

Aus der Abteilung für Allgemeinmedizin, Präventive und Rehabilitative Medizin

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

Abteilungsleiterin: Prof. Dr. med. Annette Becker, MPH

**Prävalenz, Ätiologie und Prognose von Husten
in der Primärversorgung –
eine systematische Übersichtsarbeit
symptomevaluierender Studien**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin

dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg vorgelegt von

Milena Bergmann aus Bielefeld

Marburg 2022

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am: 25.08.2022

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin.

Dekanin: Frau Prof. Dr. D. Hilfiker-Kleiner

Referentin: Frau Prof. Dr. A. Becker, MPH

1. Koreferent: Herr Prof. Dr. T. Penzel

Originaldokument gespeichert auf dem Publikationsserver der
Philipps-Universität Marburg
<http://archiv.ub.uni-marburg.de>



Dieses Werk bzw. Inhalt steht unter einer
Creative Commons
Namensnennung
Keine kommerzielle Nutzung
Weitergabe unter gleichen Bedingungen
3.0 Deutschland Lizenz.

Die vollständige Lizenz finden Sie unter:
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/de/>

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis	III
1 Einleitung	1
1.1 Husten in der Primärversorgung	1
1.2 Hustende Kinder in der Primärversorgung.....	3
1.3 Symptomevaluierende Studien.....	4
1.4 Systematische Übersichtsarbeiten.....	6
1.5 Ziel der Arbeit	7
2 Publikation A.....	9
3 Publikation B.....	29
4 Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse	41
4.1 Literatursuche und Studienauswahl.....	41
4.2 Merkmale der eingeschlossenen Literatur	42
4.3 Bewertung von Studienqualität, Heterogenität und Biasrisiko der eingeschlossenen Studien.....	43
4.4 1. Forschungsfrage: Prävalenz und Inzidenz von Husten in der Primärversorgung.....	44
4.5 2. Forschungsfrage: Ätiologie von Husten in der Primärversorgung.....	45
4.6 3. Forschungsfrage: Prognose von Husten in der Primärversorgung	47
4.7 Darstellung der eigenen Anteile an den Publikationen	48
5 Diskussion	49
5.1 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich.....	49
5.1.1 Prävalenz und Inzidenz von Husten in der Primärversorgung.....	49
5.1.2 Ätiologie von Husten in der Primärversorgung	50
5.1.3 Prognose von Husten in der Primärversorgung.....	52
5.2 Stärken und Limitationen	53
5.3 Ausblick vor dem Hintergrund der SARS-CoV-2-Pandemie.....	56
5.4 Schlussfolgerungen	56

6	Zusammenfassung	58
7	Abstract.....	60
8	Literaturverzeichnis.....	62
9	Anhang.....	IV
9.1	Zusatzmaterialien zur Publikation A.....	IV
9.2	Zusatzmaterialien zur Publikation B.....	XIII
9.3	Verzeichnis der akademischen Lehrer*innen	XXVII
9.4	Danksagung	XXVIII

Abkürzungsverzeichnis

CHEST	American College of Chest Physicians
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COVID-19	Coronavirus Disease 2019
ERS	European Respiratory Society
et al.	et alii
GERD	Gastroösophageale Refluxkrankheit
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
SARS-CoV-2	Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2

1 Einleitung

Husten ist allgegenwärtig. Die bevölkerungsbasierte Symptom-Prävalenz war bereits vor Beginn der COVID-19-Pandemie hoch, sie wurde in den USA und Europa auf 9% bis 33% geschätzt [22]. Damit einher gehen hohe gesellschaftliche und volkswirtschaftliche Kosten: 2018 machten Atemwegserkrankungen 29,5% der Arbeitsunfähigkeitsfälle (AU-Fälle) von erwerbstätigen DAK-Versicherten in Deutschland aus [110]. Die jährlichen Ausgaben für frei verkäufliche Medikamente gegen Husten und Erkältungskrankheiten wurden in den USA 2021 auf 16,6 Milliarden Dollar und im Vereinigten Königreich 2020 auf 344 Millionen Pfund Sterling geschätzt [59, 111]. Seit der COVID-19-Pandemie ist Husten als potentiell bedrohliches Symptom für viele Menschen noch einmal stärker ins Bewusstsein getreten.

Zu den Erkrankungsbildern, die Husten zugrunde liegen können, gibt es bereits viel Forschung. Weniger ist darüber bekannt, wie sich die zugrunde liegenden Erkrankungen und der Verlauf bei hausärztlichen Hustenpatient*innen von jenen Patient*innen unterscheiden, die eine fachärztliche Praxis aufsuchen. Zu Husten im Setting der hausärztlichen Versorgung wurde bisher vergleichsweise wenig geforscht. Im Folgenden soll zunächst das Symptom Husten in der Primärversorgung beleuchtet werden. Anschließend wird auf die Bedeutung systematischer Übersichtsarbeiten und symptomevaluierender Studien für dieses Setting eingegangen. Hieraus ergeben sich die Forschungsfragen der vorliegenden Arbeit: Wie hoch ist die Prävalenz von Husten in der hausärztlichen Versorgung? Welche Differentialdiagnosen liegen dem Symptom mit welcher Häufigkeit zugrunde? Wie ist die Prognose?

1.1 Husten in der Primärversorgung

Daten aus der Zeit vor der COVID-19-Pandemie zeigen, dass Husten überwiegend durch Erkältungskrankheiten verursacht wird und dann meistens gutartig und selbstlimitierend ist [22]. Grundsätzlich kann das Symptom aber auch auf potentiell lebensbedrohliche Erkrankungen wie Pneumonien, Lungenembolien oder Bronchialkarzinome zurückzuführen sein [30]. Das Spektrum der möglichen Differentialdiagnosen ist weit und reicht von unterschiedlichsten infektiösen und allergischen Erkrankungen über chronische Pathologien (z.B. Asthma, chronisch obstruktive und interstitielle Lungenerkrankungen) bis hin zu

Medikamenten-induziertem oder psychogenem Husten sowie extrapulmonalen Erkrankungen (kardiale Pathologien, gastroösophageale Refluxerkrankung u.a.) [21, 61, 63, 71, 94].

Physiologisch ist Husten ein wichtiger Abwehrreflex, der die Atemwege und Lunge reinigt und vor einer Fremdkörperaspiration schützt [92]. Nach einer Inspirationsphase und dem Einleiten einer Expiration bei geschlossenen Stimmritzen kommt es zu einem Öffnen der Stimmritzen und einer stoßartigen Expiration, wodurch das charakteristische Hustengeräusch entsteht [22]. Husten ergänzt damit den primären Reinigungsmechanismus der Lunge, die mukoziliäre Clearance, wenn diese überfordert (z.B. bei Aspiration) oder geschädigt ist (z.B. beim Rauchen) [4, 22]. Der Hustenreiz wird über Rezeptoren vermittelt, die sich vor allem in der Schleimhaut von Trachea, Carina und den Aufzweigungen der großen Bronchien befinden, und die auf inflammatorische, mechanische und chemische Reize reagieren [22, 92, 124].

Bei bestimmten Erkrankungen jedoch kann der Husten seine physiologische Funktion verlieren und in einem extremen Ausmaß auftreten, dabei unproduktiv und quälend sein und sogar die Atemwegsschleimhäute schädigen [92]. In diesen Fällen verliert der Husten seine schützende Funktion und wird zu einem Symptom, welches Einschränkungen für die Patient*innen und ihre Umgebung verursacht. Forschungen zeigen, dass Husten die Lebensqualität massiv beeinträchtigen und mit Symptomen wie Synkopen, Inkontinenz, Heiserkeit, Brustschmerz und Erbrechen assoziiert sein kann [11, 15]. Psychosoziale Auswirkungen wie Schwierigkeiten in Partnerschaften, Ängste in der Öffentlichkeit und am Arbeitsplatz mit daraus resultierendem Vermeidungsverhalten und sozialer Isolation, Schlafstörungen und Depressionen werden in diesem Zusammenhang unterschätzt [11].

Global gesehen ist Husten eines der häufigsten Symptome, mit denen Patient*innen eine hausärztliche Praxis konsultieren [37]. Kommt es zu einem chronischen Verlauf, ist es auch eines der häufigsten Indikationen für eine Überweisung in die pneumologische Sekundärversorgung [93]. In den meisten Ländern ist die hausärztliche Praxis die primäre Anlaufstelle für Hustenpatient*innen. Basierend auf der Anamnese und körperlichen Untersuchung koordinieren Hausarzt*innen die weitere Diagnostik und Therapie und übernehmen damit eine Art Lotsenfunktion (*Gatekeeping*) [8].

Evidenz zur Versorgung von Hustenpatient*innen findet sich in Leitlinien internationaler pneumologischer Gesellschaften wie des *American College of Chest Physicians CHEST* oder der *European Respiratory Society ERS* [60, 61, 82]. Da akute Symptome meist durch selbstlimitierende Erkältungskrankheiten hervorgerufen werden, während chronische Verläufe mit einem höheren Risiko ernsthafter Pathologien einhergehen, wird empfohlen,

Husten nach seiner Dauer zu klassifizieren [22, 61]. Die exakte Grenze unterscheidet sich dabei jedoch je nach Leitlinie [82]. *CHEST*, die *Japanese Respiratory Society* und das *Chinese Thoracic Society Asthma Consortium* grenzen akuten Husten (<3 Wochen), subakuten Husten (3-8 Wochen) und chronischen Husten (>8 Wochen) voneinander ab [60, 61, 68, 71]. Dagegen verzichten die *ERS*, die *British Thoracic Society* wie die *Guidelines des National Institute for Health and Care Excellence NICE* sowie die *German Respiratory Society* auf einen separaten Algorithmus für subakuten Husten und unterscheiden lediglich zwischen akutem und chronischem Husten [63, 80, 82, 86].

Die genannten Leitlinien beruhen zum großen Teil auf Daten aus der Sekundär- und Tertiärversorgung und bieten daher vor allem wertvolle Evidenz für die klinische Versorgung von Patient*innen in fachärztlichen Praxen und im Krankenhaus. In der Primärversorgung treffen die Hausarzt*innen jedoch auf ein noch unselektiertes Patient*innenklientel: Während die Zuweisung zu Spezialist*innen und Krankenhäusern meist über Zuweiser*innen der Primärversorgung initiiert wird und damit bereits eine Selektion behandlungsbedürftiger Verläufe getroffen wurde, finden sich in der primärversorgenden Praxis alle Ausprägungen von Husten, die Menschen veranlassen, sich ärztlichen Rat zu holen. Das zugrunde liegende Spektrum der Diagnosen ist nicht nach Fachgruppe vorgefiltert und damit breiter [32]; der Anteil abwendbar gefährlicher Verläufe und die entsprechenden Prätest-Wahrscheinlichkeiten sind vermutlich deutlich niedriger. Prätest-Wahrscheinlichkeiten sind für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung unerlässlich. Aus den eben ausgeführten Gründen der Filterungsmechanismen im Gesundheitssystem müssen sie Setting-spezifisch erhoben werden, um dann Eingang in Leitlinien der Primärversorgung wie in diejenigen der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Familienmedizin DEGAM [55, 70] zu finden. Vor diesem Hintergrund betonen Donner-Banzhoff et al. die Notwendigkeit von symptomevaluierenden Studien an hausärztlichen Patient*innen [32].

1.2 Hustende Kinder in der Primärversorgung

Ebenso wie bei Erwachsenen [57] ist Husten bei Kindern [36, 72] der häufigste Beratungsanlass in der ambulanten Versorgung. Obwohl das Symptom auch bei ihnen in den meisten Fällen gutartig und selbstlimitierend ist [64], kann es zu Einschränkungen von Alltagsaktivitäten, Schlaf und Lebensqualität der Kinder und ihrer Eltern führen [72, 78, 106]. Die Eltern sind häufig schnell besorgt [27, 96], sodass 30-40% aller hustenden Kinder in einer ärztlichen Praxis vorgestellt werden [51]. Die Hälfte aller amerikanischen Vorschul-

kinder hat in den vergangenen 30 Tagen, 10% in der vergangenen Woche eine freikäufliche Medikation gegen Husten oder Erkältungssymptome eingenommen [67, 119].

Einige internationale Leitlinien enthalten spezifische Evidenz für hustende Kinder [16, 17, 21, 76, 106]. Dabei betonen die Autor*innen jedoch den relativen Mangel an Forschungsdaten im Vergleich zu Erwachsenen [17]. Das legt nahe, in bestimmten Fällen Behandlungsempfehlungen für Kinder aus den Forschungsergebnissen der Studien mit Erwachsenen abzuleiten, was jedoch mit Risiken einhergeht, so dass sogar Kontraindikationen übersehen werden können [17, 108]. Da sich das kindliche Immun- und Atmungssystem noch entwickelt, ergeben sich physiologisch Unterschiede der Differentialdiagnosen, der Versorgung und des Ansprechens auf Therapien [18, 96]. Beispielsweise wird bei Kindern chronischer Husten etwa deutlich seltener durch das Postnasal-Drip-Syndrom, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) oder die gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD) verursacht als bei Erwachsenen [96]. Der Einsatz von freiverkäuflicher Medikation zur symptomatischen Hustenbehandlung kann zu ernsthaften und lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führen [17, 104, 105]. Chang formulierte es so: „Kinder sind keine Miniatur-Erwachsenen.“ [18]. Hausärztliche und pädiatrische Praxen stellen in den meisten Fällen die erste Anlaufstelle für Eltern mit ihren hustenden Kindern dar. Um eine evidenzbasierte Versorgung zu gewährleisten, sind auch hier symptomevaluierende Studien an Kindern in der Primärversorgung notwendig.

1.3 Symptomevaluierende Studien

Symptomevaluierende Studien untersuchen Populationen von Patient*innen, welche sich mit einem definierten Symptom in der ärztlichen Versorgung vorstellen. Ausgangspunkt dieser Forschung ist also nicht eine Diagnose, sondern der Beratungsanlass der Patient*innen. In symptomevaluierenden Studien sollen Aussagen zur Prävalenz/Inzidenz, den zugrundeliegenden Differentialdiagnosen und der Prognose des jeweiligen Symptoms getroffen werden [32].

Dieses Studiendesign ist insbesondere für die Primärversorgung bedeutsam. Basierend auf der Anamnese und körperlichen Untersuchung, evtl. ergänzt um weitere Diagnostik, müssen gutartige selbstlimitierende Erkrankungen von ernsthaften, ggf. lebensbedrohlichen Pathologien, den sogenannten abwendbar gefährlichen Verläufen, abgegrenzt werden. Es geht um die Koordination der weiteren Diagnostik, Therapie und ggf. die Überweisung von Patient*innen in die fachärztliche Versorgung (*Gatekeeping*). Im Sinne eines abwartenden Offenhaltens, also eines aktiven Beobachtens ohne unmittelbare Therapiedurchführung, ist

dabei eine Diagnosestellung initial nicht immer zwingend erforderlich [8]. Symptomevaluierende Studien zielen darauf ab, diesen Prozess auf Evidenz zu stützen sowie eine Grundlage für die Entwicklung von Leitlinien zu sein.

Wenn symptomevaluierende Studien Daten zu den zugrunde liegenden Differentialdiagnosen eines Symptoms erheben, geben sie Auskunft über Prätest-Wahrscheinlichkeiten. Das sind jene Wahrscheinlichkeiten, die Patient*innen vor der Durchführung von Untersuchungen haben, an einer bestimmten Erkrankung zu leiden. Die Prätest-Wahrscheinlichkeiten hängen neben den spezifischen Charakteristika der Patient*innen, wie Alter oder Vorerkrankungen, auch von externen Faktoren ab, wie dem Behandlungsetting oder regionalen Besonderheiten. Auf Basis der Prätest-Wahrscheinlichkeiten lassen sich nach der Durchführung von diagnostischen Tests (Anamnese, körperliche Untersuchung, ggf. weitere Untersuchungen), welche wiederum durch eine spezifische Sensitivität und Spezifität gekennzeichnet sind, dann die Wahrscheinlichkeiten berechnen, mit denen die Patient*innen nach dem Test an einer bestimmten Erkrankung leiden (Posttest-Wahrscheinlichkeit) [34]. Die Wahrscheinlichkeit einer Hypothese wird also durch das Hinzukommen von Daten modifiziert. *Bayesian Reasoning* oder auch *Probabilistic Reasoning* werden angewendet, wenn die diagnostische Genauigkeit einer Untersuchung bei der klinischen Entscheidungsfindung berücksichtigt wird [34]. Gill et al. konstatierte 2005, dass Kliniker*innen im differentialdiagnostischen Prozess bereits *Probabilistic Reasoning* anwenden, ohne gezwungenermaßen Kenntnis in Bayesscher Statistik zu haben [42]. Allerdings wird die intuitive Annahme von Prätest-Wahrscheinlichkeiten entscheidend durch subjektive klinische Erfahrungswerte beeinflusst und unterliegt damit Bias und Zufallsfehlern [45]. Um das *Bayesian Reasoning* erfolgreich einsetzen zu können, wird daher Evidenz über die Prätest-Wahrscheinlichkeiten der unterschiedlichen Differentialdiagnosen benötigt. Hierfür bedarf es symptomevaluierender Studien, die systematisch die Prävalenzen der unterschiedlichen Ätiologien in den jeweiligen Studienpopulationen untersuchen. Dieses kann Über- und Unterdiagnostik vermindern.

Weiterhin zielen symptomevaluierende Studien darauf ab, Aussagen über die Prognose eines Symptoms zu treffen. Evidenz zum typischen Verlauf eines Symptoms wird für die Aufklärung der Patient*innen über mögliche Therapieoptionen und deren Nebenwirkungen benötigt. Ein Symptom mit hoher Wahrscheinlichkeit für einen unkomplizierten selbstlimitierenden Verlauf würde anders diagnostiziert und therapiert werden als ein zu schneller Chronifizierung oder vitaler Bedrohung neigendes Symptom.

Die Prävalenz und Inzidenz eines Symptoms werden in symptomevaluierenden Studien untersucht, da sie in unterschiedlichen Regionen und Altersgruppen sehr unterschiedlich sein können. Die spezifischen Häufigkeitsverteilungen spielen eine Rolle für die Planung von Versorgungs- und Forschungsbedarf, die medizinische Ausbildung und die Leitlinienentwicklung [37].

Um die Validität symptomevaluierender Studien zu verbessern, sollten bestimmte methodische Kriterien eingehalten werden. Dazu gehören eine prospektive und konsekutive Rekrutierung der Patient*innen, ein multizentrisches Studiendesign, klar definierte Ein- und Ausschlusskriterien, eine Kontrollgruppe ohne Symptom, eine adäquate Definition von Bezugsgrößen und diagnostischen Kategorien, eine standardisierte diagnostische Aufarbeitung, eine ausreichend lange Follow-Up-Dauer und eine angemessen große Studienpopulation für eine korrekte statistische Analyse [32].

1.4 Systematische Übersichtsarbeiten

Suchen Kliniker*innen oder niedergelassene Ärzt*innen nach Studien um die Behandlungen ihrer Patient*innen zu optimieren, sehen sie sich oftmals einer riesigen Zahl an Veröffentlichungen gegenüber. Dabei gibt es nicht nur große Unterschiede bei der Qualität der Studien, häufig kommen sie auch zu widersprüchlichen Ergebnissen. Nicht wenige Ärzt*innen sind mit der Informationsflut überfordert, eine Entscheidungsfindung auf individueller Ebene ist erschwert [65].

Bei diesem Problem können systematische Übersichtsarbeiten helfen. Sie erheben systematisch die Evidenz zu einer bestimmten Fragestellung, fassen sie zusammen und bewerten sie kritisch unter Berücksichtigung von methodischer Qualität und Heterogenität [26]. Sie können durch Metaanalysen ergänzt werden, in denen mit statistischen Verfahren aus den Einzelergebnissen gewichtete Effektschätzer berechnet werden [53]. Ein methodisch hochwertiges systematisches Review stellt gewissermaßen den Goldstandard in der Beurteilung der Effektivität eines Therapieverfahrens dar [91]. Durch die Aufbereitung des gesamten verfügbaren medizinischen Wissens zu einer konkreten Fragestellung ermöglichen systematische Übersichtsarbeiten eine klinische Anwendung höchster wissenschaftlicher Evidenz und somit eine optimale medizinische Versorgung [26]. Systematische Übersichtsarbeiten sind daher ein Grundbaustein der evidenzbasierten Medizin (EbM).

Die *Cochrane Collaboration* fördert die Erstellung von systematischen Übersichtsarbeiten hoher Qualität und formuliert Vorgaben zu deren Methodik [53]. Zum Standard gehören

ein a priori angefertigtes Studienprotokoll und Ein- und Ausschlusskriterien, eine detaillierte Beschreibung der Literaturrecherche und der statistischen Methoden, eine Qualitätsbeurteilung der eingeschlossenen Studien sowie eine kritische Betrachtung von Heterogenität und Risiken systematischer Verzerrung [53, 75, 97, 126]. Die sogenannten *PRISMA*-Kriterien (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*) bieten einen Leitfaden zur methodischen Bearbeitung/Bewertung von Publikationen systematischer Übersichtsarbeiten [90].

Systematische Übersichtsarbeiten von symptomevaluierenden Studien stellen ein neuartiges Studiendesign mit einer fundamentalen Bedeutung für die evidenzbasierte Primärversorgung dar. Trotz der hohen Patient*innenzahlen in der hausärztlichen Versorgung ist es bisher kaum verbreitet. Eine standardisierte Methodik und Qualitätsbewertung für diesen Studientyp wird derzeit in der Marburger Arbeitsgruppe „Symptomevaluierende Studien“ entwickelt [32]. Die vorliegende Arbeit ist in dieser Arbeitsgruppe entstanden, neben dem Symptom Husten [5, 6] wurden Daten zu den Symptomen Dyspnoe [122], Schwindel [8], Bauchschmerz [121], Brustschmerz [46], Müdigkeit [109], Kopfschmerz [33] und Rückenschmerz [103] publiziert.

1.5 Ziel der Arbeit

Ziel dieser systematischen Übersichtsarbeit ist es, den aktuellen Forschungsstand zur Prävalenz, Ätiologie und Prognose von Husten in der Primärversorgung zu erheben. Obwohl Husten ein häufiges Symptom ist, gibt es bisher keine systematische Übersichtsarbeit von symptomevaluierenden Studien, die sich ausschließlich auf die Primärversorgung beziehen. Daher sollen nur Studien mit Patient*innen ausgewertet werden, die sich mit dem Beratungsanlass Husten in der Primärversorgung vorgestellt haben. Weiterhin sollen nur Studienkollektive berücksichtigt werden, die nicht in einer bestimmten Weise, z.B. hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit einer Symptomursache, vorselektiert wurden, weil z.B. eine Vorauswahl durch eine „Infektsprechstunde“ vorgenommen wurde. Höchste wissenschaftliche Evidenz soll durch eine systematische Literatursuche sowie einen standardisierten Reviewprozess mit zwei voneinander unabhängigen Reviewer*innen erreicht werden. Die Qualität der einschlägigen Studien soll bewertet und die extrahierten Daten deskriptiv bzw. nach Möglichkeit im Rahmen einer Metaanalyse statistisch ausgewertet werden, um Gesamteffektschätzer zu generieren. Die Ergebnisse dieser Arbeit sollen in der Primärversorgung tätigen Ärzt*innen eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung erleichtern und als

Grundlage für die Leitlinienerstellung dienen. Aus diesen Überlegungen ergeben sich für die vorliegende Arbeit folgende Forschungsfragen:

1. Mit welcher Häufigkeit kommt das Symptom Husten in der Primärversorgung vor? (Prävalenz und Inzidenz)
2. Welche Erkrankungen liegen dem Symptom Husten mit welcher Häufigkeit zugrunde? (Prävalenz der Differentialdiagnosen, Ätiologie)
3. Welcher Verlauf ist beim Vorliegen von Husten zu erwarten? (Prognose)

Diese Fragen sollen einerseits für Erwachsene / Patient*innen aller Altersgruppen und andererseits für Kinder beantwortet werden, um altersgemäße Handlungsempfehlungen ableiten zu können.

2 Publikation A

Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S, Grevenrath P, Schmidt L, Viniol A, Donner-Banzhoff N, Becker A. (2021) Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 22:151. doi: 10.1186/s12875-021-01501-0

Die Publikation A entspricht der Nummer [6] im Literaturverzeichnis.

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis

Milena Bergmann^{*} , Jörg Haasenritter, Dominik Beidatsch, Sonja Schwarm, Kaja Hörner, Stefan Bösner, Paula Grevenrath, Laura Schmidt, Annika Viniol, Norbert Donner-Banzhoff and Annette Becker

Abstract

Background: Cough is a relevant reason for encounter in primary care. For evidence-based decision making, general practitioners need setting-specific knowledge about prevalences, pre-test probabilities, and prognosis. Accordingly, we performed a systematic review of symptom-evaluating studies evaluating cough as reason for encounter in primary care.

Methods: We conducted a search in MEDLINE and EMBASE. Eligibility criteria and methodological quality were assessed independently by two reviewers. We extracted data on prevalence, aetiologies and prognosis, and estimated the variation across studies. If justifiable in terms of heterogeneity, we performed a meta-analysis.

Results: We identified 21 eligible studies on prevalence, 12 on aetiology, and four on prognosis. Prevalence/incidence estimates were 3.8–4.2%/12.5% (Western primary care) and 10.3–13.8%/6.3–6.5% in Africa, Asia and South America. In Western countries the underlying diagnoses for acute cough or cough of all durations were respiratory tract infections (73–91.9%), influenza (6–15.2%), asthma (3.2–15%), laryngitis/tracheitis (3.6–9%), pneumonia (4.0–4.2%), COPD (0.5–3.3%), heart failure (0.3%), and suspected malignancy (0.2–1.8%). Median time for recovery was 9 to 11 days. Complete recovery was reported by 40.2–67% of patients after two weeks, and by 79% after four weeks. About 21.1–35% of patients re-consulted; 0–1.3% of acute cough patients were hospitalized, none died. Evidence is missing concerning subacute and chronic cough.

Conclusion: Prevalences and incidences of cough are high and show regional variation. Acute cough, mainly caused by respiratory tract infections, is usually self-limiting (supporting a “wait-and-see” strategy). We have no setting-specific evidence to support current guideline recommendations concerning subacute or chronic cough in Western primary care. Our study presents epidemiological data under non non-pandemic conditions. It will be interesting to compare these data to future research results of the post-pandemic era.

Keywords: Cough, General practice, Primary care, Diagnosis, Prevalence, Aetiology, Prognosis, Systematic review, Symptom-evaluating study

Background

Nearly every person has experienced an episode of cough in their lifetime. Based on population, the prevalence of cough in Europe and the USA is 9–33% [1]. Severe cough can significantly impair health-related quality of life and be linked i.a. to depression, urinary incontinence, syncope,

*Correspondence: milena.bergmann@posteo.de
Department of General Practice / Family Medicine, University of Marburg,
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany



© The Author(s) 2021. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

social embarrassment, sleep disturbance and depression [2, 3]. While most episodes of cough are benign and self-limiting, in some cases the symptom points to severe illnesses like pneumonia or lung cancer [4].

General practitioners (GPs) play an important role as gatekeepers. Based on history and examination, they triage self-limiting symptoms and severe, possibly life-limiting diseases and decide about further testing, treatment and referral. To support the clinical decision-making process, GPs need to know the percentage distribution of possible aetiologies in order to correctly interpret the clinical signs. This is different from inpatient settings because patients in family practices, which are the first point of contact, are more likely to have an uncomplicated cause of their cough than are patients in a hospital. Nevertheless, family physicians need to work with the pre-test probabilities of potentially dangerous illnesses in their setting, and also the most likely prognosis of their patients.

Evidence is given by cough guidelines [5–7]. However, data often derives from secondary or tertiary care settings which show different pre-test probabilities. Symptom-evaluating studies in primary care are needed for a more rational and evidence-based approach in setting-specific decision making [8].

Therefore, we performed a systematic review aiming to answer the following research questions: (1) What is the frequency / prevalence of cough in primary care? (2) What are the underlying aetiologies and their frequencies? and (3) What is the prognosis of patients presenting with cough in primary care?

Methods

Data sources and search strategy

We conducted a systematic review including all studies evaluating the symptom “cough” as a reason for encounter in primary care. The methods were based on

the PRISMA statement [9] and on recommendations for symptom-evaluating studies by Donner-Banzhoff et al. 2001 [8]. The study methods including eligibility criteria and analysis were pre-specified in a protocol. Our research group applied the same methods for the symptoms tiredness, abdominal pain, headache, chest pain, dyspnoea, dizziness, and back pain [10–14].

We performed a systematic search in MEDLINE (2012) and EMBASE (2015), updated 2019 resp. 2020, addressing publications in English, German, and French. A snowball search included the reference lists of all articles and reviews. The search syntax combined the terms “cough” AND “general practice” in various notations OR their MESH terms in title or abstract. Alternatively, we considered papers on “cough” published in journals representing primary care research OR papers in which the term “primary care” appeared in different notations in the affiliation of at least the main author. The entire search syntax can be found in Additional File 1.

Study selection and data extraction

We screened titles and abstracts and the eligible full text articles with respect to the criteria given in Table 1. Eligible studies focusing solely on children were excluded from data analysis and will be published elsewhere.

All steps of the selection process (except its update in 2019/2020) were performed and documented by two reviewers (MB, DB/SS) working independently. In case of disagreement, the full text evaluation was revised, inclusion criteria were discussed, and, if necessary, an expert (AB) was consulted.

We extracted bibliographic data (author, publication year, title, journal), country, inclusion criteria, definition of cough, characteristics of physicians and practices, study design, sample size and study duration. For outcomes we extracted data concerning prevalence/incidence, underlying aetiologies and the prognosis of cough.

Table 1 Inclusion and exclusion criteria for screening of titles/abstracts and eligible full text articles

Category	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Assessment in
(1) Study design	original quantitative study design regardless of study quality, risk of bias or type of data assessment	qualitative studies, case reports, reviews, full text was not available	titles/abstracts, eligible full text articles
(2) Setting	primary care / general practice	secondary or tertiary care, emergency departments, out-of-hours-services, population-based settings	titles/abstracts, eligible full text articles
(3) Symptom	cough as the primary or secondary reason for the consultation	patients were systematically asked whether they are coughing	titles/abstracts, eligible full text articles
(4) Selection	unselected study population regarding the likelihood of a specific condition as the underlying aetiology	specific groups of cough patients were explicitly included or excluded (e.g. cough due to respiratory tract infections, a mandatory combination of cough with another symptom or an exclusion of patients with underlying conditions like asthma or COPD)	eligible full text articles
(5) Outcomes	data on incidence, prevalence, aetiology or the prognosis of cough	no data on incidence, prevalence, aetiology or the prognosis of cough	eligible full text articles

Seven study authors were contacted to complement published data. In case of multiple publications, we extracted data from all eligible reports.

Assessment of risk of bias

Due to lack of standardized guidelines for assessing risk of bias in symptom-evaluating studies, we followed the criteria published by Donner-Banzhoff et al. [8], which entail four domains with pre-specified key questions related to the potential of bias. Domain A and B refer to all studies dealing with the selection of patients and physicians (description of symptom, inclusion criteria, recruitment, multicentricity), data collection, and patient flow (study design, dropouts). Domain C refers to the aetiological outcomes (the definition of aetiological categories, diagnostic workup). Domain D assesses the quality of the prognostic data (definition of the outcome, inclusion of a comparison group, prognostic workup). Again, two reviewers (MB, KH), working independently, assessed the risk of bias.

Data analysis

We calculated proportions (with a confidence interval of 95%) on prevalence/incidence data and the underlying aetiologies. If sensible, a meta-analysis was performed. To visualize probability estimates and between-study variation of our data, we used forest plots. To ensure comparability, we grouped studies according to the estimates' denominators, the duration of cough (both pre-specified) and regional characteristics (post hoc).

For meta-analysis we used the random effects model (assuming a distribution of effects across studies) to weigh estimates of studies in proportion to their significance [15].

Outcomes vary due to differences in study design and bias (methodological heterogeneity) as well as in study population, inclusion criteria, healthcare system and diagnostic workup (clinical heterogeneity) [15]. To quantify heterogeneity, we used χ^2 , *p*-value, and I^2 . A high χ^2 and a low *p*-value correlate with a heterogeneity beyond chance; I^2 describes the portion of variability that is not due to chance [15].

There were only a few heterogeneous studies providing evidence of prognosis for cough. Therefore these results were analyzed descriptively.

For statistical analysis we used the software R (R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.4.4) and RStudio V (RStudio, Inc., version 1.1.442).

Results

Search results and study selection

We identified 2,985 references in MEDLINE, 2,719 additional references in EMBASE, and 19 by snowball

searching. Screening of titles/abstracts and full texts identified 73 eligible references, of which 60 publications (31 studies) reported data on adults or on patients of all age groups. Of these, 22 provided data on prevalence of cough in primary care, 12 on aetiology and 4 on prognosis. Further details are presented in Fig. 1.

