



IQWiG-Berichte – Nr. 1410

Dauer der Antibiotikatherapie

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie

**Therapie entzündlicher Erkrankungen
der Gaumenmandeln / Tonsillitis**

Evidenzbericht

Auftrag: V21-09E
Version: 1.0
Stand: 19.08.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

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

Auftraggeber

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags

01.10.2021

Interne Auftragsnummer

V21-09E

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

- Marc Krause
- Corinna Kiefer
- Claudia Mischke
- Dorothea Sow
- Julia Ströhlein
- Sarah Thys

Schlagwörter

Tonsillitis, Antibakterielle Mittel, Systematische Übersicht

Keywords

Tonsillitis, Anti-Bacterial Agents, Systematic Review

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
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 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf	6
4.1.10 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	11
4.3.4.2 Aufwertung der Qualität der Evidenz	12

5	Ergebnisse.....	14
5.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	14
5.2	Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	16
5.3	Übersicht der Endpunkte	29
5.4	Ergebnisse zu Endpunkten.....	31
5.4.1	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	31
5.4.1.1	Metaanalysen	32
5.4.2	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Diarrhö)	33
5.4.2.1	Metaanalysen	35
5.4.3	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)	36
5.4.3.1	Metaanalysen	38
5.4.4	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Erbrechen) .	39
5.4.4.1	Metaanalysen	41
5.4.5	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Hautausschlag)	43
5.4.6	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden	44
5.4.6.1	Metaanalysen	46
5.4.7	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt eitrige Folgeerkrankungen	49
5.4.8	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt nicht eitrige Folgeerkrankungen	52
5.4.9	Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage	54
5.4.9.1	Metaanalysen	55
5.4.10	Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A- Streptokokken-Infektionen	56
5.4.10.1	Metaanalysen	58
6	Anmerkungen zu den Ergebnissen	62
7	Literatur	63
8	Studienlisten	67
8.1	Liste der identifizierten systematischen Übersichten	67
8.2	Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen	67
Anhang A	Bewertung der Studienlimitationen	83
Anhang B	Suchstrategien.....	89
B.1	Bibliografische Datenbanken	89
B.2	Studienregister	91

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Übersicht über die Kriterien für den Studieneinschluss.....	5
Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung	16
Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien	18
Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien.....	20
Tabelle 5: Ein- / Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien.....	23
Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen.....	27
Tabelle 7: Matrix der Endpunkte	30
Tabelle 8: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Gesamtrate)	31
Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Diarrhö)	33
Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)	36
Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Erbrechen).....	39
Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Hautausschlag).....	43
Tabelle 13: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen) – Interventionsende	44
Tabelle 14: Evidenzprofil Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen) – Nachbeobachtung	47
Tabelle 15: Evidenzprofil für den Endpunkt eitrige Folgeerkrankungen	49
Tabelle 16: Evidenzprofil für den Endpunkt nicht eitrige Folgeerkrankungen	52
Tabelle 17: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitstage.....	54
Tabelle 18: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken- Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Interventionsende.....	56
Tabelle 19: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken- Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Nachbeobachtung	59
Tabelle 20: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse.....	83
Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Diarrhö	83
Tabelle 22: Studienlimitationen zum Endpunkt Übelkeit.....	84
Tabelle 23: Studienlimitationen zum Endpunkt Erbrechen	84
Tabelle 24: Studienlimitationen zum Endpunkt Hautausschlag	85
Tabelle 25: Studienlimitationen zum Endpunkt Halsschmerzepisoden – Interventionsende ..	85
Tabelle 26: Studienlimitationen zum Endpunkt Halsschmerzepisoden – Nachbeobachtung ..	85
Tabelle 27: Studienlimitationen zum Endpunkt eitrige Folgeerkrankungen	86
Tabelle 28: Studienlimitationen zum Endpunkt nicht eitrige Folgeerkrankungen	86
Tabelle 29: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage.....	86
Tabelle 30: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken- Infektionen – Interventionsende	87

Tabelle 31: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-
Infektionen – Nachbeobachtung 88

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung	15
Abbildung 2: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	32
Abbildung 3: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Diarrhö) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	35
Abbildung 4: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Übelkeit) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	38
Abbildung 5: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Erbrechen) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	41
Abbildung 6: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Erbrechen) – Interventionsende, kurze Therapiedauer vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: RD.....	42
Abbildung 7: Metaanalysen nach Alter, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Episode) – Interventionsende, kurze T vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	46
Abbildung 8: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Episode) – Nachbeobachtung, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	48
Abbildung 9: Metaanalysen nach Alter, Krankheitstage – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	55
Abbildung 10: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	58
Abbildung 11: Metaanalysen nach Altersgruppe, Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Nachbeobachtung, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR.....	61

Abkürzungsverzeichnis

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

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 Fragestellung wird untersucht:

- Darstellung der Evidenz bezüglich der Effekte einer kurzen Antibiotikatherapie im Vergleich zu einer länger andauernden Antibiotikatherapie bei Patientinnen und Patienten mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis.

3 Projektverlauf

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

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

Insgesamt wurden 6 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

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 akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis aufgenommen.

Die Studien wurden jeweils für Kinder (bis einschließlich 12 Jahre), Jugendliche (13 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 kurzen Antibiotikatherapie (≤ 5 Tage) dar.

Als Vergleichsintervention galt eine länger andauernde Antibiotikatherapie (> 5 Tage) der gleichen Wirkstoffgruppe.

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 akuter Tonsillitis / Tonsillopharyngitis 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 RCTs als relevante wissenschaftliche Informationsquelle in die Evidenzdarstellung ein.

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 akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis (siehe auch Abschnitt 4.1.1)
E2	Prüfintervention: Behandlung mit einer kurzen Antibiotikatherapie (≤ 5 Tage)
E3	Vergleichsintervention: Behandlung mit einer länger andauernden Antibiotikatherapie (> 5 Tage)
E4	kritische Endpunkte wie in Abschnitt 4.1.3 formuliert
E5	Studientypen: RCTs wie in Abschnitt 4.1.4 formuliert
E6	Publikationssprache: Deutsch oder Englisch
E7	Vollpublikation verfügbar ^a
a. Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch ein Studienbericht gemäß ICH E3 [5] oder ein Bericht über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [6] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht, sofern die in diesen Dokumenten enthaltenen Informationen zur Studienmethodik und zu den Studienergebnissen nicht vertraulich sind. CONSORT: Consolidated Standards of Reporting Trials; ICH: International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; RCT: randomisierte kontrollierte Studie	

4.1.9 Vorgehen im Falle einer Zulassungsänderung im Projektverlauf

Sofern sich im Projektverlauf Änderungen im Zulassungsstatus der darzustellenden Intervention ergeben, sollten die Kriterien für den Studieneinschluss gegebenenfalls an die neuen Zulassungsbedingungen angepasst werden. Die jeweils vorgenommenen Änderungen sollten im Evidenzbericht explizit vermerkt werden.

4.1.10 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 Abschnitt 4.2.2).

4.2.2 Fokussierte Informationsbeschaffung von Studien

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

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

Folgende primäre und weitere Informationsquellen sowie Suchtechniken wurden dabei berücksichtigt:

Primäre Informationsquellen

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

Weitere Informationsquellen und Suchtechniken

- Anwendung weiterer Suchtechniken
 - Sichten von Referenzlisten identifizierter systematischer Übersichten
 - Identifizieren von Studienregistereinträgen zu eingeschlossenen Studien

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 in Abschnitt 4.3.2 endpunktspezifisch pro Studie beschrieben. Anschließend wurden die Informationen zu den ausgewählten Endpunkten in Evidenzprofilen zusammengeführt und analysiert [7]. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die in 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 RD errechnet. Zur Abschätzung der quantitativen Ergebnisunsicherheit wurden ergänzend die

oberen und unteren KI-Grenzen der RD basierend auf den KI-Grenzen des relativen Gesamtschätzers der Metaanalyse berechnet. Wurde keine Metaanalyse durchgeführt, erfolgte eine Berechnung der RD pro Studie durch die Risiken in den beiden Behandlungsgruppen; als zugehöriges KI wurde standardmäßig dasjenige nach der Wilson-Score-Methode [8] angegeben. Sollte das Ergebnis des CSZ-Tests [9] qualitativ nicht zum Ergebnis des KI nach der Wilson-Score-Methode, sondern zum Wald-KI passen, wurde dieses angegeben.

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

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)
- Verblindung
- Umsetzung des Intention-to-treat(ITT)-Prinzips
- ergebnisunabhängige Berichterstattung

4.3.3 Metaanalysen

Die geschätzten Effekte und KI aus den Studien wurden mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt. Anschließend wurde die Heterogenität des Studienpools anhand des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [10] untersucht. Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch nicht signifikantes Ergebnis ($p \geq 0,05$), wurde davon ausgegangen, dass die Schätzung eines gemeinsamen (gepoolten) Effekts sinnvoll ist. Im Fall von mindestens 5 Studien erfolgte die Metaanalyse mithilfe des Modells mit zufälligen Effekten nach der

Methode von Knapp und Hartung unter Verwendung des Heterogenitätsschätzers nach Paule und Mandel [11]. Als Ergebnis wurde der gemeinsame Effekt inklusive KI dargestellt. Weil die Heterogenität im Fall weniger Studien nicht verlässlich geschätzt werden kann, wurden bei 4 oder weniger Studien gegebenenfalls Modelle mit festem Effekt verwendet. Waren in einer Metaanalyse nur 2 Studien enthalten, so wurde aus pragmatischen Gründen regelhaft ein Modell mit festem Effekt gewählt, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. Bei 3 und 4 Studien erfolgte vorzugsweise eine Metaanalyse nach der Methode von Knapp und Hartung, sofern das KI informativ war und kein Widerspruch zu einer qualitativen Zusammenfassung bestand. Andernfalls wurde ein Modell mit festem Effekt verwendet, wenn keine deutlichen Gründe dagegensprachen. War ein Modell mit festem Effekt nicht vertretbar, blieb es bei der Schätzung nach Knapp und Hartung.

Ergab der Heterogenitätstest ein statistisch signifikantes Ergebnis ($p < 0,05$), wurde untersucht, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise verursachen. Dazu zählen methodische und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren. Kann die Heterogenität durch diese Faktoren erklärt werden, wurde das Poolen der Effekte ggf. auf Subgruppen beschränkt [12]. Konnte die Heterogenität nicht erklärt werden, so wurde, sofern möglich, ebenfalls ein gemeinsamer (gepoolter) Effekt berechnet. Dabei ist zu beachten, dass ein gepoolter Effekt bei bedeutsamer Heterogenität möglicherweise nicht sinnvoll interpretierbar ist. Von der Berechnung eines gepoolten Effekts wurde abgesehen, falls sich die KI der eingehenden Studien nur gering oder gar nicht überlappen und gleichzeitig die Effektschätzungen der Studien in unterschiedliche Richtungen weisen.

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 [13,14]:

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

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

Ergebnissen aus RCTs wurde im 1. Bewertungsschritt eine hohe, Ergebnissen aus Beobachtungsstudien eine niedrige Qualität der Evidenz attestiert [13]. Von dieser rein designbedingten Einschätzung ausgehend, wurde bei Studienlimitationen, einem Risiko von Publikationsbias, fehlender Genauigkeit der Effekte, inkonsistenten Effekten oder eingeschränkter Übertragbarkeit die Qualität der Evidenz abgewertet sowie bei (sehr) großen Effekten, einer Dosis-Wirkungs-Beziehung oder, wenn die Berücksichtigung aller potenziellen Confounder zu einer Effekterhöhung / Verstärkung des beobachteten Ergebnisses führen würde, aufgewertet. Unterstützend für diese Bewertungsschritte konnten Sensitivitätsanalysen durchgeführt werden. Alle Ab- und Aufwertungen der Qualität der Evidenz wurden durch Fußnoten gekennzeichnet.

4.3.4.1 Abwertung der Qualität der Evidenz

A: Studienlimitationen

Die Qualität der Evidenz wurde aufgrund von schwerwiegenden oder sehr schwerwiegenden Studienlimitationen um 1 oder 2 Stufen abgewertet, wenn starke Limitierungen in einem oder mehreren der in Abschnitt 4.3.2 genannten Kriterien das Vertrauen in die Effektschätzung beeinträchtigen. Die endpunktbezogene studienübergreifende Bewertung der Studienlimitationen erfolgt unter Berücksichtigung des Einflusses der einzelnen Studien auf die Effektschätzung für jeden Endpunkt. Gründe für eine Abwertung wurden transparent beschrieben [15].

B: Inkonsistente (heterogene) Effekte

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

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

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

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

C: Indirektheit

Die Qualität der Evidenz wird bei starker oder sehr starker Indirektheit um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Indirektheit kann auf Abweichungen zwischen dem PICO und den Einschlusskriterien der Studien basieren [16].

D: Publikationsbias

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

Kriterien für die Annahme eines Publikationsbias umfassten eine Evidenzgrundlage, welche vorrangig auf kleinen Studien und wenigen Ereignissen beruhte, welche einen beobachteten Zusammenhang zwischen Größe der Effektschätzung und Studiengröße (oder Genauigkeit der Effekte) zeigte, welche vorzeitige Studienabbrüche auf der Grundlage von hohen Effektschätzungen aufwies oder welche Auffälligkeiten in der gesichteten Datenlage erkennen ließ [17].

E: Fehlende Genauigkeit der Effekte

Die Qualität der Evidenz wurde wegen geringer oder sehr geringer Genauigkeit der Effekte um 1 oder 2 Stufen abgewertet. Maßgeblich hierfür war neben der Lage und Breite des 95 %-KI auch die Wahl des Metaanalysemodells (zufällige Effekte oder fester Effekt) (siehe Abschnitt 4.3.3). Außerdem konnten sehr kleine Fallzahlen zu einer Abwertung wegen fehlender Genauigkeit führen [18]. Bei ausreichender Patientenzahl wurde regelhaft nicht abgewertet, wenn das KI eines gepoolten Effekts (relativ oder absolut im Fall binärer Daten bzw. Mittelwertdifferenz oder standardisierte Mittelwertdifferenz im Fall stetiger Daten) einen signifikanten Unterschied anzeigte.

Andernfalls erfolgte eine Abwertung wegen fehlender Präzision, falls das KI (des relativen Effekts bei binären Daten bzw. Hedges' g bei stetigen Daten) einen 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 [19].

