

Aus dem Institut und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin  
Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Dennis Nowak

***Determinanten des Verlaufs bei Patienten mit chronisch-obstruktiver  
Lungenerkrankung (COPD) sowie der Symptome in Bezug auf Lungenfunktion,  
kardiale Funktion und Komorbidität***

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Barbara Astrid Mayerhofer

aus

Grenoble

2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. Rudolf A. Jörres
Mitberichterstatter:	PD Dr. Susanne Jonat PD Dr. Kathrin Milger-Kneidinger Prof. Dr. Niels Reinmuth
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Kathrin Kahnert
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	19.01.2023

## Eidesstattliche Versicherung



LUDWIG-  
MAXIMILIANS-  
UNIVERSITÄT  
MÜNCHEN

Promotionsbüro  
Medizinische Fakultät



### Eidesstattliche Versicherung

Mayerhofer, Barbara Astrid

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit des Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

**Determinanten des Verlaufs bei Patienten mit  
chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD)  
sowie der Symptome in Bezug auf Lungenfunktion, kardiale Funktion und Komorbidität**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Memmingen, 09.04.2023

Barbara Astrid Mayerhofer

---

Ort, Datum

---

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand

## Inhaltsverzeichnis

Eidesstattliche Versicherung	- 1
<b>Inhaltsverzeichnis</b>	- 2
Abkürzungsverzeichnis	- 3
Publikationsliste	- 4
1. Einleitung	- 5
a. Hintergrund der Arbeiten	- 5
b. Klassifikation der COPD gemäß GOLD	- 7
c. Die COSYCONET-Kohorte als Datengrundlage	- 7
d. Ziel und Erkenntniswert der vorliegenden Arbeiten	- 8
e. Datenanalyse	- 9
2. Eigenanteil an den Veröffentlichungen	- 10
3. Publikation der Analysen	- 11
4. Zusammenfassung der Arbeiten	- 12
a. Paper I: Prognose und Mortalität von COPD Patienten außerhalb der Standard GOLD Kategorien	- 12
i. Hintergrund und Ziel	- 12
ii. Klinische Untersuchungen	- 12
iii. GOLD-Wechsler im Laufe der Zeit, Prognose und Mortalitätsrisiko	- 13
iv. Diskussion	- 14
v. Limitationen der Arbeit	- 15
b. Paper II: Prävalenz und Beitrag zu COPD Symptomen von kardialen Komorbiditäten	- 16
i. Hintergrund und Ziel	- 16
ii. Deskriptive Analyse	- 17
iii. Analyse anhand von Strukturgleichungsmodellen	- 18
iv. Diskussion	- 20
v. Limitationen der Arbeit	- 23
5. Abstract	- 24
a. Paper I: Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort	- 24
b. Paper II: Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort	- 26
6. Paper I	- 31
7. Paper II	- 42
Literaturverzeichnis	- 53
Danksagung	- 58
Lebenslauf	- 59

## **Abkürzungsverzeichnis**

Abb.	Abbildung
ANOVA	Analysis of variance, Varianzanalyse
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem
BMI	Body Mass Index
CAT	COPD Assessment Test
CFI	Comparative Fit Index
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
COSYCONET	COPD and Systemic Consequences-Comorbidities Network
CT	Computertomographie
FEV <sub>1</sub>	Einsekundenkapazität, forciert expiratorisches Volumen in 1 Sekunde
FEV <sub>1</sub> /FVC	Quotient aus FEV <sub>1</sub> und FVC in Prozent, Tiffeneau-Wert
FVC	Forcierte Vitalkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
ICS	Inhalierte Corticosteroide
IF	Impact Factor
ITGV	Intrathorakales Gasvolumen
KCO	Diffusionskapazität, Transferkoeffizient
KHK	Koronare Herzerkrankung
LABA	Langwirksamer Beta-2-Agonist
LAMA	Langwirksames Anticholinergikum
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
mMRC	Modified British Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomografie
p	p-Wert
PRISm	Preserved ratio impaired spirometry
RMSEA	Root mean square error of approximation, Fit-Index
ROC-Kurve	Receiver operating characteristic, Grenzwertoptimierungskurve
RV	Residualvolumen
RV/TLC	Quotient aus RV und TLC
SEM	Structural equation modeling, Strukturgleichungsmodell
SGRQ	St. George's Respiratory Questionnaire
Tab.	Tabelle
TLC	Totale Lungenkapazität
TLCO	Kohlenmonoxid-Diffusionskapazität, Transferkoeffizient

## **Publikationsliste**

### **“Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort“**

Mayerhofer B, Jörres RA, Lutter JI, Waschki B, Kauffmann-Guerrero D, Alter P, Trudzinski FC, Herth FJF, Holle R, Behr J, Bals R, Welte T, Watz H, Vogelmeier CF, Kahnert K.

*Respiration*. 2021;

100(4):308-317. doi: 10.1159/000513010. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33486499

### **“Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort“**

Alter P, Mayerhofer BA, Kahnert K, Watz H, Waschki B, Andreas S, Biertz F, Bals R, Vogelmeier CF, Jörres RA.

*Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019 Sep 20;

14:2163-2172. doi: 10.2147/COPD.S209343. eCollection 2019. PMID: 31571852

## Einleitung

### **Hintergrund der Arbeiten**

Die chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) ist eine weit verbreitete Erkrankung mit einer hohen Prävalenz und gehört zu den sogenannten Volkskrankheiten. Zur Diagnose sind gemäß internationalen Expertenempfehlungen, vor allem der GOLD-Arbeitsgemeinschaft [1], Kriterien üblich, die sich an spirometrischen Lungenfunktionsmessungen orientieren und anhand welcher man Patienten in die GOLD-Stadien 1 bis 4 unterteilen kann. Als Hauptkriterium gilt das Verhältnis von Einsekundenvolumen ( $FEV_1$ ) und forcierter Vitalkapazität (FVC). Allerdings gibt es immer wieder Patienten mit COPD-typischen Symptomen, die dieses Kriterium nicht erfüllen. Diese Patienten werden häufig mit einer für die COPD typischen Medikation therapiert [5] und in der Praxis als COPD-Patienten geführt. Inwieweit diese Patienten das Anfangsstadium einer COPD repräsentieren oder einen eigenen Phänotyp der Erkrankung, ist unklar. Daher hat sich die zusammenfassende Bezeichnung „at risk“ für diese Patienten nicht generell durchgesetzt. Im Folgenden werden diese Patienten der Einfachheit halber als „GOLD 0“ bezeichnet, wengleich diese Bezeichnung keine allgemeine Anerkennung gefunden hat.

Insgesamt ergibt sich somit das Bild einer heterogenen Gruppe an Patienten, und es stellt sich die Frage, inwiefern und anhand welcher Kriterien man bei diesen Patienten Untergruppen mit unterschiedlicher Prognose identifizieren kann. Hierzu gehören einerseits Patienten, die tatsächlich eine Progredienz in ihrem Krankheitsverlauf zeigen und in der Folge das spirometrische Kriterium für COPD erfüllen, und andererseits Patienten, die im Laufe der Zeit stabil bleiben und in ihrer Gruppe verbleiben. Die erstgenannten Patienten wäre tatsächlich im ursprünglichen Sinne „at risk“ [2, 3], die letztgenannten nicht. Zu diesem Zweck wären einfache Kriterien der Lungenfunktion oder klinischer Befunde hilfreich. Hierbei sollten die Kriterien der Lungenfunktion nach Möglichkeit auf der Spirometrie basieren, die ohne größeren Aufwand, beispielsweise auch von Hausärzten, durchgeführt werden kann. Diese bisher noch nicht geklärte Fragestellung in Bezug auf GOLD 0-Patienten wurde in der ersten der beiden aufgeführten Veröffentlichungen adressiert. Zum Vergleich wurden Patienten des niedrigsten GOLD-Grades 1 herangezogen, mit dem Ziel, herauszufinden, ob die Kriterien der Progression in einen höheren Schweregrad für Patienten der „irregulären“ Gruppe GOLD 0 und der „regulären“ Gruppe GOLD 1 die gleichen waren. Die Arbeit diene also dazu, innerhalb der GOLD 0-Gruppe diejenigen Patienten zu identifizieren, die ein besonderes Potential besitzen, eine COPD im vollen Sinne der Definition zu entwickeln.

Zu den oft nur teilweise bekannten Charakteristika der Patienten mit COPD gehören auch ihre Komorbiditäten. Die COPD ist bekanntermaßen häufig mit Komorbiditäten assoziiert, die ein breites

Spektrum darstellen [22, 24 - 27]. Sie reichen von Stoffwechselerkrankungen wie Diabetes und Hyperlipidämie bis hin zu kardiovaskulären Erkrankungen. Es ist nur teilweise geklärt, inwieweit diese Erkrankungen auf gemeinsame Risikofaktoren, vor allem das Rauchen, zurückgehen, oder dem Alter der Patienten zuzuschreiben sind, oder aber durch die Lungenerkrankung begünstigt werden, welche eine systemische Entzündung hervorruft oder fördert. Diese komplexe Situation hat zur Folge, dass die Frage nach den Komorbiditäten bei Patienten mit COPD keineswegs von vornherein klar zu beantworten ist. Dies gilt umso mehr, da Lungenerkrankung und Komorbiditäten gemeinsam Symptome, Lebensqualität und körperliche Leistungsfähigkeit beeinflussen können. Dies gilt vor allem für kardiale Erkrankungen, die als Komorbiditäten der COPD von primärem Interesse sind, da sie wesentlich für die Prognose und insbesondere die Mortalität von Bedeutung sind [32 - 35]. Man muss von einer Unterdiagnose dieser Erkrankungen bei Patienten mit COPD ausgehen.

Aus den genannten Gründen sind zwei Fragen von Interesse. Erstens, wie häufig sich Indizien für eine kardiale Erkrankung bei Patienten mit COPD finden, und zweitens, ob sie sich in den Symptomen auf eine detektierbare Weise niederschlagen, auch dann, wenn diese primär auf die Lungenerkrankung zurückgehen. Die erste Fragestellung beinhaltet wiederum die Frage, wie häufig die bereits bestehende Diagnose einer kardialen Komorbidität und das Vorliegen einer entsprechenden Medikation relativ zu Hinweisen aus kardialen Messungen sind; letztere können durch Parameter der Echokardiographie in einer für praktische Zwecke hinreichenden Form dargestellt werden. Die zweite Fragestellung läuft darauf hinaus, zu klären, ob unter Berücksichtigung dieser Befunde, sowie der potentiellen Effekte der Lunge auf das Herz, überhaupt ein unabhängiger Beitrag einer kardialen Funktionsstörung auf die Symptome der COPD entdeckt werden kann. Aus vorangegangenen Arbeiten ist bekannt, dass echokardiographische Parameter des Herzens vom Bestehen einer Atemwegobstruktion und einer Lungenüberblähung abhängen. Eine mögliche Alternative wäre daher, dass alle Effekte auf die Symptome von der Lungenfunktion ausgehen und Effekte, die scheinbar durch das Herz bedingt sind, in Wirklichkeit durch die Effekte der Lungenfunktion auf das Herz verursacht werden. In diesem Falle wäre eine genuine Funktionsstörung beziehungsweise Erkrankung des Herzens nicht anhand der Symptome entdeckbar. Auch diese Frage war ungeklärt und wurde in der zweiten der beiden Veröffentlichungen untersucht. Es ist offenkundig, dass die vielfachen Verflechtungen zwischen Störungen der Funktion und Symptomen bei der COPD einen speziellen statistischen Ansatz erforderten, um genuine Effekte einer Herzerkrankung bei Patienten mit COPD zu detektieren. Hierzu wurde das Verfahren der Strukturgleichungsmodelle eingesetzt, das bereits zuvor in der Analyse von COSYCONET-Daten erfolgreich eingesetzt worden war.



## **Klassifikation der COPD gemäß GOLD**

Die Lungenfunktionsmessungen erfolgten wie von GOLD empfohlen nach Gabe eines Bronchodilatators. Anhand der spirometrischen Werte wurden die Patienten den verschiedenen Stadien nach GOLD zugeteilt. Dabei wurde der Grenzwert von  $<0,7$  für den Quotienten aus  $FEV_1$  und FVC gefordert. Wenn dieses Kriterium erfüllt war, wurden die Abschnittswerte von 80%, 50% und 30% des Sollwerts von  $FEV_1$  herangezogen, um die GOLD-Grade 1 bis 4 zu definieren [1]. Für die Patienten mit einem Quotienten  $\geq 0,7$  fand diese Einteilung keine Anwendung. Die Analyse dieser Patienten war Gegenstand der ersten Veröffentlichung. Auch wenn sie die Kriterien der GOLD-Grade 1-4 nicht erfüllten, wiesen sie doch COPD-typische Symptome auf. In einer vorherigen Analyse wurde bereits eine Untergruppe dieser „patients at risk“ beschrieben [6, 62 - 66], welche Charakteristika einer restriktiven Ventilationsstörung aufwies. Hierbei wurden die Patienten mit einem  $FEV_1/FVC \geq 0,7$  anhand ihrer  $FEV_1$  derart unterteilt, dass Patienten mit  $FEV_1 < 80\%$  als Untergruppe mit „preserved ratio impaired spirometry“ (PRISm) klassifiziert wurden, entsprechend der Einteilung in GOLD 1 versus GOLD 2-4. Dabei stellte sich heraus, dass diese Patienten ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte und eine erhöhte Mortalität aufwiesen. In der vorliegenden Arbeit überprüften wir die Sinnhaftigkeit des 80%-Kriteriums und erstellten vor allem weitere Kriterien für den zu erwartenden Progress der spirometrischen Klassifikation der COPD.

Bei allen Patienten wurde zusätzlich die Einteilung in die GOLD-Gruppen ABCD entsprechend der Klassifikation der Symptome und Exazerbationen berücksichtigt [1], auch wenn formal diese Einteilung nur für Patienten der Grade 1-4 definiert ist. Die Klassifikation der Symptome basierte auf dem Score des mMRCs (modified Medical Research Council) [44], da dieser eine ausgewogenere Verteilung der Gruppen lieferte als der CAT (COPD Assessment Test) [45].

## **Die COSYCONET-Kohorte als Datengrundlage**

Die in der Studie ausgewerteten Daten stammten aus der COSYCONET-Kohorte (COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network), bei der deutschlandweit COPD-Patienten prospektiv und multizentrisch im Rahmen einer Erstvisite und darauffolgender Visiten untersucht wurden. Die Visiten nach der Erstvisite (V1) fanden 6 (V2), 18 (V3) und 36 Monate (V4) nach Beginn statt. Die zweite der Veröffentlichungen basierte alleine auf Daten der Visite V1, die erste auf Daten der Visiten V1 bis V3, was den Progress der Erkrankung anbelangte, und zusätzlich auf Daten bis Visite V4, was die Mortalität anbelangte.

Die Einschlusskriterien von COSYCONET, das Studienprotokoll, sowie der Umfang der erhobenen Daten wurden in vorausgehenden Publikationen beschrieben [8]. Neben der medizinischen Vorgeschichte und anthropometrischen Daten umfassten die Daten Werte zur Lungenfunktion einschließlich

Spirometrie, Ganzkörperplethysmographie und Diffusionskapazität für Kohlenmonoxid [9 - 11], Blutgaswerte, den 6-Minuten-Gehtest, Symptome, Lebensqualität, Komorbiditäten, Medikation und Laborparameter. Die Bestimmung der Symptome umfasste den mMRC [44], sowie den Fragebogen „St George's Respiratory Questionnaire“ (SGRQ) [43]. Die kardiologischen Untersuchungen beinhalteten die Durchführung von Elektrokardiogrammen und Echokardiographien, von denen die Letzteren Eingang in die zweite Veröffentlichung fanden.

In der ersten Visite V1 wurden 2741 Patienten in COSYCONET aufgenommen [8]. Darunter befanden sich 450 Teilnehmer, die nicht das Kriterium für die GOLD-Grade 1-4 erfüllten ( $FEV_1/FVC < 0,7$ ), von denen wiederum 374 Patienten Symptome einer chronischen Bronchitis aufwiesen und somit dem früheren GOLD-Grad 0 zugeteilt werden konnten [16, 17]. Falls der Quotient  $FEV_1/FVC$  größer oder gleich 0,7 war und zugleich zum Zeitpunkt der Visite V1 keinerlei Symptome einer COPD ungeachtet einer vorherigen Diagnose dieser Erkrankung vorlagen, wurden die Patienten ausgeschlossen, um die Möglichkeit einer Verzerrung zu fehlklassifizierten Patienten zu minimieren. Als Vergleichsgruppen für die Gruppe GOLD 0 wurden Patienten der GOLD-Grade 1 und 2 herangezogen [1]. Dies diente zum einen dazu, die Charakteristika der Patienten der Gruppe GOLD 0 bei Visite V1 zu denen anderer, jedoch nicht zu hoher Schweregrade in Beziehung zu setzen und zum anderen dazu, die Kriterien für einen Progress in einen höheren Grad miteinander zu vergleichen.

Das Vorliegen von Komorbiditäten wurden anhand der Angaben der Patienten zu vom Arzt gestellten Diagnosen ermittelt [8] und soweit möglich durch das Hinzuziehen der krankheitsspezifischen Medikation ergänzt [12, 13]. Hierbei war hilfreich, dass die Patienten bei jeder Visite angehalten waren, alle Medikamente mitzubringen. Wie in vorherigen Analysen von COSYCONET-Daten [14, 15] wurde die Mortalität anhand der Daten beurteilt, die bis drei Jahre (bis V4) nach Einschluss vorlagen.

### **Ziel und Erkenntniswert der vorliegenden Arbeiten**

Ein wichtiger Aspekt der ersten Publikation war die genaue Analyse der schon erwähnten Patienten mit COPD-spezifischen Symptomen und einer passenden medizinischen Vorgeschichte, aber einem Quotienten  $FEV_1/FVC \geq 0,7$ . Diese Gruppe, die früher als GOLD-Grad 0 bezeichnet wurde, wurde daraufhin untersucht, ob in ihr einfache Kriterien zu identifizieren waren, die eine Aussage über den künftigen Schweregradverlauf erlaubten. Zu diesem Zweck wurden verschiedene Lungenfunktionsparameter erfasst und optimale Grenzwerte bestimmt, um herauszufinden, welche Grenzwertunterschreitungen auf eine Verschlechterung des GOLD-Grades der Patienten im Laufe der Zeit sowie eine erhöhte Mortalität schließen ließen.

Bekanntermaßen besteht eine hohe Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten bei Patienten mit COPD [22 - 25], welche einen erheblichen Risikofaktor für eine ungünstige Prognose darstellen [32 -

35]. Ihre Diagnose ist mit Schwierigkeiten verbunden, soweit es um ihre Beteiligung an den Symptomen der Patienten und die Erkennung von Zusammenhängen mit klinischen Parametern geht, da diese von der Lungenerkrankung COPD dominiert erscheinen. Ziel der zweiten Studie war es, zu eruieren, welche Überlappungen zwischen der berichteten Anamnese einer kardiovaskulären Erkrankung, der bestehenden Medikation und den echokardiographischen Befunden bei COPD-Patienten der Schweregrade GOLD 1-4 vorlagen und anschließend zu analysieren, ob unter Berücksichtigung der Beziehungen zwischen Lungenfunktion und kardialer Funktion ein unabhängiger Beitrag kardialer Störungen in den Symptomen überhaupt noch zu detektieren war.

### **Datenanalyse**

Neben den Mittelwerten und Standardabweichungen zur Darstellung der Daten wurden in der ersten Veröffentlichung über die Prognose und Mortalität von COPD-Patienten, die nicht den GOLD-Graden 1-4 entsprachen, zum Vergleich der Patientengruppen Post-hoc-Tests mithilfe von Varianzanalysen (ANOVA) beziehungsweise unpaarigen t-Tests durchgeführt.

Hierbei wurden die Patienten, die über 2 Folgevisiten beständig im GOLD-Grad 0 blieben, denjenigen gegenübergestellt, die sich im zeitlichen Verlauf verschlechterten und in die Grade 1 oder 2 wechselten. Patienten, die in höhere Grade wechselten, wurden ausgeschlossen, da bei einer derart starken Veränderung die Gefahr von Fehlmessungen hoch war. Auf die gleiche Weise wurden Patienten untersucht, die in der Visite 1 dem GOLD-Grad 1 zugehörten, wobei in dieser Gruppe ein Übergang in die Grade 2-4 als Verschlechterung gewertet wurde.

Die Risikofaktoren für eine solche Verschlechterung der GOLD-Grade wurden mithilfe logistischer Regressionsanalysen identifiziert. Cox-Regressionsanalysen (proportional hazards) dienten zur Bestimmung von Risikofaktoren bezüglich der Mortalität. Um für Variablen, die sich in Form kontinuierlicher Variablen als statistisch signifikant herausstellten, praktikable Kriterien zu bestimmen, wurden für diese Variablen optimale Cut-off-Werte ermittelt. Dies erfolgte über ROC-Kurven (Receiver Operator Characteristics) sowie den Youden-Index (maximale Summe aus Sensitivität und Spezifität). Als Signifikanzgrenze wurde wie üblich  $p < 0,05$  festgelegt. Die Auswertungen erfolgten mit SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

In der zweiten Studie, welche die Analyse der kardialen Komorbiditäten zum Gegenstand hatte, erfolgte die deskriptive Darstellung ebenfalls mithilfe von Mittelwerten und Standardabweichungen. Sodann wurden Venn-Diagramme erstellt [50], um die Patientenanteile bezüglich kardialer Anamnese, echokardiographischen Befunden und kardialer Medikation und deren Überlappungen darzustellen. Das integrative Merkmal „kardiovaskuläre Erkrankung“ wurde dabei definiert als das Vorhandensein der Diagnose einer koronaren Herzkrankheit oder eines Myokardinfarkts oder einer Herzinsuffizienz (nicht ausschließend). Dementsprechend ergab sich die Kategorie „kardiovaskuläre Medikation“ aus

der Einnahme mindestens eines der in die Analyse einbezogenen kardialen Medikamente; diese umfassten alle gängigen Medikationen kardialer Erkrankungen.

Im Anschluss daran erfolgten lineare Regressionsanalysen, um die Zusammenhänge zwischen den Variablen orientierend zu verstehen. Diese Information sowie pathophysiologisches und klinisches Wissen um Zusammenhänge wurde dann verwendet, um schrittweise Strukturgleichungsmodelle (structural equation models, SEM) zu entwickeln. Diese Modelle dienten der Identifikation der multiplen, sowohl direkten als auch indirekten Beziehungen zwischen Lungenfunktion, echokardiographischen Messgrößen, der bestehenden Diagnose einer kardialen Erkrankung, der entsprechenden kardialen Medikation und den Symptomen einer COPD. Mittels konventioneller Regressionsanalysen statt dieser Art von Netzwerkanalysen wäre es nicht möglich gewesen, zwischen direkten und indirekten Beziehungen zu unterscheiden und die vielfältigen wechselseitigen Beziehungen zwischen den Variablen in einem möglichst kompakten und sparsamen (parsimonious) statistischen Modell darzustellen. Das finale Strukturgleichungsmodell umfasste zum einen direkt gemessene Größen (manifeste Variablen), zum anderen ein Konstrukt „belastungsabhängige COPD-Symptome“ als nicht direkt beobachtete (latente) Variable. Diese Variable beruhte auf zwei Indikatorvariablen, die sich im Lauf der Analyse als gemeinsam aussagekräftig und stark miteinander korreliert erwiesen hatten. Die beiden Indikatoren waren die Werte des mMRC und der Aktivitätskomponente des SGRQ. Ihre Zusammenfassung als latente Variable erlaubte eine höhere Aussagekraft und einfachere Netzwerkstruktur als es durch ihre separate Berücksichtigung möglich gewesen wäre.