Included studies

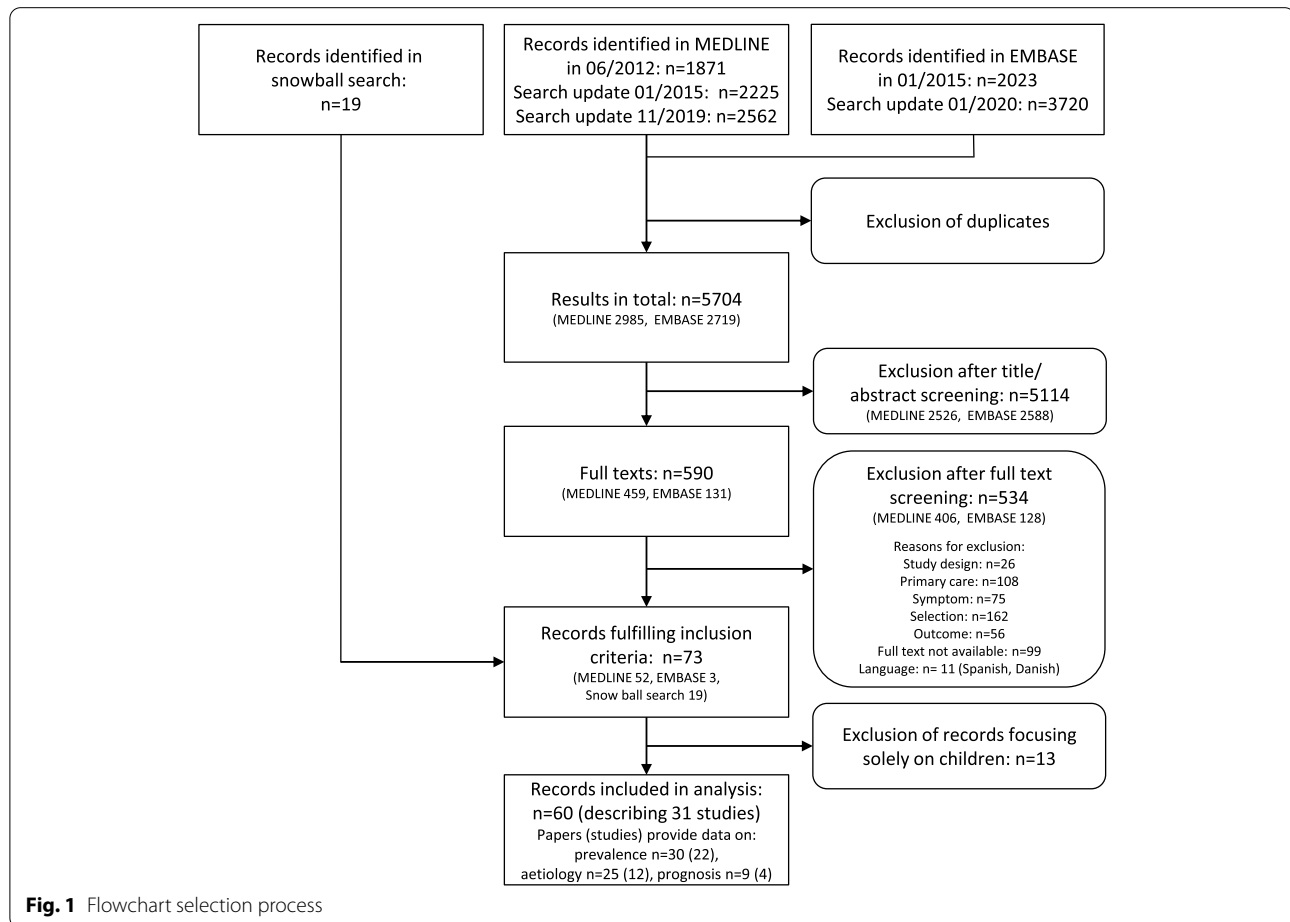
Most studies were conducted in Western countries: In Europe ($n=12$), in North America ($n=6$), in both Europe and North America ($n=2$), and in Australia ($n=1$). Five studies collected data in Asia, four in Africa, and one in South America, Africa and Asia. Time of publication varied between 1969 and 2018. Studies included 32 to 158,863 patients, 121 to 337,348 consultations, and 385 to 284,348 reasons for encounters. Forty-two per cent to 75% of study populations were women; the overall age ranged from 0 to 103 years (the mean age was 24 to 50 years). One study recruited only patients 65 years and above. Except for one, the study population was recruited prospectively. Further details on study characteristics are presented in Table 2.

Assessment of risk of bias

Depending on the selection of patients and GPs (Domain A) most studies had a low risk of substantial variation and of risk of bias. Referring to data collection and patient flow (Domain B) the risk of bias was found to be low in most studies ($n=20$), and none had a high risk of bias. In diagnostic workup (Domain C) most showed a high risk of bias ($n=7$). The risk of bias in the prognostic workup (Domain D) was low in one study, unclear in another, and had different assessments in two studies, depending on the prognostic category. Only seven studies had an overall low risk of bias. A summary is presented in Table 3; detailed methodological description and risk of bias can be found in Additional File 2.

Prevalence and incidence

Twenty-two studies presented outcomes on the prevalence of cough; nine of these show a low risk of bias. Figure 2 presents the prevalences and incidences of cough in Western primary care. Incidental consultations showed about three times as many estimates in comparison with prevalences. Outliers were characterized by study populations recruited in a single primary care practice with one or two GPs [38, 50] or by excluding consultations for cough of <2 and >15 weeks duration [54]. Comparably low prevalences were seen in a study population of patients aged ≥ 65 years [51] and in studies including not only consultations for symptoms, but also for prescriptions, follow-up visits, tests, procedures and administrative visits to the denominator [49, 50].



Studies with data collection in African, Asian and South American primary care settings show higher estimates of prevalence (13.8% for reasons for encounter and 10.3% for patients), while they show lower estimates of incidence (6.3% for consultations) (see Additional File 3). The presented estimates show a high heterogeneity across studies, indicated by high values of I^2 and χ^2 .

Aetiology

Twelve studies assessed data on the aetiology of cough in primary care. Data referred to different durations of cough and a wide spectrum of differential diagnoses. Mostly, the given aetiologies were the working or presumptive diagnoses by the treating GPs, which correlate with a high risk of bias in the diagnostic workup process. No study had a low risk of bias in all categories. As there were differing denominators (reasons for encounter, (incidental) consultations, episodes of care, patients), no meta-analysis was performed and data is presented in forest plots (Fig. 3, Fig. 4). Data on acute cough and cough of all durations were collected in North America and Europe. The most frequent underlying conditions in

acute cough were respiratory tract infections (ranging from 73–91.9%) and in cough of all durations, bronchitis/bronchiolitis (25.4–50.2%). Potentially serious diseases like pneumonia, chronic obstructive pulmonary disease (COPD), heart failure or suspected malignancy were rare. Findings on subacute/chronic cough derived from a study conducted in Zimbabwe (with an HIV prevalence of 83%) [45] and Malaysia [48], showing high prevalences of tuberculosis (6.0–43.0%) and pneumonia (2.8–16.0%) (see Additional File 4). The results of these studies are not applicable to the context of Western countries. The high quality study by Munyati et al. [45] is based on a sample with 83% HIV positive patients; the work by Nantha et al. [48] lacks sufficient information to estimate the risk of bias. In the foremost aetiological categories, we found substantial heterogeneity across studies, indicated by high values of I^2 and χ^2 .

Prognosis

Four studies assessed prognostic outcomes, one with an overall low risk of bias. Studies included patients with acute cough of up to one [35] or four weeks [20, 30–34,

Table 2: Characteristics of the included studies

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
Ajmi 2011 [16]	Tunisia	86 primary health care centres	06/2002–05/2003	prospectively	16,271 consultations 24,882 RFE ♀ 62%	0–103 Ø 24	IN: medical records randomly selected	pre
Albert 2011 [17]	USA	Internet-based medical visits on the University of Pittsburgh Medical Center HealthTrak e-Visit system, users receiving care from a large family medicine practice	08–11/2009	prospectively	121 e-visits ♀ 71%	18–60+	IN: adult users of an e-visit-system	pre
BEACH Program [18]	Australia	965 randomly selected GPs	04/2015–03/2016	prospectively	97,398 consultations 149,084 RFE ♀ 57%	0–75+	IN: doctor-patient encounters of all types	pre
Ben Abdelaziz 2004 [19]	Tunisia	6 primary healthcare facilities in the Tunisian Sahel (Sousse)	02/2000–01/2001	prospectively	4022 consultations 6576 RFE ♀ 66,6%	0–100+ Ø 27	IN: all patient-doctor encounters in a randomly chosen 30-day period	pre
Coenen 2004 [20]	Belgium	85 Flemish GPs	02–04/2000 and 02–04/2001	prospectively	810 patients (514 after follow-up) ♀ 57%	Ø 40.9	IN: immunocompetent patients, 18–65 years, new or worsening coughing less than 30 days as (one of) the most important complaint(s) and reason for first encounter	prog
CONTENT Project [21, 22]	Germany	17 general practices in 4 federal states resp. 1 rural out of hours-care centre with 41 GPs	04/2005–12/2006 resp. 07/2008–06/2011	prospectively	42,469 patients 27,871 RFE resp. 9542 patients 15,886 consultations ♀ 59,7–66%	0–104 Ø 42–48.6	IN: (main) RFE were coded	pre aet
French 2005 [23]	USA	1 walk-in primary care clinic of an academic, tertiary care medical centre	n.r.	prospectively	62 patients ♀ 51,6%	19–88 ♀ Ø 42 ♂ Ø 48	IN: cough < 3 weeks duration EX: none	aet

Table 2: (continued)

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
GRACE Study [24–34]	Belgium, France, Germany, Italy, Netherlands, Poland, Spain, Slovakia, Slovenia, Sweden, UK	294 – 387 GPs in 125 general practices from 16 primary care networks	10/2007–04/2010 resp. 10/2006–03/2007	prospectively	1801 – 3368 patients ♀ 60–70%	18–61 + Ø 45–50	IN: ≥ 18 years, acute or worsened cough (≤ 28 days duration) as main/dominant symptom, or suggested LRTI, consulting for the first time for this illness episode EX: immune deficiency	aet prog
Hamre 2005 [35]	Austria, Germany, Netherlands, UK, USA	29 primary care practices with 37 GPs	04/1999–03/2000	prospectively	318 patients (301 after follow-up) ♀ 60%	< 5–65 + 64.9% ≥ 18	IN: age ≥ 1 month, chief complaint of cough ≤ 7 days EX: dementia, renal failure, severe hepatic disease, ongoing immunosuppressive treatment, chemotherapy or radiotherapy, alcohol or drug abuse	prog
Harding 1980 [36]	Colombia, India, Sudan, Philippines	several primary care health facilities	n.r.	prospectively	1624 patients ♀ 75%	n.r.	IN: attending patients ≥ 16 years EX: seriously ill (e.g. coma), requiring urgent medical care	pre
Hofmans-Okkes 1993 Dutch Study [37]	Netherlands	6 practices with 10 physicians	n.r.	prospectively	385 RFE 200 consultations ♀ 62%	Ø 40	IN: doctors coded RFE during encounters	pre
Hofmans-Okkes 1993 International Study [37]	Belgium, Denmark, Israel, Italy, Netherlands, Portugal, Spain, UK, USA	22 physicians	01/1990–02/1991	prospectively	943 RFE 497 consultations ♀ 64%	Ø 38	IN: consecutive routine encounters	pre
Hull 1969 [38]	UK	1 rural general practice with 2 GPs	10/1966–02/1967	prospectively	1000 incidental consultations ♀ 54%	n.r.	IN: consecutive new cases presenting in practice EX: consultations for antenatal, immunization or contraceptive care	pre

Table 2: (continued)

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
Liu 2017 [39]	China	14 community health service centers with 100 GPs in 6 suburban districts of Beijing	12/2014–01/2015	prospectively	10,000 consultations 13,705 RFE ♀ 52.5%	<35–55+	IN: consecutive patients' encounters	pre
Martin 1984 [40]	Saudi Arabia	1 primary care department of a hospital serving a military community in Riyadh	n.r.	prospectively	1000 incidental consultations ♀ 42%	0–45+	IN: patients presenting for the first time with a problem	pre
Mash 2012 [41]	South Africa	83 primary care clinics, 17 mobile clinics, 12 community health centres; nurse-led with support from doctors	1 year	prospectively	18,856 consultations 31,451 RFE ♀ 66%	<1–79	IN: all ambulatory patients seen by the health worker	pre
Molony 2016 [42]	Ireland	1 large general practice with 4 GPs in a primary healthcare centre in North Cork	10/2010–10/2014	retrospectively	5100 patients 52,572 consultations 70,489 RFE	0–80+	IN: doctor-patient face-to-face encounters on all working days and 146 non-working days with documentation of diagnostic code EX: contacts with practice nurse/ practice's administrative team, telephone or out-of-hours contacts	pre
Morrell 1971/1972[43, 44]	UK	1 general practice with 3 GPs	1 year	prospectively	4455 patients 21,098 consultations 5323 new symptoms ♀ 52%	0–65+	IN: new patient-initiated consultations with symptoms not presented to any doctor in the previous 12 months EX: doctor-initiated consultations	pre aet

Table 2: (continued)

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
Munyati 2005 [45]	Zimbabwe	2 primary health care clinics in Harare	n.r.	prospectively	544 patients ♀ 52% 83% HIV-positive	16–55 + Ø 33	IN: patients ≥ 16 years with cough ≥ 3 weeks consulting on weekdays EX: treatment for tuberculosis; requiring immediate admission to hospital; unwilling to undergo HIV-testing; not resident in region Mbare	aet
NAMCS [46, 47]	USA	general internists, family practitioners or general practitioners	1980, 1981, 1985, 1989–1994 resp. 1985–1986	prospectively	3416–183,225 consultations ♀ 59–60%	< 15–75 + 0–75 +	IN: visits by patients with a chief complaint of cough during a randomly assigned 1-week reporting period	pre aet
Nantha 2014 [48]	Malaysia	1 primary health care clinic	01–05/2013	prospectively	151 patients (117 after follow-up) ♀ 49%	18–60 +	IN: patients > 18 years presenting with a chief complaint of cough > 2 weeks	aet
Njalsson 1992 [49]	Iceland	12 rural and 4 urban primary care health centres	01–12/1988	prospectively	49,193 patients 284,348 RFE ♀ 60%	0–75 +	IN: all contacts (including prescriptions, follow-up visits, tests, procedures and administrative visits)	pre
Robertson 1991 [50]	USA	1 GP in 1 Family Medicine Unit at the Medical University of South Carolina	07/1976–06/1979	prospectively	304 patients 956 consultations 1377 RFE	0–65 +	IN: all patient contacts	pre

Table 2: (continued)

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
SESAM 2 Study [51, 52]	Germany	209 GPs in the federal state of Saxony	10/1999–09/2000	prospectively	8877 patients 13,632 RFE ♀ 56.9%	0–75 +	IN: randomly selected patients presenting in general practice (tenth consultation hour) previously known to the practitioner EX: house calls, patients already included in SESAM 2 study	pre aet
Silva 1998 [53]	Sri Lanka	34 general practitioners	07/1996	prospectively	2068 consultations 3448 RFE ♀ 53%	< 12–65 +	IN: consecutive doctor-patient encounters	pre
Stefanoff 2014 [54]	Poland	34 health units with 78 GPs	07/2009–04/2011	prospectively	158,863 patients 197,955 py ♀ 52%	3–70 +	IN: patients ≥ 3 years, cough 2–15 weeks	pre aet
TRANSITION Project [37, 55]	Netherlands resp. Netherlands, Malta and Serbia	54 family physicians in 23 locations in the Netherlands resp. family physicians in the Netherlands, Malta and Serbia	1985–1995 resp. 1995–2005	prospectively	93,297–274,620 py 236,027 EOC 267,897–337,348 consultations	n.r.	IN: episode data for all face-to-face encounters with their listed patients	pre aet
Verzantvoort 2018 [56]	Netherlands	users of the smart-phone application "Should I see a doctor?" as a self-triage decision tool for acute primary care	07/2014–07/2015	prospectively	4446 app users 3317 patients with registered symptoms ♀ 66%	0–66 +	IN: app-users who answered to have used the app for a current medical problem	pre
Wong 2016 [57]	China	19 clinicians in Hong Kong public primary care clinics and private clinics	11/2011–02/2014	prospectively	455 patients (321 after follow-up) ♀ 57%	Ø 47.1	IN: immunocompetent patients ≥ 18 years consulting within normal consulting hours with an acute or worsened cough (≤ 28 days duration) as main symptom, or clinical presentation that suggested LRTI	prog

Table 2: (continued)

Study	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: number female	Age in sample (years)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Out-come
Woolhough 1985 [58]	Canada	1 family practice	4 separate months in each season of the year	prospectively	32 patients ♀ 59%	20–70 +	IN: all patients whose chief presenting reason was cough EX: consecutive patients with cough ≤ 14 days	aet
Worrall 2008 [59]	Canada	1 community health centre, 1 GP	fall/winter 2005–2006	prospectively	100 patients	1–90	IN: consecutive patients with cough ≤ 14 days	aet

Legend: aet = aetiology of the symptom cough in primary care, EOC = episode of care, n.r. = not reported, pre = prevalence of the symptom cough in primary care, prog = prognosis of the symptom cough in primary care, py = patient years, resp. = respectively, RFE = reasons for encounter, ♀ = female, ♂ = male

Table 3 Assessment of substantial variation and risk of bias

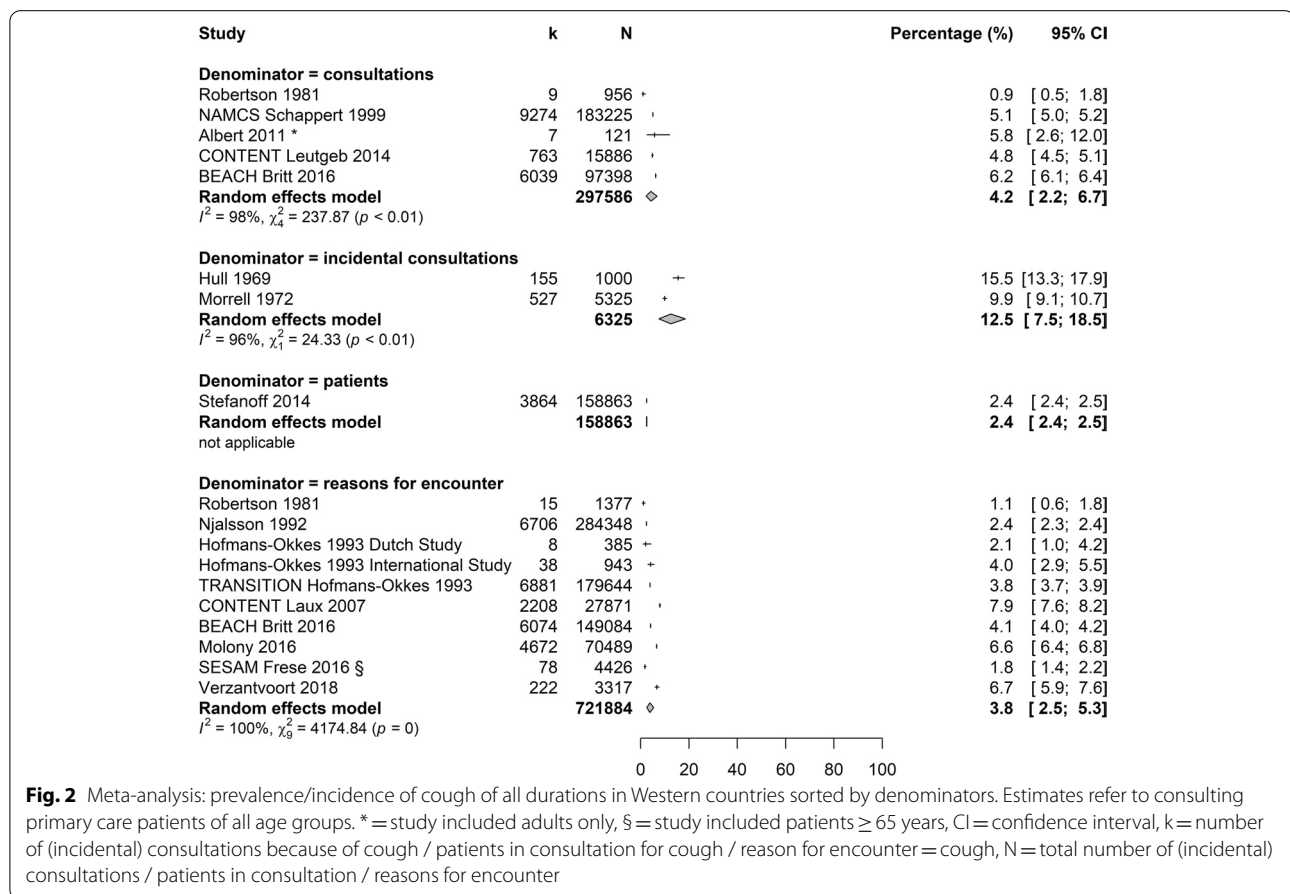
Domain Study	A: Substantial variation in selection of patients and GPs ¹	A: Risk of bias in selection of patients and GPs ¹	B: Risk of bias in data collection and patient flow ¹	C: Risk of bias in diagnostic work-up ²	D: Risk of bias in prognostic work-up ³
Ajmi 2011 [16]	low	?	low	n.r.	n.r.
Albert 2011 [17]	high	high	?	n.r.	n.r.
BEACH	low	low	low	n.r.	n.r.
Ben Abdelaziz 2004 [19]	low	?	low	n.r.	n.r.
Coenen 2004 [20]	?	low	?	n.r.	?
CONTENT	low/?*	?	?	high	n.r.
French 2005 [23]	low	high	low	?	n.r.
GRACE	?/high*	low	low/?*	low/?/high*	?/high*
Hamre 2005 [35]	?	low	low	n.r.	low
Harding 1980 [36]	?	low	low	n.r.	n.r.
Hofmans-Okkes 1993 International Study	?	low	low	n.r.	n.r.
Hofmans-Okkes 1993 Dutch Study	?	?	low	n.r.	n.r.
Hull 1969 [38]	?	high	low	n.r.	n.r.
Liu 2017 [39]	low	high	low	n.r.	n.r.
Martin 1984 [40]	high	high	low	n.r.	n.r.
Mash 2012 [41]	high	low	low	n.r.	n.r.
Molony 2016 [42]	low	high	?	n.r.	n.r.
Morrell 1971/1972 [43, 44]	high	high	low	high	n.r.
Munyati 2005 [45]	high	high	low	low	n.r.
NAMCS	low	low/?*	low/?*	high	n.r.
Nantha 2014 [48]	low	high	?	?	n.r.
Njalsson 1992 [49]	low	low	?	n.r.	n.r.
Robertson 1981 [50]	low	high	low	n.r.	n.r.
SESAM 2	low/high*	low	low	high	n.r.
Silva 1998 [53]	low	low	low	n.r.	n.r.
Stefanoff 2014 [54]	?	?	?	?	n.r.
TRANSITION	low	low	low	high	n.r.
Verzantcoort 2018 [56]	high	low	low	n.r.	n.r.
Wong 2016 [57]	?	low	?	n.r.	low/?*
Woolnough 1985 [58]	?	high	?	low	n.r.
Worrall 2008 [59]	low	high	low	high	n.r.

Legend: ? = unclear, n.r. = not relevant, 1 = refers to all included studies, 2 = refers solely to studies that present data on the underlying aetiologies of cough patients, 3 = refers solely to studies that present prognostic outcomes, * = varying assessments for different publications or different aetiological /prognostic categories

57]. The follow-up duration was 28 days in all studies, assessed by a symptom diary or telephone interview.

The median duration of cough after first consultation was reported to be eight (IQR 6–14.5) days [30], with the median time to feeling recovered 9 [57] to 11 days. [34] The mean total illness duration was 20.4 days (standard deviation 10) in patients who felt recovered after four weeks [31]. A first improvement of cough was seen the third day after consultation in 52% of patients [35]. A major improvement or complete recovery was seen in 65.7% of patients after seven days and in 81.4% after 14 days [35]. 10.8% of patients felt completely

recovered after seven days [35], 40.2% [35] to 67% [32] of patients after 14 days, and 79% [31] after 4 weeks. A prolonged illness (moderate or severe symptoms more than 3 weeks after consultation), was described in 7.9% of patients [32]. At day 28 after the first consultation, 21.3% of patients still didn't feel recovered [31]. The re-consultation rate ranged from 21.1% [20] to 35% [30, 32]. Most patients re-consulted the GP during working hours (27.6%), 1.4% out of hours, 2.8% consulted a nurse, 2.7% a specialist, 0.5% a hospital emergency department and 17.2% visited a pharmacist [30]. Between 0% [30] and 1.3% [57] of patients were hospitalized for 3–3.5 days



[57] because of cough. No patient died of cough during follow-up [32, 33].

Discussion

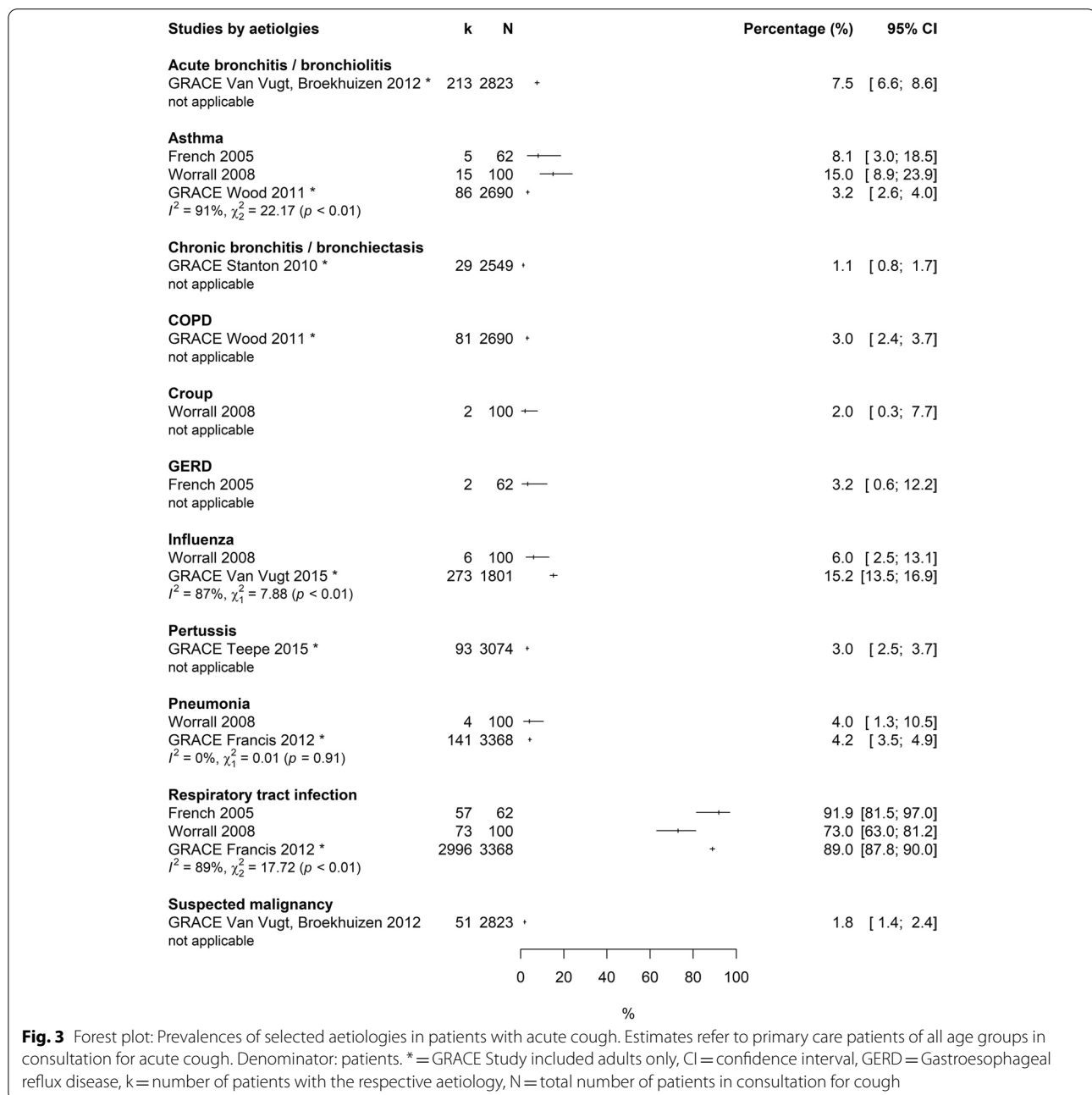
Main findings

Our study identified 31 studies evaluating the symptom cough in primary care. Data quality was heterogeneous with only seven studies having an overall low risk of bias. The prevalence of cough in Western primary care was 3.8–4.2%; the incidence was 12.5%. African, Asian and South American healthcare settings showed higher prevalences (10.3–13.8%) and lower incidences (6.3–6.5%). Respiratory tract infection (73–91.9%) was the most frequent aetiology in patients with acute cough; bronchitis/bronchiolitis was the most frequent aetiology (25.4–50.2%) in patients with cough of any duration. Other frequent underlying conditions in both were influenza (6–15.2%), asthma (3.2–15.0%), and laryngitis/tracheitis (3.6–9.0%). Serious diseases like pneumonia (4.0–4.2%), COPD (0.5–3.3%), heart failure (0.3%) and suspected malignancy (0.2–1.8%) were rare. Findings on subacute or chronic cough were based on two studies conducted in Zimbabwe and in Malaysia,

showing high prevalences of infectious diseases (tuberculosis and pneumonia). For acute cough patients, the median time to feel recovered was 9 to 11 days. Complete recovery was reported by 40.2–67% of patients after two weeks (79% after four weeks). 21.1–35% of patients re-consulted, 0–1.3% were hospitalized and none died.

Prevalence

To our knowledge, there are no other reviews estimating the prevalence or incidence of cough in primary care. However, evidence is needed to set focus in priorities for research, resources, policy making, guideline development and training of primary care professionals [60]. In comparison with our data, the prevalence of cough in population-based surveys is higher (9% to 33%) than in primary care [1], most likely due to its self-limiting course. A population-based telephone survey in Italy showed that 23% of subjects would use domestic remedies, 21% would ask their pharmacist and only 33% would consult their doctor [61]. However, when it comes to consultation, for the majority of people (69.6%–73.7%) the GP is the first address [61, 62].



In Western countries, differences between prevalence and incidence estimates were quite high, with prevalences of about 4% and incidence at 12.5%. This is different in African, Asian and South American primary care settings

(10.3–13.8% prevalence and 6.3–6.5% incidence). This might possibly be attributed to the high share of chronic diseases in Western countries, in relation to which cough is less relevant than when compared to a population with

(See figure on next page.)

Fig. 4 Forest plot: Prevalences of selected aetiologies in patients with cough of all durations. Estimates refer to primary care patients of all age groups in consultation for cough of all durations. Denominators: Consultations (NAMCS Metlay 1998), episodes of care (TRANSITION Okkes 2002), incidental consultations (Morrell 1972), reasons for encounter (CONTENT Laux 2007, SESAM Frese 2008), patients (Woolnough 1985). * = studies included adults only, CI = confidence interval, COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, k = number of patients with the respective aetiology, N = total number of patients in consultation for cough

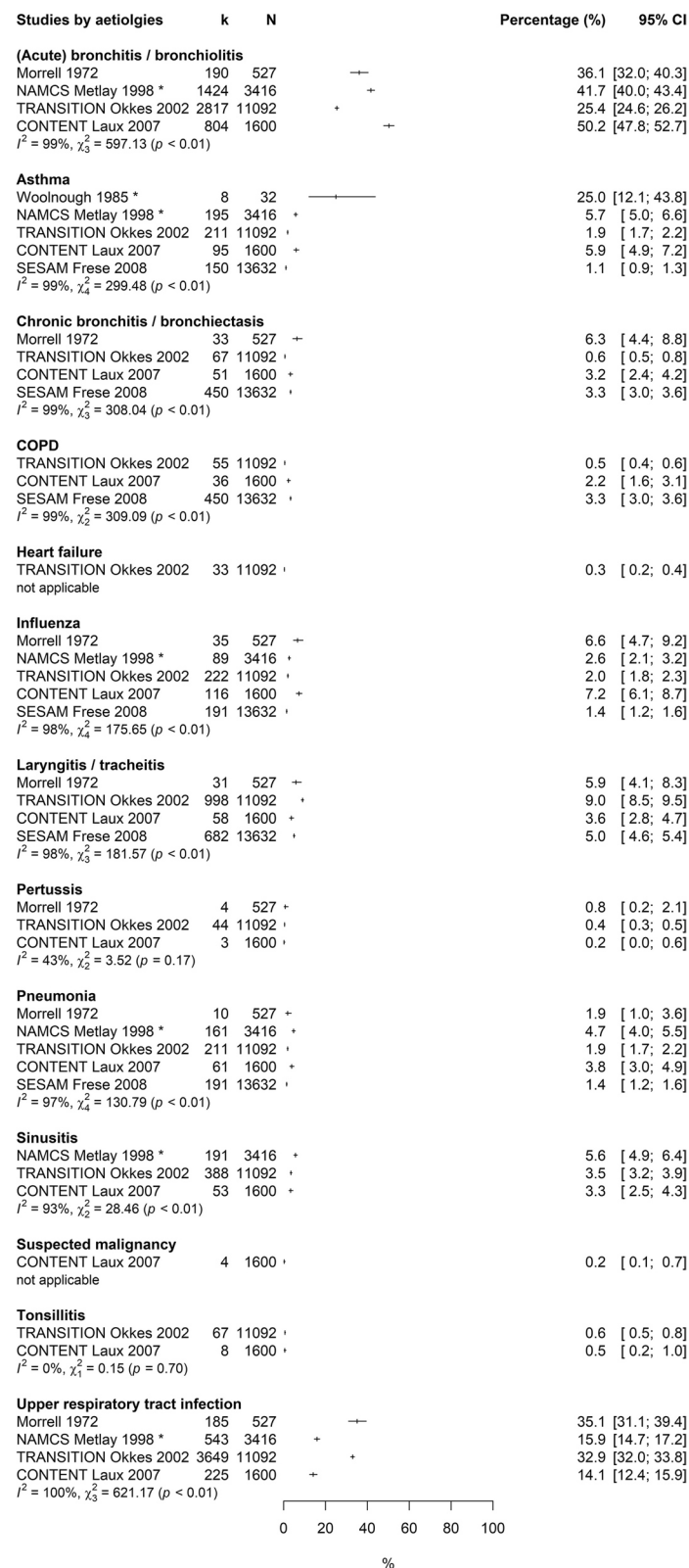


Fig. 4 (See legend on previous page.)

a high share of acute diseases. Moreover, study outcomes depend on cultural variance between countries (e.g. different healthcare systems, the patient's own health traditions, and different thresholds for consulting a doctor) [14]. In developing countries with a higher rate of uninsured people and fewer health care providers (especially in rural areas) there are fewer consultations for self-limiting acute respiratory tract infections. Furthermore, environmental factors associated with poverty (cooking on an open fire and a higher burden of HIV-infections, accompanied by higher rates of tuberculosis) increase the prevalence of chronic cough.