B: Dosis-Wirkungs-Beziehung

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

C: Confounding

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

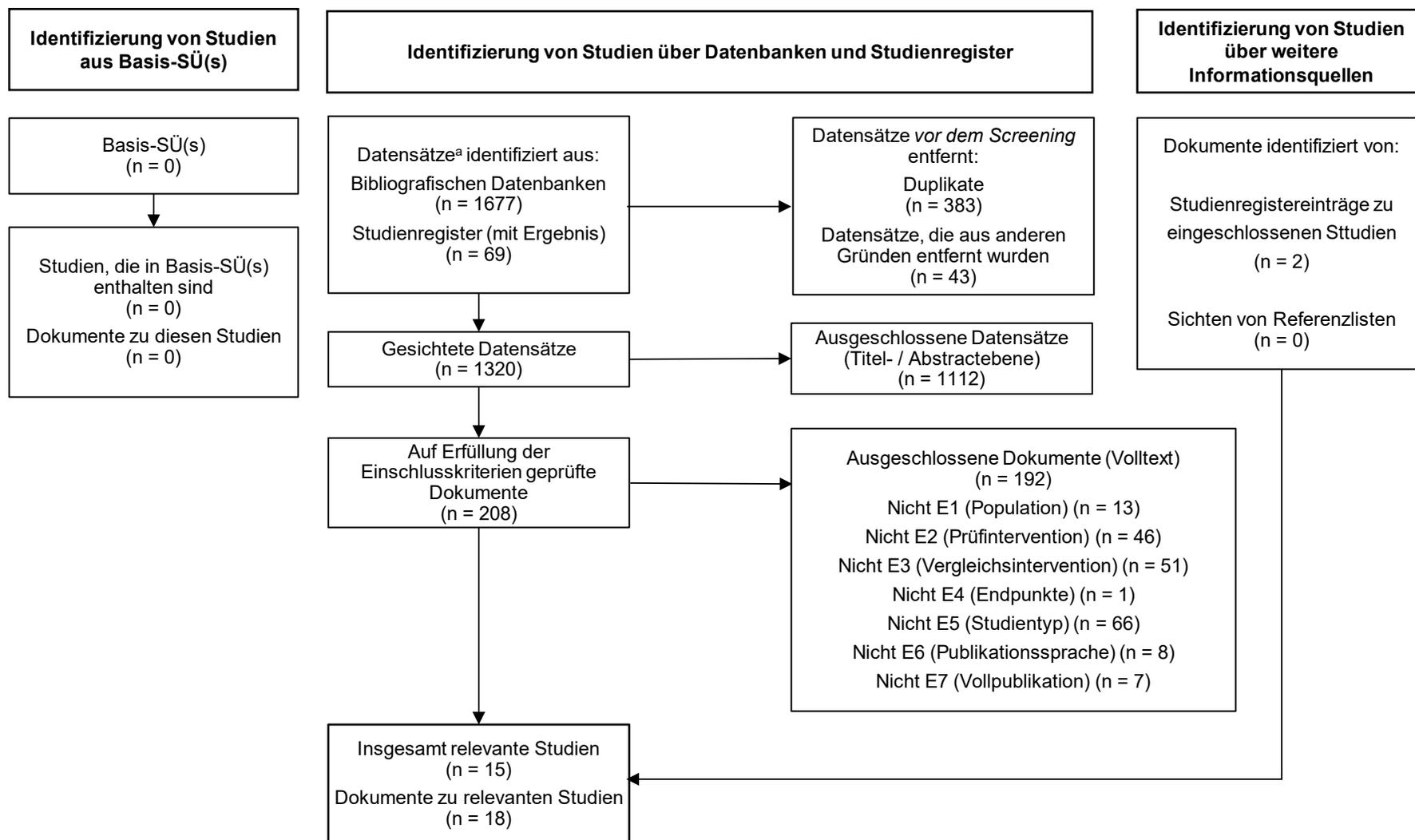
5 Ergebnisse

5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der Informationsbeschaffung inklusive Studienselektion gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss. Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken (letzte Suche am 25.01.2022) und der Suche in Studienregistern (letzte Suche am 07.03.2022) sind in Anhang B dargestellt.

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

Von den 2 identifizierten systematischen Übersichten (siehe Abschnitt 8.1) wurde keine als Basis-SÜ herangezogen



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

Abbildung 1: Ergebnis der Informationsbeschaffung

Resultierender Studienpool

Durch die verschiedenen Rechenschritte konnte insgesamt 15 relevante Studie identifiziert werden (siehe auch Tabelle 2).

Tabelle 2: Studienpool der Evidenzdarstellung

Altersgruppe Studie	Verfügbare Dokumente	
	Vollpublikation (in Fachzeitschriften)	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Kinder		
Esposito 2001	ja [20]	nein
Mehra 1998	ja [21]	nein
Padilla 1998	ja [22]	nein
Pichichero 1994	ja [23]	nein
Venuta 1998	ja [24]	nein
Weippl 1993	ja [25]	nein
Zwart 2003	ja [26]	nein
Jugendliche/Erwachsene		
Müller 1993	ja [27]	nein
Strömberg 1988 ^a	ja [28]	nein
Erwachsene		
Carbon 1996	ja [29]	nein
Kaplan 2001 ^b	ja [30]	nein
Müller 1996	ja [31]	nein
Skoog 2019	ja [32,33]	ja [34,35]
Zwart 2000	ja [36]	nein
Keine eindeutige Altersgruppe		
Gerber 1987	ja [37]	nein
a. keine verwertbaren Daten		
b. Mehr als 70% der Patientinnen und Patienten sind Erwachsene.		

5.2 Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien

In den folgenden Abschnitten werden die eingeschlossenen Studien einschließlich der wesentlichen Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten sowie die Studienpopulationen charakterisiert.

1 der 15 eingeschlossenen Studien erfüllte zwar die formalen Einschlusskriterien, berichtete jedoch keine verwertbaren Daten (siehe Tabelle 2) und wurde in der weiteren Evidenzdarstellung nicht berücksichtigt. In dieser Studie (Strömberg 1988) wurde für die Endpunkte eitrig und nicht eitrig Folgeerkrankungen ausschließlich die Gesamtanzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis über beide Gruppen berichtet.

Eine weitere Darstellung dieser Studie erfolgte ausschließlich in der Matrix der Endpunkte (siehe Tabelle 7).

Studiendesign und Studienpopulationen

In diesem Abschnitt erfolgt eine Beschreibung der Studienpopulationen aus den eingeschlossenen Studien mit verwertbaren Daten.

Dabei handelt es sich um 14 RCTs, welche überwiegend in Europa und den USA durchgeführt wurden. Für die Gruppe der kurzen Behandlungsdauer wurden Interventionen von 3 oder 5 Tagen identifiziert, für die Gruppe der langen Behandlungsdauer wurde in 12 von 14 Studien eine 10-tägige Behandlung durchgeführt. In 2 Studien betrug die Behandlungsdauer 7 Tage. Die Anzahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag mit Ausnahme von 2 Studien pro Studie über 100 [25,26]. Die Studiendauer betrug in den meisten Studien 2 bis 5 Wochen. Zwei Studien wiesen eine Studiendauer von 8 und 12 Wochen auf [28,33]. 2 weitere Studien hatten eine Studiendauer von 26 Wochen [26,36].

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Kinder						
Esposito 2001	RCT	I: 70 C: 68	Cefaclor (5 Tage)	Cefaclor (10 Tage)	Italien, 1997 bis 1999	4 Wochen
Mehra 1998	RCT	I: 327 C: 324	Cefuroxim axetil (5 Tage)	Cefuroxim axetil (10 Tage)	International, k. A.	4 Wochen
Padilla-Raygoza 1998	RCT	I: 112 C: 99	Azithromycin (3 Tage)	Clarithromycin (10 Tage)	Mexiko, k. A.	2 Wochen
Pichichero 1994	RCT	I: 126 C: 121	Cefpodoxim (5 Tage)	Cefpodoxim (10 Tage)	USA, 1991 bis 1992	5 Wochen
Venuta 1998	RCT	I: 87 C: 87	Azithromycin (3 Tage)	Clarithromycin (10 Tage)	Italien, 1994 bis 1997	3 Wochen
Weippl 1993	RCT	I: 46 C: 47	Azithromycin (3 Tage)	Erythromycin ethylsuccinat (10 Tage)	Österreich, Argentinien, Italien, k. A.	4 Wochen
Zwart 2003	RCT	I: 54 C: 46	Phenoxymethylpenizillin (3 Tage)	Phenoxymethylpenizillin (7 Tage)	Niederlande, k. A.	26 Wochen
Jugendliche/Erwachsene						
Müller 1993	RCT	I: 82 C: 79	Azithromycin (3 Tage)	Clarithromycin (10 Tage)	Deutschland, Irland, k. A.	4 Wochen
Erwachsene						
Carbon 1996	RCT	I: (3 Tage): 91 I: (5 Tage): 85 C: 83	Azithromycin (3/5 Tage)	Roxithromycin (10 Tage)	Frankreich, 1991 bis 1992	4 Wochen
Kaplan 2001	RCT	I: 265 C: 260	Azithromycin (5 Tage)	Clarithromycin (10 Tage)	USA, k. A.	5 Wochen
Müller 1996	RCT	I: 91 C: 92	Azithromycin (3 Tage)	Roxithromycin (10 Tage)	Deutschland, k. A.	2 Wochen
Skoog 2019	RCT	I: 215 C: 218	Phenoxymethylpenizillin (5 Tage)	Phenoxymethylpenizillin (10 Tage)	Schweden, 2015 bis 2018	12 Wochen
Zwart 2000	RCT	I: 194 C: 190	Phenoxymethylpenizillin (3 Tage)	Phenoxymethylpenizillin (7 Tage)	Niederlande, 1994 bis 1996	26 Wochen

Tabelle 3: Charakteristika der in die Evidenzdarstellung eingeschlossenen Studien (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Studien- design	Patientenzahl (randomisiert) N	Intervention	Vergleich	Ort und Zeitraum der Durchführung	Studiendauer
Keine eindeutige Altersgruppe						
Gerber 1987	RCT	I: 73 C: 99	Phenoxymethylpenizillin- Kalium (3 Tage)	Phenoxymethylpenizillin- Kalium (10 Tage)	USA, 1984 bis 1985	3 Wochen
C: Vergleich; I: Prüfintervention; k. A: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Charakterisierung der Prüf- und Vergleichsintervention

Alle Studien berichteten Vergleiche zwischen Antibiotika aus derselben Wirkstoffgruppe. In circa der Hälfte der Studien wurde derselbe Wirkstoff bei unterschiedlichen Behandlungsdauern verglichen [20,21,23,26,28,33,36,37]. Die Dosierung und Art der Anwendung entsprach in den berücksichtigten Vergleichen in allen Studien weitestgehend der aktuellen Zulassung in Deutschland.

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Kinder		
Esposito 2001	Cefaclor <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 25 mg/kg/Tag	Cefaclor <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 25 mg/kg/Tag
Mehra 1998	Cefuroxim axetil <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 10 mg/kg/Tag	Cefuroxim axetil <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 10 mg/kg/Tag
Padilla-Raygoza 1998	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 1-mal 10 mg/kg/Tag	Clarithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 7,5 mg/kg/T
Pichichero 1994	Cefpodoxim proxetil <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 5 mg/kg/Tag Maximaldosis: 200 mg	Cefpodoxim proxetil <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 1-mal 10 mg/kg/Tag Maximaldosis: 200 mg
Venuta 1998	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 1-mal 10 mg/kg/Tag Maximaldosis: 500 mg/Tag	Clarithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 7,5 mg/kg/Tag Maximaldosis: 500 mg/Tag
Weippl 1993	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 1-mal 10 mg/kg/Tag Maximaldosis: 500 mg/Tag	Erythromycin ethylsuccinat <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal täglich Maximaldosis: 30-50 mg/kg/Tag

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Zwart 2003	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> ▪ Kinder 4 bis 10 Jahre: ▫ 3-mal 250 mg/Tag ▪ Kinder > 10 Jahre: ▫ 3-mal 500 mg/Tag	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 7 Tage <i>Dosierung:</i> ▪ Kinder 4 bis 10 Jahre: ▫ 3-mal 250 mg/Tag ▪ Kinder > 10 Jahre: ▫ 3-mal 500 mg/Tag
Jugendliche/Erwachsene		
Müller 1993	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 250 mg/Tag	Clarithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 250 mg/Tag
Erwachsene		
Carbon 1996	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 1-mal 500 mg/Tag <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> Tag 1: 1-mal 500 mg 1-mal 250 mg/Tag für 4 weitere Tage	Roxithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 150 mg/Tag
Kaplan 2001	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> Tag 1: 500 mg/Tag 250 mg/Tag für 4 weitere Tage	Clarithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 250 mg/Tag
Müller 1996	Azithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 500 mg/Tag	Roxithromycin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 2-mal 150 mg/Tag
Skoog 2019	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> 4-mal 800 mg/Tag	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal 1000 mg/Tag

Tabelle 4: Charakterisierung der Interventionen in den eingeschlossenen Studien (mehrsseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Zwart 2000	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 3 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal 500 mg/Tag	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 7 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal 500 mg/Tag
Keine eindeutige Altersgruppe		
Gerber 1987	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 5 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal 250 mg/Tag	Phenoxymethylpenizillin <i>Interventionsdauer:</i> 10 Tage <i>Dosierung:</i> 3-mal 250 mg/Tag

Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten in den Studien

Die Ein- und Ausschlusskriterien für Patientinnen und Patienten der Studien sind in Tabelle 5 dargestellt. Die wesentlichen Kriterien in Bezug auf die Population waren in allen Studien vergleichbar.

In allen Studien wurden Patientinnen und Patienten mit klinischen Zeichen und Symptomen einer Pharyngitis und/ oder Tonsillitis eingeschlossen. In den meisten Studien wurde zusätzlich ein Nachweis für Gruppe A beta-hämolysierende Streptokokken (GABHS) vorausgesetzt. Patientinnen und Patienten, welche zum Beispiel aufgrund von Allergien oder Vorerkrankungen keine Antibiotika einnehmen konnten oder bereits streptokokkenbedingte Folgeerkrankungen oder andere schwere Erkrankungen aufwiesen, wurden in der Regel ausgeschlossen.

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

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Kinder		
Esposito 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 3 bis 12 Jahre ▪ Vorliegen eines oropharyngealen Erythems ▪ Fieber > 38° C ▪ Halsschmerzen, tonsilläres Exsudat oder zervikale Lymphadenitis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ bekannte Hypersensitivität gegenüber Cephalosporinen ▪ Nachweis einer viralen Infektion (z. B. Rhinorrhö oder Husten) ▪ schwere Niereninsuffizienz ▪ gastrointestinale Erkrankungen mit Erbrechen und / oder Diarrhö in der Anamnese ▪ Antibiotikaeinnahme in den letzten 72 Stunden vor Studienbeginn oder gleichzeitige Behandlung mit einem anderen Antibiotikum während der Studiendauer ▪ weitere schwere Erkrankung
Mehra 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 3 bis 13 Jahre ▪ akute Tonsillopharyngitis ▪ oropharyngeales Erythem ▪ Fieber ▪ Halsschmerzen ▪ tonsilläres Exsudat oder zervikale Lymphadenitis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ virale Infektion (z. B. Rhinorrhö oder Husten) ▪ gastrointestinale Erkrankung in der Anamnese ▪ Down-Syndrom oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalte ▪ Nierenfunktionsstörung (Serumkreatinin >3,0 mg/dl), ▪ weitere schwere Erkrankung oder Überempfindlichkeit gegen Beta-Lactam-Antibiotika ▪ bekannte Immunschwäche ▪ Antibiotika während der vorangegangenen 72 h oder Teilnahme an einer anderen Studie in den letzten 3 Monaten
Padilla-Raygoza 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 1 bis 16 Jahre ▪ Anzeichen einer akuten Pharyngotonsillitis ▪ positiver GABHS-Nachweis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese einer unerwünschten Reaktion oder Intoleranz auf ein Antibiotikum ▪ Antibiotikabehandlung innerhalb von 2 Wochen vor Studienbeginn ▪ Anamnese einer Leber- oder Nierenerkrankung
Pichichero 1994	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 2 bis 17 Jahre ▪ symptomatische Tonsillopharyngitis nach klinischer Beurteilung verursacht durch GABHS (positiver GABHS-Abstrich) ▪ akute Halsentzündung und Fieber seit ≤ 7 Tagen 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Kontakt zu GABHS-Trägern ▪ Hypersensitivität gegenüber Cephalosporinen oder Penizillin ▪ systemische antibiotische Behandlung in den 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ signifikante Nieren-, Leber- oder hämatologische Erkrankungen ▪ immunologische oder neoplastische Erkrankung oder immunsuppressive Therapie ▪ Glomerulonephritis oder rheumatisches Fieber in der Anamnese
Venuta 1998	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 4 bis 13 Jahre ▪ dokumentierte Streptokokken-Pharyngitis <ul style="list-style-type: none"> ▫ klinische Zeichen (Rachen-Erythem oder -Exsudat) ▫ positiver Antigentest und Rachenkultur 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ antibiotische Behandlung 6 Wochen vor Studienbeginn ▪ peritonsillärer Abszess ▪ Träger für S. pyogenes

