



IQWiG-Berichte – Nr. 1407

Wirkungseintritt bei Antibiotika-Therapie

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

Evidenzbericht

Auftrag: V21-09B
Version: 1.0
Stand: 18.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Wirkungseintritt bei Antibiotika-Therapie – Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Therapie entzündlicher Erkrankungen der Gaumenmandeln / Tonsillitis

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

V21-09B

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

- Julia Ströhlein
- Tatjana Hermanns
- Alexandra Korzeczek
- Fabian Lotz
- Claudia Mischke
- Sibylle Sturtz
- Sarah Thys

Schlagwörter

Tonsillitis, Antibakterielle Mittel, Systematische Übersicht

Keywords

Tonsillitis, Anti-Bacterial Agents, 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 Spezifizierung 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.....	6
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	7
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien.....	7
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	24
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	26
5.4.1	Ergebnisse zum Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis	26
6	Anmerkungen zu den Ergebnissen	36
7	Literatur	37
8	Studienlisten	40
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	40
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	40
Anhang A	Bewertung der Studienlimitationen	57
Anhang B	Suchstrategien	58
B.1	Bibliografische Datenbanken	58
B.2	Studienregister	60

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung.....	4
Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung	15
Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	17
Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	19
Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	21
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	23
Tabelle 8: Matrix der Endpunkte	25
Tabelle 9: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (24 Stunden nach Beginn der Intervention)	26
Tabelle 10: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (24 Stunden nach Beginn der Intervention)	29
Tabelle 11: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (48 Stunden nach Beginn der Intervention)	31
Tabelle 12: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (48 Stunden nach Beginn der Intervention)	32
Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (72 Stunden nach Beginn der Intervention)	34
Tabelle 14: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (72 Stunden nach Beginn der Intervention)	35
Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis.....	57

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	14
Abbildung 2: Metaanalyse zu allen Altersgruppen, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen (24 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: OR	28
Abbildung 3: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder/Jugendliche, Symptom Score (24 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: Hedges' g	30
Abbildung 4: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder/Jugendliche, Symptom Score (48 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: Hedges' g	33

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie e. V.
DVG	Digitale-Versorgung-Gesetz
GABHS	Gruppe A beta-hämolysierende Streptokokken
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (Bewertung von Empfehlungen, Entwicklung und Auswertung)
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

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 Evidenzberichtes ist die Darstellung der Evidenz bezüglich des Wirkungseintritts einer Antibiotika-Therapie im Vergleich zur konservativen, nicht antibiotischen Therapie bei Kindern / Jugendlichen / Erwachsenen mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis.

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. Die Projektbearbeitung im IQWiG beginnt mit dem Kick-off-Treffen, an dem der Leitlinienkoordinator und Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner des IQWiG teilnehmen. Das Kick-off-Treffen hat am 10.12.2021 stattgefunden. Diese Evidenzberichte werden an den Koordinator der Leitlinienerstellung sowie an die zuständige Ansprechpartnerin für die Leitlinie bei der AWMF übermittelt.

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

3.2 Spezifizierung im Projektverlauf

Abschnitt 4.1.1: Das Einschlusskriterium Population wurde um Patientinnen und Patienten mit einer Pharyngitis erweitert. Für den Einschluss war zudem ein positiver Gruppe-A-beta-hämolisierende-Streptokokken(GABHS)-Erregernachweis erforderlich.

4 Methoden

Die PICO-Fragestellung wurde 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 akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis und jeweils positivem GABHS-Erregernachweis aufgenommen.

Die Ergebnisse der Studien wurden jeweils für Kinder (bis einschließlich 12 Jahre), Jugendliche (ab 13 Jahre bis einschließlich 19 Jahre) und Erwachsene (ab 20 Jahre) separat dargestellt.

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Behandlung mit Antibiotika dar.

Als Vergleichsintervention galt die konservative, nicht antibiotische Therapie.

Grundlage für die Evidenzdarstellung von Arzneimitteln ist i. d. R. die in Deutschland bestehende Zulassung. Es wurde daher geprüft, ob die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgte.

4.1.3 Endpunkte

Die Darstellung der Evidenzgrundlage erfolgte anhand von Endpunkten, die durch die Leitliniengruppe festgelegt und hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Patientinnen und Patienten mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis den Kategorien „kritisch für die Entscheidung“ (im Folgenden: kritisch) und „wichtig, aber nicht kritisch für die Entscheidung“ (im Folgenden: wichtig) zugeordnet worden sind (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Endpunkte für vergleichende Interventionsstudien und ihre Bewertung

Zuordnung der Endpunkte	Endpunkte
kritisch (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ sekundäre Befallsrate von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen
wichtig (Bewertung durch die Leitliniengruppe)	<ul style="list-style-type: none">▪ unerwünschte Ereignisse▪ klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis▪ Limitationen im alltäglichen Leben▪ Krankheitstage (z. B. Fehltage in der Schule oder auf der Arbeit, Tage mit relevantem Krankheitsgefühl)▪ Mortalität

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 flossen RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

4.1.5 Studiendauer

Eingeschlossen wurden Studien mit Nachbeobachtungszeitpunkten bis einschließlich 72 Stunden nach Beginn der Intervention.

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 2 sind die Kriterien aufgelistet, die Studien erfüllen mussten, um in die Evidenzdarstellung eingeschlossen zu werden.

Tabelle 2: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis und jeweils positivem GABHS-Erregernachweis
E2	Prüfintervention: Behandlung mit Antibiotika
E3	Vergleichsintervention: konservative, nicht antibiotische Therapie
E4	Kritische und wichtige Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Studiendauer: Studien mit Nachbeobachtungszeitpunkten bis einschließlich 72 Stunden nach Beginn der Intervention
E7	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E8	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] 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; GABHS: Gruppe A beta-hämolysierende Streptokokken; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

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 sind. 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), eingeschränkt. Die letzte Suche fand am 16.12.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang B.

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, sollten 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 werden. Bewertungen der Studienlimitationen bzw. der Studienqualität der eingeschlossenen Studien oder die Datenextraktion aus den systematischen Übersichten sollten nicht übernommen werden.

Die finale Entscheidung, ob und wenn ja welche systematische(n) Übersicht(en) als Basis-SÜ herangezogen wurden, 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 auch Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

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

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. Ergaben 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, sollte dies an den entsprechenden Stellen des Berichts dargestellt werden.

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 und wichtigen Endpunkten wurden im Bericht vergleichend für die Nachbeobachtungszeitpunkte bis zu 24 Stunden, > 24 Stunden bis einschließlich 48 Stunden und > 48 Stunden bis einschließlich 72 Stunden nach Beginn der Intervention beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wurde in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [7]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in Abschnitt 4.3.3 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, erfolgte eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wurde standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [8] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [9] 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 sollen 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 ist. 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 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 (bei randomisierten Studien)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (bei randomisierten Studien)
- 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 [10] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. 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 [11]. 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 war 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 zählten methodische

und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Konnte die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [12]. 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 oder wichtigen 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 [13,14]:

- 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 wurde im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [13]. 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. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

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 [15].

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 anzeigte, 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 bewertet.

Eine Abwertung um 1 Stufe erfolgte, wenn der Heterogenitätstest ein signifikantes Ergebnis lieferte. Um 2 Stufen kann 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 [16].

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 aufwies oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [17].

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 [18]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI 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 mittelgroßen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckte. Bei binären Daten wurde unter einem mittelgroßen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem mittelgroßen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder $-0,5$ umfasste. In diesen Fällen, in denen ein mittelgroßer Effekt und gleichzeitig auch der Nulleffekt überdeckt wurde, wurde 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 ist bei großen Effekten möglich, wenn beispielsweise das relative Risiko zwischen 2 und 5 bzw. zwischen 0,2 und 0,5 liegt, ohne dass plausible Confounder diesen Effekt verringern könnten. Eine Aufwertung um 1 weitere Stufe konnte bei sehr großen Effekten erfolgen, wenn beispielsweise das relative Risiko über 5 bzw. unter 0,2 liegt, keine relevanten Verzerrungsrisiken vorliegen und die Effekte präzise (mit hinreichend schmalen KIs) geschätzt werden konnten [19].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [19].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses unter Berücksichtigung von potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [19].

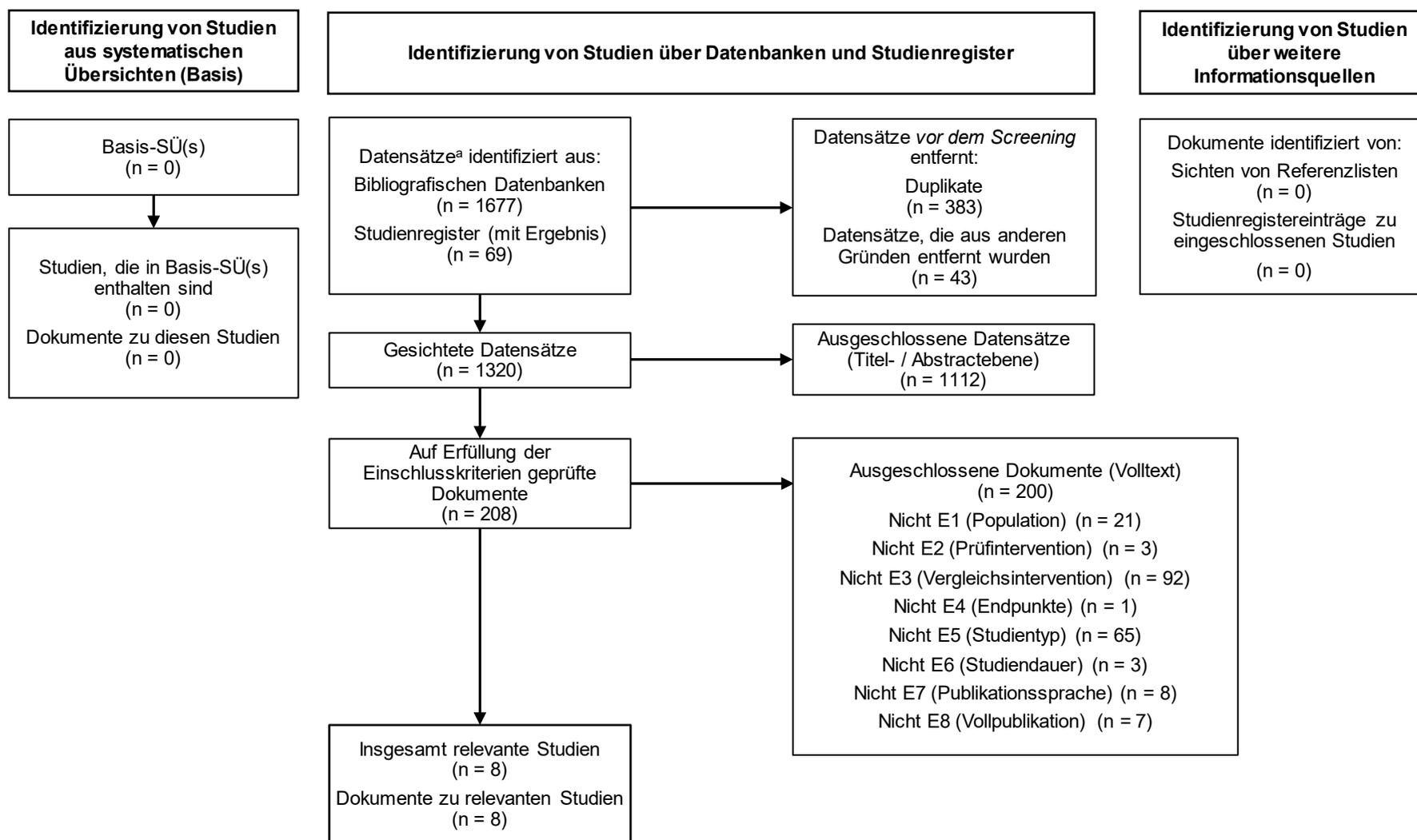
5 Ergebnisse

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 25.01.2022) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 07.03.2022) sind in Anhang B dargestellt.

