurden die Daten für den Endpunkt HNO-Infektionen nicht herangezogen.

Zum Endpunkt Krankheitstage waren die Daten aus 2 Studien [22,30] nicht verwertbar, da in der Studie Lock 2010 der Anteil an randomisierten Patientinnen und Patienten, die für diese Analyse berücksichtigt worden waren, zu gering war und in der Studie van Staaij 2004 keine getrennte Auswertung der Interventions- und Kontrollgruppe vorlag.

Zu den Endpunkten Mortalität sowie Häufigkeit von Scharlachepisoden wurden keine Daten berichtet.

Tabelle 6: Matrix der Endpunkte

Altersgruppe **Studie**	**Kritische Endpunkte**						
	Mortalität	**Unerwünschte Ereignisse**	**Häufigkeit von Halsschmerzepisoden**	**Häufigkeit von Scharlachepisoden**	**HNO-Infektionen**	**Krankheitstage**	**Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen**
Kinder							
El Hennawi 2016	–	○	–	–	–	–	–
Lock 2010	–	○	●	–	–	○	–
van Staaij 2004	–	○	●	–	○	○	●
Kinder / Jugendliche							
Paradise 1984	–	○	–	–	–	●	●
Paradise 2002 (3-armig)	–	○	–	–	–	●	●
Paradise 2002 (2-armig)	–	○	–	–	–	●	●
Erwachsene							
Alho 2007	–	○	–	–	–	–	–
Koskenkorva 2013	–	○	●	–	–	●	–

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar.
–: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
HNO: Hals-Nasen-Ohren

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden

Tabelle 7: Evidenzprofil Häufigkeit von Halsschmerzepisoden innerhalb von 12 Monaten

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patientinnen und Patienten** **I; C**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz**[a]
Studien-design; N	**Studien-limitationen**[b]	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT, 2 [22,30]	schwer-wiegend[c]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	252; 236	–[d]	−0,40 [−0,58; −0,22]	moderat
Erwachsene										
RCT, 1 [38]	schwer-wiegend[e]	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	46; 40	−5,90 [−7,83; −3,97]	−1,29 [−1,75; −0,82]	moderat

a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in beiden Studien nicht adäquat.
d. Aufgrund der unterschiedlichen Operationalisierung von Halsschmerzepisoden in den Studien (z. B. unterschiedliche Dauer bis zum Beginns einer neuen Episode) wird die Mittelwertdifferenz nicht dargestellt.
e. Die Verblindung war nicht adäquat.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