Aetiology

International guidelines suggest classifying cough according to its duration, as either acute (<3 weeks), subacute (3–8 weeks), or chronic cough (>8 weeks) [5, 6, 63, 64], or as acute and chronic cough [7, 65–67]. In fact, the most common definition for chronic cough is ≥ 3 months duration [68]. A categorisation seems necessary as acute cough is mostly caused by a respiratory tract infection, usually vanishing within two weeks [1]. In contrast, chronic cough is associated with a greater risk of serious diseases that require efficient treatment or referral [6]. This is confirmed by our results: we found respiratory tract infections to be the most common underlying conditions of acute cough, followed by exacerbations of asthma and influenza. This is in accordance with primary care guidelines recommending that laboratory tests, sputum evaluation, chest x-rays, and antibiotic treatment all be foregone when respiratory tract infection is clinically likely and no warning signs of serious disease are present [69].

Our results concerning aetiologies of chronic cough are based mainly on two studies from Malaysia [48] and Zimbabwe [45], with a cough $>2/\geq 3$ weeks. Other than a study from Poland, assessing the prevalence of pertussis [54], we didn't find any evidence for chronic cough in Western primary care and none concerning subacute cough. Our data do not confirm the big three causes of chronic cough (Chronic upper airway cough syndrome, asthma, and gastroesophageal reflux disease (GERD)), nor any other differential diagnosis. The respective recommendations on subacute or chronic cough are based on secondary or tertiary care studies [6, 70]. In fact, given the different case mix, it is likely that the distribution of causes is different in primary care.

Prognosis

Accurate prediction of the course of cough could decrease antibiotic overprescribing [71, 72]. Half of antibiotic prescriptions for acute respiratory conditions in US ambulatory care visits seem to be unnecessary [73].

About 53% of acute cough patients in Europe receive antibiotics [34] – despite the high prevalence of underlying self-limiting viral infection [6, 74]. We found no death, a low rate of hospital admissions, an improvement in half of patients after three days and complete recovery in 79% of patients after one month. A benign course of acute cough was also found by Bruyndonckx et al. [71]. A systematic review assessing primary, secondary, and tertiary care found a weighted mean duration of any cough of 17.8 days (range 15.3 to 28.6 days) and 13.9 days for productive cough (range 13.3 to 17.4 days) [75]. In our study the mean total illness duration was 20.4 days (standard deviation 10). As for acute cough, symptom control without diagnosis ('wait and see approach') seems more sensible than investing in unnecessary diagnostic resources [76]. To reassure patients with low risk, and to confine patients with a high risk of complication, primary care prediction tools like RISSC85 [71] are helpful.

We didn't identify any studies presenting evidence on prognostic outcomes concerning subacute or chronic cough in primary care; this should be addressed in future research.

Guidelines define cough of more than eight weeks as chronic [6, 63, 64]. In fact, the longest follow-up in prognostic studies was 28 days. Outcome assessment varied vastly across prognostic studies; accordingly, standardization seems mandatory. None of the included prognostic studies contained an untreated or alternative control group, leading to a high risk of bias.

Strength and limitations of our study

Our work comes at a time when the epidemiology of cough has shifted due to the Covid 19 pandemic. Struyf et al. [77] performed a systematic review over the accuracy of Covid-19 symptoms in primary care and in hospital outpatient settings. They identified 44 studies, including three from primary care settings. In a sample including 21% patients suffering from Covid19, they found 65% of patients presenting with cough, of whom 142 would have Covid-19. The search strategy (searching for Covid-19 studies) was different from our study design and symptoms were actively asked for, so frequencies are overestimated. But even if the study had fit our requirements, these data would be outliers. During a pandemic, the prevalence of diseases and symptoms shifts. In addition, the utilization behaviour, the diagnostics and the frequency of aetiologies as well as the morbidity change. Interventions related to Covid-19 like facial masks are displacing diseases such as influenza and, at the same time, pneumonia is increasing as a cause of cough due to viral illness. Studies conducted during the pandemic are not comparable to the everyday situation of a family practice, which we would like

to depict in our review. We must point out that the results of our study apply only to the periods leading up to the pandemic. After that, it will be important to examine whether behavioural changes (such as refraining from shaking hands) as a result of the pandemic will change the observed epidemiological data in our study.

Apart from this temporal classification, we must consider the typical weaknesses of a systematic review. Conclusions of any systematic review can only be as valid as the available literature and the accuracy of the included studies' protocols [75]. Important aspects are (1) limitations to the internal validity of the included studies (e.g. imprecise inclusion criteria or incomplete recruitment); (2) criteria affecting the external validity of the included studies (e.g. characteristics of the setting, or recruitment practice); (3) methodological aspects of our review affecting the internal validity of our review (e.g. accuracy in literature search, screening process or data analysis); (4) aspects influencing the review's external validity [10, 13].

Accordingly, we performed strict quality assessment and implemented clear inclusion criteria. Our research was comprehensive and thorough, with almost all abstracts and full texts screened by two reviewers. To minimize selection bias, we excluded all studies that explicitly included or excluded certain groups of cough patients and we contacted study authors to acquire missing information. Still, in some cases uncertainty remained regarding eligibility criteria, definition of outcomes or denominators of given data. This may have introduced error into our data synthesis.

We didn't control the risk of bias across studies and the publication bias, as the number of studies concerning the respective outcome was too low. However, it is rather unlikely that prevalences of cough or underlying conditions are not published.

Limitations to our review are the substantial methodological and clinical heterogeneity across included studies. As Higgins et al. postulated "every amount of heterogeneity is acceptable, providing both that the predefined eligibility criteria for the meta-analysis are sound and that the data are correct" [78]. We built subgroups referring to denominators, duration of cough and cultural variances in healthcare systems. In aetiological outcomes, the formation of categories was difficult and overlapping of categories is likely. Given (sub-)categories differed widely. Denominators weren't always specified, which may have influenced data synthesis.

The attribution of countries to the subgroups *Western* resp. *African/Asian/South American countries* corresponds with the United Nations classification system of *developed* and *developing countries* [79]. We didn't use the latter terms, because people's health demands depend

not only on the economic situation of a country, but also on health systems, people's health convictions and utilization of health care.

The assessment of the methodological quality and the risk of bias should be based on standardized checklists. Yet, there are no published criteria referring to studies evaluating symptoms [13]. Therefore our research group has developed a tool for assessing methodological quality and risk of bias, based on work done by Donner-Banzhoff et al. and on the Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD) on diagnostic accuracy studies [8, 80]. Applying our tool, we found an overall low risk of bias in only ten studies with prevalence outcomes and in one study with prognostic outcomes, while there was no such study presenting aetiological results. The latter is caused mainly by the fact that the majority of aetiological studies evaluated clinical diagnoses without a standardised diagnostic approach or follow-up. Despite these limitations, most studies in subgroups had similar results, and we think our results are currently the best approach we have to guide the GP in his everyday decisions.

Statistical limitations can be quantified. Content-related aspects can only be discussed and made transparent. We discussed seasonal effects and differences between countries. We ourselves see no reason to exclude older studies as long as they meet the inclusion criteria, and as long as their sample shows an appropriate external validity. This would be different if we knew of any event that calls into question the epidemiological situation at the time, but as far as we know there is nothing we have to consider. If we were already 10 years further along, we would probably exclude the studies of today because of the special situation under pandemic conditions.

Conclusions

In conclusion, we found cough to be a common reason for consulting in primary care. In the majority of patients presenting for an acute cough, underlying conditions are respiratory tract infections with a benign self-limiting course. About 80% of these patients show an improvement of symptoms within three days and a complete recovery after 4 weeks, which supports a wait-and-see approach at an early stage of disease. Studies on asthma or influenza show substantial variation of frequencies (3–15%, resp. 6–15%). Potentially serious diseases like malignancy or pneumonia occur with less than 1% (resp. 4%) in acute cough. In General Practice the duration of cough is a strong diagnostic tool to distinguish between benign courses and diseases that are more serious. However, since there is no subgroup specific aetiological evidence for prolonged or chronic cough, we cannot capture the changes in pre-test probabilities over time in our data, which is

mandatory for GPs' diagnostic workup. For future studies, we see a particular need in methodologically sound studies on the cause of subacute and chronic cough in Western primary care. Family physicians need this data to carry out their filtering and pick-up function in the healthcare system. Our study reflects the realities of primary care under non-pandemic conditions. It will be interesting to examine the epidemiological impact of the pandemic on the new normal and compare it with our results.

Abbreviations

ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme; aet: Aetiology; CI: Confidence Interval; COPD: Chronic Obstructive Pulmonary Disease; EOC: Episode Of Care; GERD: Gastroesophageal Reflux Disease; GP: General Practitioner; n.r.: Not reported; pre: Prevalence; prog: Prognosis; py: Patient years; resp.: Respectively; RFE: Reason For Encounter; ♀: Female; Ø: Mean.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12875-021-01501-0>.

Additional file 1. Detailed search strategy.

Additional file 2. Assessment of methodological quality, risk of bias and sources of clinical heterogeneity.

Additional file 3. Meta-analysis: Prevalence / incidence of cough in African, Asian and South American countries.

Additional file 4. Aetiologies of subacute and chronic cough.

Acknowledgements

We would like to thank Thomas Frese, Gunter Laux, Jean Karl Soler and Saskia de Vries-van Vugt for providing information and data.

Authors' contributions

MB, JH, DB, SS, KH, SB, PG, LS, AV, ND and AB participated in the study design and methodological approach. MB, DB and JH performed the search and the screening process, MB, KH and SS assessed the studies' quality, clinical heterogeneity and risk of bias. MB collected and analysed data and wrote the manuscript. AB and JH supervised reviewers and discussed the results. AB and KH commented on this draft and performed critical revisions. All authors read and approved the manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. The study was carried out with own resources (Department for family medicine/primary care, University of Marburg).

Availability of data and materials

All data analysed during this study were drawn from published articles. The respective references and extracted numbers are all included in this article and its additional information files.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

A systematic review does not require ethical approval.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 19 July 2020 Accepted: 28 June 2021

Published online: 12 July 2021

References

- Chung KF, Pavord ID. Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet Respir Med*. 2008;371(9621):1364–74.
- Chamberlain SAF, Garrod R, Douiri A, Masefield S, Powell P, Bücher C, et al. The Impact of Chronic Cough: A Cross-Sectional European Survey. *Lung*. 2015;193(3):401–8.
- Brignall K, Jayaraman B, Birring SS. Quality of Life and Psychosocial Aspects of Cough. *Lung*. 2008;186(51):55–8.
- Dicpinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ, Rogg GI, Spector SL, Winther B. Acute cough: A diagnostic and therapeutic challenge. *Cough*. 2009;5:11.
- Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet L-P, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(1 Suppl):1S-23S.
- Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2018;153(1):196–209.
- Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K, Birring SS, Dicpinigaitis P, Domingo Ribas C, et al. ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*. 2020;55(1):1901136.
- Donner-Banzhoff N, Kunz R, Rosser W. Studies of symptoms in primary care. *Fam Pract*. 2001;18(1):33–8.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; 6(7):e1000097.
- Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, Schmidt L, Hörner K, Beidatsch D, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):33.
- Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C, Becker A, Donner-Banzhoff N, Dornieden K, et al. Causes of chest pain in primary care—a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2015;56(5):422–30.
- Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bosner S, et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2016;17(1):147.
- Viniol A, Beidatsch D, Frese T, Bergmann M, Grevenrath P, Schmidt L, et al. Studies of the symptom dyspnoea: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2015;16:152.
- Viniol A, Keunecke C, Biroga T, Stadje R, Dornieden K, Bosner S, et al. Studies of the symptom abdominal pain—a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014;31(5):517–29.
- Cochrane. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*; 2019 [cited 2019 Jul 1]. Available from: URL: www.training.cochrane.org/handbook.
- Ajmi TN, Bougmiza I, Zedini C, El GM, Gataa R, Mtraoui A. Respiratory morbidity in family practice in the region of Sousse. *Tunisia East Mediterr Health J*. 2011;17(5):431–8.
- Albert SM, Shevchik GJ, Paone S, Martich GD. Internet-based medical visit and diagnosis for common medical problems: experience of first user cohort. *Telemed J E Health*. 2011;17(4):304–8.
- Britt H, Miller GC, Henderson J, Bayram C, Harrison C, Valenti L et al. General practice activity in Australia 2015–2016: BEACH Bettering the Evaluation and Care of Health. GENERAL PRACTICE SERIES 2016 [cited 2017 Jun 28]; (NUMBER 40). Available from: URL: Available at <purl.library.usyd.edu.au/sup/9781743325131>.
- Ben Abdelaziz A, Krifa I, Hadhri S, Bouabid Z, Daouas F, Msakni N, et al. Healthcare demand in general practice facilities in the Tunisian Sahel. *Sante*. 2004;14(4):223–9.
- Coenen S, van Royen P, Michiels B, Denekens J. Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother*. 2004;54(3):661–72.
- Laux G, Rosemann T, Körner T, Heiderhoff M, Schneider A, Kühlein T, et al. Detaillierte Erfassung von Inanspruchnahme, Morbidität,

- Erkrankungsverläufen und Ergebnissen durch episodenzugehörige Dokumentation in der Hausarztpraxis innerhalb des Projekts CONTENT. *Gesundheitswesen*. 2007;69(5):284–91.
22. Leutgeb R, Laux G, Hermann K, Gutscher A, Szcsenyi J, Kuhlein T. Patient Care in an Out-of-Hours Care Practice - A Descriptive Study of the CONTENT Project. *Gesundheitswesen*. 2014;76(12):836–9.
 23. French CT, Fletcher KE, Irwin RS. A comparison of gender differences in health-related quality of life in acute and chronic coughers. *Chest*. 2005;127(6):1991–8.
 24. Francis NA, Gillespie D, Nuttall J, Hood K, Little P, Verheij T, et al. Delayed antibiotic prescribing and associated antibiotic consumption in adults with acute cough. *Br J Gen Pract*. 2012;62(602):e639–46.
 25. Stanton N, Hood K, Kelly MJ, Nuttall J, Gillespie D, Verheij T, et al. Are smokers with acute cough in primary care prescribed antibiotics more often, and to what benefit? An observational study in 13 European countries. *Eur Respir J*. 2010;35(4):761–7.
 26. Teepe J, Broekhuizen BDL, Ieven M, Loens K, Huygen K, Kretzschmar M, et al. Prevalence, diagnosis, and disease course of pertussis in adults with acute cough: A prospective, observational study in primary care. *Br J Gen Pract*. 2015;65(639):e662–7.
 27. van Vugt SF, Broekhuizen BD, Zuihoff NP, van Essen GA, Ebell MH, Coenen S, et al. Validity of a clinical model to predict influenza in patients presenting with symptoms of lower respiratory tract infection in primary care. *Fam Pract*. 2015;32(4):408–14.
 28. van Vugt S, Broekhuizen L, Zuihoff N, de Jong P, Butler C, Hood K, et al. Incidental chest radiographic findings in adult patients with acute cough. *Ann Fam Med*. 2012;10(6):510–5.
 29. Wood J, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Verheij T, Little P, et al. Antibiotic prescribing for adults with acute cough/lower respiratory tract infection: congruence with guidelines. *Eur Respir J*. 2011;38(1):112–8.
 30. Godycki-Cwirko M, Hood K, Nocun M, Muras M, Goossens H, Butler CC. Presentation, antibiotic management and associated outcome in Polish adults presenting with acute cough/LRTI. *Fam Pract*. 2011;28(6):608–14.
 31. Hordijk PM, Broekhuizen BDL, Butler CC, Coenen S, Godycki-Cwirko M, Goossens H et al. Illness perception and related behaviour in lower respiratory tract infections—a European study. *Fam Pract* 2014.
 32. van Vugt SF, Butler CC, Hood K, Kelly MJ, Coenen S, Goossens H, et al. Predicting benign course and prolonged illness in lower respiratory tract infections: a 13 European country study. *Fam Pract*. 2012;29(2):131–8.
 33. van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C, Zuihoff NPA, Jong PA de, Coenen S et al. Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 2013; 346:f2450.
 34. Butler CC, Hood K, Verheij T, Little P, Melbye H, Nuttall J et al. Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 2009; 338:b2242.
 35. Hamre HJ, Fischer M, Heger M, Riley D, Haidvogel M, Baars E et al. Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. *Wien Klin Wochenschr* 2005; 117(7–8):256–68.
 36. Harding TW, de Arango MV, Baltazar J, Climent CE, Ibrahim HH, Ladrado-Ignacio L, et al. Mental disorders in primary health care: a study of their frequency and diagnosis in four developing countries. *Psychol Med*. 1980;10(2):231–41.
 37. Hofmans-Okkes I. An international study into the concept and validity of the reason for encounter. *BMJ* 1984; 289:100–5.
 38. Hull FM. Social class consultation patterns in rural general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1969;18(85):65–71.
 39. Liu Y, Chen C, Jin G, Zhao Y, Chen L, Du J et al. Reasons for encounter and health problems managed by general practitioners in the rural areas of Beijing, China: A cross-sectional study. *PLoS One* 2017; 12(12):e0190036.
 40. Martin E. Symptoms of patients and escorts in a primary care department in Saudi Arabia. *Fam Pract*. 1984;1(2):100–5.
 41. Mash B, Fairall L, Adejayan O, Ikpefan O, Kumari J, Matheel S et al. A morbidity survey of South African primary care. *PLoS One* 2012; 7(3):e32358.
 42. Molony D, Beame C, Behan W, Crowley J, Dennehy T, Quinlan M, et al. 70,489 primary care encounters: Retrospective analysis of morbidity at a primary care centre in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2016;185(4):805–11.
 43. Morrell DC, Gage HG, Robinson NA. Symptoms in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1971;21(102):32–43.
 44. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1972;22(118):297–309.
 45. Munyati SS, Dhoba T, Makanza ED, Mungofa S, Wellington M, Mutsvan-gwa J, et al. Chronic cough in primary health care attendees, Harare, Zimbabwe: diagnosis and impact of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2005;40(12):1818–27.
 46. Metlay JP, Stafford RS, Singer DE. National trends in the use of antibiotics by primary care physicians for adult patients with cough. *Arch Intern Med*. 1998;158(16):1813–8.
 47. Schappert SM, Nelson C. National Ambulatory Medical Care Survey: 1995–96 summary. *Vital Health Stat* 13 1999; Series 13, Data from the National Health Survey(142):i-vi, 1–122.
 48. Nantha YS. Therapeutic-diagnostic Evaluation of Chronic Cough Amongst Adults: Causes, Symptoms and Management at the Primary Care Level Malaysia. *J Family Med Prim Care*. 2014;3(3):207–12.
 49. Njalsson T, McAuley RG. Reasons for contact in family practice. An Icelandic multicentre study on content of practice. *Scand J Prim Health Care* 1992; 10(4):250–6.
 50. Robertson DL. Symptoms encountered during a three-year family practice residency. *J Fam Pract*. 1981;13(2):239–44.
 51. Frese T, Mahlmeister J, Deutsch T, Sandholzer H. Reasons for elderly patients GP visits: Results of a cross-sectional study. *Clin Interv Aging*. 2016;11:127–32.
 52. Frese T, Thiersch S, Voigt R, Dietrich J, Sandholzer H. Husten in der allgemeinen ärztlichen Sprechstunde – Differenzialdiagnosen unterscheiden sich gegenüber Klinik. *Notfall & Hausarztmedizin*. 2008;34(12):596–8.
 53. de Silva N, Mendis K. One-day general practice morbidity survey in Sri Lanka. *Fam Pract*. 1998;15(4):323–31.
 54. Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz IA, Lipke M, Karasek E, Rastawicki W, Zasada A, et al. Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. *Epidemiol Infect*. 2014;142(4):714–23.
 55. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract*. 2002;51(1):31–6.
 56. Verzantvoort NCM, Teunis T, Verheij TJM, van der Velden AW. Self-triage for acute primary care via a smartphone application: Practical, safe and efficient? *PLoS One* 2018; 13(6):e0199284.
 57. Wong CKM, Liu Z, Butler CC, Wong SYS, Fung A, Chan D, et al. Help-seeking and antibiotic prescribing for acute cough in a Chinese primary care population: A prospective multicentre observational study. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2016;26:15080.
 58. Woolnough KV, Ross KM. Cough: bronchospasm or not? *Can Fam Physician*. 1985;31:499–502.
 59. Worrall GJ. One hundred coughs: family practice case series. *Can Fam Physician*. 2008;54(2):236–7.
 60. Finley CR, Chan DS, Garrison S, Korownyk C, Kolber MR, Campbell S, et al. What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician*. 2018;64(11):832–40.
 61. Dal Negro RW, Mazzolini M, Turco P, Zanasi A. Cough: Impact, beliefs, and expectations from a national survey. *Multidiscip Respir Med*. 2016;11:34.
 62. Schappert SM, Burt CW. Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001–02. *Vital Health Stat* 13 2006; (159):1–66.
 63. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, Kishimoto H, Sasaki H, Shioya T, et al. The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology*. 2006;11(Suppl 4):S135–86.
 64. Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6314–51.
 65. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA, Pistolesi M, Chung KF, Widdicombe J, et al. The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J*. 2004;24(3):481–92.
 66. Kardos P, Dinh QT, Fuchs K-H, Gillissen A, Klimek L, Koehler M, et al. Guidelines of the German Respiratory Society for Diagnosis and Treatment of Adults Suffering from Acute, Subacute and Chronic Cough. *Pneumologie*. 2019;73(3):143–80.
 67. Cough (acute): antimicrobial prescribing: NICE guideline [NG120]; 2019 [cited 2019 Feb 2]. Available from: URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>.

68. Song W-J, Chang Y-S, Faruqi S, Kang M-K, Kim J-Y, Kang M-G, et al. Defining Chronic Cough: A Systematic Review of the Epidemiological Literature. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2016;8(2):146–55.
69. Holzinger F, Beck S, Dini L, Stoter C, Heintze C. The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(20):356–63.
70. Beck S, Dini L, Heintze C, Holzinger F, Stöter C. Husten: DEGAM-Leitlinie Nr. 11; 2014 [cited 2019 Mar 14]. Available from: URL: <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>.
71. Bruyndonckx R, Hens N, Verheij TJ, Aerts M, Ieven M, Butler CC, et al. Development of a prediction tool for patients presenting with acute cough in primary care: A prognostic study spanning six European countries. *Br J Gen Pract.* 2018;68(670):e342–50.
72. O'Connor R, O'Doherty J, O'Regan A, Dunne C. Antibiotic use for acute respiratory tract infections (ARTI) in primary care; what factors affect prescribing and why is it important? A narrative review. *Ir J Med Sci* 2018; 187(4):969–86.
73. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ, Bartoces M, Enns EA, File TM, et al. Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. *JAMA Journal of the American Medical Association.* 2016;315(17):1864.
74. Aabenhus R, Hansen MP, Saust LT, Bjerrum L. Characterisation of antibiotic prescriptions for acute respiratory tract infections in Danish general practice: a retrospective registry based cohort study. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2017;27(1):37.
75. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S. How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med.* 2013;11(1):5–13.
76. Dinant G-JGJ, Buntinx FF, Butler CCC. The necessary shift from diagnostic to prognostic research. *BMC Fam Pract* 2007; 8(1):974.
77. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J, Takwoingi Y, Davenport C, Leeflang MM et al. Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2021; 2:CD013665.
78. Higgins JPT. Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol.* 2008;37(5):1158–60.
79. United Nations - Department of Economic and Social Affairs - Development Policy and Analysis Division. *World Economic Situation and Prospects 2018: United Nations - Department of Economic and Social Affairs - Development Policy and Analysis Division; 2018* [cited 2020 Apr 21]. Available from: URL: https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/WESP2018_Full_Web.pdf.
80. Bossuyt PM. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: The STARD initiative. *Family Practice.* 2004;21(1):4–10.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



3 Publikation B

Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D, Schwarm S, Hörner K, Bösner S, Grevenrath P, Schmidt L, Viniol A, Donner-Banzhoff N, Becker A. (2021) Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr* 21:260. doi: 10.1186/s12887-021-02739-4

Die Publikation B entspricht der Nummer [5] im Literaturverzeichnis.

RESEARCH

Open Access

Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis



Milena Bergmann, Jörg Haasenritter, Dominik Beidatsch, Sonja Schwarm, Kaja Hörner, Stefan Bösner, Paula Grevenrath, Laura Schmidt, Annika Viniol, Norbert Donner-Banzhoff and Annette Becker*

Abstract

Background: For evidence-based decision making, primary care physicians need to have specific and reliable information on the pre-test probabilities of underlying diseases and a symptom's course. We performed a systematic review of symptom-evaluating studies in primary care, following three research questions: (1) What is the prevalence of the symptom cough in children consulting primary care physicians? (2) What are the underlying aetiologies of cough and the respective frequencies? (3) What is the prognosis of children with cough?

Methods: Following a pre-defined algorithm and independent double reviewer ratings we searched MEDLINE and EMBASE. All quantitative original research articles in English, French or German were included if they focused on unselected study populations of children consulting a primary care physician for cough. We used the random effects model for meta-analysis in subgroups, if justifiable in terms of heterogeneity.

Results: We identified 14 eligible studies on prevalence, five on aetiology and one on prognosis. Prevalence estimates varied between 4.7 and 23.3% of all reasons for an encounter, or up to estimates of 60% when related to patients or consultations. Cough in children is more frequent than in adults, with lowest prevalences in adolescents and in summer. Acute cough is mostly caused by upper respiratory tract infections (62.4%) and bronchitis (33.3%); subacute or chronic cough by recurrent respiratory tract infection (27.7%), asthma (up to 50.4% in cough persisting more than 3 weeks), and pertussis (37.2%). Potentially serious diseases like croup, pneumonia or tuberculosis are scarce. In children with subacute and chronic cough the total duration of cough ranged from 24 to 192 days. About 62.3% of children suffering from prolonged cough are still coughing two months after the beginning of symptoms.

Conclusion: Cough is one of the most frequent reasons for an encounter in primary care. Our findings fit in with current guideline recommendations supporting a thoughtful wait-and-see approach in acute cough and a special awareness in chronic cough of the possibility of asthma and pertussis. Further evidence of aetiological pre-test probabilities is needed to assess the diagnostic gain based on patient history and clinical signs for differential diagnoses of cough in children.

Keywords: Cough, Children, Primary care, Prevalence, Prognosis, Aetiology, Symptom evaluation

* Correspondence: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de
Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg,
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany



© The Author(s). 2021 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Background

Cough is a frequent reason for encounters for both children [1, 2] and adults [3] in ambulatory care. It often gives serious concern to parents [4, 5]. Especially when prolonged, cough impairs daily activities or sleep and children's and caregivers' quality of life [2, 6, 7]. Therefore, 30 to 40% of coughing children consult a physician [8].

General practitioners (GPs), family physicians or paediatricians triage self-limiting, prolonged, and potentially life-threatening courses. In this respect assumed or research-based pre-test probabilities and prognosis drive GPs' decision making and action.

Current guideline recommendations are mainly based on secondary or tertiary care studies [9, 10], which do not necessarily conform with the situation in primary care. We therefore performed a systematic literature review, working on the following research questions (1) What is the prevalence of the symptom cough in children consulting primary care practices, or how often do children in general practice or paediatric practices consult for cough? (2) What are the underlying diagnoses and their respective frequencies? (3) What is the usual course of disease or what is the prognosis of these children?

Methods

We performed a systematic review of symptom-evaluating studies. Based on the PRISMA statement [11] (Additional File 1) and the recommendation of Donner-Banzhoff [12] et al., methods were pre-specified in a protocol. Our working group applied the same methods on abdominal pain, tiredness, chest pain, dizziness and dyspnoea [13–17].

Data sources and search strategy

We searched MEDLINE in June 2012, updated our search in 2019, and EMBASE in January 2015, updated in 2020. The reference lists all relevant papers were screened (snowball search). Our search was limited to publications in English, French, and German. The search syntax comprised the term “cough” in all possible wordings in title/abstract OR as MeSH Term, and the term “primary care” in all possible wordings in title/abstract OR in mailing address or in the name of the authors' institute OR as MeSH Term OR a journal representing primary care research. For this we searched for general practice/family medicine, as well as paediatric primary care. For the entire search syntax see Additional File 2.

Study selection and inclusion/exclusion criteria

We first screened titles and abstracts with respect to (1) original research article, (2) primary care as the study

setting, and (3) “cough” as reason for encounter (primary or secondary reason for consultation).

The full text publications were assessed for our inclusion criteria as above plus (4) an unselected study population regarding the likelihood of the underlying aetiology, and (5) data available on incidence, prevalence, underlying diagnoses or prognosis of cough. All criteria had to be fulfilled. We excluded qualitative studies, case reports, reviews, studies without available full text, and studies recruiting in secondary or tertiary care, emergency departments/out-of-hours-services or population-based settings. No studies in which patients were systematically asked about cough were included. To avoid pre-selection, we did not consider studies that excluded patients with chronic diseases, studies, which recruited patients with an increased probability for a particular diagnosis or with cough being part of a required symptom combination (e.g. cough plus fever or expectoration). We included only studies on children. Reasons for exclusion were documented. The selection process was performed by two independently working reviewers: MB/DB or MB/SS (except the search updates 2019/2020). In case of disagreement, reviewers discussed their ratings or, secondly, consulted a third reviewer (AB).

Data extraction

For each publication, we extracted bibliographic information (author, publication year, title, journal), country, inclusion/exclusion criteria, definition of cough, characteristics of physicians and practices, type of recruitment, information on study population (sample size, age, gender distribution) and study duration.

For prevalence/incidence data, we extracted the number of cough cases and the number and type of the reference study sample. For aetiology we registered all diagnostic categories with their relative and absolute frequencies, and we extracted any kind of prognostic data. We analysed all available publications of each study, and in doubt contacted the authors personally ($n = 7$).

Assessment of methodical quality and risk of bias

Our working group developed a literature-based tool for evaluating risk of bias and clinical heterogeneity in symptom studies [12, 18]. A validation study is still running. Two reviewers (KH, MB) independently assessed 16 items in four key domains (Additional File 3) and rated the risk of bias in patient selection, data collection/patient flow, and in diagnostic and prognostic work-up. The risk of substantial variation/clinical heterogeneity was judged.

Statistics

The proportions of prevalence/incidence and underlying aetiologies plus 95% confidence intervals were

calculated. Study outcomes vary in nominators and denominators of the frequency measure. For example, some counted consultations for cough in relation to all consultations, while others referred to reasons for encounters or all patients consulting a physician within a certain time frame. Since this had substantial impact on the results, we grouped the identified studies by these pre-specified denominators. Furthermore, we did subgrouping by duration of cough (pre-specified) and regional characteristics (post hoc). Aetiological and prognostic outcomes were analysed descriptively. Probability estimates and variation between studies are visualized with forest plots. For meta-analysis, we used the random-effects model (for distribution across studies) [19].

Study outcomes vary due to methodological (study design and bias) and clinical heterogeneity (study population, inclusion criteria, healthcare system, diagnostic work-up) [19]. We used χ^2 , p -value and I^2 : A heterogeneity beyond chance is characterized by high values of χ^2 and low p -values; the portion of variability that is not due to chance is marked by I^2 [19].