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

Von den 2 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 oder auf einer Website indiziert ist (z. B. Titel oder Abstract, der in MEDLINE indiziert ist)

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnten insgesamt 8 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 3).

Tabelle 3: Studienpool der Evidenzdarstellung

Altersgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Kinder		
Pichichero 1987	ja [20]	nein
Kinder / Jugendliche		
Krober 1985	ja [21]	nein
Middleton 1988	ja [22]	nein
Randolph 1985	ja [23]	nein
Erwachsene		
Howe 1997 ^a	ja [24]	nein
Zwart 2000 ^a	ja [25]	nein
Keine eindeutige Altersgruppe		
Chapple 1956	ja [26]	nein
De Meyere 1992	ja [27]	nein
a. keine verwertbaren Daten		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Zwart 2000 [25] und Howe 1997 [24] erfüllten zwar die formalen Einschlusskriterien, berichteten aber keine verwertbaren Daten (siehe Tabelle 8) und wurden daher in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. Die Daten zum wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis von Howe 1997 waren nicht verwertbar, weil der Anteil an fehlenden Werten in der Subgruppe der Patientinnen und Patienten mit positivem GABHS-Erregernachweis in der Auswertung zu hoch war (> 60 % insgesamt und > 20 % Differenz zwischen der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe). Die Daten zu diesem Endpunkt aus Zwart 2000 waren nicht verwertbar, weil keine Daten zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen zu den Zeitpunkten 24, 48 oder 72 Stunden vorlagen. Aus dem gleichen Grund waren die Daten zum wichtigen Endpunkt Limitationen im alltäglichen Leben aus der Studie Zwart 2000 ebenfalls nicht verwertbar.

Zudem berichten beide Studien Daten zu dem Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die in der Evidenzdarstellung jedoch nicht berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 6).

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten charakterisiert.

Dabei handelte es sich um 6 RCTs, die im Zeitraum von 1954 bis 1989 in den USA und verschiedenen europäischen Ländern durchgeführt wurden (siehe Tabelle 4). Die Studiengröße lag zwischen 26 und 308 randomisierten Patientinnen und Patienten. In allen Studien war die Prüfintervention Phenoxymethylpenicillin und die Vergleichsintervention ein Placebo. In Randolph 1985 wurde als 2. Prüfintervention Cefadroxil untersucht.

Die Studien werden gemäß den Einschlusskriterien zur Population innerhalb ihrer Altersgruppe in den Berichtstabellen dargestellt. Die Angaben zum Alter der untersuchten Patientinnen und Patienten in De Meyere 1992 und Chapple 1956 reichten nicht aus, um sie eindeutig einer Altersgruppe zuzuordnen.

Tabelle 4: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Altersgruppe Studie	Studien-design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Relevante Auswertungszeitpunkte ^a
Kinder						
Pichichero 1987	RCT	I: 59 C: 55	Phenoxymethylpenicillin-Kalium	Placebo	USA, 1980–1983	24 Stunden, 48 Stunden
Kinder / Jugendliche						
Krober 1985	RCT	I: 11 C: 15	Phenoxymethylpenicillin	Placebo	USA, 1982–1984	24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden
Middleton 1988	RCT	I: 91 C: 87	Phenoxymethylpenicillin	Placebo	USA, 1982–1985	24 (± 4) Stunden, 48 (± 4) Stunden
Randolph 1985	RCT	I _p : 68 I _c : 70 C: 56	Phenoxymethylpenicillin Cefadroxil	Placebo	USA, 1983–1984	18 bis 24 Stunden
Keine eindeutige Altersgruppe						
Chapple 1956	RCT	308 ^b	Phenoxymethylpenicillin-Kalium	Placebo	Vereinigtes Königreich, 1954–1955	> 48 bis 72 Stunden
De Meyere 1992	RCT	I: 87 C: 94	Phenoxymethylpenicillin	Placebo	Belgien, 1989	24 Stunden, 48 Stunden, 72 Stunden
<p>a. nach Beginn der Intervention b. Gruppenzuteilung unklar C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>						

Charakterisierung der Prüfinderventionen

Details zur Dosierung und Art der Anwendung der Antibiotika-Therapien der eingeschlossenen Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Diese entsprechen im Wesentlichen den generellen Empfehlungen der deutschen Zulassung.

Bei 2 Studien konnten Abweichungen festgestellt werden: Bei De Meyere 1992 [27] war die Tagesdosis Phenoxymethylpenicillin für Kinder niedriger (375 mg/Tag statt der in Deutschland empfohlenen Mindestdosis von 702 oder 708 mg/Tag). Ebenso war die Tagesdosis für Jugendliche niedriger im Vergleich zur deutschen Zulassung (750 mg Phenoxymethylpenicillin/Tag statt der empfohlenen Mindestdosis von 885 mg/Tag). In der Studie Randolph 1985 [23] wurde 3-mal täglich 250 mg Cefadroxil verabreicht, obschon eine einmalige Einnahme von 1000 mg/Tag empfohlen wird. Daher war die Tagesdosis des eingenommenen Antibiotikums für Kinder und Jugendliche > 35 kg im Vergleich zur deutschen Zulassung ebenfalls niedriger (750 mg Cefadroxil/Tag statt der empfohlenen 1000 mg/Tag).

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Altersgruppen Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Kinder			
Pichichero 1987	Phenoxymethylpenicillin-Kalium Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 250 mg ▪ Einnahme: 3-mal/Tag ▪ Dauer: 2 Tage Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme, als Tablette oder Suspension 	Placebo	Aspirin oder Acetaminophen in standardisierten Dosen nach Bedarf
Kinder / Jugendliche			
Krober 1985	Phenoxymethylpenicillin Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 250 mg ▪ Einnahme: 3-mal/Tag ▪ Dauer: 3 Tage Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A. 	Placebo	während der initialen 72 Stunden: antipyretische Medikamente nicht erlaubt
Middleton 1988	Phenoxymethylpenicillin Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 250 mg ▪ Einnahme: 4-mal/Tag ▪ Dauer: 2 Tage Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme 	Placebo	Aspirin oder Acetaminophen in standardisierten Dosen nach Bedarf topische Behandlung nach Bedarf (Salzwasser gurgeln, warme Getränke)
Randolph 1985	Phenoxymethylpenicillin Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 250 mg/5 ml (1 Teelöffel) ▪ Einnahme: 3-mal/Tag ▪ Dauer: 18 bis 24 Stunden Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme, als Suspension Cefadroxil Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 250 mg/5 ml (1 Teelöffel) ▪ Einnahme: 3-mal/Tag ▪ Dauer: 18 bis 24 Stunden Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme, als Suspension 	Placebo	Aspirin oder Acetaminophen nicht erlaubt

Tabelle 5: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Altersgruppen Studie	Intervention	Vergleich	Begleittherapie
Keine eindeutige Altersgruppeneinteilung			
Chapple 1956	Phenoxymethylpenicillin-Kalium Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 300.000 IE für 2- bis 4-jährige Patientinnen und Patienten ▪ Einzeldosis: 450.000 IE für 5- bis 9-jährige Patientinnen und Patienten ▪ Einzeldosis: 600.000 IE für > 10-jährige Patientinnen und Patienten ▪ Einnahme: 4-mal/Tag ▪ Dauer: 5 Tage Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme, als Suspension 	Placebo	über 3 Tage: 2-mal/Tag Aspirin
De Meyere 1992	Phenoxymethylpenicillin Dosierung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Einzeldosis: 125 mg für Kinder bis 10 Jahre ▪ Einzeldosis: 250 mg für Erwachsene ▪ Einnahme: 3-mal/Tag ▪ Dauer: 10 Tage Art der Anwendung: <ul style="list-style-type: none"> ▪ orale Einnahme, als Tablette 	Placebo	Aspirin, Acetaminophen und topische Präparate (z. B. gurgeln, Tabletten, Sprays) nach Bedarf
IE: Internationale Einheiten; k. A.: keine Angabe			

Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien sind in Tabelle 6 dargestellt.

In allen Studien waren akute Halsschmerzen oder klinische Zeichen und Symptome einer GABHS-Tonsillitis / Pharyngitis für den Einschluss erforderlich. Die Dauer der Symptome durfte beim Einschluss in die Studie bei Chapple 2 Tage, bei Krober 3 Tage, bei Middleton 4 Tage und bei De Meyere 5 Tage nicht überschreiten. In den anderen Studien war die Dauer der Symptome kein Ein- oder Ausschlusskriterium. Eine Allergie gegenüber Penizillin oder Cephalosporinen, eine vorherige Antibiotika-Behandlung oder bestimmte Erkrankungen in der Anamnese (z. B. rheumatisches Fieber) waren die wesentlichen Ausschlussgründe in den Studien.