5.4.1.1 Metaanalysen

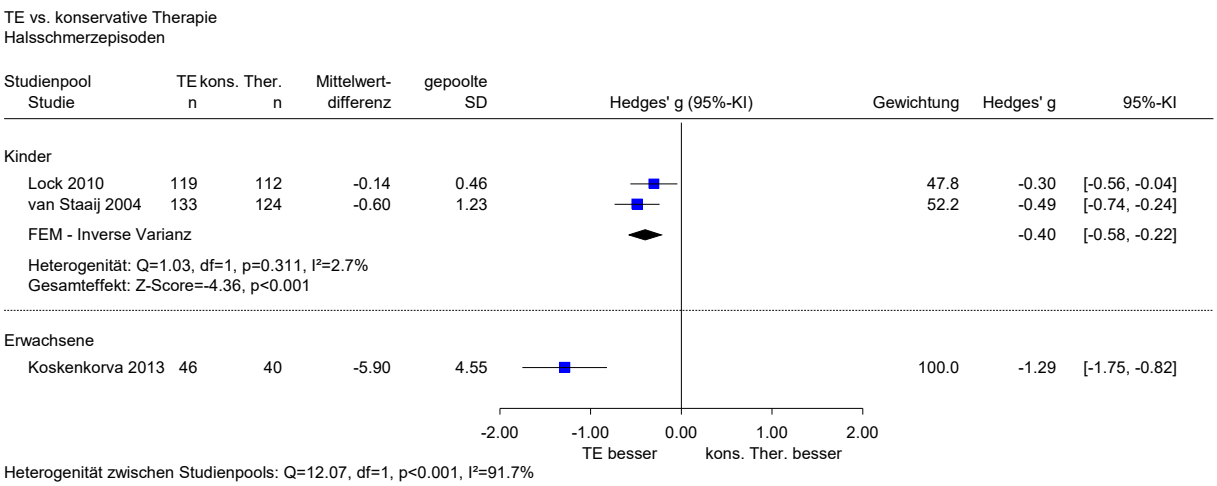


Abbildung 2: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: Hedges' g

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage

Tabelle 8: Evidenzprofil Krankheitstage

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patientinnen und Patienten**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[a]**
Studien-design, N	**Studien-limitationen[b]**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**I; C**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Krankheitstage innerhalb von 12 Monaten nach Intervention										
Kinder / Jugendliche										
RCT,3[c] [33,34]	schwer-wiegend[d]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	167; 138	−2,37 [−4,56; −0,18]	–	moderat
Krankheitstage innerhalb von 5 Monaten nach Intervention										
Erwachsene										
RCT, 1 [38]	schwer-wiegend[e]	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend[f]	keine	46; 40	−3,3 [−7,69; 1,36]	−0,30 [−0,73; 0,13]	niedrig

a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
c. In Paradise 2002 wurden 2 RCTs berichtet.
d. Die Randomisierung war in Paradise 1984 und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in allen Studien nicht adäquat.
e. Die Verblindung war nicht adäquat.
f. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt −0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

5.4.2.1 Metaanalysen

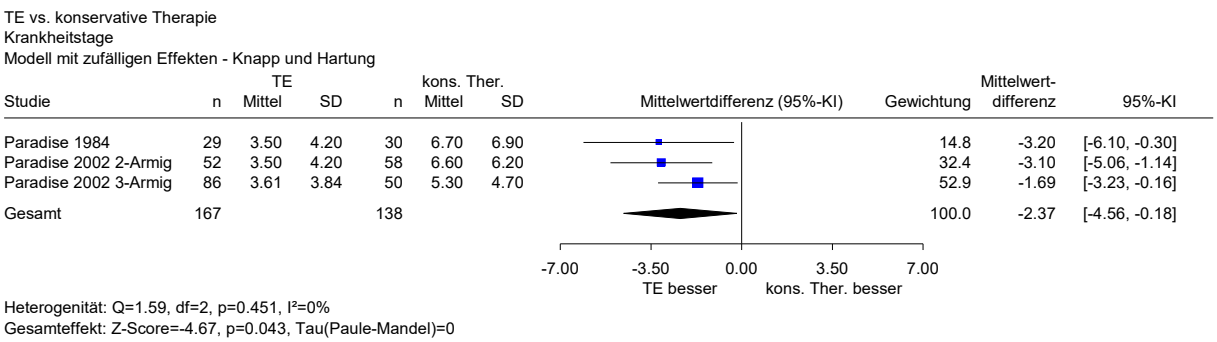


Abbildung 3: Metaanalyse zu Altersgruppe Kinder / Jugendliche, Krankheitstage, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: MWD

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen

Tabelle 9: Evidenzprofil Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen innerhalb von 12 Monaten – binäre Daten

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten**		**Basis-risiko in %[a]**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[b]**
Studien-design; N	**Studien-limitationen[c]**	**Inkonsi-stenz**	**Indirekt-heit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**[I]**	**[C]**		**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI] in %-Punkten**	
Interpretation des Effektschätzers: Ein negativer absoluter Effekt bzw. ein Odds Ratio kleiner als 1 bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT, 1 [30]	schwer-wiegend[d]	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	0 / 107	8 / 104	8	0,05 [0,00; 0,93]	−8 [−14; −3]	moderat

a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie.
b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ration; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz

Tabelle 10: Evidenzprofil Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen innerhalb von 12 Monaten – stetige Daten

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patientinnen und Patienten** **I; C**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz**[a]
Studien-design, N	**Studien-limitationen**[b]	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**		**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder / Jugendliche										
RCT,3[c] [33,34]	schwer-wiegend[d]	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	190; 156	−0,44 [−0,68; −0,20]	–	moderat

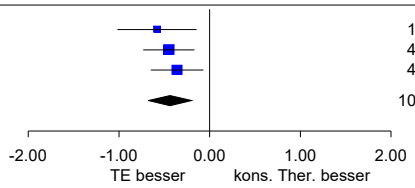
a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
c. In Paradise 2002 wurden 2 RCTs berichtet.
d. Die Randomisierung war in Paradise 1984 unklar und die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren in allen Studien nicht adäquat.