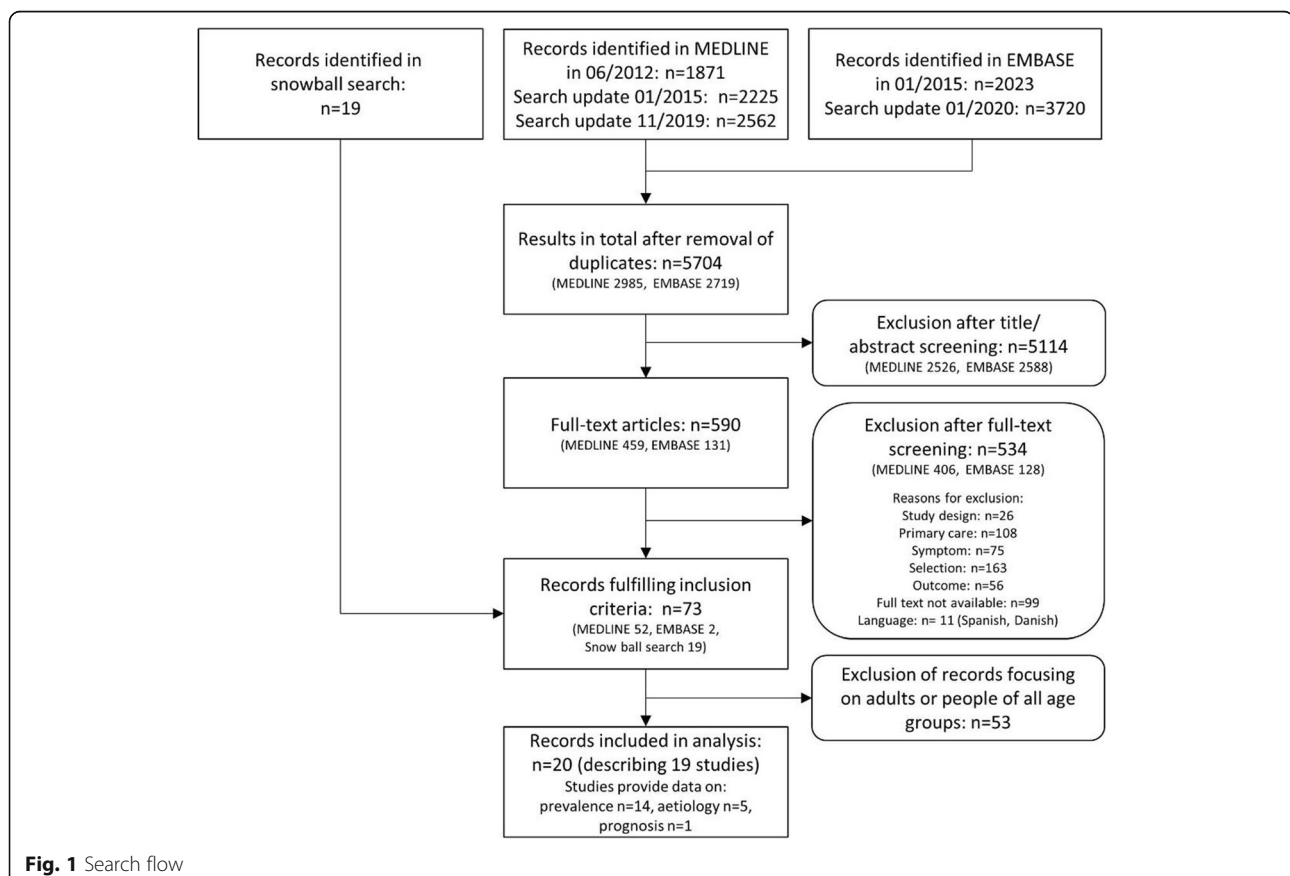
We used the software R (R Foundation for statistical Computing, Vienna, Austria, version 3.4.4) and RStudio V (RStudio, Inc., version 1.1.442).

Results

We identified 5704 records (2985 in MEDLINE and 2719 in EMBASE) after removal of duplicates, plus 19 records from snowballing. Seventy-three papers fulfilled our inclusion criteria after full text screening; only 19 of these focused on children. Of the 19 studies, 14 provided data on the prevalence of cough, and five on underlying aetiologies. Only one of these studies reported on prognostic outcomes (see Fig. 1).

Included studies

Most studies were conducted in Europe ($n = 10$), followed by North America ($n = 3$), Australia ($n = 1$), Africa ($n = 4$), and Asia ($n = 1$). Studies were published between 1971 and 2019. Mostly, data was assessed prospectively. The study populations consisted of 121 to 5100 patients, 188 to 92,888 consultations, 1196 to 70,489 reasons for encounters and 3371 episodes of care. Female patients ranged from 45 to 54%, and the mean age varied from 18.4 months to 9.8 years. Only three studies included children of all age groups (one study including some adults consulting paediatric offices). Solely children $< 5 / < 6 / < 7$ years were included in five studies, solely children ≥ 5 years in two studies. Nine studies excluded children $> 11 / > 14 / > 15$ years of age. Data was



accrued by 1–209 primary care paediatricians or GPs in 1–57 paediatric or general practices. Further details on the included studies are given in Table 1.

Assessment of methodical quality and risk of bias

We found a high risk of substantial variation/clinical heterogeneity in the majority of studies ($n = 11$), mostly because certain age groups were excluded (Domain A). The risk of selection bias of patients was low, high and unclear in about a third of studies each. Concerning data collection (Domain B), most studies had a low risk of bias ($n = 13$), none a high risk. The risk of bias in diagnostic work-up (Domain C) was high in three studies, low in one and unclear in another. There was only one study with prognostic outcomes, showing a low risk of bias in prognostic work-up (domain D). Only five studies showed an overall low risk of bias (in all relevant domains). For details please see Additional File 3 and Additional File 4.

Prevalence

Fourteen studies commented on prevalence or incidence of cough; five of these had an overall low risk of bias [21, 26, 27, 32, 35] (Additional File 4). Five studies describe the number of consultations for cough in relation to all consultations (about 24%). In these, patients consulting their physician repeatedly are counted more than once. This is different to the four studies which found about 35% of all patients seen in consultation complain about cough (in these studies each patient is counted only once). About 11% of all reasons for encounter (including physician consultations as well as consultations for prescriptions, follow-up visits, tests, procedures and administrative visits [34]) refer to the symptom cough. (Additional File 5) Figure 2 visualizes the respective prevalences in Western countries. Seasonal effects can be seen in studies recruiting solely in the European winter season; these show high estimates [22, 26], while studies taking place in Italian spring/summer and Ethiopian August show low estimates [21, 36]. Studies on older children show comparably low prevalences [32, 35]. Morrell et al. found a one-year cough rate of 267 (male) resp. 238 (female) per 1000 patients at risk (0–4 years) and 113 (female) resp. 160 (male) for children aged 5–14 years [30]. Age subgroup analyses didn't minimize the high heterogeneity across studies.

Because only one study showed a low overall risk of bias and a low concern of clinical heterogeneity a subgrouping by quality was not possible [35].

Aetiologies

Five studies presented prevalence data on aetiology [24, 25, 31, 37, 39]. Except for Harnden 2006 [24], who excluded children < 5 years, the studies included all age

groups. As outcomes referred to different durations of cough, we omitted meta-analysis and presented the data descriptively (see Table 2). The most frequent aetiology for acute cough is upper respiratory tract infection, followed by bronchitis, and, for subacute and chronic cough, the most frequent aetiology is recurrent respiratory tract infection, asthma and pertussis. Estimates of frequencies are lower when related to episodes of care (Transition [37]) where several consultations for the same reason are summarized and counted only once, compared to consultations (Krishnan [25]), when patients may be counted several times. There is a high prevalence of pertussis in children coughing for more than two weeks, confirmed by serological evidence [24]. In all other studies aetiologies based on GPs' working diagnoses [31, 37, 39] or on the diagnostic work-up were unclear [25], and attended by a high or unclear risk of bias. No study presented with an overall low risk of bias (Domains A, B, and C).

Prognosis

Only one study reported prognostic outcomes. Harnden et al. recruited, from 18 practices in the United Kingdom, 179 children aged 5 to 16 years who had been coughing for 14 days or more [24]. Participants completed a daily cough diary for two weeks, then a weekly diary for the duration of the cough. The total duration of cough ranged from 24 to 192 days (the median duration was 112 days/resp. 58 days for patients with a positive/resp. negative pertussis serology). After two months, 62.3% of children were still coughing (positive pertussis serology: 85%, negative pertussis serology: 49%).

Discussion

Summary

Our systematic review identified 19 eligible studies. Prevalence estimates in Western countries varied widely between 12% of all reasons for encounter and up to 45% of patients consulting their physician. We found differential effects with lower prevalences in summer and in older children. Acute cough is mostly caused by infectious diseases like upper respiratory tract infection (RTI) or bronchitis; in chronic cough the most important diagnoses are RTI, asthma, and pertussis. Potentially serious diseases like pneumonia or tuberculosis are scarce. Duration of cough varies widely; spontaneous relief within a short time seems unlikely in subacute/chronic cough, with 62.3% of children still coughing after two months.

Strengths and limitations

Sources of potential bias in systematic reviews are (1) criteria affecting the internal validity of studies (imprecise inclusion criteria and incomplete recruitment of study population), (2) limitations to the external validity

Table 1 Description of the included studies

Studies	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: Number of females	Age in study sample (years ¹)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Outcome
Boyce 2019 [20]	Malawi	57 health facilities with 250 health surveillance assistants for integrated community case management	n.r.	prospectively	987 children ♀52%	Ø23.4 months	IN: first 4 children, aged 2–59 months, presenting to the health surveillance assistants for an initial consultation of their current illness EX: severely ill children who needed urgent referral to a health facility	Pre
Cazzato 2001 [21]	Italy	35 family paediatricians in Southern Italy	04–06/ 1998	prospectively	9917 children ♀50%	< 12: ≤2: 40.5% 3–6: 33.5% 7–12: 26%	IN: every patient-doctor contact on an index-day of the week over a 3-month period	Pre
Giannattasio 2014 [22]	Italy	3 primary care paediatric practices in Naples	12/ 2011– 01/ 2012	prospectively	284 patients 188 consultations due to symptoms ♀ 54%	Ø 4.8 0–2: 25% 3–5: 36% 6–8: 20% 9–11: 13% 12–14: 6%	IN: all children aged 0–14 years observed in the index days	Pre
Hall 2017 [23]	Australia	1 Aboriginal-owned and operated comprehensive primary health-care service	02/ 2013– 10/ 2015	prospectively	121 children ♀ 49%	0: 32.8% 1: 26.7% 2: 16.1% 3–4: 24.4% Ø18.4 months	IN: children presenting for any reason, aged < 5 years, registered at the healthcare service and parent willing/able to complete study requirements EX: family was planning to move from the area in the following 12 months	Pre
Harnden 2006 [24]	UK	18 general practices	10/ 2001– 05/ 2005	prospectively	172 patients ♀ 45%	Ø 9.1 (positive pertussis serology) – 9.8 (negative pertussis serology)	IN: children, aged 5–16 years, with cough ≥14 days EX: refused blood sample	Aet Prog
Krishnan 2019 [25]	USA	1 predominantly suburban, academic paediatric faculty practice	1 year	retrospectively	560 consultations ♀ 47%	19 days - 18 years Ø 6.6 < 2: 18% 2–5: 41%	IN: children with completed electronic health record cough template	Aet
Leconte 2011 [26]	Belgium	36 primary care practices	02–03/ 2006	prospectively	345 patients	n.r.	IN: all consulting children aged 5–17 years	Pre
Mash 2012 [27]	South Africa	83 primary care clinics, 17 mobile clinics, 12 community health centres; nurse-led with support from doctors	1 year	prospectively	5545 reasons for encounter	< 1–14	IN: all ambulatory patients aged 0–14 years seen by health workers	Pre
Molony 2016 [28]	Ireland	1 large general practice with 4 GPs in a primary healthcare centre in North Cork	10/ 2010– 10/ 2014	retrospectively	5100 patients 52,572 consultations 70,489 RFE	n.r.	IN: doctor-patient face-to-face encounters (children aged < 7 years) on all working days and 146 non-working days with a documentation of diagnostic code in the electronic medical record EX: contacts with practice nurse/ practice's administrative team, telephone or 'out-of-hours' contacts	Pre
Morrell 1971/1972 [29, 30]	UK	1 general practice with 3 GPs	1 year	prospectively	707 patients 4467 consultations	n.r.	IN: new patient-initiated consultations with symptoms not presented to any doctor in the	Pre

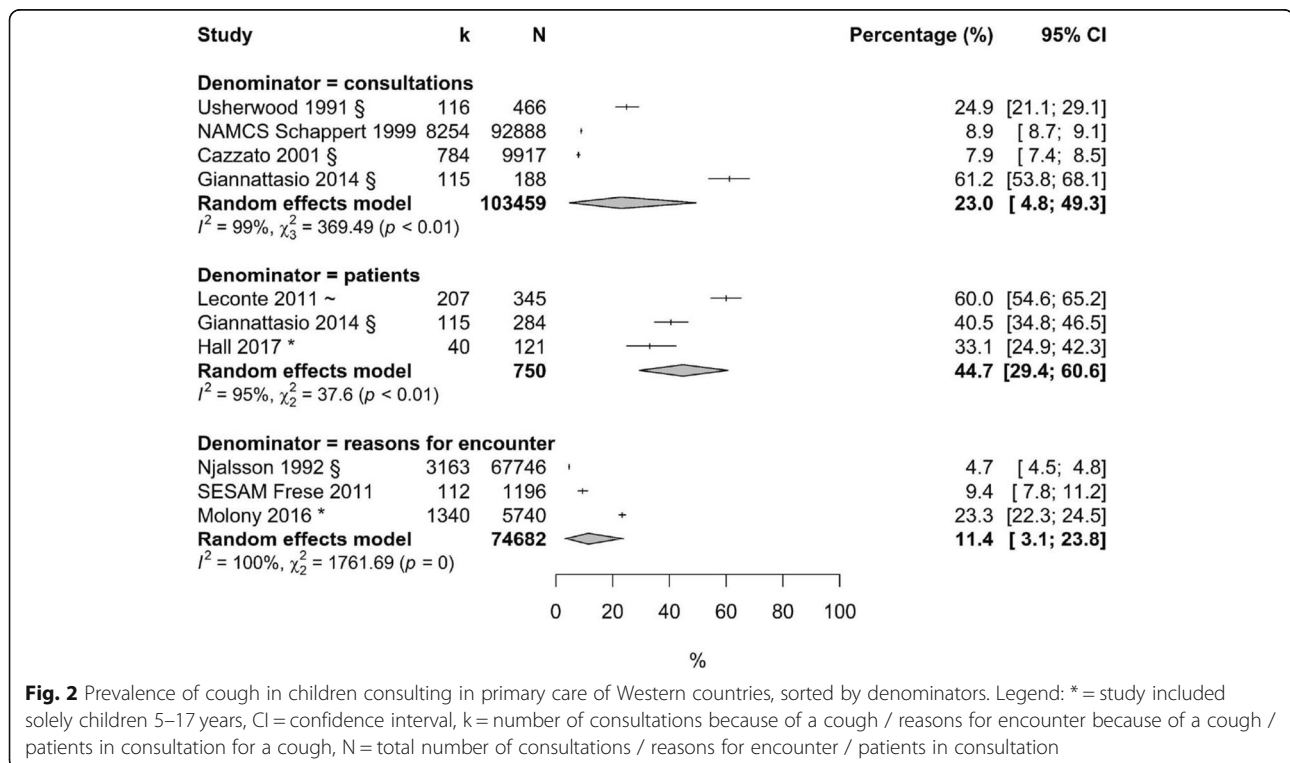
Table 1 Description of the included studies (Continued)

Studies	Country	Setting	Time of recruitment	Data assessment	Study population: Number of females	Age in study sample (years ¹)	Inclusion (IN) / Exclusion (EX) criteria	Outcome
					♀ 51.3%		previous 12 months, children aged 0–14 years EX: doctor-initiated consultations	
Movsowitz 1987 [31]	South Africa	1 private paediatric practice in Cape Town	1984–1985	prospectively	256 patients	3 months–15 years	IN: patients with cough > 3 weeks	Aet
NAMCS Schappert 1999 [32]	USA	195 office-based paediatricians	01/1995–12/1996	prospectively	92,888 consultations ♀ 49.5%	< 15: 89.6% 15–24: 6.2% 25–44: 2.5% 45–64: 1.1%	IN: office visits to non-federally employed paediatricians occurring during a randomly assigned 1-week reporting period EX: telephone contacts and visits made outside the physician's office, visits to government-operated facilities and hospital-based outpatient departments	Pre
Nizami 1997 [33]	Pakistan	65 GPs and 29 paediatricians in Karachi	04–12/1992	prospectively	2433 consultations	n.r.	IN: children aged < 5 years	Pre
Njalsson 1992 [34]	Iceland	12 rural and 4 urban primary care health centres	01–12/1988	prospectively	67,746 RFE	0–14	IN: all contacts with children aged 0–14 years, including prescriptions, follow-up visits, tests, procedures and administrative visits	Pre
SESAM 2 Study Frese 2011 [35]	Germany	209 GPs in the federal state of Saxony	10/1999–09/2000	prospectively	805 patients 1196 RFE	0–4: 13.3% 5–9: 14.7% 10–14: 20.8% 15–19: 51.2%	IN: randomly selected children, aged 0–≤ 19 years, presenting in general practice (tenth consultation of the consultation hour) previously known to the practitioner EX: house calls, patients already included in SESAM 2 study	Pre
Simoes 1997 [36]	Ethiopia	3 primary health centres with 6 outpatient clinic nurses	3 weeks in August	prospectively	449 patients ♀ 54%	2–11 months: 36%	IN: any sick child, aged 2 months – 5 years, presenting during study hours	Pre
TRANSITION Okkes 2002 [37]	Netherlands	54 family physicians in 23 locations in the Netherlands	1985–1995	prospectively	3371 episodes of care	n.r.	IN: episode data for all face-to-face encounters with paediatricians' listed patients, aged 0–14 years, including encounters for prevention	Aet
Usherwood 1991 [38]	UK	1 general practice in Scotland	12/1986–01/1988	prospectively	466 consultations (including 147 home visits)	n.r.	IN: all health centre consultations of children, aged 2–13 years	Pre
Vinson 1993 [39]	USA, Canada	44 primary care practices in the Ambulatory Sentinel Practice Network (ASPN)	10/1990–01/1991	prospectively	1398 patients ♀ 47%	infancy - ≤14 Ø 4,8	IN: children aged 0–14 years with cough ≤1 month	Aet

Legend: ¹ = unless otherwise stated, aet = aetiology of the symptom cough in primary care, n.r. = not reported, pre = prevalence of the symptom cough in primary care, prog = prognosis of the symptom cough in primary care, resp. = respectively, RFE = reasons for encounter, ♀ = female, Ø = mean

of studies (setting characteristics and recruitment practice compromising the generalizability and applicability of the results), (3) methodological factors affecting the

review's internal validity (accuracy in literature search, screening process and data analysis), and (4) limitations to the review's external validity [16, 17, 40].



To control the internal validity (1), we performed a substantial search and stated clear inclusion and exclusion criteria, but we omitted specialised paediatric journals or the term "paediatric practice" in our syntax. Still, we expect the misclassification to be low due to the comprehensive search of primary care settings including primary care paediatricians. As for the external validity (2) we did a double reviewer screening. Selection bias was minimized by considering only unselected study populations: In case of missing data regarding eligibility criteria we contacted study authors, although in some cases uncertainty remained. For (3) we performed a strict and standardized assessment of methodical quality, clinical heterogeneity and risk of bias [12]. Given the small number of included studies, we didn't control for risk of bias across studies. However, publication bias seems unlikely, since there is no reason why prevalences, aetiologies or prognosis wouldn't be published.

We found substantial methodological and clinical heterogeneity across age groups, study settings, healthcare systems, duration of cough, outcomes and reference parameters, which limits the external validity of our review (4). Cultural variables or gatekeeping influence the threshold to consulting a doctor, which is why we included only studies which had recruited in primary care settings. Still, age distribution in study samples may affect results: in German general practices over 50% of the study population were 15–19 years of age [35], while

in two Italian family paediatricians' offices 61–73% of children were < 6 years [21, 22]. In fact, the impact of cultural variables seems to be low, since heterogeneity was not minimized by age-related subgroups. The biggest limit to our study probably is the scarcity of high quality studies.

Comparison with existing literature

Indeed, reviews report coughing as one of the most common reasons for consultation in routine paediatric and family practice [2, 41]. The majority of children experience 5 to 8 episodes of one week of cough throughout the year [41]. However, these studies are mostly based on secondary/tertiary care data [42, 43] or are population-based [44]. Age influences the development of the respiratory system in general [45], which explains the change of prevalences over lifetime, and distinctive age-related patterns [44], as shown in our study, with the lowest cough prevalences mainly in studies on older children (51.2% of children aged 15 to 19 years [35]). This is in accordance with the guidelines of the American College of Chest Physicians, who set the cut-off age for applying adult protocols at 14 years of age [11, 46].

The distinction between acute, subacute and chronic cough differs from what is applied in adults [46–49]. The US and Australian-New Zealand guidelines define acute cough in children to last < 2 weeks, subacute cough 2–4 weeks and chronic cough > 4 weeks. This is

Table 2 Prevalences of selected aetiologies, referring to children in consultation for a cough in primary care / paediatric practices sorted by duration of cough

Study	Vinson 1993	TRANSITION	Krishnan	Harnden	Movsowitz 1987
Study population	1398 patients	Okkes 2002 3371 episodes of care	2019 560 consultations	2006 172 patients	256 patients
Duration of cough Aetiology	acute ≤1 month	all durations of cough		subacute/chronic	
				≥2 weeks	> 3 weeks
Upper respiratory tract infection	n = 873 62.4% [59.8; 65] viral: 35% (n = 494) bacterial: 27% (n = 379)	n = 1294 38.4% [36.7; 40.1]	n = 241 43% [38.9; 47.3]	n.r.	n = 71 27.7% [22.4; 33.7] (recurrent upper respiratory tract infection including bronchiolitis and bronchopneumonia)
Asthma	n = 129 9.2% [7.8; 10.9]	n = 100 3% [2.4; 3.6]	n = 101 18% [15; 21.5]	n.r.	n = 129 50.4% [44.1; 56.7]
Pertussis	n.r.	n = 34 1% [0.7; 1.4]	n.r.	n = 64 37.2% [30.1; 44.9]	n = 56 21.9% [17.1; 27.5]
Bronchitis / bronchiolitis	n = 465 33.3% [30.8; 35.6]	n = 757 22.5% [21.1; 23.9] (acute bronchitis / bronchiolitis)	n = 28 5% [3.4; 7.2]	n.r.	n.r.
Pharyngitis	n.r.	n.r.	n = 45 8% [6; 10.7]	n.r.	n.r.
Sinusitis	n.r.	n = 55 1.6% [1.2; 2.1]	n = 45 8% [6; 10.7]	n.r.	n.r.
Laryngitis / tracheitis	n.r.	n = 245 7.3% [6.4; 8.2]	n.r.	n.r.	n.r.
Croup	n = 30 2.1% [1.5; 3.1]	n.r.	n = 45 8% [6; 10.7%]	n.r.	n.r.
Pneumonia	n = 78 5.6% [4.5; 6.9]	n = 73 2.2% [1.7; 2.7]	n = 39 7% [5.1; 9.5]	n.r.	n.r.
Influenza	n.r.	n = 43 1.3% [0.9; 1.7]	n.r.	n.r.	n.r.
Otitis	n.r.	n = 42 1.2% [0.9; 1.7]	n = 28 5% [3.4; 7.2]	n.r.	n.r.
Other allergic diseases	n = 52 3.7% [2.8; 4.9]	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.
Tonsillitis	n.r.	n = 54 1.6% [1.2; 2.1]	n.r.	n.r.	n.r.
Hypertrophy tonsils / adenoids	n.r.	n = 44 1.3% [1.0; 1.8]	n.r.	n.r.	n.r.
Tuberculosis	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 1 0.4% [0; 2.5]
Bronchiectasis following pertussis	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 1 0.4% [0; 2.5]
Persistently atelectatic right middle lobe	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 1 0.4% [0; 2.5]
COPD	n.r.	n = 8 0.2% [0.1; 0.5]	n.r.	n.r.	n.r.
Heart failure	n.r.	n = 0 0% [0; 0.1%]	n.r.	n.r.	n.r.
Psychogenic cough	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 0 0% [0; 1.8%]
Cystic fibrosis	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 0

Table 2 Prevalences of selected aetiologies, referring to children in consultation for a cough in primary care / paediatric practices sorted by duration of cough (Continued)

Study	Vinson 1993 1398 patients	TRANSITION Okkes 2002 3371 episodes of care	Krishnan 2019 560 consultations	Harnden 2006 172 patients	Movsowitz 1987 256 patients
Duration of cough	acute	all durations of cough		subacute/chronic	
Aetiology	≤1 month			≥2 weeks	> 3 weeks
					0% [0; 1.8%]
Foreign body nose / larynx / bronchus	n.r.	n.r.	n.r.	n.r.	n = 0 0% [0; 1.8%]

Legend: Every cell of table contains the absolute values (n), frequencies (%) and confidence interval [] of the study population with the respective aetiology. COPD = chronic obstructive pulmonary disease, n.r. = not reported

based on the natural course of upper RTI in children [9, 50] differing from the course in adults (< 3 weeks, 3–8 weeks and > 8 weeks) [7]. Triaging patients according the duration of cough is the first step in the diagnostic process, which is why aetiological data for both acute and chronic cough are required. However, the categorizations in the identified studies differed from those suggested in the cough guidelines [24, 31], which limits the impact of these studies for guideline development or validation.

Acute cough in children is mostly caused by upper RTI and bronchitis, which is confirmed by the current literature [2, 7, 51]. Its self-limiting course justifies a “wait-and-see” strategy, if no warning signs are present. Transient RTI is still a frequent cause of disease in chronic cough (despite the high share of prolonged courses as outlined above). Therefore, primary care guidelines recommend a 3–8 weeks’ observational period (as long as no signs of specific aetiologies are present) [7, 9]. In contrast to chronic cough in adults, the other two big causes of disease in children are asthma and pertussis. Their importance is confirmed by studies conducted on chronic cough in hospitals [42, 43, 52]. However, potential overdiagnosis and unnecessary long-term medication in children seem to occur frequently, since, especially in younger children, spirometry anti-asthma therapy trials are not sufficiently valid [7]. A frequency of 1 in 2 for asthma, as shown by Movsowitz et al. (a study with a high risk of bias) should not tempt us to be less critical before initiating anti-asthma therapy for children. Instead, working with a category of “chronic non-specific persistent cough” is recommended as a more adequate way of facing the diagnostic uncertainty. Any cough in children with no signs of serious diseases can be summarized in this category [7, 9]. This supports primary care physicians in keeping awareness combined with regular re-evaluation, instead of jumping into hasty therapeutic processes. A more valid outcome is the high prevalence of pertussis found in a multicentre study in the UK with a low risk of bias [24]. In contrast

to asthma, underdiagnosis of pertussis seems likely. This is especially relevant within the first 14 days, since antibiotics can reduce spread and school exclusion when given at an early stage of the disease – after that no specific treatment has been shown to be effective [7]. For evaluation of chronic cough, guidelines recommend relying on signs (“pointers”) in patient history or clinical examination for specific causes, like wheezing for asthma or a paroxysmal spasmodic cough for pertussis-like illness [7, 9]. Still, we need more aetiological evidence, because the diagnostic gain of all signs depends on setting specific pre-test probabilities.

We know from secondary care studies that acute cough caused by upper RTI lasts about 5.18 days (follow-up 6 days) in children [53]. In the primary care setting, acute cough seems to resolve in half of children within one week, and in 10–20% of children by three weeks [51, 54]. The methodological quality of these studies is low [51, 54]. Terms like “acute cough”, “acute bronchitis” or “chest infection” are often used simultaneously for different signs and symptoms [55]. To improve evidence regarding a wait-and-see strategy or observation phase authors advocate for more prognostic studies in primary care based on symptoms [54, 55], with a sufficiently long follow-up period and an unselected patient population.

Conclusions

The prevalence of cough is higher in younger children than in adolescents, and lowest in summer. The high prevalence of upper RTI as an underlying disease and the low prevalence of potential serious illnesses seems to justify a “wait and see” approach to acute cough. Evidence on prolonged cough is scarce, but the prevalence of asthma and pertussis seems to rise substantially in subacute or chronic cough. Pertussis is especially prone to underdiagnosis. Other serious diseases like pneumonia or tuberculosis have a prevalence rate of less than 0.5%. There is hardly any data on prognosis of cough of children. Accordingly, thorough history taking and

clinical examinations are mandatory to distinguish among differential diagnoses in coughing children. Further clarification of aetiological prevalences is needed to assess pre-test probabilities and the diagnostic gain from clinical signs which, once found to be valid, should be part of the standardized evaluation of cough.

Abbreviations

GP: General Practitioner; RTI: Respiratory tract infection

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12887-021-02739-4>.

Additional file 1. PRISMA Checklist.

Additional file 2. Search strategy. Detailed search strategy.

Additional file 3. Tool for assessment of methodical quality, risk of bias and clinical heterogeneity. Instrument used to assess the quality of the studies and the risk of bias.

Additional file 4. Quality, risk of bias and clinical heterogeneity of included studies. Quality review results for all included studies.

Additional file 5. Prevalence / incidence of cough of children consulting in primary care (all studies). Forrest plots of prevalences and incidences of cough related to all studies that provided information on this.

Acknowledgements

We would like to thank Thomas Frese for providing information and data.

Authors' contributions

MB, JH, DB, SSch, KH, SB, PG, LS, AV, NDB, and AB participated in the study design and analyses. MB AB, and JH performed and wrote a first draft of the manuscript. JH, SSch, PG, LS, KH, SB, DB, NDB, and AV commented on this draft and performed critical revisions. All authors have read and approved the manuscript.

Funding

This work was supported by the own resources of the Department of Primary Care, University of Marburg.