Die Anpassungsgüte der Strukturgleichungsmodelle wurde anhand des Comparative Fit Index (CFI) und der Quadratwurzel des mittleren Approximationsfehlerquadrats (RMSEA), sowie der üblichen Chi-Quadrat-Tests, quantifiziert. Für den CFI wurde ein Wert  $>0,95$  gefordert, für RMSEA ein Wert  $<0,05$ . Der Chi-Quadrat-Test sollte mit einem p-Wert  $\geq 0,05$  einhergehen, da mit ihm die Abweichung des Modells von den Daten gemessen wird. Für alle Berechnungen wurden die Programme IBM SPSS Statistics 25.0.0.1 und Amos 25.0.0 (Wexford, PA, USA) benutzt. Als statistisch signifikant wurde wiederum  $p < 0,05$  gefordert.

### **Eigenanteil an den Veröffentlichungen**

Die Bearbeitung der beiden Themen erfolgte in Kooperation mit den Koautoren der Arbeiten, die hierbei ihre Expertise auf klinischem und statistischem Gebiet einbrachten. Letzteres war aufgrund des Niveaus der Fragestellungen und Methoden unumgänglich und Teil der gebotenen Betreuung. In der ersten Arbeit bestand der erste Beitrag der Promovierenden in der Aufbereitung der Daten für die Fragestellung einschließlich Qualitätskontrolle, sowie der Auswertung der Verläufe über die Zeit. Dabei inbegriffen waren die Verteilung und Kategorisierung der kardiovaskulären und respiratorischen Medikation der Visiten 1-4, die Übersicht aller Lungenfunktionsparameter und der Basischarakteristika

der Patienten, sowie die Aufarbeitung aller entsprechenden Daten für die erstellten Wechsler-Gruppen bezüglich der GOLD-Grade. Die Kategorien der Patienten wurden in diesem Zusammenhang je nach dem Wechsel des GOLD-Grades im Laufe der Zeit von und zu den GOLD Graden 0 und 1 gebildet. Verglichen wurden die Daten dieser Untergruppen, anschließend alternative Grenzwerte von FEV<sub>1</sub>%Soll und zusätzlich die Kategorien der Wechsler gemäß der klinischen Einteilung nach GOLD ABCD (AB zu CD und CD zu AC) [1]. Dies war aufgrund der Datenstruktur von COSYCONET mit Aufwand verbunden, vor allem aber waren viele versuchsweise Analysen erforderlich, um überhaupt die im Prinzip statistisch absicherbaren Zusammenhänge zu erkennen. Hierbei machte sich einschränkend bemerkbar, dass trotz des großen Umfangs von COSYCONET die Zahl der Patienten im Grade GOLD 0 relativ klein war. Gleichwohl wurde durch multiple statistische Ansätze sichergestellt, dass es sich bei dem finalen Ergebnis nicht um ein Artefakt handelte. Die Publikation umfasst demgemäß nur einen geringen Teil der über einen längeren Zeitraum durchgeführten Analysen, unter dem Aspekt, ein möglichst kompakt darstellbares und für die Leser interessantes und vor allem auch klinisch anwendbares Ergebnis zu erhalten. Die Analyse der Daten erfolgte in Zusammenarbeit mit den Koautoren PD Dr. Rudolf A. Jörres und PD Dr. Kathrin Kahnert vom Klinikum der LMU München. In jedem Fall war der Anteil der Promovierenden essentiell, was sich in der Erstautorenschaft widerspiegelt.

Die zweite Arbeit erforderte ebenfalls eine umfängliche Vorbereitung der Daten für die Analyse, insbesondere der Daten zu den kardialen Komorbiditäten und der entsprechenden Medikation, unter anderem die Aufschlüsselung und Zuordnung aller vorkommenden ATC-Codes. Die kardiovaskuläre Komorbidität und Medikation stellten, wie den Venn-Diagrammen und dem Titel zu entnehmen ist, einen zentralen Teil der Botschaft der Arbeit dar. Die Promovierende war auch in die Analysen mittels Strukturgleichungsmodell involviert, doch war es natürlich, dass bei einem statistisch derart anspruchsvollen Ansatz die Beiträge der Koautoren, die mit der Methode bereits Erfahrung hatten, wesentlich waren. Aus den genannten Gründen erscheint die Zweitautorenschaft berechtigt und signalisiert den wesentlichen Beitrag der Promovierenden.

### **Publikation der Analysen**

Die Veröffentlichung der ersten Arbeit „Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort“ erfolgte 2021 in „Respiration“ (IF 3,580), die der zweiten Arbeit „Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort“ 2019 im „International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease“ (IF 3,355).

## **Zusammenfassung der Arbeiten**

### **Paper I: Prognose und Mortalität von COPD-Patienten außerhalb der Standard-GOLD-Kategorien**

#### **Hintergrund und Ziel**

Die erste Arbeit verfolgte das Ziel der Analyse der Lungenfunktionsparameter in Bezug zu Krankheitsverlauf und Mortalität bei Patienten, bei denen zwar die Diagnose und Symptome einer COPD vorlagen, die aber nicht das formale Kriterium eines Quotienten  $FEV_1/FVC < 0,7$  erfüllten.

#### **Klinische Untersuchungen**

Es wurden von den insgesamt 2741 Patienten der COSYCONET-Studie [8] 374 Patienten außerhalb der Standard-GOLD-Kriterien, aber mit für eine COPD charakteristischen Symptomen, in Übereinstimmung mit der ursprünglichen Definition des GOLD Grades 0 [16, 17], in die Untersuchungen einbezogen. Zudem wurden als Vergleichsgruppen in der Erstvisite 206 Patienten des GOLD-Grades 1 sowie 962 des Grades 2 identifiziert [1].

Bei dem Vergleich der grundlegenden Charakteristika dieser Patientengruppen (siehe Tab. 1 in Paper 1), fiel auf, dass alle Parameter, mit Ausnahme des Alters, signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ , ANOVA) zwischen den drei Graden zeigten. Weitere Analysen ergaben, dass sich die Werte der GOLD 0-Patienten signifikant von der Mehrzahl der Daten der anderen beiden Grade unterschieden. Als Hinweis auf eine ähnlich schwere Symptomlast in den GOLD-Graden 0 und 2 gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen diesen beiden Stadien beim Vergleich der Symptome mithilfe der GOLD-Gruppen BD versus AC, sowie des mMRC und der Exazerbationen anhand der GOLD-Gruppen CD versus AB; wohl aber bestanden Unterschiede zwischen den GOLD-Graden 0 und 1. Die Verteilung der Komorbiditäten verdeutlichte, dass die Prävalenz von Schlafapnoe, Hypertonie, Adipositas und Diabetes sich signifikant zwischen den drei Graden unterschied, wobei Patienten des GOLD-Grades 0 mit einem durchschnittlich höheren BMI auch häufiger Adipositas [18] und damit assoziierte Erkrankungen wie Hypertonie, Diabetes und Schlafapnoe aufwiesen (siehe Tab. 1 und 2 in Paper 1). Bezüglich der in der Therapie eingesetzten Medikation wurden die drei häufigsten Klassen an Atemwegsmedikation, LABA, LAMA und ICS, sowie eine duale oder Triple-Kombinationstherapie dieser Medikamente analysiert. Dabei ähnelte das Verteilungsmuster der GOLD 0-Patienten dem der GOLD 1-Patienten.

Im Anschluss an diese Beschreibung der Patientengruppen fokussierten die folgenden Analysen auf die Veränderungen der GOLD-Grade im Verlauf der Studie. Hierbei wurden Patienten, die konstant in einem der Grade über drei konsekutive Visiten blieben, mit denjenigen verglichen, die sich im Laufe der Zeit verschlechterten, ohne in einen vorherigen oder niedrigeren Grad zurückzukehren.

Entsprechend der Fragestellung dienten als Ausgangspunkte einerseits Patienten des GOLD-Grads 0, andererseits zwecks Vergleichs Patienten des GOLD-Grads 1.

### **GOLD-Wechsler im Laufe der Zeit, Prognose und Mortalitätsrisiko**

Die Messwerte der Lungenfunktion der Visiten 1-3, jeweils für  $FEV_1\%$ Soll und  $FEV_1/FVC$  und für sich genommen (siehe Abb. 1 und 2 in Paper 1), wiesen darauf hin, dass im GOLD-Grad 0 der  $FEV_1/FVC$ -Quotient die beste Voraussage einer Verschlechterung erlaubte, während in den Graden 1 oder 2 der Wert von  $FEV_1$  überlegen war. Um auf statistisch sicherer Basis herauszufinden, welche Parameter prädiktiv für den Übergang in einen höheren GOLD Grad waren, erfolgten multivariate Analysen bezüglich des BMI, Geschlechts,  $FEV_1\%$ Soll,  $FEV_1/FVC\%$ Soll, RV % Soll, TLC %Soll, ITGV %Soll und TLCO %Soll. Für die Patienten mit Initialstadium GOLD 0 waren Alter,  $FEV_1/FVC\%$ Soll und ITGV %Soll von Bedeutung (jeweils  $p < 0,05$ ). Bei Patienten des Anfangsstadiums GOLD 1 war hingegen nur der  $FEV_1\%$ Soll relevant ( $p < 0,001$ ). Der Wert von  $FEV_1\%$ Soll war somit im Grad 0 ohne prädiktiven Wert, im Gegensatz zum Grad 1. Im Anschluss an die Frage der Prädiktoren ging es um die Bestimmung optimaler Grenzwerte. Für den  $FEV_1/FVC$ -Quotienten und für GOLD 0-Patienten ergab sich ein Wert von 0,75 als bester Cut-off-Wert, um zwischen im Laufe der drei Visiten stabilen Patienten und solchen mit einer Verschlechterung zu unterscheiden. Dieser Wert lag also deutlich über dem Wert von 0,7, mittels dessen die Schweregrade 1-4 definiert sind. Der Abbildung 2b ist im Vergleich zu Abbildung 1b zu entnehmen, dass sich kein so scharfer Cut-off-Wert für Patienten des initialen Grades GOLD 1 definieren ließ. Da spirometrische Messungen bekanntermaßen variieren können [7], wurde zusätzlich eine Gruppe erstellt, in der Patienten, die sich während der Visiten 1 und 2 im GOLD-Grad 0 befanden, zusammengefasst wurden. Diese wurde unterteilt in diejenigen, die in Visite 3 in Grad 0 blieben, und in diejenigen, die in einen höheren GOLD- Grad wechselten. Im Vergleich der beiden ergab sich erneut ein Grenzwert für den  $FEV_1/FVC$  von 0,75 als bester Voraussagewert; somit wurden die vorausgehenden Analysen bestätigt und der Wert 0,75 kann als robust gelten.

Darüber hinaus ergab sich für die beiden initialen Grade 0 und 1 bei Visite 1 kein signifikanter Unterschied in der Verteilung der Komorbiditäten zwischen den Patienten, die in den Visiten 2 und 3 im gleichen Grad blieben und denen, die in einen höheren wechselten, vergleichbar mit den Ergebnissen einer vorhergehenden COSYCONET Studie [20], bei der die Kosten der Gesundheitsversorgung untersucht wurden und die Ergebnisse für die GOLD Grade 0, 1 und 2 ähnlich ausfielen. Somit waren die Komorbiditäten nicht informativ in dieser Hinsicht.

Als nächstes wurde untersucht, ob bei Patienten des initialen GOLD-Grades 0 die Lungenfunktion, insbesondere  $FEV_1\%$ Soll, eine Information über das Mortalitätsrisiko beinhaltetete. Hierzu wurde die Mortalität über Visite 3 hinaus bis Visite 4 ermittelt. In einer publizierten Studie [6] war ein Cut-off-Wert von 80% des  $FEV_1\%$ Soll als bester Prädiktor für das Mortalitätsrisiko von GOLD 0-Patienten

angegeben worden; dieser, für die Definition von PRISm [6, 62, 63 - 66] verwendete Wert schien relativ hoch. In der Tat fand sich in der gegenwärtigen Analyse ein niedrigerer, klinisch eher plausibler Wert. Zunächst bestätigte sich, dass neben dem Alter ( $p < 0,05$ ) der  $FEV_1$  %Soll ( $p < 0,001$ ) relevant für die Vorhersage der Mortalität war. Ein Cut-off-Wert von 80%, wie bei PRISm, war statistisch signifikant, jedoch war ein niedrigerer Cut-off-Wert von 65% in der Güte der Vorhersage deutlich überlegen. Was die Mortalität anging, stand bei Grad 0-Patienten der  $FEV_1/FVC$ -Quotient nicht mit der Mortalität in Zusammenhang, nur  $FEV_1$  %Soll.

## Diskussion

Als neue Erkenntnis erbrachte die Arbeit, dass Patienten mit der Diagnose einer COPD, die nicht das Kriterium eines Quotienten  $FEV_1/FVC < 0,7$  nach GOLD erfüllten und somit dem früheren GOLD-Grad 0 entsprachen, weiter aufgeschlüsselt werden konnten, je nachdem ob sie in den zwei Folgevisiten in diesem GOLD-Grad verblieben oder sich in einen höheren Grad verschlechterten. Für diese Aufschlüsselung war der  $FEV_1/FVC$ -Quotient relevant, und der optimale Cut-off-Wert lag bei 0,75. Patienten mit einem Quotienten  $> 0,75$  verblieben mit großer Wahrscheinlichkeit im GOLD-Grad 0, wohingegen solche mit einem Wert  $< 0,75$  mit hoher Wahrscheinlichkeit in einen höheren Grad wechselten.  $FEV_1$  %Soll war hier weit weniger informativ. Umgekehrt verhielt es sich bei der Vorhersage der Mortalität bei Patienten des GOLD-Grades 0. Hier war  $FEV_1$  %Soll am stärksten bedeutsam, mit einem optimalen Cut-off-Wert von  $< 65\%$ . Diese Ergebnisse haben insofern klinische Bedeutung, als diese Kriterien einfach anzuwenden sind und hilfreich sein könnten bei der klinischen Beurteilung von Patienten mit COPD des ehemaligen GOLD-Grades 0, die eine sehr heterogene Gruppe darstellen.

Interessanterweise war die Symptomlast dieser Patienten, sowie die Häufigkeit der Exazerbationen, in der vorliegenden Population vergleichbar mit den Werten des GOLD-Grades 2, weniger des GOLD-Grades 1. Bei den Lungenfunktionswerten zeigten sich ein anderes Verteilungsmuster, wobei die Werte der Grad 0-Patienten eher denen des Grades 1 ähnelten, mit Ausnahme der FVC, die wiederum dem Grad 2 ähnlicher war. Passend zum höheren BMI und häufigeren Auftreten von Adipositas bei Patienten des Grades 0 [18], wiesen diese höhere Werte des  $FEV_1/FVC$ -Quotienten und der CO-Diffusionskapazität auf, verglichen mit den Graden 1 und 2; dies wies eher auf eine Kombination aus restriktiver und obstruktiver Ventilationsstörung hin. Neben dem erhöhten BMI, der über die folgenden Visiten gleichblieb, könnte es theoretisch auch andere Ursachen restriktiver Lungenfunktionsstörungen geben, beispielsweise interstitielle Lungenerkrankungen. Geeignete Daten, um dies weiter zu analysieren, lagen nicht vor. Allerdings sprach gegen diese Hypothese, dass der Wert von  $KCO\%$ Soll, im Vergleich zu den Graden 1 und 2, bei den GOLD 0-Patienten nicht geringer, sondern sogar erhöht war und die Diffusionskapazität im Laufe der Zeit stabil blieb.



Trotz der Kontroversen über die klinische Sinnhaftigkeit des GOLD-Grades 0 ist nicht zu bestreiten, dass solche Patienten häufig sind und der Aufmerksamkeit bedürfen [4, 19]. Eine wenigstens ansatzweise Prognose, ob ein Patient im Laufe der Zeit in seinem Krankheitsverlauf stabil bleiben wird oder nicht, wie sie die gegenwärtige Arbeit vorschlägt, kann Auswirkungen auf das Ausmaß des nötigen Monitorings und möglicher vorbeugender Maßnahmen haben. Zudem ist aus anderen Studien bekannt, dass Patienten des Grades 0 ein erhöhtes Risiko für Krankenhausaufenthalte und Sterblichkeit aufweisen [2, 3].

Als wichtig in diesem Zusammenhang erwies sich nach wie vor die spirometrische Lungenfunktionsmessung [21]. Einerseits können nach den vorliegenden Untersuchungsergebnissen, GOLD 0-Patienten deutlich oberhalb des von GOLD vorgeschlagenen FEV<sub>1</sub>/FVC-Grenzwert von 0,7 differenziert werden, was den Verlauf angeht. Andererseits ergab sich, anders als in der PRISm Studie [66], ein Grenzwert von 65% des FEV<sub>1</sub>%Soll als besserer Cut-off-Wert hinsichtlich Mortalität als ein Cut-off-Wert von 80%. Dieser niedrigere Wert erscheint auch klinisch plausibler, da 80% sehr nahe an der unteren Sollwertgrenze liegt, während 65% deutlich darunter liegt. In der Klinik sollten somit bei Patienten mit COPD-spezifischen Symptomen und einem FEV<sub>1</sub>/FVC >0,7 einerseits Komorbiditäten in Zusammenhang mit Adipositas in Betracht gezogen werden [18]. Vor allem aber sollte man im Auge behalten, dass sich Patienten mit einem relativ hohen FEV<sub>1</sub>/FVC-Quotienten von 0,75 und mehr was die Lungenfunktion angeht vermutlich nicht über die Zeit verschlechtern werden, während dies bei Patienten mit Werten zwischen 0,7 und 0,75 viel eher anzunehmen ist. Umgekehrt sollte man bei Werten von FEV<sub>1</sub>%Soll unter 65% auch dann ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in Betracht ziehen, wenn der FEV<sub>1</sub>/FVC-Quotient 0,7 oder mehr beträgt; hier ist das Risiko mit einer restriktiven Ventilationsstörung verbunden.

#### **Limitationen der Arbeit**

Die Anzahl an Patienten, die für die vorliegende Studie die Kriterien für den GOLD-Grad 0 oder PRISm erfüllten, war trotz des großen Umfangs der COSYCONET-Kohorte nicht sehr groß, wodurch die möglichen Einteilungen in Untergruppen sowie die Vergleiche eingeschränkt wurden. Der Nachverfolgungszeitraum von 1,5 Jahren, über den die Patienten im Rahmen der Visiten reevaluiert wurden, sowie der drei Jahre, die zur Evaluation der Mortalität dienten, kann als vergleichsweise kurz angesehen werden, dürfte jedoch angesichts des klaren Ergebnisses ausreichen, um gerechtfertigte therapeutische Entscheidungen zu treffen. Ferner könnte der Fall aufgetreten sein, dass COPD-Patienten mit überdurchschnittlich stark ausgeprägten Symptomen bevorzugt in die Gruppe GOLD 0 rekrutiert wurden, ungeachtet ihrer formal gesehen „normalen“ Lungenfunktion. Dies könnte erklären, dass teilweise die Charakteristika der GOLD 0-Patienten eher denen des Grades 2 und weniger denen des Grades 1 ähnelten. Zudem könnte die initiale Diagnose einer COPD durch Ärzte

verschiedener Spezialisierungen variieren, vor allem, wenn die Diagnose nach klinischen Kriterien aufgrund charakteristischer Symptomlast und Anamnese auch in Abwesenheit einer formal suffizienten obstruktiven Ventilationsstörung gestellt wurde. Es ist aber wenig wahrscheinlich, dass dies die Aussagen zu den GOLD 0-Patienten nennenswert beeinflusste, da insgesamt ein breites Spektrum solcher Patienten vorlag und dieses die Basis für die Klassifikation der Prognose gemäß FEV<sub>1</sub>/FVC lieferte.

## **Paper II: Prävalenz kardialer Komorbiditäten und funktioneller Einschränkungen sowie ihr Beitrag zu den Symptomen einer COPD im Vergleich zur Lungenfunktion**

### **Hintergrund und Ziel**

Angesichts der hohen Prävalenz kardiovaskulärer Komorbiditäten bei Patienten mit COPD [22 - 25] und einer damit assoziierten ungünstigen Prognose [32 - 35] lag der Fokus der zweiten Veröffentlichung darauf, erstens Hinweise darauf zu gewinnen, wie viele dieser Komorbiditäten möglicherweise unentdeckt waren [26], und zweitens zu eruieren, ob diese Komorbiditäten überhaupt einen detektierbaren Beitrag zu den Symptomen der COPD lieferten. Dies war eine nicht-triviale Aufgabe, da die Symptome offenbar von der Lungenerkrankung COPD dominiert werden, andererseits aber davon auszugehen ist, dass Einschränkungen der Lungenfunktionen die Funktion des Herzens negativ beeinflussen, wobei gemeinsame Risikofaktoren und andere kausale Zusammenhänge ebenfalls eine Rolle spielen [27 - 31]. Zu diesen Zwecken wurden in der Lungenfunktion die drei wichtigsten Dimensionen der Obstruktion, Überblähung und eines eingeschränkten Gasaustauschs mittels geeigneter Messgrößen repräsentiert [8 - 11, 37 - 41]; die optimalen Größen wurden mittels statistischer Verfahren identifiziert. Das Herz wurde charakterisiert durch eine bereits vorliegende Anamnese oder Medikation [48], sowie durch zwei linksventrikuläre echokardiographische Messwerte [46], deren optimale Parameter ebenfalls statistisch identifiziert wurden. Die Symptome wurden repräsentiert durch drei eingeführte Skalen.

Sowohl im ersten Teil als auch im zweiten Teil der Arbeit wurde versucht, der Tatsache Rechnung zu tragen, dass Symptome, Störungen der Herzfunktion, eine medikamentöse Therapie, die erschwerender Weise mehr oder weniger krankheitsspezifisch verordnet werden kann [12, 36], Diagnosen, sowie eine nicht genau bekannte oder nicht nachvollziehbare medizinische Vorgeschichte auf komplexe Weise miteinander zusammenhängen. Speziell untersucht wurde die Häufigkeit der Diagnose einer koronaren Herzerkrankung, eines Myokardinfarkts und einer Herzinsuffizienz. Ferner wurde die verordnete kardiovaskuläre Medikation nach Wirkstoffklassen aufgeschlüsselt. In dieser Untersuchung wurden nicht nur, wie üblich, die Patienten der GOLD-Schweregrade 1-4 eingeschlossen, sondern auch Patienten des vormaligen Grades GOLD 0 (siehe erste Arbeit), um ein breiteres Spektrum an Patienten abzudecken. In die erste Fragestellung (Prävalenz) gingen die Daten

von 1591 Patienten der Schweregrade GOLD 0-4 aus Visite 1 von COSYCONET ein [1, 8], in die zweite Fragestellung (Assoziationen) 1468 Patienten (siehe Tab. 1 Paper 2), da 123 Patienten aufgrund für diesen Zweck unvollständiger Daten ausgeschlossen werden mussten.