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kinder		
Pichichero 1987	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 4 bis 18 Jahre ▪ 3 von 5 Zeichen oder Symptome einer GABHS-Pharyngitis vorhanden: 1) Halsschmerzen von mindestens moderater Intensität verbunden mit Schluckbeschwerden; 2) Tonsillenexsudat oder ein geschwollener und geröteter Hals; 3) geschwollene zervikale Lymphknoten; 4) Fieber mit einer rektal gemessenen Temperatur von mindestens 38,1°C oder einer oral gemessenen Temperatur von mindestens 37,5°C; 5) systemische Toxizität, charakterisiert durch Schlaflosigkeit, Krankheitsgefühl, Lethargie oder andere Beschwerden über das subjektive Wohlbefinden ▪ > 32 Punkte auf dem Breese-Scoring-System 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Penizillin-Allergie ▪ Antibiotika-Einnahme in den vorherigen 7 Tagen ▪ akute andere Erkrankung in den vorherigen 7 Tagen ▪ GABHS-Infektion im vorherigen Monat ▪ Begleiterkrankung, welche eine antibiotische Behandlung erfordert, aber nicht mit Penizillin
Kinder / Jugendliche		
Krober 1985	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die aufgrund von Halsschmerzen in einer pädiatrischen Klinik vorstellig wurden ▪ > 30 Punkte auf dem Breese-Scoring-System 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Dauer der Symptome > 72 Stunden ▪ orale Antibiotika-Einnahme in den vorherigen 72 Stunden oder Penizillin-G-Benzathin-Injektion in den vorherigen 30 Tagen ▪ Penizillin-Allergie ▪ auf Scharlach hinweisender Hautausschlag ▪ eine weitere Infektion, welche eine antibiotische Behandlung erfordert, aber nicht mit Penizillin ▪ eine schwere Erkrankung, welche eine unmittelbare Penizillin-Behandlung erfordert
Middleton 1988	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 4 bis 29 Jahre ▪ Hauptsymptom Halsschmerzen ▪ Dauer der Symptome < 4 Tage ▪ keine Penizillin-Allergie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ k. A.
Randolph 1985	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten, die in einer privaten pädiatrischen Praxis vorstellig wurden ▪ klinische Zeichen und Symptome einer GABHS-Pharyngitis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypersensitivität gegenüber Penizillin oder Cephalosporinen ▪ Antibiotika-Einnahme in den vergangenen 72 Stunden

Tabelle 6: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien (mehreseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Keine eindeutige Altersgruppe		
Chapple 1956	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: > 2 Jahre ▪ diagnostizierte akute Infektion des Halses oder des Mittelohrs ▪ Krankheit dauert noch nicht länger als 48 Stunden an ▪ nur Fälle, bei denen die Ärztin oder der Arzt aufgrund der Krankheitsschwere normalerweise ein Antibiotikum verschreiben würde 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ andere medizinische Erkrankungen oder sozioökonomische Gründe
De Meyere 1992	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 5 bis 50 Jahre ▪ akute Halsschmerzen mit einer Dauer von < 5 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ akutes rheumatisches Fieber oder akute Glomerulonephritis als Folgeerkrankungen einer Streptokokken-Infektion ▪ Antibiotika-Einnahme in den vorherigen 14 Tagen ▪ Beta-Lactam-Antibiotika-Allergie
GABHS: Gruppe A beta-hämolyisierende Streptokokken; k. A.: keine Angabe		

Charakterisierung der Studienpopulationen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen wird in Tabelle 7 dargestellt. Die Angaben beziehen sich dabei ausschließlich auf Patientinnen und Patienten mit einem positiven GABHS-Erregernachweis.

Die Mehrheit der Studien untersuchte Kinder [20] bzw. Kinder / Jugendliche bis 19 Jahre [21-23], während die Angaben aus 2 weiteren Studien nicht ausreichend waren, um sie einer Altersgruppe zuzuordnen [26,27]. Bei Middleton 1988, Randolph 1985 und Chapple 1956 fehlten Angaben zu grundlegenden generellen oder gruppenspezifischen Baseline-Charakteristika, wie z. B. zum Alter oder Geschlecht. Lediglich Pichichero 1987, Randolph 1985 und De Meyere 1992 berichten die Dauer der Beschwerden zur Baseline, welche überwiegend < 48 Stunden lag.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Kinder		
Pichichero 1987		
N	59	55
Alter [Jahre] MW (SD) ^a	7,5 (2,6)	7,8 (2,3)
Geschlecht [w / m]	k. A.	k. A.
Dauer der Beschwerden [Tage] MW (SD) ^a	1,5 (0,7)	1,4 (0,7)
Kinder / Jugendliche		
Krober 1985		
N	11	15
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	9,3 (6; 17)	7,8 (4; 13)
Geschlecht [w / m] %	53 / 47	64 / 36
Dauer der Beschwerden	k. A.	k. A.
Middleton 1988		
N	34	23
Alter n (%)	4 bis 5 Jahre: 6 (11) 6 bis 12 Jahre: 34 (59) 13 bis 18 Jahre: 11 (19) 19 bis 30 Jahre: 6 (11)	
Geschlecht [w / m]	k. A.	k. A.
Dauer der Beschwerden	k. A.	k. A.
Randolph 1985		
N	68	56
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	8,8 (2; 20)	
Geschlecht [w / m]	k. A.	k. A.
Dauer der Beschwerden n (%) ^b	< 12 Stunden: 48 (25) 12 bis 24 Stunden: 107 (55) 24 bis 48 Stunden: 25 (13) > 48 Stunden: 14 (7)	
Keine eindeutige Altersgruppe		
Chapple 1956		
N	40	51
Alter n (%)	2 bis 4 Jahre: 1 (3) 5 bis 9 Jahre: 19 (48) > 10 Jahre: 20 (50)	2 bis 4 Jahre: 6 (12) 5 bis 9 Jahre: 24 (47) > 10 Jahre: 21 (41)
Geschlecht [w / m]	k. A.	k. A.
Dauer der Beschwerden	k. A.	k. A.
De Meyere 1992		
N	87	94
Alter [Jahre] MW (SD)	23,2 (k. A.)	24,1 (k. A.)
Geschlecht [w / m] %	64 / 37	57 / 43
Dauer der Beschwerden [Stunden] MW (SD)	34,00 (k. A.)	34,25 (k. A.)

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehreseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
a. In der Publikation fälschlicherweise als Standardfehler angegeben. b. Die Angaben enthalten Patientinnen und Patienten aus einem Studienarm, der in diesem Bericht nicht dargestellt wird. m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Nur zu 1 von 5 Endpunkten wurden (verwertbare) Daten in den eingeschlossenen Studien identifiziert.

Es konnten keine verwertbaren Daten zum kritischen Endpunkt sekundäre Befallsrate von Gruppe-A-Streptokokken identifiziert werden. Die Daten zu diesem Endpunkt aus Pichichero 1987 waren nicht verwertbar, weil der Nachbeobachtungszeitpunkt deutlich mehr als 72 h nach Beginn der Antibiotika-Therapie lag (3 Wochen).

In De Meyere 1992 war eine Erhebung von Daten zum wichtigen Endpunkt Limitationen im alltäglichen Leben geplant, es wurden jedoch keine Ergebnisse berichtet. Chapple 1956 und De Meyere 1992 berichten Daten zum wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die in der Evidenzdarstellung jedoch nicht berücksichtigt wurden (siehe Kapitel 6).

Tabelle 8: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte	Klinisch wichtige Endpunkte			
	Sekundäre Befallsrate von Gruppe-A-Streptokokken	Unerwünschte Ereignisse	Klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis	Limitationen im alltäglichen Leben	Mortalität
Kinder					
Pichichero 1987	○	–	●	–	–
Kinder / Jugendliche					
Krober 1985	–	–	●	–	–
Middleton 1988	–	–	●	–	–
Randolph 1985	–	–	●	–	–
Erwachsene					
Howe 1997	–	a	○	–	–
Zwart 2000	–	a	○	○	–
Keine eindeutige Altersgruppe					
Chapple 1956	–	a	●	–	–
De Meyere 1992	–	a	●	x	–
<p>●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar. ○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar. x: Daten wurden trotz geplanter Erhebung nicht berichtet. –: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben. a. Die Daten wurden in der Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt.</p>					

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis

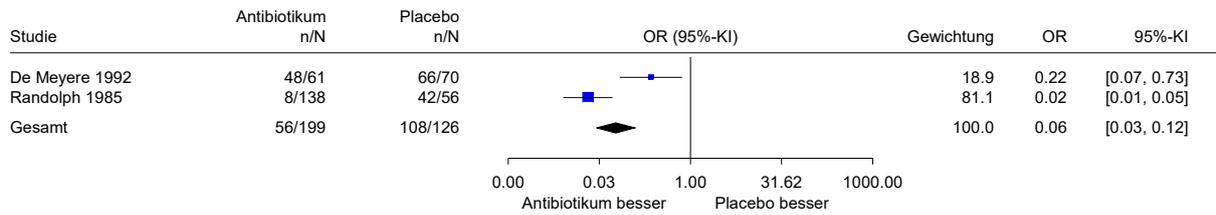
Tabelle 9: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (24 Stunden nach Beginn der Intervention) (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder / Jugendliche												
RCT; 1 [23]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	8/138	42/56	75	0,02 [0,01; 0,05]	-69 [-79; -55]	moderat
Alle Altersgruppen												
RCT; 2 [23,27]	schwerwiegend ^e	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	56/199	108/126	85	0,06 [0,03; 0,12]	-60 [-70; -45]	moderat
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Halsschmerzen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder/Jugendliche												
RCT; 1 [22]	schwerwiegend ^g	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	25/34	14/23	61	1,79 [0,58; 5,54]	13 [-11; 36]	niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (24 Stunden nach Beginn der Intervention) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>e. In De Meyere 1992 war die Randomisierung unklar. In beiden Studien war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. In De Meyere 1992 war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>f. Bedeutsame Heterogenität: $p = 0,002$; $I^2 = 89,8 \%$, die sich nicht durch die unterschiedlichen Wirkstoffe erklären lässt. Die bedeutsame Heterogenität fließt nicht in die Gesamtbewertung der Qualität der Evidenz ein, da alle Studien einen Vorteil für die Vergleichsgruppe berichten und sich die Unsicherheit somit auf die Größe der Effektschätzung und nicht auf das Bestehen dieses Vorteils bezieht.</p> <p>g. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar.</p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zuungunsten noch mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Antibiotikum vs. Placebo
 Halsschmerzen, 24 h
 Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=9.79$, $df=1$, $p=0.002$, $I^2=89.8\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-7.56$, $p<0.001$

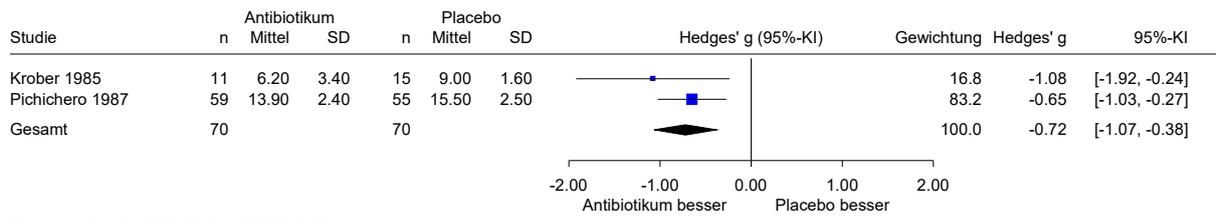
Abbildung 2: Metaanalyse zu allen Altersgruppen, Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen (24 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: OR

Tabelle 10: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (24 Stunden nach Beginn der Intervention)

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]	
Symptom Score										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder / Jugendliche										
RCT; 2 [20,21]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	70; 70	– ^d	–0,72 [–1,07; –0,38]	moderat
Halsschmerzen (Likert Skala)										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT; 1 [20]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	59; 55	–0,34 [–0,59; –0,09]	– ^e	moderat
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. In Pichichero 1987 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. Es gab sonstige Aspekte (Kategorie Sonstiges) des Verzerrungspotenzials in Pichichero 1987, die nicht adäquat waren.</p> <p>d. Darstellung der SMD, da unterschiedliche Skalen mit teilweise abweichenden Symptomen verwendet wurden</p> <p>e. für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz</p>										