C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

5.4.3.1 Metaanalysen

TE vs. konservative Therapie
Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen
Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung

Studie	TE n	TE Mittel	TE SD	kons. Ther. n	kons. Ther. Mittel	kons. Ther. SD	Gewichtung	Mittelwert-differenz	95%-KI
Paradise 1984	38	0.42	0.95	35	1.00	0.95	17.8	-0.58	[-1.02, -0.14]
Paradise 2002 2-Armig	59	0.39	0.65	67	0.84	0.96	42.1	-0.45	[-0.73, -0.17]
Paradise 2002 3-Armig	93	0.45	0.73	54	0.81	0.94	40.1	-0.36	[-0.65, -0.07]
Gesamt	190			156			100.0	-0.44	[-0.68, -0.20]



Heterogenität: Q=0.70, df=2, p=0.705, I²=0%
Gesamteffekt: Z-Score=-7.88, p=0.016, Tau(Paule-Mandel)=0

Abbildung 4: Metaanalyse zu Altersgruppe Kinder / Jugendliche, Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen, TE vs. konservative Therapie; Effektmaß: MWD

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Es konnte keine Studie identifiziert werden, die Patientinnen oder Patienten mit ≥ 1 bis 2 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten eingeschlossen hatte. Somit enthält dieser Bericht keine Evidenz für diese Patientenpopulation. Ebenso enthält dieser Bericht keine Evidenz zum Vergleich zwischen der TT und einer konservativen Behandlung, da die Studien als Prüfintervention lediglich die TE oder die Adenoidtonsillektomie untersuchten.

Für die Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer TE im Vergleich zur konservativen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 therapierten Tonsillitiden / Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten konnten insgesamt 6 RCTs mit verwertbaren Daten zu 3 von 7 Endpunkten berücksichtigt werden.

Für den Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden ist zu beachten, dass die Operationalisierungen der Halsschmerzepisode in den Studien jeweils heterogen waren. Unterschiede fanden sich in der Definition der Länge einer Episode und der inkludierten Symptome sowie hinsichtlich Einbezug von Schmerzen und Schwellungen, welche unmittelbar nach der OP wahrgenommen wurden. Aufgrund dieser Unterschiede wurden in diesem Evidenzbericht nur relative Effekte in Form von Hedges'g berichtet.

Insgesamt ist anzumerken, dass innerhalb der eingeschlossenen Studien Patientinnen und Patienten der Kontrollgruppe vor Ablauf des Follow-ups die Prüfintervention erhalten haben [22,30,34,38]. Dies ist laut Angaben der Autoren und Autorinnen auf eine anhaltende bzw. schwerwiegende Symptomatik von Patientinnen und Patienten aus der Kontrollgruppe zurückzuführen, die eine Operation zur Linderung dieser erforderlich machten. Dies sollte bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Außerdem waren aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten von randomisierten Patientinnen und Patienten in den Studien Lock 2010, Paradise 1984 sowie Paradise 2002 (3-armig und 2-armig) weitere Nachbeobachtungszeiträume nach 12 Monaten für diesen Evidenzbericht nicht verwertbar. In den anderen Studien wurden keine weiteren Angaben zu Ergebnissen aus Nachbeobachtungszeiträumen nach 12 Monaten gemacht.

Zu 2 potenziell relevanten Studien [40,41] lagen lediglich die Publikationen der Studienprotokolle ohne verwertbare Daten vor. Diese wurden mit E7 (Vollpublikation) ausgeschlossen. In beiden Studien sollen vorwiegend Erwachsene mit ≥ 3 Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten eingeschlossen werden. In der NATTINA-Studie (The NAtional Trial of Tonsillectomy IN Adults) [40] wird die TE mit einer konservativen Therapie verglichen. Geplant ist der Einschluss von bis zu 600 Patientinnen und Patienten. In der Studie von Laajala 2021 soll sowohl die Behandlung mit einer TT und als auch die mit einer TE zu einer konservativen Therapie verglichen werden. Hier ist es geplant, 285 Patientinnen und Patienten in die Studie einzuschließen. Um die NATTINA-Studie bei der Erstellung des Evidenzberichts berücksichtigen zu können, wurde eine Autorenanfrage gestellt.

