IQWiG-Berichte – Nr. 1385

Medikamentöse Eradikation

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

Evidenzbericht

Auftrag: V21-09D
Version: 1.0
Stand: 30.06.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

V21-09D

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
- Marc Krause
- 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 7
4.2.3 Selektion relevanter Studien 7
4.3 Informationsdarstellung und Synthese **8**
4.3.1 Darstellung der Einzelstudien 8
4.3.2 Bewertung der Studienlimitationen (Verzerrungspotenzial) 9
4.3.3 Metaanalysen 9
4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz 10
4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz 10
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 20
5.4 Ergebnisse zu Endpunkten 21
5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse 21
5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden 23
5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage 25
6 Anmerkungen zu den Ergebnissen 26
7 Literatur 27
8 Studienlisten 29
8.1 Liste der identifizierten systematischen Übersichten 29
8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen 29
Anhang A Bewertung der Studienlimitationen 47
Anhang B Suchstrategien 48
B.1 Bibliografische Datenbanken 48
B.2 Studienregister 51

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss ... 6
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung ... 15
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien ... 16
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien ... 18
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien ... 19
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen ... 20
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte ... 21
Tabelle 8: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Interventionsende) ... 22
Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Interventionsende) ... 23
Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden ... 24
Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Krankheitstage (Interventionsende) ... 25
Tabelle 12: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Interventionsende) ... 47
Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Interventionsende) ... 47
Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage (Interventionsende) ... 47

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung 14

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
DGHNO-KHC	Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e. V.
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

Folgende Zielstellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer medikamentösen Eradikationstherapie im Vergleich zur konservativen, nicht antibiotischen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 Tonsillitiden oder Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

Insgesamt wurden 5 Population-Intervention-Comparison-Outcome(PICO)-Fragen von dem Leitlinienkoordinator in Abstimmung mit Patientenvertreterinnen und Patientenvertretern und mit Beratung durch die AWMF formuliert, zu denen das IQWiG jeweils auf Basis einer Projektskizze einen Evidenzbericht erstellt. Die Projektbearbeitung im IQWiG begann mit dem Kick-off-Treffen, an dem der Leitlinienkoordinator und Ansprechpartnerinnen und Ansprechpartner des IQWiG teilnahmen. Das Kick-off-Treffen 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

Neben redaktionellen Anpassungen ergaben sich im Evidenzbericht folgende Spezifizierungen im Vergleich zur Projektskizze:

- Abschnitt 4.1.1: Das Einschlusskriterium Population wurde um Patientinnen und Patienten mit einer Pharyngitis erweitert.

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 ≥ 3 Tonsillitiden/ Pharyngitiden oder Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten aufgenommen.

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

4.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention stellte die Behandlung mit einer medikamentösen Eradikationstherapie 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 Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 Tonsillitiden/Pharyngitiden oder Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten der Kategorie “kritisch für die Entscheidung“ (im Folgenden: kritisch) zugeordnet worden sind:

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

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 in erster Linie RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

Falls keine RCTs in ausreichender Zahl und / oder Qualität vorlagen, sollten schrittweise auch Studien einer niedrigeren Evidenzstufe eingeschlossen werden:

1) RCTs,
2) quasirandomisierte kontrollierte Studien,
3) prospektive vergleichende Kohortenstudien (mit guter methodischer Qualität und N > 500).

Ein wesentlicher Aspekt der Ergebnissicherheit bei nicht randomisierten vergleichenden Studien ist die Kontrolle für Confounder, z. B. durch multifaktorielle statistische Methoden [3].

4.1.5 Studiendauer

Hinsichtlich der Studiendauer bestand keine Einschränkung.

4.1.6 Publikationssprache

Die Publikation musste in deutscher oder englischer Sprache verfasst sein.

4.1.7 Publikationszeitraum

Hinsichtlich des Publikationszeitraums bestand keine Einschränkung.

4.1.8 Tabellarische Darstellung der Kriterien für den Studieneinschluss

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

Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Population: Patientinnen und Patienten mit ≥ 3 Tonsillitiden/Pharyngitiden oder Tonsillopharyngitiden in den letzten 12 Monaten
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einer medikamentösen Eradikationstherapie
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit konservativer, nicht antibiotischer Therapie
E4	kritische Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs und ggf. nicht randomisierte vergleichende Studien, wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	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- [6] oder TREND-Statements [7] 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; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; TREND: Transparent Reporting of Evaluations with Nonrandomized Designs

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

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

4.2 Informationsbeschaffung

4.2.1 Fokussierte Informationsbeschaffung von systematischen Übersichten

Parallel zur Erstellung der Projektskizze erfolgte eine Recherche nach systematischen Übersichten in der Datenbank MEDLINE (umfasst auch die Cochrane Database of Systematic Reviews), HTA Database sowie auf den Websites des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) und der Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Die letzte Suche fand am 16.12.2021 statt. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang 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 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

- bibliografische Datenbanken
  - MEDLINE
  - Cochrane Central Register of Controlled Trials
- Studienregister (es erfolgt 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 sollte anschließend von einer 2. Person überprüft werden. Sofern in einem der genannten Selektionsschritte Diskrepanzen auftreten, sollten diese jeweils durch Diskussion zwischen beiden aufgelöst werden.