Antibiotikum vs. Placebo
Symptom Score, 24 h

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.84$, $df=1$, $p=0.360$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-4.11$, $p<0.001$

Abbildung 3: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder/Jugendliche, Symptom Score (24 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 11: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (48 Stunden nach Beginn der Intervention)

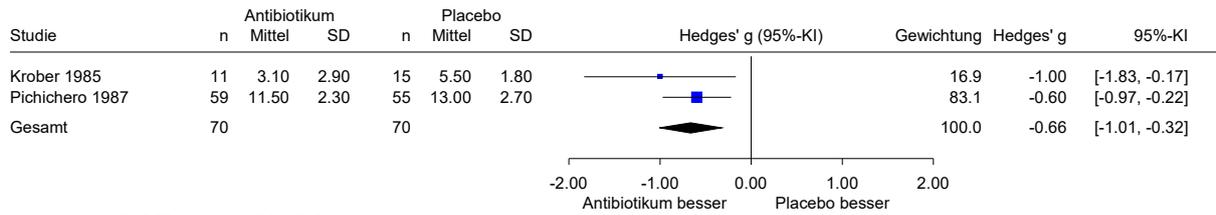
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Keine eindeutige Altersgruppe												
RCT; 1 [27]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	26/61	49/70	70	0,32 [0,15; 0,65]	-27 [-42; -10]	moderat
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Verbesserung der Halsschmerzen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder / Jugendliche												
RCT; 1 [22]	schwer-wiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^f	keine	27/34	18/23	78	1,07 [0,29; 3,91]	1 [-19; 24]	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Das ITT-Prinzip war nicht adäquat.</p> <p>e. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 12: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (48 Stunden nach Beginn der Intervention)

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]	
Symptom Score										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder / Jugendliche										
RCT; 2 [20,21]	schwer-wiegend ^c	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	70; 70	– ^d	–0,66 [–1,01; –0,32]	moderat
Halsschmerzen (Likert Skala)										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT; 1 [20]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	59; 55	–0,30 [–0,54; –0,06]	– ^e	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 Pichichero 1987 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Das sonstige Verzerrungspotenzial war in Pichichero 1987 nicht adäquat. d. Darstellung der SMD, da unterschiedliche Skalen mit teilweise abweichenden Symptomen verwendet wurden e. für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien, RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMD: standardisierte Mittelwertdifferenz										

Antibiotikum vs. Placebo
Symptom Score, 48 h

Modell mit festem Effekt - Inverse Varianz



Heterogenität: $Q=0.76$, $df=1$, $p=0.385$, $I^2=0\%$
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-3.80$, $p<0.001$

Abbildung 4: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder/Jugendliche, Symptom Score (48 Stunden nach Beginn der Intervention), Antibiotikum versus Placebo, Effektmaß: Hedges' g

Tabelle 13: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – binäre Daten (72 Stunden nach Beginn der Intervention)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Alle Altersgruppen												
RCT; 2 [26,27]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	22/98	51/111	48	0,34 [0,19; 0,63]	-24 [-33; -11]	moderat
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. In beiden Studien war die Randomisierung unklar. In De Meyere 1992 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar und die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Tabelle 14: Evidenzprofil für den wichtigen Endpunkt klinische Symptome einer Tonsillitis / Tonsillopharyngitis – stetige Daten (72 Stunden nach Beginn der Intervention)

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]	
Symptom Score										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder / Jugendliche										
RCT; 1 [21]	nicht schwer-wiegend	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^c	keine	11; 15	-0,10 [-1,61; 1,41]	-0,05 [-0,83; 0,73]	niedrig
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0,5. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich des Wirkungseintritts bei Antibiotika-Therapie versus Placebo bei Patientinnen und Patienten mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis und positivem GABHS-Erregernachweis konnten 8 RCTs identifiziert werden. 6 Studien berichteten verwertbare Daten für 1 klinisch wichtigen Endpunkt. Speziell für erwachsene Patientinnen und Patienten wurde keine Studie mit verwertbaren Daten identifiziert.

Auch für den kritischen Endpunkt sekundäre Befallsrate von Gruppe-A-Streptokokken wurden keine (verwertbaren) Daten identifiziert. Die 4 Studien, deren Population das Einschlusskriterium des positiven GABHS-Erregernachweises nicht erfüllte, berichteten ebenfalls keine verwertbaren Daten zum kritischen Endpunkt [28-31].

In den eingeschlossenen Studien wurden lediglich verwertbare Daten zu dem Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis berichtet. Davon berichteten 2 Studien Ergebnisse zur Operationalisierung Symptom Score. Die Symptome und klinischen Zeichen, die in den beiden Studien unter dem Symptom Score berücksichtigt wurden, unterscheiden sich geringfügig. So beinhaltet der Symptom Score in Pichichero 1987 unter anderem zusätzlich die Symptome und klinischen Zeichen geschwollene Lymphknoten und Erbrechen, die im Symptom Score von Krober 1985 nicht enthalten sind.

4 Studien berichteten Daten zum klinisch wichtigen Endpunkt unerwünschte Ereignisse, die in diesem Evidenzbericht nicht berücksichtigt wurden, weil sie nicht den Einschlusskriterien E1 (Population) [24,26] oder E6 (Nachbeobachtungszeitpunkte nach Beginn der Intervention) [25,27] der PICO-Fragestellung entsprachen. Leitend für die engen Einschlusskriterien war der kritische Endpunkt sekundäre Befallsrate von GABHS-Infektionen. Die Betrachtung von unerwünschten Ereignissen war demgegenüber nachrangig.

Eine Übertragbarkeit der Daten zu unerwünschten Ereignissen von Studien, die die Einschlusskriterien E1 und E6 nicht vollständig erfüllten, erscheint allerdings bezüglich der PICO-Fragestellung möglich. Da es sich jedoch um etablierte Wirkstoffe mit hinlänglich bekannten Nebenwirkungsprofilen handelt, sind auch hinsichtlich des Alters der Studien keine zusätzlichen Erkenntnisse bezüglich der PICO-Fragestellung zu erwarten.

Die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext ist auf einer Evidenzgrundlage von Studien, die im Zeitraum von 1954 bis 1992 veröffentlicht wurden, fraglich. Des Weiteren fehlen in den eingeschlossenen Studien aufgrund des Zeitpunktes der Veröffentlichung einige der heute gültigen Qualitätsstandards, wie z. B. die Darstellung eines Flowcharts zur transparenten Darstellung des Patientenflusses oder Dokumente zur prospektiven Studienplanung. Zudem werden auch bei einem Teil der Studien generelle oder gruppenspezifische Baseline-Charakteristika nicht beschrieben, sodass die Vergleichbarkeit der Prüfinterventions- und der Vergleichsgruppe zur Baseline nicht vollständig beurteilt werden kann.

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.grade.pro.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. ICH Expert Working Group. ICH harmonised tripartite guideline: structure and content of clinical study reports; E3 [online]. 1995 [Zugriff: 19.02.2021]. URL: https://database.ich.org/sites/default/files/E3_Guideline.pdf.
6. 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>.
7. 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>.
8. 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](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8<873::aid-sim779>3.0.co;2-i).
9. 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](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
10. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
11. 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.
12. 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>.

13. 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>.
14. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
15. 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>.
16. 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>.
17. 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>.
18. 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>.
19. 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>.
20. Pichichero ME, Disney FA, Talpey WB et al. Adverse and beneficial effects of immediate treatment of Group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(7): 635-643. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198707000-00004>.
21. Krober MS, Bass JW, Michels GN. Streptococcal pharyngitis. Placebo-controlled double-blind evaluation of clinical response to penicillin therapy. *JAMA* 1985; 253(9): 1271-1274.
<https://dx.doi.org/10.1001/jama.253.9.1271>.
22. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988; 113(6): 1089-1094.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80588-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80588-2).
23. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106(6): 870-875.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80228-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80228-6).
24. Howe RW, Millar MR, Coast J et al. A randomized controlled trial of antibiotics on symptom resolution in patients presenting to their general practitioner with a sore throat. *Br J Gen Pract* 1997; 47(418): 280-284.

25. Zwart S, Sachs AP, Ruijs GJ et al. Penicillin for acute sore throat: randomised double blind trial of seven days versus three days treatment or placebo in adults. *BMJ* 2000; 320(7228): 150-154. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.320.7228.150>.
26. Chapple PA, Franklin LM, Paulett JD et al. Treatment of acute sore throat in general practice; therapeutic trial, with observations on symptoms and bacteriology. *Br Med J* 1956; 1(4969): 705-708. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.1.4969.705>.
27. De Meyere M, Mervielde Y, Verschraegen G et al. Effect of penicillin on the clinical course of streptococcal pharyngitis in general practice. *Eur J Clin Pharmacol* 1992; 43(6): 581-585. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02284954>.
28. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981; 225(1352): 234-239.
29. Little P, Gould C, Williamson I et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997; 315(7104): 350-352. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7104.350>.
30. el-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM et al. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(2): 126-130. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199102000-00010>.
31. McDonald CJ, Tierney WM, Hui SL et al. A controlled trial of erythromycin in adults with nonstreptococcal pharyngitis. *J Infect Dis* 1985; 152(5): 1093-1094. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/152.5.1093>.
32. 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>.
33. Waffenschmidt S, Navarro-Ruan T, Hobson N et al. Development and validation of study filters for identifying controlled non-randomized studies in PubMed and Ovid MEDLINE. *Res Synth Methods* 2020; 11(5): 617-626. <https://dx.doi.org/10.1002/jrsm.1425>.

8 Studienlisten

8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten

1. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 12(12): Cd000023. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub5>.
2. Robertson KA, Volmink JA, Mayosi BM. Antibiotics for the primary prevention of acute rheumatic fever: a meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5(1): 11. <https://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-5-11>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Abdel-Naby Awad OG. Echinacea can help with Azithromycin in prevention of recurrent tonsillitis in children. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(4): 102344. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102344>.
2. Baradaranfar MH, Zand V, Dadgarnia MH et al. Efficacy of clindamycin in reducing pain following tonsillectomy in adults: a double-blind, randomised trial. *Journal of Laryngology & Otology* 2013; 127(11): 1106-1110. <https://dx.doi.org/10.1017/s0022215113002351>.
3. Bass JW, Longfield JN, Jones RG et al. Serum levels of penicillin in basic trainees in the U.S. Army who received intramuscular penicillin G benzathine. *Clin Infect Dis* 1996; 22(4): 727-728. <https://dx.doi.org/10.1093/clinids/22.4.727>.
4. Brook I, Foote PA. Effect of penicillin or cefprozil therapy on tonsillar flora. *J Antimicrob Chemother* 1997; 40(5): 725-728. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/40.5.725>.
5. Cafferkey MT, Timon CI, O'Regan M et al. Effect of pre-operative antibiotic treatment on the bacterial content of the tonsil. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1993; 18(6): 512-516. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.1993.tb00626.x>.
6. el-Daher NT, Hijazi SS, Rawashdeh NM et al. Immediate vs. delayed treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis with penicillin V. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(2): 126-130. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199102000-00010>.
7. Foote PA, Jr., Brook I. Penicillin and clindamycin therapy in recurrent tonsillitis. Effect of microbial flora. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 1989; 115(7): 856-859. <https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1989.01860310094031>.
8. Inci N, Basut O, Kasapoglu F et al. Management of pain after tonsillectomy: a prospective, randomized clinical study. *Kulak Burun Bogaz Ihtisas Dergisi/Journal of Ear, Nose & Throat: Kbb* 2009; 19(1): 1-8.
9. Lildholdt T, Doessing H, Lyster M et al. The natural history of recurrent acute tonsillitis and a clinical trial of azithromycin for antibiotic prophylaxis. *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 2003; 28(4): 371-373. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2273.2003.00728.x>.

