

# Health status assessment in COPD

## Citation for published version (APA):

Smid, D. E. (2018). *Health status assessment in COPD*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20180112ds>

## Document status and date:

Published: 01/01/2018

## DOI:

[10.26481/dis.20180112ds](https://doi.org/10.26481/dis.20180112ds)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

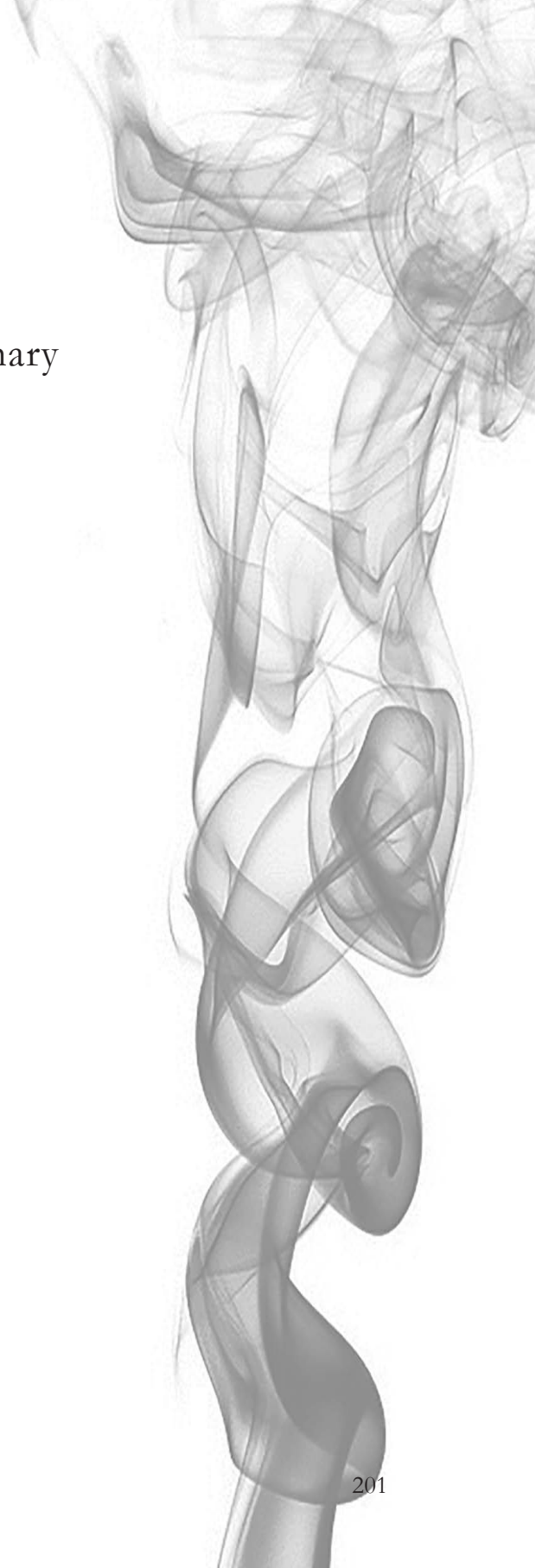
## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

# Summary



Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is defined by the Global initiative for chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) strategy as “a common preventable and treatable disease, characterized by persistent airflow limitation that is usually progressive and associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lungs to noxious particles or gases”. COPD has an increasing burden on society, and is a major cause of morbidity and mortality. To be able to provide proper treatment, it is necessary to correctly diagnose and categorize patients. However, it appears that the choice of the disease-specific symptom measure impacts GOLD groups, and cut-points of various questionnaires do not match in outcome. Therefore, the current thesis looked at disease burden in multiple populations and examined how to distinguish a low health status from a high health status.

To be able to suggest new cut-points for a uniform classification of high disease burden in patients with COPD, discrepancies and disadvantages of the current questionnaires suggested by GOLD (Saint George’s Respiratory Questionnaire, SGRQ; Clinical COPD Questionnaire, CCQ; and COPD Assessment Test, CAT) were inventoried and described in **Chapter 1**. Moreover, the classification of a patient directly determines which treatment will be provided, resulting in the overall aim to be able to perform an adequate health status assessment in patients with COPD.