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 Endpunkten wurden im Bericht vergleichend beschrieben.

Die Bewertung des Einflusses der Studienlimitationen auf die berichtsrelevanten Ergebnisse wird unter 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [8]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in den Abschnitten 4.3.3 und 4.3.4 beschriebenen Verfahren eingesetzt.

Für binäre Daten wurde als relativer Effektschätzer primär das Odds Ratio (OR) herangezogen. Dabei wurde im Fall von 0 Ereignissen in einem Studienarm bei der Berechnung von Effekt und Konfidenzintervall (KI) der Korrekturfaktor 0,5 in beiden Studienarmen verwendet. Für absolute Effekte wurde vorrangig die absolute Risikodifferenz (RD) verwendet. Das Basisrisiko wurde in der Regel durch den Median des Risikos der Kontrollgruppe in den eingeschlossenen Einzelstudien bestimmt. Auf Grundlage dieses angenommenen Basisrisikos wurden mithilfe des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse das absolute Risiko in der Interventionsgruppe und die Risikodifferenz errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit wurden ergänzend die oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen

des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse berechnet. Wurde keine Metaanalyse durchgeführt, 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 [9] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [10] 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.

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

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.

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)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (bei nicht randomisierten Studien)
- Vergleichbarkeit der Gruppen beziehungsweise adäquate Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (bei nicht randomisierten Studien)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Metaanalysen kamen nicht zur Anwendung.

4.3.4 Bewertung der Qualität der Evidenz

Alle für den Evidenzbericht relevanten Ergebnisse wurden hinsichtlich der Beeinflussung durch Studienlimitationen, des Risikos von Publikationsbias, der Genauigkeit und Konsistenz der Effekte, der Übertragbarkeit und ggf. hinsichtlich möglicher Aspekte zur Aufwertung der Qualität der Evidenz überprüft. Für jeden für die Entscheidung kritischen Endpunkt wurde eine endpunktbezogene studienübergreifende Aussage zur Qualität der Evidenz in 4 Abstufungen bezüglich der jeweiligen Aussagesicherheit getroffen und diese in eine der Stufen hohe, moderate, niedrige und sehr niedrige Qualität der Evidenz entsprechend der GRADE-Guideline eingeteilt [11,12]:

- 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 [11]. 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 [13].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

Das Kriterium kam für diesen Evidenzbericht nicht zur Anwendung, da jeweils nur 1 Studie pro Endpunkt vorlag.

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 [14].

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 [15].

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 %-Konfidenzintervalls 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 [16]. 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 großen Effekt und gleichzeitig auch den Nulleffekt überdeckte. Bei binären Daten wurde unter einem großen Effekt eine Halbierung oder eine Verdopplung (0,5 oder 2) des relativen Effekts verstanden. Bei stetigen Daten wurde von einem großen Effekt ausgegangen, wenn das KI für eine standardisierte Mittelwertdifferenz die Grenze 0,5 oder −0,5 umfasste. In diesen Fällen 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 KI) geschätzt werden konnten [17].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer Dosis-Wirkungs-Beziehung aufgewertet werden [17].

C: Confounding

Die Qualität der Evidenz sollte bei einer möglichen Verstärkung des beobachteten Ergebnisses bei Berücksichtigung aller potenziellen Confounder oder Verzerrungsquellen aufgewertet werden [17].