Availability of data and materials

All data analysed during this study are drawn from published articles. The respective references and extracted numbers are all included in this article and its supplementary data files.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

Not applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 25 January 2021 Accepted: 21 May 2021

Published online: 04 June 2021

References

1. Fegeler U, Jager-Roman E, Martin R, Nentwich H-J. Pediatric primary healthcare: health services study of the German academy for child and adolescent medicine. [German]. *Monatsschrift für Kinderheilkunde*. 2014; 162(12):1117–30. <https://doi.org/10.1007/s00112-014-3258-7>.
2. Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Máz L. Cough in Children. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(7):294–300. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.09.011>.
3. Hsiao C-J, Cherry DK, Beatty PC, Rechtsteiner EA. National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Summary. *Nat Health Stat Report* 2010:1–32.
4. Cornford CS, Morgan M, Ridsdale L. Why do mothers consult when their children cough? *Fam Pract*. 1993;10(2):193–6. <https://doi.org/10.1093/fampra/10.2.193>.
5. Ramanuja S, Kelkar PS. The approach to pediatric cough. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105:3–8; quiz 9–11, 42.
6. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF, Sheffield JK, Stathis SL, Chang AB. What is the burden of chronic cough for families? *Chest*. 2008;134(2):303–9. <https://doi.org/10.1378/chest.07-2236>.
7. Shields MD, Bush A, Everard ML, McKenzie S, Primhak R. Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax*. 2008; 63(Suppl 3):iii1–iii15.
8. Hay AD, Heron J, Ness A. The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2005;22(4):367–74. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm035>.
9. Chang AB, Glomb WB. Guidelines for evaluating chronic cough in pediatrics. *Chest*. 2006;129(1):260S–83S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.260S.
10. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M, Grant CC, Rubin BK, Irwin RS, et al. Etiologies of chronic cough in pediatric cohorts: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2017;152(3):607–17. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.006>.
11. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>.
12. Donner-Banzhoff N, Kunz R, Rosser W. Studies of symptoms in primary care. *Fam Pract*. 2001;18(1):33–8. <https://doi.org/10.1093/fampra/18.1.33>.
13. Viniol A, Keunecke C, Biroga T, Stadje R, Dornieden K, Bösner S, et al. Studies of the symptom abdominal pain—a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract*. 2014;31(5):517–29. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm036>.
14. Stadje R, Dornieden K, Baum E, Becker A, Biroga T, Bösner S, et al. The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2016; 17(1):147. <https://doi.org/10.1186/s12875-016-0545-5>.
15. Haasentritter J, Biroga T, Keunecke C, Becker A, Donner-Banzhoff N, Dornieden K, et al. Causes of chest pain in primary care—a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J*. 2015;56(5):422–30. <https://doi.org/10.3325/cmj.2015.56.422>.
16. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P, Schmidt L, Hörner K, Beidatsch D, et al. Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2018;19(1):33. <https://doi.org/10.1186/s12875-017-0695-0>.
17. Viniol A, Beidatsch D, Frese T, Bergmann M, Grevenrath P, Schmidt L, et al. Studies of the symptom dyspnoea: a systematic review. *BMC Fam Pract*. 2015;16(1):152. <https://doi.org/10.1186/s12875-015-0373-z>.
18. Richardson WS, Wilson MC, Guyatt GH, Cook DJ, Nishikawa J. Users' guides to the medical literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis. Evidence-Based Medicine Working Group *JAMA*. 1999;281:1214–1219.
19. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ et al. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. 2019. Available at: www.training.cochrane.org/handbook. Accessed 24 Jan 2021, <https://doi.org/10.1002/9781119536604>.
20. Boyce SP, Nyangara F, Kamunyor J. A mixed-methods quasi-experimental evaluation of a mobile health application and quality of care in the integrated community case management program in Malawi. *J Glob Health*. 2019;9(1):10811. <https://doi.org/10.7189/jogh.09.010811>.
21. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R, Bonati M. Drug prescribing in out-patient children in southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(8):611–6. <https://doi.org/10.1007/s002280100356>.
22. Giannattasio A, Lo Vecchio A, Napolitano C, Di Florio L, Guarino A. A prospective study on ambulatory care provided by primary care pediatricians during influenza season. *Ital J Pediatr*. 2014;40(1):38. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-40-38>.
23. Hall KK, Chang AB, Anderson J, Dunbar M, Arnold D, O'Grady K-AF. Characteristics and respiratory risk profile of children aged less than 5 years presenting to an urban, Aboriginal-friendly, comprehensive primary health

- practice in Australia. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(7):636–43. <https://doi.org/10.1111/jpc.13536>.
24. Hamden A, Grant C, Harrison T, Perera R, Brueggemann AB, Mayon-White R, et al. Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ*. 2006;333(7560):174–7. <https://doi.org/10.1136/bmj.38870.655405.AE>.
 25. Krishnan S, Ianotti V, Welter J, Gallagher MM, Ndjatou T, Dozor AJ. Bronchodilators, Antibiotics, and Oral Corticosteroids Use in Primary Care for Children With Cough. *Global Pediatric Health*. 2019;6:2333794X19831296.
 26. Leconte S, Degryse J. Prolonged cough in children in the primary care office. *Rev Med Brux*. 2011;32:5–9.
 27. Mash B, Fairall L, Adejayan O, Ikpefan O, Kumari J, Matheel S, et al. A morbidity survey of south African primary care. *PLoS One*. 2012;7(3):e32358. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0032358>.
 28. Molony D, Beame C, Behan W, Crowley J, Dennehy T, Quinlan M, et al. 70,489 primary care encounters: retrospective analysis of morbidity at a primary care Centre in Ireland. *Ir J Med Sci*. 2016;185(4):805–11. <https://doi.org/10.1007/s11845-015-1367-5>.
 29. Morrell DC, Gage HG, Robinson NA. Symptoms in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1971;21(102):32–43.
 30. Morrell DC. Symptom interpretation in general practice. *J R Coll Gen Pract*. 1972;22(118):297–309.
 31. Movsowitz L. Chronic cough and cough mixtures in a private paediatric practice. *S Afr Med J*. 1987;71(9):573–4.
 32. Schappert SM, Nelson C. National Ambulatory Medical Care Survey: 1995-96 summary. *Vital Health Stat 13*. 1999; series 13, data from the National Health Survey (142):i-vi, 1-122.
 33. Nizami SQ, Khan IA, Bhutta ZA. Paediatric prescribing in Karachi. *J Pak Med Assoc*. 1997;47(1):29–32.
 34. Njalsson T, McAuley RG. Reasons for contact in family practice. An Icelandic multicentre study on content of practice. *Scand J Prim Health Care*. 1992; 10(4):250–6. <https://doi.org/10.3109/02813439209014070>.
 35. Frese T, Klaus S, Herrmann K, Sandholzer H. Children and adolescents as patients in general practice - the reasons for encounter. *J Clin Med Res*. 2011;3:177–82.
 36. Simoes EA, Desta T, Tessema T, Gerbresellasse T, Dagnew M, Gove S. Performance of health workers after training in integrated management of childhood illness in Gondar, Ethiopia. *Bull World Health Organ*. 1997; 75(Suppl 1):43–53.
 37. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H. The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract*. 2002;51(1):31–6.
 38. Usherwood TP. Development and randomized controlled trial of a booklet of advice for parents. *Br J Gen Pract*. 1991;41(343):58–62.
 39. Vinson DC, Lutz LJ. The effect of parental expectations on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract*. 1993;37(1):23–7.
 40. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement. Bewertung des Biasrisikos (Risiko systematischer Fehler) in klinischen Studien: ein Manual für die Leitlinienherstellung. [Evaluation of risk of bias (ris of systematic bias) in clinical studies: a manual for guideline development] 2016. <http://www.cochrane.de/de/rob-manual>; AWMF: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/ll-entwicklung.html>. Accessed 24 Jan 2021.
 41. Ptak K, Cichočka-Jarosz E, Kwinta P. Chronic cough in children. *Developmental Period Medicine*. 2018;22.
 42. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM, Cox NC, Seymour GJ, Chang AB. Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest*. 2006;129(5):1132–41. <https://doi.org/10.1378/chest.129.5.1132>.
 43. Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP, Glasgow NJ, Mellis CM, Masters IB, et al. A multicenter study on chronic cough in children. *Chest*. 2012; 142(4):943–50. <https://doi.org/10.1378/chest.11-2725>.
 44. Jurca M, Ramette A, Dogaru CM, Goutaki M, Spycher BD, Latzin P, et al. Prevalence of cough throughout childhood: a cohort study. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177485. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177485>.
 45. Chang AB, Widdicombe JG. Cough throughout life: children, adults and the senile. *Pulm Pharmacol Ther*. 2007;20(4):371–82. <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2006.10.004>.
 46. Irwin RS, French CL, Chang AB, Altman KW. Classification of cough as a symptom in adults and management algorithms: CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2018;153(1):196–209. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.10.016>.
 47. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC, Boulet LP, Braman SS, Brightling CE, et al. Diagnosis and management of cough executive summary: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2006;129(Suppl 1):1S–23S. https://doi.org/10.1378/chest.129.1_suppl.1S.
 48. Kohno S, Ishida T, Uchida Y, Yoshuyuki KH, Sasaki H, Shioya T, et al. The Japanese respiratory society guidelines for management of cough. *Respirology*. 2006;11(Suppl 4):S135–86.
 49. Lai K, Shen H, Zhou X, Qiu Z, Cai S, Huang K, et al. Clinical practice guidelines for diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) asthma consortium. *J Thorac Dis*. 2018;10(11):6314–51. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.09.153>.
 50. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP, Glasgow NJ, Robertson CF, Marchant JM, et al. Cough in children: definitions and clinical evaluation. *Med J Aust*. 2006;184(8):398–403. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2006.tb00290.x>.
 51. Hay AD, Wilson AD. The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract*. 2002;52(478): 401–9.
 52. Asilsoy S, Bayram E, Agin H, Apa H, Can D, Gulle S, et al. Evaluation of chronic cough in children. *Chest*. 2008;134(6):1122–8. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0885>.
 53. Oduwale O, Udoh EE, Oyo-Ita A, Meremikwu MM. Honey for acute cough in children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;4.
 54. Hay AD, Wilson A, Fahey T, Peters TJ. The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract*. 2003;20(6):696–705. <https://doi.org/10.1093/fampra/cm0613>.
 55. Stocks N, Fahey T. Labelling of acute respiratory illness: evidence of between-practitioner variation in the UK. *Fam Pract*. 2002;19(4):375–7. <https://doi.org/10.1093/fampra/19.4.375>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



4 Zusammenfassung der publizierten Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Publikationen A und B (siehe Kapitel 2 und 3) zusammengefasst und die Gemeinsamkeiten und Unterschiede von Husten bei Erwachsenen / Patient*innen aller Altersgruppen im Vergleich zu Kindern herausgearbeitet. Dieses bietet eine Datenbasis, um altersspezifische Handlungsempfehlungen für die allgemeinmedizinische Versorgung von Hustenpatient*innen ableiten zu können.

4.1 Literatursuche und Studienauswahl

In der Literatursuche ergaben sich in den elektronischen Datenbanken 5704 Treffer, davon 2985 in MEDLINE und 2719 in EMBASE. Im Rahmen einer Schneeballsuche wurden in den anhängigen Literaturverzeichnissen der einschlägigen Studien 19 weitere Publikationen identifiziert. Nach Beurteilung von Titeln und Abstracts sowie anschließend der Volltexte anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien wurden 73 Publikationen in die Auswertung eingeschlossen, davon 52 aus MEDLINE und zwei aus EMBASE. Bei der Volltextbeurteilung waren die häufigsten Ausschlusskriterien, dass die Daten nicht in der Primärversorgung erhoben oder selektierte Studienpopulationen untersucht wurden. Zu einigen Studien wie GRACE, TRANSITION, NAMCS, SESAM oder BEACH gab es mehrere Veröffentlichungen. Die Flussdiagramme der Suche finden sich in Abbildung 1 in den jeweiligen Publikationen [5, 6].

Bezogen auf Erwachsene und Patient*innen aller Altersgruppen wurden 60 einschlägige Veröffentlichungen (entsprechend 31 Studien) identifiziert. Davon enthielten 22 Studien Daten zur Prävalenz, 12 zur Ätiologie und vier zur Prognose von Husten in der hausärztlichen Praxis. Diese Daten wurden in der Publikation A „Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis“ [6] ausgewertet.

Für Kinder wurden 20 Veröffentlichungen (entsprechend 19 Studien) als einschlägig beurteilt und ausgewertet. Davon machten 14 Studien Angaben zur Prävalenz, fünf zur Ätiologie und eine Studie zur Prognose von hustenden Kindern in der Primärversorgung. In der Publikation B „Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis“ [5] wurden diese Studien weiter untersucht.

4.2 Merkmale der eingeschlossenen Literatur

Die 31 Studien, die Erwachsene und Patient*innen aller Altersgruppen einschlossen, wurden zwischen 1969 und 2018 veröffentlicht. Ausgewertet wurden die Daten von 32 bis 158 863 Patient*innen, 121 bis 337 348 Konsultationen bzw. 385 bis 284 348 Beratungsanlässen. Die Rekrutierung erfolgte mit Ausnahme einer Studie prospektiv. Die Studienpopulationen waren zu 42% bis 75% weiblich. Die meisten Studien schlossen sowohl Kinder als auch erwachsene Proband*innen ein. Die Altersverteilung reichte dabei von 0 bis 103 Jahren und das Durchschnittsalter lag bei 24 bis 50 Jahren. Eine Studie rekrutierte nur Patient*innen ab 65 Jahren [40]. Der Großteil der Studien wurde in westlichen Ländern durchgeführt, wobei der Schwerpunkt im europäischen Raum lag (12 Studien). Sechs Studien wurden in Nordamerika, eine Studie in Australien und zwei in Europa und Nordamerika durchgeführt. Weiterhin wurden Studienpopulationen in Asien (fünf Studien), Afrika (vier Studien) sowie Kontinent-übergreifend in Südamerika, Afrika und Asien (eine Studie) rekrutiert. Weitere Studienmerkmale sind in Tabelle 2 der Publikation A [6] dargestellt.

Die 19 Studien, die Husten bei Kindern untersuchten, wurden zwischen 1971 und 2019 publiziert. Die Datenerhebung erfolgte in einer bis 57 pädiatrischen oder hausärztlichen Praxen, mit ein bis 209 primärversorgenden Kinder- oder Hausarzt*innen. Bis auf zwei Ausnahmen handelte es sich um retrospektive Studiendesigns. Die Daten bezogen sich auf 121 bis 5 100 Patient*innen, 1 196 bis 70 489 Beratungsanlässe, 188 bis 92 888 Konsultationen bzw. 3 371 Behandlungsepisoden. 45% bis 54% der eingeschlossenen Kinder waren weiblich, das Durchschnittsalter lag zwischen 18,4 Monaten und 9,8 Jahren. Die meisten Studien schlossen bestimmte Altersklassen aus: In neun Studien wurden nur Kinder bis zu einem Alter von 11 bis 15 Jahren rekrutiert, in fünf Studien nur Kinder von unter fünf bis sieben Jahren und in zwei Studien nur Kinder ab fünf Jahren. Nur in drei Studien waren Kinder aller Altersklassen vertreten. Eine Studie schloss zu einem geringen Teil auch erwachsene Patient*innen ein, die eine pädiatrische Praxis konsultierten [101]. Auch der Großteil der Studien mit Daten zu Kindern wurde in westlichen Ländern und im europäischen Raum durchgeführt: Zehn Studien in Europa, drei in Nordamerika, eine in Australien, vier in Afrika und eine in Asien. In Tabelle 1 der Publikation B [5] finden sich die detaillierten Charakteristika der jeweiligen Studien.

4.3 Bewertung von Studienqualität, Heterogenität und Biasrisiko der eingeschlossenen Studien

Die methodische Qualität, die klinische Heterogenität und das Risiko für die Verzerrung durch einen systematischen Fehler (Biasrisiko) wurde für die jeweiligen Studien in vier Domains mithilfe eines Tools bewertet. Der verwendete Bewertungsbogen findet sich im Zusatzmaterial 2 der Publikation A [6] bzw. Zusatzmaterial 3 der Publikation B [5] (siehe Anhang). Das Biasrisiko konnte als *hoch*, *niedrig* oder *unklar* eingeschätzt werden.

Bei den Erwachsenen und Patient*innen aller Altersgruppen hatten zusammenfassend nur acht von 31 Studien in allen beurteilten Kategorien ein niedriges Risiko für einen systematischen Fehler. Im Auswahlprozess von Patient*innen und Hausarzt*innen (Domain A) ergaben sich sehr unterschiedliche Bewertungen, das Risiko klinischer Heterogenität und das Biasrisiko wurden jedoch in einem Großteil der Studien als niedrig eingeschätzt. Bei der Datenerfassung (Domain B) gab es keine Studie mit einem hohen Risiko für eine Verzerrung durch einen systematischen Fehler, die meisten Studien (n=20) wiesen ein niedriges Risiko auf. Bei der diagnostischen Aufarbeitung (Domain C) hatte dagegen der Großteil der Studien (n=7) ein hohes Biasrisiko, da in den meisten Fällen die klinischen Diagnosen der behandelnden Ärzt*innen ohne einen standardisierten Referenztest verwendet wurde. In der prognostischen Aufarbeitung (Domain D) war das Biasrisiko in einer Studie niedrig, in einer weiteren unklar und hatte in zwei Studien je nach Ergebnismaß unterschiedliche Bewertungen. Die Einzelergebnisse der Biasrisiken und der klinischen Heterogenität finden sich in Tabelle 3, die ausführlichen Ergebnisse der jeweiligen Parameter für Studienqualität und systematische Fehler im Zusatzmaterial 2 der Veröffentlichung A [6].

Bei den Kindern fand sich bei ca. einem Viertel der Studien ein zusammenfassend niedriges Biasrisiko in allen bewerteten Kategorien. Bezogen auf die Auswahl von Patient*innen und Ärzt*innen (Domain A) wurde das Biasrisiko in circa einem Drittel der Studien jeweils als *hoch*, *niedrig* oder *unklar* bewertet. Da Kinder bestimmter Altersgruppen häufig ausgeschlossen wurden, war die klinische Heterogenität in den meisten Studien hoch (n=11). Bei der Bewertung der Datenerhebung hatte ein Großteil der Studien (n=14) ein niedriges Biasrisiko, bei den übrigen Studien blieb das Risiko unklar. Das Risiko eines systematischen Fehlers bei der ätiologischen Aufarbeitung (Domain C) war überwiegend hoch (n=3 von 5 Studien), wiederum meist aufgrund des Fehlens eines standardisierten Referenztests. Die einzige Studie mit prognostischen Ergebnismaßen hatte ein niedriges Biasri-

siko in der prognostischen Aufarbeitung (Domain D). Die Einzelergebnisse der Qualitäts- und Biasbeurteilung finden sich in Zusatzmaterial 4 der Publikation B [5].

4.4 1. Forschungsfrage: Prävalenz und Inzidenz von Husten in der Primärversorgung

Die Ergebnismaße zur Prävalenz und Inzidenz der ausgewerteten Studien wiesen unterschiedliche Bezugsgrößen auf, wie *Patient*innen*, *Konsultationen* (Vorstellungen bei Arzt/Ärztin), *Beratungsanlässe* (Grund der Konsultation, bei einer Konsultation können mehrere Beratungsanlässe vorliegen) oder *Behandlungsepisoden* (ein oder mehrere Konsultationen wegen desselben Beratungsanlasses). Zur Ermittlung von gewichteten Effektschätzern aus den jeweiligen Einzelwerten wurde im Rahmen der Metaanalyse das *Random Effects Model* verwendet. Um eine Vergleichbarkeit der jeweiligen Outcomes zu gewährleisten, erfolgte die statistische Auswertung innerhalb von Subgruppen entsprechend der Bezugsgrößen und nach Möglichkeit entsprechend der regionalen Charakteristika.

Zweiundzwanzig Studien enthielten Daten zur Prävalenz und Inzidenz von Husten bei Patient*innen aller Altersgruppen bzw. Erwachsenen, neun von ihnen hatten ein niedriges Biasrisiko. In westlichen Ländern lag die Prävalenz bezogen auf *Konsultationen* bei 4,2%, bezogen auf *Patient*innen* bei 2,4% und bezogen auf *Beratungsanlässe* bei 3,8% (siehe Abbildung 2 der Publikation A [6]). Die Inzidenz war mit 12,5% dreifach höher. Sehr niedrige Schätzer fanden sich in Studienkollektiven mit hohem Durchschnittsalter (Einschluss von Patient*innen über 65 Jahren) [40] oder in Studien, die im Nenner nicht nur Konsultationen aufgrund von Symptomen einschlossen, sondern auch aufgrund von Rezeptwünschen, Kontrolluntersuchungen, diagnostischen Tests oder Verwaltungsangelegenheiten [87, 99]. Ausreißer waren weiterhin charakterisiert durch nicht multizentrische Rekrutierung [58, 99] oder den Ausschluss von Patient*innen, die weniger als zwei oder über 15 Wochen husteten [112]. In afrikanischen, asiatischen und südamerikanischen Ländern lag die Prävalenz von Husten im Vergleich zu westlichen Ländern mit 10,3% (*Patient*innen*) bzw. 13,8% (*Beratungsanlässe*) deutlich höher. Die Inzidenz hingegen war niedriger als in westlichen Ländern: Sie lag bei 6,5% (*Konsultationen*) bzw. 6,3% (*Beratungsanlässe*). Die Ergebnisse der Subgruppenanalyse für asiatische, afrikanische und südamerikanische Länder findet sich in Zusatzmaterial 3 der Publikation A [6].

Die Prävalenz- und Inzidenzschätzer für Erwachsene / Patient*innen aller Altersgruppen zeigten insgesamt eine große klinische Heterogenität, die statistisch durch hohe

Werte von I^2 und χ^2 bestätigt wurde. Eine Subgruppenanalyse von hochqualitativen Studien verringerte die Heterogenität nicht.

14 Studien enthielten Ergebnisse zur Prävalenz und Inzidenz von Husten bei Kindern fünf davon hatten ein insgesamt niedriges Risiko eines systematischen Fehlers. Die Einzelergebnisse und die gewichteten Effektschätzer sind in Zusatzmaterial 5 der Publikation B [5] als Forest Plot dargestellt. Die Schätzer lagen deutlich über denjenigen bei Erwachsenen / Patient*innen aller Altersgruppen, wobei auch die Heterogenität der Ergebnisse größer war. Bezogen auf den Nenner *Konsultationen* war die Prävalenz 24,3%, bezogen auf *Patient*innen* 35,2% und bezogen auf *Beratungsanlässe* 12,5%. Nur eine Studie machte Angaben zur Inzidenz (68,5% bezogen auf *Beratungsanlässe*), wobei die Daten in lediglich einer südafrikanischen Praxis erhoben wurden und damit eine geringe externe Validität haben [10]. In einer Subgruppenanalyse von ausschließlich in westlichen Ländern durchgeführten Studien ergaben sich vergleichbare Prävalenzschätzer für die Bezugsgrößen *Konsultationen* (23%) und *Beratungsanlässe* (11,4%), bezogen auf *Patient*innen* waren die Schätzer jedoch etwas höher (44,7%) (siehe Abbildung 2 [5]). Niedrigere Hustenprävalenzen fanden sich in Studienpopulationen, die aus einem hohen Anteil älterer Kinder bestanden [39] bzw. sogar einige Erwachsene [101] einschlossen. Es zeigten sich weiterhin saisonale Einflüsse: Studien, die im europäischen Winter durchgeführt wurden, zeigten hohe Prävalenzen [41, 73], während sich bei Rekrutierung im italienischen Frühjahr/Sommer [14] bzw. im äthiopischen August [107] niedrige Schätzer ergaben. Eine Studie, die auch Konsultationen aufgrund von Rezeptwünschen, Kontrolluntersuchungen, diagnostische Tests etc. im Nenner berücksichtigte, wies den niedrigsten Effektschätzer auf [87].

Die Kinderstudien zeigten große Heterogenität, welche u.a. durch regionale Charakteristika und den Ausschluss bestimmter Altersgruppen bedingt war. Durch eine Subgruppenanalyse innerhalb vergleichbarer Altersgruppen ließ sich die Heterogenität auch hier nicht reduzieren. Eine Subgruppenanalyse von Studien mit sowohl geringer Heterogenität, als auch einem niedrigen Risiko eines systematischen Fehlers, ließ sich nicht durchführen, da nur eine Studie diese Kriterien erfüllte [39].

4.5 2. Forschungsfrage: Ätiologie von Husten in der Primärversorgung

Die ätiologischen Ergebnismaße unterschieden sich u.a. hinsichtlich der Bezugsgrößen, der Hustendauer (*akut, chronisch, Husten jeglicher Dauer*) und der regionalen Besonderheiten.

ten des jeweiligen Studienkollektivs. Aufgrund der unterschiedlichen Bezugsgrößen (*Beratungsanlässe, (inzidentelle) Konsultationen, Patient*innen, Behandlungsepisoden*) mit jeweils nur kleiner Fallzahl wurde keine Metaanalyse durchgeführt, sondern die Ergebnisse deskriptiv dargestellt. Dieses erfolgte bei den Daten für Erwachsene bzw. alle Altersgruppen mittels Forest Plots (siehe Abbildung 3 und 4 der Publikation A [6]) und bei den Daten für Kinder tabellarisch (siehe Tabelle 2 der Publikation B [5]). Insgesamt ergab sich ein großes Spektrum an unterschiedlichen Differentialdiagnosen.

Bezogen auf Erwachsene und Patient*innen aller Altersgruppen, enthielten 12 Studien Daten zur Ätiologie von Husten in der hausärztlichen Versorgung. Die Daten für akuten Husten und Husten jeglicher Dauer bezogen sich auf Studienpopulationen in Nordamerika und Europa. Hier waren Atemwegsinfektionen die häufigste Ursache bei akutem Husten (Spannweite 73-91,9%) und bei Husten jeglicher Dauer (25,4-50,2%) (Ätiologieergebnisse siehe Abbildung 3 und 4 [6]). Abwendbar gefährliche Verläufe wie Lungenentzündung, COPD, Herzversagen oder maligne Erkrankungen waren dagegen selten. Maßzahlen zur Ätiologie von subakutem bzw. chronischer Husten wurden nur in zwei Studien aus Zimbabwe [84] und Sri Lanka [85] erhoben. Dabei zeigten sich hohe Prävalenzen von Tuberkulose (Spannweite 6,0-43,0%) und Lungenentzündungen (2,8-16,0%) (siehe Zusatzmaterial 4 [6]). Diese Daten sind auf westliche hausärztliche Settings kaum übertragbar: Bei der Studie von Munyati et al. betrug die HIV-Prävalenz 83% [84], die Studie von Nantha et al. wies ein hohes Biasrisiko auf [85].

Bei den meisten ätiologischen Kategorien fand sich eine große Heterogenität zwischen den Studien, was statistisch durch hohe Werte von I^2 und χ^2 aufgezeigt wurde. Die untersuchten Diagnosen waren in den meisten Fällen Arbeitsdiagnosen der behandelnden Hausärzt*innen. Diese fehlende Standardisierung der diagnostischen Aufarbeitung führt zu einem hohen Biasrisiko. Keine der Studien wies in allen bewerteten Kategorien (siehe Tabelle 3 [6]) ein niedriges Risiko eines systematischen Fehlers auf.

Bezogen auf Kinder, enthielten fünf Studien Ergebnismaße zu Husten in der Primärversorgung. Bis auf eine Studie, in der Kinder unter fünf Jahren ausgeschlossen wurden [48], bestanden die Studienpopulationen aus Kindern aller Altersgruppen. Jeweils zwei Studien wurden in Nordamerika [69, 123] und Europa [48, 89] durchgeführt, eine in Südafrika [83]. Akuter Husten wurde bei Kindern am häufigsten durch obere Atemwegsinfektionen (62,4%) und Bronchitis/Bronchiolitis (33,3%) verursacht (Ätiologieergebnisse siehe Tabelle 2 [5]). Dies galt auch für Husten jeglicher Dauer, wobei hier die Prävalenzen mit 38,4-43% (obere Atemwegsinfektionen) bzw. 5-22,5% (Bronchitis/Bronchiolitis) nied-

riger lagen. Abwendbar gefährliche Verläufe wie Pneumonien waren bei akutem Husten oder Husten jeglicher Dauer selten. Bei Kindern, die über zwei Wochen husten, wurde in der serologischen Untersuchung eine hohe Prävalenz von Pertussis gefunden (37,2%) [48]. Bei Husten über drei Wochen lag die Asthma-Prävalenz bei 50,4%, wobei diese Daten in einer einzigen südafrikanischen Praxis erhoben wurden und damit einen geringen Evidenzgrad aufwiesen [83]. Keine der fünf ausgewerteten Studien hatte in allen ausgewerteten Kategorien (Domain A, B und C) ein niedriges Risiko für systematische Fehler. Außer der Studie von Harnden et al. [48] waren die ausgewerteten ätiologischen Kategorien Arbeitsdiagnosen der behandelnden Ärzt*innen oder die diagnostische Aufarbeitung blieb unklar. Daher lag auch bei den Daten für Kinder meist ein hohes oder unklares Biasrisiko in der diagnostischen Aufarbeitung vor.

4.6 3. Forschungsfrage: Prognose von Husten in der Primärversorgung

Bezogen auf Erwachsene und Patient*innen aller Altersgruppen fanden sich in vier Studien Daten zur Prognose von Husten in der hausärztlichen Versorgung. In den Studien wurden Patient*innen mit einer Hustendauer zwischen ein [47] und vier [13, 25, 43, 56, 117, 118, 125] Wochen eingeschlossen. Die Outcomes wurden mit Symptomtagebüchern oder Telefoninterviews erfasst, die Follow-Up-Dauer betrug in allen Studien 28 Tage. Nur eine Studie hatte in allen Kategorien ein niedriges Biasrisiko [47]. Aufgrund der Bandbreite an unterschiedlichen Ergebnismaßen wurde auf eine statistische Auswertung verzichtet und eine deskriptive Darstellung gewählt.

52% der Patient*innen berichteten drei Tage nach der Konsultation über eine erste Verbesserung des akuten Hustens [47]. Eine deutliche Verbesserung oder eine komplette Remission trat bei 65,7% der Patient*innen nach sieben Tagen und bei 81,4% nach 14 Tagen auf [47]. Vollständig genesen waren 10,8% [47] der Patient*innen nach sieben Tagen, 40,2% [47] - 67% [117] nach 14 Tagen und 79% [56] nach vier Wochen. Ein komplizierter Verlauf, definiert als das Bestehen von moderaten oder schweren Symptomen länger als drei Wochen nach Erstkonsultation, wurde bei 7,9% der Patient*innen beobachtet [117]. 21,3% der Patient*innen gaben an, 28 Tage nach der ersten Konsultation noch immer nicht genesen zu sein [56].

Die mittlere Hustendauer (Median) nach der Erstvorstellung lag bei acht (IQR 6-14,5) Tagen [43], die mittlere Zeit bis zur Genesung (Median) bei neun [125] bis elf [13] Tagen.

Die durchschnittliche Krankheitsdauer (arithmetischer Mittelwert) betrug 20,4 Tage bei Patient*innen, die nach vier Wochen genesen waren [56]. Zwischen 21,1% und 35% [25, 43, 117, 125] der Patient*innen stellten sich erneut vor, meistens in ihrer hausärztlichen Praxis innerhalb der normalen Öffnungszeiten (27,6%). 1,4% rekonultierten den hausärztlichen Notdienst, 2,7% eine fachärztliche Praxis, 0,5% eine Rettungsstelle und 17,2% wandten sich an eine Apotheke [43]. 0% [43] bis 1,3% [125] aller Hustenpatient*innen wurden stationär im Krankenhaus aufgenommen, durchschnittlich für drei Tage (+/- 3,5 Tage) [125]. Die Mortalität im Follow-Up Intervall lag bei 0% [117, 118].

Bezogen auf Kinder machte nur die Studie von Harnden et al. Angaben zur Prognose von Husten in der Primärversorgung [48]. Eingeschlossen wurden Kinder zwischen fünf und 16 Jahren mit einer Hustendauer ab zwei Wochen. Ausgewertet wurden Symptomtagebücher, die über zwei Wochen täglich und anschließend für die Dauer des Hustens wöchentlich geführt wurden. Die Gesamtdauer des Hustens lag zwischen 24 und 192 Tagen, die mittlere Hustendauer (Median) 58 Tage für Patient*innen mit einer negativen Pertussis-Serologie und 112 Tage für Patient*innen mit einer positiven Pertussis-Serologie. Zwei Monate nach Symptombeginn husteten noch 62,3% der Kinder (49% der Kinder mit negativer Pertussis-Serologie und 85% mit einer positiven Pertussis-Serologie).

4.7 Darstellung der eigenen Anteile an den Publikationen

Die Autor*innen beider Publikationen waren Milena Bergmann (MB), Jörg Haasenritter (JH), Dominik Beidatsch (DB), Sonja Schwarm (SS), Kaja Hörner (KH), Stefan Bösner (SB), Paula Grevenrath (PG), Laura Schmidt (LS), Annika Viniol (AV), Norbert Donner-Banzhoff (NDB) und Annette Becker (AB). MB, JH, DB, SS, KH, SB, PG, LS, AV, NDB und AB entwickelten die Forschungsfrage und planten das Studiendesign. In Absprache mit AB und JH führte MB die Literatursuche durch. Das Screening von Titeln/Abstracts und Volltexten wurde unabhängig voneinander durch MB und DB durchgeführt, bei Unklarheiten wurde AB hinzugezogen. MB und KH/SS beurteilten unabhängig voneinander die methodische Qualität, die klinische Heterogenität und das Biasrisiko der eingeschlossenen Studien; auch hier wurde bei Uneinigkeit AB hinzugezogen. In Rücksprache mit AB führte MB die Datenextraktion und -analyse sowie nach Schulung durch JH die statistische Auswertung durch. MB und AB diskutierten die Ergebnisse, MB konzeptualisierte die Daten und schrieb beide Manuskripte. AB kommentierte und korrigierte die Manuskripte. MB übernahm das Einreichungs- und Überarbeitungsprozedere bei den Verlagen. Alle Autor*innen gaben das fertige Manuskript frei.

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse im Literaturvergleich

5.1.1 Prävalenz und Inzidenz von Husten in der Primärversorgung

Für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung brauchen Ärzt*innen in der Primärversorgung Daten zu Prävalenzen und Inzidenzen von Symptomen und Erkrankungsbildern [37]. Bezogen auf die hausärztliche Versorgung gibt es für das Symptom Husten bisher keine systematischen Übersichtsarbeiten symptom-evaluierender Studien, obwohl die hausärztliche Praxis für über 70% der hustenden Patient*innen die erste Anlaufstelle darstellt [28, 102].

Die Prävalenz (3,8-4,2%) und Inzidenz (12,5%) von Husten in westlichen Länder war in unserem Review [6] deutlich niedriger als in bevölkerungsbasierten Studien (9%-33%) [22]. Dieses lässt sich durch den oft selbstlimitierenden Verlauf von Husten erklären: nur 33% der hustenden Patient*innen suchen überhaupt eine Arztpraxis auf, während 23% Hausmittel anwenden und 21% eine Apotheke aufsuchen [28].

Für die asiatische, afrikanische und südamerikanische hausärztliche Versorgung zeigte die Subgruppenanalyse unseres Reviews höhere Prävalenzen (10,3-13,8%) bei jedoch niedrigeren Inzidenzen (6,3-6,5%) im Vergleich zu westlichen Ländern [6]. Das hängt mit dem von kulturellen Faktoren abhängigen Konsultationsverhalten der Patient*innen zusammen: Die jeweiligen Charakteristika der Versorgungssysteme, die Gesundheitstraditionen der Patient*innen und die unterschiedlichen Möglichkeiten, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, spielen dabei eine Rolle [121]. Die in diesem Review aufgezeigten niedrigeren Inzidenzen in sich entwickelnden Ländern könnten mit einer geringeren Zahl von Konsultationen wegen selbstlimitierender Atemwegsinfektionen zusammenhängen, u.a. aufgrund eines höheren Anteils von Menschen ohne Krankenversicherung sowie einer geringeren Zahl medizinischer Gesundheitseinrichtungen gerade im ländlichen Raum. Die festgestellten höheren Prävalenzschätzer in sich entwickelnden Ländern lassen sich mit einer höheren Prävalenz chronischer Hustenerkrankungen erklären, wie beispielsweise einer höheren Anzahl von durch HIV-Infektionen bedingten Tuberkulose-Erkrankungen [24]. Auch mit Armut assoziierte Umweltfaktoren, wie die Exposition gegenüber lungenschädlichen Toxinen, spielen hierbei eine Rolle [44].

Die Prävalenz von Husten bei Kindern lag in unserem Review höher (12,5-35,2%) und zeigte eine größere Variation zwischen den Studien als diejenige bei Erwachsenen [5, 6]. In der Literatur wird Husten bei Kindern als einer der häufigsten Beratungsanlässe in der hausärztlichen und pädiatrischen Versorgung beschrieben [72, 95]. Dabei beziehen sich die Zahlen jedoch meist auf die Sekundär- und Tertiärversorgung [20, 77] bzw. bevölkerungsbasierte Studienkollektive [62]. In unserem Review zeigte sich innerhalb der Kinderpopulationen ein saisonaler Effekt mit niedrigeren Prävalenzen im Sommer im Vergleich zum Winter [5]. Die gefundene Assoziation von höherem Durchschnittsalter der Studienpopulation mit niedrigeren Hustenprävalenzen spiegelt die in der Literatur beschriebene charakteristische Schwankung von Hustenprävalenz und -inzidenz im Laufe des Lebens [62]. Diese lässt sich vor dem Hintergrund der altersabhängigen Reifung des Atemwegs- und Immunsystems verstehen [19]. Die vorliegende Arbeit konnte zeigen, dass sich die - im Vergleich zu Kindern - niedrigeren Hustenprävalenzen und -inzidenzen bei Jugendlichen denjenigen von Erwachsenen annähern [39, 101]. Damit wird die Leitlinienempfehlung des *American College of Chest Physicians*, dass Erwachsenen-Algorithmen bei Jugendlichen ab dem 14. Lebensjahr angewendet werden können [19, 21], auch für die hausärztliche Versorgung validiert.