10. Little P, Gould C, Williamson I et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997; 315(7104): 350-352. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7104.350>.
11. Macchi A, Castelnuovo P. Aerosol antibiotic therapy in children with chronic upper airway infections: a potential alternative to surgery. *International Journal of Immunopathology & Pharmacology* 2009; 22(2): 303-310. <https://dx.doi.org/10.1177/039463200902200207>.
12. Marlow RA, Torrez AJ, Jr., Haxby D. The treatment of nonstreptococcal pharyngitis with erythromycin: a preliminary study. *Fam Med* 1989; 21(6): 425-427.
13. McDonald CJ, Tierney WM, Hui SL et al. A controlled trial of erythromycin in adults with nonstreptococcal pharyngitis. *J Infect Dis* 1985; 152(5): 1093-1094. <https://dx.doi.org/10.1093/infdis/152.5.1093>.
14. Mevio E, Perano D, Pagani L et al. The role of tissue colonization and bacterial resistance in recurrent tonsillitis. *Acta Oto-Laryngologica Supplement* 1996; 523: 133-137.
15. Mora R, Salami A, Mora F et al. Efficacy of cefpodoxime in the prophylaxis of recurrent pharyngotonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2003; 67 Suppl 1: S225-228. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2003.08.033>.
16. Petersen K, Phillips RS, Soukup J et al. The effect of erythromycin on resolution of symptoms among adults with pharyngitis not caused by group A streptococcus. *J Gen Intern Med* 1997; 12(2): 95-101. <https://dx.doi.org/10.1046/j.1525-1497.1997.00013.x>.
17. Sirimanna KS, Madden GJ, Miles SM. The use of long-acting penicillin in the prophylaxis of recurrent tonsillitis. *J Otolaryngol* 1990; 19(5): 343-344.
18. Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ et al. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985; 106(6): 876-880. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80229-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80229-8).
19. Taylor B, Abbott GD, Kerr MM et al. Amoxicillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *Br Med J* 1977; 2(6086): 552-554. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6086.552>.
20. Tuner K, Nord CE. Impact of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on microflora in recurrent tonsillitis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 1985; 94(3): 278-280.
21. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981; 225(1352): 234-239.

Nicht E2

1. Dagnelie CF, van der Graaf Y, De Melker RA. Do patients with sore throat benefit from penicillin? A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial with penicillin V in general practice. *Br J Gen Pract* 1996; 46(411): 589-593.

2. Denny FW, Wannamaler LW, Hahn EO. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics* 1953; 11(1): 7-14.

3. Merenstein JH, Rogers KD. Streptococcal pharyngitis. Early treatment and management by nurse practitioners. *JAMA* 1974; 227(11): 1278-1282.

<https://dx.doi.org/10.1001/jama.227.11.1278>.

Nicht E3

1. Adam D, Hostalek U. Efficacy and safety of cefixime once daily vs. penicillin V three times daily in bacterial pharyngitis and tonsillitis in children. *Journal of Drug Development* 1993; 6(Suppl 1): 31-33.

2. Adam D, Scholz H, Helmerking M. Short-course antibiotic treatment of 4782 culture-proven cases of group A streptococcal tonsillopharyngitis and incidence of poststreptococcal sequelae. *J Infect Dis* 2000; 182(2): 509-516. <https://dx.doi.org/10.1086/315709>.

3. Adelman A. Once-daily amoxicillin for streptococcal pharyngitis in children. *J Fam Pract* 1999; 48(4): 253-254.

4. Aronoff SC, Klinger JD, O'Brien CA et al. A double-blinded comparative study of sultamicillin and potassium penicillin V in the treatment of childhood streptococcal pharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1984; 14(3): 261-265.

<https://dx.doi.org/10.1093/jac/14.3.261>.

5. Aronovitz GH, Morgan DL, Spitzer TQ. Streptococcal infection in pediatric patients. Comparison of dicloxacillin with phenoxymethyl penicillin. *Am J Dis Child* 1968; 116(1): 66-69. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1968.02100020068009>.

6. Beisel L. Efficacy and safety of cefadroxil in bacterial pharyngitis. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl 1): 87-93.

7. Block SL, Hanfling MJ, Kumar A. Comparative-Study of Cefixime and Penicillin-V for the Treatment of Acute Streptococcal Pharyngitis in Children. *J Drug Dev* 1993; 6: 35-40.

8. Borzani M, Varotto F, Garlaschi L et al. Clinical and microbiological evaluation of miocamycin activity against group A beta-hemolytic streptococci in pediatric patients. Three years' incidence of erythromycin-resistant group A streptococci. *J Chemother* 1989; 1(1): 35-38. <https://dx.doi.org/10.1080/1120009x.1989.11738861>.

9. Breese BB, Disney FA, Green JL et al. The treatment of beta hemolytic streptococcal pharyngitis. Comparison of amoxicillin, erythromycin estolate, and penicillin V. *Clin Pediatr (Phila)* 1977; 16(5): 460-463. <https://dx.doi.org/10.1177/000992287701600509>.

10. Breese BB, Disney FA, Talpey W et al. Streptococcal infections in children. Comparison of the therapeutic effectiveness of erythromycin administered twice daily with erythromycin, penicillin phenoxymethyl, and clindamycin administered three times daily. *Am J Dis Child* 1974; 128(4): 457-460. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110290027005>.

11. Breese BB, Disney FA, Talpey WB et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin. *J Infect Dis* 1974; 129(0): suppl:S178-180.
https://dx.doi.org/10.1093/infdis/129.supplement_2.s178.
12. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxycillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(2): 227-233.
<https://dx.doi.org/10.1093/jac/24.2.227>.
13. Brook I, Hirokawa R. Treatment of patients with a history of recurrent tonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci. A prospective randomized study comparing penicillin, erythromycin, and clindamycin. *Clin Pediatr (Phila)* 1985; 24(6): 331-336.
<https://dx.doi.org/10.1177/000992288502400606>.
14. Carbon C, Hotton JM, Pepin LF et al. Economic analysis of antibiotic regimens used in the treatment pharyngitis: a prospective comparison of azithromycin versus roxithromycin. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 151-161.
https://dx.doi.org/10.1093/jac/37.suppl_c.151.
15. Cerstelotte E, Vandenberghe P, Bradbury F et al. Cefetamet pivoxil and penicillin V in the treatment of group A beta- haemolytic streptococcal pharyngitis. *Acta Ther* 1990; 16(2): 163-173.
16. Chernack WJ, Leidy G, Asnes RS et al. Comparison of oral clindamycin to oral and intramuscular (benzathine) penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1976; 19(1): 11-19.
17. Christenson JC, Swenson E, Gooch WM, 3rd et al. Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMV-28100) and cefaclor in the treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1991; 35(6): 1127-1130.
<https://dx.doi.org/10.1128/aac.35.6.1127>.
18. Colcher IS, Bass JW. Penicillin treatment of streptococcal pharyngitis. A comparison of schedules and the role of specific counseling. *JAMA* 1972; 222(6): 657-659.
19. Darade M, Shelke S, Bansal M. Open comparative, randomised clinical trial of co-trimoxazole and co-trimazine in E.N.T. infections. *Indian Pract* 1988; 41(2): 155-162.
20. De la Garza CA, Nolen TM, Rogan MP. Cefprozil vs. erythromycin in streptococcal tonsillopharyngitis. *Infect Med* 1992; 9(Suppl E): 8-20.
21. Dette GA, Simm K. Gewebekonzentrationen von Erythromycin und Josamycin bei der chronisch rezidivierenden Tonsillitis. *Med Welt* 1987; 38: 1098-1100.
22. Disney FA, Breese BB, Green JL et al. Cephalexin and penicillin therapy of childhood beta-hemolytic streptococcal infections. *Postgrad Med J* 1971; 47: Suppl:47-51.

23. Dykhuizen RS, Golder D, Reid TM et al. Phenoxymethyl penicillin versus co-amoxiclav in the treatment of acute streptococcal pharyngitis, and the role of beta-lactamase activity in saliva. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37(1): 133-138.
<https://dx.doi.org/10.1093/jac/37.1.133>.
24. Eslami ST, Nassirian A, Nassirian H et al. Comparing performance of amoxicillin and intramuscular benzathine penicillin in relieving manifestations of streptococcal pharyngitis in children. *Ghana Med J* 2014; 48(4): 185-188. <https://dx.doi.org/10.4314/gmj.v48i4.3>.
25. Esposito S, Noviello S, Ianniello F et al. Short-course therapy with cefaclor for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(4): 341-345.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00417-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00417-4).
26. Ficnar B, Huzjak N, Oreskovic K et al. Azithromycin: 3-day versus 5-day course in the treatment of respiratory tract infections in children. Croatian Azithromycin Study Group. *J Chemother* 1997; 9(1): 38-43. <https://dx.doi.org/10.1179/joc.1997.9.1.38>.
27. Gallegos B, Rios A, Espidel A et al. A double-blind, multicenter comparative study of two regimens of clindamycin hydrochloride in the treatment of patients with acute streptococcal tonsillitis/pharyngitis. *Clin Ther* 1995; 17(4): 613-621. [https://dx.doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80038-7](https://dx.doi.org/10.1016/0149-2918(95)80038-7).
28. Gerber MA, Randolph MF, Chanatry J et al. Five vs ten days of penicillin V therapy for streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1987; 141(2): 224-227.
<https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1987.04460020114043>.
29. Gervaix A, Brighi L, Halperin DS et al. Cefetamet pivoxil in the treatment of pharyngotonsillitis due to group A beta-hemolytic streptococci: preliminary report. *J Chemother* 1995; 7 Suppl 1: 21-24.
30. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr., Crow SD et al. A controlled comparative study of penicillin V and cefadroxil therapy of group A streptococcal tonsillopharyngitis. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl 1): 82-86.
31. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr., Steinberg JB et al. Treatment of Group A streptococcal pharyngitis in children. Results of a prospective, randomized study of four antimicrobial agents. *Clin Pediatr (Phila)* 1982; 21(2): 83-88.
<https://dx.doi.org/10.1177/000992288202100203>.
32. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr., Steinberg JB et al. Management of group A streptococcal pharyngitis: a randomized controlled study of twice-daily erythromycin ethylsuccinate versus erythromycin estolate. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1(6): 384-387.
33. Gomez J, Gomez G. General practice trial of a new penicillin G ester. *Br J Clin Pract* 1967; 21(4): 183-185.