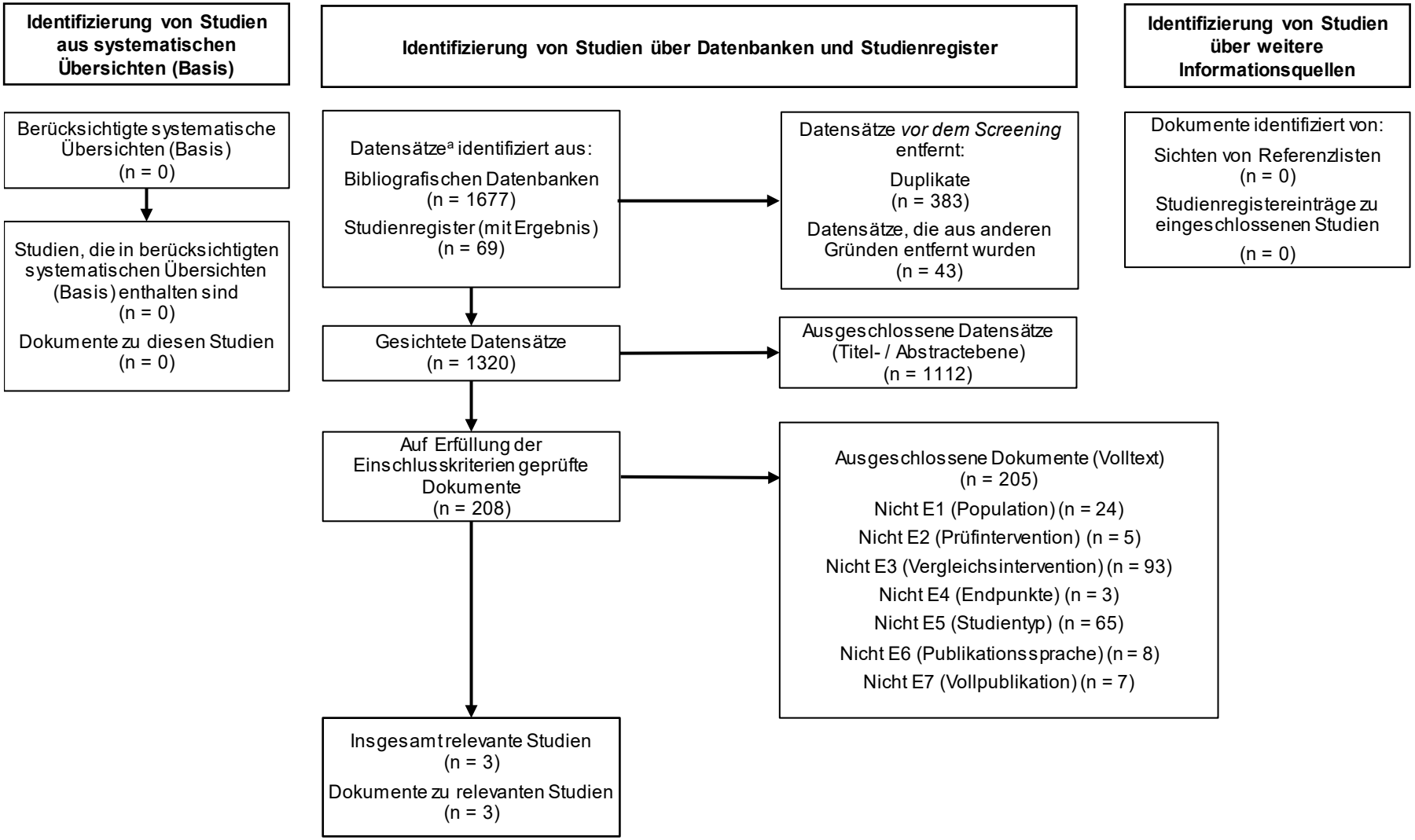
5 Ergebnisse

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 6 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine systematische Übersicht als Basis-SÜ herangezogen.



a. Datensatz: Titel oder Abstract (oder beides) einer Studie, der in einer Datenbank (z. B. MEDLINE) oder auf einer Website indiziert ist

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechercheschritte konnten insgesamt 3 relevante Studien identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Altersgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	**Ergebnisbericht aus Studienregistern**
Kinder		
Abdel-Naby Awad 2020	ja [18]	nein
Mora 2003[a]	ja [19]	nein
Keine eindeutige Altersgruppe		
Lildholdt 2003	ja [20]	nein
a. Studie berichtet keine verwertbaren Daten		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Mora 2003 [19] erfüllte zwar die formalen Einschlusskriterien, berichtete aber keine (verwertbaren) Daten (siehe Abschnitt 5.3 und Tabelle 7) und wurde daher in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. Die Daten der Studie zu den Endpunkten unerwünschte Ereignisse, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden und Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen waren, aufgrund widersprüchlicher und unzureichender Berichterstattung, nicht verwertbar.

Studiendesign

In diesem Abschnitt werden die eingeschlossenen Studien charakterisiert.

Dabei handelte es sich um 2 RCTs aus Ägypten [18] und Dänemark [20] (siehe Tabelle 3). In Abdel-Naby Awad 2020 [18] wurden Kinder untersucht, während die Population in Lildholdt 2003 [20] aufgrund der unzureichenden Angaben in der Studie keiner Altersgruppe zugeordnet werden konnte. Die Studie Abdel-Naby Awad 2020 umfasste zum Zeitpunkt der Randomisierung 200 Patientinnen und Patienten für die beiden relevanten Studienarme. In Lildholdt 2003 wurden 124 Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen. In beiden Studien wurde Azithromycin an 1 Tag pro Woche [20] oder an 6 konsekutiven [18] Tagen pro Monat über einen Zeitraum von 6 Monaten verabreicht und mit keiner prophylaktischen Behandlung [18] oder Placebo [20] verglichen. Abdel-Naby Awad 2020 berichten keine Nachbeobachtungszeitpunkte, während Lildholdt 2003 eine Nachbeobachtungszeit von 12 Monaten berichtete.