### **Deskriptive Analyse**

Zunächst erfolgte die rein deskriptive Analyse bezüglich der Prävalenz der kardialen Komorbiditäten, kardiovaskulären Medikation und Echokardiographie des Herzens. Die kombinierte Variable „kardiale Erkrankung“ wurde anhand des Vorhandenseins mindestens einer der drei ausgewählten kardialen Erkrankungen Herzinsuffizienz, Herzinfarkt oder KHK definiert. Es zeigte sich, dass bei einer Reihe von Patienten mehrere Diagnosen gleichzeitig vorlagen. Dies ist aus dem Säulendiagramm (siehe Abb. 1A in Paper 2) insofern ersichtlich, als dass die Summe der einzelnen Komorbiditäten nicht der vierten Säule der kardiovaskulären Erkrankung entsprach.

Von der Norm abweichende echokardiographische Untersuchungsbefunde der Linksherzfunktion [46] wurden als linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser LVEDD >56 mm und linksventrikuläre Ejektionsfraktion LVEF <50% oder <40% definiert [47 – 49]. Bei 204 (12,8%) der Patienten war mindestens eines dieser Kriterien erfüllt, und somit lag eine eingeschränkte Linksherzfunktion vor. Die Überlappung zwischen einer diagnostizierten kardialen Komorbidität und echokardiographischen Messwerten von LVEDD >56 mm und LVEF <50% war insofern erstaunlich gering (siehe Abb. 1B in Paper 2), als die Mehrheit der Patienten mit den genannten eingeschränkten echokardiographischen Befunden keine kardiologische Diagnose bzw. Vorgeschichte aufwies.

Mehr als die Hälfte der aller Patienten erhielt mindestens ein kardiovaskuläres Medikament (n=860, 54%). Am häufigsten waren ACE-Hemmer/AT<sub>1</sub>-Antagonisten, gefolgt von Diuretika und Betablockern (siehe Abb. 2A in Paper 2). Dabei überschritt die Summe der einzelnen Medikamentenklassen die zusammengesetzte Variable „kardiovaskuläre Medikation“ im Sinne der Einnahme mindestens eines kardiovaskulären Medikaments. Dies verdeutlichte, dass viele der Patienten mehrere Medikamente einnahmen.

Insgesamt 204 (12,8%) Patienten erfüllten die Kriterien LVEF <50% und / oder LVEDD >56 mm, 74 (36,3%) davon hatten allerdings weder eine kardiale Vorgeschichte noch Medikation. Annähernd die Hälfte der Patienten mit auffälligen echokardiographischen Befunden erhielt eine kardiovaskuläre Medikation (siehe Abb. 2B Paper 2). Im Gegensatz dazu fanden sich bei der großen Mehrheit der Patienten mit kardialer Medikation normale echokardiographische Befunde; dies wies darauf hin, dass die Therapie oft einer anderen Erkrankung als einer systolischen Herzinsuffizienz geschuldet war. Dafür käme primär die arterielle Hypertonie in Betracht, von der 860 Patienten betroffen waren (54,1%). Die Mehrheit (n= 279, 83%) der 355 Patienten mit Betablockern wiesen als Diagnose arterielle Hypertonie auf, was somit auch die häufigste Indikation für diese Medikation war. Es war interessant zu eruieren,

inwieweit die Medikation mit den Symptomen in Verbindung stand. Hierzu wurden die GOLD-Gruppen A-D ausgewertet [1, 42]. Die hochsymptomatischen Gruppen B und D neigten zur häufigeren Anwendung von Betablockern (A-D: 19,2%, 25,3%, 16,3%, 23,3%;  $p=0,051$ ).

Zusammenfassend wurden die Verteilung und die Überlappung zwischen den zusammengesetzten Variablen „kardiale Erkrankung“ und „kardiovaskuläre Medikation“, sowie den echokardiographischen Befunden in Venn-Diagrammen [50] veranschaulicht (siehe Abb. 3A, B, C in Paper 2). Dabei wurden alle Patienten mit der ausschließlichen Diagnose einer Hypertonie ( $n=643$ , 40.4%), das heißt einer bestehenden Hypertonie ohne andere kardiovaskuläre Erkrankung, ausgeschlossen, um auf die Diagnose einer systolischen Herzinsuffizienz zu fokussieren. Übrig blieb eine Gruppe von 948 Patienten (59,6%) ohne isolierte Hypertonie, deren reduzierter Datensatz bezüglich einer LVEF <50% und eines LVEDD >56 mm analysiert wurde.

Bei jeweils 21/55 Patienten (38,2%) und 47/88 Patienten (53,4%) ohne passende Diagnose oder Medikation lagen auffällige echokardiographische Befunde vor. Um diese Patienten klinisch zu charakterisieren, wurde untersucht, ob sich bei Patienten mit auffälligen echokardiographischen Befunden Unterschiede in den Werten von FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, TLCO, mMRC [44], gesamtem SGQR-Score, dessen Aktivitäts-, Impact- und Symptomkomponenten [43], sowie dem CAT-Score [45] ergaben, wenn die Untergruppen ohne versus mit Vorgeschichte beziehungsweise Medikation verglichen wurden. Keine signifikanten Unterschiede zeigten sich in der Untergruppe mit LVEF <50%, in der Untergruppe mit LVEDD >56 mm hingegen fielen der mMRC ( $p=0,021$ ) und die SGRQ-Aktivitätskomponente ( $p=0,002$ ) bei den Patienten mit Vorgeschichte bzw. Medikation schlechter aus.

### **Analyse anhand von Strukturgleichungsmodellen**

Die Analyse der COPD-Symptome hatte die Fragestellung, inwiefern diese direkt oder indirekt mit der Lungenfunktion, den echokardiographischen Messwerten, einer kardialen Krankheitsvorgeschichte oder Medikation zusammenhängen. Es erwies sich als zweckmäßig, sich auf den mMRC und die Aktivitätskomponente des SGRQ zu beschränken, da diese die mit Abstand stärksten Zusammenhänge zeigten. Andererseits waren beide stark miteinander korreliert. Aus diesem Grunde bot es sich an, zur Reduktion der Komplexität des Modells beide in eine Variable zusammenzufassen. Diese Zusammenfassung stellte eine Art gewichtetes Mittel beider Variablen dar, die in Strukturgleichungsmodellen als latente, das heißt nicht direkt beobachtbare, wohl aber anhand beobachtbarer Indikatorvariablen definierte Variable bezeichnet wird. Somit wurden die Aktivitätskomponente des SGRQ und der mMRC in die latente Variable „belastungsabhängige Symptome“ zusammengefasst. Wären beide nicht zusammengefasst worden, hätte jede der beiden Variablen ähnliche Beziehungen zu den anderen Variablen gezeigt, wodurch das Strukturmodell unnötig kompliziert geworden wäre.

Bei der vergleichenden Analyse der spirometrischen Messgrößen erwies sich  $FEV_1$  im Vergleich zu FVC und dem  $FEV_1/FVC$ -Quotienten am aussagekräftigsten, was die Stärke der Zusammenhänge anbelangte. In ähnlicher Weise war der Quotient aus RV/TLC den beiden einzelnen zugrundeliegenden Messwerten überlegen, sowie die gesamte Diffusionskapazität TLCO dem Krogh-Faktor KCO. Diese Aussagen basierten auf einer Abfolge multipler Regressionsanalysen, in denen die kardialen Parameter und Symptome auf die Stärke der Zusammenhänge mit der Lungenfunktion geprüft wurden. Anhand dieser Beobachtungen wurden die Variablen ausgewählt, die in das Strukturgleichungsmodell eingingen (siehe Abb. 4 in Paper 2). Hierbei war das leitende Prinzip, einerseits alle potentiell relevanten Variablen einzuschließen, andererseits Redundanz zu vermeiden, da diese zu statistischen Schätzproblemen und unnötiger Komplexität führt.

Als nächstes waren die Variablen des Modells zumindest initial im Sinne kausaler Wirkungen anzuordnen. Die Lungenfunktion wurde, in Übereinstimmung mit vorausgehenden Ergebnissen [29, 30], als Einflussgröße auf die anderen Variablen angesehen, vor allem auf die echokardiographischen Messwerte und Symptome der Patienten, einschließlich der latenten Variablen der „belastungsabhängigen Symptome“. Das resultierende Modell ist in Abbildung 4 in Paper 2 dargestellt; hierbei sind die aus statistischen Gründen erforderlichen Fehlerterme an abhängigen Variablen der Übersichtlichkeit halber weggelassen.

Die Wirkungen der Lungenfunktion auf die belastungsabhängigen Symptome waren im Vergleich am stärksten ausgeprägt, jedoch ergab sich auch ein signifikanter Zusammenhang mit dem LVEDD, nicht aber mit der LVEF. Folglich schien die kardiale Morphologie diesbezüglich wichtiger als die Herzfunktion für die Symptome zu sein. Ferner standen die zusammenfassenden Variablen der kardialen Vorgeschichte sowie der kardiovaskulären Medikation direkt mit den belastungsabhängigen Symptomen in Verbindung. Hierbei hing die kardiale Vorgeschichte mit LVEDD sowie LVEF zusammen. Daneben gab es Effekte der Lungenfunktion auf echokardiographische Größen, und somit auch indirekte, über diese Größen vermittelte Effekte auf die Symptome. Der LVEDD war dabei abhängig vom RV/TLC-Quotienten, das heißt der Überblähung beziehungsweise „trapped air“ in der Lunge, hingegen die LVEF vom  $FEV_1$ , das heißt einem Maß der Atemwegsobstruktion.

In der gewählten multivariaten Herangehensweise fanden sich keine direkten Einflussfaktoren auf die Medikation, welche hingegen die Symptome beeinflusste. Andererseits korrelierte die Medikation (in ungerichteter Weise) stark mit der kardialen Vorgeschichte; es erwies sich aber nicht als zweckmäßig, beide zu einer latenten Variablen zusammenzufassen, da die Vorgeschichte mit LVEDD zusammenhing, die Medikation aber nicht. Ferner korrelierten die in der statistischen Modellierung verbliebenen Fehlerterme von LVEDD und LVEF stark mit den Lungenfunktionsparametern. Diese Korrelationen wurden in das Strukturgleichungsmodell eingefügt, um die vorliegenden Daten bestmöglich zu

beschreiben. Ihre Einfügung verbesserte die Güte der Anpassung, beeinflusste aber nicht die Signifikanz der einzelnen Beziehungen des finalen Modells. Sie wurden daher der Übersichtlichkeit wegen, ähnlich wie alle Fehlerterme, in der Abbildung weggelassen (siehe Abb. 4 in Paper 2).

Die Güte, mit der das Modell die Daten und ihre Zusammenhänge beschrieb, erwies sich mit einem CFI von 0,974 und einer RMSEA von 0,032 (10/90%-Konfidenzintervall: 0,021, 0,043), als zufriedenstellend, da die beiden Werten  $>0,95$  bzw.  $<0,05$  lagen. Diese Grenzwerte werden üblicherweise als Indikatoren einer adäquaten Anpassung angesehen. Ferner entsprach das erstellte Modell den Daten mit einer  $\chi^2$ -Testprüfgröße von 47,36 bei 19 Freiheitsgraden ( $p < 0,001$ ). Stellt man in Rechnung, dass die  $\chi^2$ -Statistik bei großen Datensätzen als übersensitiv und wenig verlässlich gilt, zeigten diese Ergebnisse insgesamt ein für die gegebenen Daten passendes Modell. Die unstandardisierten sowie die standardisierten Regressionskoeffizienten sind in Tabelle S1 in Paper 2 zu finden. Zusätzlich wurden an den Pfeilen der graphischen Darstellung des Modells (siehe Abb. 4 in Paper 2) die standardisierten Koeffizienten angebracht, um einen Vergleich der relativen Größen zu erleichtern.

## **Diskussion**

Die vorliegende Arbeit zeigte im Einklang mit vorhergehenden Erkenntnissen eine hohe Prävalenz kardialer Erkrankungen bei Patienten mit der Diagnose einer COPD [22 - 25]. Ein Fünftel der Patienten wies mindestens eine der drei kardialen Diagnosen Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt und KHK auf, hingegen lag die Anzahl auffälliger echokardiographischer Befunde niedriger. Nur bei einer geringen Zahl von Patienten mit entsprechender medizinischer Vorgeschichte lag eine verminderte linksventrikuläre systolische Funktion oder Dilatation vor; dementsprechend war die Überschneidungsmenge von kardialer Vorgeschichte und auffälligen Untersuchungsergebnissen klein. Umgekehrt hatte - in Übereinstimmung mit vorausgegangenen Studien [51] - nur die Hälfte der Patienten mit echokardiographischen Einschränkungen auch eine kardiale Diagnose. Ein ähnliches Ergebnis zeigte die Beziehung zwischen auffälligen Sonographie-Befunden und dem Vorliegen einer kardiovaskulären Medikation. Patienten mit vermehrten COPD-Symptomen neigten zu häufigerer Betablocker-Therapie, hingegen fand sich kein Zusammenhang mit dem Exazerbationsrisiko. Die Frage, ob Betablocker möglicherweise Exazerbationen vorbeugen, kann anhand der vorliegenden Daten nicht beantwortet werden und bleibt weiterhin unklar [52 – 54].

Ob und in welchem Ausmaß sich kardiale Untersuchungsbefunde und Diagnosen in den COPD-Symptomen, vor allem der belastungsabhängigen Dyspnoe, widerspiegeln, wurde anhand detaillierter Assoziationsanalysen untersucht. Die Schwierigkeit besteht darin, dass einerseits die belastungsabhängige Dyspnoe sowohl bei der COPD als auch bei der Herzinsuffizienz das häufigste Symptom darstellt, andererseits dieses Symptom bei Patienten mit COPD in der Mehrzahl der Fälle durch die pulmonale Erkrankung dominiert sein dürfte. Daher ist gut denkbar, dass kardiale Ursachen

übersehen werden. Vor aller diagnostischen Anwendung war die Frage, ob überhaupt bei Patienten mit bekannter Diagnose bzw. Medikation bzw. Funktionsstörung eine Assoziation mit der belastungsabhängigen Dyspnoe zu detektieren war. Entsprechend wurde analysiert, jeweils in Gruppen mit und ohne kardiale Vorgeschichte und/oder Medikation, inwiefern COPD-Symptome in Zusammenhang mit echokardiographischen Befunden standen. In Bezug auf die Symptome hatten die (stark miteinander korrelierte) kardiale Vorgeschichte und kardiale Medikation annähernd den gleichen Stellenwert, hingegen war die kardiologische Vorgeschichte im Vergleich zu den sonographischen Untersuchungsergebnissen überlegen, was die Beziehung zu den Symptomen anging. Diese Ergebnisse sind in der Diskussion, die im Supplement von Paper 2 gegeben ist, ausführlicher dargestellt.

Darüber hinaus ergaben die Analysen, dass ein erhöhter RV/TLC-Quotient, der als Indikator einer Lungenüberblähung bzw. von „trapped air“ gelten kann, mit einem reduzierten LVEDD einherging, und eine Atemwegsobstruktion in Form eines reduzierten Wertes von FEV<sub>1</sub> mit einer verringerten LVEF. Möglicherweise kann der RV/TLC-Quotient als Ausdruck eines chronischen, strukturellen Umbaus, welcher die morphologischen Verhältnisse affiziert, angesehen werden, FEV<sub>1</sub> hingegen als Ausdruck von Druckverhältnissen im Thorax, welche die Funktion beeinflussen. Dies würde bedeuten, dass eine Bronchodilatation primär zu einer Verbesserung der pulmonalen Durchblutung [57] und entsprechend Linksherzfunktion führen kann [31], eine Reduktion der Überblähung und damit der funktionellen Konsequenzen eines Lungenemphysems hingegen eine Vergrößerung des linksventrikulären Volumens und einer entsprechenden Veränderung der Masse bewirken kann [56]. Es sei erwähnt, dass in einer jüngst veröffentlichten Analyse von COSYCONET-Daten eine positive Beziehung zwischen der Gabe von Bronchodilatoren, insbesondere einer dualen Therapie, und dem Durchmesser des linken Vorhofs gefunden wurde [61], entsprechend vorherigen Befunden aus klinisch-experimentellen Studien.

Interessanterweise stand ein verminderter LVEDD direkt mit vermehrten Belastungssymptomen in Verbindung, auch unter Berücksichtigung aller anderen Effekte auf die Symptome; insofern war einer der gesuchten Effekte einer kardialen Einschränkung auf die Symptome einer COPD tatsächlich detektierbar, wenn auch vom Ausmaß her gering. Hingegen fand sich keine direkte Verbindung zwischen einer verminderten LVEF und den Symptomen. Wenn eine solcher Verbindung bestehen sollte, dann ist sie indirekt über die Assoziation mit FEV<sub>1</sub> vermittelt. Im Falle von LVEDD waren indirekte Effekte der kardialen Vorgeschichte sowie des RV/TLC-Quotienten sichtbar (siehe Diskussion im Supplement von Paper 2). Anhand der vorliegenden Daten konnte keine Aussage darüber getroffen werden, in welchem Ausmaß ein kardiales Vorwärtsversagen, eine unzureichende Herzfüllung oder eine vermehrte Wandspannung zu einer stärkeren Ausprägung der Symptome beitragen. Die Ergebnisse der entsprechenden Parameter lagen in den meisten Fällen im Normbereich, als Ausdruck der Tatsache, dass es sich um eine Kohorte mit COPD, nicht eine kardiologische Kohorte handelte.

In der Zusammenschau war das Ergebnis vorstehender Analysen, dass linksventrikuläre Erkrankungen einen geringen, aber statistisch signifikanten Effekt auf die belastungsabhängigen COPD-Symptome hatten, auch bei Patienten mit adäquater medikamentöser Therapie. Von Diagnose und Medikation unabhängige zusätzliche Information lieferte hierzu vor allem dem LVEDD als Strukturparameter. Hingegen bestand kein direkter Zusammenhang mit der LVEF als Funktionsparameter, obwohl bekannt ist, dass eine verminderte LVEF mit einer herabgesetzten körperlichen und psychischen Belastbarkeit bei Patienten mit COPD in Verbindung steht (siehe Diskussion im Supplement von Paper 2) [58]. Offenbar dominierten hier die mit der Lungenerkrankung verbundenen Effekte, im Gegensatz zu anderen Studien, die eine Auswirkung von echokardiographischen Befunden auf den gesundheitlichen Zustand von Patienten zeigten [58]. Die relative Gewichtung von LVEDD und LVEF fügt diesen Studien einen neuen Aspekt hinzu. Limitationen der vorliegenden Studie werden im Supplement des Papers 2 diskutiert.

Hinsichtlich der verwendeten, standardisierten COPD-Fragebögen wurde in der Assoziationsanalyse deutlich, dass am ehesten der mMRC und die Aktivitätskomponente des SGQR Hinweise auf kardiale Komorbiditäten liefern konnten; sie zeigten die engsten Beziehungen. Wie aus den Euler-Diagrammen ersichtlich, könnten echokardiographische Untersuchungen, vor allem des linken Herzens bezüglich Größe und Funktion, bei einem signifikanten Anteil von Patienten mit auffälligen Befunden, aber ohne entsprechende Diagnose oder Medikation, zusätzliche diagnostische Hinweise liefern. Die Identifikation dieser Patienten, bei denen ein erhöhtes Risiko einer ungünstigen Prognose zu vermuten steht, könnte davon profitieren. Im Gegensatz dazu war die kardiovaskuläre Vorgeschichte der Teilnehmer nur zum Teil mit auffälligen echokardiographischen Werten verbunden. Da verschiedene Möglichkeiten zur Messung der Herzfunktion zur Verfügung stehen und die Bildqualität der Sonographien bei COPD-Patienten eingeschränkt sein kann, könnten alternative, allerdings aufwändigere Untersuchungen, wie beispielsweise ein kardiales MRT oder CT, durchgeführt werden. Zusätzliche gezielte Untersuchungen, zum Beispiel bezüglich Arteriosklerose [59] bei COPD Patienten könnten ebenfalls zu der Diagnose relevanter noch unerkannter Komorbiditäten beitragen. Ob unerkannte kardiale Erkrankungen und eine fehlende Therapie langfristige Auswirkungen auf den Krankheitsverlauf der COPD haben, könnte durch die weitere Nachverfolgung innerhalb der COSYCONET-Studie aufgezeigt werden; entsprechende Untersuchungen sind in Arbeit.

Als weiterführende Untersuchungen zum Thema der kardialen Komorbiditäten bei der COPD wurde im Rahmen der COSYCONET-Studie inzwischen ebenfalls analysiert [60], inwiefern Zusammenhänge zwischen dem Geschlecht der Patienten und kardialen Komorbiditäten oder entsprechenden Symptomen bestehen. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede der Verteilung der Funktionsparameter, Komorbiditäten und Symptome zwischen den Geschlechtern, vor allem jedoch unterschiedliche Beziehungen zwischen diesen Parametern. Daher wurde deutlich, dass zumindest



einige diagnostische Informationen je nach Geschlecht unterschiedlich gewertet werden müssen und entsprechend in der Diagnostik berücksichtigt werden sollten.

### **Limitationen der Arbeit**

Ein wichtiger Aspekt bei der Auswertung und Zuordnung der kardiovaskulären Medikation war die bei mehr als der Hälfte der Patienten vorliegende Diagnose einer arteriellen Hypertonie. Mit großer Wahrscheinlichkeit war ein Großteil der kardiovaskulären Medikation der Patienten durch die Diagnose der Hypertonie begründet, die mittels der überwiegenden Zahl der analysierten kardiovaskulären Medikamente zumindest mittherapiert wird. Um die Konsequenzen zu prüfen, erfolgten zusätzliche Analysen. Auch nach Ausschluss der Patienten mit der Diagnose einer ausschließlichen Hypertonie erwies sich ein beachtlicher Teil der Patienten mit LVEF <50% oder LVEDD >56 mm als nicht für eine Herzinsuffizienz adäquat therapiert (jeweils 38% und 53%). COPD-Patienten mit Herzinsuffizienz schienen somit weniger wahrscheinlich eine angemessene Therapie zu erhalten und hatten vermutlich eine schlechtere Prognose [55]. Die Ursache dieser Diskrepanz blieb ungeklärt. Möglicherweise könnte ein Grund dafür das Fehlen von spezifischen Symptomen gewesen sein, die eine weiterführende kardiale Diagnostik hätten in Gang setzen können. Ungeachtet des klaren, durch umfassende Analyse direkter und indirekter Beziehungen fundierten Ergebnisses war die Studie nicht darauf angelegt, die Frage zu beantworten, mit welcher Sicherheit anhand in der Klinik gebräuchlicher COPD-Fragebögen, darunter mMRC, SGRQ und CAT, der Verdacht auf eine kardiale Erkrankung aus den Symptomen im einzelnen Fall erhärtet werden kann; hierzu wären andere Studien mit anderen methodologischen Ansätzen nötig. Wenn man auf Fragebögen fokussiert, sollte man den mMRC und die Aktivitätskomponente der SGRQ heranziehen, da sie die klinisch auftretenden, kardial bedingten Symptome am besten darstellen. Es sei erwähnt, dass selbst der Stellenwerte des mMRC zwischen Männern und Frauen sich inzwischen als unterschiedlich erwies [60]; in der vorliegenden Arbeit wurde dieser Unterschied weitgehend eliminiert, indem für das Geschlecht adjustierte Werte in der Strukturgleichungsanalyse verwendet wurden. Vermutlich ist derzeit eine direkte Untersuchung der Herzgröße und -funktion nach wie vor verlässlicher für die Diagnose kardialer Begleiterkrankungen bei Patienten mit COPD. Weitere Limitationen werden im Supplement von Paper 2 diskutiert.