34. Gopichand I, Williams GD, Medendorp SV et al. Randomized, single-blinded comparative study of the efficacy of amoxicillin (40 mg/kg/day) versus standard-dose penicillin V in the treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Clin Pediatr (Phila)* 1998; 37(6): 341-346. <https://dx.doi.org/10.1177/000992289803700602>.
35. Guthrie R. Erythromycin in acute pharyngitis: a comparison of efficacy and patient tolerance of two twice-daily preparations. *Clin Ther* 1988; 10(5): 530-535.
36. Henness DM. A clinical experience with cefadroxil in upper respiratory tract infection. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10 Suppl B: 125-135. https://dx.doi.org/10.1093/jac/10.suppl_b.125.
37. Heron TG, Jacobs R. A random triple-blind study of tablets penicillin VK, injection Penilente Forte and injection bicillin L-A in prophylaxis of tonsillitis. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 1970; 44(14): 423-424.
38. Herron JM. Roxithromycin in the therapy of Streptococcus pyogenes throat infections. *J Antimicrob Chemother* 1987; 20 Suppl B: 139-144. https://dx.doi.org/10.1093/jac/20.suppl_b.139.
39. Holm SE, Roos K, Stromberg A. A randomized study of treatment of streptococcal pharyngotonsillitis with cefadroxil or phenoxymethylpenicillin (penicillin V). *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(10 Suppl): S68-71. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199110001-00015>.
40. Howie VM, Ploussard JH. Treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. Comparison of lincomycin and penicillin G given orally and benzathine penicillin G given intramuscularly. *Am J Dis Child* 1971; 121(6): 477-480. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1971.02100170059005>.
41. Howie VM, Ploussard JH. Compliance dose-response relationships in streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1972; 123(1): 18-25. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110070068006>.
42. Jackson H. Prevention of rheumatic fever. A comparative study of clindamycin palmitat and ampicillin in the treatment of group A beta hemolytic streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 1973; 12(8): 501-503. <https://dx.doi.org/10.1177/000992287301200910>.
43. Jindal M, Goel Y, Lata S et al. Comparative Study of Different Oral Beta-Lactam Antibiotics Causing Antibiotic Associated Diarrhoea in Paediatric Population. *Indian Journal of Public Health Research & Development* 2015; 6(3): 294-296. <https://dx.doi.org/10.5958/0976-5506.2015.00184.9>.
44. Jorgensen DM. Single-dose extended-release oral azithromycin vs. 3-day azithromycin for the treatment of group A beta-haemolytic streptococcal pharyngitis/tonsillitis in adults and adolescents: a double-blind, double-dummy study. *Clinical Microbiology & Infection* 2009; 15(12): 1103-1110. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2009.02718.x>.

45. Kaplan EL, Gooch IW, Notario GF et al. Macrolide therapy of group A streptococcal pharyngitis: 10 days of macrolide therapy (clarithromycin) is more effective in streptococcal eradication than 5 days (azithromycin). *Clin Infect Dis* 2001; 32(12): 1798-1802. <https://dx.doi.org/10.1086/320745>.
46. Kaplan EL, Johnson DR. Unexplained reduced microbiological efficacy of intramuscular benzathine penicillin G and of oral penicillin V in eradication of group a streptococci from children with acute pharyngitis. *Pediatrics* 2001; 108(5): 1180-1186. <https://dx.doi.org/10.1542/peds.108.5.1180>.
47. Kaufhold A. Penicillin-Therapie der A-Streptokokken-Tonsillopharyngitis; Klinische Studie zur Effektivität einer 2 x täglichen Dosierung mit einem neuen Oral-Penicillin. *Der kinderarzt* 1994; 25(5): 587-590.
48. Kaufhold A. Randomized evaluation of benzathine penicillin V twice daily versus potassium penicillin V three times daily in the treatment of group A streptococcal pharyngitis. Pharyngitis Study Group. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 1995; 14(2): 92-98. <https://dx.doi.org/10.1007/bf02111865>.
49. Kieserman SP, Williams J, Linstrom C. Streptococcal pharyngitis: alternative treatments. *Ear, Nose, & Throat Journal* 1995; 74(11): 777-780.
50. Kraus NP. Lokalantibiotikahaltige Halsschmerztabletten; ein Therapievergleich. *ZFA (Stuttgart)* 1982; 58(13): 767-770.
51. Kuroki H, Ishiwada N, Inoue N et al. Comparison of clinical efficacy between 3-day combined clavulanate/amoxicillin preparation treatment and 10-day amoxicillin treatment in children with pharyngolaryngitis or tonsillitis. *Journal of Infection & Chemotherapy* 2013; 19(1): 12-19. <https://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0444-1>.
52. Leelarasamee A, Leelarasamee I. Comparative efficacy of spiramycin and erythromycin in acute exudative tonsillitis in adults: a randomized controlled trial. *J Med Assoc Thai* 1992; 75(9): 517-523.
53. Lester RL, Howie VM, Ploussard JH. Treatment of streptococcal pharyngitis with different antibiotic regimens. *Clin Pediatr (Phila)* 1974; 13(3): 239-242. <https://dx.doi.org/10.1177/000992287401300308>.
54. Levine MK, Berman JD. A comparison of clindamycin and erythromycin in beta—hemolytic streptococcal infections. *J Med Assoc Ga* 1972; 61(3): 108-111.
55. Marchisio P, Bigalli L, Massironi E et al. Josamycin versus erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Chemioterapia* 1987; 6(2 Suppl): 413-414.
56. McCarty JM. Comparative efficacy and safety of cefprozil versus penicillin, cefaclor and erythromycin in the treatment of streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1994; 13(10): 846-850. <https://dx.doi.org/10.1007/BF02111351>.

57. Mehra S, van Moerkerke M, Welck J et al. Short course therapy with cefuroxime axetil for group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17(6): 452-457. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199806000-00003>.
58. Melcher GP, Hadfield TL, Gaines JK et al. Comparative efficacy and toxicity of roxithromycin and erythromycin ethylsuccinate in the treatment of streptococcal pharyngitis in adults. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22(4): 549-556. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/22.4.549>.
59. Milatovic D. Evaluation of cefadroxil, penicillin and erythromycin in the treatment of streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10(10 Suppl): S61-63. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-199110001-00013>.
60. Muller O. Comparison of azithromycin versus clarithromycin in the treatment of patients with upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 137-146. https://dx.doi.org/10.1093/jac/31.suppl_e.137.
61. Muller O. An open comparative study of azithromycin and roxithromycin in the treatment of acute upper respiratory tract infections. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37 Suppl C: 83-92. https://dx.doi.org/10.1093/jac/37.suppl_c.83.
62. Nicolle LE, Postl B, Urias B et al. Outcome following therapy of group A streptococcal infection in schoolchildren in isolated northern communities. *Can J Public Health* 1990; 81(6): 468-470.
63. Norrby SR, Quinn J, Rangaraju M et al. Evaluation of 5-day therapy with telithromycin, a novel ketolide antibacterial, for the treatment of tonsillopharyngitis. *Clinical Microbiology & Infection* 2004; 10(7): 615-623. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1469-0691.2004.00908.x>.
64. Padilla Raygoza N. Comparison of clarithromycin and azithromycin for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children. *Infect Med* 1998; 15(Suppl D): 23-27.
65. Pankey GA, Gleason C, File TM, Jr. et al. A comparative study of bacampicillin hydrochloride, penicillin V, and amoxicillin in the treatment of acute tonsillitis and/or pharyngitis due to beta-hemolytic streptococci. *Rev Infect Dis* 1981; 3(1): 154-158. <https://dx.doi.org/10.1093/clinids/3.1.154>.
66. Pichichero ME, Gooch WM, Rodriguez W et al. Effective short-course treatment of acute group A beta-hemolytic streptococcal tonsillopharyngitis. Ten days of penicillin V vs 5 days or 10 days of cefpodoxime therapy in children. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine* 1994; 148(10): 1053-1060. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1994.02170100051010>.
67. Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25(2): 422-443. [https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80087-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80087-5).

68. Randolph MF, Redys JJ, Cope J et al. Streptococcal pharyngitis: posttreatment carrier prevalence and clinical relapse in children treated with clindamycin palmitate or phenoxymethyl penicillin. *Clin Pediatr (Phila)* 1975; 14(2): 119-122. <https://dx.doi.org/10.1177/000992287501400201>.
69. Roenning Arnesen A, Spada L. Double-blind comparison of spiramycin and phenoxymethylpenicillin in treatment of upper respiratory tract infections (tonsillitis and rhinosinusitis). *Chemioterapia* 1987; 6(2 Suppl): 451-452.
70. Ruggiero G, Utili R, Adinolfi LE et al. Clinical efficacy of dirithromycin versus miocamycin in tonsillopharyngitis. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl C: 103-109. https://dx.doi.org/10.1093/jac/31.suppl_c.103.
71. Rush C, Simon MW. The effect of amoxicillin-clavulanate, cefixime and azithromycin on normal throat flora in children with group A streptococcal pharyngitis. *Clin Pediatr (Phila)* 2003; 42(5): 447-449. <https://dx.doi.org/10.1177/000992280304200511>.
72. Ryan DC, Dreher GH, Hurst JA. Estolate and stearate forms of erythromycin in the treatment of acute beta haemolytic streptococcal pharyngitis. *Med J Aust* 1973; 1(1): 20-21. <https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1973.tb119576.x>.
73. Sakata H. Comparative study of 5-day cefcapene-pivoxil and 10-day amoxicillin or cefcapene-pivoxil for treatment of group A streptococcal pharyngitis in children. *Journal of Infection & Chemotherapy* 2008; 14(3): 208-212. <https://dx.doi.org/10.1007/s10156-008-0597-0>.
74. Schaad UB, Heynen G, Schaad UB et al. Evaluation of the efficacy, safety and toleration of azithromycin vs. penicillin V in the treatment of acute streptococcal pharyngitis in children: results of a multicenter, open comparative study. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15(9): 791-795.
75. Shapera RM, Hable KA, Matsen JM. Erythromycin therapy twice daily for streptococcal pharyngitis. Controlled comparison with erythromycin or penicillin phenoxymethyl four times daily or penicillin G benzathine. *JAMA* 1973; 226(5): 531-535.
76. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxycillin once a day. *BMJ* 1993; 306(6886): 1170-1172. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6886.1170>.
77. Sinanian R, Ruoff G, Panzer J et al. Streptococcal pharyngitis: a comparison of the eradication of the organism by 5- and 10-day antibiotic therapy. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1972; 14(11): 716-720.
78. Skoog G, Edlund C, Giske CG et al. A randomized controlled study of 5 and 10 days treatment with phenoxymethylpenicillin for pharyngotonsillitis caused by streptococcus group A - a protocol study. *BMC Infect Dis* 2016; 16: 484. <https://dx.doi.org/10.1186/s12879-016-1813-7>.