5.1.2 Ätiologie von Husten in der Primärversorgung

Die Unterscheidung von akutem und chronischem Husten engt die Liste möglicher Diagnosen in der hausärztlichen Praxis ein und ist damit ein wichtiges Werkzeug im differentialdiagnostischen Prozess [61]. Die amerikanischen, japanischen und chinesischen pneumologischen Fachgesellschaften unterscheiden akuten (<3 Wochen), subakuten (3-8 Wochen) und chronischen Husten (>8 Wochen) [60, 61, 68, 71], andere Leitlinien verzichten auf einen separaten Algorithmus für subakuten Husten [63, 80, 82, 86]. Hintergrund dieser Klassifikationen ist, dass akuter Husten meist durch akute Atemwegsinfekte verursacht wird und in zwei Dritteln der Fälle innerhalb von zwei Wochen selbstlimitierend ist [22]. Chronischer Husten hingegen ist mit einem größeren Risiko an ernsthaften Erkrankungen assoziiert, die einer effizienten Behandlung oder Überweisung in eine Spezialpraxis oder das Krankenhaus bedürfen [61]. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bestätigen das für ein unselektiertes hausärztliches Studienkollektiv: Atemwegsinfektionen sind die häufigste Ursache für akuten Husten, gefolgt von Exazerbationen von Asthma und der Influenza. Abwendbar gefährliche Verläufe wie Herzversagen, maligne Prozesse, Lungenembolie und Pneumothorax sind selten. Reviews und internationale Leitlinien berichten diesen Trend auch für die Sekundärversorgung [22, 29, 55, 61, 81, 98]. Vor diesem Hinter-

grund bietet die vorliegende Arbeit eine neue Evidenzbasis für entsprechende Empfehlungen hausärztlicher Leitlinien, initial auf Labor- und Röntgen-Thorax-Untersuchungen sowie eine antibiotische Behandlung zu verzichten, sofern eine akute Atemwegsinfektion naheliegend und kein Hinweis auf einen abwendbar gefährlichen Verlauf gegeben ist [55, 61, 70]. Für subakuten und chronischen Husten ergaben sich im vorliegenden Review dagegen kaum Daten. Als einzige Studie eines westlichen Primärversorgungssettings präsentierte eine polnische Studie Daten zu Pertussis [112]. Zwei Studien mit Daten für Malaysia [85] und Zimbabwe [84] mit hohen Schätzern an Tuberkulose- und HIV-assoziiertem Husten sind nicht auf westliche hausärztliche Praxen übertragbar. Leitlinien für subakuten und chronischen Husten basieren daher in der Regel auf Studien aus der Sekundär- und Tertiärversorgung [61, 70], was vor dem Hintergrund der eingeschränkten Vergleichbarkeit der Prätestwahrscheinlichkeiten zwischen den unterschiedlichen Versorgungssettings problematisch ist. Es offenbart sich hier ein dringender Forschungsbedarf zu subakutem und chronischem Husten im hausärztlichen Setting.

Da Atemwegsinfektion bei Kindern natürlicherweise anders verlaufen als bei Erwachsenen, unterscheidet sich die Klassifikation der Hustendauer in einigen internationalen Leitlinien (z.B. akuter Husten <2 Wochen, chronischer Husten >4 Wochen) [16, 17]. Die Daten dieses Reviews zeigen, dass bei chronisch hustenden Kindern im klinischen Alltag verstärkt eine Genese durch Asthma und Pertussis bedacht werden sollte. Dieses Ergebnis wird durch Studien aus der Tertiärversorgung bestätigt [2, 20, 77]. Für akuten Husten ähnelten die Kinderdaten denen der Erwachsenen und der Literatur: Hier stand eine Genese durch akute Atemwegsinfekte im Vordergrund [49, 72, 106]. Abwendbar gefährliche Verläufe wie Pneumonien, Tuberkulose und Fremdkörperaspirationen waren selten, wobei hier auf die Datenbasis mit nur zwei ausgewerteten Studien kritisch hinzuweisen ist. Bereits Marchant et al. stellten 2006 fest, dass es nur wenige, sich oft widersprechende Studien gebe, die die Ursachen von Husten in pädiatrischen Populationen untersuchten [54, 74, 77]. Auch hier zeigt das Review, dass symptomevaluierende Studien an unselektierten pädiatrischen Studienpopulationen in der Primärversorgung fehlen.

In den meisten Studien des vorliegenden Reviews entsprachen die ausgewerteten Ätiologien den Arbeitsdiagnosen der behandelnden Hausärzt*innen. Die fehlende Standardisierung der diagnostischen Aufarbeitung verursachte ein hohes Biasrisiko und damit eine begrenzte Validität der Ergebnisse. Obwohl in der internationalen Literatur bereits große Variationen der Husteninzidenz in Abhängigkeit von den unterschiedlichen Methoden der

Diagnosefindung beschrieben wurden [80], verwendeten nur wenige Studien standardisierte Tools um Spektrum und Häufigkeit von Husten zu untersuchen [61].

5.1.3 Prognose von Husten in der Primärversorgung

In den USA sind die Hälfte der Antibiotika, die bei ambulanten Vorstellungen wegen Atemwegsinfekten verschrieben werden, nicht indiziert [38]. In Europa erhalten 53% der mit einem akuten Husten konsultierenden Patient*innen eine antibiotische Therapie [13] – trotz der hohen Prävalenz von zugrunde liegenden viralen Infekten [61]. Werden dagegen evidenzbasierte Leitlinien angewendet, werden weniger Antibiotika eingesetzt, Diagnosen früher gestellt und das klinische Outcome verbessert sich [12, 20, 21, 79]. Die Entwicklung dieser Leitlinien hängt in hohem Maße von der Verfügbarkeit qualitativ hochwertiger Studien ab, welche den Verlauf, also die Prognose, von Husten beforschen.

Die vorliegende Arbeit bietet nun Setting-spezifische Evidenz für den in der Literatur beschriebenen üblicherweise selbstlimitierenden Verlauf von akutem Husten in der Primärversorgung [12]: Niemand verstarb, die Rate an Krankenhauseinweisungen war minimal, nach drei Tagen berichtete die Hälfte der Patient*innen eine Verbesserung der Symptomatik und 79% der Patient*innen waren nach einem Monat vollständig genesen [6]. Literatur-Daten aus der Primär-, Sekundär- und Tertiärversorgung berichteten eine gewichtete mittlere Hustendauer von 17,8 Tagen [35], was nahe an der mittleren Krankheitsdauer unserer Studie von 20,4 Tagen liegt. Wenn akuter Husten überwiegend selbstlimitierend und gutartig ist, spricht aus evidenzbasierter Sicht viel dafür, den Husten im Sinne eines abwartenden Offenhaltens symptomatisch zu behandeln anstatt unnötig viel Diagnostik durchzuführen – vorausgesetzt, es liegen keine Red Flags oder andere Warnzeichen vor [31, 61, 70]. Um Patient*innen mit einem hohen Risiko eines komplizierten Verlaufs zu identifizieren, können Vorhersage-Algorithmen speziell für primärversorgende Settings wie der RISSC85 [12] von großem Nutzen sein.

Bezogen auf Kinder identifizierte die vorliegende Arbeit nur eine Studie mit prognostischen Daten: nach zwei Monaten husteten noch 62,3% aller eingeschlossenen Kinder, wobei die Dauer von chronischem Husten stark schwankte (Spannweite 24-192 Tage) [48]. Evidenz für akuten oder subakuten Husten bei Kindern ließ sich nicht identifizieren. Die geringe Anzahl der in die vorliegende Arbeit eingeschlossenen Studien hängt mit dem strengen Ausschluss von Studien mit selektierten Studienpopulationen zusammen. Reviews mit weniger strengen Ein- und Ausschlusskriterien beschrieben für akuten Husten, dass die Hälfte der Kinder nach einer Woche und 10-20% nach drei Wochen genesen waren

[49, 50]. Für die Sekundärversorgung wurde eine mittlere Hustendauer von 5,18 Tagen angegeben [88]. Die Autor*innen diskutierten jedoch die heterogenen Symptome bei Konsultation, ein hohes Risiko eines Selektionsbias und eine nicht ausreichende Follow-Up-Dauer, ihre Daten sind somit eingeschränkt valide [49, 50].

Zusammenfassend zeigt sich sowohl für Erwachsene als auch für Kinder ein Mangel an hochqualitativen Prognose-Studien. Für zukünftige Forschung ist auf eine Standardisierung der Outcomes, eine unselektierte Studienpopulation, eine ausreichende Follow-Up-Dauer und den Vergleich mit einer unbehandelten Kontrollgruppe zu achten [53].

5.2 Stärken und Limitationen

Die Validität von Schlussfolgerungen einer jeden systematischen Übersichtsarbeit hängt unmittelbar von der Qualität und Übertragbarkeit der eingeschlossenen Literatur ab [35]. Dabei spielen folgende Aspekte eine Rolle: (1) die Limitationen der internen Validität der eingeschlossenen Studien wie z. B. unpräzise Einschlusskriterien oder eine unvollständige Rekrutierung der Studienteilnehmer*innen; (2) Charakteristika, welche die externe Validität beeinflussen, wie spezielle Studiensettings oder Erhebungszeitpunkte; (3) die interne Validität dieses Reviews, welche von der Präzision der Literatursuche, des Screenings und der Datenanalyse abhängt; (4) die Übertragbarkeit des vorliegenden Reviews im Sinne der externen Validität des Reviews [8, 23, 122].

Stärken der vorliegenden Arbeit sind die klaren Ein- und Ausschlusskriterien und die systematische Bewertung des Biasrisikos der eingeschlossenen Literatur. Diese erfolgte in fast allen Fällen durch zwei unabhängige Reviewer*innen. Zur strikten Kontrolle eines Selektionsbias wurden lediglich unselektierte Studienpopulationen berücksichtigt: Studien, die explizit bestimmte Gruppen von Hustenden ein- oder ausschlossen und damit eine verzerrte Wahrscheinlichkeit für eine zugrunde liegende Ätiologie hatten, wurden im Review nicht berücksichtigt (z.B. Studien, die Patient*innen mit chronischen Erkrankungen ausschlossen oder die lediglich Patient*innen mit Husten aufgrund von Atemwegsinfektionen oder einer Kombination von Husten mit einem anderen Symptom wie Fieber oder Auswurf einschlossen). Studienautor*innen wurden kontaktiert, um fehlende Informationen zu ergänzen. In nur sehr wenigen Fällen verblieben trotzdem Unsicherheiten bzgl. der Einschlusskriterien, der Definition von Ergebnismaßen oder Bezugsgrößen.

Da die Suchsyntax keine spezialisierten pädiatrischen Journale oder den Begriff *paediatric practice* enthielt, könnten einschlägige Publikationen zu Husten bei Kindern nicht erfasst

worden sein. Da das vorliegende Review jedoch ausschließlich Kinder in primärversorgenden Settings, wie familienmedizinischen oder primärversorgenden pädiatrischen Praxen, untersuchen soll, nehmen wir diesen Fehler als gering an. Daher wurden auch Daten aus pädiatrischer Sekundär- und Tertiärversorgung, wie pädiatrischen Polikliniken, nicht berücksichtigt.

Die Verwendung einer standardisierten Checkliste zur Beurteilung von methodischer Qualität und dem Biasrisiko war nicht möglich, da eine solche für symptomevaluierende Studien bisher nicht publiziert ist [122]. Das hierfür durch unsere Arbeitsgruppe entwickelte Tool basiert auf den Empfehlungen für symptomevaluierende Studien von Donner-Banzhoff et al. und den *Standards for the Reporting of Diagnostic Accuracy (STARD)* [9, 32]. Hiermit ließ sich nur in einem Teil der Studien ein insgesamt niedriges Biasrisiko ermitteln. Ein hohes Verzerrungsrisiko wiesen insbesondere die Studien mit ätiologischen Daten auf, da in den meisten Fällen keine Standardisierung der klinischen Diagnosestellung sowie des Follow-Ups erfolgte. Aufgrund der geringen Anzahl der eingeschlossenen Studien wurde weder das Risiko eines studienübergreifenden Bias (*Bias across studies*) kontrolliert, noch mit Hilfe eines *Funnel-Plots* ein mögliches Publikationsbias geprüft. Da eine systematische Nichtveröffentlichung der Prävalenzen von Husten und dessen Ätiologien wenig wahrscheinlich ist, kann hier jedoch von einem zu vernachlässigenden Einfluss ausgegangen werden. Zur transparenten Darstellung des Reviews wurde das *PRISMA-Statement* verwendet (siehe Anhang).

Kritisch zu beurteilen ist die methodische und klinische Heterogenität zwischen den eingeschlossenen Studien hinsichtlich Biasrisiko, Studienpopulation, Altersstruktur, Studiensetting, Gesundheitssystemen, Hustendauer, Ergebnismaßen und Bezugsgrößen. Higgins et al. allerdings postulieren, dass jedes Maß von Heterogenität zu vertreten sei, wenn die a priori definierten Einschlusskriterien für die Metaanalyse einwandfrei und die Daten korrekt seien [52]. Zur Minimierung der Heterogenität wurde eine Metaanalyse nur innerhalb von Subgruppen durchgeführt: innerhalb entsprechender Bezugsgrößen und Hustendauer (a priori) sowie kulturell vergleichbarer Gesundheitssysteme (post-hoc). Eine Subgruppenanalyse von ausschließlich qualitativ hochwertigen Prävalenzstudien veränderte die Ergebnismaße bei den Erwachsenen nicht; bei den Kindern war sie aufgrund des Mangels an Studien mit einem insgesamt niedrigen Biasrisiko nicht durchführbar. Für die statistische Analyse wurde das *Random Effects Model* verwendet, da dieses nicht von einem einzigen wahren Effektwert ausgeht. Vielmehr nimmt es eine Normalverteilung der Effekte an, die von den jeweiligen Studiencharakteristika abhängig ist [7, 65]. Bei den ätiologischen Out-

comes erwies sich die Zuordnung zu den jeweiligen diagnostischen Kategorien teilweise als schwierig. Gerade bezogen auf Atemwegsinfektionen unterschieden sich die darunter gefassten Krankheitsbilder in den Studien erheblich, die Kategorien überlappten oder waren ungenügend definiert. In einigen Studien war die Bezugsgröße der angegebenen Daten nicht ausreichend spezifiziert. Das könnte Fehler in der Datensynthese verursacht haben.

Durch die global erhobenen Daten entsteht Heterogenität: Es unterscheiden sich die Gesundheitssysteme und der Zugang zur Primär- und Sekundärversorgung. Auch die individuellen Heilsüberzeugungen und die Schwelle, ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, sind kulturell verschieden. Um diese Faktoren zu kontrollieren, erfolgte in der Datenanalyse eine Differenzierung in *westliche* vs. *afrikanisch/asiatische/süd-amerikanische* Länder. Diese stellt natürlich lediglich eine Annäherung an Unterschiede in den jeweiligen Gesundheitssystemen dar und lehnt sich dabei an die Klassifikation der Vereinten Nationen in *entwickelte* und *sich entwickelnde Länder* (*developed vs. developing countries*) an [116]. In einigen Ländern, wie Großbritannien, steuern Hausärzt*innen als Lotsen den Zugang zu Fachärzt*innen (*Gatekeeping*), während es in anderen Ländern, wie in Deutschland, einen weitgehend freien Zugang zu Spezialpraxen, wie zum Beispiel der Pulmologie, gibt. Diese Quelle von Heterogenität wurde nicht kontrolliert.

Im Rahmen der Kinderdaten könnten Unterschiede in der Altersstruktur der Studienpopulationen eine Ursache von Bias sein. Im Review wurden sowohl Studien eingeschlossen, in denen über 50% der Studienpopulation zwischen 15 und 19 Jahre alt waren [39], als auch solche, in denen 61-73% der Studienpopulation aus Kindern unter sechs Jahre bestand [14, 41]. Es erscheint wahrscheinlich, dass in einem Gesundheitssystem ohne Gatekeeping Jugendliche häufig allgemeinmedizinische Praxen konsultieren, während Säuglinge und Kleinkinder eher in pädiatrischen Praxen vorgestellt werden. Überraschenderweise ergab eine Subgruppenanalyse von Prävalenzdaten innerhalb vergleichbarer Altersgruppen keine geringere Heterogenität. Daher ist insgesamt von einem Zusammenspiel unterschiedlicher, bereits erwähnter Heterogenitätsfaktoren auszugehen.

Eine Schwäche der Kinderauswertung ist die geringe Zahl der eingeschlossenen Studien. Es gibt nur wenige Studien, welche die Prävalenz, Ätiologie und Prognose von Husten an unselektierten Kinderpopulationen in primärversorgenden Settings untersucht haben. In der Literatur wird ein Mangel an pädiatrischer Forschung betont [108]. Diese Knappheit ist hochproblematisch, da sie dazu verleitet, Daten von Erwachsenen auf Kinder zu extrapolieren, was jedoch riskant ist und sogar kontraindiziert sein kann [17].

5.3 Ausblick vor dem Hintergrund der SARS-CoV-2-Pandemie

Das vorliegende Review wurde während der Coronavirus-Pandemie (SARS-CoV-2) veröffentlicht, also zu einer Zeit, in der sich die Epidemiologie von Husten radikal veränderte. Husten ist eines der Hauptsymptome einer Coronavirus-19 (COVID-19)-Erkrankung, sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen [1, 120]. Somit stellt sich die Frage, inwieweit die Forschungsergebnisse dieser Arbeit durch die neue Krankheitsentität verändert werden. Im Review von Struyf et al. ließ sich bei 142 von 650 hustenden Proband*innen SARS-CoV-2 nachweisen [113]. Eingeschlossen waren auch drei Studien aus der Primärversorgung, welche jedoch nicht die Einschlusskriterien dieser Arbeit erfüllen: Die Patient*innen konsultierten mit COVID-19-Symptomen, so dass eine Selektion zugunsten des Vorliegens dieser Erkrankung besteht, während andere Husten-Ätiologien unterschätzt werden könnten.

Selbst wenn diese Studien unsere Einschlusskriterien erfüllt hätten, blieben sie jedoch Ausreißer. Unter Pandemiebedingungen verschieben sich die Prävalenzen und die Morbidität von klinischen Symptomen und Erkrankungsbildern, das Konsultationsverhalten sowie die Inanspruchnahme von diagnostischen und präventiven Maßnahmen. Seit der SARS-CoV-2-Pandemie werden Hygienemaßnahmen wie Händedesinfektion und Händewaschen verstärkt angewendet. Präventive Maßnahme, wie das Tragen von Gesichtsmasken und Kontaktbeschränkungen, reduzierten generell die Prävalenz von Atemwegserkrankungen [100], während im Rahmen des pandemischen Geschehens die Prävalenz von Pneumonien durch das neuartige Coronavirus gestiegen ist [114]. Daher können während einer Pandemiesituation durchgeführte Studien – insbesondere bei wiederholter Neujustierung von Maßnahmen zur Pandemiekontrolle – nicht die zukünftige Epidemiologie von Husten in einer hausärztlichen Praxis abbilden. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt ist noch unklar, ob während der Pandemie eingeübte Verhaltensänderungen langfristig beibehalten werden. In der Literatur werden ein endemisches Auftreten von SARS-CoV-2 entsprechend anderer Coronaviren und eine saisonale epidemische Entwicklung ähnlich des Influenza-Virus diskutiert [3, 66, 115]. Es bleibt also abzuwarten, inwiefern sich die Prävalenz, die Ätiologie und die Prognose von Husten durch COVID-19 langfristig verschieben werden.

5.4 Schlussfolgerungen

Es lässt sich abschließend festhalten, dass mit der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit erstmalig eine umfassende Auswertung symptomevaluierender Studien zur Prä-

valenz, Differentialdiagnose und Prognose von Husten in der Primärversorgung veröffentlicht wurde, welche strenge Auswahlkriterien hinsichtlich der Selektion des eingeschlossenen Studienkollektivs anlegt.

Dabei wurde ein Mangel an qualitativ hochwertigen Daten zu subakutem und chronischem Husten aufgedeckt, welche für die hausärztliche Praxis zur Differenzierung von selbstlimitierend benignen und abwendbar gefährlichen Verläufen benötigt werden. Daher konnte die vorliegende Arbeit kaum Aussagen zu den veränderten Prätestwahrscheinlichkeiten bei chronischen Hustenverlaufsformen treffen. Als Näherungslösung greifen etablierte Leitlinien vor diesem Hintergrund auf Daten aus der Sekundär- und Tertiärversorgung zurück. Weiterhin offenbart diese Arbeit die Knappheit methodisch guter Studien zu Kindern in Primärversorgungssettings. Insgesamt überrascht es, dass zu dem häufigen Symptom Husten mit jahrzehntelanger Versorgungsforschung weiterhin derartige Datenlücken existieren. Zukünftige Studien sollten die dringend notwendige Standardisierung von diagnostischer Aufarbeitung und Follow-Up-Dauer berücksichtigen. Auch der Einfluss regionaler und kultureller Charakteristika der jeweiligen Gesundheitssysteme ist zu beachten.

Für akuten Husten ergänzt und bestätigt die vorliegende Arbeit die bereits etablierten Handlungsempfehlungen aus den hausärztlichen Leitlinien und schließt dabei eine elementare Lücke in der Versorgungsforschung: Erstmals werden diese Daten aus symptomevaluierenden Studien für ausschließlich unselektierte und hausärztliche Studienkollektive erhoben. Damit kann diese Arbeit als Orientierung für zukünftige Studiendesigns symptomevaluierender Studien sowie als Basis für die Weiterentwicklung hausärztlicher Leitlinien dienen.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit bilden die Epidemiologie von Husten in der Prä-COVID-19-Ära ab. Nach Etablierung eines neuen Normalzustands im Sinne einer vermutlich endemischen bzw. saisonal epidemischen Verlaufsform von COVID-19 braucht es eine Aktualisierung und einen Vergleich mit den vorliegenden Daten. Es bleibt spannend, inwieweit das Hinzukommen dieser neuen Krankheitsentität und veränderte Hygienestandards für eine Verschiebung der Prävalenz, Ätiologie und Prognose von Husten in der hausärztlichen Versorgung sorgen werden.

6 Zusammenfassung

Hintergrund: Husten ist einer der häufigsten Beratungsanlässe in der Primärversorgung. Für eine evidenzbasierte Entscheidungsfindung benötigen Hausärztinnen und Hausärzte Setting-spezifisches Wissen über die Häufigkeit, die Prätestwahrscheinlichkeiten zugrunde liegender Erkrankungsbilder und den Verlauf eines Symptoms. In der vorliegenden systematischen Übersichtsarbeit und Metaanalyse symptomevaluierender Studien wurden daher Studien zur Prävalenz/Inzidenz, Ätiologie und Prognose des Symptoms Husten in der Primärversorgung ausgewertet. Die Daten wurden sowohl für Erwachsene, Patient*innen aller Altersgruppen als auch für Kinder erhoben.

Methoden: Entsprechend eines vorab definierten Algorithmus erfolgte eine systematische Literatursuche in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE bis einschließlich November 2019 bzw. Januar 2020. Im Sinne einer Schneeballsuche wurden die anhängigen Literaturverzeichnisse der eingeschlossenen Studien gescreent. Eingeschlossen wurden englische, französische und deutsche Originalarbeiten mit unselektierten Studienkollektiven von Patient*innen, welche aufgrund von Husten eine hausärztliche Praxis konsultierten. Zwei unabhängige Reviewer*innen beurteilten Ein- und Ausschlusskriterien sowie die methodische Qualität der Studien. Die Effektschätzer sowie die Varianz zwischen den jeweiligen Einzelstudien (*Between-Study Variance*) wurden in Forest Plots dargestellt. Für eine Metaanalyse innerhalb geeigneter Subgruppen - sofern im Rahmen der Heterogenität vertretbar - verwendeten wir das *Random Effects Model*.

Ergebnisse: Dreiundsiebzig Publikationen erfüllten die Einschlusskriterien. Sechzig Veröffentlichungen entsprechend 31 Studien enthielten Daten zu Erwachsenen bzw. Patient*innen aller Altersgruppen, davon 22 Studien mit Schätzern zur Prävalenz/Inzidenz, zwölf zur Ätiologie und vier zur Prognose. Bei den Kindern ließen sich 20 einschlägige Veröffentlichungen (19 Studien) identifizieren, hiervon enthielten 14 Studien Daten zur Prävalenz/Inzidenz, fünf zur Ätiologie und eine Studie zur Prognose. Die Prävalenzschätzer für Erwachsene und Patient*innen aller Altersgruppen lagen bei 3,8-4,2% in westlicher Primärversorgung und bei 10,3-13,8% in Afrika, Asien und Südamerika. Die entsprechenden Inzidenzen wurden mit 12,5% (westliche Primärversorgung) bzw. 6,3-6,5% (Afrika, Asien und Südamerika) bestimmt. Husten war bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen, mit niedrigen Prävalenzen bei Jugendlichen und im Sommer: Die Prävalenzschätzer lagen zwischen 4,7-23,3% (Beratungsanlässe) und bis zu 60% bezogen auf Patient*innen oder

Konsultationen. In westlichen Ländern wurde akuter Husten sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern vor allem durch obere Atemwegsinfektionen und Bronchitis verursacht, gefolgt von Influenza und Asthma. Abwendbar gefährliche Verläufe wie Pneumonie, COPD, Herzinsuffizienz und Verdacht auf eine maligne Erkrankung lagen im Niedrigprävalenzbereich. Zu subakutem und chronischem Husten bei Erwachsenen und Kindern fanden sich nur wenige Daten. Zugrunde liegende Ätiologien von Husten über zwei Wochen bei Kindern waren wiederkehrende Atemwegsinfektionen (27,7%), Asthma (bis zu 50,4%) und Pertussis (37,2%). 40,2-67% der Erwachsenen und Patient*innen aller Altersgruppen mit akutem Husten berichteten eine Genesung nach zwei Wochen und 79% nach vier Wochen. Die mittlere Zeit bis zur Genesung lag zwischen neun und elf Tagen. 21,1-35% der Patient*innen rekonultierten, 0-1,3% wurden im Krankenhaus aufgenommen, niemand verstarb. Die Gesamthustendauer bei Kindern mit subakutem und chronischem Husten lag zwischen 24 und 192 Tagen, zwei Monate nach Symptombeginn husteten noch 62,3%.

Diskussion: Die Prävalenz und Inzidenz von Husten sind hoch und regional unterschiedlich. Die Ergebnisse dieser Arbeit stützen die Empfehlungen gängiger Leitlinien bezüglich eines abwartenden Offenhaltens bei akutem Husten, da dieser überwiegend durch selbstlimitierende Atemwegsinfekte verursacht wird. Bei chronischem Husten ist bei Kindern eine Genese durch Asthma oder Pertussis zu bedenken. Weitere hochqualitative Forschung zu ätiologischen Prätestwahrscheinlichkeiten wird benötigt, da sich nur wenige Daten insbesondere zur Ätiologie von subakutem und chronischem Husten in westlicher Primärversorgung fanden. Um die Evidenz bezüglich der Entscheidung zwischen einem abwartenden Offenhalten vs. der Einleitung weiterer Diagnostik, Überweisung oder Therapie zu verbessern, sind prognostische Studien zum Symptom Husten in der Primärversorgung notwendig. Essentiell sind dabei standardisierte Outcomes, eine ausreichende Länge der Follow-Up-Periode und eine unselektierte Studienpopulation. Die epidemiologischen Daten dieser Arbeit wurden vor dem Ausbruch der COVID-19-Pandemie erhoben. Es wird interessant sein, sie mit zukünftiger Forschung der Post-Pandemie-Ära zu vergleichen.

7 Abstract

Background: Cough is one of the most common presenting conditions in primary care. For evidence-based decision making, primary care physicians need setting-specific knowledge about prevalences, pre-test probabilities of underlying diseases and a symptom's course. We performed a systematic review and meta-analysis of symptom-evaluating studies on the prevalence/incidence, aetiologies and prognosis of cough in primary care. Data was extracted for adults, patients of all age groups and children.

Methods: Following a pre-defined algorithm, MEDLINE and EMBASE were evaluated systematically up to November 2019 resp. January 2020. The reference lists of all relevant papers were screened (snowball search). We included original research articles in English, French, and German, as long as they focused on unselected study populations consulting a primary care physician for cough. Eligibility criteria and methodological quality were assessed independently by two reviewers. We visualized probability estimates and variance between studies with forest plots. If justifiable in terms of heterogeneity, we performed a meta-analysis in subgroups, using the random effects model.

Results: 73 references met inclusion criteria. 60 publications (31 studies) reported data on adults or on patients of all age groups, with data on prevalence/incidence of cough in 22 studies, on aetiology in twelve studies and on prognosis in four studies. For children, we identified 20 eligible publications (19 studies): 14 studies on prevalence, five on aetiology and one on prognosis. Prevalence estimates in adults and patients of all age groups were 3.8-4.2% in Western primary care and 10.3-13.8% in Africa, Asia and South America. In comparison, the corresponding incidence estimates were 12.5% (Western primary care) and 6.3-6.5% (Africa, Asia and South America). Cough in children was more frequent than in adults, with lowest prevalences in adolescents and in summer: Prevalence estimates varied between 4.7 and 23.3% of all reasons for an encounter, or up to estimates of 60% when related to patients or consultations. In Western countries, acute cough in both adults and children was mostly caused by upper respiratory tract infections and bronchitis, followed by influenza and asthma. Potentially serious diseases like pneumonia, COPD, heart failure and suspected malignancy showed low prevalence estimates. For both adults and children, findings on subacute/chronic cough were rare. In children with a cough which persisted more than two weeks, underlying aetiologies were recurrent respiratory tract infection (27.7%), asthma (up to 50.4%) and pertussis (37.2%). In adults and patients of all age

groups with acute cough, complete recovery was reported by 40.2- 67% of patients after two weeks, and by 79% after four weeks. Median recovery time was nine to eleven days. About 21.1-35% of patients re-consulted; 0-1.3% of acute cough patients were hospitalized and none died. In children with subacute and chronic cough the total duration of cough ranged from 24 to 192 days. About 62.3% of children suffering from prolonged cough were still coughing two months after the beginning of symptoms.

Discussion: Prevalences and incidences of cough are high and show regional variation. Our findings fit in with current guideline recommendations supporting a thoughtful wait-and-see approach in acute cough, as mainly caused by usually self-limiting respiratory tract infections. For chronic cough in children, a special awareness for the possibility of asthma and pertussis is necessary. Further high-quality research on aetiological pre-test probabilities is needed, as setting-specific evidence is rare, especially on the aetiologies of subacute or chronic cough in Western primary care. To improve evidence regarding a wait-and-see strategy vs. the implementation of further diagnostics, referral or treatment, it is important that more prognostic studies, which are based on symptoms, are carried out in primary care. These should contain standardized outcomes, a sufficiently long follow-up period and an unselected study population. Our study presents epidemiological data from before the outbreak of the COVID-19 pandemic. It will be interesting to compare these data to future research results of the post-pandemic era.