## **Abstract**

### **Paper I: Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD**

#### **Categories: Results of the COSYCONET Cohort**

The aim of the first publication was to analyze lung function parameters in relation to disease progression and mortality in patients with the diagnosis of COPD and appropriate symptoms, who did not meet the formal COPD criterion of a ratio of  $FEV_1/FVC < 0.7$ , in accordance with the original definition of GOLD grade 0 [16, 17]. Among 2.741 patients of the COSYCONET study (visit 1) [8], 374 patients not meeting the spirometric GOLD COPD criterion but with symptoms characteristic of COPD were included in the analysis. In addition, 206 GOLD grade 1 patients and 962 grade 2 patients [1] at visit 1 were included for further analysis.

When comparing the basic characteristics of these groups (see Table 1 in Paper 1), all parameters, with the exception of age, showed significant differences ( $p < 0.001$ , ANOVA) between the three GOLD grades. In particular, the values of GOLD 0 patients differed significantly from those of the other two grades. The fact that a number of parameters differed between GOLD grades 0 and 1 but not between grades 0 and 2, indicated a similar symptom burden in grades 0 and 2, underlining the clinical significance of the disease in grade 0. Regarding the distribution of comorbidities, sleep apnea, hypertension, obesity and diabetes differed significantly between the three grades. GOLD grade 0 patients had a higher BMI and also more frequently presented obesity [18] and associated diseases such as hypertension, diabetes and sleep apnea (see Tables 1 and 2 in Paper 1). With regard to the prescribed medication, the three most common categories of respiratory medication, i.e., LABA, LAMA, ICS, and dual or triple combinations of these drugs were analyzed. The pattern of medication in GOLD 0 patients was similar to that of the GOLD 1 patients, indicating that they were treated as patients with mild COPD.

Concerning the changes in GOLD grades over time, patients remaining constantly in one of the grades over three consecutive visits within 1.5 years were compared with those who worsened over time without returning to their previous or a lower grade. According to the primary study question, patients showing GOLD grade 0 or GOLD grade 1 at visit V1 were identified. To reveal which parameters were predictive for a transition to a higher GOLD grade, multivariate logistic regression analyses were conducted. Age, BMI, gender,  $FEV_1\%$  predicted,  $FEV_1/FVC\%$  predicted,  $RV\%$  predicted,  $TLC\%$  predicted,  $ITGV\%$  predicted and  $TLCO\%$  predicted were used as predictors and the fact that patients changed their GOLD grade as described above or not, as dependent binary Variable. The values of lung function in visits 1-3 (see Figures 1 and 2 in Paper 1), indicated that for patients with the initial stage GOLD 0, age,  $FEV_1/FVC\%$  predicted and  $ITGV\%$  predicted were of importance for the transition (each  $p < 0.05$ ). In contrast, only  $FEV_1\%$  predicted was relevant for transition in patients of the initial stage GOLD 1 ( $p$

<0.001). The subsequent goal was to determine optimal cut-off values for the predictive parameters. In GOLD 0 patients, FEV<sub>1</sub>/FVC was the best predictor of transition, with a cut-off value of 0.75, well above the value of 0.7 conventionally used to define GOLD grades 1-4. Patients with FEV<sub>1</sub>/FVC below this value were likely to deteriorate over the course of the three visits, whereas patients above this value were likely to be stable over time. Comorbidities were not relevant for transition, and in this regard, there was no difference between the initial grades 0 and 1.

Moreover, it was investigated whether lung function contained information about the mortality risk in patients of the initial GOLD grade 0. For this purpose, mortality up to visit 4 was determined. In the PRISM study [6], a cut-off value of 80 % predicted of FEV<sub>1</sub> was reported as the best predictor of mortality risk of GOLD 0 patients [6, 62 – 66]. The current analysis confirmed that, in addition to age (p<0.05), FEV<sub>1</sub>% predicted (p <0.001) was relevant for predicting mortality, but with a lower, clinically more plausible cut-off value of 65 % predicted of FEV<sub>1</sub> that was clearly superior in terms of predictive accuracy. The FEV<sub>1</sub>/FVC ratio was not linked to mortality in grade 0 patients, indicating that not obstruction but the ventilatory capacity was relevant.

In summary, the study showed as a novel finding that patients with COPD who belonged to the previous GOLD grade 0, could be further categorized with regard to disease progression via the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and a cut-off value of 0.75. Those with a ratio > 0.75 were likely to remain in GOLD grade 0, whereas those with a value <0.75 were more likely to switch to a higher grade during the two subsequent visits. In contrast, with regard to the prediction of mortality in GOLD grade 0 patients, FEV<sub>1</sub>% predicted was the most significant parameter, with an optimal cut-off value of <65%. These results may be clinically useful, as the criteria are easy to assess and there is a lack of detailed data regarding the clinical assessment of the very heterogeneous group of COPD patients of the former GOLD grade 0. It is remarkable that the symptom burden of these patients, as well as the frequency of exacerbations, were similar to the values of GOLD grade 2 patients and higher than those of GOLD grade 1 patients. Pulmonary function data showed a different pattern, as the values of grade 0 patients appeared similar to those of grade 1 patients, with the exception of FVC which was more similar to that of grade 2 patients. In accordance with the higher BMI and more frequent occurrence of obesity in grade 0 patients [18], they presented higher values of the FEV<sub>1</sub>/FVC ratio and CO diffusion capacity compared to grades 1 and 2, indicating that in these patients a combination of restrictive and obstructive ventilation disorders was dominant.

Irrespective of the controversy on the clinical usefulness of the categorization into the former GOLD grade 0, such patients are common in clinical practice and require special attention [4, 19]. Furthermore, grade 0 patients have an increased risk of hospitalization and mortality [2, 3]. A tentative prognosis as to whether a patient is likely to remain stable over time or not, as indicated by the present

work, may well have an impact on the need for monitoring and preventive measures. Thus, spirometric measurements continue to be important [21] regardless of the more frequent use of imaging. In addition, obesity-related comorbidities should be considered in patients with COPD-specific symptoms and a  $FEV_1/FVC > 0.7$ .

Regarding limitations of the study, the number of patients who met the criteria for GOLD grade 0 or PRISm was not very large despite the size of the COSYCONET cohort; this limited the possible division into subgroups and the following comparisons. The follow-up period of 1.5 years, during which patients were assessed in three visits, as well as the three years of follow-up used to analyze mortality, may be viewed as short, but in view of the clear results could be sufficient to justify therapeutic decisions. Furthermore, it may be that COPD patients with above-average symptoms have been preferentially recruited into the GOLD 0 cohort. This could explain that the characteristics of GOLD 0 patients were more similar to those of grade 2 and less to grade 1 patients. In addition, the initial diagnosis of COPD could have weaknesses, especially if it was established according to clinical criteria in the absence of a formally adequate obstructive ventilation disorder. It is unlikely, however, that this had a noticeable impact on the results concerning GOLD 0 patients, as these showed a broad spectrum of impairments and ultimately the simple spirometric criterion of  $FEV_1/FVC$  was most important for the further course of GOLD categorization.

#### **Paper II: Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort**

Given the high prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with COPD [22 - 25] and the associated unfavorable prognosis [32 – 35], the focus of the second publication was twofold. First, to obtain evidence on how many of these comorbidities might be undetected [26] and, second, to determine whether these comorbidities made a detectable contribution to the symptoms of COPD. This is a challenge, as symptoms are likely to be dominated by the lung disorder and, conversely, limitations in pulmonary function may adversely affect cardiac function.

For this purpose, three main dimensions of lung function were examined: airflow obstruction, lung hyperinflation and impaired gas exchange [8 - 11, 37 – 41]. The best functional parameters describing these dimensions were identified by statistical comparisons. The clinical state of the heart was characterized by a pre-existing medical history or medication [48], as well as two left ventricular echocardiographic indices [46]. In a network analysis, an attempt was made to account for the fact that symptoms, cardiac function, drug therapy, diagnoses and medical history were related to each other in a complex manner.

In this study, not only patients of the GOLD severity grades 1-4 were included, but also patients of the former grade GOLD 0 (see first paper) to cover a broader range of patients. The first study question (prevalence) included data from 1591 patients of grades 0-4 from visit 1 of COSYCONET [1, 8], and the second question (associations) 1468 patients (see Table 1 in Paper 2), as 123 patients had to be excluded due to incomplete data.

First, a descriptive analysis was performed regarding the prevalence of cardiac comorbidities, cardiovascular medication, and echocardiography. The combined variable "cardiac disease" was defined as the presence of at least one of the three cardiac conditions heart failure, myocardial infarction, or ischemic heart disease. A number of patients had multiple diagnoses simultaneously (see Fig. 1A in Paper 2).

Echocardiographic measurements of left ventricular function [46] deviating from normal values were defined as left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) >56 mm and left ventricular ejection fraction (LVEF) <50% or <40% [47 – 49]. A total of 204 (12.8%) patients met the criteria of LVEF <50% and/or LVEDD >56 mm, although 74 (36.3%) of these had no cardiac history or medication. Thus, the overlap between a diagnosis of cardiac disease and abnormal echocardiographic measures was surprisingly small (see Figure 1B in Paper 2).

More than half of all patients received at least one cardiovascular medication (n=860, 54%). ACE inhibitors/AT<sub>1</sub> antagonists were the most common, followed by diuretics and beta-blockers (see Fig. 2A in Paper 2), and many of the patients were taking multiple drugs. Nearly half of the patients with abnormal echocardiographic findings received cardiovascular medication (see Figure 2B in Paper 2). In contrast, the vast majority of patients with cardiac medication had normal echocardiographic findings, possibly indicating that the therapy was due to a condition other than systolic heart failure. Arterial hypertension, which affected 860 patients (54.1%), could primarily be considered for this. For example, the majority (n= 279, 83%) of the 355 patients using beta-blockers had arterial hypertension as one of their diagnoses. To analyze to what extent medication was related to symptoms, GOLD groups A-D were evaluated [1, 42]; the highly symptomatic groups B/D tended to use beta-blockers more frequently (ABCD: 19.2%, 25.3%, 16.3%, 23.3%, respectively; p =0.051).

The distribution and overlap between cardiac disease, cardiovascular medication and echocardiographic findings were illustrated in Venn diagrams (see Fig. 3A, B, C in Paper 2) [50]. All patients with an exclusive diagnosis of hypertension (n=643, 40.4%), that is, hypertension without another cardiovascular disease, were excluded to focus on the diagnosis of systolic heart failure. A group of 948 patients (59.6%) remained, whose data set was analyzed regarding a LVEF <50% and a LVEDD >56 mm. Abnormal echocardiographic findings without a matching diagnosis or medication were present in 21/55 patients (38.2%) and 47/88 patients (53.4%) respectively. To characterize these

patients clinically, differences in FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, TLCO, mMRC [44], total SGQR score, its activity, impact, and symptom components [43], and CAT score [45] in patients with abnormal echocardiographic findings were analyzed, comparing the subgroups without versus with history or medication. No significant differences were seen in the subgroup with LVEF <50%, but in the one with LVEDD >56 mm, mMRC (p=0.021) and SGRQ activity component (p=0.002) were worse among patients with history or medication.

In the network analysis we studied, in which way COPD symptoms were directly or indirectly related to lung function, echocardiographic findings, a history of cardiac disease, or medication. The variables were restricted to the mMRC and the activity component of the SGRQ, as these showed by far the strongest correlations and were also strongly correlated with each other. Both were combined into one variable to reduce the complexity of the model, forming the latent variable "exertional COPD symptoms", i.e., a composite variable defined on the basis of observable indicator variables.

In the comparative analysis of the spirometric measures, FEV<sub>1</sub> quotient proved to more informative value than FVC or FEV<sub>1</sub>/FVC. Similarly, RV/TLC was superior to the RV or TLC separately, and the total lung diffusing capacity TLCO was superior to the Krogh factor KCO. These conclusions were based on a sequence of multiple regression analyses, in which cardiac parameters and symptoms were tested for their strength of association with pulmonary function. In the structural equation model, the variables were positioned according to their probable causal relationships. Lung function was considered as influencing the other variables, especially echocardiographic measurements and symptoms. The resulting structural equation model is shown in Figure 4 in Paper 2. Its goodness of fit was satisfactory (see the respective indices in Paper 2), and the regression coefficients can be found in Table S1 in Paper 2.

As a result, the effects of lung function on exertional symptoms turned out to be strong, but there was also a significant relationship from LVEDD, not from LVEF. Consequently, regarding symptoms, cardiac morphology appeared to be more important than cardiac function. Furthermore, cardiac history and cardiovascular medication were directly related to exertional symptoms. Cardiac history was related to LVEDD and LVEF. In addition, there were effects of lung function on echocardiographic measures, and thus indirect effects on symptoms. LVEDD was dependent on RV/TLC, i.e., the amount of trapped air in the lung, whereas LVEF was dependent on FEV<sub>1</sub>, i.e., airway obstruction. There were no factors directly influencing medication, which however had an influence on symptoms. Understandably, cardiovascular medication correlated strongly with cardiac history.

These findings demonstrated a high prevalence of cardiac disease in patients diagnosed with COPD [22 – 25], as about one fifth had at least one of the diagnoses of heart failure, myocardial infarction, and ischemic heart disease. The number of abnormal echocardiographic findings was lower, and decreased

left ventricular systolic function or dilatation was present in only a small number of patients with appropriate medical history. Accordingly, the overlap of cardiac history and abnormal examination results was small. Conversely, only half of the patients with echocardiographic limitations also had a cardiac diagnosis [51]. The relationship between abnormal sonographic findings and cardiovascular medication showed a similar result.

A difficulty concerning the question to what extent cardiac parameters and diagnoses are detectable in COPD symptoms was that exercise-induced dyspnea is the most common symptom in both COPD and heart failure. This symptom is likely to be dominated by the pulmonary disease in the majority of patients with COPD, thus cardiac causes may be overlooked. Accordingly, it was analyzed, in groups with and without cardiac history and/or medication, to what extent COPD symptoms were related to echocardiographic findings. Cardiac history and medication had approximately equal significance, while cardiac history was superior to sonographic examination results.

The analyses also showed that an increased RV/TLC ratio, which can be considered an indicator of pulmonary hyperinflation / trapped air, was associated with a reduced LVEDD, while airway obstruction in terms of a reduced value of FEV<sub>1</sub> was associated with a reduced LVEF. RV/TLC could be considered as an indicator of long-term structural peripheral remodeling, and FEV<sub>1</sub> as indicator of thoracic pressure conditions that affect function. This would imply that bronchodilation may primarily lead to an improvement in pulmonary blood flow [57] and corresponding left ventricular function [31], whereas a reduction in hyperinflation and thus the functional consequences of pulmonary emphysema may lead to an increase in left ventricular volume and a corresponding change in mass [56]. It should be noted that in a recently published analysis of COSYCONET data, a positive relationship was found between bronchodilator maintenance therapy and left atrial diameter [61]. Thus, left ventricular disease had a small but statistically significant effect on exertional COPD symptoms, even in patients with adequate medication. Additional information was provided mainly by LVEDD as a structural parameter but not LVEF as a functional parameter, although a reduced LVEF is known to be associated with a lowered physical and psychological resilience in patients with COPD [58].

Regarding the COPD questionnaires used, the mMRC and the activity component of the SGQR were found to yield most of the evidence of cardiac comorbidities. Additionally, echocardiographic examinations of the left heart could provide additional diagnostic clues in a significant proportion of patients with abnormal results but without appropriate diagnosis or medication. Identification of these patients, who presumably are at increased risk of an unfavorable prognosis, may benefit. In contrast, the participants' cardiovascular history was only partially associated with abnormal echocardiographic values. Because various means of measuring cardiac function are available and the image quality of

sonographies may be limited in COPD patients, alternative, albeit more complex, assessments, such as cardiac MRI or CT, could be options.

Regarding the limitations of the present analyses, the diagnosis of arterial hypertension was present in more than half of the patients. In all likelihood, a large proportion of cardiovascular medication was due to this diagnosis but even after the exclusion of patients with a diagnosis of exclusive hypertension, a considerable proportion of patients with LVEF <50% or LVEDD >56 mm appeared to not be adequately treated for heart failure. The cause of this remained unexplained. One reason may have been the absence of specific symptoms that could have initiated further cardiac diagnostic procedures. Regarding questionnaires, recently differences in the significance of the mMRC between men and women have been found [60]. In the present work, this was probably irrelevant, as we used values adjusted for gender in the structural equation analysis. Further limitations are discussed in the Supplement of Paper 2.



**Paper I**

**Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories:  
Results of the COSYCONET Cohort**

# Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort

Barbara Mayerhofer<sup>a</sup> Rudolf A. Jörres<sup>a</sup> Johanna I. Lutter<sup>b</sup> Benjamin Waschki<sup>c,j</sup>  
Diego Kauffmann-Guerrero<sup>d</sup> Peter Alter<sup>e</sup> Franziska Christina Trudzinski<sup>f</sup>  
Felix J.F. Herth<sup>f</sup> Rolf Holle<sup>g</sup> Jürgen Behr<sup>d</sup> Robert Bals<sup>h</sup> Tobias Welte<sup>i</sup>  
Henrik Watz<sup>j</sup> Claus F. Vogelmeier<sup>e</sup> Kathrin Kahnert<sup>d</sup>

<sup>a</sup>Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Ludwig-Maximilians-Universität München, Munich, Germany; <sup>b</sup>Institute of Health Economics and Health Care Management, Helmholtz Zentrum München GmbH – German Research Center for Environmental Health, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research, Munich, Germany; <sup>c</sup>Department of Cardiology, University Heart and Vascular Center Hamburg, Hamburg, Germany; <sup>d</sup>Department of Internal Medicine V, Comprehensive Pneumology Center (CPC), Member of the German Center for Lung Research (DZL), University of Munich (LMU), Munich, Germany; <sup>e</sup>Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Philipps-University Marburg, Member of the German Center for Lung Research (DZL), University Medical Center Giessen and Marburg, Marburg, Germany; <sup>f</sup>Thoraxklinik-Heidelberg gGmbH, Translational Lung Research Centre Heidelberg (TLRC), Member of the German Center for Lung Research Röntgenstraße 1, Heidelberg, Germany; <sup>g</sup>Institute for Medical Informatics, Biometry and Epidemiology, University Hospital Ludwig-Maximilians-University Munich (LMU), Munich, Germany; <sup>h</sup>Department of Internal Medicine V – Pulmonology, Allergology, Respiratory Intensive Care Medicine, Saarland University Hospital, Homburg, Germany; <sup>i</sup>Department of Pneumology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; <sup>j</sup>Pulmonary Research Institute at LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany

© Free Author Copy - for personal use only

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT.

Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact [permission@karger.com](mailto:permission@karger.com)

## Abstract

**Background:** Patients with COPD-specific symptoms and history but FEV<sub>1</sub>/FVC ratio  $\geq 0.7$  are a heterogeneous group (former GOLD grade 0) with uncertainties regarding natural history. **Objective:** We investigated which lung function measures and cutoff values are predictive for deterioration according to GOLD grades and all-cause mortality. **Methods:** We used visit 1–4 data of the COSYCONET cohort. Logistic and Cox regression analyses were used to identify relevant parameters. GOLD 0 patients were categorized according to whether they maintained grade 0 over the following 2 visits or deteriorated persistently into grades 1 or 2. Their clinical

characteristics were compared with those of GOLD 1 and 2 patients. **Results:** Among 2,741 patients, 374 GOLD 0, 206 grade 1, and 962 grade 2 patients were identified. GOLD 0 patients were characterized by high symptom burden, comparable to grade 2, and a restrictive lung function pattern; those with FEV<sub>1</sub>/FVC above 0.75 were unlikely to deteriorate over time into grades 1 and 2, in contrast to those with values between 0.70 and 0.75. Regarding mortality risk in GOLD 0, FEV<sub>1</sub>% predicted and age were the relevant determinants, whereby a cutoff value of 65% was superior to that of 80% as proposed previously. **Conclusions:** Regarding patients of the former GOLD grade 0, we identified simple criteria for

FEV<sub>1</sub>/FVC and FEV<sub>1</sub>% predicted that were relevant for the outcome in terms of deterioration over time and mortality. These criteria might help to identify patients with the typical risk profile of COPD among those not fulfilling spirometric COPD criteria.

© 2021 S. Karger AG, Basel

## Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) shows a high prevalence worldwide and is expected to contribute to the morbidity and mortality burden even more in future [1]. There are international expert recommendations for diagnosis and treatment, particularly by the GOLD consortium [2]. In these recommendations, the diagnosis includes spirometric lung function. In case of the ratio of forced expiratory volume in 1 s (FEV<sub>1</sub>) to forced vital capacity (FVC) being <0.7, the spirometric condition for COPD is met. These patients are then further categorized into grades 1 to 4 according to FEV<sub>1</sub>% predicted [2]. There are, however, also patients with functional and clinical characteristics of COPD who do not fulfill the FEV<sub>1</sub>/FVC criterion. These patients have previously been categorized as “grade 0” or “at risk” [3], and a number of studies have shown that these patients have respiratory disease and are prone to exacerbations and hospital admissions [4]. Their characteristics can appear as an extrapolation of grade 1–4 patients towards normal [3]. Although the formal category “grade 0” is not in common use, the group seems to be clinically interesting and relevant [5, 6]. This has been underlined by a recent analysis, in which patients with FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7 were subcategorized according to FEV<sub>1</sub>, patients with FEV<sub>1</sub> < 80% predicted were categorized as “preserved ratio impaired spirometry” (PRISm), and it was shown that these patients were at risk regarding hospitalizations and mortality [7]. This emphasizes the heterogeneity within the grade 0 group.

Patients who do not fit into the GOLD 1–4 grading are not rare in clinical practice and often treated with COPD medications [6]. Their actual categorization is affected by the changes and variability of spirometric values over time, as indicated by a previous study [8]. We recently analyzed the distribution of respiratory medication and its relationship to GOLD recommendations in GOLD grades 1–4 [6], using data of the COPD cohort COSYCONET. This cohort also comprises a considerable number of patients with the diagnosis of COPD but FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7 at study entry, with the presence of symptoms

(i.e., former GOLD grade 0) [9]. The present analysis addressed the question of which characteristics of grade 0 patients predict changes over time into higher spirometric grades and which parameters are relevant for mortality. For this purpose, data from 3 visits covering 1.5 years of follow-up time were analyzed. Moreover, baseline characteristics were compared to those of GOLD grade 1 or 2 patients.

## Methods

### Study Population

COSYCONET is a multicenter COPD cohort study initiated in 31 study centers [10]. Visit 1, visit 2 (6 months after inclusion), and visit 3 (18 months after inclusion) as well as visit 4 data (36 months after inclusion) from this cohort were analyzed [9]. Patients with initial GOLD grade 0 were identified based on their lung function showing FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7 in the presence of symptoms of chronic bronchitis. Patients with FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7 but without symptoms of chronic bronchitis were excluded. Patients with GOLD grades 1 and 2 were used to compare clinical characteristics at baseline. The study was approved by the respective ethical committees, and all patients gave their written informed consent.

### Assessments

All assessments were performed by using the study protocol documented previously [9]. Lung function assessments included spirometry, body plethysmography, and diffusing capacity, whereby predicted values were predicted by GLI [11, 12] or ESCS [13]. GOLD grades 1–4 [14] were based on GOLD recommendations, as well as the GOLD groups A–D based on the modified Medical Research Council dyspnea score (mMRC) [14]. Assessment of comorbidities was performed by structured interviews, and based on reported physician-based diagnosis [9], this was extended, where possible, by the presence of disease-specific medication [15, 16]. Patients were asked to bring all their medication at each study visit. Mortality assessment was based on the follow-up time of 3 years (visit 4) in analogy to a previous approach [17, 18]. We also adopted the subcategorization according to PRISm into which COPD patients with FEV<sub>1</sub>/FVC ≥ 0.7 were classified if their FEV<sub>1</sub>% predicted was below 80% [7].