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

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Weippl 1993	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 2 bis 12 Jahre ▪ Pharyngitis oder Tonsillitis die durch GABHS verursacht wird 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ potenziell tödlich verlaufende Erkrankung ▪ gastrointestinale Erkrankung, die die Aufnahme der Studienmedikation erschwert ▪ Hypersensitivität gegenüber Makroliden oder Azithromycin ▪ gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin oder Carbamazepin ▪ antimikrobielle Behandlung innerhalb 2 Wochen vor Studienbeginn (es sei denn, die Behandlung war nicht erfolgreich) ▪ Behandlung mit anderen Studienmedikationen innerhalb 1 Monats vor Studienbeginn
Zwart 2003	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 4 bis 15 Jahre ▪ Halsschmerzen < 7 Tage ▪ mindestens 2 von 4 Centor-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fieber ▫ Abwesenheit von Husten ▫ schmerzempfindliche, geschwollene vordere Lymphknoten ▫ tonsilläres Exsudat 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ vermutete Mandelentzündung ▪ Scharlach ▪ weitere Erkrankung, die eine Antibiotika-Therapie erforderlich macht ▪ Intoleranz gegenüber Penizillin
Jugendliche/Erwachsene		
Müller 1993	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 12 Jahre ▪ akute Infektion der oberen Atemwege ▪ Pharyngitis oder Tonsillitis ▪ Infektion mit S. pyogenes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ gebärfähige Frauen ohne adäquate Kontrazeption ▪ Alkohol- oder Drogenabhängigkeit ▪ potenziell tödlich verlaufende Erkrankung ▪ Gesundheitszustände, die verhindern könnten, dass die Studie nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann ▪ fibrozystische Erkrankung ▪ chronische Diarrhö in der Anamnese ▪ Magengeschwür oder andere gastrointestinale Erkrankung, die die Aufnahme des Studienmedikaments beeinflussen könnte ▪ gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, Carbamazepin oder Digitalis ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder Makroliden ▪ Vorhandensein einer anderen Infektion, die eine Behandlung mit Antibiotika erfordern ▪ Behandlung mit einer weiteren zu erprobenden Medikation im letzten Monat vor Studienbeginn ▪ Behandlung mit einem anderen antimikrobiotischen Medikament in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn

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

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Erwachsene		
Carbon 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 18 bis 65 Jahre ▪ Verdacht auf S. pyogenes Pharyngitis ▪ klinische Anzeichen und Symptome einer Pharyngitis (Halsentzündung, Erythem und / oder Eiterbildung, Dysphagie und Fieber > 38° C) ▪ geeignet für eine Antibiotikatherapie 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Allergie gegenüber Makroliden ▪ Antibiotika in den letzten 72 Stunden vor Studienbeginn ▪ chronische Infektionen
Kaplan 2001	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: ≥ 12 Jahre ▪ Symptome und Anzeichen für S. pyogenes Pharyngitis durch Rachenabstrich bestätigt ▪ Halsschmerzen ▪ und mindestens 1 der folgenden Zeichen oder Symptome: <ul style="list-style-type: none"> ▫ pharyngeales oder tonsilläres Erythem oder Exsudat ▫ Empfindlichkeit der vorderen zervikalen Lymphknoten ▫ Fieber 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ rheumatisches Fieber oder rheumatischer Herzklappenfehler in der Anamnese ▪ systemische Antibiotika bis zu 3 Tagen vor Beginn der Studie ▪ Einnahme von Medikamenten, die das P450 CYP3A4 System beeinflussen (z. B. Phenytoin, Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid) 4 Wochen vor Beginn der Studie oder voraussichtlicher Bedarf dieser Medikamente während der Studie ▪ Schwangerschaft
Müller 1996	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten im Alter > 12 Jahre ▪ akute Infektion der oberen Atemwege ▪ Pharyngitis oder Tonsillitis ▪ Infektion mit S. pyogenes 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Schwangerschaft oder Stillzeit ▪ unzureichende Kontrazeption ▪ potenziell tödliche verlaufende Erkrankung ▪ Gesundheitszustände, die verhindern könnten, dass die Studie nicht bis zum Ende durchgeführt werden kann ▪ fibrozystische Erkrankung ▪ chronische Diarrhö in der Anamnese ▪ Magengeschwür oder andere Erkrankung, die die Aufnahme des Studienmedikaments beeinflussen könnte ▪ gleichzeitige Behandlung mit Ergotamin, Carbamazepin oder Digitalis ▪ Alkohol- oder Drogenabhängigkeit ▪ bekannte Überempfindlichkeit gegenüber der Studienmedikation oder Makroliden ▪ Vorhandensein einer anderen Infektion, die eine Behandlung mit Antibiotika erfordert ▪ Behandlung mit einer weiteren zu erprobenden Medikation im letzten Monat vor Studienbeginn ▪ Behandlung mit einem anderen antimikrobiotischem Medikament in den letzten 2 Wochen vor Studienbeginn

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

Altersgruppe Studie	Wesentliche Einschlusskriterien	Wesentliche Ausschlusskriterien
Skoog 2019	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter ≥ 6 Jahre ▪ Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen und 3 oder 4 Centor-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fieber (> 38° C) ▫ schmerzempfindliche Lymphknoten ▫ Belag auf den Tonsillen (oder entzündete Tonsillen bei Kindern) ▫ Abwesenheit von Husten ▪ positiver Schnelltest für GABHS 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anzeichen einer schweren Erkrankung ▪ Hypersensitivität gegenüber Penizillin ▪ immunmodulierende Behandlung (äquivalent zu 15 mg Prednisolon) ▪ antibiotische Therapie für Pharyngotonsillitis im letzten Monat vor Studienbeginn ▪ antibiotische Therapie 72 Stunden vor Einschluss in die Studie
Zwart 2000	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 15 bis 60 Jahre ▪ Halsschmerzen < 7 Tage 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ weniger als 3 von 4 Centor-Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Fieber ▫ Abwesenheit von Husten ▫ schmerzempfindliche, geschwollene vordere Lymphknoten ▪ tonsilläres Exsudat
Keine eindeutige Altersgruppe		
Gerber 1987	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alter: 3 bis 25 Jahre ▪ Anzeichen einer Streptokokken-Pharyngitis ▪ positiver GABHS-Nachweis 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anamnese einer Hypersensitivität auf Penizillin ▪ Antibiotikabehandlung innerhalb von 72 Stunden vor der Studie
GABHS: Gruppe A beta-hämolisierende Streptokokken; k. A.: keine Angabe; S. pyogenes: Streptococcus pyogenes		

Charakterisierung der Studienpopulation

Die Charakterisierung der Studienpopulation wird in Tabelle 6 dargestellt.

7 bzw. 5 Studien untersuchten ausschließlich oder überwiegend Kinder [20-26] bzw. Erwachsene [29-31,33,36], 1 Studie schloss sowohl Jugendliche als auch erwachsene Patientinnen und Patienten ein [27]. In der Studie Gerber 1987 wurden Kinder, Jugendliche und Erwachsene im Alter zwischen 3 und 25 Jahren eingeschlossen [37]. Alle Studien schlossen sowohl Patientinnen als auch Patienten in einem größtenteils ausgewogenen Verhältnis ein. In den meisten Studien wurde ein GABHS-Nachweis per Einschlusskriterium vorausgesetzt. Dementsprechend lag der Anteil der Patientinnen und Patienten ohne einen solchen Nachweis nur in einzelnen Studien unter 100 %. Die Compliance war in den meisten Studien, welche Angaben dazu machten, hoch. Eine Ausnahme stellten die Studien Esposito 2001 und Carbon 1996 dar [20,29].

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Kinder		
Esposito 2001		
N	70	68
Alter [Jahre] Min; Max	3; 12 ^a	
Geschlecht [w / m] %	56 / 44 ^a	
Nachweis für Streptokokken (%)	100	
Volle Compliance (%)	39 ^a	33 ^a
Mehra 1998		
N	266	254
Alter [Jahre] Min; Max	k. A.	k. A.
Geschlecht [w / m] %	k. A.	k. A.
Nachweis für Streptokokken (%)	100	100
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Padilla-Raygoza 1998		
N	112	99
Alter [Jahre] MW (SD)	6,7 (3,0)	7,1 (3,4)
Geschlecht [w / m] %	56 / 44	39 / 61
Nachweis für Streptokokken (%)	100	100
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Pichichero 1994		
N	126 ^a	121 ^a
Alter [Jahre] MW (SD)	8,1 (3,4) ^a	7,4 (2,8) ^a
Geschlecht [w / m] %	k. A.	k. A.
Nachweis für Streptokokken (%)	100 ^a	100 ^a
Compliance (%)	100	94
Venuta 1998		
N	87	87
Alter [Jahre] Median (Min; Max)	7,9 (4,1; 11,9) ^a	8,1(4,0; 12,3) ^a
Geschlecht [w / m] %	51 / 49 ^a	54 / 46 ^a
Nachweis für Streptokokken (%)	100	100
Compliance (%)	94 ^b	77
Weippl 1993		
N	46	47
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	5,4 (1; 12)	5,0 (2; 12)
Geschlecht [w / m] %	41 / 57	49 / 49
Nachweis für Streptokokken (%)	96	98
Compliance (%)	k. A.	k. A.

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Zwart 2003		
N	54	46
Alter [Jahre] MW (SD)	10,5 (3,8)	9,9 (3,8)
Geschlecht [w / m] %	63 / 37	56 / 44
Nachweis für GABHS Streptokokken (%)	48	70
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Jugendliche/Erwachsene		
Müller 1993		
N	82	79
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	41 (12; 82) ^c	39 (13; 79) ^c
Geschlecht [w / m] % ^c	39 / 61 ^c	42 / 58 ^c
Nachweis für Streptokokken (%)	48	49
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Erwachsene		
Carbon 1996		
N	176	83
Alter [Jahre] MW (SD)	34 (10)	35 (10)
Geschlecht [w / m] %	57 / 43	63 / 37
Nachweis für Streptokokken (%)	22	27
Compliance (%)	51	20,3
Kaplan 2001		
N	265	260
Alter [Jahre] MW (SD)	26 (11) ^a	27 (12) ^a
Geschlecht [w / m] %	59 / 41 ^a	63 / 37 ^a
Nachweis für Streptokokken (%)	100 ^a	100 ^a
Compliance (%) ^d	98 ^a	92 ^a
Müller 1996		
N	92	94
Alter [Jahre] MW (Min; Max)	40 (21; 87) ^c	38 (16; 83) ^c
Geschlecht [w / m] %	49 / 51 ^c	41 / 59 ^c
Nachweis für Streptokokken (%)	63	68
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Skoog 2019		
N	215	218
Alter [Jahre] Median (Q1; Q3)	30 (6; 73)	31 (3; 67)
Geschlecht [w / m] %	65 / 35	63 / 37
Nachweis für Streptokokken (%)	100	100
Anteil der eingenommenen Dosen [%] Median (Min; Max)	100 (65; 100)	100 (53; 100)

Tabelle 6: Charakterisierung der Studienpopulationen (mehrseitige Tabelle)

Altersgruppe Studie	Intervention	Vergleich
Zwart 2000		
N	194	190
Alter [Jahre] MW (SD)	28 (9)	28 (9)
Geschlecht [w / m] %	64 / 36	61 / 39
Nachweis für GABHS Streptokokken (%)	50	49
Compliance (%)	k. A.	k. A.
Keine eindeutige Altersgruppe		
Gerber 1987		
N	73	99
Alter [Jahre] MW (SD)	9,6 (k. A.)	10,0 (k. A.)
Geschlecht [w / m] %	49 / 51	52 / 48
Nachweis für Streptokokken (%)	100	100
Compliance (%)	86	88
a. Werte basieren auf anderen Patientenzahlen als den randomisierten Patientinnen und Patienten (Abweichung > 10 %) b. Abweichende Angaben in Tabelle 1 und Text c. Angaben für alle Indikationen d. In die Auswertung der Ergebnisse wurden ausschließlich die Patientinnen und Patienten mit einer hohen Compliance eingeschlossen m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; Q1: 1. Quartil; Q3: 3. Quartil; SD: Standardabweichung; w: weiblich; vs.: versus		

5.3 Übersicht der Endpunkte

Aus 14 Studien konnten Daten zu kritischen Endpunkten extrahiert werden. Die Tabelle 7 zeigt die Übersicht der verfügbaren Daten zu Endpunkten aus den eingeschlossenen Studien. Zusätzlich zu den in Abschnitt 5.2 beschriebenen Gründen zur Nicht-Verwertbarkeit der Daten aus Strömberg 1988 berichteten folgende Studien Daten, die ebenfalls nicht verwertbar waren: In 3 Studien [26,27,31] wurden Daten zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse berichtet, die jedoch nicht für die relevante Teilpopulation berichtet wurden bzw. keine separaten Angaben für die Interventions- und Kontrollgruppe machten. 2 Studien [21,33] machten für den Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden keine separaten Angaben für die Interventions- und Kontrollgruppe bzw. berichteten ausschließlich die Zeit bis keine Halsschmerzen mehr vorhanden waren. Der Endpunkt Scharlachepisoden wurde ausschließlich in 1 Studie berichtet ohne eindeutige Angabe, auf welche Gruppe sich die Angaben beziehen [25]. Zum Endpunkt Mortalität wurde in keiner Studie Daten berichtet.

Tabelle 7: Matrix der Endpunkte

Studie	Kritische Endpunkte							
	Mortalität	Unerwünschte Ereignisse	Häufigkeit von Halschmerzepisoden	Häufigkeit von Scharlachepisoden	Eitrige Folgeerkrankungen	Nicht eitrige Folgeerkrankungen	Krankheitstage	Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen
Kinder								
Esposito 2001	–	●	–	–	–	–	–	●
Mehra 1998	–	●	○	–	–	–	–	●
Padilla-Raygoza 1998	–	●	–	–	–	–	–	●
Pichichero 1994	–	–	–	–	–	–	–	●
Venuta 1998	–	●	●	–	–	–	–	●
Weippl 1993	–	●	–	–	–	–	–	●
Zwart 2003	–	○	●	○	●	–	●	●
Jugendliche/Erwachsene								
Müller 1993	–	○	–	–	–	–	–	●
Strömberg 1988	–	–	–	–	○	○	–	–
Erwachsene								
Carbon 1996	–	●	–	–	–	–	●	–
Kaplan 2001	–	–	–	–	●	●	–	●
Müller 1996	–	○	–	–	–	–	–	●
Skoog 2019	–	●	○	–	●	–	–	●
Zwart 2000	–	●	●	–	●	●	–	●
Keine eindeutige Altersgruppe								
Gerber 1987	–	–	–	–	–	–	–	●
<p>●: 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.</p>								

5.4 Ergebnisse zu Endpunkten

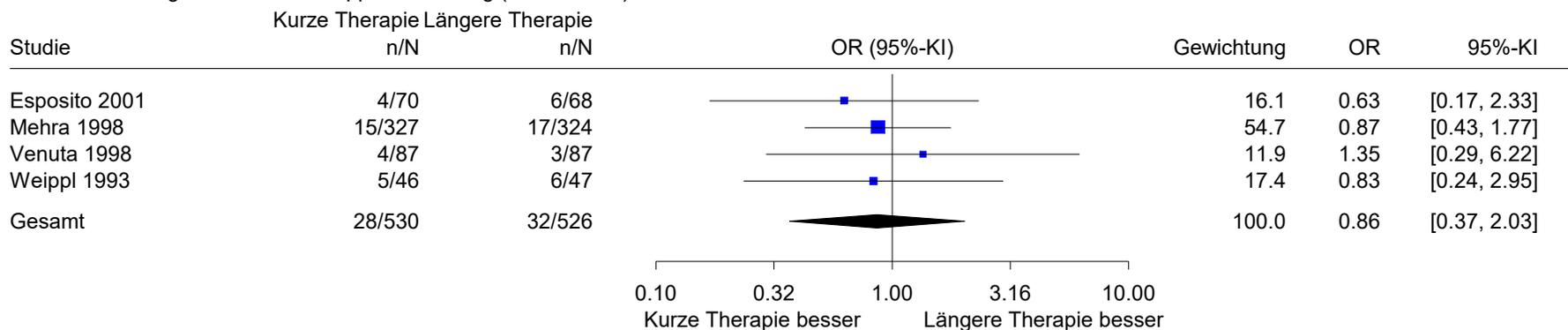
5.4.1 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse

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

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 4 [20,21,24, 25]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	keine	28/530	32/526	7	0,86 [0,37; 2,03]	-1 [-4; 6]	sehr niedrig
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war mit Ausnahme von Esposito 2001 in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.1.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
 Gesamtrate der unerwünschten Ereignisse
 Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (Varianzkorr.)