To study these aspects of health assessment the ‘COPD Health status and Comorbidities’ (Chance) study was designed. **Chapter 2** shows that the Chance study is a monocentre study. It consists of an observational cross-sectional part and a longitudinal part, aiming for the assessment of demographic and clinical characteristics in primary care (100 patients), secondary care (100 patients) and tertiary care (500) patients with COPD, and in subjects without COPD (150 patients). The longitudinal part consisted of a comprehensive pulmonary rehabilitation programme performed at the highly-specialized pulmonary rehabilitation centre CIRO.

To determine a high disease burden, it is firstly important to know what should be interpreted as a normal disease burden. Therefore, non-COPD patient received the same questionnaires as COPD patients, whereby the 95<sup>th</sup> percentile in this population was examined. **Chapter 3** investigated whether an impaired health status would be better represented by the recommended GOLD CAT cut-point of 10 points, or the 95<sup>th</sup> percentile of CAT score in a non-COPD population. Non-COPD had a mean CAT score of  $6.7 \pm 5.2$  points and COPD subjects of  $9.5 \pm 5.9$  points. The 95<sup>th</sup> percentile was found at  $>18$  points, and is suggested to be used as new CAT cut-

point to indicate an impaired health status in patients with COPD. This chapter shows that one in five non-COPD subjects has an abnormal CAT score according to current international standards. When applying the 95<sup>th</sup> percentile this number is significantly lower.

With the knowledge of health status characteristics in subjects with and without COPD, we also believed it was important to investigate coherent features. **Chapter 4** described the physical status, mental status, and social status of patients with COPD and non-COPD subjects. As COPD is mainly studied in selected patient populations, for example a significant smoking history or various comorbidities are often excluded, coherent features were examined in a Dutch population-based sample. Subjects with mild-to-moderate COPD showed a reduced physical performance, a more impaired disease specific health status and are socially deprived compared to non-COPD subjects. So, healthcare professionals should be aware of the fact that subjects with mild COPD in the general population may experience specific impairments. Therefore, it is suggested to detect COPD in the general population by performing spirometry and measuring functional status and health status in subjects with an increased risk.

As care for patients with COPD can be provided in various healthcare settings, we examined differences in disease burden (daily symptoms, functional mobility, mood status and health status) and healthcare utilization between primary, secondary and tertiary care. **Chapter 5** shows that the burden of disease gradually increases from COPD patients treated in primary and secondary care to those treated in tertiary care. Furthermore, we explored possibilities for healthcare-optimization. Additional interventions in secondary care patients who remain symptomatic despite pharmacologic and non-pharmacologic treatment are needed, while another proportion of low symptomatic secondary care patients would allow for de-intensification of care. This study emphasizes the need for detailed characterization of individuals with COPD and for a more tailored treatment, independent of the healthcare setting.

One of the aims in treatment for patients with COPD is to improve health status. However, not all changes are clinically relevant. Therefore, we looked at the minimum clinically important differences (MCIDs) for health status questionnaires between multiple studies applying various methods. In **chapter 6** the responsiveness of health status questionnaires to pulmonary rehabilitation was assessed, confirming that SGRQ, CAT, CCQ, and HADS are responsive to pulmonary rehabilitation in patients with mild to very severe COPD. The MCID for CAT in previous studies ranged between -3.5 and -1.7 points (mean MCID: -2.9 points), for CCQ between

-0.5 and -0.2 points (mean MCID: -0.4 points), for HADS-A between -2.0 and -1.1 points (mean MCID: -1.6 points), and for HADS-D between -1.8 and -1.5 points (mean MCID: -1.6 points). We propose that the estimated CAT MCID ranges between -3.0 and -2.0 points. Moreover, we propose an MCID range of -0.5 to -0.3 points for CCQ, -1.8 to -1.3 points for HADS-A, and -1.7 to -1.5 points for HADS-D.

At the time of executing the current thesis, the impact of the GOLD symptom measures and the different definitions of future risk was unknown. Therefore, **chapter 7** describes the impact of the mMRC, CAT, CCQ, and SGRQ assessment tools and the 2 measures for exacerbation risk (exacerbation and hospitalization history) on the frequency distribution and clinical characteristics of the GOLD groups A to D. It shows that the choice of symptom measure influences the frequency distribution of the new GOLD groups more than the measures for exacerbation risk. Moreover, health status and psychological symptoms vary between different outcome measures used to identify high and low symptom patients, in particular in GOLD groups A and B. Thus, the symptom measures impact the GOLD distribution as well as the clinical characteristics of the GOLD groups. Health care professionals should be aware that patients differ in terms of health status and symptoms of anxiety and depression based on the symptom measure used.