79. Skoog Stahlgren G, Tyrstrup M, Edlund C et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019; 367: 15337. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15337>.
80. Snellman LW, Stang HJ, Stang JM et al. Duration of positive throat cultures for group A streptococci after initiation of antibiotic therapy. *Pediatrics* 1993; 91(6): 1166-1170.
81. Soebardja D, Dahlan D, Rahman O et al. Spiramycin and erythromycin in the treatment of acute tonsillopharyngitis in children. *Paediatr Indones* 1987; 27(11-12): 223-230.
82. Stillerman M, Isenberg HD. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of cyclacillin, cephalexin, and potassium penicillin V. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1970; 10: 270-276.
83. Stillerman M, Isenberg HD, Facklam RR. Treatment of pharyngitis associated with group A Streptococcus: comparison of amoxicillin and potassium phenoxymethyl penicillin. *J Infect Dis* 1974; 129(0): suppl:S169-177. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/129.supplement_2.s169.
84. Stillerman M, Isenberg HD, Moody M. Streptococcal pharyngitis therapy. Comparison of cephalexin, phenoxymethyl penicillin, and ampicillin. *Am J Dis Child* 1972; 123(5): 457-461. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1972.02110110085005>.
85. Stjernquist-Desatnik A, Orrling A, Schalen C et al. Clindamycin in recurrent group A streptococcal pharyngotonsillitis. An alternative to tonsillectomy? *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 435-437. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_103.
86. Stromberg A, Schwan A, Cars O. Five versus ten days treatment of group A streptococcal pharyngotonsillitis: a randomized controlled clinical trial with phenoxymethylpenicillin and cefadroxil. *Scand J Infect Dis* 1988; 20(1): 37-46. <https://dx.doi.org/10.3109/00365548809117215>.
87. Syrogiannopoulos GA, Bozdogan B, Grivea IN et al. Two dosages of clarithromycin for five days, amoxicillin/clavulanate for five days or penicillin V for ten days in acute group A streptococcal tonsillopharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(9): 857-865. <https://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000138080.74674.a2>.
88. Trickett PC, Dineen P, Mogabgab W. Clinical experience: respiratory tract. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus penicillin G in the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal pharyngitis and tonsillitis. *J Infect Dis* 1973; 128: Suppl:693-695 p. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s693.
89. Tuner K, Nord CE. beta-Lactamase-producing anaerobic bacteria in recurrent tonsillitis. *J Antimicrob Chemother* 1982; 10 Suppl A: 153-156. https://dx.doi.org/10.1093/jac/10.suppl_a.153.
90. Venuta A, Laudizi L, Beverelli A et al. Azithromycin compared with clarithromycin for the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *J Int Med Res* 1998; 26(3): 152-158. <https://dx.doi.org/10.1177/030006059802600306>.

91. Weippl G. Multicentre comparison of azithromycin versus erythromycin in the treatment of paediatric pharyngitis or tonsillitis caused by group A streptococci. *J Antimicrob Chemother* 1993; 31 Suppl E: 95-101. https://dx.doi.org/10.1093/jac/31.suppl_e.95.

92. Zulkifli, Fachri H, Efiaty S et al. A comparative study of spiramycin and erythromycin in acute tonsillo-pharyngitis. *Current Medical Research & Opinion* 1984; 8(10): 708-713. <https://dx.doi.org/10.1185/03007998409110121>.

Nicht E4

1. Lin S, Kaplan EL, Rao X et al. A school-based program for control of group a streptococcal upper respiratory tract infections: a controlled trial in Southern China. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27(8): 753-755. <https://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e31816be02f>.

Nicht E5

1. [Antibiotics in respiratory tract infections. Enormous differences in compliance]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(51-52): 50-51.

2. Cephalosporins better for streptococcus infections in children. *J Fam Pract* 2004; 53(7): 526-528.

3. Alban J. Epicillin in the treatment of pharyngitis and otitis media. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1974; 16(1): 24-26.

4. Alexander M. [Significance and Therapy of Streptococcal Infections]. *Internist* 1963; 4: 457-467.

5. Asmar B, Minnefor A, Whitman G et al. A Noncomparative Trial of Cefixime Therapy for Pharyngitis and Cystitis. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental* 1990; 48(5): 933-940.

6. Baran D, Cordier N. Evaluation of clindamycin in group A beta haemolytic streptococcal infections in children. *Acta Paediatr Belg* 1973; 27(5): 329-333.

7. Bass JW. Long-acting penicillins: acceptability and tolerance. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(5): 576-578. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198509000-00056>.

8. Bennike T, Brochner-Mortensen K, Kjaer E et al. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta Med Scand* 1951; 139(4): 253-274. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1951.tb17166.x>.

9. Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW et al. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10(3): 300-308. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(51\)90274-4](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(51)90274-4).

10. Brook I. Emergence and persistence of beta-lactamase-producing bacteria in the oropharynx following penicillin treatment. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 1988; 114(6): 667-670. <https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1988.01860180081036>.

11. Brook I. A pooled comparison of cefdinir and penicillin in the treatment of group a beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1266-1273. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.08.003>.
12. Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin; a controlled trial in young soldiers. *Lancet* 1957; 272(6958): 8-11. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(57\)92432-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(57)92432-7).
13. Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003; 31(5): 308-317. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-003-3142-1>.
14. Cars T, Eriksson I, Granath A et al. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open* 2017; 7(11): e016221. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016221>.
15. Charney E, Bynum R, Eldredge D et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics* 1967; 40(2): 188-195.
16. Donald PR, van der Merwe PL. Secondary prophylaxis of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 1989; 75(5): 248-249.
17. Dundar G, Babacan KF. Penicillin tolerance in group A streptococci. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 457-459. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_109.
18. Edmond EW, Cramblett HG, Siewers CM et al. Comparison of efficacy of phenoxymethyl penicillin and buffered penicillin G in treatment of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1966; 68(3): 442-447. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(66\)80248-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(66)80248-2).
19. Esposito S, Ascione T. Short-course treatment for acute tonsillopharyngitis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(4): 495-497. [https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00283-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00283-1).
20. Fass RJ, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy. *Am J Med Sci* 1972; 263(5): 368-382.
21. Fluckiger U. [What is the optimal treatment duration of group A streptococcal pharyngitis?]. *HNO* 2001; 49(4): 253-255. <https://dx.doi.org/10.1007/s001060050742>.
22. Gau DW, Horn RF, Solomon RM et al. Streptococcal tonsillitis in general practice. A comparison of cephalexin and penicillin therapy. *Practitioner* 1972; 208(244): 276-281.
23. Gerber JS, Ross RK, Bryan M et al. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA* 2017; 318(23): 2325-2336. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.18715>.
24. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK. Streptococcal antigen in the pharynx after initiation of antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(5): 489-491.

25. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr. Cefaclor and cefadroxil: a commentary on their properties and possible indications for use in pediatrics. *J Pediatr* 1980; 96(2): 340-342. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80843-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80843-2).
26. Glupczynski Y, Delannoy P, Drion S et al. Penicillin and acute streptococcal pharyngitis. *Acta Clin Belg* 1994; 49(5): 249-250.
27. Green JL, Ray SP, Charney E. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J Pediatr* 1969; 75(2): 292-294. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(69\)80400-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(69)80400-2).
28. Hentschel K, Schladitz I, Koditz H et al. [Penicillin in angina in childhood under standardized therapeutic rule]. *Kinderarztl Prax* 1977; 45(3): 97-103.
29. Herz MJ. Antibiotics and the adult sore throat—an unnecessary ceremony. *Fam Pract* 1988; 5(3): 196-199. <https://dx.doi.org/10.1093/fampra/5.3.196>.
30. Holm SE, Ekedahl C, Bengtsson U. Prevention of acute glomerulonephritis with early treatment of tonsillitis with penicillin. *Scand J Infect Dis* 1973; 5(2): 115-122. <https://dx.doi.org/10.3109/inf.1973.5.issue-2.06>.
31. Horner DB, McCracken GH, Jr., Ginsburg CM et al. A comparison of three antibiotic regimens for eradication of *Haemophilus influenzae* type b from the pharynx of infants and children. *Pediatrics* 1980; 66(1): 136-138.
32. Hoskins TW, Bernstein LS. Trimethoprim/sulphadiazine compared with penicillin V in the treatment of streptococcal throat infections. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8(6): 495-496. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/8.6.495>.
33. Hughes WT, Collier RN. Streptococcal pharyngitis. Evaluation of erythromycin, erythromycin-sulfas, and sulfamethoxazole (possible antagonism between erythromycin and sulfas). *Am J Dis Child* 1969; 118(5): 700-707.
34. Jensen JH, Larsen SB. Treatment of recurrent acute tonsillitis with clindamycin. An alternative to tonsillectomy? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1991; 16(5): 498-500. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.1991.tb01048.x>.
35. Kammer RB. Cefaclor in management of streptococcal pharyngitis, otitis media, and skin infections. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, & Laryngology - Supplement* 1981; 90(3 Pt 3): 79-81. <https://dx.doi.org/10.1177/00034894810903s219>.
36. Kaplan EL. Benzathine penicillin G for treatment of group A streptococcal pharyngitis: a reappraisal in 1985. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(5): 592-596. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198509000-00060>.
37. Kelley R, Langley G, Bates L. Erythromycin. Still a good choice for strep throat. *Clin Pediatr (Phila)* 1993; 32(12): 744-745. <https://dx.doi.org/10.1177/000992289303201207>.
38. Klein JO, Schaad UB. Summary and conclusions. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23(Suppl 2): S140-S141. <https://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000112529.79419.10>.