Heterogenität: $Q=0.56$, $df=3$, $p=0.905$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.55$, $p=0.618$, $Tau(\text{Paule-Mandel})=0$

Abbildung 2: Metaanalyse zur Altersgruppe Kinder, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

5.4.2 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Diarrhö)

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Diarrhö) (mehrsseitige Tabelle)

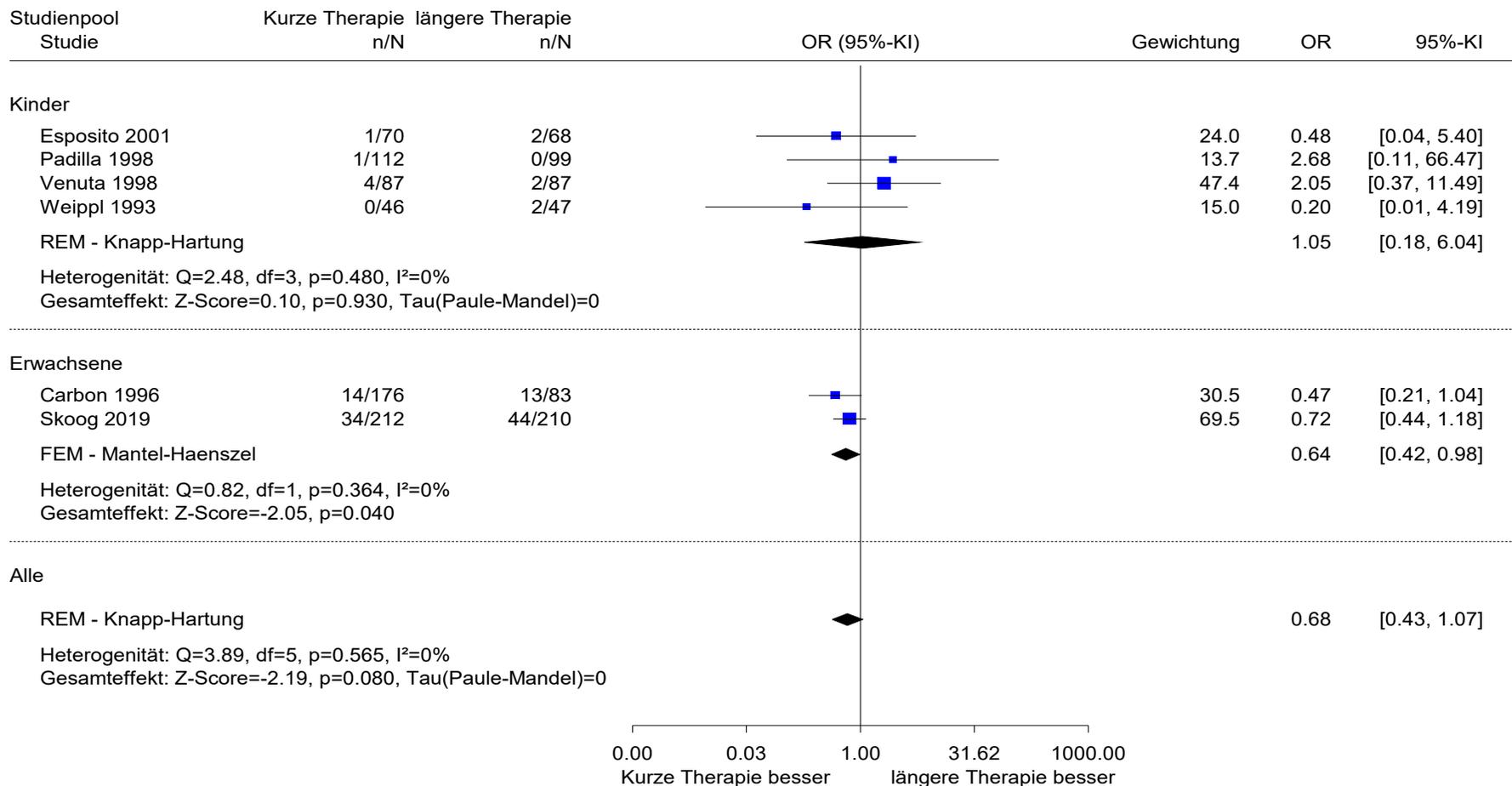
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 4 [20,22,24, 25]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	6/315	6/301	3	1,05 [0,18; 6,04]	0 [-2; 11]	sehr niedrig
Erwachsene												
RCT; 2 [29,33]	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	48/388	57/293	18	0,64 [0,42; 0,98]	-6 [-10; -0,3]	moderat
Alle Altersgruppen												
RCT; 6 [20,22,24, 25,29,33]	schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^h	keine	54/703	63/594	4	0,68 [0,43; 1,07]	-1 [-2; 0,2]	niedrig

Tabelle 9: Evidenzprofil für den kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Diarrhö) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war mit Ausnahme von Esposito 2001 in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. In Carbon 1996 war die Randomisierung sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. In beiden Studien war die Verblindung nicht adäquat.</p> <p>g. Die Randomisierung war mit Ausnahme von Esposito 2001 und Skoog 2019 in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war mit Ausnahme von Skoog 2019 in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>h. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.2.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Diarrhoe



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.70, df=1, p=0.402, I²=0%

Abbildung 3: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Diarrhö) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

5.4.3 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Übelkeit)

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Übelkeit) (mehrsseitige Tabelle)

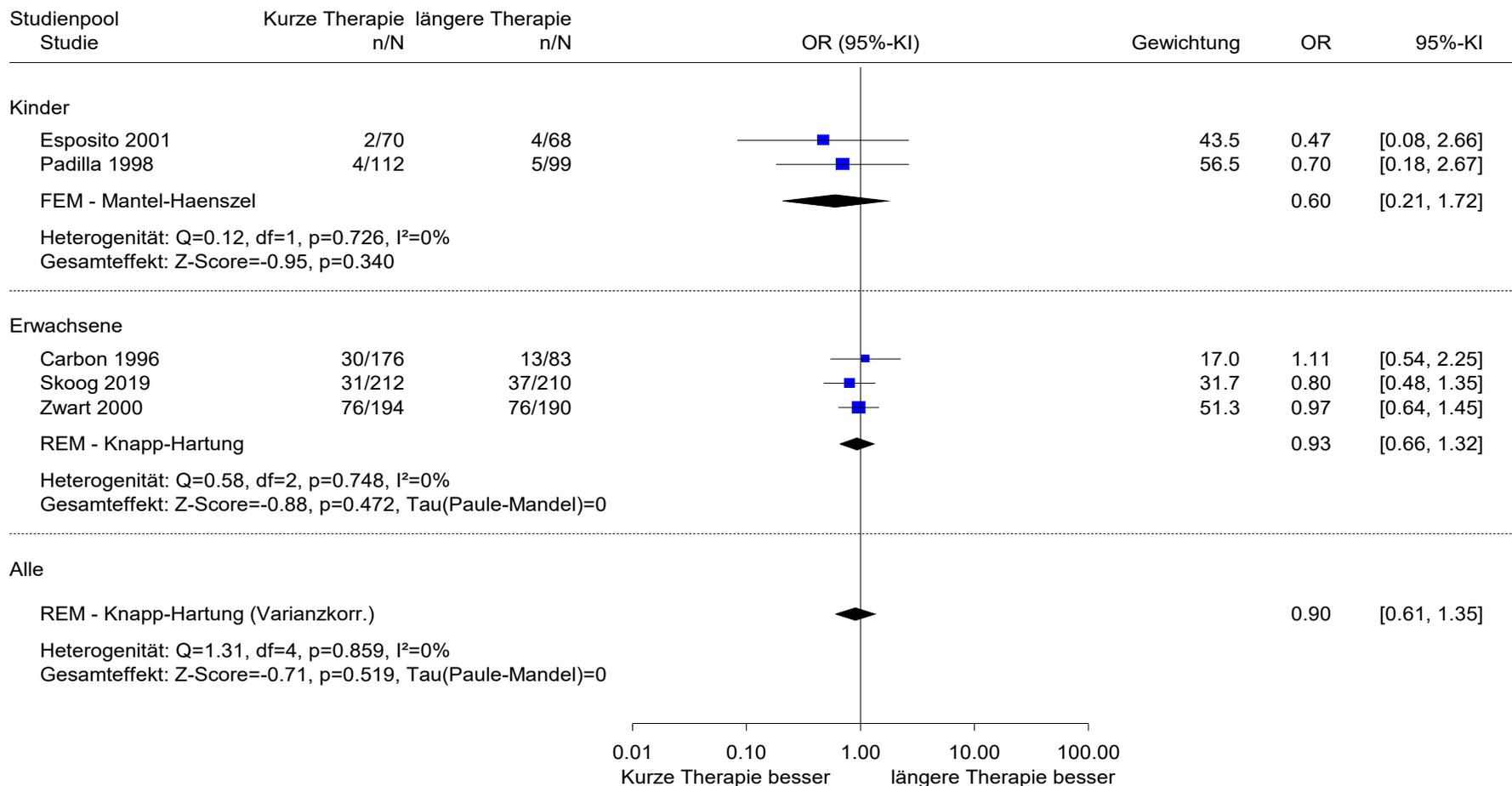
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 2 [20,22]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^e	keine	6/182	9/167	5	0,60 [0,21; 1,72]	-2 [-4; 4]	niedrig
Erwachsene												
RCT; 3 [29,33,36]	schwerwiegend ^f	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	137/582	126/483	18	0,93 [0,66; 1,32]	-1 [-5; 4]	moderat
Alle Altersgruppen												
RCT; 5 [20,22,29,33,36]	schwerwiegend ^g	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	143/764	135/650	16	0,90 [0,61; 1,35]	-1 [-5; 4]	moderat

Tabelle 10: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Übelkeit) (mehrsseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war in Padilla-Raygoza 1998 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die Randomisierung war in Carbon 1996 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in Carbon 1996 und Zwart 2000 unklar. Die Verblindung war in Carbon 1996 und Skoog 2019 nicht adäquat.</p> <p>g. Die Randomisierung war in Padilla-Raygoza 1998 und Carbon 1996 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war mit Ausnahme von Skoog 2019 in allen Studien unklar. Die Verblindung war mit Ausnahme von Zwart 2000 in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.3.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Übelkeit



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.66, df=1, p=0.416, I²=0%

Abbildung 4: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Übelkeit) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

5.4.4 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Erbrechen)

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Erbrechen) (mehrseitige Tabelle)

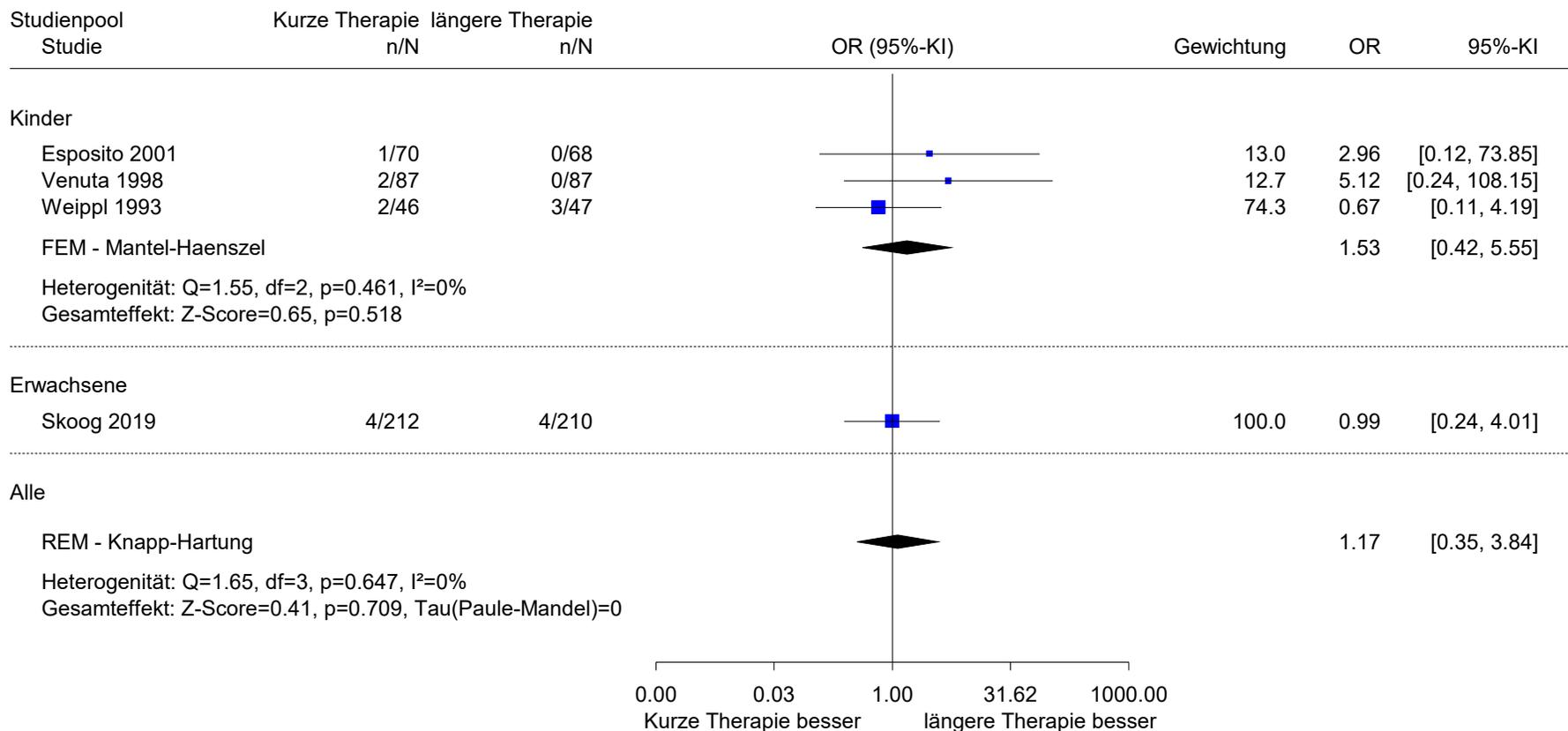
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 3 [20,24,25]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	5/203	3/202	0	1,53 [0,42; 5,55]	1 [-2; 4] ^f	sehr niedrig
Erwachsene												
RCT; 1 [33]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	4/212	4/210	2	0,99 [0,24; 4,01]	0 [-3; 3]	sehr niedrig
Alle Altersgruppen												
RCT; 4 [20,24,25, 33]	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	9/415	7/412	1	1,17 [0,35; 3,84]	0 [-1; 3] ^f	sehr niedrig

Tabelle 11: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Erbrechen) (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war mit Ausnahme von Esposito 2001 in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Ergebnis aus Metaanalyse, wegen der geringen Anzahl von Ereignissen.</p> <p>g. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>h. Die Randomisierung war in Venuta 1993 und Weippl 1998 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war mit Ausnahme von Skoog 2019 in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.4.1 Metaanalysen