### Statistical Analysis

We used mean values and standard deviations for data descriptions. Comparison between groups was performed by ANOVA with post hoc comparisons according to Duncan. To evaluate the stability of GOLD grades over time, the following approach was taken. Patients remaining in grade 0 in visits 1–3 were contrasted with patients showing grade 0 at visit 1 and grades 1 or 2 at visits 2 and 3, without grade 0 reappearing. Patients changing to grades 3 and 4 were omitted in order to avoid a bias due to either COPD superdecliners or measurement errors. Patients with reappearing grade 0 were also omitted from the longitudinal comparisons, since they did not show a consistent change over time. Thus, only the 2 well-defined groups were studied, that is, patients remaining stable in grade 0 or declining to grade 1 or 2 during follow-up. An analogous approach was followed for patients showing grade 1 at

**Table 1.** The baseline characteristics of grade 0, 1, and 2 patients

	GOLD 0	GOLD 1	GOLD 2
Gender, m/f*	185/189 <sup>§,&amp;</sup>	124/82	579/383
Age, years	64.85±9.7	66.20±8.7	65.68±8.5
BMI, kg/m <sup>2</sup> *	29.02±5.8 <sup>§,&amp;</sup>	26.64±4.6	27.42±5.1
Pack-years*	40.13±35.8 <sup>&amp;</sup>	45.07±31.2	50.96±37.7
FEV <sub>1</sub> % predicted*	80.36±19.2 <sup>§,&amp;</sup>	88.62±8.1	62.69±8.3
FVC% predicted*	80.99±18.3 <sup>§,&amp;</sup>	106.81±10.8	86.32±12.9
FEV <sub>1</sub> /FVC% predicted*	99.02±6.9 <sup>§,&amp;</sup>	82.78±5.6	73.15±10.2
ITGV% predicted*	110.18±25.4 <sup>§,&amp;</sup>	127.76±24.8	135.48±27.6
RV% predicted*	125.58±33.8 <sup>§,&amp;</sup>	133.21±32.4	151.01±38.1
RV/TLC %	0.46±0.1 <sup>§,&amp;</sup>	0.42±0.1	0.49±0.1
TLCO% predicted*	76.26±20.9 <sup>&amp;</sup>	75.99±23.3	62.88±19.5
KCO% predicted*	86.02±21.1 <sup>§,&amp;</sup>	74.15±21.9	69.05±21.5
6-MWD, m*	437.94±113.6 <sup>§</sup>	486.90±86.8	443.08±93.8
CAT*	18.11±7.0 <sup>§</sup>	14.24±6.8	16.89±7.1
mMRC*	1.31±0.9 <sup>§</sup>	0.99±0.7	1.35±0.8
VAS*	59.19±17.5 <sup>§</sup>	67.16±16.9	61.45±18.1
GOLD ABCD mMRC*	179 (47.9%)/71 (19.3%)/ 66 (17.6%)/55 (14.7%) <sup>§</sup>	145 (70.4%)/29 (14.1%)/ 23 (11.2%)/8 (3.9%)	481 (50.0%)/201 (20.9%)/ 139 (14.4%)/137 (14.2%)
GOLD BD symptoms*	127 (34.1%) <sup>§</sup>	37 (18.0%)	338 (35.3%)
GOLD CD exacerbations*	121 (32.5%) <sup>§</sup>	31 (15.1%)	276 (28.8%)

Values given are mean values and standard deviation, except for mMRC for which median values and quartiles are given. All parameters listed in the table were significantly different ( $p < 0.001$  each) between groups except for age which was not significant. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea score. The statistical comparisons were performed by  $\chi^2$  tests of contingency tables for gender, mMRC, and GOLD ABCD and by one-way ANOVA for all other parameters. \* Significantly ( $p < 0.001$ ) different between groups. <sup>§</sup> Significantly ( $p < 0.01$ ) different from GOLD 1. <sup>&</sup> Significantly ( $p < 0.01$ ) different from GOLD 2 with post hoc comparisons according to Duncan, or pairwise comparisons using the respective contingency subtables.

visit 1; in these patients, deteriorations comprised GOLD grades 2–4. Logistic regression analyses were used to identify risk factors for deterioration of GOLD grades over time, and Cox proportional hazard regression analysis was used to identify risk factors of mortality. Receiver operating characteristics (ROC analyses) and the Youden Index were used to identify optimal cutoff points. As usual, significance was assumed for  $p < 0.05$ . The assessments were performed using SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

## Results

### Study Cohort

Within COSYCONET, 2,741 patients were included [9], of whom 450 could not be categorized into GOLD stages 1–4. Of these, 76 patients did not report symptoms of chronic bronchitis at the time of the study, whereas the other 374 patients did. Following the initial definition of GOLD “grade 0” [19], we considered only the latter ones as eligible for the present analysis. GOLD grade 1 and 2

patients were defined according to recent criteria [14] comprising 206 and 962 patients, respectively, and were used for the comparison of baseline characteristics.

### Functional and Clinical Results

The baseline characteristics of grade 0 patients are given in Table 1, together with data for grades 1 and 2. All parameters except age differed significantly ( $p < 0.001$ , ANOVA) between the 3 grades. According to post hoc comparisons (Duncan), the values of grade 0 differed from those of grades 1 and 2 for most parameters. When comparing symptoms (GOLD BD vs. AC, mMRC) and exacerbations (GOLD CD vs. AB), grade 0 was significantly different from grade 1 but not from grade 2. This indicates a similarity of symptom burden between grades 0 and 2.

The distribution of comorbidities is shown in Table 2, demonstrating that the prevalence of sleep apnea, hypertension, obesity, and diabetes significantly differed between the 3 grades. Regarding sleep apnea, grades 0 and

**Table 2.** Distribution of comorbidities according to GOLD grades 0, 1, and 2

Comorbidities	GOLD 0, <i>n</i> (%)	GOLD 1, <i>n</i> (%)	GOLD 2, <i>n</i> (%)
Asthma	91 (25.1) <sup>&amp;</sup>	40 (19.4)	188 (19.5)
Bronchiectasis	12 (3.2)	7 (3.4)	29 (3.0)
Sleep apnea*	60 (16.0) <sup>&amp;</sup>	27 (13.1)	102 (10.6)
Hypertension*	227 (62.7) <sup>§,&amp;</sup>	105 (51.0)	541 (56.2)
Coronary heart disease	59 (16.3)	36 (17.5)	168 (17.5)
Myocardial infarction	25 (6.7)	13 (6.3)	84 (8.7)
Heart failure	28 (12.1)	8 (7.6)	45 (9.1)
Obesity (BMI >30 kg/m <sup>2</sup> )**	149 (39.8) <sup>§,&amp;</sup>	41 (19.9)	259 (27.0)
Diabetes**	77 (20.6) <sup>§,&amp;</sup>	22 (10.7)	131 (13.6)
Hyperlipidemia	186 (51.4) <sup>&amp;</sup>	105 (51.0)	436 (45.3)
Hyperuricemia	74 (20.4)	31 (15.0)	184 (19.1)
Osteoporosis	50 (13.8)	29 (14.1)	128 (13.3)
Gastrointestinal disorder	173 (47.8)	112 (54.4)	439 (45.6)
Mental disorder	109 (30.1) <sup>&amp;</sup>	52 (25.2)	232 (24.1)
Peripheral polyneuropathy	34 (9.1)	16 (7.8)	65 (6.8)

Values given are numbers and percentages of the respective GOLD grade. The statistical comparisons were performed by  $\chi^2$  tests of contingency tables. \*  $p < 0.05$ , different between groups. \*\*  $p < 0.001$ , different between groups.  $^{\S}$   $p < 0.01$ , different from GOLD 1.  $^{\&}$   $p < 0.01$ , different from GOLD 2 according to post hoc comparisons using the respective contingency subtables.

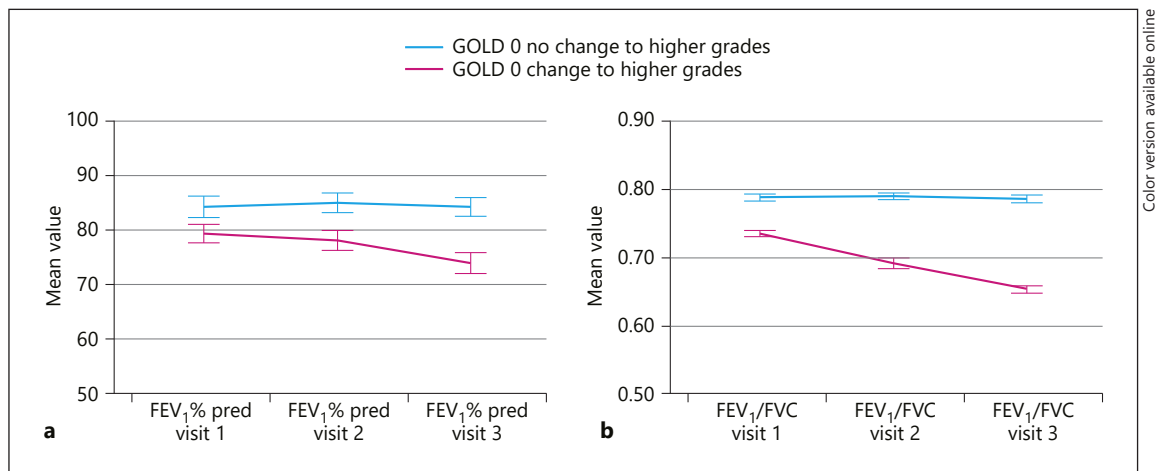
**Table 3.** The frequency of treatment with three major classes of respiratory medication

Medication	GOLD 0, <i>n</i> (%)	GOLD 1, <i>n</i> (%)	GOLD 2, <i>n</i> (%)
Only LABA	30 (8.0)	18 (8.7)	67 (7.0)
Only LAMA	31 (8.3)	21 (10.2)	80 (8.3)
Only LABA + LAMA**	27 (7.2) <sup>&amp;</sup>	22 (10.7)	159 (16.5)
Only LABA + ICS**	83 (22.2) <sup>&amp;</sup>	54 (26.2)	145 (15.1)
Triple therapy**	90 (24.1) <sup>&amp;</sup>	41 (19.9)	393 (40.9)
Any LABA**	230 (61.5) <sup>&amp;</sup>	135 (65.5)	764 (79.4%)
Any LAMA**	154 (41.2) <sup>&amp;</sup>	88 (42.7)	645 (67.0)
Any ICS*	187 (50.0) <sup>&amp;</sup>	104 (50.5)	555 (57.7)

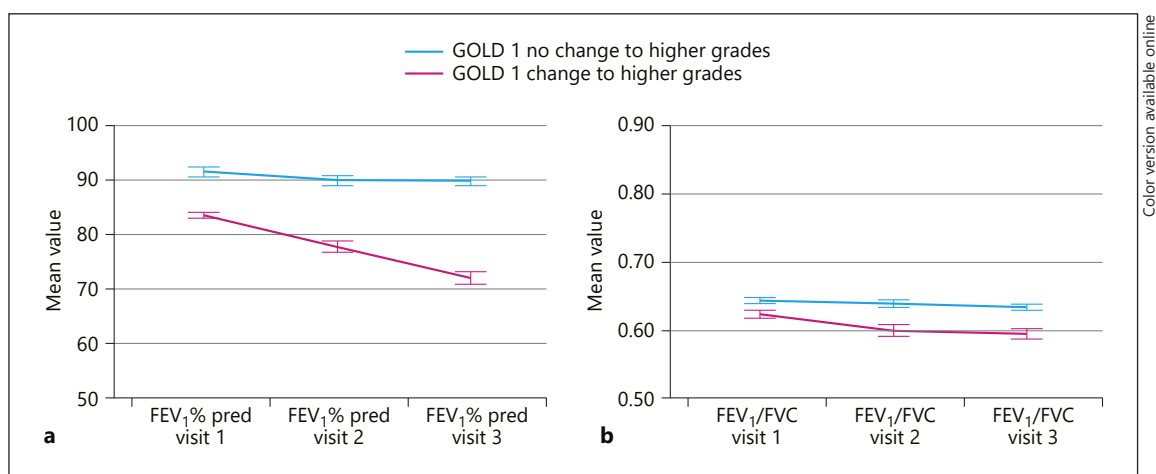
Values given are numbers and percentages of the respective GOLD grade. The statistical comparisons were performed by  $\chi^2$  tests of contingency tables. Combination of drugs includes single and combined preparations. \*  $p < 0.05$ , different between groups. \*\*  $p < 0.001$ , different between groups.  $^{\&}$   $p < 0.01$ , different from GOLD 2 according to post hoc comparisons using the respective contingency subtables.

2 were different, regarding obesity grades 0 and 1 as well as grades 0 and 2, regarding hypertension grades 0 and 1 as well as grades 0 and 2, and regarding diabetes grades 0 and 1 as well as grades 0 and 2. Considering the results shown in Tables 1 and 2, patients of GOLD grade 0 showed higher BMI and a higher frequency of obesity associated with comorbidities such as hypertension, diabetes, and sleep apnea typically linked to obesity. The BMI did not change significantly over the 3 visits (repeated measures ANOVA,  $p = 0.357$ ).

The frequency of treatment with 3 major classes of respiratory medication is shown in Table 3. The 3 grades differed from each other regarding the intake of any LABA, any LAMA, and any ICS, as well as dual and triple combinations of LABA, LAMA, and ICS. If there were differences, grade 0 was different from grade 2 but not grade 1.



**Fig. 1. a** Course of lung function (FEV<sub>1</sub>% predicted) for patients remaining in grade 0 over visits 1–3 and those changing to grade 1/2 without recurrence to grade 0. **b** Course of lung function (FEV<sub>1</sub>/FVC) for patients remaining in grade 0 over visits 1–3 and those changing to grade 1/2 without recurrence to grade 0. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity.



**Fig. 2. a** Course of lung function (FEV<sub>1</sub>% predicted) for patients remaining in grade 1 over visits 1–3 and those changing to grade 2/3 without recurrence to grade 1. **b** Course of lung function (FEV<sub>1</sub>/FVC) for patients remaining in grade 1 over visits 1–3 and those changing to grade 2/3 without recurrence to grade 1. FEV<sub>1</sub>, forced expiratory volume; FVC, forced vital capacity.

#### *Changes in Grading over Time and Their Relationship to Functional Characteristics and Comorbidities*

Among the 374 patients of grade 0 at visit 1, 107 remained in grade 0 at visits 2 and 3, whereas 58 patients changed their stage to grade 1 or 2 in these visits, without grade 0 reappearing, and 11 patients changed to grade 3 or 4. The remaining 112 GOLD 0 patients did not show a persistent change over the visits 2 and 3 and turned back to stage 0 in at least one visit. Among the 206 patients of grade 1 at visit 1, 80 remained in grade 1 at visits 2 and 3,

whereas 51 patients changed to higher grades in these visits, without grade 1 reappearing, and 44 patients did not show a persistent change over the following visits, 2 and 3.

The course of lung function for patients remaining in grade 0 over visits 1–3 and those changing to grade 1 or 2 without recurrence to grade 0 is shown in Figure 1a and b for FEV<sub>1</sub>% predicted and FEV<sub>1</sub>/FVC, respectively. According to repeated measures analysis of variance for FEV<sub>1</sub>/FVC, both the level and the slope of curves were



significantly different ( $p < 0.001$ , each). Similarly, the course of lung function for patients either remaining in grade 1 or changing to higher grades without returning to grade 1 in visits 1–3, is given in Figure 2. These figures suggest that in grade 0 the FEV<sub>1</sub>/FVC was a better predictor of deterioration, while in grades 1/2 FEV<sub>1</sub> was better. Repeated measures analysis of FEV<sub>1</sub> also revealed a significant difference in level and slope between the 2 GOLD 1 groups.

In order to reveal which parameters were predictive for a change into a higher GOLD grade, multiple logistic regression analysis using age, BMI, sex, FEV<sub>1</sub>% predicted, FEV<sub>1</sub>/FVC% predicted, RV% predicted, TLC% predicted, ITGV% predicted, and TLCO% predicted as predictors was employed. For patients of initial grade 0, age, FEV<sub>1</sub>/FVC% predicted and ITGV% predicted turned out to be relevant ( $p < 0.05$  each). For patients of initial grade 1, only FEV<sub>1</sub>% predicted was relevant ( $p < 0.001$ ). This result underlines that FEV<sub>1</sub>% predicted was of no predictive value in grade 0, in contrast to grade 1. Using the Youden index, a ROC analysis of FEV<sub>1</sub>/FVC in GOLD 0 patients identified the value of 0.75 as the best cutoff value of FEV<sub>1</sub>/FVC to discriminate between patients remaining stable over time versus those deteriorating. In both grades 0 and 1 at visit 1, the distribution of comorbidities did not significantly differ between patients remaining in visits 2 and 3 at the same grade and those increasing their grade.

#### *Prediction of Mortality Risk in Grade 0 Patients*

Associations of lung function with mortality of patients showing grade 0 at visit 1 were assessed over a follow-up of 3 years (until visit 4). In a previous investigation, a cutoff value of 80% predicted for FEV<sub>1</sub> was shown to be relevant for mortality risk in GOLD 0 patients [7]; we therefore specifically studied whether this cutoff value was also adequate in our study population. Indeed, besides age ( $p < 0.05$ ), FEV<sub>1</sub>% predicted was a relevant predictor ( $p < 0.001$ ) of mortality. This was also true when FEV<sub>1</sub> was categorized according to values <80% predicted, as proposed in PRISm ( $p = 0.038$ ), but even more when values <65% ( $p = 0.001$ ) were chosen. The latter cutoff value showed a stronger association, with a hazard ratio of 13.7 compared to 9.0 for 80% predicted. The ratio FEV<sub>1</sub>/FVC was not related to mortality in the grade 0 patients.

#### *Sensitivity Analysis*

To account for the variability in spirometric measurements, possibly arising from daily variations, we additionally defined a group of patients showing GOLD grade 0 at visits 1 and 2. Within this group, patients remaining

in grade 0 at visit 3 were compared with those deteriorating into GOLD grade 1 or 2. It again turned out that a cutoff value of FEV<sub>1</sub>/FVC of 0.75 was most predictive for the differentiation between the 2 groups, thereby confirming the result of the primary analyses. The result regarding the different roles of FEV<sub>1</sub> and FEV<sub>1</sub>/FVC in GOLD groups 0 and 1 remained unchanged when excluding patients with asthma and bronchiectasis.

When repeating the survival analyses including the superdecliner patients changing into GOLD grades 3 and 4 at visits 2 and/or 3, there was still an association with FEV<sub>1</sub> being <65% predicted, although just not statistically significant ( $p = 0.051$ ), whereas there was no relationship for a cutoff value of 80% predicted as proposed in PRISm ( $p = 0.411$ ). This supports the adequacy of the 65% cutoff value.

## **Discussion**

The present study elucidated the characteristics of COPD patients who did not match the established criterion of FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.7 according to GOLD [14] and were previously categorized as grade 0 [20]. This is a heterogeneous group of patients including those with an early stage of COPD potentially progressing, but also patients with no significant deterioration over time. The novel, robust finding was that patients with a ratio of FEV<sub>1</sub>/FVC well above 0.7, that is, >0.75, were likely to remain in grade 0, whereas those with values lower than 0.75 were more likely to change into higher grades. Regarding mortality of GOLD grade 0 patients, the most relevant cutoff was that of FEV<sub>1</sub> being <65% predicted. These easily applicable criteria might be helpful for clinical evaluation in addition to other criteria referring to grade 0 patients [7].

In our study, patients of grade 0 showed a significant symptom burden which was more similar to that of grade 2 than that of grade 1 patients. The same was true for exacerbation history categorized according to GOLD (groups C/D vs. A/B). Lung function showed a heterogeneous pattern. In most parameters, grade 0 was more similar to grade 1, but in FVC, it was more similar to grade 2. The ratio FEV<sub>1</sub>/FVC was much higher than in grade 1 or 2, and the same was true for CO diffusing capacity. This pattern suggested a combination of restrictive and obstructive lung disorder, in accordance with the finding of an elevated BMI and increased frequency of obesity [21]. Overall, the characteristics of grade 0 patients showed some similarities to those reported in previous studies

[22], but there were also differences, possibly related to differences in recruitment procedures.

Beyond the increased BMI, which did not change over the follow-up visits, other causes of restrictive lung function patterns are possible, such as interstitial lung diseases, but we did not have information to clarify this issue. The fact that KCO% predicted was not reduced but even elevated compared to grades 1 and 2 did not favor the assumption of interstitial lung disease, and there were also no changes in diffusing capacity over time. Attempts to define categories of GOLD 0 patients with distinctive patterns of symptoms, function, and comorbidities that were stable over time did not yield meaningful results, partially due to the low, statistically insufficient numbers of patients in such categories.

The usefulness of categorizations depends on their predictive value. We found that values of FEV<sub>1</sub>/FVC < 0.75 were, on average, associated with a decrease in lung function over about 1.5 years that led to a recategorization into grade 1 or 2. Conversely, values >0.75 were, on average, associated with stability of grade 0 over time. Importantly, the grade 0 group moving to grades 1 and 2 showed lower FEV<sub>1</sub>, with an average below 80% predicted, already at baseline, thereby satisfying the criterion for PRISm [7]. In patients with GOLD grade 1, FEV<sub>1</sub>% predicted seemed more relevant than FEV<sub>1</sub>/FVC for stability over time versus moving to higher grades. This suggests that both, FEV<sub>1</sub>% predicted and FEV<sub>1</sub>/FVC, have a predictive value, depending on the initial grade.

In line with previous studies [7], we also observed a link between mortality and lung function in grade 0 patients, but found a FEV<sub>1</sub> cutoff value of <65% predicted to be superior to that of 80% predicted, whereas FEV<sub>1</sub>/FVC was not relevant. This suggests that in grade 0 patients, the optimal parameters and cutoff values are different for different outcomes. The findings also underlined the heterogeneity of these patients, which renders the comparison of studies difficult. For example, in the COPDGene cohort [22], grade 1 patients were more or less intermediate between grade 0 and 2–4 patients, whereas in our study they showed better values than both grade 0 and grade 2 patients, in some parameters. An interesting observation was that the disease burden seemed similar across grades as underlined by the fact that the amount of respiratory medication was also similar. This is further supported by a previous analysis, in which we found similar healthcare resource utilization and healthcare costs for patients with grades 0, 1, and 2 [23].

There has been a long controversy about the clinical usefulness of the former grade 0 categorization. The pre-

diction that a patient of this grade is stable over time probably has implications regarding the intensity of monitoring and preventive measures. From our data, it appears that these patients can be recognized by values of lung function that are fairly above the FEV<sub>1</sub>/FVC cutoff value of 0.7 proposed by GOLD. Patients of grade 0 have also been reported to be at risk regarding hospitalization and mortality [4], and the role of spirometric lung function for this has been evaluated in a number of studies, most recently by Bhatt et al. [24] and through an analysis in which patients with FEV<sub>1</sub>% predicted <80 [7] (PRISm) were considered separately. Different from this study, we found a cutoff value of 65% predicted superior regarding the risk of mortality and we consider this value as more plausible regarding a relevant impairment. With FEV<sub>1</sub>/FVC ratio being ≥0.7, 80% predicted of FEV<sub>1</sub> is probably not indicative of a major restrictive disorder and reduction in ventilator capacity, in contrast to 65% predicted.