Die Autorinnen und Autoren der Studie konnten jedoch keine Auskunft über ein mögliches Publikationsdatum geben oder Daten vorab zur Verfügung zu stellen.

7 Literatur

1. Bundestag. Gesetz für eine bessere Versorgung durch Digitalisierung und Innovation (Digitale-Versorgung-Gesetz – DVG). Bundesgesetzblatt Teil 1 2019; (49): 2562-2584.

2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. Entzündliche Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis, Therapie [online]. 2019 [Zugriff: 13.12.2021]. URL: https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/017-024.html.

3. Schünemann H, Brożek J, Guyatt G et al. GRADE handbook [online]. 2013 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html.

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.1 [online]. 2022 [Zugriff: 24.01.2022]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden-v6-1.pdf.

5. Moher D, Hopewell S, Schulz KF et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.c869.

6. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. J Clin Epidemiol 2013; 66(2): 158-172. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012.

7. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. Stat Med 1998; 17(8): 873-890. https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i.

8. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Comput Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574. https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1.

9. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: Wiley; 2000.

10. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2015; (10 Suppl 1): 25-27.

11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1294-1302. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017.

12. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 401-406. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015.

13. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2012; 106(6): 449-456. https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013.

14. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). J Clin Epidemiol 2011; 64(4): 407-415. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017.

15. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1303-1310. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014.

16. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1277-1282. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011.

17. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1283-1293. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012.

18. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin Epidemiol 2011; 64(12): 1311-1316. https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004.

19. El Hennawi D, Ahmed MR. Quality of life after tonsillectomy versus azithromycin. Interv Med Appl Sci 2016; 8(4): 141-146. https://dx.doi.org/10.1556/1646.8.2016.4.2.

20. Bond J, Wilson J, Eccles M et al. Protocol for north of England and Scotland study of tonsillectomy and adeno-tonsillectomy in children (NESSTAC). A pragmatic randomised controlled trial comparing surgical intervention with conventional medical treatment in children with recurrent sore throats. BMC Ear Nose Throat Disord 2006; 6: 13. https://dx.doi.org/10.1186/1472-6815-6-13.

21. Lock C, Wilson J, Steen N et al. Childhood tonsillectomy: who is referred and what treatment choices are made? Baseline findings from the North of England and Scotland Study of Tonsillectomy and Adenotonsillectomy in Children (NESSTAC). Arch Dis Child 2010; 95(3): 203-208. https://dx.doi.org/10.1136/adc.2009.165530.

22. Lock C, Wilson J, Steen N et al. North of England and Scotland Study of Tonsillectomy and Adeno-tonsillectomy in Children(NESSTAC): a pragmatic randomised controlled trial with a parallel non-randomised preference study. Health Technol Assess 2010; 14(13): 1-164, iii-iv. https://dx.doi.org/10.3310/hta14130.

23. Wilson JA, Steen IN, Lock CA et al. Tonsillectomy: a cost-effective option for childhood sore throat? Further analysis of a randomized controlled trial. Otolaryngol Head Neck Surg 2012; 146(1): 122-128. https://dx.doi.org/10.1177/0194599811422011.

24. Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust (UK). NESTAC: North of England Study of Tonsillectomy and Adeno-tonsillectomy in Children [online]. 2010 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://www.isrctn.com/ISRCTN47891548.

25. Mawson SR, Adlington P, Evans M. A controlled study evaluation of adeno-tonsillectomy in children. J Laryngol Otol 1967; 81(7): 777-790. https://dx.doi.org/10.1017/s0022215100067694.

26. Buskens E, van Staaij B, van den Akker J et al. Adenotonsillectomy or watchful waiting in patients with mild to moderate symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: a randomized comparison of costs and effects. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133(11): 1083-1088. https://dx.doi.org/10.1001/archotol.133.11.1083.

27. Le TM, Rovers MM, van Staaij BK et al. Alterations of the oropharyngeal microbial flora after adenotonsillectomy in children: a randomized controlled trial. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2007; 133(10): 969-972. https://dx.doi.org/10.1001/archotol.133.10.969.

28. Oomen KP, Rovers MM, van den Akker EH et al. Effect of adenotonsillectomy on middle ear status in children. Laryngoscope 2005; 115(4): 731-734. https://dx.doi.org/10.1097/01.mlg.0000161328.37482.a2.