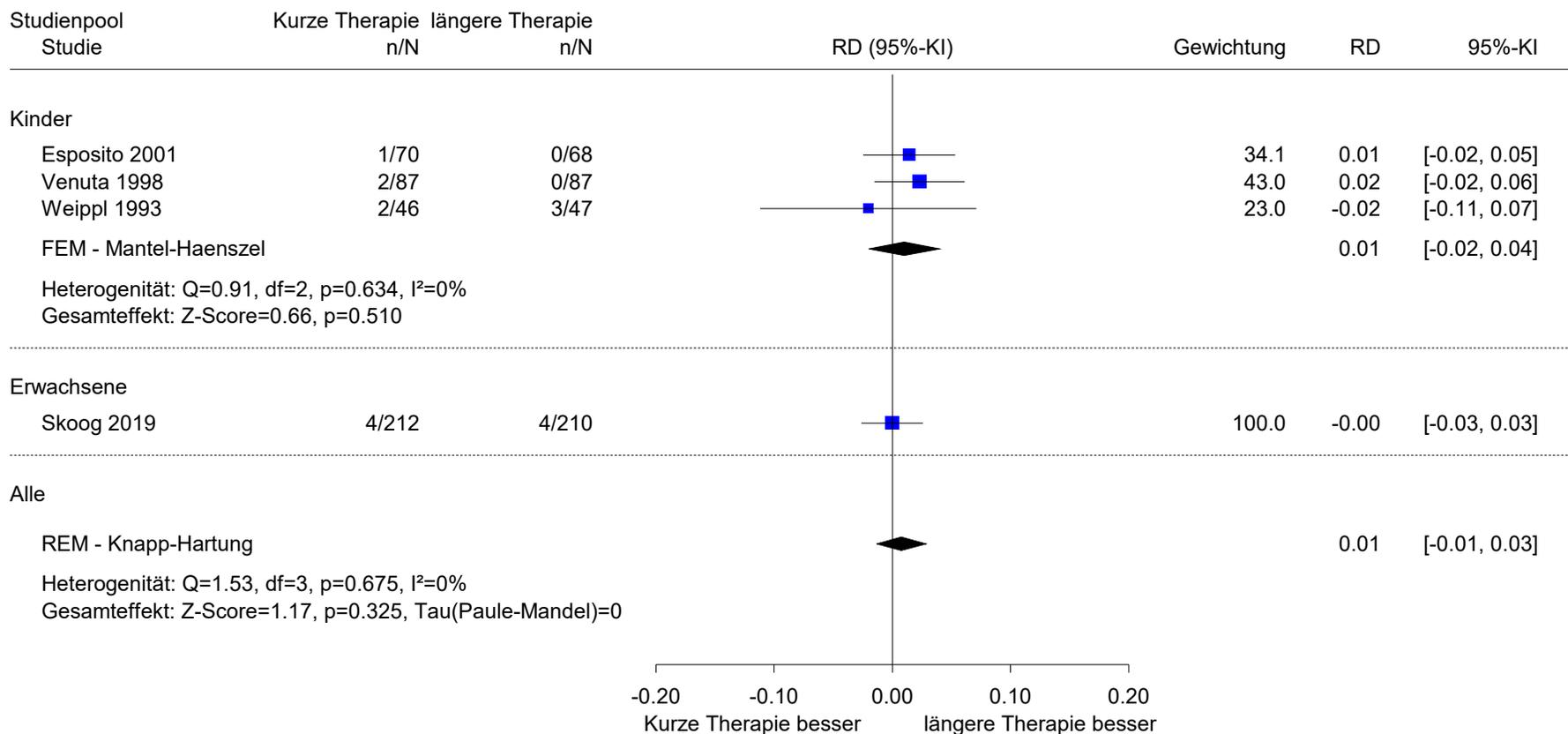
Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Erbrechen



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.20, df=1, p=0.654, I²=0%

Abbildung 5: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Erbrechen) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Erbrechen



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.26, df=1, p=0.613, I²=0%

Abbildung 6: Metaanalysen nach Altersgruppen, Patientinnen und Patienten mit unerwünschten Ereignissen (Erbrechen) – Interventionsende, kurze Therapiedauer vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: RD

5.4.5 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Hautausschlag)

Tabelle 12: Evidenzprofil für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse (Hautausschlag)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Erwachsene												
RCT, 1 [33]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^e	keine	5/212	9/210	4	0,54 [0,18; 1,64]	-2 [-6; 2]	niedrig
<p>a Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verblindung war nicht adäquat</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüflintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüflinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.6 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen) – Interventionsende (mehreseitige Tabelle)

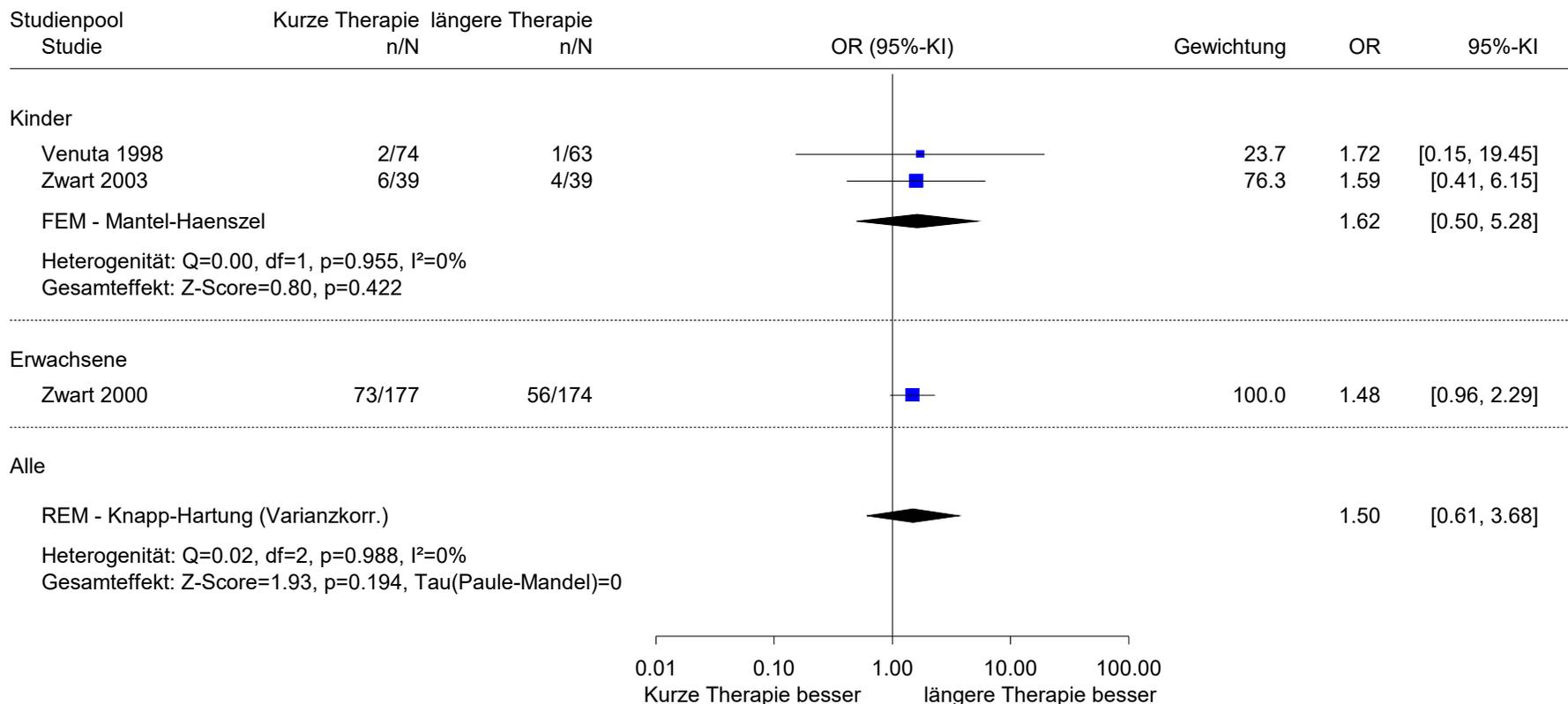
Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 2 [24,26]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	8/113	5/102	6	1,62 [0,50; 5,28]	3 [-3; 19]	sehr niedrig
Erwachsene												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	73/177	56/174	32	1,48 [0,96; 2,29]	9 [-1; 19]	niedrig
Alle Altersgruppen												
RCT; 3 [24,26,36]	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ^g	keine	81/290	61/276	10	1,50 [0,61; 3,68]	4 [-4; 19]	niedrig

Tabelle 13: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen) – Interventionsende (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war in Venuta 1998 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in Venuta 1998 nicht adäquat. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war beiden Studien nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>g. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>h. Die Randomisierung war in Venuta 1998 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in Venuta 1998 nicht adäquat. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in Venuta 1998 und Zwaard 2003 nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.6.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Halsschmerzen - Interventionsende



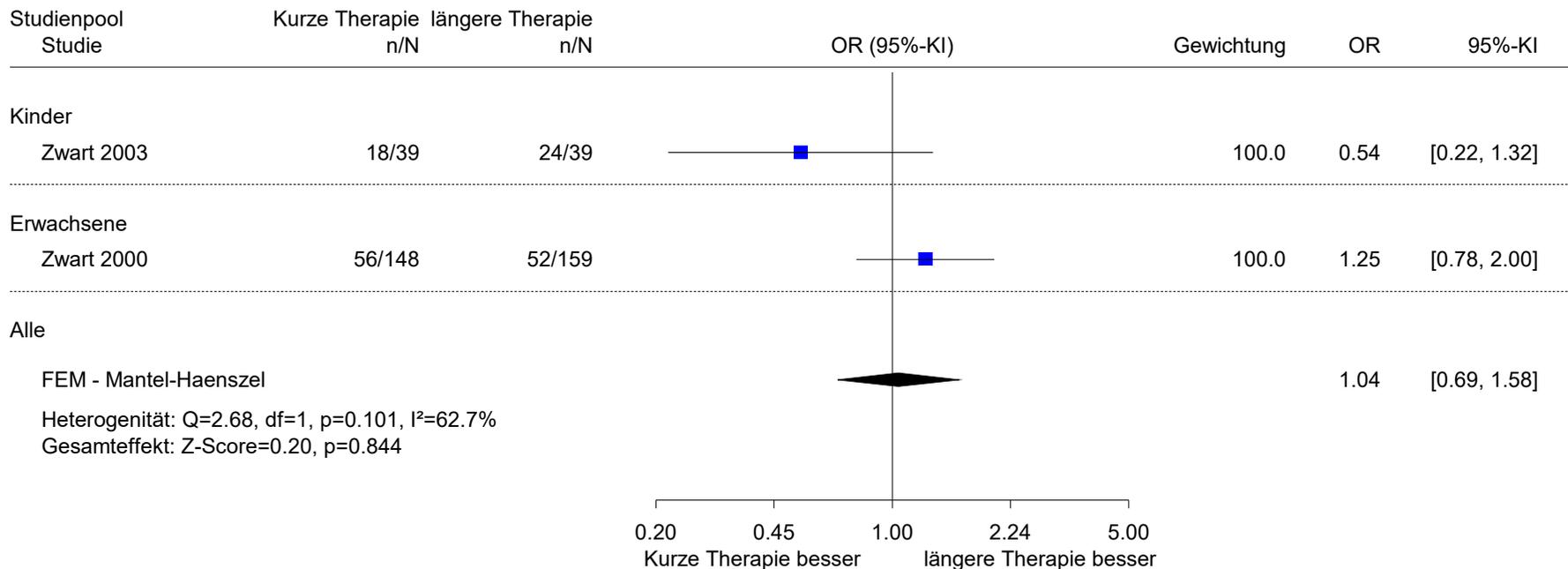
Heterogenität zwischen Studienpools: Q=0.02, df=1, p=0.886, I²=0%

Abbildung 7: Metaanalysen nach Alter, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Episode) – Interventionsende, kurze Tvs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

Tabelle 14: Evidenzprofil Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit Halsschmerzen) – Nachbeobachtung

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 1 [26]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^e	keine	18/39	24/39	62	0,54 [0,22; 1,32]	-15 [-35; 6]	niedrig
Erwachsene												
RCT; 1 [36]	schwer-wiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^f	keine	56/148	52/159	33	1,25 [0,78; 2,00]	5 [-6; 16]	niedrig
Alle Altersgruppen												
RCT; 2 [26,36]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	74/187	76/198	56	1,04 [0,69; 1,58]	1 [-9; 11]	moderat
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar und die Umsetzung des ITT-Prinzips war nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 1 und 2. Somit können weder Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Halsschmerzen - Nachbeobachtung



Heterogenität zwischen Studienpools: $Q=2.68$, $df=1$, $p=0.101$, $I^2=62.7\%$

Abbildung 8: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Halsschmerzepisoden (Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Episode) – Nachbeobachtung, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

5.4.7 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt eitrig e Folgeerkrankungen

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Endpunkt eitrig e Folgeerkrankungen (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
Eitrig e Folgeerkrankungen												
RCT; 1 [26]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	2/54	1/46	2	1,73 [0,15; 19,73]	2 [-8; 11]	sehr niedrig
Erwachsene												
Eitrig e Folgeerkrankungen												
RCT; 1 [30]	schwerwiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	0/198	0/194	^h	^h	ⁱ	sehr niedrig
Peritonsillitis												
RCT; 1 [33]	schwerwiegend ^j	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/198	3/189	0	0,13 [0,01; 2,62]	-2 [-5; 1]	sehr niedrig
Psoriasis												
RCT; 1 [33]	schwerwiegend ^j	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/198	1/189	0	0,32 [0,01; 7,82]	-1 [-3; 1]	sehr niedrig

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Endpunkt eitrige Folgeerkrankungen (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Peritonsillarabszess												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	0/194	0/190	– ^h	– ^h	– ⁱ	sehr niedrig
Impetigo												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	0/194	0/190	– ^h	– ^h	– ⁱ	sehr niedrig
Erysipel der Hand												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^g	keine	0/194	0/190	– ^h	– ^h	– ⁱ	sehr niedrig
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die Randomisierung sowie die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat.</p> <p>g. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus, um einen möglichen Unterschied zwischen den Behandlungen zu zeigen</p> <p>h. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auftraten</p> <p>i. nicht dargestellt, da keine Ereignisse in der Prüfinterventions- und Vergleichsgruppe auftraten</p> <p>j. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat.</p>												

Tabelle 15: Evidenzprofil für den Endpunkt eitrige Folgeerkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz												

5.4.8 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt nicht eitrig Folgerkrankungen

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Endpunkt nicht eitrig Folgerkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR kleiner als 1 bzw. eine negative RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Erwachsene												
Nicht eitrig Folgerkrankungen												
RCT; 1 [30]	schwerwiegend ^d	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/198	0/194	– ^f	– ^f	– ^g	sehr niedrig
Polyarthrit												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/194	0/190	– ^f	– ^f	– ^g	sehr niedrig
Rheumatisches Fieber												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/194	0/190	– ^f	– ^f	– ^g	sehr niedrig
Glomerulonephritis												
RCT; 1 [36]	schwerwiegend ^h	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^e	keine	0/194	0/190	– ^f	– ^f	– ^g	sehr niedrig

Tabelle 16: Evidenzprofil für den Endpunkt nicht eitrig Folgeerkrankungen (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD [95 %-KI] in %-Punkten	
<p>a. Basisrisiko der Vergleichsgruppe der eingeschlossenen Studie b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden. c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen. d. Die Randomisierung und die Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat. e. keine Ereignisse; Datenbasis reicht nicht aus um einen möglichen Unterschied zwischen den Behandlungen zu zeigen f. nicht berechenbar, da keine Ereignisse in der Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe auftraten g. nicht dargestellt, da keine Ereignisse in der Prüfinderventions- und Vergleichsgruppe auftraten h. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinderventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