Instead of accepting differences and possible misclassification between different threshold values for symptom questionnaires, we validated the current cut-points for GOLD symptom measures in **chapter 8**. New cut-points were assessed by using the mMRC dyspnoea grade as a point of reference. The highest agreement between mMRC  $\geq 2$  points was found when applying a CAT cut-point of 18 points, CCQ cut-point of 1.9 points, and SGRQ cut-point of 46.0 points. Implementation of these newly derived cut-points make it possible to more objectively assess symptom burden of patient with COPD. As about one-third of the patients in GOLD groups B/D will be re-classified to GOLD groups A/C when applying the new cut-points, it will also influence the management of individual patients and the design and interpretation of clinical studies.

Altogether, **chapter 9** provides a general discussion of the findings and limitations of the current thesis. In general, the thesis showed that patients with COPD suffer from an impaired health status and that a substantial burden of disease is present in all healthcare settings. Furthermore, it described that health status assessment and treatment for patient with COPD in its current form, is not conducted to provide optimal individualized care. This chapter also summarizes the necessities for

adequate classification of patients with COPD to make sure suitable treatment can be provided, like assessing the systemic effects and the impact of the disease. Focus on detailed characterization of individuals with COPD, in which suggested cut-points could give a more uniform classification into the GOLD quadrants, is proposed. Also, recommendations for future research are suggested. For example, to properly evaluate healthcare interventions and programs, with reliable MCIDs.



## Samenvatting



Chronische obstructieve longziekte (COPD) wordt gedefinieerd door de Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease (GOLD) strategie als "een veelvoorkomende en behandelbare ziekte, die wordt gekenmerkt door een blijvende luchtstroombeperking die meestal progressief is en geassocieerd wordt met een verhoogde chronische inflammatoire respons in de luchtwegen en de longen tegen schadelijke deeltjes of gassen". COPD heeft een toenemende ziektelast in de samenleving en is een belangrijke oorzaak van morbiditeit en sterfte. Om de juiste behandeling te kunnen bieden is het noodzakelijk om patiënten correct te diagnosticeren en te categoriseren. Echter, het blijkt dat de keuze van de ziekte-specifieke vragenlijst GOLD-groepen beïnvloedt, en dat de afkappunten van verschillende vragenlijsten niet overeenkomen in uitkomst. Daarom heeft het huidige proefschrift gekeken naar ziektelast in meerdere populaties en onderzocht hoe een lage ziektelast kan worden onderscheiden van een hoge ziektelast.

Om nieuwe afkappunten voor een uniforme classificatie van een hoge ziektelast bij patiënten met COPD te kunnen adviseren, zijn de verschillen en nadelen van de huidige vragenlijsten die door GOLD zijn voorgesteld (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ, Clinical COPD Questionnaire, CCQ en COPD Assessment Test, CAT) geïnventariseerd en beschreven in **hoofdstuk 1**. Bovendien bepaalt de classificatie van een patiënt welke behandeling wordt verstrekt, wat resulteerde in het algemene doel om een adequate evaluatie van gezondheidsstatus in patiënten met COPD te kunnen uitvoeren.

Om de aspecten van de ziektelast te bestuderen is de 'COPD Health status and Comorbidities' (Chance) studie ontworpen. **Hoofdstuk 2** laat zien dat de Chance-studie een monocenterstudie is. Het bestaat uit een cross-sectioneel deel en een longitudinaal deel, gericht op de evaluatie van demografische en klinische kenmerken in de eerstelijnszorg (100 patiënten), tweedelijnszorg (100 patiënten) en derdelijns zorg (500) patiënten met COPD en bij personen zonder COPD (150 patiënten). Het longitudinale deel bestond uit een uitgebreid revalidatieprogramma dat uitgevoerd werd bij het hooggespecialiseerde pulmonale revalidatiecentrum CIRO.