The potential practical implications of our findings might be that patients with COPD-specific symptoms and FEV<sub>1</sub>/FVC above 0.7 (a) should be screened for comorbidities in association with obesity, (b) have an elevated risk for lung function decline if their FEV<sub>1</sub>/FVC is below 0.75, and (c) have an increased mortality risk if FEV<sub>1</sub> is below 65% predicted. These simple criteria might help in monitoring GOLD grade 0 patients, that is, suggesting lung function control every 6 months in case of FEV<sub>1</sub>/FVC below 0.75.

#### *Limitations*

Despite the large sample size of COSYCONET, the number of patients fulfilling the criteria of GOLD 0 or PRISm was not large, thereby limiting the possibility for comparisons and categorizations. On the other hand, patients were extensively characterized and received follow-up visits over 1.5 years and a mortality follow-up of 3 years, although these follow-up times were only short. On the other hand, regarding therapeutic decisions, these follow-up times might be sufficient. All patients with a diagnosis of COPD were eligible for COSYCONET, but it might be that among patients with preserved ratio, those with more than average symptoms have been preferentially recruited; this could be relevant for the observation that in some measures grade 0 patients showed more similarity to grade 2 than to grade 1 patients. It might well be that in the absence of an obstructive lung function pattern but clinically suspected COPD, the physician assigns the diagnosis of COPD if symptoms are more severe. This, however, is a classification problem and does not affect the conclusion regarding the patients categorized as GOLD 0 in our study.



## Conclusion

We found that COPD patients not matching the criterion of  $FEV_1/FVC < 0.7$  and categorized previously as GOLD grade 0 showed high symptom burden, treatment intensity, and frequency of comorbidities on average but with large heterogeneity. Among these patients, those with  $FEV_1/FVC > 0.75$  were likely to remain in grade 0 over time, whereas those with values between 0.70 and 0.75 were more likely to move to higher GOLD grades. Regarding mortality, the best predictor in the GOLD 0 patients was  $FEV_1$  being  $<65\%$  predicted, as indicator of a relevant restrictive lung function pattern partially associated with BMI. Our findings provide easily applicable criteria that might help in the clinical evaluation of patients with the diagnosis of COPD despite not fulfilling the established  $FEV_1/FVC$  criterion.

## Acknowledgements

The authors would like to thank all patients for their kind participation as well as the COSYCONET Study-Group and the participating study nurses for their efforts.

## Statement of Ethics

All assessments were approved by the central (Marburg [Ethikkommission FB Medizin Marburg]) and local (Bad Reichenhall [Ethikkommission bayerische Landesärztekammer]; Berlin [Ethikkommission Ärztekammer Berlin]; Bochum [Ethikkommission Medizinische Fakultät der RUB]; Borstel [Ethikkommission Universität Lübeck]; Coswig [Ethikkommission TU Dresden]; Donaustauf [Ethikkommission Universitätsklinikum Regensburg]; Essen [Ethikkommission Medizinische Fakultät Duisburg-Essen]; Gießen [Ethikkommission Fachbereich Medizin]; Greifswald [Ethikkommission Universitätsmedizin Greifswald]; Großhansdorf [Ethikkommission Ärztekammer Schleswig-Holstein]; Hamburg [Ethikkommission Ärztekammer Hamburg]; MHH Hannover/Coppenbrügge [MHH Ethikkommission]; Heidelberg Thorax/Uniklinik [Ethikkommission Universität Heidelberg]; Homburg [Ethikkommission Saarbrücken]; Immenhausen [Ethikkommission Landesärztekammer Hessen]; Kiel [Ethikkommission Christian-Albrechts-Universität zu Kiel]; Leipzig [Ethikkommission Universität Leipzig]; Löwenstein [Ethikkommission Landesärztekammer Baden-Württemberg]; Mainz [Ethikkommission Landesärztekammer Rheinland-Pfalz]; München LMU/Gauting [Ethikkommission Klinikum Universität München]; Nürnberg [Ethikkommission Friedrich-Alexander-Universität Erlangen Nürnberg]; Rostock [Ethikkommission Universität Rostock]; Berchtesgadener Land [Ethikkommission Land Salzburg]; Schmallingenberg [Ethikkommission Ärztekammer Westfalen-Lippe]; Solingen [Ethikkommission Universität Witten-Herdecke]; Ulm [Ethikkommission Universität Ulm]; Würzburg

[Ethikkommission Universität Würzburg]) Ethical Committees, and written informed consent was obtained from all patients to publish the data collected during the study period. The study was based on 2,741 patients recruited within the COSYCONET framework (ClinicalTrials.gov, Identifier: NCT01245933). For further information, refer to the following: Karch A., Vogelmeier C., Welte T., Bals R., Kauczor H.U., Biederer J., Heinrich J., Schulz H., Glaser S., Holle R. et al.: The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods, and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med.* 2016;114:27–37.

## Conflict of Interest Statement

The authors declare that they have no conflicts of interest. Financial support provided to individuals is disclosed on the conflict of interest declaration provided from each single author.

## Funding Sources

This work was supported by the German Centre for Lung Research (DZL), Grant No. 82DZLI05A2 (COSYCONET), and the BMBF, Grant No. 01GI0881. It was further supported by unrestricted grants from AstraZeneca GmbH, Chiesi GmbH, Glaxo-SmithKline GmbH & Co. KG, Grifols Deutschland GmbH, and Novartis Deutschland GmbH. The funding body had no involvement in the design of the study or the collection, analysis, or interpretation of the data.

## Author Contributions

Barbara Mayerhofer and Rudolf Jörres were involved in the conception of the study, analyzing and interpreting the data, statistical analysis, conceptualizing and drafting of the manuscript, approved the final submitted version, and agreed to be accountable for all aspects of the work. Johanna Lutter, Benjamin Waschki, Diego Kauffmann-Guerrero, Peter Alter, Franziska Trudziniski, Felix Herth, Rolf Holle, and Jürgen Behr were involved in the interpretation of the data from this analysis, took part in the discussion and critical revision of this manuscript, approved the final submitted version, and agreed to be accountable for all aspects of the work. Robert Bals and Henrik Watz were involved in the interpretation of the data from this analysis and drafting of the manuscript, approved the final submitted version, and agreed to be accountable for all aspects of the work. Tobias Welte and Claus Vogelmeier contributed to the overall design of COSYCONET, to the interpretation of the data from this analysis, and to the development and critical revision of the manuscript, approved the final submitted version, and agreed to be accountable for all aspects of the work. Kathrin Kahnert was involved in the conception of the study, statistical analysis and interpretation of the data, conceptualizing and drafting of the manuscript, approved the final submitted version, and agreed to be accountable for all aspects of the work.

## Availability of Data and Material

The basic data are part of the German COPD cohort COSYCONET ([www.asconet.net](http://www.asconet.net)) and available upon request. There is a detailed procedure for this on the website of this network. Specifically, the data can be obtained by submission of a proposal that is evaluated by the steering committee. All results to which the manuscript refers to are documented appropriately in the text, figures, or tables.

## COSYCONET Study Group

Andreas, Stefan (Lungenfachklinik, Immenhausen); Bals, Robert (Universitätsklinikum des Saarlandes); Behr, Jürgen and Kahnert, Kathrin (Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München); Bewig, Burkhard and Bahmer, Thomas (Universitätsklinikum Schleswig Holstein); Buhl, Roland (Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz); Ewert, Ralf and Stubbe, Beate (Universitätsmedizin Greifswald); Ficker, Joachim H. (Klinikum Nürnberg, Paracelsus Medizinische Privatuniversität Nürnberg); Gogol, Manfred (Institut für Gerontologie, Universität Heidelberg); Grohé, Christian (Ev. Lungenklinik Berlin); Hauck, Rainer (Kliniken Südostbayern AG, Kreisklinik Bad Reichenhall); Held, Matthias and Jany, Berthold (Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Missioklinik); Henke, Markus (Asklepios Fachkliniken München-Gauting); Herth, Felix (Thoraxklinik Heidelberg gGmbH); Höffken, Gerd (Fachkrankenhaus Coswig GmbH); Katus, Hugo A. (Universitätsklinikum Heidelberg); Kirsten, Anne-Marie and Watz, Henrik (Pneumologisches Forschungsinstitut an der Lungenclinic Grosshansdorf GmbH); Koczulla, Rembert and Kenn, Klaus (Schön Klinik Berchtesgadener Land); Kronsbein, Juliane (Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bergmannsheil, Bochum); Kropf-Santhen, Cornelia (Universitätsklinikum Ulm); Lange, Christoph and Zabel, Peter (Forschungszentrum Borstel); Pfeifer, Michael (Klinik Donaustauf); Randerath, Winfried J. (Wissenschaftliches Institut Bethanien e. V., Solingen); Seeger, Werner (Justus-Liebig-Universität Gießen); Studnicka, Michael (Uniklinikum Salzburg);

Taube, Christian and Teschler, Helmut (Ruhlandklinik gGmbH Essen); Timmermann, Hartmut (Hamburger Institut für Therapieforschung GmbH); Virchow, J. Christian (Universitätsklinikum Rostock); Vogelmeier, Claus (Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH, Standort Marburg); Wagner, Ulrich (Klinik Löwenstein gGmbH); Welte, Tobias (Medizinische Hochschule Hannover); Wirtz, Hubert (Universitätsklinikum Leipzig).

## Names of Participating Study Nurses

Doris Lehnert, Evangelische Lungenklinik Berlin; Birte Struck, Bergmannsheil Berufsgenossenschaftliches Universitätsklinikum Bochum; Lenka Krabbe, Medizinische-Klinik Borstel; Barbara Arikan, Julia Tobias, Klinik Donaustauf; Gina Spangel, Julia Teng, Ruhlandklinik gGmbH Essen, Kornelia Speth, Universitätsklinikum Gießen; Jeanette Pieper, Universitätsmedizin Greifswald; Margret Gleiniger, Britta Markworth, Zaklina Hinz, Petra Hundack-Winter, Pneumologisches Forschungsinstitut Großhansdorf; Ellen Burmann, Hamburger Institut für Therapieforschung Hamburg; Katrin Wons, Sylvia Wagner Medizinische Hochschule Hannover; Ulrike Rieber, Beate Schaufler, Thoraxklinik am Universitätsklinikum Heidelberg; Martina Seibert, Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar; Katrin Schwedler, Lungenfachklinik Immenhausen; Sabine Michalewski, Sonja Rohweder, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel; Patricia Berger, Universitätsklinikum Leipzig; Diana Schottel, Krankenhaus Lindenbrunn, Copenbrügge; Manuel Klöser, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; Vivien Janke, Universitätsklinikum Marburg; Rosalie Untsch, Asklepios Fachkliniken, München-Gauting; Jana Graf, Klinikum der Universität München; Anita Reichel, Klinikum Nürnberg; Gertraud Weiß, Erich Traugott, Barbara Ziss, Schön Klinik Berchtesgadener Land; Ilona Kietzmann, Wissenschaftliches Institut Bethanien für Pneumologie e. V., Solingen; Michaela Schrade-Illmann, Beate Polte, Universitätsklinikum Ulm; Cornelia Böckmann, Gudrun Hübner, Lena Sterk, Anne Wirtz, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Missioklinik, Würzburg.

## References

- 1 WhOWHSP: Ten highlights in health statistics 2008.
- 2 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J*. 2017;49(3):1700214.
- 3 Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD*. 2010;7(1):32–43.
- 4 Woodruff PG, Barr RG, Bleeker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med*. 2016;374(19):1811–21.
- 5 Vrbica Ž, Labor M, Gudelj I, Labor S, Jurić I, Plavec D, et al. Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study: MARKO study. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):36.
- 6 Graf JJR, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical treatment of COPD: an analysis of guideline-adherent prescribing in a large national cohort (COSYCONET). *Dtsch Arztebl Int*. 2018;155(37):599–605.
- 7 Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(11):1397–405.
- 8 Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al. Canadian respiratory research N: diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(3):306–14.
- 9 Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med*. 2016;114:27–37.
- 10 Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med*. 2016;114:27–37.

- 11 Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–43.
- 12 Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Global lung function initiative twg, global lung function initiative T: official ERS technical standards: global lung function initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3):1700010.
- 13 Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993;16:5–40.
- 14 Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–82.
- 15 Lucke T, Herrera R, Wacker M, Holle R, Bierterz F, Nowak D, et al. Systematic analysis of self-reported comorbidities in large cohort studies: a novel stepwise approach by evaluation of medication. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163408.
- 16 Kahnert K, Lucke T, Huber RM, Behr J, Bierterz F, Vogt A, et al. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: results of the COSYCONET cohort. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177501.
- 17 Trudzinski FC, Jörres RA, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, et al. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: results from COSYCONET. *Sci Rep*. 2020;10(1):10544.
- 18 Waschki B, Alter P, Zeller T, Magnussen C, Neumann JT, Twerenbold R, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J*. 2020;55(2):1901314.
- 19 GIfCOLD: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, NHLBI. Publication 2701 2001.
- 20 Disease. GIfCOL: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010.
- 21 Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax*. 2008;63(11):1018–23.
- 22 Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med*. 2015;175(9):1539–49.
- 23 Byng D, Lutter JI, Wacker ME, Jörres RA, Liu X, Karrasch S, et al. Determinants of health-care utilization and costs in COPD patients: first longitudinal results from the German COPD cohort COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1423–39.
- 24 Bhatt SP. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: breathing new life into an old debate. *Ann Am Thorac Soc*. 2018;15(2):163–5.

**© Free Author Copy - for personal use only**

ANY DISTRIBUTION OF THIS ARTICLE WITHOUT WRITTEN CONSENT FROM S. KARGER AG, BASEL IS A VIOLATION OF THE COPYRIGHT. Written permission to distribute the PDF will be granted against payment of a permission fee, which is based on the number of accesses required. Please contact [permission@karger.com](mailto:permission@karger.com)

## **Paper II**

**Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort**

# Prevalence of cardiac comorbidities, and their underdetection and contribution to exertional symptoms in COPD: results from the COSYCONET cohort

This article was published in the following Dove Press journal:  
*International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*

Peter Alter, <sup>1</sup> Barbara A Mayerhofer, <sup>2</sup> Kathrin Kahnert, <sup>3</sup> Henrik Watz, <sup>4</sup> Benjamin Waschki, <sup>5,6</sup> Stefan Andreas, <sup>7,8</sup> Frank Biertz, <sup>9</sup> Robert Bals, <sup>10</sup> Claus F Vogelmeier, <sup>1</sup> Rudolf A Jörres <sup>10</sup>

<sup>1</sup>Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Philipps University of Marburg (UMR), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Marburg, Germany; <sup>2</sup>Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital, LMU Munich, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; <sup>3</sup>Department of Internal Medicine V, University Hospital, LMU Munich, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Munich, Germany; <sup>4</sup>Pulmonary Research Institute at Lungen Clinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany; <sup>5</sup>Department of Pneumology, LungenClinic Grosshansdorf, Airway Research Center North (ARCN), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Grosshansdorf, Germany; <sup>6</sup>Department of General and Interventional Cardiology, University Heart Center, Hamburg, Germany; <sup>7</sup>Department of Cardiology and Pneumology, University Medical Center, Goettingen, Germany; <sup>8</sup>Lung Clinic, Immenhausen, Germany; <sup>9</sup>Institute for Biostatistics, Center for Biometry, Medical Informatics and Medical Technology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; <sup>10</sup>Department of Internal Medicine V - Pulmonology, Allergology, Intensive Care Medicine, Saarland University Hospital, Homburg, Germany

Correspondence: Peter Alter  
Department of Medicine, Pulmonary and Critical Care Medicine, Philipps University of Marburg (UMR), Member of the German Center for Lung Research (DZL), Baldingerstrasse 1, Marburg 35033, Germany  
Tel +49 6 421 586 6140  
Email Alter@uni-marburg.de

Rudolf A Jörres  
Institute and Outpatient Clinic for Occupational, Social and Environmental Medicine, University Hospital, LMU Munich, Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Member of the Center for Lung Research (DZL), Ziemssenstrasse 1, Munich 80336, Germany  
Tel +49 8 944 005 2466  
Email Rudolf.Joerres@med.uni-muenchen.de

**Background:** A substantial prevalence of cardiovascular disease is known for COPD, but detection of its presence, relationship to functional findings and contribution to symptoms remains challenging. The present analysis focusses on the cardiovascular contribution to COPD symptoms and their relationship to the patients' diagnostic status, medication and echocardiographic findings.

**Methods:** Patients from the COPD cohort COSYCONET with data on lung function, including FEV<sub>1</sub>, residual volume/total lung capacity (RV/TLC) ratio, diffusing capacity TLCO, and echocardiographic data on left ventricular ejection fraction (LVEF) and end-diastolic diameter (LVEDD), medical history, medication, modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and Saint Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) were analyzed.

**Results:** A total of 1591 patients (GOLD 0–4: n=230/126/614/498/123) fulfilled the inclusion criteria. Ischemic heart disease, myocardial infarction or heart failure were reported in 289 patients (18.2%); 860 patients (54%) received at least one cardiovascular medication, with more than one in many patients. LVEF<50% or LVEDD>56 mm was found in 204 patients (12.8%), of whom 74 (36.3%) had neither a cardiovascular history nor medication. Among 948 patients (59.6%) without isolated hypertension, there were 21/55 (38.2%) patients with LVEF<50% and 47/88 (53.4%) with LVEDD>56 mm, who lacked both a cardiac diagnosis and medication. LVEDD and LVEF were linked to medical history; LVEDD was dependent on RV/TLC and LVEF on FEV<sub>1</sub>. Exertional COPD symptoms were best described by mMRC and the SGRQ activity score. Beyond lung function, an independent link from LVEDD on symptoms was revealed.

**Conclusion:** A remarkable proportion of patients with suspicious echocardiographic findings were undiagnosed and untreated, implying an increased risk for an unfavorable prognosis. Cardiac size and function were dependent on lung function and only partially linked to cardiovascular history. Although the contribution of LV size to COPD symptoms was small compared to lung function, it was detectable irrespective of all other influencing factors. However, only the mMRC and SGRQ activity component were found to be suitable for this purpose.

**Keywords:** COPD, heart failure, echocardiography, medication, dyspnea, symptoms

## Introduction

A substantial prevalence of cardiovascular disease has been reported for patients with COPD, comprising a range from 28% to 70%,<sup>1–4</sup> with poor agreement between chart-based and objectively identified comorbidities.<sup>5</sup> Beyond shared risk factors, a variety of



potential causal interactions has been discussed.<sup>6–10</sup> This is important as the concomitance of cardiovascular disease and COPD is associated with an unfavorable prognosis.<sup>11–14</sup> Regarding clues from symptoms, the diagnosis of the predominant underlying disease and its contribution to COPD symptoms remains challenging. The situation is complicated by the fact that, even when objective measures of heart function are available, they do not necessarily correlate with the magnitude of symptoms. In addition, patients may receive cardiovascular medication, which may alleviate symptoms to a variable degree, depending on the type and severity of cardiac disease. Moreover, the indication that led to medication in the past might not be verifiable at a later time.

This opens the possibility to encounter patients with and without cardiac disease as a comorbidity of COPD, as well as with and without medication in all conceivable combinations. A further complication is the fact that the medication can be more or less specific, which may render its attribution to a specific disorder difficult.<sup>15,16</sup> The distribution and frequency of these conditions, including abnormalities of common echocardiographic measures, are not well known so far, and it would be valuable to obtain this information from a sufficiently characterized population of COPD patients.

We therefore examined the history of ischemic heart disease including myocardial infarction, and heart failure, cardiovascular medication, moreover two left ventricular echocardiographic measures, lung function and symptom scores in the large COPD cohort COSYCONET. For the quantification of symptoms, the modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) were used. The study had two specific aims, first the description of the patterns observed, second the analysis and quantification of the relationship between parameters of lung and heart function and their relative role for exertional COPD symptoms.

## Methods

### Study cohort and participants

We used data of the baseline visit of the German COPD cohort COSYCONET (COPD and Systemic Consequences – Comorbidities Network), a prospective, multi-center cohort study in patients with stable COPD of spirometric GOLD grades 0–4.<sup>17,18</sup> GOLD 0 refers to patients with chronic bronchitis not fulfilling the spirometric criterion  $FEV_1/FVC < 0.7$ .

All study participants provided their written informed consent, and the study was approved by the Ethics Committee of the University of Marburg as coordinating center and the Ethics Committees of all study centers; it is in accordance with the declaration of Helsinki and registered on ClinicalTrials.gov (registration number NCT01245933). For details of the selection process, see [Supplemental methods](#) and [Figure S1](#).

### Assessments

Postbronchodilator<sup>17</sup> spirometry and body plethysmography were performed as recommended by the American Thoracic Society/European Respiratory Society<sup>19</sup> and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin.<sup>20–23</sup> As a measure of airway obstruction, we used the  $FEV_1$ ; for lung hyperinflation, we chose the residual volume (RV), total lung capacity (TLC) and their ratio RV/TLC. The diffusing capacity for carbon monoxide (TLCO) was determined via duplicate assessments of the single-breath method, and the transfer coefficient (KCO) as ratio of TLCO and alveolar volume (VA). Predicted values of  $FEV_1$  and diffusing capacity were calculated as recommended by the Global Lung Function Initiative,<sup>24–26</sup> those of RV and TLC were taken from the ECSC.<sup>21,24</sup> Spirometric COPD grades and the categorization of symptoms and exacerbation risk were based on the GOLD recommendations,<sup>18</sup> choosing the mMRC<sup>27</sup> for ABCD groups. For the assessment of COPD symptoms, the SGQR score including its activity, impact and symptoms components,<sup>28</sup> the mMRC<sup>29</sup> and the COPD Assessment Test (CAT<sup>TM</sup>)<sup>30</sup> were evaluated. Echocardiography followed standard techniques to obtain the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF).<sup>31</sup> A reduced LVEF was assumed for LVEF <50%, in addition <40% for defining a more severe subgroup. LV dilatation, as a further marker of systolic cardiac impairment, was assumed for LVEDD >56 mm.<sup>32–34</sup> Regarding cardiovascular medication, we examined diuretic agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACE inhibitor) and angiotensin receptor blockers (ARB), and mineralocorticoid receptor antagonists.<sup>33</sup>

### Data analysis

For descriptive purposes, mean values and SDs were calculated. For categorical data, the number (percentage) of respective patients is given. We defined the combined criterion “any cardiac history” by the presence of at least one report on ischemic heart disease, myocardial infarction or heart failure symptoms. Analogously, “any cardiovascular medication” was defined by taking at least one

compound out of the four classes mentioned above. To illustrate the number and proportion of patients belonging to the different categories and their overlap, Euler diagrams were drawn.<sup>35</sup>

The association cohort was defined by having complete data for a more comprehensive set of parameters, as completeness of the data is required for structural equation modeling (SEM) if one wants to avoid imputation procedures.<sup>8,9</sup> Differences between this group and the patients excluded were analyzed using ANOVA for continuous and chi-square tests for categorical variables (see [Supplemental data analysis](#)).

To eliminate trivial dependences from anthropometric measures and reduce the complexity of the model, all variables in the SEM analyses were adjusted for age, sex and BMI. Due to the very high correlation between the mMRC and the SGRQ activity component, we introduced a latent variable (construct) named “Exertional COPD Symptoms” having these two variables as indicators. All other variables were manifest (observed). The goodness of fit was quantified via the comparative fit index (CFI) and the root mean square error of approximation (RMSEA), as well as the standard chi-square statistics, although it is known to be oversensitive in large data sets via indicating an inadequate fit. For all computations, the software IBM SPSS Statistics 25.0.0.1 and Amos 25.0.0 (Wexford, PA, USA) was used. Statistical significance was assumed for  $p < 0.05$ .