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

Altersgruppe Studie	Studien-design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Interventionsdauer; Nachbeobachtungszeit
Kinder						
Abdel-Naby Awad 2020[a]	RCT	I: 100 V: 100	Azithromycin (an 6 konsekutiven Tagen/Monat)	keine prophylaktische Behandlung	Ägypten, 2015 bis 2018	6 Monate; keine
Keine eindeutige Altersgruppe[b]						
Lildholdt 2003	RCT	unklar[c]	Azithromycin (1 Tag/Woche)	Placebo (1 Tag/Woche)	Dänemark, k. A.	6 Monate; 12 Monate

a. 3-armige Studie. Vergleich der Studienarme mit der Kombination Azithromycin-Echinacea versus keine prophylaktische Behandlung wird nicht dargestellt.
b. unklar, weil zu wenige Informationen in der Studie für die Altersgruppeneinteilung vorliegen
c. Die Anzahl der randomisierten Patientinnen und Patienten wird nicht eindeutig beschrieben. 124 Patientinnen und Patienten wurden in die Studie eingeschlossen, während die Analysen auf den Daten von 110 Patientinnen und Patienten basieren.

k. A.: keine Angabe; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Charakterisierung der Prüfinterventionen

Details zur Dosierung und Art der Anwendung der Antibiotikatherapien sind in Tabelle 4 dargestellt.

Die Dosierung der Prüfintervention in Abdel-Naby Awad 2020 unterscheidet sich von der deutschen Zulassung. Geringe Abweichungen bestehen bezüglich der monatlichen Einnahmedauer, da Azithromycin an 6 konsekutiven Tagen statt der in Deutschland empfohlenen 3 bzw. 5 Tage eingenommen wurde. Die Tagesdosis entsprach 10 mg/kg Azithromycin, mit einer maximalen Dosis von 500 mg/Tag. Bei einer 6-tägigen Einnahme liegt die Gesamtdosis/Monat in der Studie somit bei 3000 mg. Im Rahmen der deutschen Zulassung wird bei Streptokokken-Tonsillitis oder Pharyngitis jedoch nur eine Gesamtdosis von 1500 mg für Kinder empfohlen. Für Kinder mit einem Körpergewicht von > 25 kg, die in dieser Studie auch untersucht wurden, überschreitet die Gesamtdosis der Studie folglich ansteigend mit dem Körpergewicht die empfohlene Gesamtdosis gemäß deutscher Zulassung.

Die Einnahmedauer und Gesamtdosis für Azithromycin ist in Lildholdt 2003 kürzer und niedriger im Vergleich zur deutschen Zulassung. Statt einer 3 bzw. 5-tägigen Einnahme wurde das Antibiotikum nur an 1 Tag/Woche eingenommen. Die Gesamtdosis pro Woche betrug somit nur ein Drittel der empfohlenen Gesamtdosis bei Streptokokken-Tonsillitis oder Pharyngitis (500 mg versus 1500 mg).

Die monatlichen Therapieschemata der beiden Studien wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten wiederholt. Im Rahmen der deutschen Zulassungen liegen aktuell keine Erfahrungen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Langzeitanwendungen mit Azithromycin vor.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Kinder		
Abdel-Naby Awad 2020	**Azithromycin** ***Dosierung*** ▪ 1-mal 10 mg/kg/Tag an 6 konsekutiven Tagen/Monat ▪ max. Dosis: 500 mg/Tag ***Art der Anwendung*** ▪ orale Einnahme, als Suspension oder Tablette ***Dauer der Anwendung*** ▪ 6 konsekutive Monate	keine prophylaktische Behandlung
Keine eindeutige Altersgruppe		
Lildholdt 2003	**Azithromycin** ***Dosierung*** ▪ 1-mal 500 mg/Woche ***Art der Anwendung*** ▪ orale Einnahme, als Tablette ***Dauer der Anwendung*** ▪ 6 Monate	Placebo

max.: maximal

Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. In beiden Studien wurden Patientinnen und Patienten mit einer Indikation zur Tonsillektomie aufgrund einer rezidivierenden akuten Tonsillitis eingeschlossen. In Abdel-Naby Awad 2020 wurden mindestens 7 akute Tonsillitis-Episoden in den vergangenen 12 Monaten, mindestens 5 Episoden in jedem der letzten 2 Jahre oder mindestens 3 Episoden in jedem der vergangenen 3 Jahre vorausgesetzt. Lildholdt 2003 erforderte zum Einschluss eine Häufigkeit von mindestens 3 Tonsillitis-Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre. Die Studienautorinnen und -autoren machten keine Angaben zu konkreten Ausschlusskriterien. Abdel-Naby Awad 2020 schloss hingegen Patientinnen und Patienten mit spezifischen Vorerkrankungen aus.

Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kinder		
Abdel-Naby Awad 2020	▪ Kinder ▪ rezidivierende Tonsillitis ▪ Indikation zur Tonsillektomie (≥ 7 Episoden einer akuten Tonsillitis im vergangenen Jahr, ≥ 5 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre oder ≥ 3 Episoden in jedem der vergangenen 3 Jahre)	▪ rheumatische Herzerkrankungen ▪ Langzeit-Therapie mit Penicillin ▪ Diabetes mellitus ▪ Autoimmunerkrankungen ▪ Einnahme von Immunsuppressiva oder vorherige Organtransplantation ▪ Leber- oder Nierenerkrankungen ▪ obstruktive Schlafapnoe in der Anamnese
Keine eindeutige Altersgruppe		
Lildholdt 2003	▪ Überweisung zur Tonsillektomie aufgrund einer rezidivierender akuten Tonsillitis (≥ 3 Episoden in jedem der vergangenen 2 Jahre)	▪ k. A.
k. A.: keine Angabe		

Charakteristierung der Studienpopulationen

Die Charakterisierung der Studienpopulationen wird in Tabelle 6 dargestellt. Die mittlere Anzahl der Tonsillitiden in den vergangenen 12 Monaten war zwischen der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe in der Studie Abdel-Naby Awad 2020 vergleichbar. Lildholdt 2003 berichten keine gruppenspezifischen Baseline-Charakteristika. In beiden Studien finden sich keine eindeutigen Angaben, ob die Patientinnen und Patienten zu Beginn der Behandlung Symptome einer akuten Tonsillitis/Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis hatten oder symptomfrei waren. Die Anzahl der Studienabbrecher über den 12-monatigen Untersuchungszeitraum ist in Lildholdt 2003 in der Prüf- und Vergleichsinterventionsgruppe hoch. Patientinnen und Patienten mit einer diagnostizierten akuten Tonsillitis/Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis wurden von den Studienautorinnen und -autoren im Studienverlauf als Studienabbrecher ausgeschlossen. Diesen Patientinnen und Patienten wurde eine Tonsillektomie angeboten. 14 weitere Patientinnen und Patienten, deren Gruppenzuteilung nicht berichtet wurde, haben die Studie nach Einschluss abgebrochen. In Abdel-Naby Awad 2020 wurden Informationen zu Studienabbrechern nicht berichtet.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Kinder		
Abdel-Naby Awad 2020		
N	100	100
Alter [Jahre] MW (SD[a])	10 (23)	9 (21)
Geschlecht [w / m] %	60 / 40	55 / 45
Anzahl der Tonsillitiden innerhalb von 12 Monaten MW (SD)	6 (1,1)	5 (1,1)
Studienabbrecher	k. A.	k. A.
Keine eindeutige Altersgruppe		
Lildholdt 2003		
N	53[a]	57[a]
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	23,4 (6; 58)[b]	
Geschlecht [w / m]	k. A.	
Anzahl der Tonsillitiden in den vergangenen 2 Jahren MW (SD)	8,4 (k. A.)	
Studienabbrecher N (%)	21 (39,6)[c]	28 (49,1)[c]

a. 124 Patientinnen und Patienten wurden eingeschlossen, die Angaben und die Ergebnisse beziehen sich jedoch nur auf 110 Patientinnen und Patienten.
b. Angabe der SD in Monate
c. Bildet die Anzahl der Patientinnen und Patienten ab, die aufgrund einer diagnostizierten akuten Tonsillitis von der Studie ausgeschlossen wurden. Zusätzlich haben 14 Patientinnen und Patienten (11 %) nach dem Einschluss die Studienteilnahme abgebrochen (Gruppenzuteilung nicht berichtet).

k. A.: keine Angabe; m: männlich; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 2 Studien konnten Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien.

Für den Großteil der Endpunkte wurden keine oder keine verwertbaren Daten berichtet. Die Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse waren in der Studie Abdel-Naby Awad 2020 nicht verwertbar, weil der Endpunkt nur in der Prüfinterventionsgruppe erhoben wurde.