Om een hoge ziektelast te kunnen bepalen, was het in eerste instantie belangrijk om te weten wat kon worden geïnterpreteerd als een normale ziektelast. Om deze reden ontvingen de mensen zonder COPD dezelfde vragenlijsten als de COPD patiënten, waarbij het 95<sup>ste</sup> percentiel in deze populatie werd bestudeerd. **Hoofdstuk 3** heeft onderzocht of een lage ziektelast beter vertegenwoordigd zou zijn door het aanbevolen GOLD CAT-afkappunt van 10 punten, of het 95<sup>ste</sup> percentiel van de CAT-score in een niet-COPD populatie. Mensen zonder COPD

hadden een gemiddelde CAT score van  $6,7 \pm 5,2$  punten en patiënten met COPD van  $9,5 \pm 5,9$  punten. Het 95<sup>ste</sup> percentiel werd gevonden op  $>18$  punten, en is aanbevolen om als nieuwe CAT-afkappunt te gebruiken om een verlaagde gezondheidsstatus aan te tonen bij patiënten met COPD. In dit hoofdstuk blijkt dat één op de vijf mensen zonder COPD een abnormale CAT-score heeft volgens de huidige internationale normen. Bij het toepassen van het 95<sup>ste</sup> percentiel is dit aantal aanzienlijk lager.

Met de kennis van de ziektelastkenmerken bij mensen met en zonder COPD, vonden we het ook belangrijk om samenhangende kenmerken te onderzoeken. **Hoofdstuk 4** beschreef de fysieke gesteldheid, mentale gesteldheid en sociale gesteldheid van patiënten met COPD en mensen zonder COPD. Aangezien COPD voornamelijk is bestudeerd in selectieve patiëntenpopulaties, waarbij bijvoorbeeld een significante rookgeschiedenis of verschillende comorbiditeiten vaak werden uitgesloten, zijn de samenhangende kenmerken onderzocht in een Nederlandse populatiegebaseerde steekproef. Patiënten met milde tot matige COPD toonden een verminderde fysieke prestatie, een lagere ziekte-specifieke gezondheidsstatus en zijn sociaal achtergesteld in vergelijking met mensen zonder COPD. Dus, zorgverleners moeten zich bewust zijn van het feit dat patiënten met milde COPD in de algemene populatie specifieke beperkingen kunnen ervaren. Daarom wordt voorgesteld om COPD in de algemene populatie te detecteren door spirometrie te verrichten en de functionele status en gezondheidsstatus te meten bij mensen met een verhoogd risico.

Aangezien de zorg voor patiënten met COPD kan worden uitgevoerd in diverse zorglijnen, hebben we de verschillen in ziektelast (dagelijkse symptomen, functionele mobiliteit, stemming en gezondheidsstatus) en in hoeverre mensen gebruik maken van de gezondheidszorg tussen eerstelijns-, tweedelijns- en derdelijnszorg onderzocht. **Hoofdstuk 5** laat zien dat de ziektelast geleidelijk toeneemt van COPD patiënten die in de eerstelijns- en tweedelijnszorg behandeld worden naar patiënten die worden behandeld in de derdelijnszorg. Daarnaast hebben we mogelijkheden voor optimalisatie van de gezondheidszorg onderzocht. Aanvullende interventies zijn noodzakelijk bij patiënten die behandeld worden in de tweedelijnszorg die symptomatisch blijven, ondanks farmacologische en niet-farmacologische behandeling, terwijl een ander deel van de patiënten die behandeld wordt in de tweedelijnszorg met weinig symptomen het mogelijk maakt de zorg te verminderen. Deze studie benadrukt de noodzaak van een gedetailleerde karakterisering van personen met COPD en voor een meer geïndividualiseerde behandeling, onafhankelijk van de zorglijn.

Een van de doelstellingen bij de behandeling van patiënten met COPD is het verbeteren van de gezondheidsstatus. Echter, niet alle veranderingen zijn klinisch relevant. Daarom hebben we gekeken naar de minimaal klinisch relevante verschillen (MCIDs) bij vragenlijsten over gezondheidsstatus tussen meerdere studies die verschillende methoden toepassen. In **hoofdstuk 6** werd de responsiviteit van gezondheidsstatus vragenlijsten op pulmonale revalidatie onderzocht, waarbij bevestigd werd dat de SGRQ, CAT, CCQ en HADS reageren op pulmonale revalidatie bij patiënten met mild tot zeer ernstige COPD. De MCID voor CAT in eerdere studies varieerde tussen -3,5 en -1,7 punten (gemiddelde MCID: -2,9 punten), voor CCQ tussen -0,5 en -0,2 punten (gemiddelde MCID: -0,4 punten), voor HADS-A tussen -2,0 en -1,1 punten (gemiddelde MCID: -1,6 punten) en voor HADS-D tussen -1,8 en -1,5 punten (gemiddelde MCID: -1,6 punten). De huidige studie toont aan dat de geschatte CAT MCID varieert tussen -3,0 en -2,0 punten. Verder zien we een MCID-bereik van -0,5 tot -0,3 punten voor CCQ, -1,8 tot -1,3 punten voor HADS-A en -1,7 tot -1,5 punten voor HADS-D.