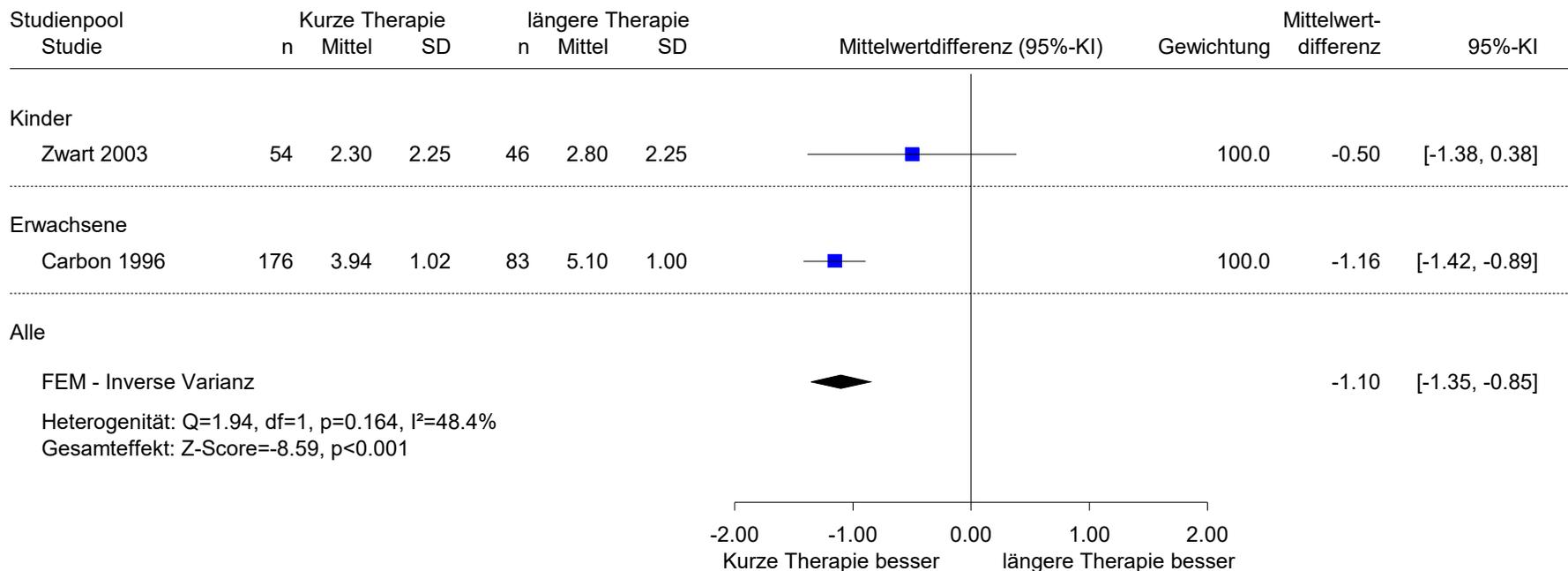
5.4.9 Ergebnisse zum kritischen Endpunkt Krankheitstage

Tabelle 17: Evidenzprofil für den Endpunkt Krankheitstage

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patientinnen und Patienten I; C	Effekt		Qualität der Evidenz ^a
Studien-design, N	Studien-limitationen ^b	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren		Mittelwert-differenz [95 %-KI]	Hedges' g [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Eine negative Effektschätzung bedeutet einen Vorteil für die Interventionsgruppe.										
Kinder										
RCT; 1 [26]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^d	keine	54; 46	-0,50 [-1,38; 0,38]	-0,22 [-0,62; 0,17]	niedrig
Erwachsene										
RCT; 1 [29]	schwer-wiegend ^c	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	176; 83	-1,16 [-1,42; -0,89]	- ^f	moderat
Alle Altersgruppen										
RCT; 2 [26,29]	schwer-wiegend ^g	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	230; 129	-1,10 [-1,35; -0,85]	- ^f	moderat
<p>a. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>b. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>c. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar.</p> <p>d. Das 95 %-KI des Hedges' g überdeckt -0,5 und 0. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten der Prüfintervention noch Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden</p> <p>e. Die Randomisierung und Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>f. Für die Bewertung der fehlenden Genauigkeit nicht erforderlich, da Mittelwertdifferenz signifikant</p> <p>g. Die Randomisierung war in Carbon 1996 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in beiden Studien unklar. Die Verblindung war in Carbon 1996 nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>										

5.4.9.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
Krankheitstage



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=1.94, df=1, p=0.164, I²=48.4%

Abbildung 9: Metaanalysen nach Alter, Krankheitstage – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

5.4.10 Ergebnisse zu zum kritischen Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Interventionsende (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 6 [20-23,25,26]	schwerwiegend ^d	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	485/569	512/555	93	0,46 [0,26; 0,80]	-7 [-15; -2]	moderat
Jugendliche/Erwachsene												
RCT; 1 [27]	schwerwiegend ^e	nicht zutreffend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	sehr schwerwiegend ^f	keine	37/39	37/39	95	1,00 [0,13; 7,48]	0 [-12; 12]	sehr niedrig
Erwachsene												
RCT; 4 [30,31,33,36]	schwerwiegend ^g	schwerwiegend ^h	nicht schwerwiegend	unentdeckt	schwerwiegend ⁱ	keine	417/537	457/519	85	0,51 [0,14; 1,83]	-11 [-41; 6]	sehr niedrig
Alle Altersgruppen												
RCT; 12 [20-23,25-27,30,31,33,36,37]	schwerwiegend ^j	nicht schwerwiegend	nicht schwerwiegend	unentdeckt	nicht schwerwiegend	keine	1006/1218	1098/1212	93	0,49 [0,33; 0,73]	-7 [-12; -2]	moderat

Tabelle 18: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Interventionsende (mehreseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikationsbias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. die Randomisierung war in 4 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in 5 Studien nicht adäquat. In Mehra 1998 und Pichichero 1994 war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>e. Die Randomisierung sowie Verdeckung der Gruppenzuteilung waren unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>f. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>g. In Müller 1996 und Kaplan 2001 war die Randomisierung unklar. In Zwart 2000, Müller 1996 und Kaplan 2001 war die Verdeckung der Gruppenzuteilung unklar. In Müller 1996, Kaplan 2001 und Skoog 2019 war die Verblindung nicht adäquat. In Zwart 2000, Kaplan 2001 und Skoog 2019 war die Umsetzung des ITT-Prinzips nicht adäquat.</p> <p>h. bedeutsame Heterogenität: $p = 0,017$, $I^2 = 70,6 \%$</p> <p>i. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zuungunsten noch Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>j. Die Randomisierung war in 8 Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in 11 Studien unklar. Die Verblindung war in 9 Studien nicht adäquat. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in 5 Studien nicht adäquat.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

5.4.10.1 Metaanalysen

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
 Eradikation von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen - Interventionsende

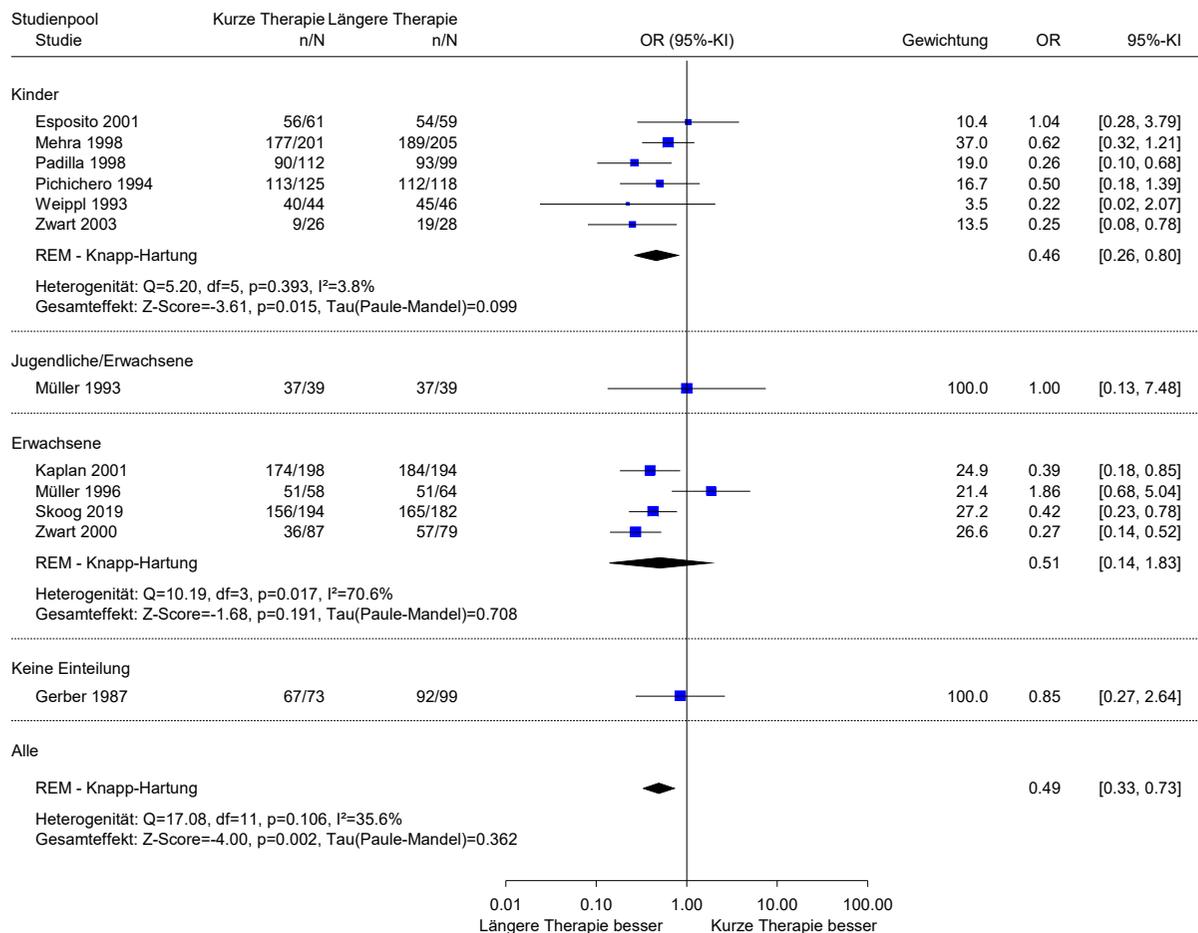


Abbildung 10: Metaanalysen nach Altersgruppen, Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Interventionsende, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

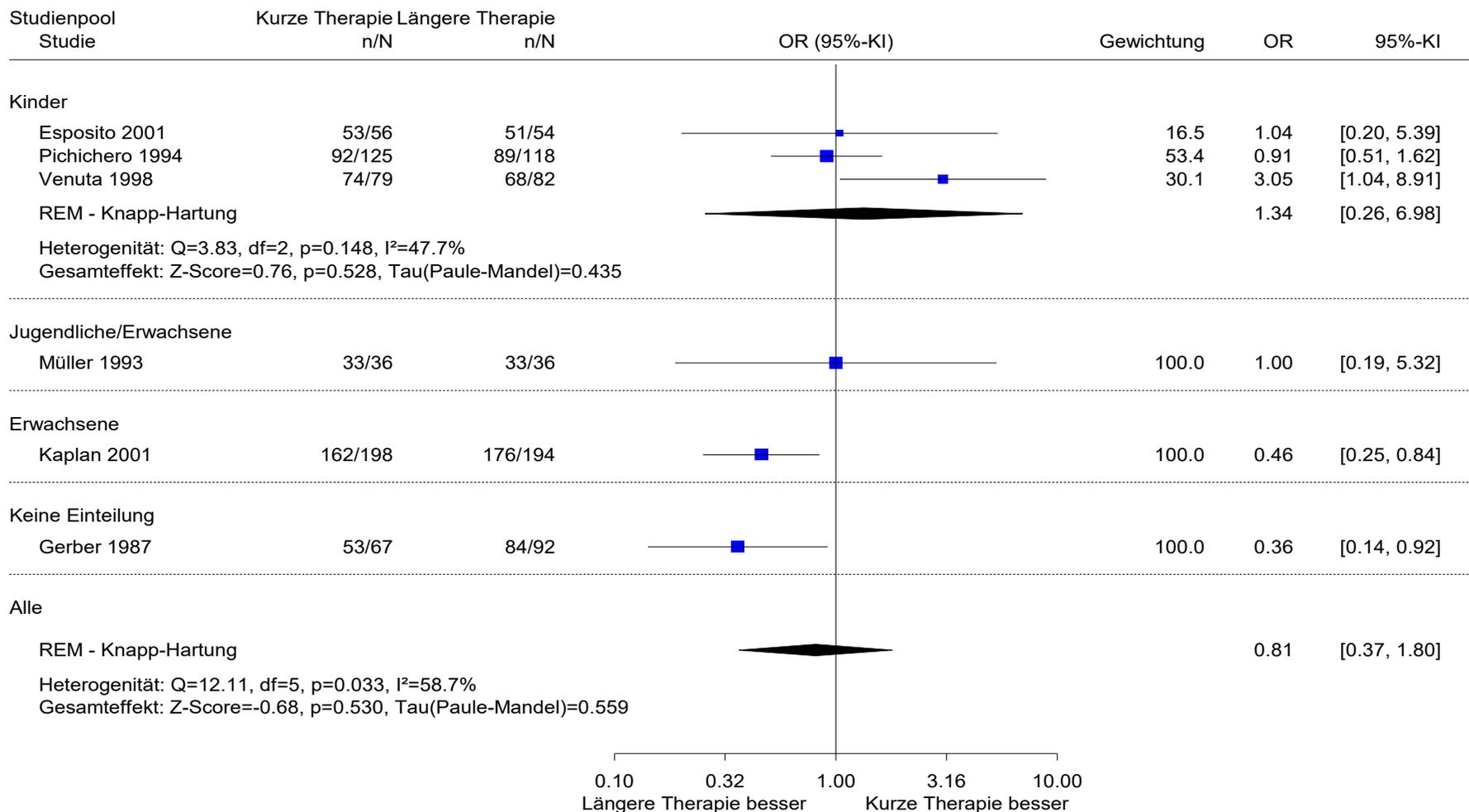
Tabelle 19: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Nachbeobachtung (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
Interpretation der Effektschätzung: Ein OR größer als 1 bzw. eine positive RD bedeuten einen Vorteil für die Interventionsgruppe.												
Kinder												
RCT; 3 [20,23,24]	schwer-wiegend ^d	nicht schwer-wiegend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	keine	219/260	208/254	83	1,34 [0,26; 6,98]	4 [-27; 14]	sehr niedrig
Jugendliche/Erwachsene												
RCT; 1 [27]	schwer-wiegend ^f	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	sehr schwer-wiegend ^e	keine	33/36	33/36	92	1,00 [0,19; 5,32]	0 [-15; 15]	sehr niedrig
Erwachsene												
RCT; 1 [30]	schwer-wiegend ^g	nicht zutreffend	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	nicht schwer-wiegend	keine	162/198	176/194	91	0,46 [0,25; 0,84]	-9 [-16; -2]	moderat
Alle Altersgruppen												
RCT; 6 [20,23,24,27,30,37]	schwer-wiegend ^h	schwer-wiegend ⁱ	nicht schwer-wiegend	unentdeckt	schwer-wiegend ^j	keine	467/561	501/576	91	0,81 [0,37; 1,80]	-2 [-12; 4]	sehr niedrig

Tabelle 19: Evidenzprofil für den Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Nachbeobachtung (mehrseitige Tabelle)