39. Krasner EB. Infected throats in children—treatment with clindamycin. *Br J Clin Pract* 1975; 29(6): 155-156.
40. Lipp R, Lucht J, Schreier J et al. [Ambulant pharmacotherapy. 9. Communication: optimization of acute tonsillitis therapy (streptococcal angina)]. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung (Jena)* 1977; 71(5): 209-213.
41. Little P. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *J Pediatr* 2004; 145(1): 136-137. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.04.040>.
42. Lord RW, Jr. Is a 5-day course of antibiotics as effective as a 10-day course for the treatment of streptococcal pharyngitis and the prevention of poststreptococcal sequelae? *J Fam Pract* 2000; 49(12): 1147.
43. Matsen JM, Torstenson O, Siegel SE et al. Use of available dosage forms of cephalexin in clinical comparison with phenoxymethyl penicillin and benzathine penicillin in the treatment of streptococcal pharyngitis in children. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1974; 6(4): 501-506. <https://dx.doi.org/10.1128/aac.6.4.501>.
44. Mazzei JA, Mazzei CM, Palermo ME. Amoxicillin in the treatment of respiratory infections. *J Infect Dis* 1974; 129(0): suppl:S200-201. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/129.supplement_2.s200.
45. Mc DM, Taylor PJ. Treatment of tonsillitis; a therapeutic trial of phenoxymethyl penicillin in a food-borne epidemic of tonsillitis. *Br Med J* 1958; 2(5095): 537-539. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.5095.537>.
46. McLeay A, Cooke P. Estolate and stearate forms of erythromycin in beta-haemolytic streptococcal pharyngitis. *Med J Aust* 1973; 1(4): 213-214. <https://dx.doi.org/10.5694/j.1326-5377.1973.tb119730.x>.
47. Nelson JD. The effect of penicillin therapy on the symptoms and signs of streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3(1): 10-13. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198401000-00004>.
48. O'Connell CJ, Hoffman PJ. Sulfamethoxazole therapy of streptococcal pharyngitis. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1968; 10(2): 63-69.
49. Ottaviani A, Pagano A, Sambataro G et al. Study of the efficacy of amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of ear, nose and throat infections. *J Chemother* 1989; 1(4 Suppl): 752-754.
50. Panzaru C, Diculencu D, Apetrei C et al. The study of penicillin tolerance in *Streptococcus pyogenes*. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 453-455. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_108.
51. Quick CA, Wagner D. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of infections of the ears, nose, and throat. *J Infect Dis* 1973; 128: Suppl:696-700. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s696.

52. Roos K, Grahn E, Holm SE et al. Interfering alpha-streptococci as a protection against recurrent streptococcal tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25(1-3): 141-148. [https://dx.doi.org/10.1016/0165-5876\(93\)90047-7](https://dx.doi.org/10.1016/0165-5876(93)90047-7).
53. Salzberg R. [Comparative clinical and bacteriological studies with Bactrim and ampicillin in the pediatrics]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1972; 61(33): 1051-1052.
54. Scott HV, Pannowitz D, Ketelbey JW. Cefixime: clinical trial against otitis media and tonsillitis. *N Z Med J* 1990; 103(882): 25-26.
55. Shaikh N, Martin JM. Delayed prescription worsens reported symptoms and increases antibiotic use compared with clinical score with or without rapid antigen testing in patients with sore throat. *Evid Based Med* 2014; 19(3): 117. <https://dx.doi.org/10.1136/eb-2013-101648>.
56. Sheppard MJ, Kelly TW. Phenoxymethyl-penicillin vs co-amoxycylav in acute recurrent tonsillitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(3): 474-475. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/25.3.474>.
57. Silverman BK, Bierman RH, Atkin D et al. Comparative serological changes following treated group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1974; 127(4): 498-501. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110230044006>.
58. Smith TD, Huskins WC, Kim KS et al. Efficacy of beta-lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1987; 110(5): 777-782. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80023-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80023-9).
59. Steurer J. [Selected indications for antibiotic treatment of sore throat]. *Praxis* 2014; 103(3): 171. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a001535>.
60. Stjernquist-Desatnik A, Orrling A, Schalen C et al. Lack of penicillin tolerance in group A streptococci. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 439-441. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_104.
61. Tanz RR. Convenient schedules and short course treatment of acute streptococcal pharyngitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19(6): 569-570. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-200006000-00016>.
62. Vandepitte WP, Ponthong R, Srisarang S. Treatment Outcomes of the Uncomplicated Upper Respiratory Tract Infection and Acute Diarrhea in Preschool Children Comparing Those with and without Antibiotic Prescription. *J Med Assoc Thai* 2015; 98(10): 974-984.
63. Viehmann P. [Results of a field study with azidocillin(Syncillin)]. *Med Welt* 1976; 27(51): 2482-2487.
64. Williams RE. Relation of antibiotic treatment to natural response to infection. *J R Coll Physicians Lond* 1972; 6(2): 147-150.

65. Yildizoglu U, Polat B, Gumral R et al. Effect of antibiotic use on bacterial flora of tonsil core in patients with recurrent tonsillitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2015; 272(6): 1525-1528. <https://dx.doi.org/10.1007/s00405-014-3434-3>.

Nicht E6

1. Aksit S, Caglayan S, Dokucu G. Seasonal benzathine penicillin G prophylaxis for recurrent streptococcal pharyngitis in children. *Acta Paediatr Jpn* 1998; 40(3): 256-258. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1442-200x.1998.tb01923.x>.

2. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis* 2000; 4(2): 70-74. [https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712\(00\)90097-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712(00)90097-3).

3. Zwart S, Rovers MM, de Melker RA et al. Penicillin for acute sore throat in children: randomised, double blind trial. *BMJ* 2003; 327(7427): 1324. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.327.7427.1324>.

Nicht E7

1. Baba S, Wada K, Hatano T. A comparative double-blind evaluation of a new continuous acting preparation of amoxicillin (C-AMOX) in acute tonsillitis. *Pract otol (kyoto)* 1982; 75(2): 417-433.

2. Becerril R, Flores G, Luz N. Comparison between qd cefprozil and qid erythromycin in the treatment of acute group A streptococcal tonsillopharyngitis in children. *Revista Mexicana de Puericultura y Pediatría* 1996; 3(17): 121-125.

3. Gui WF. Effect observation of treatment of traditional Chinese medicine and western medicine in acute suppurative tonsillitis. *Chinese Community Doctors* 2015; 31(27): 100-101.

4. Lagos R, Topelberg S, Herrera P et al. [Benzathine penicillin G and miocamycin in the treatment of children with streptococcal pharyngitis: a controlled therapeutic trial]. *Rev Med Chil* 1993; 121(11): 1274-1279.

5. Pérez de G. MA, Trujillo Soto H. Efectividad del estolato de eritromicina, ampicilina y cefaclor en amigdalofaringitis por estreptococo del grupo A. *Medicina UPB* 1983; 11(2): 49-52.

6. Romero J, Corral O, Rubio M. Evaluation of the efficacy of amoxicillin in comparison with amoxicillin-clavulanic acid in streptococcal pharyngitis. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7(2): 117-122.

7. Shao XM. Therapeutic effectiveness of the use of oral Cefaclor and Cephadrine for the controlled treatment of acute pharyngotonsillitis. *Journal of Clinical Pediatrics* 2002; 20(7): 429-431.

8. Tarvijeslami S, Nasirian H. Once-daily therapy for streptococcal pharyngitis with amoxicillin vs, intramuscular benzathin penicillin G. *Iran J Pediatr* 2007; 17: 161-166.

Nicht E8

1. Desai AA, Venkatesan U, Kadam GS et al. Comparative evaluation of the efficacy, safety and tolerability of Extended-Release (ER) Cefuroxime axetil tablets 500 mg (once daily) and Cefixime tablets 200 mg (twice daily) in patients with acute tonsillopharyngitis: A pilot study. *Chest* 2005; 128(4): 370s-370s.
2. Klietmann W, Focht JN, Nösner K et al. Amoxicillin/Clavulansäure (Augmentan) vs Phenoxymethylpenicillin in der Behandlung der chronischen Tonsillitis. *Klin Wochenschr* 1991; 69(Suppl 23): 210.
3. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepo P et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to presumed viral infection: beneficial or harmful. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(Suppl 1): 17S. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)90050-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(98)90050-6). Lindbaek M. Penicillin V did not shorten symptoms in children with sore throat. *Evid Based Med* 2004; 9(3): 77. <https://dx.doi.org/10.1136/ebm.9.3.77>.
5. Portier H, Weber P, Gehanno H. Recurrent tonsillitis in adult patients: a comparative clinical evaluation of cefpodoxime proxetil 5 days versus two other betalactam therapies 10 days. *Pharmacoeconomics* 1996; 10(3): 249-250.
6. Schwartz R, Wientzen R, Pedreira F et al. Randomized Trial of 7 Vs 10 Days of Penicillin-V Therapy for Group a Streptococcal Pharyngitis (Gasp). *Pediatr Res* 1980; 14(4): 517-517.
7. Ziter P. Oral Telithromycin (HMR 3647; 800mg OD) for 5 Days is Well Tolerated and as Effective as Clarithromycin (250mg BID) for 10 Days in Group A b-Hemolytic Streptococcal Pharyngitis/Tonsillitis. In: 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. 2000. S. 472.

Anhang A Bewertung der Studienlimitationen

Tabelle 15: Studienlimitationen zum Endpunkt klinische Symptome der Tonsillitis / Tonsillopharyngitis

Altersgruppe Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Pichichero 1987	adäquat	unklar	adäquat	unklar	unklar	nicht adäquat ^a
Kinder / Jugendliche						
Krober 1985	adäquat	adäquat	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Middleton 1988	unklar	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Randolph 1985	adäquat	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
Keine eindeutige Altersgruppe						
De Meyere 1992	unklar	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Chapple 1956	unklar	adäquat	adäquat	unklar	unklar	adäquat
a. Die Patientinnen und Patienten in der Vergleichsgruppe hatten einen signifikant höheren Analgetikaverbrauch, sodass nachgelagerte Effekte nicht ausgeschlossen werden können. ITT: Intention to treat						

Anhang B Suchstrategien

B.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

Suche nach Primärstudien

1. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE ALL 1946 to January 24, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [32] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)
- vergleichende non RCTs: Search filter with best specificity for controlled NRS (Ovid MEDLINE, adapted from PubMed) [33]

#	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	antibiotic.ti.
7	(penicillin* or phenoxymethylpenicillin* or clarithromycin* or cefixim* or amoxicillin* or amoxicillin* or erythromycin* or cotrimoxazol* or sulfamethoxazol* or trimethoprim* or cefpodoxim* or cefuroxim* or azithromycin* or clindamycin* or cefaclor* or clavulanic acid*).mp.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	Randomized Controlled Trial.pt.
11	Controlled Clinical Trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly).ab.
13	Clinical Trials as Topic/
14	trial.ti.
15	or/10-14
16	exp Animals/ not Humans/
17	15 not 16
18	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
19	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
20	or/18-19
21	or/17,20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	and/9,25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).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	penicillin* or phenoxymethylpenicillin* or clarithromycin* or cefixim* or amoxicillin* or amoxycillin* or erythromycin* or cotrimoxazol* or sulfamethoxazol* or trimethoprim* or cefpodoxim* or cefuroxim* or azithromycin* or clindamycin* or cefaclor* or clavulanic acid*
#7	antibiotic:ti
#8	#6 or #7
#9	#5 and #8
#10	(*clinicaltrial*gov* or (trialsearch next who*) or *clinicaltrialsregister*eu* or *anzctr*org*au* or *trialregister*nl* or *irct*ir* or isrcn or *controlled*trials*com* or *drks*de*):so
#11	#9 not #10
#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

B.2 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