Tijdens de uitvoering van het huidige proefschrift was het effect van de GOLD gezondheidsstatus vragenlijsten en de verschillende definities van toekomstig risico onbekend. Daarom beschreef **hoofdstuk 7** het effect van de mMRC, CAT, CCQ en SGRQ en de twee maatstaven voor het risico op een exacerbatie (exacerbatie- en ziekenhuisopnamegeschiedenis) op de frequentieverdeling en klinische kenmerken van de GOLD-groepen A tot D. Het blijkt dat de keuze van de gezondheidsstatus vragenlijst de frequentieverdeling van de nieuwe GOLD-groepen meer beïnvloedt, dan de maatstaven voor het risico op een exacerbatie. Bovendien verschillen gezondheidsstatus en psychologische symptomen tussen verschillende vragenlijsten die gebruikt worden om patiënten met veel en weinig symptomen te identificeren, met name in GOLD-groepen A en B. Oftewel, gezondheidsstatus vragenlijsten beïnvloeden de GOLD-verdeling en de klinische kenmerken van de GOLD groepen. Zorgverleners moeten zich ervan bewust zijn dat de patiënten verschillen in gezondheidsstatus en symptomen van angst en depressie, afhankelijk van de gebruikte gezondheidsstatus vragenlijst.

In plaats van het accepteren van verschillen en mogelijke mis-classificatie tussen verschillende afkapwaarden voor gezondheidsstatus vragenlijsten, valideerden we de huidige afkappunten voor GOLD vragenlijsten in **hoofdstuk 8**. Nieuwe afkappunten werden berekend door gebruik te maken van de mMRC kortademigheids-graad als referentiepunt. De hoogste overeenkomst tussen een mMRC van  $\geq 2$  punten is gevonden bij het toepassen van een CAT-cut-point van 18 punten, CCQ-punt van 1,9 punten en SGRQ-punt van 46,0 punten. Toepassen

van deze nieuw afgeleide afkapwaarden maakt het mogelijk om de ziektelast van de patiënt met COPD objectief te beoordelen. Aangezien ongeveer een derde van de patiënten in GOLD-groepen B/D opnieuw worden ingedeeld bij GOLD-groepen A/C bij de toepassing van de nieuwe afkappunten, zal het ook de behandeling van individuele patiënten beïnvloeden. Dit geldt ook voor het ontwerp en de interpretatie van klinische studies.

In **hoofdstuk 9** wordt een algemene discussie gegeven van de bevindingen en beperkingen van het huidige proefschrift. Over het algemeen laat het proefschrift zien dat patiënten met COPD lijden aan een verlaagde gezondheidsstatus en dat er in alle zorglijnen een aanzienlijke ziektelast aanwezig is. Verder is beschreven dat de evaluatie van gezondheidsstatus en behandeling voor patiënten met COPD in zijn huidige vorm niet wordt uitgevoerd om optimale geïndividualiseerde zorg te bieden. In dit hoofdstuk worden ook de benodigdheden voor een adequate classificatie van patiënten met COPD opgesomd, om ervoor te zorgen dat er een passende behandeling kan worden gegeven, zoals het inventariseren van de systemische effecten en de ziektelast. Er wordt voorgesteld om te richten op een gedetailleerde karakterisering van personen met COPD, waarin de voorgestelde afkappunten een meer uniforme indeling kunnen geven in de GOLD-kwadranten. Ook worden aanbevelingen voor toekomstig onderzoek gedaan. Een voorbeeld hiervan is de noodzaak om interventies en programma's van de gezondheidszorg goed te evalueren, met betrouwbare MCIDs.