Faktoren der Qualität der Evidenz							Anzahl der Patienten und Patientinnen mit Ereignis / Anzahl der Patientinnen und Patienten		Basisrisiko in % ^a	Effekt		Qualität der Evidenz ^b
Studien-design; N	Studien-limitationen ^c	Inkonsistenz	Indirektheit	Publikations-bias	Fehlende Genauigkeit	Andere Faktoren	[I]	[C]		OR [95 %-KI]	RD in %-Punkten [95 %-KI]	
<p>a. medianes Basisrisiko der Vergleichsgruppen der eingeschlossenen Studien</p> <p>b. Unter Qualität der Evidenz wird die studienübergreifende endpunktbezogene Qualität der Evidenz verstanden.</p> <p>c. Die Bewertung der Studienlimitationen pro Studie und pro Endpunkt ist Anhang A zu entnehmen.</p> <p>d. Die Randomisierung war in Pichichero 1994 und Venuta 1998 unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in allen Studien nicht adäquat. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in Esposito 2001 und Pichichero 1994 nicht adäquat.</p> <p>e. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 2. Somit können weder mittelgroße Effekte zugunsten noch mittelgroße Effekte zuungunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>f. Die Randomisierung sowie Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Verblindung war nicht adäquat.</p> <p>g. Die Randomisierung sowie Verdeckung der Gruppenzuteilung war unklar. Die Verblindung und die Umsetzung des ITT-Prinzips waren nicht adäquat.</p> <p>h. Die Randomisierung war mit Ausnahme von Esposito 2001 in allen Studien unklar. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung war in allen Studien unklar. Die Verblindung war in 5 Studien nicht adäquat. Die Umsetzung des ITT-Prinzips war in Esposito 2001, Pichichero 1994 und Kaplan 2001 nicht adäquat.</p> <p>i. bedeutsame Heterogenität: $p = 0,033$, $I^2 = 58,7\%$</p> <p>j. Das 95 %-KI des OR überdeckt 0,5 und 1. Somit können weder mittelgroße Effekte zuungunsten noch Effekte zugunsten der Prüfintervention ausgeschlossen werden.</p> <p>C: Vergleichsgruppe; I: Prüfinterventionsgruppe; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl der Studien; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RD: absolute Risikodifferenz</p>												

Kurze Antibiotikatherapie vs. länger andauernde Antibiotikatherapie
 Eradikation von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen - Nachbeobachtung



Heterogenität zwischen Studienpools: Q=6.55, df=3, p=0.088, I²=54.2%

Abbildung 11: Metaanalysen nach Altersgruppe, Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen (Patientinnen und Patienten mit Eradikation) – Nachbeobachtung, kurze vs. lange Therapiedauer; Effektmaß: OR

6 Anmerkungen zu den Ergebnissen

Für die untersuchte Fragestellung zum Vergleich einer kurzen versus eine längere Antibiotikatherapie bei Patientinnen und Patienten mit akuter Tonsillitis / Pharyngitis oder Tonsillopharyngitis konnten insgesamt 14 Studien mit verwertbaren Daten identifiziert werden. Entsprechend den prädefinierten Altersgruppen erfolgten Evidenzsynthesen aus 7 Studien zu Kindern und 5 Studien zu Erwachsenen. Zu Jugendlichen konnte lediglich 1 Studie mit verwertbaren Daten identifiziert werden, welche auch Erwachsene einschloss. Bei 1 weiteren Studie war eine Altersgruppenzuteilung aufgrund fehlender Angaben nicht möglich.

Keine Studie berichtete Daten zu den Endpunkten Mortalität und Scharlachepisoden. Nur selten wurden Daten zu den Endpunkten Halsschmerzepisoden, Folgeerkrankungen und Krankheitstage berichtet. Für den Endpunkt Folgeerkrankungen wurden häufig keine Ereignisse berichtet. Bei einigen Studien ist dies möglicherweise auf die relativ kurze Beobachtungszeit und die damit verbundene eingeschränkte Möglichkeit für die Entwicklung von Folgeerkrankungen bzw. auf eine unzureichende Stichprobengröße zurückzuführen. Fast alle Studien machten Angaben zur Eradikation der GABHS und die meisten berichteten unerwünschte Ereignisse.

Auffällig ist, dass es sich größtenteils um ältere Studien handelt, sodass die Übertragbarkeit auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext fraglich ist. Des Weiteren fehlen in den eingeschlossenen Studien einige der heute gültigen Qualitätsstandards, wie z. B. die Darstellung eines Flowcharts zur transparenten Darstellung des Patientenflusses oder Dokumente zur prospektiven Studienplanung. Ein Großteil der eingeschlossenen Studien wies zudem eine sehr oberflächliche Beschreibung der Population, Operationalisierung der Endpunkte oder der Methodik auf.

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte darauf geachtet werden, dass in einigen Studien unterschiedliche Wirkstoffe aus einer Wirkstoffgruppe miteinander verglichen wurden. In diesen Fällen kann nicht ausgeschlossen werden, dass Effekte in Bezug auf die Wirksamkeit und den Schaden neben der unterschiedlichen Dauer ebenfalls auf die unterschiedlichen Wirkstoffe und deren Dosierungen zurückzuführen sind.

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.gradeapro.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. Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al. GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables—binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(2): 158-172. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2012.01.012>.
8. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Stat Med* 1998; 17(8): 873-890. [https://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0258\(19980430\)17:8%3c873::aid-sim779%3e3.0.co;2-i](https://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0258(19980430)17:8%3c873::aid-sim779%3e3.0.co;2-i)
9. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Comput Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
10. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR et al. *Methods for meta-analysis in medical research*. Chichester: Wiley; 2000.
11. Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (10 Suppl 1): 25-27.
12. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1294-1302. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.03.017>.

13. Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 401-406.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.015>.
14. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M et al. GRADE-Leitlinien: 3. Bewertung der Qualität der Evidenz (Vertrauen in die Effektschätzer). *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes* 2012; 106(6): 449-456. <https://dx.doi.org/10.1016/j.zefq.2012.06.013>.
15. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G et al. GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence—study limitations (risk of bias). *J Clin Epidemiol* 2011; 64(4): 407-415.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2010.07.017>.
16. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines: 8. Rating the quality of evidence—indirectness. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1303-1310.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.04.014>.
17. Guyatt GH, Oxman AD, Montori V et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1277-1282.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.011>.
18. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al. GRADE guidelines 6. Rating the quality of evidenced—imprecision. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1283-1293.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.01.012>.
19. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011; 64(12): 1311-1316.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.jclinepi.2011.06.004>.
20. Esposito S, Noviello S, Ianniello F et al. Short-course therapy with cefaclor for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 18(4): 341-345.
[https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(01\)00417-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(01)00417-4).
21. 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>.
22. Padilla Raygoza N. Comparison of clarithromycin and azithromycin for treatment of streptococcal pharyngotonsillitis in children. *Infect Med* 1998; 15(Suppl D): 23-27.
23. 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>.
24. 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>.

25. 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.
26. 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>.
27. 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.
28. 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>.
29. 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.
30. 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>.
31. 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.
32. 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>.
33. Skoog Stahlgren G, Tyrstrup M, Edlund C et al. Penicillin V four times daily for five days versus three times daily for 10 days in patients with pharyngotonsillitis caused by group A streptococci: randomised controlled, open label, non-inferiority study. *BMJ* 2019; 367: 15337. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.15337>.
34. Hedin K. Study of 5 and 10 Days Treatment With Penicillin Against Sore Throat Caused by Streptococci [online]. 2018 [Zugriff: 15.03.2022]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02712307>.

35. Public Health Agency of Sweden. A randomised study of 5 and 10 days treatment with phenoxymethyl penicillin against streptococcal pharyngotonsillitis [online]. [Zugriff: 15.03.2022]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001752-30.
36. 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>.
37. 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>.
38. Lefebvre C, Glanville J, Briscoe S et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions; Version 6.2; Technical Supplement to Chapter 4: Searching for and selecting studies* [online]. 2021 [Zugriff: 27.05.2021]. URL: <https://training.cochrane.org/handbook/version-6.1/chapter-4-tech-suppl>.
39. 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. Altamimi S, Khalil A, Khalaiwi KA et al. Short-term late-generation antibiotics versus longer term penicillin for acute streptococcal pharyngitis in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; (8): Cd004872. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004872.pub3>.
2. van Driel ML, De Sutter AI, Thorning S et al. Different antibiotic treatments for group A streptococcal pharyngitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 3(3): Cd004406. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004406.pub5>.

8.2 Liste der ausgeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgründen

Nicht E1

1. Abdel-Naby Awad OG. Echinacea can help with Azithromycin in prevention of recurrent tonsillitis in children. *Am J Otolaryngol* 2020; 41(4): 102344. <https://dx.doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102344>.
2. 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>.
3. 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>.
4. 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>.
5. 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>.
6. 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.
7. 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.
8. 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>.
9. 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.

10. 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>.

11. 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.

12. Tanz RR, Shulman ST, Barthel MJ et al. Penicillin plus rifampin eradicates pharyngeal carriage of group A streptococci. *J Pediatr* 1985; 106(6): 876-880.

[https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80229-8](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80229-8).

13. Taylor B, Abbott GD, Kerr MM et al. Amoxicillin and co-trimoxazole in presumed viral respiratory infections of childhood: placebo-controlled trial. *Br Med J* 1977; 2(6086): 552-554. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.2.6086.552>.

Nicht E2

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. 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>.

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

4. 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.

5. 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>.

6. 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>.

7. 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>.

8. 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.

9. Brook I. Treatment of patients with acute recurrent tonsillitis due to group A beta-haemolytic streptococci: a prospective randomized study comparing penicillin and amoxicillin/clavulanate potassium. *J Antimicrob Chemother* 1989; 24(2): 227-233. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/24.2.227>.
10. 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.
11. 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.
12. 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>.
13. 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.
14. De la Garza CA, Nolen TM, Rogan MP. Cefprozil vs. erythromycin in streptococcal tonsillopharyngitis. *Infect Med* 1992; 9(Suppl E): 8-20.
15. 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>.
16. 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>.
17. Gallegos B, Rios A, Espidel A et al. A double-blind, multicenter comparative study of two regimens of clindamycin hydrochloride in the treatment of patients with acute streptococcal tonsillitis/pharyngitis. *Clin Ther* 1995; 17(4): 613-621. [https://dx.doi.org/10.1016/0149-2918\(95\)80038-7](https://dx.doi.org/10.1016/0149-2918(95)80038-7).
18. 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.
19. 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>.

20. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr., Steinberg JB et al. Management of group A streptococcal pharyngitis: a randomized controlled study of twice-daily erythromycin ethylsuccinate versus erythromycin estolate. *Pediatr Infect Dis* 1982; 1(6): 384-387.
21. 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>.
22. 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.
23. Hennes 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.
24. 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.
25. 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>.
26. 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>.
27. 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.
28. 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>.
29. 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>.
30. 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>.

31. 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.
32. Marlow RA, Torrez AJ, Jr., Haxby D. The treatment of nonstreptococcal pharyngitis with erythromycin: a preliminary study. *Fam Med* 1989; 21(6): 425-427.
33. 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>.
34. 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>.
35. 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>.
36. 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>.
37. Quinn J, Ruoff GE, Ziter PS. Efficacy and tolerability of 5-day, once-daily telithromycin compared with 10-day, twice-daily clarithromycin for the treatment of group A beta-hemolytic streptococcal tonsillitis/pharyngitis: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Ther* 2003; 25(2): 422-443. [https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918\(03\)80087-5](https://dx.doi.org/10.1016/s0149-2918(03)80087-5).
38. 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.
39. 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>.
40. 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>.
41. 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.

42. Shvartzman P, Tabenkin H, Rosentzwaig A et al. Treatment of streptococcal pharyngitis with amoxicillin once a day. *BMJ* 1993; 306(6886): 1170-1172. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.306.6886.1170>.
43. Stillerman M, Isenberg HD. Streptococcal pharyngitis therapy: comparison of cyclacillin, cephalixin, and potassium penicillin V. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy* 1970; 10: 270-276.
44. 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.
45. 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>.
46. 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.

Nicht E3

1. 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>.
2. Adelman A. Once-daily amoxicillin for streptococcal pharyngitis in children. *J Fam Pract* 1999; 48(4): 253-254.
3. 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>.
4. 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>.
5. Beisel L. Efficacy and safety of cefadroxil in bacterial pharyngitis. *J Int Med Res* 1980; 8(Suppl 1): 87-93.
6. 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>.
7. 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>.

8. 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.
9. 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.
10. 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>.
11. Denny FW, Wannamaler LW, Hahn EO. Comparative effects of penicillin, aureomycin and terramycin on streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Pediatrics* 1953; 11(1): 7-14.
12. Dette GA, Simm K. Gewebekonzentrationen von Erythromycin und Josamycin bei der chronisch rezidivierenden Tonsillitis. *Med Welt* 1987; 38: 1098-1100.
13. 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.
14. 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>.
15. 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>.
16. 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.
17. Gomez J, Gomez G. General practice trial of a new penicillin G ester. *Br J Clin Pract* 1967; 21(4): 183-185.
18. 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>.
19. 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.
20. 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>.
21. 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>.

22. 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>.
23. Kieserman SP, Williams J, Linstrom C. Streptococcal pharyngitis: alternative treatments. *Ear, Nose, & Throat Journal* 1995; 74(11): 777-780.
24. Kraus NP. Lokalantibiotikahaltige Halsschmerztabletten; ein Therapievergleich. *ZFA (Stuttgart)* 1982; 58(13): 767-770.
25. 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>.
26. 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.
27. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepop P et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to non-exudative pharyngotonsillitis: beneficial or harmful? *Int J Infect Dis* 2000; 4(2): 70-74. [https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712\(00\)90097-3](https://dx.doi.org/10.1016/s1201-9712(00)90097-3).
28. Levine MK, Berman JD. A comparison of clindamycin and erythromycin in beta—hemolytic streptococcal infections. *J Med Assoc Ga* 1972; 61(3): 108-111.
29. 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>.
30. Little P, Gould C, Williamson I et al. Reattendance and complications in a randomised trial of prescribing strategies for sore throat: the medicalising effect of prescribing antibiotics. *BMJ* 1997; 315(7104): 350-352. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj.315.7104.350>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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>.

34. Middleton DB, D'Amico F, Merenstein JH. Standardized symptomatic treatment versus penicillin as initial therapy for streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1988; 113(6): 1089-1094. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(88\)80588-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(88)80588-2).
35. 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>.
36. 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>.
37. 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>.
38. 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>.
39. Randolph MF, Gerber MA, DeMeo KK et al. Effect of antibiotic therapy on the clinical course of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1985; 106(6): 870-875. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80228-6](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80228-6).
40. 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>.
41. 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.
42. 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>.
43. 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.
44. 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.
45. 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.

46. 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>.
47. 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.
48. 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.
49. Tuner K, Nord CE. Impact of phenoxymethylpenicillin and clindamycin on microflora in recurrent tonsillitis. *Annals of Otolaryngology & Laryngology* 1985; 94(3): 278-280.
50. Whitfield MJ, Hughes AO. Penicillin in sore throat. *Practitioner* 1981; 225(1352): 234-239.
51. 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. 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.

Nicht E5

1. [Antibiotics in respiratory tract infections. Enormous differences in compliance]. *MMW Fortschr Med* 2001; 143(51-52): 50-51.
2. Cephalosporins better for streptococcus infections in children. *J Fam Pract* 2004; 53(7): 526-528.
3. Alban J. Epicillin in the treatment of pharyngitis and otitis media. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1974; 16(1): 24-26.
4. Alexander M. [Significance and Therapy of Streptococcal Infections]. *Internist* 1963; 4: 457-467.
5. Asmar B, Minnefor A, Whitman G et al. A Noncomparative Trial of Cefixime Therapy for Pharyngitis and Cystitis. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental* 1990; 48(5): 933-940.
6. Baran D, Cordier N. Evaluation of clindamycin in group A beta haemolytic streptococcal infections in children. *Acta Paediatr Belg* 1973; 27(5): 329-333.
7. Bass JW. Long-acting penicillins: acceptability and tolerance. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(5): 576-578. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198509000-00056>.