8 Literaturverzeichnis

1. Alimohamadi Y, Sepandi M, Taghdir M et al. (2020) Determine the most common clinical symptoms in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *J Prev Med Hyg* 61:E304-E312. doi: 10.15167/2421-4248/JPMH2020.61.3.1530
2. Asilsoy S, Bayram E, Agin H et al. (2008) Evaluation of chronic cough in children. *Chest* 134:1122–1128. doi: 10.1378/chest.08-0885
3. Baker RE, Park SW, Wagner CE et al. (2021) The limits of SARS-CoV-2 predictability. *Nat Ecol Evol* 5:1052–1054. doi: 10.1038/s41559-021-01514-z
4. Beck S, Dini L, Heintze C et al. (2014) Husten. DEGAM-Leitlinie Nr. 11. <https://www.degam.de/degam-leitlinien-379.html>. Accessed 14 Mar 2019
5. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D et al. (2021) Coughing children in family practice and primary care: a systematic review of prevalence, aetiology and prognosis. *BMC Pediatr* 21:260. doi: 10.1186/s12887-021-02739-4
6. Bergmann M, Haasenritter J, Beidatsch D et al. (2021) Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom cough in primary care: a systematic review and meta-analysis. *BMC Fam Pract* 22:151. doi: 10.1186/s12875-021-01501-0
7. Borenstein M, Hedges LV, Higgins JPT et al. (2009) Introduction to meta-analysis, Reprint. Wiley, Chichester
8. Bösner S, Schwarm S, Grevenrath P et al. (2018) Prevalence, aetiologies and prognosis of the symptom dizziness in primary care - a systematic review. *BMC Fam Pract* 19:33. doi: 10.1186/s12875-017-0695-0
9. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE et al. (2004) Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy. The STARD initiative. *Fam Pract* 21:4–10. doi: 10.1093/fampra/cmh103
10. Boyce SP, Nyangara F, Kamunyori J (2019) A mixed-methods quasi-experimental evaluation of a mobile health application and quality of care in the integrated community case management program in Malawi. *J Glob Health* 9:10811. doi: 10.7189/jogh.09.010811

11. Brignall K, Jayaraman B, Birring SS (2008) Quality of Life and Psychosocial Aspects of Cough. *Lung* 186:55–58. doi: 10.1007/s00408-007-9034-x
12. Bruyndonckx R, Hens N, Verheij TJ et al. (2018) Development of a prediction tool for patients presenting with acute cough in primary care. A prognostic study spanning six European countries. *Br J Gen Pract* 68:e342-e350. doi: 10.3399/bjgp18X695789
13. Butler CC, Hood K, Verheij T et al. (2009) Variation in antibiotic prescribing and its impact on recovery in patients with acute cough in primary care: prospective study in 13 countries. *BMJ* 338:b2242. doi: 10.1136/bmj.b2242
14. Cazzato T, Pandolfini C, Campi R et al. (2001) Drug prescribing in out-patient children in Southern Italy. *Eur J Clin Pharmacol* 57:611–616
15. Chamberlain SAF, Garrod R, Douiri A et al. (2015) The Impact of Chronic Cough. A Cross-Sectional European Survey. *Lung* 193:401–408. doi:10.1007/s00408-015-9701-2
16. Chang AB, Landau LI, Van Asperen PP et al. (2006) Cough in children: Definitions and clinical evaluation. Position statement of the Thoracic Society of Australia and New Zealand. *Med J Aust* 184:398–403 doi: 10.5694/j.1326-5377.2006.tb00290.x
17. Chang AB, Glomb WB (2006) Guidelines for Evaluating Chronic Cough in Pediatrics. *Chest* 129:260S-283S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.260S
18. Chang AB (2010) Pediatric cough. Children are not miniature adults. *Lung* 188 Suppl 1:S33-S40. doi: 10.1007/s00408-009-9166-2
19. Chang AB, Widdicombe JG (2007) Cough Throughout Life. Children, Adults and the Senile. *Pulm Pharmacol Ther* 20:371–382. doi: 10.1016/j.pupt.2006.10.004
20. Chang AB, Robertson CF, van Asperen PP et al. (2012) A Multicenter Study on Chronic Cough in Children. *Chest* 142:943–950. doi: 10.1378/chest.11-2725
21. Chang AB, Oppenheimer JJ, Weinberger M et al. (2017) Etiologies of Chronic Cough in Pediatric Cohorts. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 152:607–617. doi: 10.1016/j.chest.2017.06.006
22. Chung KF, Pavord ID (2008) Prevalence, pathogenesis, and causes of chronic cough. *Lancet Respir Med* 371:1364–1374. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60595-4

23. Cochrane Deutschland, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften - Institut für Medizinisches Wissensmanagement, Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (2021) Manual zur Bewertung des Biasrisikos in Interventionsstudien. https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/AWMF-Regelwerk/Manual_Bewertung_V2.0.pdf. Accessed 05 Feb 2022
24. Cock KM de, Jaffe HW, Curran JW (2012) The evolving epidemiology of HIV/AIDS. *AIDS* 26:1205–1213. doi: 10.1097/QAD.0b013e328354622a
25. Coenen S, van Royen P, Michiels B et al. (2004) Optimizing antibiotic prescribing for acute cough in general practice: a cluster-randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 54:661–672. doi: 10.1093/jac/dkh374
26. Cook DJ, Mulrow CD, Haynes RB (1997) Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 126:376–380. doi: 10.7326/0003-4819-126-5-199703010-00006
27. Cornford CS, Morgan M, Ridsdale L (1993) Why do mothers consult when their children cough? *Fam Pract* 10:193–196 doi: 10.1093/famp/10.2.193
28. Dal Negro RW, Mazzolini M, Turco P et al. (2016) Cough. Impact, beliefs, and expectations from a national survey. *Multidiscip Respir Med* 11:34. doi: 10.1186/s40248-016-0072-1
29. Dicipinigaitis PV (2011) Cough. An unmet clinical need. *Br J Pharmacol* 163:116–124. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01198.x
30. Dicipinigaitis PV, Colice GL, Goolsby MJ et al. (2009) Acute cough. A diagnostic and therapeutic challenge. *Cough* 5:11. doi: 10.1186/1745-9974-5-11
31. Dinant G-JGJ, Buntinx FF, Butler CCC (2007) The necessary shift from diagnostic to prognostic research. *BMC Fam Pract* 8:974. doi: 10.1186/1471-2296-8-53
32. Donner-Banzhoff N, Kunz R, Rosser W (2001) Studies of symptoms in primary care. *Fam Pract* 18:33–38 doi: 10.1093/famp/18.1.33
33. Dornieden K (2014) Kopfschmerz in der Primärversorgung - eine systematische Übersichtsarbeit symptomevaluierender Studien. Med. Dissertation, Philipps-Universität Marburg
34. Doust J (2009) Diagnosis in General Practice. Using probabilistic reasoning. *BMJ* 339:b3823. doi: 10.1136/bmj.b3823

35. Ebell MH, Lundgren J, Youngpairoj S (2013) How long does a cough last? Comparing patients' expectations with data from a systematic review of the literature. *Ann Fam Med* 11:5–13. doi: 10.1370/afm.1430
36. Fegeler U, Jager-Roman E, Martin R et al. (2014) Pediatric primary healthcare. Health services study of the German Academy for Child and Adolescent Medicine. *Monatsschrift für Kinderheilkunde* 162:1117–1130. doi: 10.1007/s00112-014-3258-7
37. Finley CR, Chan DS, Garrison S et al. (2018) What are the most common conditions in primary care? Systematic review. *Can Fam Physician* 64:832–840
38. Fleming-Dutra KE, Hersh AL, Shapiro DJ et al. (2016) Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescriptions Among US Ambulatory Care Visits, 2010–2011. *JAMA* 315:1864–1873. doi: 10.1001/jama.2016.4151
39. Frese T, Klauss S, Herrmann K et al. (2011) Children and adolescents as patients in general practice - the reasons for encounter. *J Clin Med Res* 3:177–182. doi: 10.4021/jocmr597w
40. Frese T, Mahlmeister J, Deutsch T et al. (2016) Reasons for elderly patients GP visits. Results of a cross-sectional study. *Clin Interv Aging* 11:127–132. doi: 10.2147/CIA.S88354
41. Giannattasio A, Lo Vecchio A, Napolitano C et al. (2014) A prospective study on ambulatory care provided by primary care pediatricians during influenza season. *Ital J Pediatr* 40:38. doi: 10.1186/1824-7288-40-38
42. Gill CJ, Sabin L, Schmid CH (2005) Why clinicians are natural bayesians. *BMJ* 330:1080–1083. doi: 10.1136/bmj.330.7499.1080
43. Godycki-Cwirko M, Hood K, Nocun M et al. (2011) Presentation, antibiotic management and associated outcome in Polish adults presenting with acute cough/LRTI. *Fam Pract* 28:608–614. doi: 10.1093/fampra/cmr019
44. Gordon SB, Bruce NG, Grigg J et al. (2014) Respiratory risks from household air pollution in low and middle income countries. *Lancet Respir Med* 2:823–860. doi: 10.1016/S2213-2600(14)70168-7
45. Guyatt G, Rennie D, Meade MO et al. (eds) (2008) Users' guides to the medical literature. A manual for evidence-based clinical practice, 2nd ed. JAMAevidence. McGraw-Hill Medical, New York

46. Haasenritter J, Biroga T, Keunecke C et al. (2015) Causes of chest pain in primary care - a systematic review and meta-analysis. *Croat Med J* 56:422–430 doi: 10.3325/cmj.2015.56.422
47. Hamre HJ, Fischer M, Heger M et al. (2005) Anthroposophic vs. conventional therapy of acute respiratory and ear infections: a prospective outcomes study. *Wien Klin Wochenschr* 117:256–268 doi: 10.1007/s00508-005-0344-9
48. Harnden A, Grant C, Harrison T et al. (2006) Whooping cough in school age children with persistent cough: prospective cohort study in primary care. *BMJ* 333:174–177. doi: 10.1136/bmj.38870.655405.AE
49. Hay AD, Wilson AD (2002) The natural history of acute cough in children aged 0 to 4 years in primary care: a systematic review. *Br J Gen Pract* 52:401–409
50. Hay AD, Wilson A, Fahey T et al. (2003) The duration of acute cough in pre-school children presenting to primary care: a prospective cohort study. *Fam Pract* 20:696–705 doi: 10.1093/fampra/cm613
51. Hay AD, Heron J, Ness A (2005) The prevalence of symptoms and consultations in pre-school children in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC): a prospective cohort study. *Fam Pract* 22:367–374. doi: 10.1093/fampra/cmi035
52. Higgins JPT (2008) Commentary. Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 37:1158–1160. doi: 10.1093/ije/dyn204
53. Higgins JP, Thomas J, Chandler J et al. (2019) *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. www.training.cochrane.org/handbook. Accessed 01 Jul 2019
54. Holinger LD (1986) Chronic cough in infants and children. *The Laryngoscope* 96:316–322. doi: 10.1288/00005537-198603000-00015
55. Holzinger F, Beck S, Dini L et al. (2014) The diagnosis and treatment of acute cough in adults. *Dtsch Arztebl Int* 111:356–363. doi: 10.3238/arztebl.2014.0356
56. Hordijk PM, Broekhuizen BDL, Butler CC et al. (2014) Illness perception and related behaviour in lower respiratory tract infections-a European study. *Fam Pract*. doi: 10.1093/fampra/cmu075

57. Hsiao C-J, Cherry DK, Beatty PC et al. (2010) National Ambulatory Medical Care Survey: 2007 Summary. *Natl Health Stat Report*:1–32
58. Hull FM (1969) Social class consultation patterns in rural general practice. *J R Coll Gen Pract* 18:65–71
59. IBISWorld - Industry Market Research, Reports, and Statistics (2021) Cough & Cold Medicine Manufacturing OTC in the US - Market Size 2002–2026. <https://www.ibisworld.com/industry-statistics/market-size/cough-cold-medicine-manufacturing-otc-united-states/>. Accessed 12 Dec 2021
60. Irwin RS, Baumann MH, Bolser DC et al. (2006) Diagnosis and management of cough executive summary. ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129:1S-23S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.1S
61. Irwin RS, French CL, Chang AB et al. (2018) Classification of Cough as a Symptom in Adults and Management Algorithms. CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* 153:196–209. doi: 10.1016/j.chest.2017.10.016
62. Jurca M, Ramette A, Dogaru CM et al. (2017) Prevalence of Cough Throughout Childhood. A Cohort Study. *PloS one* 12. doi: 10.1371/journal.pone.0177485
63. Kardos P, Dinh QT, Fuchs K-H et al. (2019) Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin zur Diagnostik und Therapie von erwachsenen Patienten mit Husten. *Pneumologie* 73:143–180. doi: 10.1055/a-0808-7409
64. Kelley LK, Allen PJ (2007) Managing acute cough in children: evidence-based guidelines. *Pediatr Nurs* 33:515–524
65. Khan KS, Kunz R, Kleijnen J et al. (2004) Systematische Übersichten und Meta-Analysen. Ein Handbuch für Ärzte in Klinik und Praxis sowie Experten im Gesundheitswesen, 1st edn. Springer, Berlin, Heidelberg
66. Kissler SM, Tedijanto C, Goldstein E et al. (2020) Projecting the transmission dynamics of SARS-CoV-2 through the postpandemic period. *Science* 368:860–868. doi: 10.1126/science.abb5793
67. Kogan MD, Pappas G, Yu SM et al. (1994) Over-the-counter Medication Use Among US Preschool-age Children. *JAMA* 272:1025–1030. doi: 10.1001/jama.1994.03520130063034

68. Kohno S, Ishida T, Uchida Y et al. (2006) The Japanese Respiratory Society guidelines for management of cough. *Respirology* 11 Suppl 4:S135-136. doi: 10.1111/j.1440-1843.2006.00920_1.x
69. Krishnan S, Ianotti V, Welter J et al. (2019) Bronchodilators, Antibiotics, and Oral Corticosteroids Use in Primary Care for Children With Cough. *Glob Pediatr Health* 6:2333794X19831296. doi: 10.1177/2333794X19831296
70. Krüger K, Gehrke-Beck S, Holzinger F et al. (2021) Akuter und chronischer Husten. S3-Leitlinie. AWMF-Register-Nr. 053-013 DEGAM-Leitlinie Nr. 11. https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/DEGAM-S3-Leitlinien/053-013_Akuter%20und%20chronischer%20Husten/053-013l_S3_akuter%20und%20chronischer%20Husten%20DEGAM_final.pdf. Accessed 14 Jan 2022
71. Lai K, Shen H, Zhou X et al. (2018) Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Cough-Chinese Thoracic Society (CTS) Asthma Consortium. *J Thorac Dis* 10:6314–6351. doi: 10.21037/jtd.2018.09.153
72. Lamas A, Ruiz de Valbuena M, Máiz L (2014) Cough in Children. *Arch Bronconeumol* 50:294–300. doi: 10.1016/j.arbr.2014.05.002
73. Leconte S, Degryse J (2011) Prolonged cough in children in the primary care office (La toux prolongee chez l'enfant au cabinet du praticien de premiere ligne). *Rev Med Brux* 32:5–9
74. Leonardi DS, Houthuijs D, Nikiforov B et al. (2002) Respiratory symptoms, bronchitis and asthma in children of Central and Eastern Europe. *Eur Respir J* 20:890–898. doi: 10.1183/09031936.02.00260802
75. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J et al. (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions. Explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol* 62:e1-34. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.006
76. Malesker MA, Callahan-Lyon P, Ireland B et al. (2017) Pharmacologic and Nonpharmacologic Treatment for Acute Cough Associated With the Common Cold. CHEST Expert Panel Report. *Chest* 152:1021–1037. doi: 10.1016/j.chest.2017.08.009
77. Marchant JM, Masters IB, Taylor SM et al. (2006) Evaluation and outcome of young children with chronic cough. *Chest* 129:1132–1141. doi: 10.1378/chest.129.5.1132

78. Marchant JM, Newcombe PA, Juniper EF et al. (2008) What Is the Burden of Chronic Cough for Families? *Chest* 134:303–309. doi: 10.1378/chest.07-2236
79. McCallum GB, Bailey EJ, Morris PS et al. (2014) Clinical pathways for chronic cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD006595. doi: 10.1002/14651858.CD006595.pub3
80. Morice AH, Fontana GA, Sovijarvi ARA et al. (2004) The diagnosis and management of chronic cough. *Eur Respir J* 24:481–492. doi: 10.1183/09031936.04.00027804
81. Morice AH, McGarvey L, Pavord I (2006) Recommendations for the management of cough in adults. *Thorax* 61 Suppl 1:i1-i24. doi: 10.1136/thx.2006.065144
82. Morice AH, Millqvist E, Bieksiene K et al. (2020) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J* 55:1901136. doi: 10.1183/13993003.01136-2019
83. Movsowitz L (1987) Chronic cough and cough mixtures in a private paediatric practice. *S Afr Med J* 71:573–574
84. Munyati SS, Dhoba T, Makanza ED et al. (2005) Chronic cough in primary health care attendees, Harare, Zimbabwe: diagnosis and impact of HIV infection. *Clin Infect Dis* 40:1818–1827. doi: 10.1086/429912
85. Nantha YS (2014) Therapeutic-diagnostic Evaluation of Chronic Cough Amongst Adults: Causes, Symptoms and Management at the Primary Care Level, Malaysia. *J Family Med Prim Care* 3:207–212. doi: 10.4103/2249-4863.141611
86. National Institute for Health and Care Excellence NICE (2019) Cough (acute): antimicrobial prescribing. NICE guideline [NG120]. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng120>. Accessed 02 Feb 2019
87. Njalsson T, McAuley RG (1992) Reasons for contact in family practice. An Icelandic multicentre study on content of practice. *Scand J Prim Health Care* 10:250–256
88. Oduwole O, Udoh EE, Oyo-Ita A et al. (2018) Honey for acute cough in children. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD007094. doi: 10.1002/14651858.CD007094.pub5
89. Okkes IM, Oskam SK, Lamberts H (2002) The probability of specific diagnoses for patients presenting with common symptoms to Dutch family physicians. *J Fam Pract* 51:31–36

90. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM et al. (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71
91. Petticrew M, Kennedy SC (1997) Detecting the effects of thromboprophylaxis: the case of the rogue reviews. *BMJ* 315:665–668. doi: 10.1136/bmj.315.7109.665
92. Polverino M, Polverino F, Fasolino M et al. (2012) Anatomy and neurophysiology of the cough reflex arc. *Multidiscip Respir Med* 7:5. doi: 10.1186/2049-6958-7-5
93. Poulouse V, Tiew PY, How CH (2016) Approaching chronic cough. *Singapore Med J* 57:60–63. doi: 10.11622/smedj.2016028
94. Pratter MR (2006) Overview of common causes of chronic cough: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* 129:59S-62S. doi: 10.1378/chest.129.1_suppl.59S
95. Ptak K, Cichocka-Jarosz E, Kwinta P (2018) Chronic Cough in Children. *Dev Period Med* 22:329–340. doi: 10.34763/devperiodmed.20182204.329340
96. Ramanuja S, Kelkar PS (2010) The approach to pediatric cough. *Ann Allergy Asthma Immunol* 105:3-8; quiz 9-11, 42. doi: 10.1016/j.anai.2009.11.011
97. Ressing M, Blettner M, Klug SJ (2009) Systematic literature reviews and meta-analyses. Part 6 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 106:456–463. doi: 10.3238/arztebl.2009.0456
98. Ribeiro M, Castro Pereira CA de, Nery LE et al. (2006) A prospective longitudinal study of clinical characteristics, laboratory findings, diagnostic spectrum and outcomes of specific therapy in adult patients with chronic cough in a general respiratory clinic. *Int J Clin Pract* 60:799–805. doi: 10.1111/j.1368-5031.2006.00876.x
99. Robertson DL (1981) Symptoms encountered during a three-year family practice residency. *J Fam Pract* 13:239–244
100. Sakamoto H, Ishikane M, Ueda P (2020) Seasonal Influenza Activity During the SARS-CoV-2 Outbreak in Japan. *JAMA* 323:1969–1971. doi: 10.1001/jama.2020.6173
101. Schappert SM, Nelson C (1999) National Ambulatory Medical Care Survey: 1995-96 summary. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13:1-122

102. Schappert SM, Burt CW (2006) Ambulatory care visits to physician offices, hospital outpatient departments, and emergency departments: United States, 2001-02. *Vital Health Stat* 13:1–66
103. Schmidt L (2017) Subakuter und chronischer Rückenschmerz in der hausärztlichen Versorgung: Eine systematische Übersichtsarbeit symptomevaluierender Studien. *Med. Dissertation, Philipps-Universität Marburg*
104. Schroeder K, Fahey T (2004) Over-the-counter medications for acute cough in children and adults in ambulatory settings. *Cochrane Database Syst Rev*:CD001831. doi: 10.1002/14651858.CD001831.pub2
105. Sharfstein JM, North M, Serwint JR (2007) Over the counter but no longer under the radar - pediatric cough and cold medications. *N Engl J Med* 357:2321–2324. doi: 10.1056/NEJMp0707400
106. Shields MD, Bush A, Everard ML et al. (2008) Recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 63:iii1–iii15. doi: 10.1136/thx.2007.077370
107. Simoes EA, Desta T, Tessema T et al. (1997) Performance of health workers after training in integrated management of childhood illness in Gondar, Ethiopia. *Bull World Health Organ* 75 Suppl 1:43–53
108. Smyth RL (2001) Research with children. Paediatric practice needs better evidence—gained in collaboration with parents and children. *BMJ* 322:1377–1378. doi: 10.1136/bmj.322.7299.1377
109. Stadje R, Dornieden K, Baum E et al. (2016) The differential diagnosis of tiredness: a systematic review. *BMC Fam Pract* 17:147. doi: 10.1186/s12875-016-0545-5
110. Statista (2019) Arbeitsunfähigkeitsfälle - Anteile der zehn wichtigsten Krankheitsarten bis 2018. <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/77744/umfrage/anteile-der-zehn-wichtigsten-krankheitsarten-an-den-arbeitsunfaehigkeitsfaellen/>. Accessed 26 Aug 2020
111. Statista (2021) Sales value of over-the-counter (OTC) medicines in Great Britain in 2020, by medicine category. <https://www.statista.com/statistics/415963/over-the-counter-otc-medicine-breakdown-of-sales-in-great-britain/>. Accessed 12 Dec 2021

112. Stefanoff P, Paradowska-Stankiewicz IA, Lipke M et al. (2014) Incidence of pertussis in patients of general practitioners in Poland. *Epidemiol Infect* 142:714–723. doi: 10.1017/S0950268813001684
113. Struyf T, Deeks JJ, Dinnes J et al. (2021) Signs and symptoms to determine if a patient presenting in primary care or hospital outpatient settings has COVID-19. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD013665. doi: 10.1002/14651858.CD013665.pub2
114. Sun J, He W-T, Wang L et al. (2020) COVID-19: Epidemiology, Evolution, and Cross-Disciplinary Perspectives. *Trends Mol Med* 26:483–495. doi: 10.1016/j.molmed.2020.02.008
115. Telenti A, Arvin A, Corey L et al. (2021) After the pandemic: perspectives on the future trajectory of COVID-19. *Nature* 596:495–504. doi: 10.1038/s41586-021-03792-w
116. United Nations - Department of Economic and Social Affairs - Development Policy and Analysis Division (2018) World Economic Situation and Prospects 2018. https://www.un.org/development/desa/dpad/wp-content/uploads/sites/45/publication/WESP2018_Full_Web.pdf. Accessed 21 Apr 2020
117. Van Vugt SF, Butler CC, Hood K et al. (2012) Predicting benign course and prolonged illness in lower respiratory tract infections: a 13 European country study. *Fam Pract* 29:131–138. doi: 10.1093/fampra/cm081
118. Van Vugt SF, Broekhuizen BDL, Lammens C et al. (2013) Use of serum C reactive protein and procalcitonin concentrations in addition to symptoms and signs to predict pneumonia in patients presenting to primary care with acute cough: diagnostic study. *BMJ* 346:f2450. doi: 10.1136/bmj.f2450
119. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW et al. (2008) Cough and cold medication use by US children, 1999-2006: results from the slone survey. *Pediatrics* 122:e323-e329. doi: 10.1542/peds.2008-0498
120. Viner RM, Ward JL, Hudson LD et al. (2020) Systematic review of reviews of symptoms and signs of COVID-19 in children and adolescents. *Arch Dis Child* 106:802–807. doi: 10.1136/archdischild-2020-320972
121. Viniol A, Keunecke C, Biroga T et al. (2014) Studies of the symptom abdominal pain - a systematic review and meta-analysis. *Fam Pract* 31:517–529. doi: 10.1093/fampra/cm036

-
122. Viniol A, Beidatsch D, Frese T et al. (2015) Studies of the symptom dyspnoea: a systematic review. *BMC Fam Pract* 16:152. doi: 10.1186/s12875-015-0373-z
 123. Vinson DC, Lutz LJ (1993) The effect of parental expectations on treatment of children with a cough: a report from ASPN. *J Fam Pract* 37:23–27
 124. Widdicombe JG (1995) Neurophysiology of the cough reflex. *Eur Respir J* 8:1193–1202. doi: 10.1183/09031936.95.08071193
 125. Wong CKM, Liu Z, Butler CC et al. (2016) Help-seeking and antibiotic prescribing for acute cough in a Chinese primary care population. A prospective multicentre observational study. *NPJ Prim Care Respir Med* 26:15080. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.80
 126. Ziegler A, Lange S, Bender R (2007) Systematische Übersichten und Meta-Analysen (Systematic reviews and meta-analyses). *Dtsch Med Wochenschr* 132 Suppl 1:e48-52. doi: 10.1055/s-2007-959042

9 Anhang

9.1 Zusatzmaterialien zur Publikation A

Auf den folgenden Seiten finden sich die mit der Publikation A [6] veröffentlichten Zusatzmaterialien:

Zusatzmaterial 1: Additional file 1. Detailed search strategy.

Zusatzmaterial 2: Additional file 2. Assessment of methodical quality, risk of bias and sources of clinical heterogeneity.

Zusatzmaterial 3: Additional file 3. Meta-analysis: Prevalence/incidence of cough in African, Asian and South American countries.

Zusatzmaterial 4: Additional file 4. Aetiologies of subacute and chronic cough.

Die Zusatzmaterialien sind online abrufbar unter:

<https://bmcfampract.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12875-021-01501-0>

Additional file 1: Detailed search strategy

	Syntax element	Syntax in MEDLINE	Syntax in EMBASE
Cough	Cough in all possible wordings in title and/or abstract	cough*[TIAB] OR whoop*[TIAB] OR expectorat*[TIAB]	cough*.ti,ab. or whoop*.ti,ab. or expectorat*.ti,ab.
		OR	or
	Cough as Mesh term	"Cough"[Mesh]	exp coughing
		AND	and
Primary Care	Term 'primary care' in all possible wordings in title and/or abstract	"general practitioner" [TIAB] OR "general practitioners"[TIAB] OR "general practice" [TIAB] OR "family practice"[TIAB] OR "family practitioners" [TIAB] OR "family practitioner" [TIAB] OR "family medicine" [TIAB] OR "family physician" [TIAB] OR "family physicians" [TIAB] OR "family doctor" [TIAB] OR "family doctors" [TIAB] OR "primary care" [TIAB] OR "family practices" [TIAB] OR "GP" [TIAB] OR "GPs" [TIAB] OR "GPs'" [TIAB] OR "GP's" [TIAB]	(general adj1 practitioner).ti,ab. or (general adj1 practitioners).ti,ab. or (general adj1 practice).ti,ab. or (family adj1 practice).ti,ab. or (family adj1 practitioners).ti,ab. or (family adj1 practitioner).ti,ab. or (family adj1 medicine).ti,ab. or (family adj1 physician).ti,ab. or (family adj1 physicians).ti,ab. or (family adj1 doctor).ti,ab. or (family adj1 doctors).ti,ab. or (primary adj1 care).ti,ab. or (family adj1 practices).ti,ab. or GP.ti,ab. or GPs.ti,ab. or GP's.ti,ab.
		OR	or
	Journal representing our research area	"BMC Fam Pract"[TA] OR "Fam Pract"[TA] OR "J Fam Pract"[TA] OR "Fam Pract Res J"[TA] OR "J Am Board Fam Pract"[TA] OR "Br j gen pract"[TA] OR "J R Coll Gen Pract" [TA] OR "J Coll Gen Pract" [TA] OR "J Coll Gen Pract Res News"[TA] OR "Can fam physician"[TA] OR "Ann Fam Med"[TA] OR "Aust fam physician"[TA] OR "Scand J Prim Health Care"[TA] OR "Eur J Gen Pract"[TA] OR "Archives of family medicine"[Journal] OR "J Gen Intern Med"[TA] OR "Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria"[Journal]	bmc family practice.jn. or family practice.jn. or journal of family practice.jn. or journal of the american board of family medicine.jn. or british journal of general practice.jn. or journal of the royal college of general practitioners.jn. or canadian family physician.jn. or annals of family medicine.jn. or australian family physician.jn. or scandinavian journal of primary health care.jn. or european journal of general practice.jn. or archives of family medicine.jn. or journal of general internal medicine.jn.
		OR	
	Term 'Primary Care' (different wordings) in mail address or name of institute of the author	"general practice" [AD] OR "family practice*" [AD] OR "family medicine" [AD] OR "primary care" [AD] OR community [AD]	-
		OR	or
	Primary Care as Mesh term	"General Practitioners"[Mesh] OR "Family Practice"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR "Community Health Services"[Mesh] OR "Rural Health Services"[Mesh] OR "Rural Health"[Mesh]	exp general practitioner/ or exp family medicine/ or exp primary medical care/ or exp general practice/
	NOT	not	

Limits	Limits to publications	editorial[pt] OR Addresses[pt] OR Bibliography[pt] OR Biography[pt] OR "Case Reports"[pt] OR Comment[pt] OR Dictionary[pt] OR Directory[pt] OR Festschrift[pt] OR "Government Publications"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "In Vitro"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR Interview[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR Lectures[pt] OR "Legal Cases"[pt] OR Legislation[pt] OR News[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR Portraits[pt] OR Webcasts[pt]	limit X to (book or book series or editorial or erratum or review)
		AND	and
	Limits to languages	Dutch[lang] OR English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Russian[lang] OR Spanish[lang] OR Swedish[lang]	limit X to (Dutch or English or French or German or Italian or Russian or Spanish or Swedish)

Additional file 2: Assessment of methodical quality, risk of bias and sources of clinical heterogeneity

Instrument:

For each domain, reviewers independently answered the standardized key questions (yes, no or unclear) and assessed the risk of bias for the respective domain (low, high or unclear). In Domain A reviewers also rated their concern that the selection of patients and/or of GPs may have introduced substantial variation/ clinical heterogeneity (low, high or unclear).

Domain A and B referred to all studies regardless of the respective study outcome. Domain C was only considered if the respective study reported data on the underlying aetiologies of cough patients. Domain D was only considered if the respective study presented prognostic outcomes. In Domain C and D, key questions had to be answered separately for each diagnostic or prognostic category respectively.