Die Daten der Studie Lildholdt 2003 zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen wurden nur für die Patientinnen und Patienten berichtet, die im Studienverlauf eine akute Tonsillitis entwickelten. Dadurch wurde das Prinzip der zufälligen Zuteilung (Randomisierung) gebrochen und die Daten waren nicht verwertbar.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte

Altersgruppe **Studie**	**Kritische Endpunkte**							
	Mortalität	**Unerwünschte Ereignisse**	**Häufigkeit von Halsschmerzepisoden**	**Häufigkeit von Scharlachepisoden**	**Eitrige Folgeerkrankungen**	**Nicht eitrige Folgeerkrankungen**	**Krankheitstage**	**Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen**
Kinder								
Abdel-Naby Awad 2020	–	○	●[a]	–	–	–	●	–
Mora 2003	–	○	○	–	–	–	–	○
Keine eindeutige Altersgruppe								
Lildholdt 2003	–	●	●[b]	–	–	–	–	○

●: Daten wurden berichtet und waren verwertbar.
○: Daten wurden berichtet, aber waren nicht für den Evidenzbericht verwertbar.
–: Es wurden keine Daten berichtet (keine weiteren Angaben) / Der Endpunkt wurde nicht erhoben.
a. berichtet als Häufigkeit von Tonsillitis-Episoden
b. berichtet als Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Tonsillitis-Episode

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

5.4.1 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Tabelle 8: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Interventionsende)

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen und Patienten**		**Basis-risiko in %[a]**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[b]**
Studien-design; N	**Studien-limitationen[c]**	**Inkonsi-stenz**	**Indirekt-heit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**[I]**	**[C]**		**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI] in %-Punkten**	
Gastrointestinale Symptome												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Keine eindeutige Altersgruppe												
RCT, 1 [20]	sehr schwer-wiegend[d]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[e]	unentdeckt	keine	keine	14/53	0/57	0	42,22 [2,45; 728,45]	26 [15; 40]	sehr niedrig
Hautausschlag												
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Keine eindeutige Altersgruppe												
RCT, 1 [20]	sehr schwer-wiegend[d]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[e]	unentdeckt	sehr schwer-wiegend[f]	keine	1/53	2/57	4	0,53 [0,05; 6,01]	−2 [−10; 7]	sehr niedrig

a. Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie zu Studienbeginn.
b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT Prinzips war nicht adäquat.
e. Abweichung der Dosierung von der Zulassung in Deutschland: Für die untersuchte Population werden laut Fachinformation 1500 mg mit 3 Einzeldosen à 500 mg über 3 konsekutive Tage empfohlen. In der Studie wurden pro Woche nur einmalig 500 mg Azithromycin verabreicht. Außerdem wurde eine Langzeit-Antibiotikatherapie über 6 Monate statt einer einmaligen Eradikation durchgeführt.
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.

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

5.4.2 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Interventionsende)

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patientinnen und Patienten**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[a]**
Studien-design, N	**Studien-limitationen[b]**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**I; C**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**Hedges'g [95 %-KI]**	
Anzahl der Tonsillitis-Attacken										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT, 1 [18]	sehr schwer-wiegend[c]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[d]	unentdeckt	keine	keine	100; 100	−1,00 [−1,35; −0,65]	–[e]	sehr niedrig

a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.
d. Es wurde eine Langzeit-Antibiotikatherapie über 6 Monate statt einer einmaligen Eradikation durchgeführt. Die Gesamtdosis/Monat überschreitet für Kinder > 25 kg ansteigend mit dem Körpergewicht die Gesamtdosis gemäß der deutschen Zulassung.
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;

Tabelle 10: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis/Anzahl der Patientinnen und Patienten**		**Basis-risiko in %[a]**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[b]**
Studien-design; N	**Studien-limitationen[c]**	**Inkonsi-stenz**	**Indirekt-heit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**[I]**	**[C]**		**OR [95 %-KI]**	**RD [95 %-KI] in %-Punkten**	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Keine eindeutige Altersgruppe												
Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Tonsillits-Episode (Interventionsende)												
RCT, 1 [20]	sehr schwer-wiegend[d]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[e]	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	47/53	42/57	74	2,80 [0,99; 7,87]	15 [0,2; 29]	sehr niedrig
Anzahl der Patientinnen und Patienten ohne Tonsillits-Episode (Nachbeobachtung)												
RCT, 1 [20]	sehr schwer-wiegend[d]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[e]	unentdeckt	schwer-wiegend[f]	keine	32/53	29/57	51	1,47 [0,69; 3,14]	10 [–9; 27]	sehr niedrig

a. Risiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie zu Studienbeginn.
b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Umsetzung des ITT Prinzips war nicht adäquat.
e. Abweichung der Dosierung von der Zulassung in Deutschland: Für die untersuchte Population werden laut Fachinformation 1500 mg mit 3 Einzeldosen à 500 mg über 3 konsekutive Tage empfohlen. In der Studie wurden pro Woche nur einmalig 500 mg Azithromycin verabreicht. Außerdem wurde eine Langzeit-Antibiotikatherapie über 6 Monate statt einer einmaligen Eradikation durchgeführt.
f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zuungunsten noch mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.