8. Bennike T, Brochner-Mortensen K, Kjaer E et al. Penicillin therapy in acute tonsillitis, phlegmonous tonsillitis and ulcerative tonsillitis. *Acta Med Scand* 1951; 139(4): 253-274. <https://dx.doi.org/10.1111/j.0954-6820.1951.tb17166.x>.
9. Brink WR, Rammelkamp CH Jr, Denny FW et al. Effect in penicillin and aureomycin on the natural course of streptococcal tonsillitis and pharyngitis. *Am J Med* 1951; 10(3): 300-308. [https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343\(51\)90274-4](https://dx.doi.org/10.1016/0002-9343(51)90274-4).
10. Brook I. Emergence and persistence of beta-lactamase-producing bacteria in the oropharynx following penicillin treatment. *Archives of Otolaryngology—Head & Neck Surgery* 1988; 114(6): 667-670. <https://dx.doi.org/10.1001/archotol.1988.01860180081036>.
11. Brook I. A pooled comparison of cefdinir and penicillin in the treatment of group a beta-hemolytic streptococcal pharyngotonsillitis. *Clin Ther* 2005; 27(8): 1266-1273. <https://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2005.08.003>.
12. Brumfitt W, Slater JD. Treatment of acute sore throat with penicillin; a controlled trial in young soldiers. *Lancet* 1957; 272(6958): 8-11. [https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(57\)92432-7](https://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(57)92432-7).
13. Carbon C. A pooled analysis of telithromycin in the treatment of community-acquired respiratory tract infections in adults. *Infection* 2003; 31(5): 308-317. <https://dx.doi.org/10.1007/s15010-003-3142-1>.
14. Cars T, Eriksson I, Granath A et al. Antibiotic use and bacterial complications following upper respiratory tract infections: a population-based study. *BMJ Open* 2017; 7(11): e016221. <https://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016221>.
15. Charney E, Bynum R, Eldredge D et al. How well do patients take oral penicillin? A collaborative study in private practice. *Pediatrics* 1967; 40(2): 188-195.
16. Donald PR, van der Merwe PL. Secondary prophylaxis of group A beta-hemolytic streptococcal throat infections. *South African Medical Journal Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 1989; 75(5): 248-249.
17. Dundar G, Babacan KF. Penicillin tolerance in group A streptococci. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 457-459. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_109.
18. Edmond EW, Cramblett HG, Siewers CM et al. Comparison of efficacy of phenoxymethyl penicillin and buffered penicillin G in treatment of streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1966; 68(3): 442-447. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(66\)80248-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(66)80248-2).
19. Esposito S, Ascione T. Short-course treatment for acute tonsillopharyngitis. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 16(4): 495-497. [https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579\(00\)00283-1](https://dx.doi.org/10.1016/s0924-8579(00)00283-1).
20. Fass RJ, Saslaw S. Clindamycin: clinical and laboratory evaluation of parenteral therapy. *Am J Med Sci* 1972; 263(5): 368-382.

21. Fluckiger U. [What is the optimal treatment duration of group A streptococcal pharyngitis?]. *HNO* 2001; 49(4): 253-255. <https://dx.doi.org/10.1007/s001060050742>.
22. Gau DW, Horn RF, Solomon RM et al. Streptococcal tonsillitis in general practice. A comparison of cephalexin and penicillin therapy. *Practitioner* 1972; 208(244): 276-281.
23. Gerber JS, Ross RK, Bryan M et al. Association of Broad- vs Narrow-Spectrum Antibiotics With Treatment Failure, Adverse Events, and Quality of Life in Children With Acute Respiratory Tract Infections. *JAMA* 2017; 318(23): 2325-2336. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.18715>.
24. Gerber MA, Randolph MF, DeMeo KK. Streptococcal antigen in the pharynx after initiation of antibiotic therapy. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6(5): 489-491.
25. Ginsburg CM, McCracken GH, Jr. Cefaclor and cefadroxil: a commentary on their properties and possible indications for use in pediatrics. *J Pediatr* 1980; 96(2): 340-342. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(80\)80843-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(80)80843-2).
26. Glupczynski Y, Delannoy P, Drion S et al. Penicillin and acute streptococcal pharyngitis. *Acta Clin Belg* 1994; 49(5): 249-250.
27. Green JL, Ray SP, Charney E. Recurrence rate of streptococcal pharyngitis related to oral penicillin. *J Pediatr* 1969; 75(2): 292-294. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(69\)80400-2](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(69)80400-2).
28. Hentschel K, Schladitz I, Koditz H et al. [Penicillin in angina in childhood under standardized therapeutic rule]. *Kinderarztl Prax* 1977; 45(3): 97-103.
29. Herz MJ. Antibiotics and the adult sore throat—an unnecessary ceremony. *Fam Pract* 1988; 5(3): 196-199. <https://dx.doi.org/10.1093/fampra/5.3.196>.
30. Holm SE, Ekedahl C, Bengtsson U. Prevention of acute glomerulonephritis with early treatment of tonsillitis with penicillin. *Scand J Infect Dis* 1973; 5(2): 115-122. <https://dx.doi.org/10.3109/inf.1973.5.issue-2.06>.
31. Horner DB, McCracken GH, Jr., Ginsburg CM et al. A comparison of three antibiotic regimens for eradication of *Haemophilus influenzae* type b from the pharynx of infants and children. *Pediatrics* 1980; 66(1): 136-138.
32. Hoskins TW, Bernstein LS. Trimethoprim/sulphadiazine compared with penicillin V in the treatment of streptococcal throat infections. *J Antimicrob Chemother* 1981; 8(6): 495-496. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/8.6.495>.
33. Hughes WT, Collier RN. Streptococcal pharyngitis. Evaluation of erythromycin, erythromycin-sulfas, and sulfamethoxazole (possible antagonism between erythromycin and sulfas). *Am J Dis Child* 1969; 118(5): 700-707.
34. Jensen JH, Larsen SB. Treatment of recurrent acute tonsillitis with clindamycin. An alternative to tonsillectomy? *Clinical Otolaryngology & Allied Sciences* 1991; 16(5): 498-500. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2273.1991.tb01048.x>.

35. Kammer RB. Cefaclor in management of streptococcal pharyngitis, otitis media, and skin infections. *Annals of Otolaryngology, Rhinology, & Laryngology - Supplement* 1981; 90(3 Pt 3): 79-81. <https://dx.doi.org/10.1177/00034894810903s219>.
36. Kaplan EL. Benzathine penicillin G for treatment of group A streptococcal pharyngitis: a reappraisal in 1985. *Pediatr Infect Dis* 1985; 4(5): 592-596. <https://dx.doi.org/10.1097/00006454-198509000-00060>.
37. 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>.
38. 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>.
39. 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>.
40. Krasner EB. Infected throats in children—treatment with clindamycin. *Br J Clin Pract* 1975; 29(6): 155-156.
41. Lipp R, Lucht J, Schreier J et al. [Ambulant pharmacotherapy. 9. Communication: optimization of acute tonsillitis therapy (streptococcal angina)]. *Zeitschrift für Ärztliche Fortbildung (Jena)* 1977; 71(5): 209-213.
42. 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>.
43. 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.
44. 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>.
45. 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.
46. 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>.
47. 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>.

48. O'Connell CJ, Hoffman PJ. Sulfamethoxazole therapy of streptococcal pharyngitis. *Current Therapeutic Research, Clinical & Experimental* 1968; 10(2): 63-69.
49. Ottaviani A, Pagano A, Sambataro G et al. Study of the efficacy of amoxicillin plus clavulanic acid in the treatment of ear, nose and throat infections. *J Chemother* 1989; 1(4 Suppl): 752-754.
50. Panzaru C, Diculencu D, Apetrei C et al. The study of penicillin tolerance in *Streptococcus pyogenes*. *Advances in Experimental Medicine & Biology* 1997; 418: 453-455. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4899-1825-3_108.
51. Quick CA, Wagner D. Trimethoprim-sulfamethoxazole in the treatment of infections of the ears, nose, and throat. *J Infect Dis* 1973; 128: Suppl:696-700. https://dx.doi.org/10.1093/infdis/128.supplement_3.s696.
52. Roos K, Grahn E, Holm SE et al. Interfering alpha-streptococci as a protection against recurrent streptococcal tonsillitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1993; 25(1-3): 141-148. [https://dx.doi.org/10.1016/0165-5876\(93\)90047-7](https://dx.doi.org/10.1016/0165-5876(93)90047-7).
53. Salzberg R. [Comparative clinical and bacteriological studies with Bactrim and ampicillin in the pediatrics]. *Schweiz Rundsch Med Prax* 1972; 61(33): 1051-1052.
54. Scott HV, Pannowitz D, Ketelbey JW. Cefixime: clinical trial against otitis media and tonsillitis. *N Z Med J* 1990; 103(882): 25-26.
55. Shaikh N, Martin JM. Delayed prescription worsens reported symptoms and increases antibiotic use compared with clinical score with or without rapid antigen testing in patients with sore throat. *Evid Based Med* 2014; 19(3): 117. <https://dx.doi.org/10.1136/eb-2013-101648>.
56. Sheppard MJ, Kelly TW. Phenoxymethyl-penicillin vs co-amoxycylav in acute recurrent tonsillitis. *J Antimicrob Chemother* 1990; 25(3): 474-475. <https://dx.doi.org/10.1093/jac/25.3.474>.
57. Silverman BK, Bierman RH, Atkin D et al. Comparative serological changes following treated group A streptococcal pharyngitis. *Am J Dis Child* 1974; 127(4): 498-501. <https://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1974.02110230044006>.
58. 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.
59. Smith TD, Huskins WC, Kim KS et al. Efficacy of beta-lactamase-resistant penicillin and influence of penicillin tolerance in eradicating streptococci from the pharynx after failure of penicillin therapy for group A streptococcal pharyngitis. *J Pediatr* 1987; 110(5): 777-782. [https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476\(87\)80023-9](https://dx.doi.org/10.1016/s0022-3476(87)80023-9).
60. Steurer J. [Selected indications for antibiotic treatment of sore throat]. *Praxis* 2014; 103(3): 171. <https://dx.doi.org/10.1024/1661-8157/a001535>.

61. 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.
62. 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>.
63. 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.
64. Viehmann P. [Results of a field study with azidocillin(Syncillin)]. *Med Welt* 1976; 27(51): 2482-2487.
65. Williams RE. Relation of antibiotic treatment to natural response to infection. *J R Coll Physicians Lond* 1972; 6(2): 147-150.
66. 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 estreptococo del grupo A. *Medicina UPB* 1983; 11(2): 49-52.
6. Romero J, Corral O, Rubio M. Evaluation of the efficacy of amoxicillin in comparison with amoxicillin-clavulanic acid in streptococcal pharyngitis. *Rev Esp Quimioter* 1994; 7(2): 117-122.
7. Shao XM. Therapeutic effectiveness of the use of oral Cefaclor and Cephadrine for the controlled treatment of acute pharyngotonsillitis. *Journal of Clinical Pediatrics* 2002; 20(7): 429-431.

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

Nicht 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 Phenoxyethylpenicillin in der Behandlung der chronischen Tonsillitis. *Klin Wochenschr* 1991; 69(Suppl 23): 210.
3. Leelarasamee A, Leowattana W, Tobunluepo P et al. Amoxicillin for fever and sore throat due to presumed viral infection: beneficial or harmful. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(Suppl 1): 17S. [https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356\(98\)90050-6](https://dx.doi.org/10.1016/S0895-4356(98)90050-6).
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 20: Studienlimitationen zum Endpunkt unerwünschte Ereignisse

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Mehra 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Venuta 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Weippl 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 21: Studienlimitationen zum Endpunkt Diarrhö

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Padilla-Raygoza 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Venuta 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Weippl 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Carbon 1996	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 22: Studienlimitationen zum Endpunkt Übelkeit

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Padilla-Raygoza 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Carbon 1996	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 23: Studienlimitationen zum Endpunkt Erbrechen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Venuta 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Weippl 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 24: Studienlimitationen zum Endpunkt Hautausschlag

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Erwachsene						
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 25: Studienlimitationen zum Endpunkt Halsschmerzepisoden – Interventionsende

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Venuta 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Zwart 2003	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 26: Studienlimitationen zum Endpunkt Halsschmerzepisoden – Nachbeobachtung

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Zwart 2003	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 27: Studienlimitationen zum Endpunkt eitrig Folgerkrankungen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Zwart 2003	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Kaplan 2001	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 28: Studienlimitationen zum Endpunkt nicht eitrig Folgerkrankungen

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Erwachsene						
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Kaplan 2001	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 29: Studienlimitationen zum Endpunkt Krankheitstage

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Zwart 2003	adäquat	unklar	adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Erwachsene						
Carbon 1996	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 30: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen – Interventionsende

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Mehra 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Padilla-Raygoza 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Pichichero 1994	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Weippl 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Zwart 2003	adäquat	unklar	adäquat	unklar	unklar	adäquat
Jugendliche/Erwachsene						
Müller 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
Erwachsene						
Zwart 2000	adäquat	unklar	adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Müller 1996	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Kaplan 2001	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Skoog 2019	adäquat	adäquat	nicht adäquat	nicht adäquat	adäquat	adäquat
Keine eindeutige Altersgruppe						
Gerber 1987	unklar	unklar	unklar	adäquat	unklar	adäquat
ITT: Intention to treat						

Tabelle 31: Studienlimitationen zum Endpunkt Häufigkeit von Gruppe-A-Streptokokken-Infektionen – Nachbeobachtung

Studie	Randomisierung	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Sonstiges
Kinder						
Esposito 2001	adäquat	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Pichichero 1994	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Venuta 1998	unklar	unklar	nicht adäquat	adäquat	unklar	adäquat
Jugendliche/Erwachsene						
Müller 1993	unklar	unklar	nicht adäquat	unklar	unklar	adäquat
Erwachsene						
Kaplan 2001	unklar	unklar	nicht adäquat	nicht adäquat	unklar	adäquat
Keine eindeutige Altersgruppe						
Gerber 1987	unklar	unklar	unklar	adäquat	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 ALL 1946 to January 24, 2022

Es wurde folgender Filter übernommen:

- RCT: Lefebvre [38] – 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) [39]

#	Searches
1	exp Pharyngitis/
2	(tonsillopharyngitis* or tonsillitis* or pharyngotonsillitis*).ti,ab.
3	(throat* adj3 (infection* or sore*)).ti,ab.
4	((recurrent* or streptococcal*) adj3 pharyngitis*).ti,ab.
5	or/1-4
6	antibiotic.ti.
7	(penicillin* or phenoxymethylpenicillin* or clarithromycin* or cefixim* or amoxicillin* or amoxicillin* or erythromycin* or cotrimoxazol* or sulfamethoxazol* or trimethoprim* or cefpodoxim* or cefuroxim* or azithromycin* or clindamycin* or cefaclor* or clavulanic acid*).mp.
8	or/6-7
9	and/5,8
10	Randomized Controlled Trial.pt.
11	Controlled Clinical Trial.pt.
12	(randomized or placebo or randomly).ab.
13	Clinical Trials as Topic/
14	trial.ti.
15	or/10-14
16	exp Animals/ not Humans/
17	15 not 16
18	exp cohort studies/ or exp epidemiologic studies/ or exp clinical trial/ or exp evaluation studies as topic/ or exp statistics as topic/
19	((control and (group* or study)) or (time and factors) or program or survey* or ci or cohort or comparative stud* or evaluation studies or follow-up*).mp.
20	or/18-19
21	or/17,20
22	(animals/ not humans/) or comment/ or editorial/ or exp review/ or meta analysis/ or consensus/ or exp guideline/
23	hi.fs. or case report.mp.
24	or/22-23
25	21 not 24
26	and/9,25
27	26 and (english or german or multilingual or undetermined).lg.

2. The Cochrane Library

Suchoberfläche: Wiley

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

#	Searches
#1	[mh „Pharyngitis“]
#2	(tonsillopharyngitis* or tonsillitis* or pharyngotonsillitis*):ti,ab
#3	(throat* NEAR/3 (infection* or sore*)):ti,ab
#4	((recurrent* or streptococcal*) NEAR/3 pharyngitis*):ti,ab
#5	#1 or #2 or #3 or #4
#6	penicillin* or phenoxymethylpenicillin* or clarithromycin* or cefixim* or amoxicillin* or amoxycillin* or erythromycin* or cotrimoxazol* or sulfamethoxazol* or trimethoprim* or cefpodoxim* or cefuroxim* or azithromycin* or clindamycin* or cefaclor* or clavulanic acid*
#7	antibiotic:ti
#8	#6 or #7
#9	#5 and #8
#10	(*clinicaltrial*gov* or (trialssearch 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://trialssearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

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