## Results

### Study population

Overall, 1591 COPD patients of GOLD grades 0–4 fulfilled the inclusion criteria for the descriptive analysis, and among these 1468 patients for the association analysis. Details of the selection process are shown in [Figure S1](#), and baseline characteristics of both groups are given in [Table 1](#). The subgroup of 1468 patients exhibited a slightly less severe airway obstruction and less COPD symptoms compared to the 123 patients excluded for the association analysis due to missing data.

### Descriptive analysis

[Figure 1A](#) shows the prevalence of the three selected cardiac disorders and the combined history defined by the presence of any of the three disorders (18.2% of patients). The fact that the height of the bar for the combined history was not the sum of those for the single diagnoses indicates the simultaneous presence of several diagnoses in many patients. [Figure 1A](#) moreover shows

the prevalence of abnormal echocardiographic findings defined as LVEDD >56 mm, or LVEF <50% or <40%. Requiring at least one of these criteria, an impaired left heart function occurred in 204 patients (12.8%). The overlap between the combined history and the echocardiographic criteria LVEDD >56 mm and LVEF <50% is shown in the Euler diagram of [Figure 1B](#). Obviously, the overlap between these three variables was rather small, and the majority of patients with abnormal echocardiographic findings reported no history of cardiac disease.

In an analogous manner, the prevalence of cardiovascular medication including the combined score defined by the presence of any of the respective medications is shown in [Figure 2A](#). More than half of the patients received at least one cardiovascular drug ( $n=860$ , 54%). Most frequent were compounds of the ACE inhibitor/ARB group, followed by diuretics and beta-blockers. Again, the fact that the sum of the single components markedly exceeded the combined bar, reflects the fact that quite a number of patients received several drugs. The overlap of medication with the two echocardiographic measures is depicted in [Figure 2B](#). Approximately half of the patients with suspicious echocardiographic findings received cardiovascular medication. The criterion LVEF <50%, or LVEDD >56 mm, or both, was fulfilled in 204 patients (12.8%), of whom 74 (36.3%) had neither a cardiovascular history nor medication. Conversely, the large majority of patients with medication exhibited normal echocardiographic findings, suggesting an indication for treatment other than systolic heart failure. This could be hypertension, which was reported by 860 patients (54.1%). Of 335 patients receiving beta-blocker treatment, the majority ( $n=279$ , 83%) reported arterial hypertension, which appeared as most frequent indication. There was a trend toward higher rates of beta-blocker use in GOLD groups B and D (A–D: 19.2%, 25.3%, 16.3%, 23.3%;  $p=0.051$ ).

The overlap between the combined scores of medication and medical history, and the criterion LVEF <50% is shown in [Figure 3A](#). In order to focus on systolic heart failure, we then excluded all patients with isolated hypertension, ie, hypertension in the absence of other cardiovascular disorders ( $n=643$ , 40.4%). There remained 948 patients (59.6%) without isolated hypertension. The Euler diagram for this reduced data set regarding LVEF <50% is given in [Figure 3B](#), regarding LVEDD >56 mm in [Figure 3C](#). These figures illustrate that there were 21/55 patients (38.2%) and 47/88 patients (53.4%), respectively, with suspicious echocardiographic findings lacking both a respective diagnosis and medication. In order to clinically characterize these patients, we tested in the groups

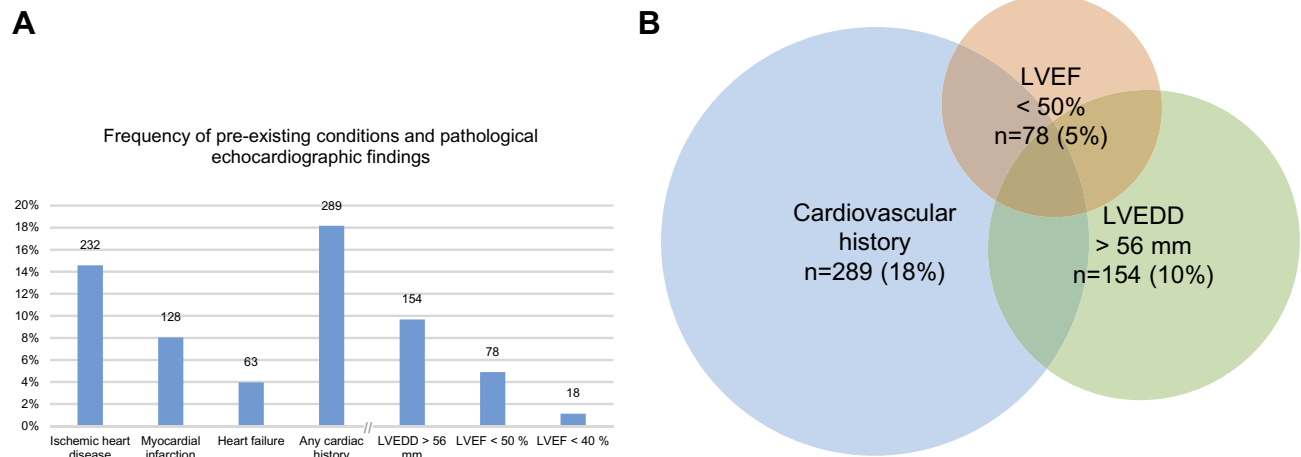
**Table 1** Baseline characteristics

	Description cohort n=1591	Association cohort n=1468	p-Value
<b>Baseline data</b>			
Age [years]	64.4±8.6	64.4± 8.5	0.892
Sex [m/f]	912/679	844/624	0.636
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	26.8±5.2	26.8±5.2	0.905
Packyears [years]	47.7±35.7	48.0±35.9	0.324
Smoking [never/ex/active]	112/1055/422	105/967/395	0.377
Hypertension	860 (54.1%)	795 (54.2%)	0.779
<b>Lung function</b>			
FEV <sub>1</sub> [% predicted]	57.7±20.4	58.3±20.1	<0.001
FVC [% predicted]	79.5±18.2	80.3±17.9	<0.001
FEV <sub>1</sub> /FVC [%]	55.6±13.4	55.7±13.1	0.474
RV [l]	3.74±1.2	3.75±1.19	0.618
TLC [l]	7.09±1.49	7.10±1.48	0.133
RV/TLC	0.52±0.11	0.52±0.11	0.452
TLCO [% predicted]	59.2±22.6	59.2±22.6	0.762
KCO [% predicted]	67±22.9	67.0±22.9	0.685
<b>Left heart</b>			
LVEF [%]	62.5±8.6	62.5±8.7	0.334
LVEDD [mm]	48.1±6.7	48.1±6.7	0.644
<b>COPD symptom scores</b>			
mMRC	1.51±0.89	1.49±0.88	0.001
SGRQ total	41.7±19.6	41.1±19.4	<0.001
• Activity domain	55.2±25.7	54.5±25.6	<0.001
• Impact domain	29.1±20.3	28.5±20	<0.001
• Symptoms domain	55.3±21.4	54.9±21.5	0.010
CAT	17.9±7.2	17.7±7.2	0.001
<b>Cardiac history</b>			
Ischemic heart disease	232 (14.6%)	214 (14.6%)	1.000
Myocardial infarction	128 (8.0%)	116 (7.9%)	0.488
Heart failure	63 (4.0%)	58 (4.0%)	1.000
Any cardiac history	289 (18.2%)	268 (18.3%)	0.808
<b>Medication</b>			
Diuretic	454 (28.5%)	414 (28.2%)	0.301
Betablocker	335 (21.1%)	311 (21.2%)	0.730
ACE inhibitor/ARB	688 (43.2%)	642 (43.7%)	0.185
MRA	42 (2.6%)	39 (2.7%)	1.000
Any medication	860 (54.1%)	799 (54.4%)	0.174
<b>COPD severity</b>			
GOLD 0/1/2/3/4	230/126/614/498/123	203/119/586/465/95	<0.001
GOLD A/B/C/D	666/372/227/318*	635/336/212/285	<0.001

**Notes:** Data are mean±standard deviation, numbers or percentages. For the description of COPD severity, the former category "GOLD 0" as defined by the presence of symptoms and FEV<sub>1</sub>/FVC ≥70% was included in addition to the conventional grades GOLD 1–4; \* Remaining values were unclassified.

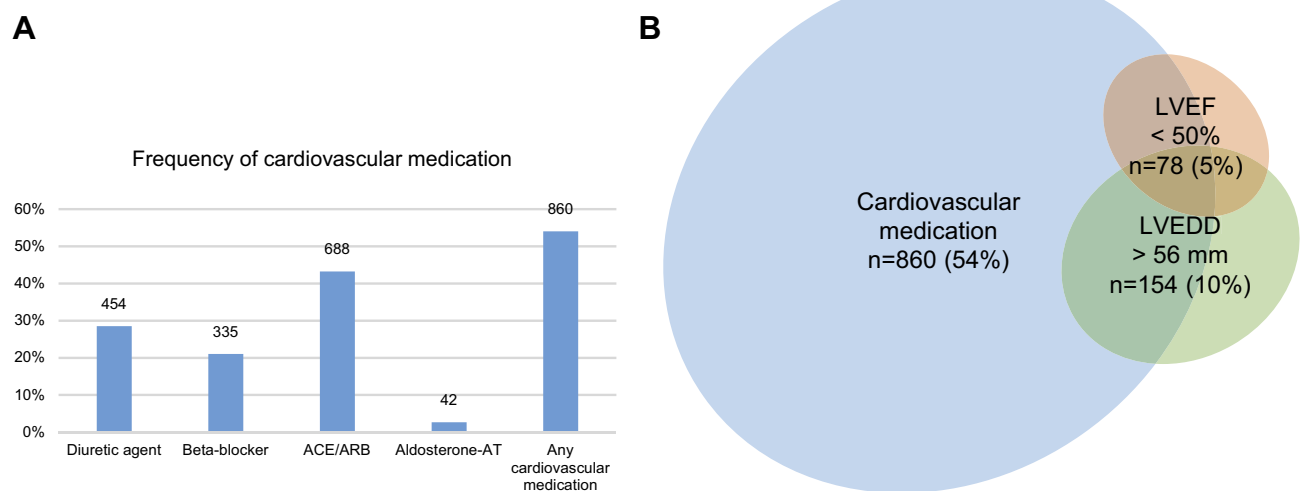
**Abbreviations:** RV, residual volume; TLC, total lung capacity; TLCO, transfer factor of carbon monoxide (CO); KCO, CO transfer coefficient (ratio of TLCO and alveolar volume); LVEF, and left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter; mMRC, modified British Medical Research Council dyspnea scale; SGQR, Saint George's Respiratory Questionnaire with activity, impact and symptoms domains; CAT<sup>TM</sup>, COPD assessment test; ACE inhibitor/ARB, angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker; MRA, mineralocorticoid receptor antagonist.





**Figure 1 (A)** Histogram showing the prevalence of ischemic heart disease, remote myocardial infarction and heart failure as reported, in addition a combined history, if any of the previous diagnoses was reported. Moreover, the prevalence of patients with echocardiographic impairments is shown. For this purpose, left ventricular dilatation with an end-diastolic diameter (LVEDD) >56 is defined, moreover a reduced ejection fraction (LVEF) <50% as well as <40%. **(B)** Euler diagram showing the proportion of and overlap between patients with a combined history, LVEF < 50% and LVEDD >56 mm. Percentages are referred to the total cohort (n=1591).

**Abbreviations:** LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter.



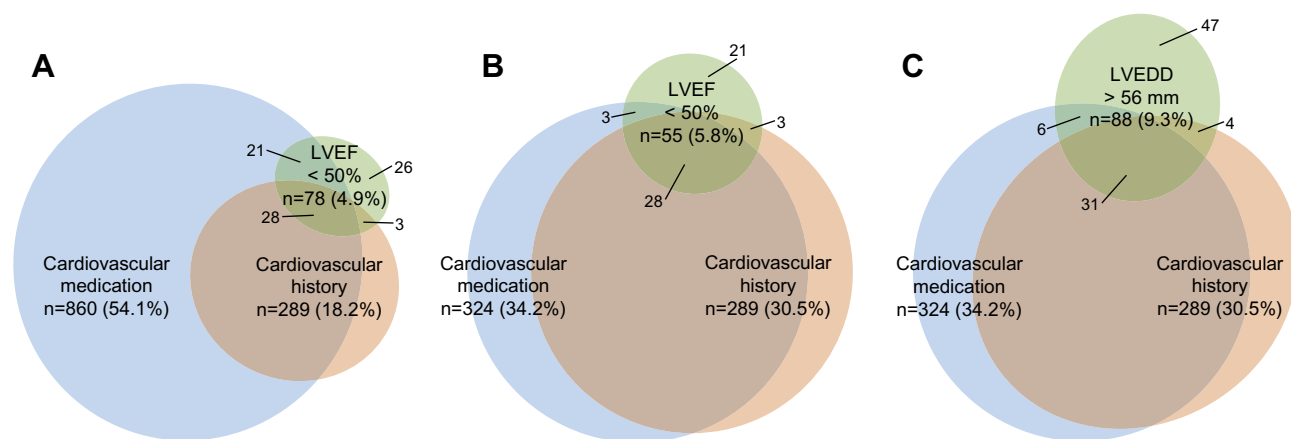
**Figure 2 (A)** Histogram showing the prevalence of cardiovascular medication as reported. The combined score is positive, if at least one of the compounds was present. ACE inhibitor/ARB=angiotensin-converting enzyme inhibitor or angiotensin receptor blocker; MRA=mineralocorticoid receptor antagonist. **(B)** Euler diagram showing the proportion of and overlap between patients with a positive medication score, LVEF < 50%, and LVEDD > 56 mm. Percentages are referred to the total cohort (n= 1591).

**Abbreviations:** LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter.

with suspicious echocardiographic findings, whether there were differences in FEV<sub>1</sub>, RV/TLC, TLCO, mMRC, total SGQR, its activity, impact and symptom components, and the CAT score, when comparing the complementary subgroups defined by the absence of both history and medication and either history or medication or both. The LVEF <50% group did not show significant differences between these subgroups, while in the LVEDD >56 mm group mMRC ( $p=0.021$ ) and the SGRQ activity component ( $p=0.002$ ) were worse in the second subgroup. We did not extend these comparisons due to the relatively small sample sizes.

## Association analysis by SEM

The aim was to reveal, to which extent lung function, echocardiographic measures, a history of cardiac disorders, or medication directly and indirectly contributed to COPD symptoms. Preliminary analyses revealed that with regard to the other variables, the explanatory power of the SGRQ activity component was superior to that of its other components or the total score; we therefore restricted the analysis to this component. The SGRQ activity score and the mMRC were highly correlated with each other, which allowed their combination into a latent variable termed “Exertional



**Figure 3** (A) Euler diagrams showing the proportion of and overlap between patients with a positive medication score, combined history and LVEF <50% in the total cohort (n = 1591); percentages are referred to this. (B) In patients without isolated hypertension as defined in the methods section for LVEF <50% and (C) in patients without isolated hypertension for LVEDD >56 mm (n = 948); percentages are referred to this.

**Abbreviations:** LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDD, left ventricular end-diastolic diameter.

COPD Symptoms". On the other hand, the CAT could not be consistently embedded into the model, possibly due to its internal heterogeneity as indicated by the fact that an exploratory factor analysis revealed its division into two factors. Thus, regarding COPD symptoms, we restricted the analysis to the latent variable indicated by the mMRC and the SGRQ activity component. Analogous findings were obtained regarding spirometric lung function, for which FEV<sub>1</sub> turned out to be the most informative measure compared to FVC and FEV<sub>1</sub>/FVC. Similarly, the ratio RV/TLC was superior to the separate measures, and TLCO was superior to KCO, as judged from the degree of association with other variables in the multiple regression analyses. These observations were the basis for the construction of the SEM (Figure 4).

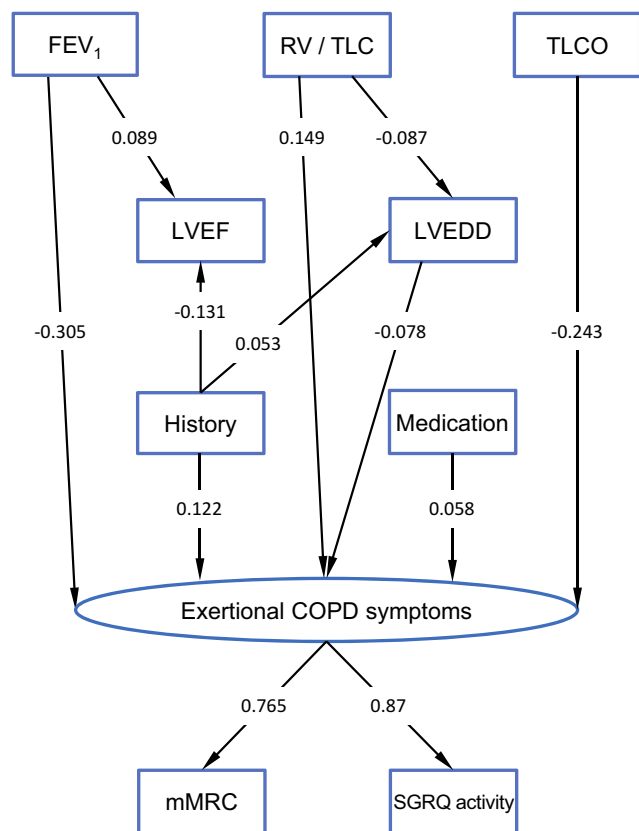
Consistent with our previous findings,<sup>8,9</sup> we considered lung function as determinant of other indices, especially echocardiographic findings and symptoms, and "Exertional COPD Symptoms" as final outcome. The effects of lung function on exertional symptoms were dominant, but still there was a significant direct link from LVEDD, but not from LVEF, suggesting that cardiac morphology was more important than cardiac function. Moreover, the summary variables of cardiac history and medication were directly linked to COPD symptoms. Cardiac history was associated with both, LVEDD and LVEF, while LVEDD was dependent on the RV/TLC ratio only, LVEF on FEV<sub>1</sub> only. In the multivariate approach, there remained no independent direct links to medication, which was highly correlated with history and

thereby explained. In addition, lung function parameters and the error terms of LVEDD and LVEF were highly correlated with each other. We introduced these correlations into the SEM in order to describe the data as well as possible. As they did not affect the validity (in terms of significant links) of the structure that was finally identified, they are omitted in Figure 4 for the sake of clarity, as well as the error terms of dependent variables.

The model fitted the data with a chi-square value of 47.36 and 19 degrees of freedom ( $p < 0.001$ ), corresponding to a CFI of 0.974 and RMSEA of 0.032 (10/90% confidence limits: 0.021, 0.043), ie, values >0.95 and <0.05, respectively, which are considered as indicators of an adequate fit. Taking into account the well-known limitations of the chi-square statistics in large data sets, these results indicated a sufficient fit of the data. The regression coefficients, both unstandardized and standardized, are shown in Table S1, and the standardized coefficients are additionally depicted at the arrows in Figure 4.

## Discussion

The present study revealed a substantial prevalence of cardiac disease in patients with stable COPD, in accordance with previous findings.<sup>2</sup> At least one of the three selected cardiac disorders was reported by about one-fifth of the patients, while the rate of suspicious echocardiographic left heart findings was lower. The overlap between reported cardiac history and abnormal echocardiography was low, and only a minority of patients with a respective history exhibited an impaired left ventricular systolic function or dilatation. Conversely, less than half of those with impairments reported a cardiac disease,



**Figure 4** Structural equation model (SEM) describing the relationships between indices of lung function including the FEV<sub>1</sub>,% predicted, the ratio of residual volume to total lung capacity (RV/TLC) and carbon monoxide diffusing capacity (0% predicted), echocardiographic measures including the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD, mm) and left ventricular ejection fraction (LVEF, %), the combined medication score, the combined history score, the modified British Medical Research Council dyspnea scale (mMRC) and the activity component of the Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). All measured (manifest) variables are indicated by rectangles. A latent variable (indicated by an oval) named "Exertional COPD Symptoms" with indicator variables mMRC and the SGRQ activity component was defined to summarize symptoms. The lines with one arrow describe unidirectional effects, and standardized regression coefficients are given at these arrows. Correlations between a number of variables were introduced to improve the fit. Lung function parameters were correlated with each other, moreover history and medication, furthermore, the error terms of LVEDD and LVEF. These correlations, which were not relevant for the validity of the structure, and the error terms needed for mathematical reasons for all dependent variables have been omitted for the sake of clarity. The numerical values of the respective unstandardized regression coefficients as well as measures of statistical significance are given in [Table S1](#).

which is in line with other studies.<sup>36</sup> A similar pattern was obtained in the partial overlap between cardiovascular medication and suspicious echocardiographic findings. Due to the high prevalence of hypertension and the fact that the majority of cardiovascular medication is also used for the treatment of hypertension, it appeared not unlikely that a large proportion of treatment was due to this different indication. The majority of patients receiving beta-blocker treatment had hypertension. There was a trend toward higher beta-blocker rates in patients with increased COPD symptoms, but there was no specific dependence on exacerbation risk. It is still unclear whether

beta-blockers bear the potential to prevent exacerbations,<sup>37–39</sup> but in the observational study COSYCONET, the treating physicians did not appear to choose beta-blocker treatment with regard to exacerbation risk.

When excluding patients with isolated hypertension, still a relevant proportion of individuals with LVEF <50% or LVEDD >56 mm did not receive appropriate medication for heart failure treatment (38% and 53%, respectively). This raises the question for the reasons underlying the discordances, in view of the fact that patients with COPD and heart failure appear less likely to receive an appropriate heart failure therapy and thus experience a worse prognosis.<sup>40</sup>

One of the reasons could be the lack of sufficiently specific symptoms leading to further cardiac examinations. For the assessment of COPD symptoms, several questionnaires have been established and are in clinical use, eg, the mMRC, SGRQ and CAT. This raises the question to which extent these questionnaires are capable of detecting an aggravation of symptoms, by cardiac disorders. We thus investigated in a detailed association analysis to which extent cardiac findings were related to COPD symptoms, especially exertional dyspnea.

In patients with COPD, it is likely that exertional dyspnea, the most frequent symptom of both COPD and left heart failure, is mainly attributed to the respiratory disease, while cardiac causes may be overlooked. We thus addressed the question, to which extent COPD symptom scores are related to echocardiographic findings in groups with and without reported cardiac history and/or medication. It turned out that both history and medication were nearly equivalent with regard to symptoms, as reflected in their high correlation, but that history was superior with regard to its association to echocardiography. Regression analyses revealed a multitude of relationships. Details are given in [Supplemental discussion 1](#).