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

5.4.3 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage

Tabelle 11: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt Krankheitstage (Interventionsende)

Faktoren der Qualität der Evidenz							**Anzahl der Patientinnen und Patienten**	**Effekt**		**Qualität der Evidenz[a]**
Studien-design, N	**Studien-limitationen[b]**	**Inkonsistenz**	**Indirektheit**	**Publikations-bias**	**Fehlende Genauigkeit**	**Andere Faktoren**	**I; C**	**Mittelwert-differenz [95 %-KI]**	**Hedges' g [95 %-KI]**	
Fehltage in der Schule										
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT, 1 [18]	sehr schwer-wiegend[c]	nicht zutreffend	schwer-wiegend[d]	unentdeckt	keine	keine	100; 100	−2,00 [−2,49; −1,51]	–[e]	sehr niedrig

a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.
b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.
c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.
d. Es wurde eine Langzeit-Antibiotikatherapie über 6 Monate statt einer einmaligen Eradikation durchgeführt. Die Gesamtdosis/Monat überschreitet für Kinder > 25 kg ansteigend mit dem Körpergewicht die Gesamtdosis gemäß der deutschen Zulassung
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

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich einer medikamentösen Eradikation versus einer konservativen, nicht antibiotischen Therapie bei Patientinnen und Patienten mit rezidivierender Tonsillitis/Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis konnten 3 RCTs identifiziert werden. Nur 2 eingeschlossene Studien berichteten verwertbare Daten zu den kritischen Endpunkten. Die beiden Studien zeigten bezüglich der angewandten Antibiotikatherapie Abweichungen von der PICO-Fragestellung des Evidenzberichts: Die Dosierung in Abdel-Naby Awad 2020 wich von der deutschen Zulassung ab, da die Gesamtdosis/Monat für Kinder mit einem Körpergewicht > 25 kg ansteigend mit dem Körpergewicht die Gesamtdosis gemäß der deutschen Empfehlung überschritt. Die Dosierung in Lildholdt 2003 wich von der deutschen Zulassung ab, da wöchentlich nur ein Drittel der empfohlenen Gesamtdosis verabreicht wurde. Statt einer einmaligen medikamentösen Eradikation wiederholte sich das Therapieschema monatlich in beiden Studien über einen Zeitraum von 6 Monaten. Dies führte zu einer Abwertung der Qualität der Evidenz aufgrund von Indirektheit. Zudem reichten die Informationen in den Studien nicht aus, um eindeutig zu beurteilen, ob die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der Antibiotikatherapie symptomatisch oder symptomfrei waren.

Für den Großteil der kritischen Endpunkte (Mortalität, Häufigkeit von Scharlachepisoden, eitrige Folgeerkrankungen, nicht eitrige Folgeerkrankungen und Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen) wurden keine oder keine verwertbaren Daten berichtet.

In der Studie Lildholdt 2003 ist unklar, ob die unerwünschten Ereignisse in beiden Gruppen vollständig erhoben und berichtet wurden. Es wird zudem nicht beschrieben, wie viele Patientinnen und Patienten der Analyse zugrunde lagen, sodass die Umsetzung des ITT-Prinzips mit nicht adäquat bewertet wurde.

Insgesamt konnte zu den kritischen Endpunkten nur wenig und indirekte Evidenz identifiziert werden. Zusätzlich weisen die Studien sehr schwerwiegende Limitationen auf: Neben fehlenden Angaben zur Verdeckung der Gruppenzuteilung sowie zur Umsetzung der Verblindung lagen kaum oder keine Informationen zum Patientenfluss oder zu Ersetzungsverfahren von fehlenden Werten vor. Des Weiteren lagen keine prospektiven Registereinträge oder veröffentlichte Studienprotokolle vor, sodass eine ergebnisabhängige Berichterstattung nicht ausgeschlossen werden kann.

Hochwertige nicht randomisierte prospektiv vergleichende Studien konnten zu der Fragestellung nicht identifiziert werden. Lediglich 1 ältere Studie wurde gesichtet [21]; welche jedoch aufgrund der geringen Stichprobengröße (N = 54) und geringer Qualität nicht berücksichtigt wurde.

7 Literatur

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

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

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

4. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Entwurf für Version 6.1 [online]. 2021 [Zugriff: 30.08.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_entwurf-fuer-version-6-1.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. Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N et al. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Public Health 2004; 94(3): 361-366. https://dx.doi.org/10.2105/ajph.94.3.361.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

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

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. 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. Del Mar CB, Glasziou PP, Spinks AB. Antibiotics for sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2000; (4): Cd000023. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.Cd000023.

2. Munck H, Jørgensen AW, Klug TE. Antibiotics for recurrent acute pharyngo-tonsillitis: systematic review. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2018; 37(7): 1221-1230. https://dx.doi.org/10.1007/s10096-018-3245-3.