Domain A: Selection of patients and GPs (refers to all studies regardless of the review question)	
Item 1	Was the symptom to be investigated clearly described?
Item 2	Were the selection criteria of the patients clearly described?
Item 3	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?
Item 4	Was it a multi-centre study?
<i>Judgement: Risk that the selection of patients introduced bias: low, unclear, high</i>	
Item 5	Did the selection criteria of the patients permit the study population to represent the full spectrum of those presenting with the symptom in the respective setting/ addressed in the review question?
Item 6	Were the participating health care professionals/ institutions representative for the setting to be investigated in the review.
<i>Judgement: Concern that the selection of patients and GPs introduced substantial variation or clinical heterogeneity: low, unclear, high</i>	
Domain B: Data collection and patient flow (refers to all studies regardless of the review question)	
Item 7	Were data about the symptom und the inclusion criteria collected directly from the patients (as opposed to a proxy like a register, routine documentation)
Item 8	Was the same mode of data collection used for all patients?
Item 9	Was the number of non-responders/ dropouts unlikely to affect the results?
<i>Judgement: Risk that the mode of data collection and/ or patient flow introduced bias: low, unclear, high</i>	
Domain C: Determination of the underlying aetiology/ diagnostic work-up (refers only to review question "What are the underlying conditions and their respective frequencies (differential diagnosis)?"). Had to be answered for each diagnostic category separately.	
Item 10	Was the aetiologic category clearly defined?
Item 11	Was the diagnostic work up likely to correctly classify the respective aetiology?
Item 12	Did every patient receive the same diagnostic work up to detect the respective aetiology?
<i>Judgement: Risk that the diagnostic work up introduced bias: low, unclear, high</i>	
Domain D: Determination of the prognosis/ prognostic work-up (refers only to review question "What is the prognosis of patients with the respective symptom presenting in the respective setting?") Had to be answered for each prognostic category separately.	
Item 13	Was the prognostic outcome clearly defined?
Item 14	Did the study design include a comparison group without the symptom?
Item 15	Was the work up/ measurement likely to correctly classify the respective prognostic outcome?
Item 16	Did every patient receive the same work up/ mode of data collection to verify the respective prognostic outcome?
<i>Judgement: Risk that the prognostic work up introduced bias: low, unclear, high</i>	

Detailed results:**Domain A (Selection of patients and GPs) and domain B (Data collection and patient flow)**

Study	Domain A								Domain B			
	Item 1	Item 2	Item 3	Item 4	Risk of bias in selection of patients and GPs	Item 5	Item 6	Substantial variation in selection of patients and GPs	Item 7	Item 8	Item 9	Risk of bias in data collection and patient flow
Ajmi 2011	-	-	?	+	?	+	+	low	?	+	+	low
Albert 2011	-	-	+	-	high	-	-	high	+	+	-	?
BEACH	-	?	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low
Ben Abdelaziz 2004	-	+	+	-	?	+	+	low	+	+	+	low
Coenen 2004	+	+	+	+	low	-	+	?	+	+	-	?
CONTENT Laux 2007	-	-	?	+	?	+	+	low	-	+	+	?
CONTENT Leutgeb 2014	-	?	?	-	?	+	-	?	-	+	+	?
French 2005	+	+	+	-	high	+	+	low	+	+	+	low
GRACE Butler 2009; Godycki-Cwirko 2011; Stanton 2010; Van Vugt, Butler 2012	+	+	+	+	low	?	+	?	+	+	-	?
GRACE Francis 2012; Hordijk 2014; Van Vugt 2015; Wood 2011	+	+	+	+	low	?	+	?	+	+	+	low
GRACE Teepe 2015	+	+	+	+	low	?	+	?	+	+	?	low
GRACE Van Vugt, Broekhuizen 2012; Van Vugt, Broekhuizen 2013	+	+	+	+	low	-	+	high	+	+	+	low
Hamre 2005	+	+	+	+	low	?	?	?	+	+	+	low
Harding 1980	-	+	+	+	low	+	?	?	+	+	+	low
Hofmans-Okkes 1993 International Study	-	-	+	+	low	?	?	?	+	+	+	low
Hofmans-Okkes 1993 Dutch Study	-	-	?	?	?	?	?	?	+	+	+	low
Hull 1969	+	+	+	-	high	?	+	?	+	+	+	low
Liu 2017	-	?	+	-	high	+	+	low	+	+	+	low
Martin 1984	-	+	?	-	high	?	-	high	+	+	+	low
Mash 2012	-	?	+	+	low	+	-	high	+	+	+	low
Molony 2016	-	+	+	-	high	+	+	low	-	+	+	?
Morrell 1971/1972	-	+	?	-	high	-	?	high	+	+	?	low
Munyati 2005	+	+	+	-	high	-	+	high	+	+	+	low
NAMCS Metlay 1998	-	-	?	+	?	+	+	low	+	+	?	?
NAMCS Schappert 1999	-	?	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low
Nantha 2014	+	-	?	-	high	+	+	low	+	+	-	?
Njalsson 1992	-	-	?	+	low	+	+	low	-	+	+	?
Robertson 1981	-	-	+	-	high	+	+	low	+	+	+	low
SESAM 2 Frese 2008	-	+	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low
SESAM 2 Frese 2016	-	+	+	+	low	-	+	high	+	+	+	low
Silva 1998	-	+	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low
Stefanoff 2014	+	?	?	+	?	?	?	?	+	+	-	?
TRANSITION Hofmans-Okkes 1993	-	-	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low
TRANSITION Okkes 2002	-	?	+	+	low	+	+	low	+	+	?	low
Verzantvoort 2018	-	?	+	+	low	?	-	high	+	+	+	low
Wong 2016	+	+	+	+	low	?	+	?	+	+	-	?
Woolnough 1985	-	-	+	-	high	?	+	?	+	+	?	?
Worrall 2008	+	-	+	-	high	+	+	low	+	+	+	low

Legend: + Yes, - No, ? Unclear

Domain C (Determination of the underlying aetiology of cough / diagnostic work-up)

Study	Aetiologic category	Domain C			
		Item 10	Item 11	Item 12	Risk of bias in diagnostic work-up
CONTENT Laux 2007	R78 acute bronchitis / bronchiolitis, R96 asthma, R79 chronic bronchitis, R95 COPD, R80 influenza, R77 laryngitis / tracheitis acute, R71 pertussis, R81 pneumonia, R75 sinusitis acute / chronic, R84 malignant neoplasm bronchus/lung, R76 tonsillitis acute, R74 Upper respiratory infection acute (ICPC process codes)	-	?	-	high
French 2005	asthma, GERD, URTI	-	?	?	?
GRACE Francis 2012	LRTI, URTI, viral / other RTI, pneumonia	-	?	-	high
GRACE Stanton 2010	chronic bronchitis / bronchiectasis	-	?	-	high
GRACE Teepe 2015	pertussis	-	+	+	low
GRACE Van Vugt, Broekhuizen 2012	acute bronchitis / bronchiolitis	-	-	+	high
	suspected malignancy	+	?	+	?
GRACE Van Vugt 2015	influenza	-	+	+	low
GRACE Wood 2011	asthma, COPD	-	?	-	high
Morrell 1972	acute bronchitis, chronic bronchitis, common cold, influenza, laryngitis / tracheitis, pertussis, pneumonia	-	?	-	high
Munyati 2005	asthma, cryptococcosis, fibrotic lung disease (post-tuberculous disease, idiopathic diffuse fibrosis), heart failure, HIV-associated, LRTI, pneumocystis pneumonia, bacterial pneumonia, tuberculosis, cancer (pulmonary / cutaneous Kaposi sarcoma)	+	+	+	low
NAMCS Metlay 1998	acute bronchitis / bronchitis not specified as acute or chronic 466/490, URTI 465, asthma 493, acute / chronic rhinosinusitis 461/473, pneumonia 481-483/485-486, influenza 487, pharyngitis 462, nasopharyngitis / common cold 460 (ICD-9-CM process codes)	-	?	-	high
Nantha 2014	ACE-inhibitor induced, bronchial asthma, acute bronchitis, COPD, GERD, heart failure, pneumonia, post infectious cough, lung cancer, pulmonary tuberculosis, upper airway cough syndrome	+	+	?	?
SESAM 2 Frese 2008	acute laryngitis / tracheitis, exacerbation chronic bronchitis / COPD, influenza, pneumonia, asthma	-	?	-	high
Stefanoff 2014	pertussis	+	+	-	high
TRANSITION Okkes 2002	R74 upper respiratory infection (head cold), R78 acute bronchitis / bronchiolitis, R77 acute laryngitis / tracheitis, R75 sinusitis acute / chronic, R80 influenza (proven), R96 asthma, R81 pneumonia, R76 tonsillitis acute, R91 chronic bronchitis / bronchiectasis, R95 emphysema /COPD, R71 whooping cough, K77 heart failure (ICPC process codes)	-	?	-	high
Woolnough 1985	bronchospasm	+	+	+	low
Worrall 2008	asthma, croup, influenza, pneumonia, viral RTI	-	?	-	high

Legend: + Yes, - No, ? Unclear, ACE = Angiotensin-converting-enzyme, COPD = chronic obstructive pulmonary disease, GERD = gastroesophageal reflux disease, ICD-9-CM = The International Classification of Diseases 9th revision Clinical Modification, ICPC = International Classification of Primary Care, LRTI = lower respiratory tract infection, RTI = respiratory tract infection, URTI = upper respiratory tract infection

Domain D (Determination of the prognosis / prognostic work-up)

Study	Prognostic category	Domaine D				
		Item 13	Item 14	Item 15	Item 16	Risk of bias in prognostic work-up
Coenen 2004	reconsultation, hospitalization	+	-	?	?	?
GRACE Butler 2009	median time to patients reporting feeling recovered, median time for patients' symptom severity scores to drop to 0	+	-	+	+	low
	admitted to hospital	+	-	?	+	?
GRACE Coenen 2013	median time for patients' symptom severity scores to drop to 0	+	-	+	+	low
GRACE Godycki-Cwirko 2011	reported recovery, median duration of cough after presentation	+	-	+	+	low
	admitted to hospital, reconsultation	+	-	?	?	?
GRACE Hordijk 2014	hospitalized for this illness episode during the 28 day follow up period, reconsulted their GP for this LRTI episode, absent of work/school for a mean of	+	-	?	?	?
	mean symptom severity score at day 1, mean symptom severity score at day 28, steepest decline in symptom scores, felt recovered after 4 weeks, not feeling recovered at 28 days, total illness duration, mean	+	-	+	+	low
GRACE Van Vugt, Butler 2012	hospitalized, died, re-consultation rate	+	-	?	?	?
	stated they felt recovered at 14 days, prolonged illness (>3 weeks)	+	-	+	+	low
GRACE Van Vugt, Broekhuizen 2013	mortality, admitted to hospital	+	-	?	?	?
Hamre 2005	at day 1: first improvement, at day 3: first improvement, at day 7: major improvement + complete recovery, at day 7: complete recovery, at day 14: major improvement + complete recovery, at day 14: complete recovery	+	-	+	+	low
Harnden 2006	total duration of cough, 2 months after the start of their symptoms still coughing	+	-	+	+	low
Wong 2016	mean time for cough recovery	+	-	+	+	low
	hospitalisation since first consult, average days of hospitalisation, re-consultation to health professional	+	-	?	?	?
<i>Legend: + Yes, - No, ? Unclear</i>						

Additional file 3: Meta-analysis: Prevalence/incidence of cough in African, Asian and South American countries

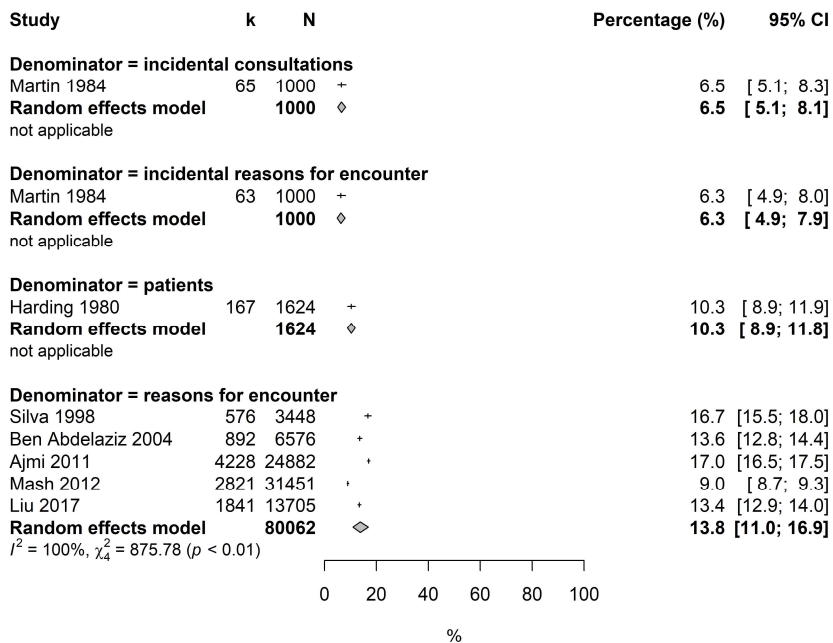


Figure 1: Meta-analysis: Prevalence/incidence of cough of all durations seen in primary care patients of all age groups in Asian, African and South American countries sorted by denominators. CI = confidence interval, k = number of (incidental) consultations because of a cough / patients in consultation for a cough / reason for encounter = cough, N = total number of (incidental) consultations / patients in consultation / reasons for encounter

Additional file 4: Aetiologies of subacute and chronic cough

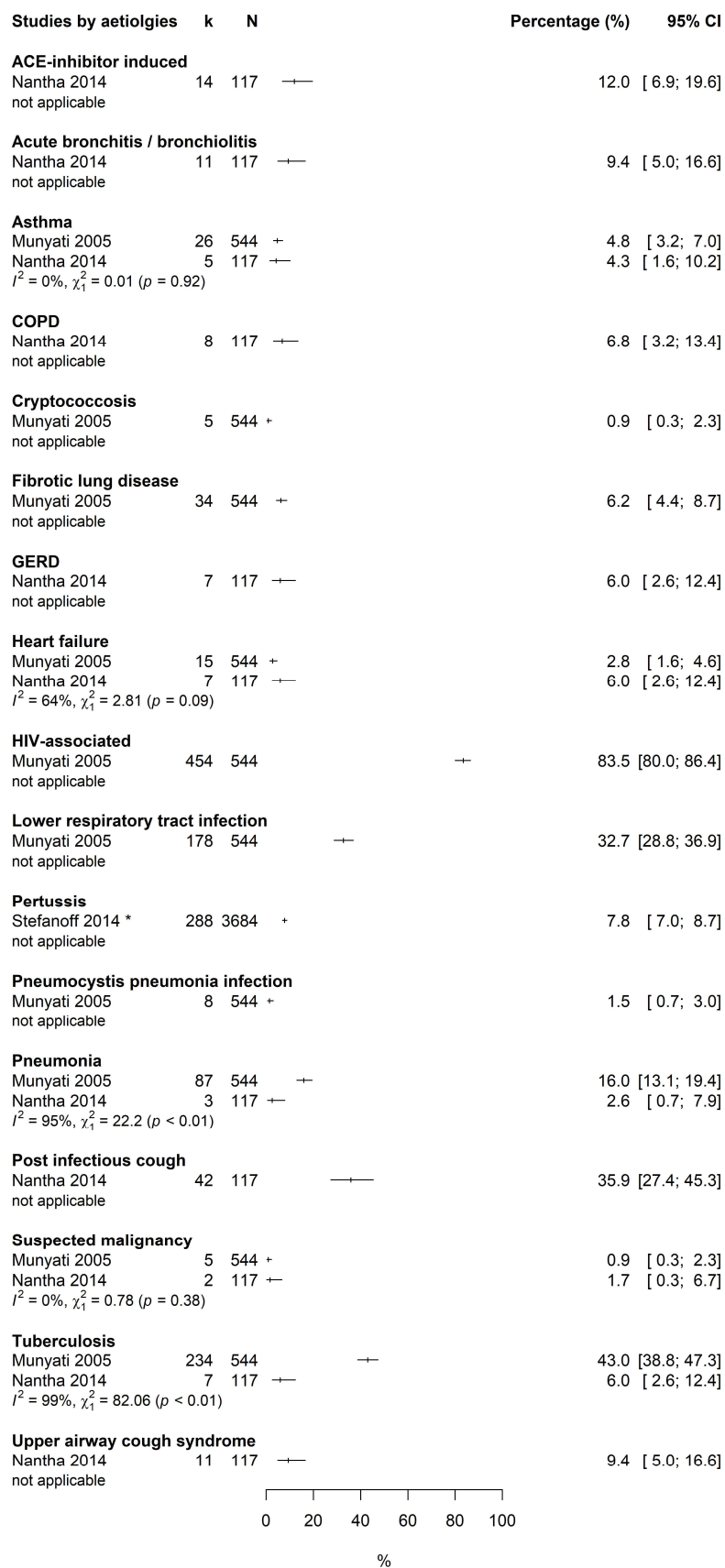


Figure 1: Forest plot: prevalences of selected aetiologies, referring to adult primary care patients in consultation for a subacute or chronic cough, using the denominator patients. * = Stefanoff 2014 included patients of all age groups, ACE = Angiotensin-converting-enzyme, CI = confidence interval, COPD = Chronic obstructive pulmonary disease, GERD = Gastroesophageal reflux disease, k = number of patients with the respective aetiology, N = total number of patients in consultation for a cough.

9.2 Zusatzmaterialien zur Publikation B

Auf den folgenden Seiten finden sich die mit der Publikation B [5] veröffentlichten Zusatzmaterialien:

Zusatzmaterial 1: Additional file 1. PRISMA Checklist.

Zusatzmaterial 2: Additional file 2. Search strategy. Detailed search strategy.

Zusatzmaterial 3: Additional file 3. Tool for assessment of methodical quality, risk of bias and clinical heterogeneity. Instrument used to assess the quality of the studies and the risk of bias.

Zusatzmaterial 4: Additional file 4. Quality, risk of bias and clinical heterogeneity of includes studies. Quality review results for all includes studies.

Zusatzmaterial 5: Additional file 5. Prevalence / incidence of cough of children consulting in primary care (all studies). Forrest plots of prevalences and incidences of cough related to all studies that provided information on this.

Die Zusatzmaterialien sind online abrufbar unter:

<https://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12887-021-02739-4>



PRISMA 2009 Checklist

Coughing Children in Family Practice and Primary Care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis

Authors: Milena Bergmann,^a Jörg Haasenritter,^a Dominik Beidatsch,^a Sonja Schwarm,^a Kaja Hörner,^a Stefan Bösner,^a Paula Grevenrath,^a Laura Schmidt,^a Annika Viniol,^a Norbert Donner-Banzhoff^b and Annette Becker^{a*}

^a Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany

* Corresponding author:
Annette Becker

Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany
E-mail: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de

Additional File 1:

Title: PRISMA Checklist

PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	1
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	2
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	3
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	3
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	4
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	4-5
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	4
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	5 Add file 2
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	5
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	5
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	5
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	5-6, Add file 3
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	5
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2) for each meta-analysis.	6



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	5-6, Add file 3
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	6
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	6, Figure 1
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	6-7, Table 1
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	6-7, Add file 3
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	7-8, Figure 2, Add file 5, table 2
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	6-7, Figure 2, Add file 5
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	-
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	7-8, Figure 2, Add File 5
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	8-9
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	9
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	11
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	11



PRISMA 2009 Checklist

From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097.
doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit: www.prisma-statement.org.

Page 2 of 2

Coughing Children in Family Practice and Primary Care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis

Authors: Milena Bergmann,^a Jörg Haasenritter,^a Dominik Beidatsch,^a Sonja Schwarm,^a Kaja Hörner,^a Stefan Bösner,^a Paula Grevenrath,^a Laura Schmidt,^a Annika Viniol,^a Norbert Donner-Banzhoff^a and Annette Becker^{a*}

^a Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany

* Corresponding author:
Annette Becker
Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany
E-mail: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de

Additional File 2:
Title: Search strategy

	Syntax element	Syntax in MEDLINE	Syntax in EMBASE	
Cough	Cough in all possible wordings in title and/or abstract	cough*[TIAB] OR whoop*[TIAB] OR expectorat*[TIAB]	cough*.ti,ab. or whoop*.ti,ab. or expectorat*.ti,ab.	
	Cough as Mesh term	"Cough"[Mesh]	exp coughing	
		AND	and	
Primary Care	Term 'primary care' in all possible wordings in title and/or abstract	"general practitioner" [TIAB] OR "general practitioners"[TIAB] OR "general practice" [TIAB] OR "family practice"[TIAB] OR "family practitioners" [TIAB] OR "family practitioner" [TIAB] OR "family medicine" [TIAB] OR "family physician" [TIAB] OR "family physicians" [TIAB] OR "family doctor" [TIAB] OR "family doctors" [TIAB] OR "primary care" [TIAB] OR "family practices" [TIAB] OR "GP" [TIAB] OR "GPs" [TIAB] OR "GPs'" [TIAB] OR "GP's" [TIAB]	(general adj1 practitioner).ti,ab. or (general adj1 practitioners).ti,ab. or (general adj1 practice).ti,ab. or (family adj1 practice).ti,ab. or (family adj1 practitioners).ti,ab. or (family adj1 practitioner).ti,ab. or (family adj1 medicine).ti,ab. or (family adj1 physician).ti,ab. or (family adj1 physicians).ti,ab. or (family adj1 doctor).ti,ab. or (family adj1 doctors).ti,ab. or (primary adj1 care).ti,ab. or (family adj1 practices).ti,ab. or GP.ti,ab. or GPs.ti,ab. or GP's.ti,ab.	
		OR	or	
	Journal representing our research area	"BMC Fam Pract"[TA] OR "Fam Pract"[TA] OR "J Fam Pract"[TA] OR "Fam Pract Res J"[TA] OR "J Am Board Fam Pract"[TA] OR "Br j gen pract"[TA] OR "J R Coll Gen Pract" [TA] OR "J Coll Gen Pract" [TA] OR "J Coll Gen Pract Res Newsl"[TA] OR "Can fam physician"[TA] OR "Ann Fam Med"[TA] OR "Aust fam physician"[TA] OR "Scand J Prim Health Care"[TA] OR "Eur J Gen Pract"[TA] OR "Archives of family medicine"[Journal] OR "J Gen Intern Med"[TA] OR "Atencion primaria / Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria"[Journal]	bmc family practice.jn. or family practice.jn. or journal of family practice.jn. or journal of the american board of family medicine.jn. or british journal of general practice.jn. or journal of the royal college of general practitioners.jn. or canadian family physician.jn. or annals of family medicine.jn. or australian family physician.jn. or scandinavian journal of primary health care.jn. or european journal of general practice.jn. or archives of family medicine.jn. or journal of general internal medicine.jn.	
	Term 'Primary Care' (different wordings) in mailing address or name of institute of the author	"general practice" [AD] OR "family practice*" [AD] OR "family medicine" [AD] OR "primary care" [AD] OR community [AD]		-
	Primary Care as Mesh term	"General Practitioners"[Mesh] OR "Family Practice"[Mesh] OR "Physicians, Family"[Mesh] OR "Primary Health Care"[Mesh] OR "Physicians, Primary Care"[Mesh] OR "General Practice"[Mesh] OR "Community Health Services"[Mesh] OR "Rural Health Services"[Mesh] OR "Rural Health"[Mesh]		exp general practitioner/ or exp family medicine/ or exp primary medical care/ or exp general practice/

		NOT	not
Limits	Limits to publications	editorial[pt] OR Addresses[pt] OR Bibliography[pt] OR Biography[pt] OR "Case Reports"[pt] OR Comment[pt] OR Dictionary[pt] OR Directory[pt] OR Festschrift[pt] OR "Government Publications"[pt] OR "Historical Article"[pt] OR "In Vitro"[pt] OR "Interactive Tutorial"[pt] OR Interview[pt] OR "Introductory Journal Article"[pt] OR Lectures[pt] OR "Legal Cases"[pt] OR Legislation[pt] OR News[pt] OR "Patient Education Handout"[pt] OR Portraits[pt] OR Webcasts[pt]	limit X to (book or book series or editorial or erratum or review)
	Limits to languages	AND Dutch[lang] OR English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Russian[lang] OR Spanish[lang] OR Swedish[lang]	and limit X to (Dutch or English or French or German or Italian or Russian or Spanish or Swedish)

Coughing Children in Family Practice and Primary care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis

Authors: Milena Bergmann,^a Jörg Haasenritter,^a Dominik Beidatsch,^a Sonja Schwarm,^a Kaja Hörner,^a Stefan Bösner,^a Paula Grevenrath,^a Laura Schmidt,^a Annika Viniol,^a Norbert Donner-Banzhoff,^a and Annette Becker,^{a*}

^a Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany

* Corresponding author:
Annette Becker
Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany
E-mail: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de

Additional File 3

Title: Tool for assessing method quality, risk of bias and clinical heterogeneity

Legend: For each domain, reviewers independently answered the standardized key questions (yes, no or unclear) and assessed the risk of bias for the respective domain (low, high or unclear). In Domain A reviewers also rated their concern that the selection of patients and/or of GPs may have introduced substantial variation/ clinical heterogeneity (low, high or unclear).

Domain A and B referred to all studies regardless of the respective study outcome. Domain C was only considered if the respective study reported data on the underlying aetiologies of cough patients. Domain D was only considered if the respective study presented prognostic outcomes. In Domain C and D, key questions had to be answered separately for each diagnostic or prognostic category respectively.

Domain A: Selection of patients and GPs (refers to all studies regardless the review question)	
Item 1	Was the symptom to be investigated clearly described?
Item 2	Were the selection criteria of the patients clearly described?
Item 3	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?
Item 4	Was it a multi-centre study?
<i>Judgement: Risk that the selection of patients introduced bias: low, unclear, high</i>	
Item 5	Did the selection criteria of the patients permit the study population to represent the full spectrum of those presenting with the symptom in the respective setting/ addressed in the review question?
Item 6	Were the participating health care professionals/ institutions representative for setting to be investigated in the review.
<i>Judgement: Concern that the selection of patients and GPs introduced substantial variation or clinical heterogeneity: low, unclear, high</i>	
Domain B: Data collection and patient flow (refers to all studies regardless of the review question)	
Item 7	Were data about the symptom und the inclusion criteria collected directly from the patients (as opposed to a proxy like a register, routine documentation)
Item 8	Was the same mode of data collection used for all patients?
Item 9	Was the number of non-responders/ dropouts unlikely to affect the results?
<i>Judgement: Risk that the mode of data collection and/ or patient flow introduced bias: low, unclear, high</i>	
Domain C: Determination of the underlying aetiology/ diagnostic work-up (refers only to review question "What are the underlying conditions and their respective frequencies (differential diagnosis)?"). Had to be answered for each diagnostic category separately.	
Item 10	Was the aetiologic category clearly defined?
Item 11	Was the diagnostic work up likely to correctly classify the respective aetiology?
Item 12	Did every patient receive the same diagnostic work up to detect the respective aetiology?
<i>Judgement: Risk that the diagnostic work up introduce bias: low, unclear, high</i>	
Domain D: Determination of the prognosis/ prognostic work-up (refers only to review question "What is the prognosis of patients with the respective symptom presenting in the respective setting?") Had to be answered for each prognostic category separately.	
Item 13	Was the prognostic outcome clearly defined?
Item 14	Did the study design include a comparison group without the symptom?
Item 15	Was the work up/ measurement likely to correctly classify the respective prognostic outcome?
Item 16	Did every patient receive the same work up/ mode of data collection to verify the respective prognostic outcome?
<i>Judgement: Risk that the prognostic work up introduce bias: low, unclear, high</i>	

Coughing Children in Family Practice and Primary Care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis

Authors: Milena Bergmann,^a Jörg Haasenritter,^a Dominik Beidatsch,^a Sonja Schwarm,^a Kaja Hörner,^a Stefan Bösner,^a Paula Grevenrath,^a Laura Schmidt,^a Annika Viniol,^a Norbert Donner-Banzhoff^a and Annette Becker^{a*}

^a Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany

* Corresponding author:
Annette Becker
Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg
Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany
E-mail: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de

Additional File 4:

Title: Quality, risk of bias and clinical heterogeneity of included studies

Domain	A: Selection of patients and GPs (assessed for all included studies)										B: Data collection and patient flow (assessed for all included studies)				C: Determination of the underlying aetiology of the symptom (assessed for 4 studies including aetiological outcomes)				D: Determination of the prognosis (assessed for 1 study including prognostic outcomes)			
Item	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16						
Studies	Was the symptom to be investigated clearly described?	Were the selection criteria of the patients clearly described?	Was a consecutive or random sample of patients enrolled?	Was it a multi-centre study?	Risk that the selection of patients introduced bias	Did the selection criteria of the patients permit the study population to represent the full spectrum of those presenting with the symptom in the respective setting/ addressed in the review question?	Were the participating health care professionals/ institutions representative for setting to be investigated in the review?	Concern that the selection of patients and GPs introduced substantial variation or clinical heterogeneity	Were data about the symptom and the inclusion criteria collected directly from a register, routine documentation?	Was the same mode of data collection used for all patients?	Was the number of non-responders/ dropouts unlikely to affect the results?	Risk that the mode of data collection and/ or patient flow introduced bias	Was the aetiological category clearly defined?	Was the diagnostic work up likely to correctly classify the respective aetiology?	Did every patient receive the same diagnostic work up to detect the respective aetiology?	Risk that the diagnostic work up introduce bias	Was the prognostic outcome clearly defined?	Did the study design include a comparison group without the symptom?	Was the work up/ measurement likely to correctly classify the respective prognostic outcome?	Did every patient receive the same work up/ mode of data collection to verify the respective prognostic outcome?	Risk that the prognostic work up introduce bias	
Boyce 2019	-	-	?	+	?	-	-	high	+	+	+	low	+	+	+							
Cazzato 2001	-	?	+	+	low	+	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Giannattasio 2014	-	?	+	-	?	+	+	low	+	+	+	low	+	+	+							
Hall 2017	-	+	?	-	high	+	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Hamden 2006	+	-	?	?	?	+	+	high	+	+	+	?	+	+	+							
Krishnan 2019	-	+	?	+	high	+	+	low	+	+	+	?	+	+	+							
Leconte 2011	+	-	+	+	?	+	+	?	+	+	+	low	+	+	+							
Mash 2012	-	?	+	+	low	-	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Molony 2016	-	+	+	-	high	+	+	high	+	+	+	?	+	+	+							
Morrell 1974/1972	-	+	?	-	high	?	+	high	?	?	?	?	?	?	?							
Movsowitz 1987	+	-	?	-	high	+	+	low	+	+	+	?	?	?	?							
NAMCS	-	?	+	+	low	+	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Schappert 1999	-	-	?	-	high	?	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Nizami 1997	-	-	?	-	?	+	+	low	+	+	+	?	+	+	+							
Njalsson 1992	-	-	?	+	?	+	+	low	+	+	+	?	+	+	+							
SESAM 2 Study	-	+	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low	+	+	+							
Frese 2011	-	?	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low	+	+	+							
TRANSITION Okkes 2002	-	?	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low	+	+	+							
Simoes 1997	-	-	+	-	?	-	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Usherwood 1991	-	?	+	-	high	+	+	high	+	+	+	low	+	+	+							
Vinson 1993	+	-	+	+	low	+	+	low	+	+	+	low	?	?	?							

*=varying assessments for different aetiological categories

Coughing Children in Family Practice and Primary Care: A systematic review of prevalence, aetiology and prognosis

Authors: Milena Bergmann,^a Jörg Haasenritter,^a Dominik Beidatsch,^a Sonja Schwarm,^a Kaja Hörner,^a Stefan Bösner,^a Paula Grevenrath,^a Laura Schmidt,^a Annika Viniol,^a Norbert Donner-Banzhoff^a and Annette Becker^{a*}

^a Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg, Marburg, Germany

* Corresponding author:

Annette Becker

Department of General Practice/Family Medicine, University of Marburg

Karl-von-Frisch-Str. 4, 35043 Marburg, Germany

E-mail: Annette.Becker@staff.uni-marburg.de

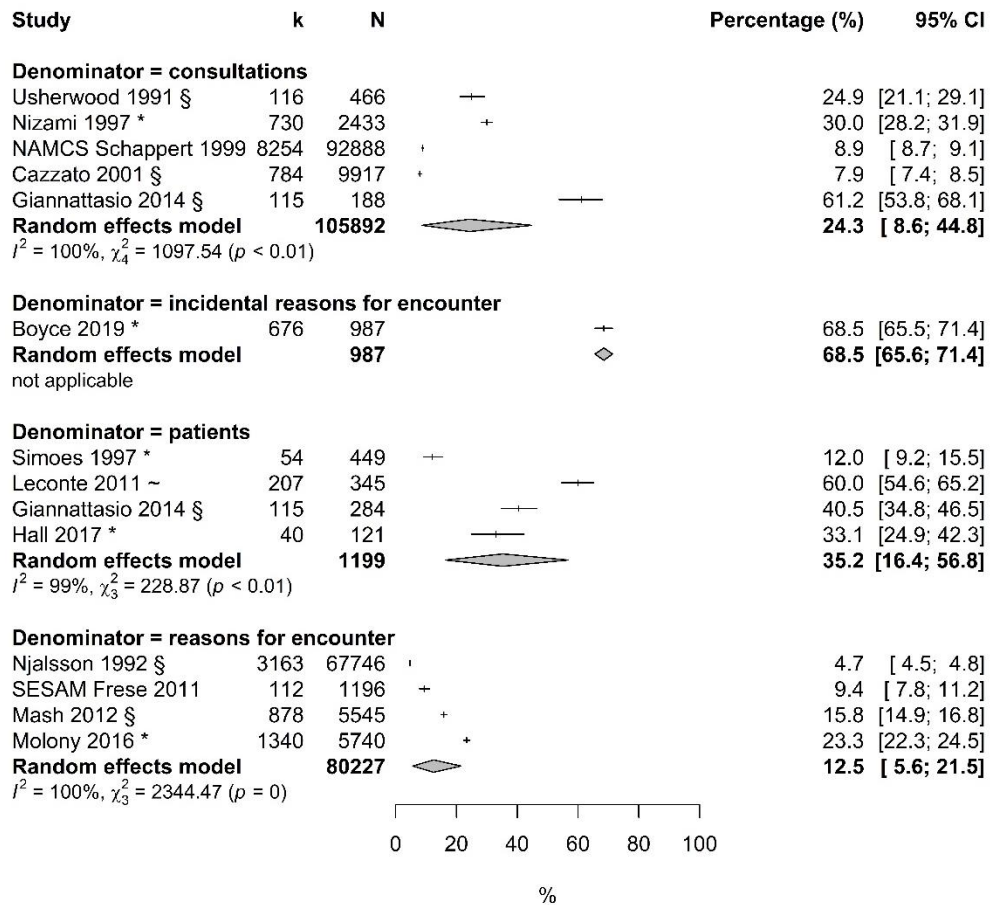
Additional File 5:

Title:

Prevalence / incidence of cough of children consulting in primary care (all studies)

Legend:

* = study included solely children <5/<6/<7 years, § = study included solely children <12/<14/<15 years, ~ = study included solely children 5-17 years, CI = confidence interval, k = number of consultations because of a cough / (incidental) reasons for encounter because of a cough / patients in consultation for a cough, N = total number of consultations / (incidental) reasons for encounter / patients in consultation



9.3 Verzeichnis der akademischen Lehrer*innen

Meine akademischen Lehrer*innen in Marburg waren die Damen und Herren Adamkiewicz, Barth, Bartsch, Bauer, Baum, Baumann, A. Becker, K. Becker, S. Becker, Bien, Boesner, Braun, Brehm, Cetin, Czubayko, Daut, Del Rey, Donner-Banzhoff, Duda, Eilers, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Fuchs-Winkelmann, Fritz, Graz, Gress, Grosse, Grundmann, Grzeschik, Hassan, Hegele, Hertl, Heverhagen, Hofmann, Hoyer, Jaques, Kann, Klose, Koolman, König, Kruse, Lill, Löffler, Lohoff, Luster, Mahnken, Maier, Maisch, Mandrek, Maschuw, Moll, Moosdorf, R. Müller, U.Müller, Neubauer, Nimsky, Oberwinkler, Oertel, Oliver, Pagenstecher, Plant, Ramaswamy, Renz, del Rey, Richter, Rose, Rothmund, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schieffer, Schmidt, Schratt, Sekundo, Steinger, Stiewe, Suske, Thieme, Teymoortash, Vogelmeier, T. Wagner, U. Wagner, Wanzel, Weihe, Werner, Westermann, Wilhelm, Wulf und Zemlin.

Meine akademischen Lehrer*innen in Paris waren die Damen und Herren Acicouturier, Agbokou, Amiet, Audry, Bensman, Bilette, Bindler, Boddaert, Bouc, Brunelle, Carbaljal, Châtelet Choucha, Clément, Corvol, Delattre, Ducou le Pointe, Faroux, Ferreri, Fossati, Girardet, Girault, Gold, Gollier, Grimpel, Guionnet, Héléardot, Ikhlef, Just, Krieger, Lacomblez, Lambrey, Landman-Parker, Le Guern, Leverger, Michaud, Mitanchez, Montefiore, Peretti, Pelissolo, Renolleau, Rodriguez, Tounian, Ulinski, Verny und Vialle.

Meine akademischen Lehrer in Schwalmstadt waren die Herren Peters und Schulze.

9.4 Danksagung

Ich möchte mich herzlich bei meiner Doktormutter Frau Prof. Dr. Annette Becker für die hervorragende Betreuung dieser Arbeit sowie die intensive und sehr hilfreiche Zusammenarbeit bedanken.

Weiterhin danke ich den Mitgliedern der Arbeitsgruppe *Systematische Übersichtsarbeiten*. Besonders hervorheben möchte ich die große Unterstützung durch Jörg Haasenritter, insbesondere bei allen methodischen und technischen Fragen, sowie den engagierten Einsatz meiner Co-Reviewer*innen Dominik Beidatsch, Sonja Schwarm und Kaja Hörner.

Ein großes Dankeschön geht an meine Korrekturleser*innen, die diese Arbeit begleitet haben.

Für die finanzielle Unterstützung durch ein Stipendium möchte ich der Studienstiftung des deutschen Volkes danken.

Ein besonderer Dank gilt meinen Eltern Ursina Dreier und Dr. Fritz Bergmann, meinem Bruder Dr. Malte Bergmann und meinem Partner Marcel Heberlein für ihre uneingeschränkte Unterstützung.