29. van den Akker EH, Sanders EA, van Staaij BK et al. Long-term effects of pediatric adenotonsillectomy on serum immunoglobulin levels: results of a randomized controlled trial. Ann Allergy Asthma Immunol 2006; 97(2): 251-256. https://dx.doi.org/10.1016/s1081-1206(10)60022-1.

30. van Staaij BK, van den Akker EH, Rovers MM et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. BMJ 2004; 329(7467): 651. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.38210.827917.7C.

31. van Staaij BK, van den Akker EH, Rovers MM et al. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. Clin Otolaryngol 2005; 30(1): 60-63. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.2005.00980.x.

32. University Medical Center Utrecht. The effectiveness of adenotonsillectomy in children NATAN project: Nederlands AdenoTonsillectomie project, Tonsillectomy & Adenoidectomy in the Netherlands [online]. [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://trialregister.nl/trial/916.

33. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ et al. Efficacy of tonsillectomy for recurrent throat infection in severely affected children. Results of parallel randomized and nonrandomized clinical trials. N Engl J Med 1984; 310(11): 674-683. https://dx.doi.org/10.1056/nejm198403153101102.

34. Paradise JL, Bluestone CD, Colborn DK et al. Tonsillectomy and adenotonsillectomy for recurrent throat infection in moderately affected children. Pediatrics 2002; 110(1 Pt 1): 7-15. https://dx.doi.org/10.1542/peds.110.1.7.

35. Alho OP, Koivunen P, Penna T et al. Tonsillectomy versus watchful waiting in recurrent streptococcal pharyngitis in adults: randomised controlled trial. BMJ 2007; 334(7600): 939. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.39140.632604.55.

36. Oulu University Hospital. Tonsillectomy in Recurrent Tonsillitis [online]. 2006 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00136877.

37. Koskenkorva T. Outcome after tonsillectomy in adult patients with recurrent pharyngitis [online]. 2015 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: http://jultika.oulu.fi/files/isbn9789526207995.pdf.

38. Koskenkorva T, Koivunen P, Koskela M et al. Short-term outcomes of tonsillectomy in adult patients with recurrent pharyngitis: a randomized controlled trial. CMAJ 2013; 185(8): E331-336. https://dx.doi.org/10.1503/cmaj.121852.

39. Oulu University Hospital. Recurrent Throat Infections and Tonsillectomy [online]. 2012 [Zugriff: 14.04.2022]. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00547391.

40. Rubie I, Haighton C, O'Hara J et al. The NAtional randomised controlled Trial of Tonsillectomy IN Adults (NATTINA): a clinical and cost-effectiveness study: study protocol for a randomised control trial. Trials 2015; 16: 263. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-0768-0.

41. Laajala A, Tokola P, Autio TJ et al. Total or partial tonsillar resection (tonsillectomy or tonsillotomy) to change the quality of life for adults with recurrent or chronic tonsillitis: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2021; 22(1): 617. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05539-4.

42. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies [online]. 2019 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://training.cochrane.org/handbook/version-6/chapter-4-tech-suppl.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Blakley BW, Magit AE. The role of tonsillectomy in reducing recurrent pharyngitis: a systematic review. Otolaryngol Head Neck Surg 2009; 140(3): 291-297. https://dx.doi.org/10.1016/j.otohns.2008.12.013.

2. Brietzke SE, Andreoli SM. Systematic Review and Meta-analysis of the Change in Pharyngeal Bacterial Cultures After Pediatric Tonsillectomy. Otolaryngol Head Neck Surg 2021; 164(2): 264-270. https://dx.doi.org/10.1177/0194599820944907.

3. Burton MJ, Glasziou PP, Chong LY et al. Tonsillectomy or adenotonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic/recurrent acute tonsillitis. Cochrane Database Syst Rev 2014; 2014(11): Cd001802. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001802.pub3.

4. Georgalas CC, Tolley NS, Narula A. Tonsillitis. BMJ Clin Evid 2009; 2009.

5. Georgalas CC, Tolley NS, Narula PA. Tonsillitis. BMJ Clin Evid 2014; 2014.

6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Tonsillotomie bei rezidivierender akuter Tonsillitis und bei Hyperplasie der Tonsillen; Abschlussbereicht [online]. 2017 [Zugriff: 13.04.2022]. URL: https://www.iqwig.de/download/n15-11_abschlussbericht_tonsillotomie.pdf.