3. National Institute for Health and Care Excellence. Sore throat (acute): antimicrobial prescribing [online]. 2018 [Zugriff: 16.12.2021]. URL: https://www.nice.org.uk/guidance/ng84.

4. Ng GJ, Tan S, Vu AN et al. Antibiotics for preventing recurrent sore throat. Cochrane Database Syst Rev 2015; (7): Cd008911. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD008911.pub2.

5. 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.

6. Spinks A, Glasziou PP, Del Mar CB. Antibiotics for treatment of sore throat in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2021; (12): Cd000023. https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000023.pub5.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

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

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. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Little P, Gould C, Williamson I et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategiesfor sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. BMJ 1997; 315(7104): 350-352. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7104.350.

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. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. Taylor B, Abbott GD, Kerr MM et al. Amoxycillin 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.

22. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. Practitioner 1981; 225(1352): 234-239.

23. 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.

24. 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.

Nicht E2

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

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. 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.

5. 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.

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

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

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. Christenson JC, Swenson E, Gooch WM, 3rd et al. Comparative efficacy and safety of cefprozil (BMY-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.

19. 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.

20. 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.

21. De la Garza CA, Nolen TM, Rogan MP. Cefproxil vs. erythromycin in streptococcal tonsillopharyngitis. Infect Med 1992; 9(Suppl E): 8-20.

22. Dette GA, Simm K. Gewebekonzentrationen von Erythromycin und Josamycin bei der chronisch rezidivierenden Tonsillitis. Med Welt 1987; 38: 1098-1100.

23. 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.

24. 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.

25. 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.

26. 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.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. 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.

33. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr., Steinberg JB et al. Management of group A streptococcal pharyngitis: a randomized controlled studyof twice-daily erythromycin ethylsuccinate versus erythromycin estolate. Pediatr Infect Dis 1982; 1(6): 384-387.

34. Gomez J, Gomez G. General practice trial of a new penicillin G ester. Br J Clin Pract 1967; 21(4): 183-185.

35. 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.

36. 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.

37. 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.

38. 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.

39. 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.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

47. 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.

48. 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.

49. 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.

50. Kieserman SP, Williams J, Linstrom C. Streptococcal pharyngitis: alternative treatments. Ear, Nose, &Throat Journal 1995; 74(11): 777-780.

51. Kraus NP. Lokalantibiotikahaltige Halsschmerztabletten; ein Therapievergleich. ZFA (Stuttgart) 1982; 58(13): 767-770.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. Levine MK, Berman JD. A comparison of clindamycin and erythromycin in beta--hemolytic streptococcal infections. J Med Assoc Ga 1972; 61(3): 108-111.

56. 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.

57. 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.

58. 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.

59. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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.

64. 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.

65. Padilla Raygoza N. Comparison of clarithromycin and azithromycin for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children. Infect Med 1998; 15(Suppl D): 23-27.

66. 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.

67. 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.

68. 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.

69. 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.

70. 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.

71. 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.

72. 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.

73. 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.

74. 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.

75. 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.

76. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. 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: l5337. https://dx.doi.org/10.1136/bmj.l5337.

81. 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.

82. 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.

83. Stillerman M, Isenberg HD. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of cyclacillin, cephalexin, and potassium penicillin V. Antimicrobial Agents &Chemotherapy 1970; 10: 270-276.

84. 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.

85. 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.

86. 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.

87. 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.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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. 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.

2. 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.

3. Tuner K, Nord CE. Impact of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on microflora in recurrent tonsillitis. Annals of Otology, Rhinology &Laryngology 1985; 94(3): 278-280.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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 Otology, 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: optimalization of acute tonsillitis therapy (streptococcal angina)]. Zeitschrift fur Arztliche 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. 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.

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.

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-amoxyclav 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.

59. Steurer J. [Selected indications forantibiotic 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. 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 estreptocoo 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 Cephradine 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 E7

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.

4. 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 12: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Interventionsende)

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Keine eindeutige Altersgruppe						
Lildholdt 2003[a]	unklar	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	adäquat
a. identische Bewertung für die Operationalisierungen gastrointestinale Symptome und Hautausschlag ITT: Intention to treat						

Tabelle 13: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Interventionsende)

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Abdel-Naby Awad 2020	adäquat	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
Keine eindeutige Altersgruppe						
Lildholdt 2003[a]	unklar	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	adäquat
a. identische Bewertung für die Messzeitpunkte Interventionsende und Nachbeobachtung ITT: Intention to treat						

Tabelle 14: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage (Interventionsende)

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Abdel-Naby Awad 2020	adäquat	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
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(R) ALL 1946 to January 24, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [22]– 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) [23]

#	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 amoxycillin* 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 *isrctn* 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