In the present analysis, hyperinflation in terms of RV/TLC was associated with reduced LVEDD, and airway obstruction in terms of FEV<sub>1</sub> with reduced LVEF (analytical details are discussed in the [Supplement](#)). One might speculate that RV/TLC more reflects a chronic, structural alteration and FEV<sub>1</sub> more a dynamic alteration related to the pressure conditions in the chest. A reduction of left ventricular volume and mass has been described for lung hyperinflation or emphysema,<sup>41</sup> while bronchodilation can improve pulmonary perfusion<sup>42</sup> and left heart function.<sup>10</sup>

Remarkably enough and despite all the other links, a reduction in LVEDD was directly associated with increased symptoms, whereas a reduced LVEF was not (see [Supplemental discussion 2](#)). This also nicely illustrated the

presence of both an indirect (via LVEDD) and direct effect of RV/TLC on COPD symptoms. The question to which extent a reduced cardiac forward volume, an impaired filling<sup>9</sup> or increased wall stress are crucial for increased symptoms,<sup>8,32</sup> is not yet answered and was not the topic of the present study. These findings were obtained, although in the majority of cases the measures were in the normal range of left ventricular diameters. Taken together, our results indicate that left heart disorders have a statistically significant although small effect on “Exertional COPD Symptoms”, even in patients with adequate medication, and that in particular LVEDD bears objective additional information. Although an impaired LVEF has been previously associated with reduced physical activity and psychological status in COPD,<sup>43</sup> there was no such direct link to COPD symptoms in the present study (see [Supplemental discussion 3](#)). Nevertheless, the present findings reach beyond other studies that showed a limited impact of echocardiographic abnormalities on health status only.<sup>36</sup> Limitations are discussed in the [Supplement](#).

The results of the association analyses show that among standardized COPD scores the mMRC and the SGRQ activity component confer the highest chance to get a hint on a concomitant cardiac disorder. In addition, the findings illustrated in the descriptive Euler diagrams demonstrate that an echocardiographic examination focusing on left heart size and function could be informative in a significant proportion of patients with suspicious findings but no respective diagnosis or medication. There are several options for the assessment of cardiac function. Since the imaging quality of echocardiography may be limited in COPD, alternative methods such as cardiac magnetic resonance imaging or computed tomography could be used. Further procedures such as ischemic testing and assessment of coronary calcification could also be helpful to prevent underdiagnosis.<sup>44</sup> The long-term follow-up of COSYCONET might reveal whether undetected cardiac abnormalities and lack of treatment have impact on the course of disease.

## Conclusion

In a large observational COPD cohort, we found a remarkable proportion of patients with suspicious echocardiographic findings in whom cardiovascular disease was undiagnosed and untreated, implying an increased risk for an unfavorable prognosis. On the other hand, cardiovascular history was only partially linked to echocardiographic parameters. The effect of COPD was reflected in the dependence of cardiac size or function as well as symptoms on lung function. In addition, there was a small direct contribution of left ventricular size to COPD symptoms, irrespective of all other influencing factors.

Specifically, size was inversely related to both exertional COPD symptoms and lung hyperinflation, thereby amplifying the effect of hyperinflation on symptoms. Although the mMRC and SGRQ activity component reflected clinical symptoms related to cardiac function, direct assessment of heart size and function is probably more reliable in the detection of concomitant cardiac disease in COPD.

## Data sharing statement

COSYCONET is an ongoing long-term multi-center observational study and data are not intended to be freely available to the public. If, however, there is interest in analyzing specific questions, a formal request can be submitted to the study office, which will be evaluated by the steering committee on scientific grounds. There is no limitation except proven expertise in COPD studies.

## Acknowledgments

This work was supported by the German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Asthma and COPD (ASCONET) and performed in collaboration with the German Center for Lung Research (DZL). The project is funded by the BMBF with grant number 01 GI 0881, and is supported by unrestricted grants from AstraZeneca GmbH, Bayer Schering Pharma AG, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Chiesi GmbH, GlaxoSmithKline, Grifols Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Mundipharma GmbH, Novartis Deutschland GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG, and Teva GmbH for patient investigations and laboratory measurements. The funding bodies had no involvement in the design of the study, or the collection, analysis or interpretation of the data.

## Disclosure

Peter Alter, Barbara A Mayerhofer, Kathrin Kahnert, Henrik Watz, Benjamin Waschki, Frank Biertz, and Rudolf A Jörres report no conflicts of interest in this work. Stefan Andreas report grants and personal fees from Boehringer Ing and Pfizer, and personal fees from Novartis, Astra Zeneca, GSK, Chiesi, and Merini, outside the submitted work. Robert Bals report grants from German Federal Ministry of Education and Research (BMBF) Competence Network Asthma and COPD (ASCONET), during the conduct of the study, and grants and personal fees from AstraZeneca, Novartis, and Boehringer Ingelheim, and personal fees from GlaxoSmithKline, Grifols, and CSL Behring, outside the submitted work. Claus F Vogelmeier report grants and



personal fees from AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, GlaxoSmithKline, Grifols, and Novartis, personal fees from CSL Behring, Chiesi, Menarini, Mundipharma, Teva, and Cipla, and grants from Bayer Schering Pharma AG, MSD, and Pfizer, outside the submitted work. The authors report no other conflicts of interest regarding this work.

## References

1. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(7):728–735. doi:10.1164/rccm.201209-1665OC
2. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest*. 2013;144(4):1163–1178. doi:10.1378/chest.12-2847
3. Gershon AS, Mecredy GC, Guan J, Victor JC, Goldstein R, To T. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study. *Eur Respir J*. 2015;45(1):51–59. doi:10.1183/09031936.00061414
4. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med*. 2017;132:132–138.
5. Triest FJ, Franssen FM, Spruit MA, Groenen MT, Wouters EF, Vanfleteren LE. Poor agreement between chart-based and objectively identified comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. 2015;46(5):1492–1495.
6. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med*. 2013;107(9):1376–1384.
7. Stone IS, Barnes NC, James WY, et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):717–726.
8. Alter P, Jorres RA, Watz H, et al. Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function impairment in COPD. *Int J Cardiol*. 2018;261:172–178.
9. Alter P, Watz H, Kahnert K, et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med*. 2018;137:14–22.
10. Hohlfield JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med*. 2018;6(5):368–378. doi:10.1016/S2213-2600(18)30054-7
11. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):292–298. doi:10.1093/eurjhf/hfp001
12. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(7):685–691. doi:10.1093/eurjhf/hfq050
13. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, et al. Association of medication intensity and stages of airflow limitation with the risk of hospitalization or death in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Network Open*. 2018;1(8):e185489. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5489
14. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction - A report from the JASPER registry. *J Cardiol*. 2019;73(6):459–465. doi:10.1016/j.jjcc.2019.01.005
15. Lucke T, Herrera R, Wacker M, et al. Systematic analysis of self-reported comorbidities in large cohort studies - a novel stepwise approach by evaluation of medication. *PLoS One*. 2016;11(10):e0163408. doi:10.1371/journal.pone.0163408
16. Graf J, Lucke T, Herrera R, et al. Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther*. 2018;49:123–129. doi:10.1016/j.pupt.2018.01.011
17. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med*. 2016;114:27–37. doi:10.1016/j.rmed.2016.03.008
18. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(5):557–582. doi:10.1164/rccm.201701-0218PP
19. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(7):e4–e27. doi:10.1164/rccm.201501-0044ST
20. Vogelmeier C, Buhl R, Criece CP, et al. [Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin]. *Pneumologie*. 2007;61(5):e1–e40. doi:10.1055/s-2007-959200
21. Criece CP, Soricter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography—its principles and clinical use. *Respir Med*. 2011;105(7):959–971. doi:10.1016/j.rmed.2011.02.006
22. Criece CP, Baur X, Berdel D, et al. [Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine]. *Pneumologie*. 2015;69(3):147–164. doi:10.1055/s-0034-1391345
23. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. [Guideline for the diagnosis and treatment of COPD patients - issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology]. *Pneumologie*. 2018;72(4):253–308. doi:10.1055/s-0043-125031
24. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. *Eur Respir J*. 1993;6(Suppl 16):5–40. doi:10.1183/09041950.005s1693
25. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J*. 2012;40(6):1324–1343. doi:10.1183/09031936.00080312
26. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, et al. Official ERS technical standards: global lung function initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J*. 2017;50(3). doi:10.1183/13993003.00711-2017.
27. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J*. 1959;2(5147):257–266. doi:10.1136/bmj.2.5147.257
28. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1321–1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321
29. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ*. 1960;2:1665.
30. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J*. 2009;34(3):648–654.
31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270.

32. Alter P, van de Sand K, Nell C, et al. Airflow limitation in COPD is associated with increased left ventricular wall stress in coincident heart failure. *Respir Med*. 2015;109(9):1131–1137.
33. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016;37(27):2129–2200.
34. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017;4(2):G1–G13.
35. Micallef L, Rodgers P. eulerAPE: drawing area-proportional 3-Venn diagrams using ellipses. *PLoS One*. 2014;9(7):e101717.
36. Houben-Wilke S, Spruit MA, Uszko-Lencer N, et al. Echocardiographic abnormalities and their impact on health status in patients with COPD referred for pulmonary rehabilitation. *Respirology*. 2017;22(5):928–934.
37. Duffy S, Marron R, Voelker H, et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017;18(1):124.
38. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of beta-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:515–523.
39. Suissa S, Ernst P. Beta-blockers in COPD: a methodological review of the observational studies. *COPD*. 2018;15(5):520–525.
40. Fisher KA, Stefan MS, Darling C, Lessard D, Goldberg RJ. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester heart failure study. *Chest*. 2015;147(3):637–645.
41. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010;362(3):217–227.
42. Vogel-Claussen J, Schonfeld CO, Kaireit TF, et al. Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on Pulmonary Perfusion and Ventilation in Hyperinflated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CLAIM). A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1086–1096.
43. Mesquita R, Franssen FM, Houben-Wilke S, et al. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? *Int J Cardiol*. 2016;225:365–370.
44. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*. 2014;69(8):718–723.

## International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Dovepress

### Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management

protocols. This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <https://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

## Literaturverzeichnis

1. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J.* 2017; 49(3): 1700214
2. Regan EA, Hokanson JE, Murphy JR, Make B, Lynch DA, Beaty TH, et al. Genetic epidemiology of COPD (COPDGene) study design. *COPD.* 2010; 7(1): 32–43
3. Woodruff PG, Barr RG, Bleecker E, Christenson SA, Couper D, Curtis JL, et al. Clinical significance of symptoms in smokers with preserved pulmonary function. *N Engl J Med.* 2016; 374(19): 1811–21
4. Vrbica Ž, Labor M, Gudelj I, Labor S, Jurić I, Plavec D, et al. Early detection of COPD patients in GOLD 0 population: an observational non-interventional cohort study: MARKO study. *BMC Pulm Med.* 2017; 17(1): 36
5. Graf JJR, Lucke T, Nowak D, Vogelmeier CF, Ficker JH. Medical treatment of COPD: an analysis of guideline-adherent prescribing in a large national cohort (COSYCONET). *Dtsch Arztebl Int.* 2018; 155(37): 599–605
6. Wan ES, Fortis S, Regan EA, Hokanson J, Han MK, Casaburi R, et al. Longitudinal phenotypes and mortality in preserved ratio impaired spirometry in the COPDGene Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018; 198(11): 1397–405
7. Aaron SD, Tan WC, Bourbeau J, Sin DD, Loves RH, MacNeil J, et al. Canadian respiratory research N: diagnostic instability and reversals of chronic obstructive pulmonary disease diagnosis in individuals with mild to moderate airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 196(3): 306–14
8. Karch A, Vogelmeier C, Welte T, Bals R, Kauczor HU, Biederer J, et al. The German COPD cohort COSYCONET: aims, methods and descriptive analysis of the study population at baseline. *Respir Med.* 2016; 114: 27–37
9. Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012; 40(6): 1324–43
10. Stanojevic S, Graham BL, Cooper BG, Thompson BR, Carter KW, Francis RW, et al. Global lung function initiative twg, global lung function initiative T: official ERS technical standards: global lung function initiative reference values for the carbon monoxide transfer factor for Caucasians. *Eur Respir J.* 2017; 50(3): 1700010
11. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests, european community for steel and coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl.* 1993; 16: 5–40
12. Lucke T, Herrera R, Wacker M, Holle R, Biertz F, Nowak D, et al. Systematic analysis of self-reported comorbidities in large cohort studies: a novel stepwise approach by evaluation of medication. *PLoS One.* 2016; 11(10): e0163408. doi: 10.1371/journal.pone.0163408
13. Kahnert K, Lucke T, Huber RM, Behr J, Biertz F, Vogt A, et al. Relationship of hyperlipidemia to comorbidities and lung function in COPD: results of the COSYCONET cohort. *PLoS One.* 2017; 12(5): e0177501
14. Trudzinski FC, Jorres RA, Alter P, Kahnert K, Waschki B, Herr C, et al. Associations of oxygenated hemoglobin with disease burden and prognosis in stable COPD: results from COSYCONET. *Sci Rep.* 2020; 10(1): 10544

15. Waschki B, Alter P, Zeller T, Magnussen C, Neumann JT, Twerenbold R, et al. High-sensitivity troponin I and all-cause mortality in patients with stable COPD: an analysis of the COSYCONET study. *Eur Respir J.* 2020; 55(2): 1901314
16. GifCOLD: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, NHLBI/WHO workshop report. Bethesda, MD: National Institutes of Health, NHLBI. Publication 2701 2001
17. Disease. GifCOL: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. 2010
18. Sin DD, Sutherland ER. Obesity and the lung: 4. Obesity and asthma. *Thorax.* 2008; 63(11): 1018–23
19. Regan EA, Lynch DA, Curran-Everett D, Curtis JL, Austin JH, Grenier PA, et al. Clinical and radiologic disease in smokers with normal spirometry. *JAMA Intern Med.* 2015; 175(9): 1539–49
20. Byng D, Lutter JI, Wacker ME, Jorres RA, Liu X, Karrasch S, et al. Determinants of healthcare utilization and costs in COPD patients: first longitudinal results from the German COPD cohort COSYCONET. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2019; 14: 1423–39
21. Bhatt SP. Diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease: breathing new life into an old debate. *Ann Am Thorac Soc.* 2018; 15(2): 163–5
22. Vanfleteren LE, Spruit MA, Groenen M, et al. Clusters of comorbidities based on validated objective measurements and systemic inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 187(7):728–735. doi:10.1164/rccm.201209-1665OC
23. Mullerova H, Agusti A, Erqou S, Mapel DW. Cardiovascular comorbidity in COPD: systematic literature review. *Chest.* 2013;144 (4):1163–1178. doi:10.1378/chest.12-2847
24. Gershon AS, Mecredy GC, Guan J, Victor JC, Goldstein R, To T. Quantifying comorbidity in individuals with COPD: a population study. *Eur Respir J.* 2015;45(1):51–59. doi:10.1183/09031936.00061414
25. Greulich T, Weist BJD, Koczulla AR, et al. Prevalence of comorbidities in COPD patients by disease severity in a German population. *Respir Med.* 2017; 132:132–138
26. Triest FJ, Franssen FM, Spruit MA, Groenen MT, Wouters EF, Vanfleteren LE. Poor agreement between chart-based and objectively identified comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2015;46(5):1492–1495
27. Miller J, Edwards LD, Agusti A, et al. Comorbidity, systemic inflammation and outcomes in the ECLIPSE cohort. *Respir Med.* 2013; 107 (9):1376–1384
28. Stone IS, Barnes NC, James WY, et al. Lung deflation and cardiovascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(7):717–726
29. Alter P, Jorres RA, Watz H, et al. Left ventricular volume and wall stress are linked to lung function impairment in COPD. *Int J Cardiol.* 2018; 261:172–178
30. Alter P, Watz H, Kahnert K, et al. Airway obstruction and lung hyperinflation in COPD are linked to an impaired left ventricular diastolic filling. *Respir Med.* 2018; 137:14–22
31. Hohlfeld JM, Vogel-Claussen J, Biller H, et al. Effect of lung deflation with indacaterol plus glycopyrronium on ventricular filling in patients with hyperinflation and COPD (CLAIM): a double-blind, randomised, crossover, placebo-controlled, single-centre trial. *Lancet Respir Med.* 2018; 6(5):368–378. doi:10.1016/S2213-2600 (18)30054-7



32. Hawkins NM, Huang Z, Pieper KS, et al. Chronic obstructive pulmonary disease is an independent predictor of death but not atherosclerotic events in patients with myocardial infarction: analysis of the Valsartan in Acute Myocardial Infarction Trial (VALIANT). *Eur J Heart Fail.* 2009; 11(3):292–298. doi:10.1093/eurjhf/hfp001
33. Iversen KK, Kjaergaard J, Akkan D, et al. The prognostic importance of lung function in patients admitted with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010; 12(7):685–691. doi:10.1093/eurjhf/hfq050
34. Lawson CA, Mamas MA, Jones PW, et al. Association of medication intensity and stages of airflow limitation with the risk of hospitalization or death in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease. *JAMA Network Open.* 2018; 1(8): e185489. doi:10.1001/jamanetworkopen.2018.5489
35. Sato Y, Yoshihisa A, Oikawa M, et al. Prognostic impact of chronic obstructive pulmonary disease on adverse prognosis in hospitalized heart failure patients with preserved ejection fraction - A report from the JASPER registry. *J Cardiol.* 2019; 73(6):459–465. doi:10.1016/j.jjcc.2019.01.005
36. Graf J, Lucke T, Herrera R, et al. Compatibility of medication with PRISCUS criteria and identification of drug interactions in a large cohort of patients with COPD. *Pulm Pharmacol Ther.* 2018; 49:123– 129. doi: 10.1016/j.pupt.2018.01.011
37. Celli BR, Decramer M, Wedzicha JA, et al. An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: research questions in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 191(7): e4–e27. doi:10.1164/rccm.201501-0044ST
38. Vogelmeier C, Buhl R, Criege CP, et al. Guidelines for the diagnosis and therapy of COPD issued by Deutsche Atemwegsliga and Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie.* 2007; 61(5): e1–e40. doi:10.1055/s-2007-959200
39. Criege CP, Sorichter S, Smith HJ, et al. Body plethysmography—its principles and clinical use. *Respir Med.* 2011; 105(7):959–971. doi: 10.1016/j.rmed.2011.02.006
40. Criege CP, Baur X, Berdel D, et al. Standardization of spirometry: 2015 update. Published by German Atemwegsliga, German Respiratory Society and German Society of Occupational and Environmental Medicine. *Pneumologie.* 2015; 69(3):147–164. doi:10.1055/s-0034-1391345
41. Vogelmeier C, Buhl R, Burghuber O, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of COPD patients - issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie.* 2018; 72 (4):253–308. doi:10.1055/s-0043-125031
42. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J.* 1959; 2(5147):257–266. doi:10.1136/bmj.2.5147.257
43. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George’s respiratory questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992; 145 (6):1321–1327. doi:10.1164/ajrccm/145.6.1321
44. Fletcher CM. Standardised questionnaire on respiratory symptoms: a statement prepared and approved by the MRC Committee on the Aetiology of Chronic Bronchitis (MRC breathlessness score). *BMJ.* 1960; 2:1665
45. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD assessment test. *Eur Respir J.* 2009; 34(3):648–654
46. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography

- and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–270
47. Alter P, van de Sand K, Nell C, et al. Airflow limitation in COPD is associated with increased left ventricular wall stress in coincident heart failure. *Respir Med*. 2015; 109(9):1131–1137
  48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37(27):2129–2200
  49. Mathew T, Williams L, Navaratnam G, et al. Diagnosis and assessment of dilated cardiomyopathy: a guideline protocol from the British Society of Echocardiography. *Echo Res Pract*. 2017; 4(2): G1–G13
  50. Micallef L, Rodgers P. eulerAPE: drawing area-proportional 3-Venn diagrams using ellipses. *PLoS One*. 2014; 9(7): e101717
  51. Houben-Wilke S, Spruit MA, Uszko-Lencer N, et al. Echocardiographic abnormalities and their impact on health status in patients with COPD referred for pulmonary rehabilitation. *Respirology*. 2017; 22(5):928–934
  52. Duffy S, Marron R, Voelker H, et al. Effect of beta-blockers on exacerbation rate and lung function in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Res*. 2017; 18(1):124
  53. Kubota Y, Asai K, Furuse E, et al. Impact of beta-blocker selectivity on long-term outcomes in congestive heart failure patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015; 10:515–523
  54. Suissa S, Ernst P. Beta-blockers in COPD: a methodological review of the observational studies. *COPD*. 2018; 15(5):520–525
  55. Fisher KA, Stefan MS, Darling C, Lessard D, Goldberg RJ. Impact of COPD on the mortality and treatment of patients hospitalized with acute decompensated heart failure: the Worcester heart failure study. *Chest*. 2015; 147(3):637–645
  56. Barr RG, Bluemke DA, Ahmed FS, et al. Percent emphysema, airflow obstruction, and impaired left ventricular filling. *N Engl J Med*. 2010; 362(3):217–227
  57. Vogel-Claussen J, Schonfeld CO, Kaireit TF, et al. Effect of Indacaterol/Glycopyrronium on Pulmonary Perfusion and Ventilation in Hyperinflated Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (CLAIM). A Double-Blind, Randomized, Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019; 199(9):1086–1096
  58. Mesquita R, Franssen FM, Houben-Wilke S, et al. What is the impact of impaired left ventricular ejection fraction in COPD after adjusting for confounders? *Int J Cardiol*. 2016; 225:365–370
  59. Williams MC, Murchison JT, Edwards LD, et al. Coronary artery calcification is increased in patients with COPD and associated with increased morbidity and mortality. *Thorax*. 2014; 69(8):718–723
  60. Trudzinski FC, Mayerhofer B, Jörres RA, Lutter JI, Waschki B, et al. Deterioration and Mortality Risk of COPD Patients Not Fitting into Standard GOLD Categories: Results of the COSYCONET Cohort. *Respiration*. 2021; 100(4):308-317. doi: 10.1159/000513010. Epub 2021 Jan 22. PMID: 33486499
  61. Kellerer C, Kahnert K, Trudzinski FC, et al. COPD maintenance medication is linked to left atrial size: Results from the COSYCONET cohort. *Respir Med*. 2021 Aug-Sep; 185:106461. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106461. Epub 2021 May 29. PMID: 34116329

62. Guerra S, Sherrill DL, Venker C, et al. Morbidity and mortality associated with the restrictive spirometric pattern: a longitudinal study. *Thorax*. 2010; 65:499-504
63. Wan et al.: Epidemiology, genetics, and subtyping of preserved ratio impaired spirometry (PRISm) in COPDGene. *Respiratory Research*. 2014; 15:89. doi:10.1186/s12931-014-0089-y
64. Wijnant SRA, De Roos E, Kavousi M, et al. Trajectory and mortality of preserved ratio impaired spirometry: the Rotterdam Study. *Eur Respir J*. 2020; 55: 1901217
65. Adibi A, Sadatsafavi M. Looking at the COPD spectrum through “PRISm”. *Eur Respir J*. 2020; 55: 1902217
66. Wan ES, Balte P, Schwartz JE, Bhatt SP, et al. Association Between Preserved Ratio Impaired Spirometry and Clinical Outcomes in US Adults. *JAMA*. 2021 Dec 14;326(22):2287-2298. doi: 10.1001/jama.2021.20939. Erratum in: *JAMA*. 2022 Jan 18;327(3):286. PMID: 34905031; PMCID: PMC8672237

## **Danksagung**

Vielen Dank an Hr. Dr. Jörres und Fr. Dr. Kahnert für ihre Unterstützung, Betreuung und die Zeit die sie sich im Laufe der letzten Jahre für mich genommen haben. Danke natürlich auch an alle anderen Mitarbeiter der Arbeitsmedizin der LMU für ihre immer freundliche und hilfsbereite Kooperation, sowie die beiden Verlage: S. Karger AG, Basel (<https://www.karger.com/Article/Abstract/513010>) und Dove Medical Press (<https://www.dovepress.com/prevalence-of-cardiac-comorbidities-and-their-underdetection-and-contr-peer-reviewed-fulltext-article-COPD>).

Herzlichen Dank an meine Eltern, die immer an mich geglaubt haben und für mich da waren.

Merci pour tout!