7. Morad A, Sathe NA, Francis DO et al. Tonsillectomy Versus Watchful Waiting for Recurrent Throat Infection: A Systematic Review. Pediatrics 2017; 139(2). https://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-3490.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Erdogan F, Kulak K, Ozturk O et al. Surgery vs medical treatment in the management of PFAPA syndrome: a comparative trial. Paediatr Int Child Health 2016; 36(4): 270-274. https://dx.doi.org/10.1179/2046905515y.0000000051.

2. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Effectiveness of adenotonsillectomy in PFAPA syndrome: a randomized study. J Pediatr 2009; 155(2): 250-253. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.02.038.

3. Renko M, Salo E, Putto-Laurila A et al. A randomized, controlled trial of tonsillectomy in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, and adenitis syndrome. J Pediatr 2007; 151(3): 289-292. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.015.

Nicht E2

1. Stjernquist-Desatnik A, Orrling A, Schalen C et al. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis. An alternative to tonsillectomy? Adv Exp Med Biol 1997; 418: 435-437. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_103.

Nicht E5

1. Browning GG. An important, randomized controlled trial of adenotonsillectomy. Clin Otolaryngol 2005; 30(1): 58-59. https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.2005.00959.x.

2. Friday GA Jr, Paradise JL, Rabin BS et al. Serum immunoglobulin changes in relation to tonsil and adenoid surgery. Ann Allergy 1992; 69(3): 225-230.

3. Rosefsky JB. Tonsillectomies and adenotonsillectomies—will the debate never be over? Pediatrics 2003; 112(1 Pt 1): 205; author reply 205. https://dx.doi.org/10.1542/peds.112.1.205.

4. Roydhouse N. A controlled study of adenotonsillectomy. Arch Otolaryngol 1970; 92(6): 611-616. https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1970.04310060083015.

5. Yan M, Wang Z, Niu N et al. Relationship between chronic tonsillitis and Henoch-Schonlein purpura. Int J Clin Exp Med 2015; 8(8): 14060-14064.

Nicht E7

1. Frohna JG. Effectiveness of adenotonsillectomy in children with mild symptoms of throat infections or adenotonsillar hypertrophy: open, randomised controlled trial. J Pediatr 2005; 146(3): 435-436. https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.01.006.

2. Laajala A, Tokola P, Autio TJ et al. Total or partial tonsillar resection (tonsillectomy or tonsillotomy) to change the quality of life for adults with recurrent or chronic tonsillitis: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2021; 22(1): 617. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-021-05539-4.

3. Paradise JL, Bluestone CD, Bachman RZ et al. Effects of tonsillectomy on frequency and severity of throat infection preliminary results from a randomized controlled trial. Pediatr Res 1980; 14(4 Part 2): 492.

4. Rubie I, Haighton C, O'Hara J et al. The NAtional randomised controlled Trial of Tonsillectomy IN Adults (NATTINA): a clinical and cost-effectiveness study: study protocol for a randomised control trial. Trials 2015; 16: 263. https://dx.doi.org/10.1186/s13063-015-0768-0.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 11: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden

Altersgruppe Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Lock 2010	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
van Staaij 2004	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Erwachsene						
Koskenkorva 2013	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 12: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage

Altersgruppe Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder / Jugendliche						
Paradise 1984	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Paradise 2002 (3-armig)	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Paradise 2002 (2-armig)	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Koskenkorva 2013	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen

Altersgruppe **Studie**	**Randomisierung**	**Verdeckung der Gruppenzuteilung**	**Verblindung**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Sonstiges**
Kinder						
van Staaij 2004	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Kinder / Jugendliche						
Paradise 1984	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Paradise 2002 (3-armig)	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Paradise 2002 (2-armig)	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Anhang B Übersicht über Autorenanfragen

Tabelle 14: Übersicht über Autorenanfragen

Studie	Inhalt der Anfrage	Antwort eingegangen ja / nein	Inhalt der Antwort
Rubie 2015 (NATTINA-Studie)	▪ Auskunft über das geplante Publikationsdatum der Ergebnisse der Studie zur Berücksichtigung im Evidenzbericht ▪ Vorabausgabe von Daten zu einzelnen Ergebnissen zur Berücksichtigung dieser im Bericht	ja	▪ Das Datum der Publikation ist unklar, da sich diese zurzeit im Peer-Review-Verfahren befindet. ▪ Vorab können keine Daten ausgegeben werden.

Anhang C Suchstrategien

C.1 Bibliografische Datenbanken

Suche nach systematischen Übersichten

1. PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Searches
1	tonsillitis OR tonsillopharyngitis OR tonsil hypertrophy
2	tonsillectomy OR tonsillotomy OR adenotonsillectomy OR posttonsillectomy
3	antibiotic
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	#1 AND #4 AND systematic[sb]
7	#6 AND (english[LA] OR german[LA])

#	Searches
1	sore throat
2	tonsillectomy OR tonsillotomy OR adenotonsillectomy OR posttonsillectomy
3	antibiotic
4	#2 OR #3
5	#1 AND #4
6	#1 AND #4 AND systematic[sb]
7	#6 AND (english[LA] OR german[LA])

2. Health Technology Assessment Database

Suchoberfläche: INAHTA

#	Searches
1	tonsillitis OR tonsillopharyngitis OR tonsil hypertrophy
2	tonsillectomy OR tonsillotomy OR adenotonsillectomy OR posttonsillectomy
3	antibiotic* OR anti-bacterial agent*
4	#3 OR #2
5	#4 AND #1

#	Searches
1	sore throat
2	tonsillectomy OR tonsillotomy OR adenotonsillectomy OR posttonsillectomy
3	antibiotic* OR anti-bacterial agent*
4	#3 OR #2
5	#4 AND #1

C.2 Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R) ALL 1946 to January 14, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [42] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision)

#	**Searches**
1	exp Pharyngitis/
2	(tonsillopharyngitis* or tonsillitis* or pharyngotonsillitis*).ti,ab.
3	(throat* adj3 (infection* or sore*)).ti,ab.
4	((recurrent* or streptococcal*) adj3 pharyngitis*).ti,ab.
5	or/1-4
6	Tonsillectomy/
7	Adenoidectomy/
8	(tonsillotomy* or tonsillectomy* or adenotonsillectomy*).ti,ab.
9	or/6-8
10	and/5,9
11	Randomized Controlled Trial.pt.
12	Controlled Clinical Trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly).ab.
14	Clinical Trials as Topic/
15	trial.ti.
16	or/11-15
17	exp Animals/ not Humans/
18	16 not 17
19	and/10,18
20	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
21	hi.fs. or case report.mp.
22	or/20-21
23	19 not 22
24	23 and (english or german).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

- Cochrane Central Register of Controlled Trials: Issue 12 of 12, December 2021

#	**Searches**
#1	[mh "Pharyngitis"]
#2	(tonsillopharyngitis* or tonsillitis* or pharyngotonsillitis*):ti,ab
#3	(throat* NEAR/3 (infection* or sore*)):ti,ab
#4	((recurrent* or streptococcal*) NEAR/3 pharyngitis*):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	[mh ^"Tonsillectomy"]
#7	[mh ^"Adenoidectomy"]
#8	(tonsillotomy* or tonsillectomy* or adenotonsillectomy*):ti,ab
#9	#6 or #7 or #8
#10	#5 and #9
#11	#10 not (*clinicaltrial*gov* or *who*trialsearch* or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or *isrctn* or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#12	#11 not ((language next (afr or ara or aze or bos or bul or car or cat or chi or cze or dan or dut or es or est or fin or fre or gre or heb or hrv or hun or ice or ira or ita or jpn or ko or kor or lit or nor or peo or per or pol or por or pt or rom or rum or rus or slo or slv or spa or srp or swe or tha or tur or ukr or urd or uzb)) not (language near/2 (en or eng or english or ger or german or mul or unknown)))
#13	#12 in Trials

C.3 Studienregister

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: http://www.clinicaltrials.gov
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
AREA[ResultsFirstSubmitDate] NOT MISSING AND AREA[ConditionSearch] (tonsillopharyngitis OR tonsillitis OR pharyngotonsillitis OR pharyngitis OR sore throat)

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: World Health Organization

- URL: https://trialsearch.who.int
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
(tonsillopharyngitis OR tonsillitis OR pharyngotonsillitis OR pharyngitis OR sore throat) With results only